



Universidad de Valladolid



PROGRAMA DE DOCTORADO EN INVESTIGACION EN CIENCIAS DE LA SALUD

FACULTAD DE MEDICINA

TESIS DOCTORAL:

"Evaluación nutricional de la enfermedad de Alzheimer
en el momento del diagnóstico: valor pronóstico
y estudio de factores asociados a desnutrición".

Presentada por **María Andrés Calvo** para optar al grado de
Doctora por la **Universidad de Valladolid**

Dirigida por:
Miguel Ángel Tola Arribas

Valladolid 2017

2017

por María Andrés Calvo.

Todos los derechos reservados.

Facultad de Medicina.
Escuela de Doctorado de la Universidad de Valladolid.
Doctorado en Investigación en Ciencias de la Salud.



Agradecimientos:

A mi director de tesis, Miguel Ángel Tola. Sin tu implicación y tu esfuerzo nunca habría sido posible este proyecto. El trabajo extra que supone tras el día a día corregir a un doctorando no tiene precio, sobre todo cuando lo hace alguien que tiene como insignia un trabajo perfecto.

A mi tutor, Jose Luis Pérez-Castrillón. Por tu ayuda desinteresada y tu ejemplo de humildad y constancia en el trabajo. Un modelo a imitar como médico y como persona.

A Elena Izquierdo Delgado. Creo que poca gente puede presumir de tener a su lado a la amiga y compañera ideal. Muchas gracias por tu ayuda incondicional en todos los aspectos imaginables. Nuestras circunstancias nunca han sido precisamente las mejores como internistas, pero al final ni el ébola ha podido con nosotras.

A Marta González Rozas, mi residente mayor durante y después de la residencia. Eres un ejemplo de mujer trabajadora, médico emprendedora y genio humilde. Tus consejos, tus ánimos y tu serenidad te

han convertido en un maestro Yoda para mí. Espero que la vida te agradezca tu dedicación como te mereces.

A Fer. Tienes el efecto de hacer las cargas más ligeras y relativizar las situaciones más complicadas, además de hacerme disfrutar con las cosas más sencillas. Es una suerte tener al aliado perfecto a mi lado.

A mis padres, a mi hermana Rebeca y a mi tía Raquel. Porque tu familia cree en ti contra viento y marea y sufren y celebran contigo cada momento. Sencillamente gracias.

A Maite y Sandra. Cuántos ratos desquitándonos de lo duro del día y haciendo planes para disfrutar de lo verdaderamente importante.

Y a mis amigas "de promoción". Mis CDP que están en lo bueno y en lo malo, en las juergas y en las despedidas, en la rutina y en las nuevas etapas que nos van llegando. Quien tiene un amigo tiene un tesoro y yo espero conservarlo mucho tiempo.



TESIS DOCTORAL:



"Evaluación nutricional de la enfermedad de Alzheimer en el momento del diagnóstico: valor pronóstico y estudio de factores asociados a desnutrición".



ÍNDICES

ÍNDICE DE CONTENIDO

ÍNDICE DE TABLAS

ÍNDICE DE FIGURAS

ÍNDICE DE ANEXOS



CONTENIDO

CAPITULO 1

CAPITULO 2

CAPITULO 3

CAPITULO 4

CAPITULO 5

CAPITULO 6



ANEXOS



ABREVIATURAS



BIBLIOGRAFÍA



ÍNDICE

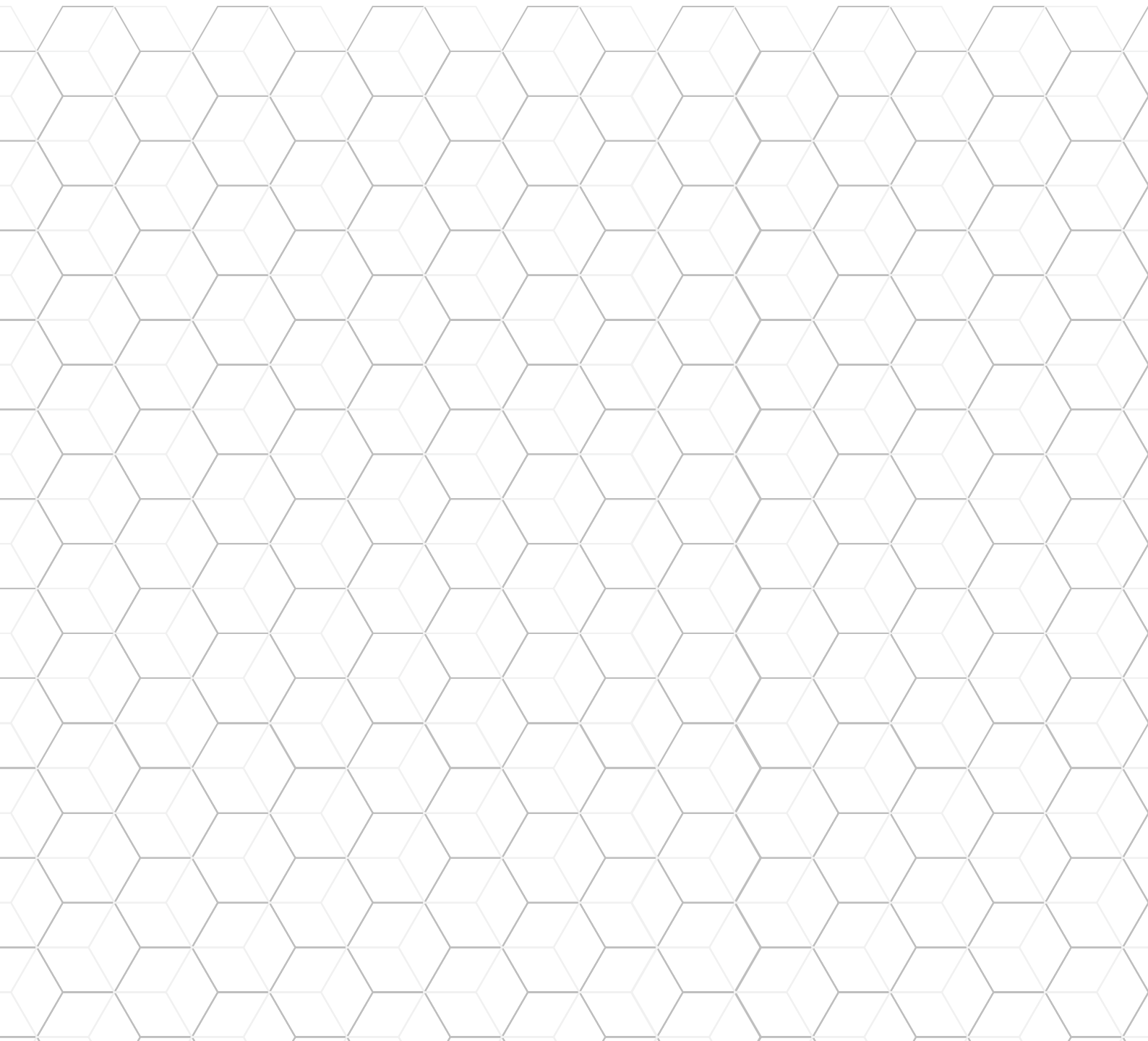
ÍNDICE DE CONTENIDO

ÍNDICE DE TABLAS

ÍNDICE DE FIGURAS

ÍNDICE DE ANEXOS

ÍNDICE DE CONTENIDO



CAPITULO 1 INTRODUCCIÓN	29
1.1 EL ENVEJECIMIENTO CEREBRAL FISIOLÓGICO	31
1.1.1 Definición	31
1.1.2 Bases moleculares del envejecimiento	31
1.1.3 Cambios en la biología y anatomía cerebrales debidos al envejecimiento	32
1.1.4 Modelo integrado de envejecimiento	34
1.2 NUTRICIÓN Y ENFERMEDAD DE ALZHEIMER	34
1.2.1 Estudios epidemiológicos que relacionan demencia y EA con pérdida de peso	34
1.2.2 MNA como instrumento de evaluación de la EA	37
1.2.3 Prevalencia de la malnutrición y del riesgo de malnutrición en el paciente anciano y con EA	39
1.2.4 Factores que influyen en el estatus nutricional del individuo:	42
1.3 EVOLUCIÓN DE LOS CRITERIOS DIAGNÓSTICOS DE LA EA	51
1.4 INSTRUMENTOS PARA EL ESTUDIO DE LA EA	53
1.4.1 Abordaje inicial de los trastornos cognitivos y las demencias en las consultas de Atención Primaria	53
1.4.2 Diagnóstico de demencia en las consultas generales de Neurología	55
1.4.3 Test de evaluación neuropsicológica empleados en la investigación	57
1.5 EA PRODRÓMICA	76
1.5.1 Concepto de la EAp	76
1.5.2 Características clínicas de la EAp	77
1.5.3 Marcadores biológicos que muestran un mayor riesgo de evolución de DCL a demencia	78
CAPITULO 2 JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS	85
2.1 JUSTIFICACIÓN	87
2.2 OBJETIVOS	88
CAPITULO 3 METODOLOGÍA	89
3.1 DISEÑO DEL ESTUDIO	91
3.2 POBLACIÓN DEL ESTUDIO	91
3.2.1 Fuente de pacientes	91
3.2.2 Criterios de inclusión	91
3.3 FASES DEL ESTUDIO	92
Fase 1: Cribado de pacientes para el estudio DEMDIAG	92
Fase 2: Protocolo de evaluación por el equipo investigador en el momento del diagnóstico. Visita basal: DEMDIAG 1	94
Fase 3: Protocolo de la segunda evaluación investigador a los 18 meses: DEMDIAG 2.	102

3.4 CRITERIOS DIAGNÓSTICOS DE LA EA	103
3.5 CRITERIO DE PROGRESIÓN DE LA EA	103
3.6 ANÁLISIS ESTADÍSTICO	104
3.6.1 Gestión de datos	104
3.6.2 Análisis de datos y pruebas estadísticas	104
3.7 ASPECTOS ÉTICOS	105

CAPITULO 4 RESULTADOS **107**

4.1 CURSO DEL ESTUDIO Y PÉRDIDAS	109
4.2 CARACTERÍSTICAS DE LA POBLACIÓN ESTUDIADA EN LA EVALUACIÓN BASAL	111
4.2.1 Características sociodemográficas, hábitos y antecedentes en la evaluación basal	111
4.2.2 Detección y características clínicas de la EA en la evaluación basal	116
4.2.3 Características sociodemográficas y clínicas según el estado nutricional en la evaluación basal	124
4.2.4 Análisis de las pérdidas en la población inicial	129
4.2.5 Puntuaciones DEMDIAG 1 y DEMDIAG 2 en sujetos con las dos evaluaciones	131
4.2.6 Diferencias evolutivas entre nutrición normal y desnutrición o riesgo de desnutrición	131
4.2.7 Puntuaciones basales según evolución	137
4.2.8 Análisis de los factores de riesgo de desnutrición y empeoramiento del CDR-SOB en la evaluación basal	140
4.3 FORTALEZAS Y DEBILIDADES DEL ESTUDIO	143
4.3.1 Fortalezas principales	143
4.3.2 Debilidades	143

CAPITULO 5 DISCUSIÓN **145**

5.1 CARACTERÍSTICAS SOCIODEMGRÁFICAS, HÁBITOS Y ANTECEDENTES	147
5.1.1 Sexo	147
5.1.2 Edad	147
5.1.3 Tipo de convivencia	148
5.1.4 Nivel educativo	148
5.1.5 Estado Civil	150
5.1.6 Actividad laboral	150
5.2 DETECCIÓN Y CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS EN EL ESTUDIO DEMDIAG	151
5.2.1 Edad de inicio de los síntomas	151
5.2.2 Retraso entre los primeros síntomas y el diagnóstico	151
5.2.3 Síntoma principal de consulta	151
5.2.4 Evaluación cognitiva, funcional y conductual en la evaluación DEMDIAG basal	152
5.2.5 Prevalencia del alelo ApoE ϵ 4+	154
5.2.6 Prevalencia de alteraciones nutricionales en la EA	154

5.3 ANÁLISIS SEGÚN EL ESTADO NUTRICIONAL EN LA EVALUACIÓN BASAL DEL ESTUDIO DEMDIAG	158
5.3.1 Parámetros sociodemográficos	158
5.3.2 IMC	159
5.3.3 Estudio Analítico	159
5.3.4 Valoración cognitiva	160
5.3.5 Valoración funcional	161
5.3.6 Valoración neuropsiquiátrica	161
5.3.7 Carga del cuidador	162
5.3.8 Severidad de la EA	163
5.3.9 Conclusión	163
5.4 DIFERENCIAS EN LA EVOLUCIÓN DE LA EA ENTRE PACIENTES CON NUTRICIÓN NORMAL Y ESTADO NUTRICIONAL ALTERADO	164
5.4.1 Evolución del deterioro cognitivo	164
5.4.2 Evolución de la situación funcional	165
5.4.3 Evolución de la sintomatología psiquiátrica	165
5.4.4 Evolución de la carga del cuidador	165
5.4.5 Evolución de la severidad de la EA	166
5.4.6 Evolución del estado nutricional	167
5.4.7 Conclusión	168
5.5 PUNTUACIONES BASEALES SEGÚN LA EVOLUCIÓN EL CDR EN LOS PACIENTES REEVALUADOS A LOS 18 MESES	168
5.5.1 Situación nutricional basal	168
5.5.2 Factores cognitivos, conductuales, genética y funcionalidad	169
5.6 ANÁLISIS DE LOS FACTORES DE RIESGO INDEPENDIENTES DE DESNUTRICIÓN EN LA EVALUACIÓN BASAL	170
5.7 ANÁLISIS DE FACTORES DE RIESGO DE EMPEORAMIENTO (CDR-SOB>2.5 A LOS 18 MESES)	171
CAPITULO 6 CONCLUSIONES	173

ÍNDICE DE TABLAS

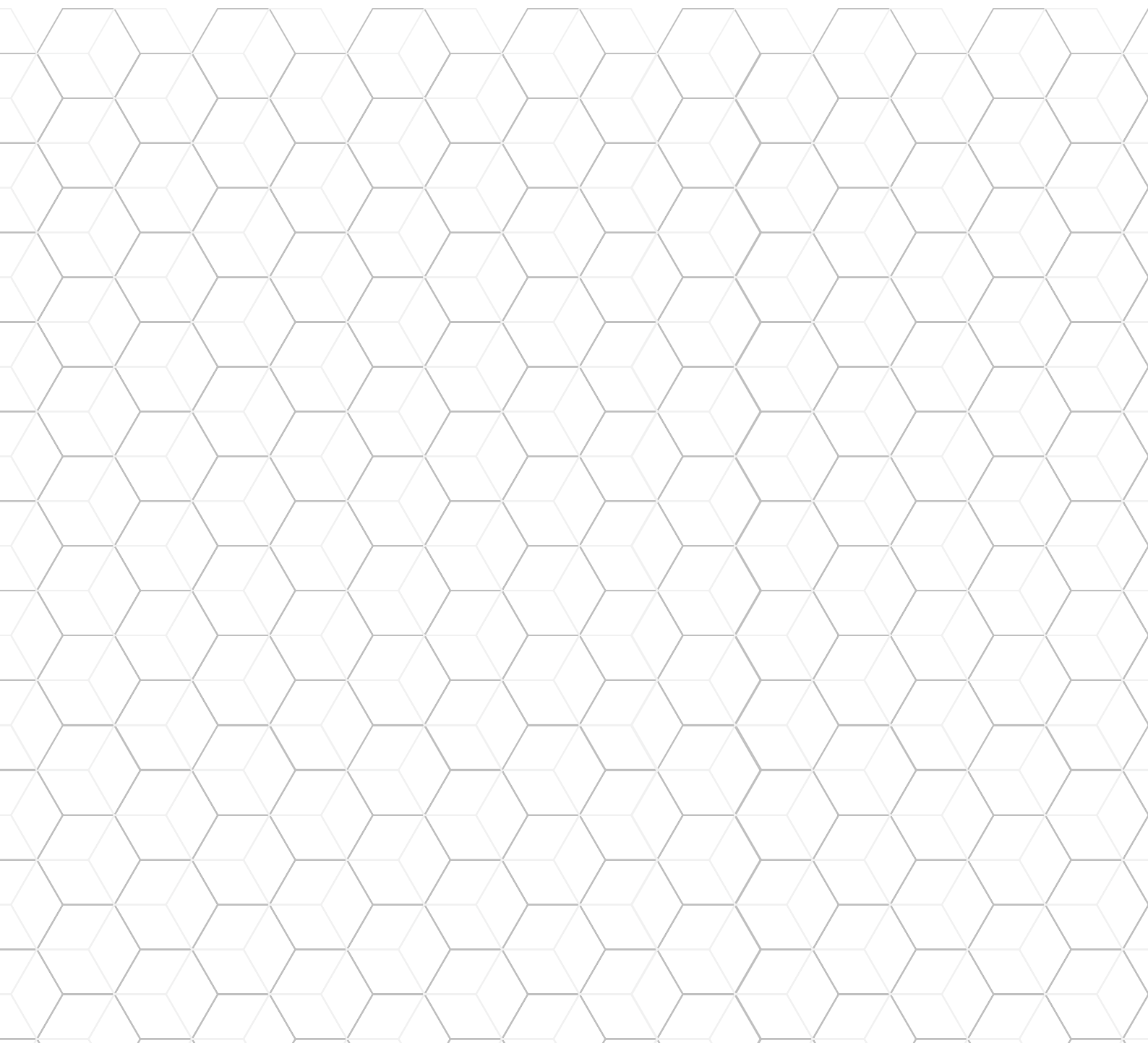


TABLA 1-1: ESTUDIOS SOBRE PREVALENCIA DE MALNUTRICIÓN EN EL ANCIANO	40
TABLA 1-2: ESTUDIOS DE PREVALENCIA DE MALNUTRICIÓN EN PACIENTES CON EA EN LA COMUNIDAD	41
TABLA 1-3: ESTUDIOS SOBRE EL IMPACTO DE LOS MICRONUTRIENTES EN EL DETERIORO COGNITIVO	50
TABLA 1-4: TEST REALIZADOS EN EL ESTUDIO DEMDIAG	56
TABLA 1-5: CRITERIOS DIAGNÓSTICOS DE EA PRODRÓMICA O DCL TIPO EA SEGÚN DUBOIS	77
TABLA 3-1: CRITERIOS DE SELECCIÓN EN EL ESTUDIO DEMDIAG	92
TABLA 3-2: PRUEBAS COMPLEMENTARIAS DE CRIBADO EN EL ESTUDIO DEMDIAG	93
TABLA 3-3: ESCALA DE SCHELTENS	93
TABLA 3-4: VARIABLES EPIDEMIOLÓGICAS	95
TABLA 3-5: VARIABLES CLÍNICAS	96
TABLA 3-6: VALORACIÓN NEUROLÓGICA	99
TABLA 3-7: TEST REALIZADOS EN DEMDIAG 1	100
TABLA 3-8: MOTIVOS DE LA PÉRDIDA DE SEGUIMIENTO	103
TABLA 4-1: PRUEBAS DE NORMALIDAD DE LAS VARIABLES	110
TABLA 4-2: DISTRIBUCIÓN DEL SEXO EN LA POBLACIÓN COMPLETA DEMDIAG	111
TABLA 4-3: EDAD EN LA POBLACIÓN TOTAL DEMDIAG	111
TABLA 4-4: ÁMBITO DE RESIDENCIA EN POBLACIÓN TOTAL DEMDIAG	112
TABLA 4-5: ESTADO CIVIL DE LA POBLACIÓN TOTAL DEMDIAG	112
TABLA 4-6: NIVEL DE ESTUDIOS EN LA POBLACIÓN TOTAL DEMDIAG	113
TABLA 4-7: AÑOS DE ESCOLARIDAD EN LA POBLACIÓN TOTAL DEMDIAG	113
TABLA 4-8: ACTIVIDAD LABORAL EN POBLACIÓN DEMDIAG	114
TABLA 4-9: ACTIVIDAD LABORAL ACTUAL EN LA POBLACIÓN DEMDIAG	114
TABLA 4-10: HÁBITOS DE VIDA EN POBLACIÓN DEMDIAG	115
TABLA 4-11: ANTECEDENTES MÉDICOS EN POBLACIÓN DEMDIAG	116
TABLA 4-12: RETRASO EN LA DETECCIÓN DE LA EA	116
TABLA 4-13: SÍNTOMA PRINCIPAL DE CONSULTA Y FRECUENCIA DE PRESENTACIÓN	117
TABLA 4-14: MMSE EN DEMDIAG 1 Y 2	118
TABLA 4-15: CAMCOG EN DEMDIAG 1 Y 2	118
TABLA 4-16: RDRS-2 EN DEMDIAG 1 Y 2	119
TABLA 4-17: NPI-Q EN DEMDIAG 1 Y 2	120

TABLA 4-18: ZARIT EN DEMDIAG 1 Y 2	120
TABLA 4-19: CDR SEGÚN ALGORITMO EN DEMIAG 1 Y 2	120
TABLA 4-20: CDR-SOB EN DEMDIAG 1 Y 2	121
TABLA 4-21: GDS EN DEMDIAG 1 Y 2	122
TABLA 4-22: MNA EN DEMDIAG 1 Y 2	122
TABLA 4-23: IMC EN DEMDIAG 1 Y 2	123
TABLA 4-24: PARÁMETROS ANALÍTICOS EN DEMDIAG 1 Y 2	123
TABLA 4-25: GENOTIPO APOE	124
TABLA 4-26: CARACTERÍSTICAS SOCIODEMOGRÁFICAS Y CLÍNICAS SEGÚN EL ESTADO NUTRICIONAL	125
TABLA 4-27: ANÁLISIS SOCIODEMOGRÁFICO DE LAS PÉRDIDAS	129
TABLA 4-28: VALORACIÓN NUTRICIONAL DE LAS PÉRDIDAS	130
TABLA 4-29: EVALUACIÓN CLÍNICA DE LAS PÉRDIDAS	130
TABLA 4-32: EVOLUCIÓN DEL CDR Y CDR-SOB EN EAP (N=47) ESTRATIFICADA POR ESTADO NUTRICIONAL	136
TABLA 4-33: EVOLUCIÓN DEL CDR Y CDR-SOB EN EAD (N=94) ESTRATIFICADA POR ESTADO NUTRICIONAL	136
TABLA 4-34: EVOLUCIÓN DEL CDR Y CDR-SOB EN EAP Y EAD (N=141) ESTRATIFICADAS POR ESTADO NUTRICIONAL	136
TABLA 4-35: PUNTUACIONES BASALES SEGÚN EVOLUCIÓN (N=141)	139
TABLA 4-36: CREACIÓN DE VARIABLES DICOTÓMICAS EN FUNCIÓN DEL VALOR DE LA MEDIANA DE LOS EVALUADOS	140
TABLA 4-37: OR CRUDAS Y AJUSTADAS PARA DESNUTRICIÓN Y EMPEORAMIENTO DEL CDR-SOB > 2.5	141
TABLA 5-1: ANALFABETISMO EN ESPAÑA, AÑO 2009	149

ÍNDICE DE FIGURAS

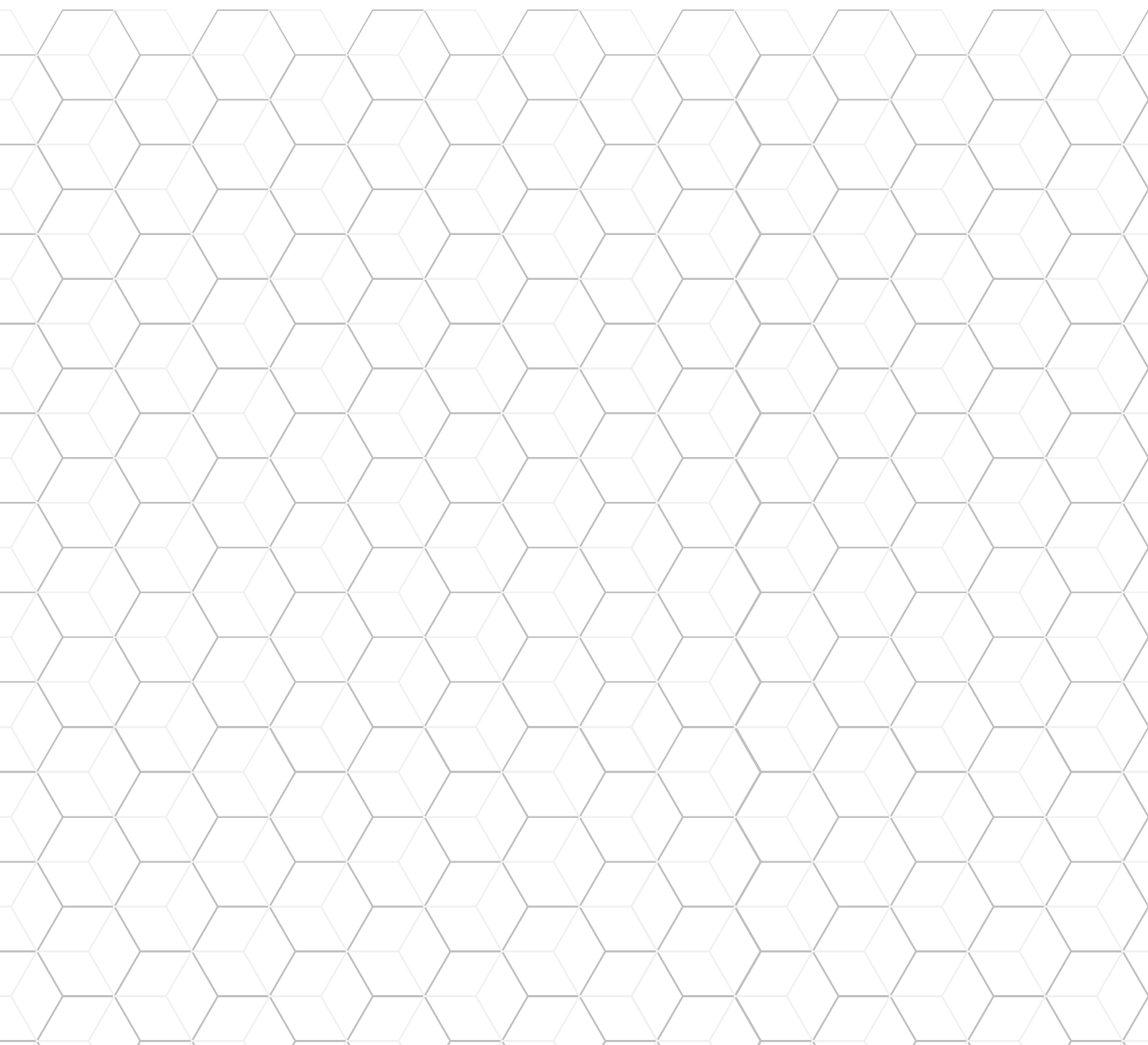
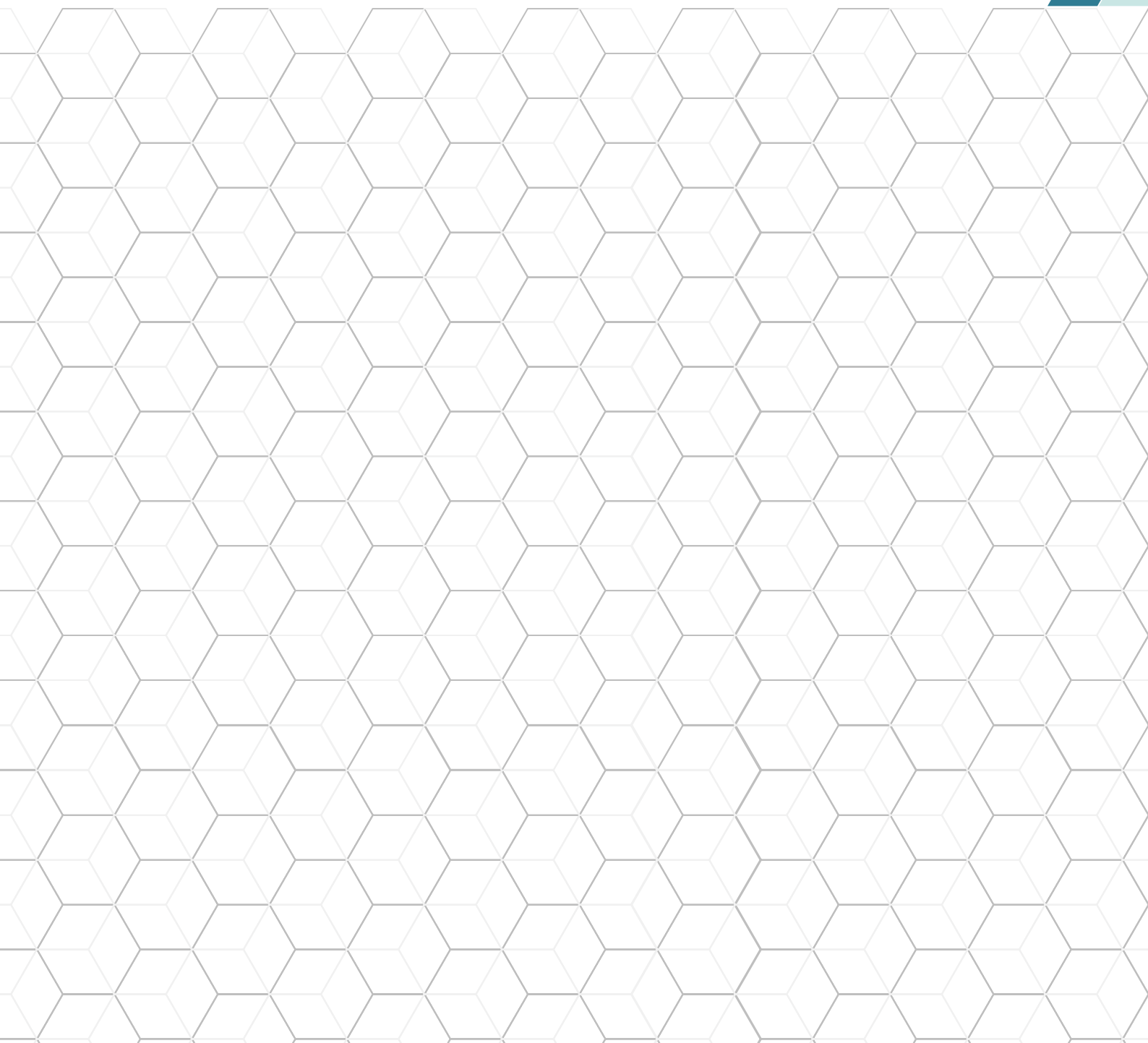


FIGURA 1-1: MINI NUTRITIONAL ASSESMENT TEST	42
FIGURA 1-2: MINI-MENTAL STATE EXAMINATION, MMSE	64
FIGURA 1-3: CUESTIONARIO CAMCOG	65
FIGURA 1-4: ESCALA DE EVALUACIÓN RÁPIDA DE LA DISCAPACIDAD, RDRS-2	69
FIGURA 1-5: ESCALA NPI-Q (VÉASE EN LA PÁGINA SIGUIENTE).	71
FIGURA 1-6: THE WASHINGTON UNIVERSITY CLINICAL DEMENTIA RATING, CDR	75
FIGURA 1-7: ESCALA GLOBAL DE DETERIORO DE RESBERG, GDS	76
FIGURA 1-8: ESCALA DE CARGA DEL CUIDADOR (CAREGIVER BURDEN)	78
FIGURA 1-9: MODELO DINÁMICO DE BIOMARCADORES DE LA EA	84
FIGURA 4-1: RDRS-2 Y DESNUTRICIÓN	131
FIGURA 4-2: NPI GRAVEDAD Y DESNUTRICIÓN	132
FIGURA 4-3: NPI ESTRÉS Y DESNUTRICIÓN	132
FIGURA 4-4: CDR-SOB Y DESNUTRICIÓN	132
FIGURA 4-5: DIFERENCIAS EVOLUTIVAS EN EL CDR ENTRE NUTRICIÓN NORMAL Y ALTERADA	138
FIGURA 4-6: DIFERENCIAS EVOLUTIVAS EN EL CDR-SOB ENTRE NUTRICIÓN NORMAL Y ALTERADA	138
FIGURA 4-7: DIFERENCIAS EVOLUTIVAS EN MNA ENTRE NUTRICIÓN NORMAL Y ALTERADA	138
FIGURA 4-8: DIFERENCIAS EVOLUTIVAS EN MMSE ENTRE NUTRICIÓN NORMAL Y ALTERADA	139
FIGURA 4-9: DIFERENCIAS EVOLUTIVAS EN CAMCOG-R ENTRE NUTRICIÓN NORMAL Y ALTERADA	139
FIGURA 4-10: DIFERENCIAS EVOLUTIVAS EN ZARIT ENTRE NUTRICIÓN NORMAL Y ALTERADA	139
FIGURA 4-11: PUNTUACIÓN BASAL DEL MNA SEGÚN LA EVOLUCIÓN DEL CDR-SOB	141
FIGURA 4-12: PACIENTES CON MNA NORMAL O ALTERADO...	142
FIGURA 4-13: PUNTUACIÓN BASAL DEL IMC SEGÚN LA EVOLUCIÓN DEL CDR-SOB	142

ÍNDICE DE ANEXOS



ANEXO 1: CRITERIOS NINCDS-ADRDA PARA EL DIAGNÓSTICO DE LA EA	179
ANEXO 2: CRITERIOS DIAGNÓSTICOS DE EA PROPUESTOS POR DUBOIS EN 2007	181
ANEXO 3: CRITERIOS NIA-AA 2011 PARA DEMENCIA POR CUALQUIER CAUSA. CRITERIOS CLÍNICOS CENTRALES	182
ANEXO 4: CRITERIOS NIA-AA 2011 DE DEMENCIA POR EA O DEBIDA A EA POSIBLE Y PROBABLE	183
ANEXO 5: CATEGORÍAS DE LA EA SEGÚN LOS CRITERIOS NIA-AA	186
ANEXO 6: CRITERIOS IWG-2 PARA EA TÍPICA	187
ANEXO 7: CRITERIOS IWG-2 PARA EA ATÍPICA	188
ANEXO 8: CRITERIOS IWG-2 PARA EA MIXTA	189
ANEXO 9: CRITERIOS IWG-2 PARA LOS ESTADOS PRECLÍNICOS DE LA EA	190
ANEXO 10: CAMCOG COMPRESIÓN LECTORA	191
ANEXO 11: CAMCOG IMÁGENES PARA RECONOCIMIENTO	192
ANEXO 12: CAMCOG IMÁGENES DESDE ÁNGULO INUSUAL	195
ANEXO 13: CAMCOG OBJETOS PARA NOMBRAR	198
ANEXO 14: CAMCOG PERSONAJES FAMOSOS	201
ANEXO 15: CAMCOG RAZONAMIENTO VISUAL	203
ANEXO 16: CONSENTIMIENTO INFORMADO	206
ANEXO 17: HOJA INFORMATIVA DEL ESTUDIO PARA PACIENTES	207
ANEXO 18: HOJA DE RECOGIDA DE DATOS	208
ANEXO 19: ACEPTACIÓN POR EL COMITÉ ÉTICO DEL HURH	218



CONTENIDO

CAPITULO 1

CAPITULO 2

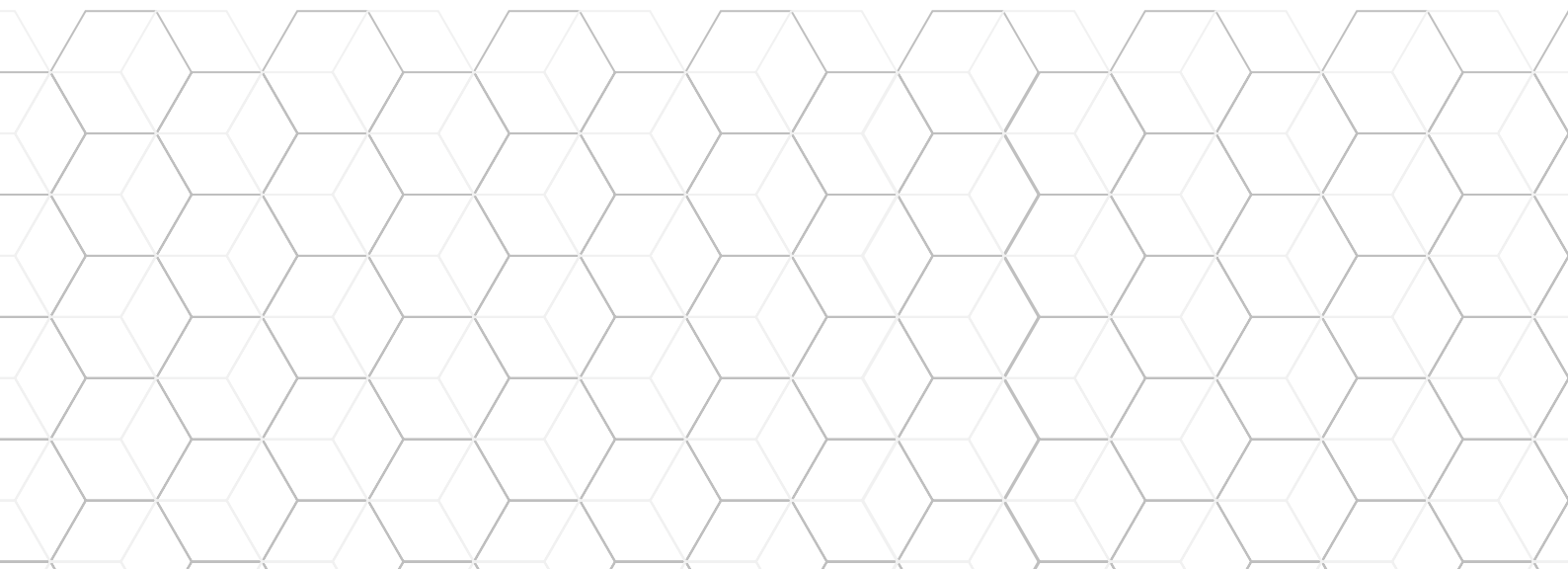
CAPITULO 3

CAPITULO 4

CAPITULO 5

CAPITULO 6

CAPITULO 1 INTRODUCCIÓN



1.1 EL ENVEJECIMIENTO CEREBRAL FISIOLÓGICO

1.1.1 Definición

El concepto de envejecimiento puede abordarse desde múltiples puntos de vista. Puede describirse como un proceso degenerativo multiorgánico bajo el efecto de factores genéticos y ambientales; entenderse como suma de síntomas de enfermedades de aparición tardía o bien como un conjunto de trastornos moleculares que predispone a determinadas enfermedades¹.

Los resultados de las observaciones en numerosos estudios permiten explicar a nivel molecular los sucesos que derivan en la pérdida de la capacidad cognitiva del individuo envejecido de manera fisiológica, y cómo la alteración de estos procesos resulta en demencia, como es el caso de la enfermedad de Alzheimer (EA). Se pasa resumir los principales factores que protagonizan estos cambios.

1.1.2 Bases moleculares del envejecimiento

- **ESTRÉS OXIDATIVO**

Según la teoría del estrés oxidativo, el papel primordial en el envejecimiento lo juegan los denominados radicales libres o especies reactivas de oxígeno (ERO). Son productos normales del metabolismo celular que, en determinadas condiciones, pueden ejercer su acción de oxidación sobre proteínas, enzimas, lípidos, ADN y glúcidos e hidratos de carbono²⁻⁴.

Según algunas de las teorías más destacadas sobre el envejecimiento, las ERO y el estrés oxidativo desempeñan un papel esencial en la patogenia de numerosas enfermedades neurodegenerativas, entre ellas la EA, cuya fisiopatología está relacionada con la oxidación de las proteínas, la peroxidación lipídica y los depósitos de proteína beta amiloide (β A). Además el cerebro emplea un 20% más de oxígeno que otros tejidos y esto incrementa la exposición a los ERO. Como repercusión práctica de este hallazgo se intenta emplear compuestos antioxidantes como protectores frente al estrés oxidativo y la toxicidad β A⁵

La regulación del estrés oxidativo es otro de los aspectos complejos de esta teoría. Uno de sus reguladores parece ser la cantidad de calorías incluidas en la dieta^{6,7}. Una restricción calórica disminuye el grado de oxidación en el tejido cerebral y por lo tanto el número de ERO y el daño tisular que éstas ejercen⁷. Además, con el envejecimiento celular las señales apoptóticas desencadenan un incremento de liberación de las ERO a nivel hipocampal que origina un mayor nivel de ERO y estrés oxidativo que en tejidos jóvenes⁸.

- **LOS TELÓMEROS Y SU ACORTAMIENTO**

La segunda teoría emergente que explica el envejecimiento parte de la importancia de los telómeros en la estabilidad cromosómica⁹⁻¹¹. Son estructuras de ADN compuestas por repeticiones de bases en el extremo de los cromosomas. En cada ciclo replicativo, los telómeros se acortan a causa de un problema intrínseco de la replicación de los extremos de las secuencias de ADN lineales, algo que ocurre de manera natural. Este acortamiento

progresivo determina en un momento concreto la muerte celular por apoptosis. Frente al acortamiento telomérico de las repeticiones actúa la enzima telomerasa, ribonucleoproteína con actividad de transcriptasa inversa que añade repeticiones de bases en el extremo de los cromosomas, impidiendo el acortamiento cromosómico. Se cree que si se lograra combatir el acortamiento telomérico se podría frenar el proceso de envejecimiento. También hay trabajos que buscan emplear los telómeros como marcadores, como por ejemplo los que asocian la longitud de los telómeros en linfocitos T como marcador de deterioro cognitivo leve y demencia tipo EA en pacientes con síndrome de Down¹².

- **EL PAPEL DEL ÓXIDO NÍTRICO (NO) EN EL ENVEJECIMIENTO FISIOLÓGICO**

NO es un neurotransmisor que en el hipotálamo está implicado en los procesos de aprendizaje y memoria. Es sintetizado a partir del aminoácido L-arginina por la enzima óxido nítrico sintetasa.

La investigación en el campo de las sinapsis permite explicar la plasticidad cerebral en los procesos de aprendizaje y memoria a través de dos mecanismos: LTP "*Long-term potentiation*" un tipo de plasticidad homosináptica y LTD "*Long-term depression*" un tipo de plasticidad heterosináptica. La vía de NO-cGMP está implicada en la inducción a nivel del hipocampo de LTP y LTD que son los mecanismos principalmente implicados en la memoria y el aprendizaje a nivel del hipocampo¹³. Se ha constatado que los niveles de NO disminuyen con la edad¹³.

El déficit de la síntesis de NO en el hipocampo tiene una de sus manifestaciones clínicas en la EA. Este déficit provoca una disfunción de la vasodilatación cerebral que disminuye el flujo sanguíneo; por otro lado los depósitos de β A inhiben la síntesis de NO y la inducción de LTP y por último produce una alteración de las sinapsis neuronales responsables de los procesos de memoria y aprendizaje. Con el mismo razonamiento se ha propuesto que la L-arginina precursora de NO y otras moléculas que puedan aumentar su síntesis podrían tener efectos terapéuticos en la evolución de enfermedades neurodegenerativas como la EA¹³.

1.1.3 Cambios en la biología y anatomía cerebrales debidos al envejecimiento

A continuación se exponen los principales cambios morfológicos de las estructuras cerebrales con el envejecimiento, las modificaciones de las sinapsis, el papel que juegan en ello componentes como las proteínas del shock térmico ("*heat shock proteins*" HSPs), el calcio y la regulación génica en la senectud.

- **CAMBIOS MORFOLÓGICOS ASOCIADOS A LA EDAD**

Desde el punto de vista macroscópico en el individuo humano se ha constatado con el paso de los años una pérdida de un 5% del volumen cerebral total cada década a partir de los 40 años. Es una pérdida relativamente uniforme en la sustancia blanca pero en la sustancia gris afecta fundamentalmente a las regiones frontal, cortical parietal y estriatum y en menor medida a la corteza temporal, vermis cerebeloso e hipocampo siendo la menos afectada la corteza occipital.

Desde el punto de vista microscópico se forman ovillos neurofibrilares y placas seniles cuya severidad aumenta con la edad y en condiciones patológicas como la EA, con

especial predilección por determinadas áreas cerebrales como el hipocampo y la corteza prefrontal. También se encuentran en la corteza temporal, amígdala y núcleo basal de Meynert. Ambos elementos producen destrucción neuronal y disfunción sináptica. Las placas seniles y los ovillos neurofibrilares son los dos tipos de lesiones cerebrales que definen histopatológicamente la EA. Las placas seniles son depósitos extracelulares compuestos principalmente por el péptido β A, un producto derivado del catabolismo de la proteína precursora de amiloide (APP). Los ovillos neurofibrilares en cambio, son depósitos intraneuronales compuestos de la proteína asociada a microtúbulos τ anormalmente plegada e hiperfosforilada¹.

- **SINAPSIS Y ENVEJECIMIENTO**

El número y tamaño de las sinapsis cambia con el paso de los años y en función de cada área cerebral. En aquellas zonas en las que disminuyen en número se produce un aumento compensador de su tamaño. En las enfermedades neurodegenerativas como la EA esta pérdida es mucho mayor.

Así mismo, las alteraciones sinápticas unidas a señales de transducción anómalas parecen ser fundamentales en la patogenia de las enfermedades neurodegenerativas. El depósito de β A en las terminales sinápticas altera la funcionalidad de las ATPasas y los transportadores de glucosa y glutamato. Su depósito intracelular también altera la funcionalidad de las mitocondrias, provoca un mayor estrés oxidativo, activa la cascada de las caspasas y altera la homeostasis del calcio.

- **PROTEÍNAS DEL SHOCK TÉRMICO**

La adaptación celular al envejecimiento está mediada en parte por las HSPs. Son un conjunto de moléculas ubicuas que controlan la conformación estructural y transporte de las proteínas, regulan la apoptosis y los fenómenos inflamatorios. Se activan de manera positiva por el ejercicio físico e intelectual, la dieta con restricción calórica y niveles bajos de LDL-colesterol.

La acumulación de depósitos patológicos de proteínas anómalas se ha considerado la base de algunas de las enfermedades neurodegenerativas y se considera un fallo de la función de las HSPs. En concreto las HSP 70 y HSP 72 se aíslan en los astrocitos, oligodendroglía y microglía de varias enfermedades neurodegenerativas y su presencia explicaría un intento de evitar la formación de β A y fosforilación de tau en patologías como la EA.

- **HOMEOSTASIS DEL CALCIO Y ENVEJECIMIENTO**

El ión Ca^{++} juega un papel primordial en la señalización de diversas funciones celulares, entre ellas la regulación de la expresión génica, excitabilidad de las membranas, transmisión sináptica y apoptosis. Con la edad hay un descenso de los receptores de NMDA necesarios para la entrada de Ca^{++} en las células, que se detecta en el hipocampo y el córtex frontal¹⁴, lo cual está relacionado con el deterioro de la memoria.

- **EXPRESIÓN GÉNICA Y ENVEJECIMIENTO**

En este contexto hay un grupo de genes especialmente relevantes en la plasticidad cerebral, son los genes de expresión inmediata (*immediate early genes*, IEG)¹⁴⁻¹⁶. Su expresión se induce de manera inmediata ante un estímulo sin la necesidad de sintetizar para ello una nueva proteína. Están implicados en el desarrollo cerebral y el aprendizaje.

Codifican factores de transcripción, proteínas del citoesqueleto, factores de crecimiento y enzimas. Los IEG cuya expresión está incrementada con la edad son los relacionados con la liberación de Ca^{++} intracelular y la inflamación y están involucrados en la creación de placas seniles y la activación de precursores amiloides de proteína βA en las enfermedades neurodegenerativas como la EA. Los genes cuya expresión está reducida son los implicados en la sinaptogénesis y los procesos metabólicos energéticos lo cual explicaría el deterioro cognitivo y la alteración de la memoria.

Otro IEG relacionado con el envejecimiento cerebral es el gen que codifica la apolipoproteína E (*ApoE*). La ApoE tiene cuatro alelos. De ellos la isoforma ApoE4+ se asocia con un menor rendimiento cognitivo y constituye un factor de riesgo para la EA y una menor recuperación tras eventos como el trauma y el ictus. La isoforma ApoE2+ sin embargo está sobreexpresada en centenarios lo cual refleja su papel protector en el envejecimiento fisiológico

1.1.4 Modelo integrado de envejecimiento

Como conclusión, el modelo que explica de manera global el envejecimiento podría ser el siguiente: el fallo del sistema energético celular por el deterioro mitocondrial, el desequilibrio en la homeostasis del Ca^{++} y la acción de las ERO provocan que las neuronas sean más sensibles al estrés oxidativo que acompaña a la neurodegeneración. Los niveles elevados de ERO y la pérdida de la capacidad compensadora frente a ellos también incrementan esta vulnerabilidad. La peroxidación lipídica actúa sobre las sinapsis acelerando la muerte neuronal. Paralelamente el acortamiento telomérico hace que la célula entre en senescencia de manera irreversible y los tripletes de bases sufren el daño oxidativo de las ERO que no puede ser reparado.

1.2 NUTRICIÓN Y ENFERMEDAD DE ALZHEIMER

1.2.1 Estudios epidemiológicos que relacionan demencia y EA con pérdida de peso

La pérdida de peso es un factor observado en la EA desde que Alois Alzheimer describió su primer paciente¹⁷. Puede llegar a detectarse hasta en un 40% de los casos, incluso de manera precoz antes de tener un diagnóstico definitivo de demencia¹⁸⁻²⁰. Hoy en día se reconoce como una característica más dentro del espectro clínico de la enfermedad²¹.

En 1982 el trabajo de Morgan et al.²² evidenció que en pacientes hospitalizados con demencia el peso era menor que en ancianos control tras examinar más de 1000 sujetos hospitalizados en una institución mental.

El hecho de que la pérdida de peso sea debido a la propia EA y no a otros factores se ha propuesto en distintos estudios. Como ejemplo Di Luca et al.²³ expusieron un estudio longitudinal en el que examinaron 81 pacientes con EA a lo largo de tres años, detectando una pérdida del 3% del peso inicial asociada de manera estadísticamente significativa

con una menor independencia para autoalimentarse. Esta pérdida de peso no se asociaba con la duración de la demencia ni con su grado de severidad, síntomas psiquiátricos ni fármacos. Por ello propusieron que la pérdida de peso es una consecuencia de la propia EA.

En relación con pérdida de peso asociada a la EA se han hallado evidencias de que en estos pacientes la pérdida de peso es más frecuente que en individuos sanos y que además es de mayor intensidad. La revisión de la literatura muestra el trabajo de White et al.²⁴ en el que se compararon 362 individuos con EA frente a 317 controles en un seguimiento a dos años y aproximadamente el doble de pacientes con EA experimentó un 5% de pérdida de peso corporal en comparación con los sujetos sanos. Por otro lado Cronin-Stubbs et al.²⁵ realizaron un estudio longitudinal durante cinco años evaluando a 467 individuos mayores de 65 años. Aquéllos con EA presentaron mayor pérdida de peso que los controles sanos, sin encontrarse relación entre la severidad de la demencia y la pérdida de peso.

Otra de las características que se ha intentado averiguar es si la severidad del deterioro cognitivo determina mayor pérdida de peso. En este punto los estudios son contradictorios. Mientras Cronin-Stubbs²⁵ no lo observaron, White et al.²⁶ sí describieron una asociación estadísticamente significativa entre pérdida de peso y un mayor deterioro cognitivo, demostrando además que la pérdida de peso es predictora de mayor mortalidad en los pacientes que la presentaron.

Ya se ha introducido el hecho de que la pérdida de peso puede preceder a los síntomas de demencia y podemos añadir que se acelera en el momento en el que ésta se diagnostica. Así se explica en algunos trabajos como el de Barrett-Connor et al.²⁰, y que corrobora Stewart et al.²⁷. Barrett-Connor et al. realizaron un estudio prospectivo durante 32 años, de un total de 1890 sujetos, al inicio sanos y en los que se detectaron 112 casos de demencia en los últimos años. El estudio mostró que la pérdida de peso había comenzado antes del síndrome clínico y que se aceleraba en el momento del diagnóstico.

En cuanto a la relación entre pérdida de peso y demencia, ésta se establece en los dos sentidos ya que hay evidencia científica suficiente para afirmar que la pérdida de peso es factor de riesgo para desarrollar demencia y para afirmar que la demencia es factor de riesgo para perder peso.

William et al.²⁸ diseñaron un estudio prospectivo para estudiar el IMC (índice de masa corporal) en sujetos demenciados no hospitalizados con edades comprendidas entre los 55-102 años, en total 448 individuos en tres años. Encontraron que en comparación con sujetos sanos, los pacientes tenían un menor IMC independientemente del tipo de demencia y de la severidad de ésta y que el IMC bajo no dependía de otras comorbilidades. De esta forma por el hecho de presentar demencia, los pacientes estarían en riesgo de un IMC bajo. Este hecho también fue corroborado por Wolf-Klein²⁹ et al que estudió 100 pacientes de manera prospectiva, 34 con EA y el resto sanos, comprobando tras un año de seguimiento que el 92% de los pacientes con EA presentaban pérdida de peso frente al 57% de pacientes no demenciados que presentaban aumento de peso.

Pei-Ning Wang et al.³⁰ investigaron en 2003 la pérdida de peso y el estado nutricional en pacientes con EA para valorar qué factores influían en ellos. Objetivaron un menor IMC en pacientes no demenciados. Así mismo observaron que la severidad de la demencia estaba asociada con mayor pérdida de peso, menor IMC y peores resultados en otras mediciones antropométricas como el perímetro braquial, el pliegue tricípital y los componentes de masa magra y grasa. Además, observaron que la EA era un factor de riesgo para la pérdida de peso de manera independiente a otros factores controlados.

Otro de los estudios de importante tamaño muestral fue el llevado a cabo por Buchman et al.³¹,

que tras un seguimiento de 5,5 años de un total de 980 ancianos, al inicio sin demencia, detectó 151 casos de EA y encontró que un bajo IMC se asociaba con un aumento del riesgo de EA. Concluyendo así que el descenso del IMC puede ser reflejo de la patogenia de la EA.

Algunos estudios epidemiológicos han observado que el sobrepeso y la obesidad, evaluadas mediante el IMC, pueden incrementar el riesgo de EA y otras demencias décadas después aunque hay resultados contradictorios³²⁻³⁶. Hay trabajos que han encontrado que en la edad media entre los 30-60 años tener sobrepeso y obesidad incrementa el riesgo de demencia en el futuro³⁷. Sin embargo, después de la edad media hay tendencia a la disminución del IMC y los datos sugieren que el descenso del IMC en esas épocas de la vida tiene un mayor riesgo de demencia que en aquéllos que mantienen el IMC o que presentan IMC normal^{33,38}. Además, presentar sobrepeso u obesidad está asociado con mayor deterioro cognitivo, atrofia cerebral, cambios en la sustancia blanca y alteraciones de la barrera hematoencefálica^{34,37,38}. Un estudio realizado en dos millones de personas sugiere que estar por debajo del peso ideal a cualquier edad desde los 40 años es un riesgo de demencia³⁵. Debido a la evolución del IMC a lo largo de la vida y su relación con la demencia todos estos datos son difíciles de interpretar.

La relación entre el nivel de adiposidad y la demencia es difícil de establecer³³. Se realizó un estudio longitudinal en mujeres suizas con un seguimiento de 37 años. Hubo un menor incremento de IMC entre los 38 y 70 años en mujeres que desarrollaron demencia comparado con aquéllas que no la desarrollaron. Tras los 70 años, el IMC descendió de manera similar en mujeres con y sin demencia. Además, la asociación entre la trayectoria del IMC y el riesgo de demencia se detectó que estaba influenciada de manera estadísticamente significativa por la presencia del alelo ApoE4+ de modo que el descenso de IMC en la vida media fue mayor en individuos con dicho alelo.

Los cambios en el IMC también parecen estar asociados con la progresión clínica de la demencia³⁸. Se ha realizado un estudio en pacientes con DCL y EA al inicio de los síntomas en el que se encontró que un IMC elevado (≥ 27.5 Kg/m²) estaba asociado a mayor deterioro cognitivo basal pero tenían una evolución clínica más lenta. Por otro lado, la pérdida de más de un 4% del peso se asociaba a mayor progresión clínica en un año. En otro trabajo, al analizar estos resultados para EA, se confirmó que en pacientes con IMC alto la situación cognitiva inicial era peor pero no se observó que implicara una progresión clínica mayor en función del IMC basal o el cambio de peso. Apoyando estos resultados se publicó otro estudio observacional de cohorte en el que no se observó descenso del IMC entre los pacientes con EA³⁹. Estos trabajos concuerdan con otros estudios que muestran que la pérdida de peso está asociada con el riesgo de EA y una progresión clínica más rápida del deterioro cognitivo^{31,40}. La influencia entre IMC y progresión clínica varía según el polimorfismo ApoE del individuo. En individuos sin el alelo ApoE4 un IMC alto estaba asociado con una evolución clínica más lenta que aquéllos con IMC moderado^{41,42}.

El mecanismo de la asociación entre IMC y EA puede estar relacionado con la función endocrina del tejido adiposo. Éste juega numerosos papeles en el envejecimiento cerebral y numerosas patologías incluyendo la demencia⁴³. El tejido adiposo produce y libera una gran cantidad de productos proinflamatorios y antiinflamatorios como las leptinas, adiponectinas, citoquinas, TNF α y IL6^{37,44}. Se baraja la hipótesis de que las citoquinas inflamatorias producidas en la edad media de la vida incrementan el riesgo de EA³⁷. Las adipocinas, leptinas y las citoquinas proinflamatorias pueden ser futuros biomarcadores en el desarrollo de nuevas estrategias nutricionales para modificar el riesgo de EA

Por último, en cuanto a los tipos de demencia, algún estudio ha mostrado que en la EA se detecta una mayor pérdida de peso que en las demencias por otras causas e incluso que hay tendencia a que los pacientes sean más delgados⁴⁵. Sin embargo, otros autores encuentran mayor incidencia en otro tipo de demencias como es el caso del estudio Nutrialz⁴⁶. Este último se realizó en Cataluña y tras analizar sujetos con demencia vascular, EA, demencia por cuerpos de Lewy y demencia frontotemporal como grupos principales, mostró una mayor incidencia de pérdida de peso en la demencia por cuerpos de Lewy que podría explicarse por la mayor frecuencia de problemas en la alimentación y deglución que éstos presentan en comparación con la EA⁴⁷

La revisión de estos estudios permite extraer algunas conclusiones generales:

- Los pacientes demenciados presentan un IMC menor que los controles sanos y una mayor velocidad de pérdida de peso.
- En el caso de la EA la mayoría de los estudios concluyen que la pérdida de peso es consecuencia de la propia demencia y puede iniciarse antes del síndrome clínico demencial.
- Existe una discrepancia sobre si hay una relación estadísticamente significativa entre la pérdida de peso y un mayor deterioro cognitivo.

1.2.2 MNA como instrumento de evaluación de la EA

El MNA, *Mini Nutritional Assessment Test* es una prueba de cribado que ha sido específicamente desarrollado y validado para detectar la malnutrición en ancianos⁴⁸⁻⁵¹. Se ha empleado tanto en hospitales e instituciones como en la comunidad. Es útil tanto en pacientes dependientes como independientes para las actividades básicas de la vida diaria. Por su sencillez puede ser realizado por personal médico o de enfermería, dietistas e investigadores.

Es un cuestionario rápido, que incluye un máximo de 18 cuestiones relativas al estado nutricional y puede completarse en aproximadamente 15 minutos o menos. Ha sido validado a través de tres estudios con más de 600 ancianos con un estatus nutricional que variaba entre la normalidad y la desnutrición. El cuestionario se muestra en la figura 1.1 (*véase en la página siguiente*) y puede accederse a él también a través del link: www.mna-elderly.com

Inicialmente se realiza un cuestionario breve de cribado que supone unos tres minutos. Evalúa la posibilidad de malnutrición de manera que si el resultado es de una puntuación ≥ 12 , se acepta como un buen estado nutricional aunque se recomienda seguir haciendo un seguimiento semestral del test y vigilar el peso una vez al mes. Si en este cribado la puntuación es < 12 , el entrevistado está en riesgo de malnutrición.

En un segundo apartado, el MNA contiene una serie de preguntas cuya puntuación es un indicador del grado de malnutrición. Se evalúa en otros diez minutos. Si la puntuación en esta sección se sitúa entre 17 y 23,5 puntos, sugiere riesgo de malnutrición; si la puntuación es inferior a 17 puntos, indica malnutrición y se recomienda una evaluación de las posibles causas para elaborar una estrategia adecuada que evite la mala evolución del paciente.

Cuando identifica a los pacientes en riesgo de malnutrición es capaz de hacerlo antes de que se produzcan cambios marcados en el peso o en los niveles de albúmina plasmática⁵².

Figura 1-1: Mini Nutritional Assessment Test



Evaluación del estado nutricional Mini Nutritional Assessment MNA™

Nombre:	Apellidos:	Sexo:	Fecha:
Edad:	Peso en kg:	Talla en cm:	Altura talón-rodilla:

Responda a la primera parte del cuestionario indicando la puntuación adecuada para cada pregunta. Sume los puntos correspondientes al cribaje y si la suma es igual o inferior a 11, complete el cuestionario para obtener una apreciación precisa del estado nutricional.

Cribaje	
A Ha perdido el apetito? Ha comido menos por falta de apetito, problemas digestivos, dificultades de masticación o deglución en los últimos 3 meses? 0 = anorexia grave 1 = anorexia moderada 2 = sin anorexia	<input type="checkbox"/>
B Pérdida reciente de peso (<3 meses) 0 = pérdida de peso > 3 kg 1 = no lo sabe 2 = pérdida de peso entre 1 y 3 kg 3 = no ha habido pérdida de peso	<input type="checkbox"/>
C Movilidad 0 = de la cama al sillón 1 = autonomía en el interior 2 = sale del domicilio	<input type="checkbox"/>
D Ha tenido una enfermedad aguda o situación de estrés psicológico en los últimos 3 meses? 0 = sí 2 = no	<input type="checkbox"/>
E Problemas neuropsicológicos 0 = demencia o depresión grave 1 = demencia o depresión moderada 2 = sin problemas psicológicos	<input type="checkbox"/>
F Índice de masa corporal (IMC = peso / (talla) ² en kg/m ²) 0 = IMC < 19 1 = 19 ≤ IMC < 21 2 = 21 ≤ IMC < 23 3 = IMC ≥ 23	<input type="checkbox"/>
Evaluación del cribaje (subtotal máx. 14 puntos) <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	
12 puntos o más	normal, no es necesario continuar la evaluación
11 puntos o meno	posible malnutrición – continuar la evaluación

Evaluación	
G El paciente vive independiente en su domicilio? 0 = no 1 = sí	<input type="checkbox"/>
H Toma más de 3 medicamentos al día? 0 = sí 1 = no	<input type="checkbox"/>
I Úlceras o lesiones cutáneas? 0 = sí 1 = no	<input type="checkbox"/>

J Cuántas comidas completas toma al día? (Equivalentes a dos platos y postre) 0 = 1 comida 1 = 2 comidas 2 = 3 comidas	<input type="checkbox"/>
K Consume el paciente • productos lácteos al menos una vez al día? sí <input type="checkbox"/> no <input type="checkbox"/> • huevos o legumbres 1 o 2 veces a la semana? sí <input type="checkbox"/> no <input type="checkbox"/> • carne, pescado o aves, diariamente? sí <input type="checkbox"/> no <input type="checkbox"/> 0,0 = 0 o 1 síes 0,5 = 2 síes 1,0 = 3 síes	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
L Consume frutas o verduras al menos 2 veces al día? 0 = no 1 = sí	<input type="checkbox"/>
M Cuántos vasos de agua u otros líquidos toma al día? (agua, zumo, café, té, leche, vino, cerveza...) 0,0 = menos de 3 vasos 0,5 = de 3 a 5 vasos 1,0 = más de 5 vasos	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
N Forma de alimentarse 0 = necesita ayuda 1 = se alimenta solo con dificultad 2 = se alimenta solo sin dificultad	<input type="checkbox"/>
O Se considera el paciente que está bien nutrido? (problemas nutricionales) 0 = malnutrición grave 1 = no lo sabe o malnutrición moderada 2 = sin problemas de nutrición	<input type="checkbox"/>
P En comparación con las personas de su edad, cómo encuentra el paciente su estado de salud? 0,0 = peor 0,5 = no lo sabe 1,0 = igual 2,0 = mejor	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
Q Circunferencia braquial (CB en cm) 0,0 = CB < 21 0,5 = 21 ≤ CB ≤ 22 1,0 = CB > 22	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
R Circunferencia de la pantorrilla (CP en cm) 0 = CP < 31 1 = CP ≥ 31	<input type="checkbox"/>

Evaluación (máx. 16 puntos)	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
Cribaje	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
Evaluación global (máx. 30 puntos)	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>

Evaluación del estado nutricional		
De 17 a 23,5 puntos	riesgo de malnutrición	<input type="checkbox"/>
Menos de 17 puntos	malnutrición	<input type="checkbox"/>

Ref. Vellas B, Villars H, Abellan G, et al. Overview of the MNA® - Its History and Challenges. J Nut Health Aging 2006;10:456-465.
Rubenstein LZ, Harker JO, Salva A, Guigoz Y, Vellas B. Screening for Undernutrition in Geriatric Practice: Developing the Short-Form Mini Nutritional Assessment (MNA-SF). J. Gerontol 2001;56A: M366-377.
Guigoz Y. The Mini-Nutritional Assessment (MNA®) Review of the Literature - What does it tell us? J Nutr Health Aging 2006; 10:466-487.

La sensibilidad del MNA para detectar la desnutrición y el riesgo de malnutrición es 96% y su especificidad 98%, con un valor predictivo de 97%^{49,52}. También se han demostrado una buena fiabilidad interobservador, consistencia interna y reproducibilidad^{49,53,54}.

El MNA es además un predictor de mortalidad, de mayor gasto hospitalario⁵² y de una mayor progresión de la enfermedad aunque se trate de casos de EA leve-moderada^{55,56}.

Por lo tanto, poder detectar a los pacientes con un MNA basal bajo permite detectar los pacientes en riesgo de progresión en las fases más iniciales de la EA. Por ello la evaluación nutricional debería formar parte del examen inicial de estos individuos.

Además de método de cribado puede emplearse como seguimiento^{49,52} para comprobar la evolución de las distintas estrategias terapéuticas.

Existe una versión reducida del MNA, MNA SF (*MNA short form*) con sólo seis ítems que permite un cribado más rápido del riesgo de malnutrición. Si el paciente obtiene un resultado desfavorable, debe completar el MNA^{57,58}.

En cuanto al IMC, está aceptado de manera general para la evaluación nutricional en distintos pacientes. Sin embargo en el caso de la población anciana, se debe emplear con cautela por el cambio en la composición corporal. No se han validado unos parámetros ajustados a las características de la población con demencia^{56,59,60}. De hecho hay pacientes con riesgo de malnutrición según el MNA que presentan un IMC normal o incluso aumentado, en los que además se observa una progresión más rápida del síndrome demencial⁵⁶. Por tanto, parece más adecuado orientarse por el MNA en estos pacientes.

1.2.3 Prevalencia de la malnutrición y del riesgo de malnutrición en el paciente anciano y con EA

A continuación se revisan los estudios de prevalencia de malnutrición en ancianos en primer lugar y en segundo lugar en pacientes con EA. La mayoría de ellos y por las ventajas explicadas en el apartado previo emplearon el MNA como herramienta.

- **PREVALENCIA DE LA MALNUTRICIÓN EN EL ANCIANO:**

En cuanto a los datos que pueden obtenerse en la literatura sobre la malnutrición en el anciano las cifras de prevalencia en los distintos estudios oscilan entre un 2% y un 38%, siendo mayor en ancianos hospitalizados o institucionalizados.

Los datos obtenidos en los principales estudios son los siguientes expuestos en la tabla 1.1 (*véase en la página siguiente*).

Cuervo et al⁶¹ realizaron un estudio en la población española en 2009, centrado en ancianos (pacientes de 65 años o más), residentes en la comunidad, con el objetivo de evaluar su estado nutricional con el MNA como herramienta de medición. Su tamaño muestral fue n=22.007. Un 4,3% presentaba malnutrición y un 25,4% estaba en riesgo de malnutrición. Estos resultados concuerdan con el estudio realizado en 2005 con pacientes mallorquines⁶² residentes en la comunidad, (n=230, edad media 72,7±5,9 años) en el que

el MNA-SF muestra 1% de desnutrición en hombres y 5% en mujeres. Y son similares también al estudio realizado por Morillas et al.⁶³ en 2006 en Murcia, n=360, con edad media 73,5±0,5 años, con un 2% de malnutrición y un 17% de riesgo de malnutrición según el MNA.

Comparando estos estudios, se observa de manera global que la prevalencia de ancianos en situación de malnutrición varía del 2 al 21%, y que la prevalencia de ancianos en riesgo de malnutrición varía desde un 17 a un 51% según las poblaciones. Esta variabilidad puede explicarse por las comorbilidades de los pacientes, la situación funcional y dependiendo de si se encuentran institucionalizados u hospitalizados. En ancianos que viven en la comunidad la prevalencia de malnutrición oscila entre un 2-5%, frente al 23-38% de pacientes ingresados y 13-21% de pacientes institucionalizados. El riesgo de malnutrición en la comunidad es de 17-24%, frente al 46%⁴⁸ en hospitalizados y 51% en institucionalizados⁴⁸.

En España la prevalencia de trastornos nutricionales tiende a ser menor comparada con los estudios en otros países y los datos arrojados en las revisiones de Guigoz⁴⁸ y Kaiser⁵¹. La prevalencia de malnutrición varía entre un 2-4% y la de riesgo de malnutrición entre 17-25%.

Tabla 1-1: Estudios sobre prevalencia de malnutrición en el anciano

Población del estudio	Malnutrición (prevalencia %)	Riesgo de malnutrición (prevalencia%)	Buen estado nutricional (prevalencia%)	Autor
Ancianos en la comunidad	2	24	74	Guigoz ⁴⁸
	4,3	25,4		Cuervo ⁶¹
	1-5			Colomer ⁶²
	2	17		Morillas ⁶³
	5,8			Kaiser ⁵¹
Ancianos hospitalizados	23	46	31,5	Guigoz ⁴⁸
	38,7			Kaiser ⁵¹
Ancianos institucionalizados	21	51	29	Guigoz ⁴⁸
	13,8			Kaiser ⁵¹
Ancianos con deterioro cognitivo	36	48	17	Magri ⁶⁴
	15	44	41	Guigoz ⁴⁸
	5,2	42,6	52,2	Nutrialz ⁴⁶
Anciano "frágil"	9	45	50	Guigoz ⁴⁸

- **PREVALENCIA DE LA MALNUTRICIÓN EN PACIENTES CON EA:**

Si analizamos los estudios que incluyen ancianos con diagnóstico de EA y evalúan su situación nutricional con el MNA, encontramos múltiples trabajos cuyos resultados se esquematizan en la tabla 1.2.

Recientemente en 2013 E.Droogsma et al.⁵⁹ publicaron un estudio de retrospectivo analizando 312 pacientes con EA en el momento del diagnóstico, en pacientes ancianos (65 años o más). Es interesante por ser el primer estudio en la literatura que obtuvo los datos en este momento concreto de la evolución de la EA. Empleando el MNA observó que la prevalencia de la malnutrición era del 0% y que el 14,1% presentaba riesgo de malnutrición. Por lo tanto uno de cada siete de los casos recién diagnosticados de EA se encontraba en riesgo de malnutrición al inicio del diagnóstico según este estudio.

Tabla 1-2: Estudios de prevalencia de malnutrición en pacientes con EA en la comunidad

Población del estudio	Malnutrición (prevalencia%)	Riesgo de malnutrición (prevalencia%)	Buen estado nutricional (prevalencia%)	Grupo de trabajo
EA en la comunidad	6	36	58	Rivière ⁶⁵
	1	19	80	Andrieu ⁶⁶
	3,8	35		REAL-FR ⁶⁷
	0	26		Nourhashemi ⁶⁸
		25,8		Vellas ⁶⁹
	0	14,1		Droogsma ⁵⁹
		68,5		Guillioz ⁷⁰
	4,8	40,8	54,5	Nutrialz ⁴⁶

En concreto en España en 2013 se publicó también el estudio Nutrialz⁴⁶. Este trabajo analizó 940 individuos con demencia residentes en la comunidad con el objetivo de determinar su estado nutricional empleando el MNA. Como resultado un 5,2% de los pacientes estaban malnutridos, un 42,6% estaban en riesgo de malnutrición y un 52,2% presentaban un estado nutricional normal. En el caso de los pacientes con EA (n=116), un 4,8% presentaban malnutrición, un 40,8% estaban en riesgo de padecerla y un 54,5% estaban bien nutridos.

Resumiendo estos estudios, la prevalencia de malnutrición en ancianos con EA que viven en la comunidad oscila entre 0-6% y la de riesgo de malnutrición entre 14-68,5%. Los valores en España se encuentran en este rango con un 4,8% de malnutrición y 40,8% de pacientes en riesgo de malnutrición⁴⁶, sin llegar a alcanzar los valores máximos de otras poblaciones.

Comparando la prevalencia de ancianos sin demencia con la de ancianos con EA, ambos grupos referidos a la comunidad, los primeros presentan un 2-5% de malnutrición frente al 0-6% de los pacientes con EA. La prevalencia de riesgo de malnutrición en ancianos oscila en los estudios entre 17-24% frente al 14-68,5% de los ancianos con EA.

Las diferencias en los resultados pueden deberse a las distintas fases evolutivas en las que se encuentra la EA, que pueden ir desde un año^{55,68,71,72} a cinco años^{70,73}

Esta comparación realizada en España muestra una prevalencia de malnutrición en el anciano de un 2-4%⁶¹⁻⁶³ frente al 4,8%⁴⁶ en pacientes con EA. Y una prevalencia de ancianos en riesgo de malnutrición entre un 17-25%⁶¹⁻⁶³ frente al 40,8% en ancianos con EA⁴⁶.

1.2.4 Factores que influyen en el estatus nutricional del individuo:

- **DETERIORO COGNITIVO**

Diversos estudios comprueban que existe una relación entre el deterioro cognitivo y el estado nutricional. En general, logra demostrarse correlacionando el MNA con el deterioro cognitivo^{50,74}. ¿En qué sentido existe esta relación? En ambos.

Por un lado el deterioro cognitivo supone un mayor riesgo de malnutrición⁷⁴(OR 1.4, $p < 0.005$) e incluso el MMSE, test de cribado cognitivo más utilizado desde 1975⁷⁵, es una covariable significativa y predictora del estado nutricional, de forma que cuanto menor es el MMSE mayor el riesgo de malnutrición^{46,71,76}.

Por otro lado, el riesgo de desnutrición se asocia de forma estadísticamente significativa con el deterioro cognitivo⁷⁷ y, además, el deterioro cognitivo es mayor y más rápido cuanto peor es la situación nutricional. Así lo describen distintos estudios que miden el MMSE en función del MNA. Vellas⁶⁹ et al. observaron en su cohorte de pacientes con EA tras un año de seguimiento del MNA, que el número de pacientes con empeoramiento rápido en el MMSE (definido como pérdida de 3 puntos o más en un año) era mayor entre los pacientes en riesgo de malnutrición al ingreso (53.6%) que en entre los bien nutridos (43.2%). Este hecho fue corroborado por otros estudios como el realizado por Soto et al.⁷⁸ que observó que la pérdida de peso era predictora de un deterioro cognitivo más rápido al estudiar pacientes con EA residentes en la comunidad. El estudio REAL.FR⁷¹ mostró tras un año de seguimiento, que los pacientes bien nutridos habían perdido de media en el MMSE 1,8 puntos (3.5 SD), los pacientes en riesgo de malnutrición 2.0 puntos (3.6 SD), y los malnutridos 2.6 puntos (3.6 SD). Con lo cual se observó que a peor situación nutricional, mayor y más rápido deterioro cognitivo.

Sin embargo, otros estudios no demuestran que la función cognitiva esté independientemente asociada con el estado nutricional y plantean que el deterioro funcional es una consecuencia de la malnutrición⁵⁹ que se puede explicar por otros mecanismos como la sarcopenia, la cual se asocia con la pérdida de las habilidades para las actividades básicas de la vida diaria.

Como conclusión, la mayoría de los estudios observan una relación estadísticamente significativa entre el estado nutricional y el deterioro cognitivo. También se ha demostrado esta relación en el sentido inverso. Incluso hay datos objetivos de una mayor velocidad de deterioro cognitivo cuanto peor es el estado nutricional.

- **ESTADO FUNCIONAL E INDEPENDENCIA DEL PACIENTE**

El grado de independencia en las actividades diarias básicas y complejas también está directamente relacionado con el estado nutricional.

La capacidad funcional del paciente empeora con su situación nutricional. La progresión del grado de dependencia funcional es mayor en los pacientes desnutridos con EA que en los pacientes con estado nutricional normal^{69,72}, incluidos los pacientes evaluados en el momento del diagnóstico de EA⁵⁹ y se ha podido demostrar que a peor estado nutricional, mayor es el grado deterioro funcional⁷¹.

¿Cuál es el sustrato anatómico que sirve de conexión entre la función cognitiva y la actividad física e independencia del paciente? Se ha observado que si las regiones cerebrales frontal-medial y temporo-parietal tienen atrofia cortical, el deterioro cognitivo que conlleva se asocia con una pérdida de la independencia en las actividades básicas de la vida diaria⁷⁹. De este modo si la malnutrición favorece un deterioro cognitivo por alterarse los mecanismos moleculares, este deterioro cognitivo acarreará un deterioro funcional. Esta teoría se puede sostener con las estrategias terapéuticas que intentan optimizar el aporte de nutrientes en pacientes con EA y que tienen como resultado una mejoría de su estado funcional⁸⁰. Otros estudios se refieren a regiones cerebrales concretas encargadas de la función ejecutiva, la memoria y la percepción visual, considerándolas predictoras de la capacidad funcional del individuo^{81,82}. Dichas regiones se han identificado como ambas regiones temporales postero-inferiores donde se integra parte del sistema de percepción visual; el hipocampo y el volumen de materia gris.

Sin embargo, otros estudios no demuestran que la función cognitiva esté independientemente asociada con el estado nutricional y plantean que el deterioro funcional es una consecuencia de la malnutrición⁵⁹, sin que la función cognitiva esté involucrada. Se puede explicar por otros mecanismos como la sarcopenia la cual se asocia con la pérdida de las habilidades para las actividades básicas de la vida diaria.

En general, se acepta que hay una relación recíproca entre el estado nutricional y el estado funcional^{59,74} de manera que el empeoramiento de una ellas provoca el empeoramiento de la otra.

- **ALTERACIONES DE LA ESFERA CONDUCTUAL**

El estado nutricional está muy vinculado a las alteraciones del comportamiento y numerosos trabajos objetivan una relación inversamente proporcional entre el MNA y el NPI^{46,71,83,84}.

Guerin et al⁷¹ estudiaron en pacientes con EA el NPI basal y su evolución tras un año. El resultado en el momento de la inclusión fue que al estratificar a los pacientes según el MNA, aquéllos malnutridos tenían la puntuación NPI más alta, seguidos de los pacientes en riesgo de malnutrición y la menor puntuación se daba en los pacientes bien alimentados (NPI: 28,5; 16.5 y 12.2 respectivamente). Tras un año se observaba esta misma relación con un NPI medio de 38.5 en malnutridos, 15.5 en pacientes en riesgo de malnutrición y 14 en pacientes bien nutridos, observándose un mayor empeoramiento en el grupo con malnutrición con 10 puntos más como promedio, frente a 1-2 puntos en los otros dos grupos.

En el estudio Nutrialz⁴⁶ esta observación se corroboró, siendo los síntomas conductuales más severos en los pacientes malnutridos, que en los que estaban en riesgo de malnutrición o presentaban buen estado nutricional (NPI-Q: 11,29; 9.27 y 6.31 respectivamente)⁴⁶. Se observó que todos los ítems del NPI-Q estaban relacionados con un peor estado nutricional salvo la depresión, exaltación/euforia, la falta de inhibición y la irritabilidad. Los que presentaron una asociación más fuerte con el estado nutricional fueron las alteraciones del apetito y la alimentación y las alucinaciones, con un RR de malnutrición de 6.50 y 2.40 respectivamente. Las alteraciones del apetito/alimentación fueron las que presentaron un RR mayor con el riesgo de malnutrición, con un RR de 2.03.

Intentando especificar qué alteraciones comportamentales son las que concretamente más influyen, los resultados son dispares.

Spaccavento et col.⁷² analizaron el MNA y el NPI en una cohorte de pacientes con EA encontrando que las alucinaciones, apatía, conducta motora anómala y alteraciones del ritmo sueño-vigilia estaban significativamente relacionadas con el MNA. Los pacientes en riesgo de malnutrición presentaron estos síntomas con mayor gravedad y, mediante regresión logística observaron que la malnutrición era un importante factor de riesgo para la aparición de la apatía. Otro trabajo encuentra la misma relación entre los ítems de depresión, alucinaciones y alteraciones conductuales⁸³ y el MNA. Sin embargo otros estudios, como el realizado por White et al.⁸⁴, asociaron un peor IMC con los ítems de agitación/agresividad, irritabilidad/labilidad, conducta motora anómala, trastornos del sueño y alteraciones del apetito/alimentación y, tras seis meses de seguimiento, se mantuvo una correlación negativa con la agitación/agresión y la desinhibición.

Otros estudios reflejan como factor de riesgo de malnutrición en ancianos los síntomas depresivos^{74,76}, correlacionándolos con puntuaciones más bajas en el MNA que los ancianos sin esta alteración.

- **CARGA DEL CUIDADOR**

Para valorar la carga del cuidador se ha empleado como instrumento la escala de Zarit^{85,86}. Consta de 22 afirmaciones que describen cómo se sienten los cuidadores del paciente dependiente⁸⁷. La población global oscila entre 0 y 88 puntos.

El estudio Nutrialz⁴⁶ describió una mayor carga del cuidador cuanto peor era el estado nutricional del paciente según el MNA: puntuación Zarit 36.16±15.0 en casos de malnutrición; 30.54±14.6 en los casos en riesgo de malnutrición y 23.88 ±15.3 en los que no presentaban alteraciones nutricionales.

Lo mismo ocurrió en el estudio REAL.FR⁷¹. Las puntuaciones en la escala de Zarit al inicio del estudio eran similares en los mismos grupos: en casos de malnutrición 32±16.7; en riesgo de malnutrición 24.1±15.5 y en los casos sin alteraciones nutricionales 20.6±14.7; proporciones que se mantienen similares tras un año⁷¹.

Por último, los datos de la cohorte de B.Vellas et al.⁶⁹ que incluyó 523 pacientes con EA en los que se describió una puntuación Zarit de 25.32±16.70 entre los pacientes malnutridos y en riesgo de malnutrición; y en el grupo con pacientes con buen estado nutricional 28.68 ±15.94.

- **LUGAR DE RESIDENCIA**

La prevalencia de malnutrición entre ancianos institucionalizados (57%) es mayor que en los residentes en la comunidad (1%)^{46,50}. Así mismo ocurre con los pacientes con EA, en los que además se observa que una menor puntuación en el MNA es factor de riesgo para su institucionalización^{66,69}. También se ha observado que entre los pacientes con EA residentes en la comunidad el riesgo de malnutrición es mayor entre aquéllos que viven solos^{68,88}.

- **FACTORES DIETÉTICOS**

Numerosos estudios epidemiológicos y de intervención han investigado la asociación entre los nutrientes y la EA. La composición de la dieta está relacionada con la función cognitiva.

¿Qué componentes tienen relevancia en esta observación? Como resumen se pueden enumerar los siguientes: el consumo de frutas, vegetales y omega-3 parece disminuir el riesgo de demencia y de EA⁸⁹; la dieta mediterránea reduce el riesgo de DCL, su progresión a EA⁹⁰ y la mortalidad de la EA⁹¹; el consumo de grasas en la edad media de la vida parece afectar el desarrollo cognitivo y su posterior conversión a DCL⁹²; un bajo consumo de grasas saturadas o grasas trans y un alto consumo de grasas poliinsaturadas ha demostrado evidencias de retrasar el deterioro cognitivo en DM tipo 2⁹³.

A continuación se revisan brevemente los nutrientes más relevantes y los estudios más destacados que los relacionan con la EA.

- Antioxidantes

El cerebro se considera un órgano muy sensible al daño oxidativo y tiene bajos niveles de antioxidantes. El estrés oxidativo es una característica precoz de la EA⁹⁴. Se ha llegado a detectar su presencia décadas antes de la aparición de los ovillos neurofibrilares y del depósito amiloide⁹⁵. Existen algunas evidencias de que el estrés oxidativo media la formación β A⁹⁶⁻⁹⁸ incrementa la fosforilación de la proteína tau y facilita los depósitos de proteínas. Por ello se ha llegado a proponer que el daño oxidativo precipita la patogénesis de la EA, sobre todo en las formas esporádicas^{99,100}.

Se ha demostrado que la dieta rica en antioxidantes como las vitaminas C y E, los beta-carotenos, la cafeína¹⁰¹, el zumo de ciruela¹⁰², el resveratrol del vino¹⁰³ y el ginkgo biloba¹⁰⁴ inhiben la producción de BA y su agregación y enlentece el deterioro cognitivo en animales⁵⁶. Sin embargo los resultados de los estudios de intervención son controvertidos¹⁰⁵ y no se puede recomendar con el suficiente rigor científico el consumo de antioxidantes¹⁰⁶⁻¹⁰⁸ para prevenir o enlentece el desarrollo y evolución de la EA.

A pesar de estos resultados el beneficio clínico del empleo de antioxidantes no ha sido efectivo en la práctica^{109,110}. Entre los distintos antioxidantes mencionados previamente, la vitamina E ha sido la más estudiada. Su forma más empleada en ensayos clínicos con pacientes con DCL o EA es el alfa-tocoferol pero no ha mostrado efectividad cuando se ha analizado en revisiones sistemáticas¹¹¹. Hay que mencionar que una variante genética de la clusterina (apolipoproteína J) parece estar asociada con la patogénesis de la EA a través de distintas vías incluyendo el depósito de β A y su aclaramiento, el metabolismo lipídico y el daño inflamatorio neuronal¹¹².

Se concluye por lo tanto que el potencial terapéutico de los antioxidantes está aún por definir aunque parece ser que tienen un papel preventivo y ralentizador del estrés oxidativo en pacientes con EA.

□ Vitaminas del grupo B

Las vitaminas B6, B12 y ácido fólico están involucradas en el metabolismo de la homocisteína. El déficit de alguna de estas vitaminas eleva la concentración de la homocisteína que es considerada citotóxica y posiblemente contribuya al desarrollo de la EA a través de mecanismos vasculares o como neurotoxina^{56,113}. Sin embargo, los estudios de intervención demuestran resultados contradictorios por lo que no se puede recomendar de manera razonable el uso de suplementos de vitamina B para tratar la EA⁵⁶.

□ Ingesta de grasas

La ingesta de grasas no saturadas, el bajo consumo de las saturadas y la presencia de alto contenido de ácidos grasos omega 3 en la dieta procedentes del pescado y los vegetales puede disminuir el riesgo cardiovascular¹¹⁴. Potencialmente pueden reducir también el riesgo de EA a través de estos mecanismos vasculares y por otro lado, comprobando que las grasas saturadas incrementan la insulinoresistencia¹¹⁵ y ésta supone un mayor riesgo de EA¹¹⁶.

Si se exploran otras vías de relación entre las grasas y la EA, encontramos que la ingesta elevada de colesterol facilita el depósito de BA en animales^{117,118}. Por otro lado el empleo de inhibidores de la HMGCoA (hidroximetilglutaril coenzima A reductasa) se asocia con un bajo riesgo de EA¹¹⁹. Por último, el gen APOE es un gen involucrado en el metabolismo del colesterol, cuya expresión está relacionada con la ingesta de grasas^{120,121}, comprobándose que los pacientes con el alelo ApoE4+ presentan mayores concentraciones de colesterol y los que presentan el alelo ApoE2+ cifras bajas de colesterol¹²⁰.

Si atendemos a los estudios presentados, no hay datos suficientes que apoyen seguir estas recomendaciones dietéticas para disminuir el riesgo de EA pero lo que sí puede argumentarse para hacerlo es su papel en el perfil de riesgo cardiovascular del paciente que influye en su deterioro cognitivo.

□ Ingesta de pescado

Hay varios estudios epidemiológicos que han encontrado una reducción significativa del riesgo de deterioro cognitivo y EA con la ingesta de pescado¹²²⁻¹²⁵.

Este hecho se atribuye a que el pescado es una fuente directa de ácidos ω -3. De ellos el ácido docosahexaenoico tiene efecto protector sobre la EA, y el ácido α -linoleico es también protector pero sólo entre aquellos pacientes con EA que presentan genotipo ApoE4+¹²⁵.

El DHA es el ácido graso más abundante de los fosfolípidos cerebrales de la sustancia gris y es fundamental en la señalización neuronal¹²⁶. Los modelos animales demuestran que tiene una gran relevancia en la capacidad mnésica¹²⁷. Varios trabajos demuestran que es posible elevar su nivel en el cerebro a través de una dieta adecuada^{125,128-130}.

Además se ha relacionado un alta ingesta de ω -3 con niveles más bajos de A β 40 y A β 42 en plasma, que es un perfil asociado a un menor riesgo de EA incidental y a un deterioro cognitivo más lento¹³¹.

Se está explorando el papel de los ácidos omega 3 en EA con modelos animales aunque en uno de ellos el consumo moderado de pescado y omega-3 no parece asociado con el riesgo de demencia a largo plazo¹³² y cuando se ha probado la administración de omega-3 en pacientes con EA leve-moderado en un ensayo clínico no se ha demostrado una correlación con el empeoramiento cognitivo¹³³

El consejo práctico consiste en consumir pescado al menos una vez a la semana, ensaladas aliñadas con aceite, margarina, y frutos secos para reducir el riesgo de EA^{125,131}

□ Alcohol

El alcohol por un lado puede actuar como una neurotoxina a nivel cerebral, pero paradójicamente disminuye el riesgo cardiovascular cuando su consumo es moderado¹¹³. No se conoce bien este mecanismo aunque ya hemos mencionado que uno de los componentes del vino que puede estar involucrado en este efecto, el resveratrol¹⁰³. Como conclusión de los estudios revisados al respecto, no se puede promover la ingesta moderada de alcohol como medida beneficiosa frente al desarrollo de la EA ya que los resultados son controvertidos y el alcohol puede tener otros efectos dañinos^{134,135}

□ Vitamina D

Cada vez hay más estudios que apoyan la evidencia de que niveles bajos de vitamina D se asocian con mayor riesgo de deterioro cognitivo, EA y demencia por otras causas.

A nivel práctico se emplea la 25-hidroxivitamina D [25(OH)D] como marcador de la vitamina D.

Hay varios mecanismos que relacionan los niveles de vitamina D con el riesgo de demencia. Los receptores de vitamina D se expresan por todo el cerebro incluyendo las áreas involucradas en la memoria como el hipocampo y el giro dentado¹³⁶. De forma similar, la enzima que sintetiza la vitamina D se produce en muchas regiones cerebrales. La forma activa de la vitamina D (1-25 vitamina D ó 1,25-D3) regula la expresión de factores de crecimiento nervioso¹³⁷ e interviene en la supervivencia, desarrollo y función neuronales. In vitro, la vitamina D es un estímulo para que los macrófagos aclaren el tejido cerebral de amiloide además de reducir la toxicidad y la apoptosis favorecidas por el amiloide en las neuronas corticales¹³⁸⁻¹⁴⁰.

Además, el déficit de vitamina D se ha relacionado con la patología cerebrovascular¹⁴¹. Un metaanálisis reciente ha observado que el déficit de 25(OH)vitamina D incrementa el riesgo de ictus¹⁴², en concreto de tipo isquémico¹⁴³. Otro trabajo realizado en ancianos ha observado que el déficit de 25(OH)D se asocia con hallazgos en la RM sugestivos de daño vascular cerebral, como un incremento de la hiperintensidad de la sustancia blanca y un mayor número de infartos en grandes vasos¹⁴⁴. En resumen, la concentración de vitamina D puede incrementar el riesgo de demencia y EA a través de mecanismos neurodegenerativos y vasculares¹⁴¹.

Hay trabajos que cuantifican el riesgo de padecer deterioro cognitivo en función de los niveles de vitamina D. Se ha llegado a observar un riesgo hasta dos veces mayor de

padecer deterioro cognitivo entre aquéllos individuos con niveles bajos de 25(OH)D frente a los que no tienen déficit vitamínico¹⁴⁵⁻¹⁴⁹.

Distintos estudios prospectivos sugieren una relación causal entre la deficiencia y la insuficiencia de la vitamina D y el deterioro cognitivo^{147,150}. Cabe destacar en este apartado el reciente artículo publicado en el año 2014 por J.Littlejohns et al¹⁴¹. Consiste en el primer estudio prospectivo con seguimiento de 5.6 años, con una muestra poblacional de 1658 pacientes sin demencia, de los cuales 171 desarrollaron demencia, 102 de ellos tipo EA. Determinaron en la muestra el nivel de 25(OH)D y confirmaron que su deficiencia está asociada con aumento del riesgo de demencia por todas las causas, incluyendo la EA.

En cuanto a los ensayos clínicos que han evaluado el efecto del tratamiento con vitamina D en la función cognitiva, los resultados son dispares. En alguno de ellos no se han encontrado diferencias estadísticamente significativas en la evolución de los pacientes¹⁵¹. En otros sí se ha constatado una mejoría funcional con el nivel de vitamina D¹⁵², en alguno de los trabajos sólo en el subgrupo de pacientes con escaso componente graso en su composición corporal¹⁵³.

En cuanto a la EA, algunos autores describen que los pacientes con EA presentan niveles más bajos de vitamina D que la población control sana^{144,154}. Los resultados varían entre los estudios y esto se debe a varias limitaciones como el pequeño tamaño muestral, las bajas dosis de vitamina D administrada en los ensayos terapéuticos, la variabilidad en los métodos de medida de la vitamina D y sus puntos de corte y la posibilidad de que la vitamina funcione como marcador de un pobre estado de salud subyacente.

□ Dieta mediterránea

La dieta mediterránea (MeDi) tradicional se caracteriza por alto contenido en aceite de oliva, frutos secos, frutas, pescado, carne de ave y, en algunos consumidores, la ingesta moderada de alcohol con las comidas. Supone un bajo contenido en carnes rojas e hidratos de carbonos en la dieta diaria.

Varios mecanismos pueden explicar por qué se ha puesto en relación esta dieta con el deterioro cognitivo y la EA. Para empezar, sus componentes ayudan a mejorar el perfil de riesgo cardiovascular (HTA¹⁵⁵⁻¹⁵⁸, dislipemia^{155,156} y enfermedad coronaria^{156,159-161}) lo cual conlleva menor incidencia de DCL. En segundo lugar, desde el punto de vista metabólico el DCL se ha asociado con la disregulación del metabolismo de la glucosa mientras que la MeDi mejora esta alteración al reducir la insulinoresistencia, la insulinemia y favorecer el control glucémico^{156,157,162}. Por otro lado, la teoría de que el estrés oxidativo juega un papel importante en el fisiopatología del DCL explicaría que la MeDi sea beneficiosa ya que es rica en antioxidantes como las vitaminas C y E, los carotenos, el vino, la fruta, el aceite de oliva y los vegetales¹⁶³⁻¹⁷⁰. Por último, parece existir una alteración mediada a través de una respuesta inflamatoria, como se deduce al observar en distintos estudios que con la alta adherencia a la MeDi descienden los niveles de proteína C reactiva^{155,157,171-173}, de interleucina 6^{155,157,174,175} y del recuento de glóbulos blancos¹⁵⁵.

Uno de los estudios más interesantes en este campo se ha realizado en España, el ensayo PREDIMED (*Primary Prevention of Cardiovascular Disease with a Mediterranean*

Diet). Se trata de un ensayo clínico sobre la MeDi y su papel en la prevención primaria del riesgo cardiovascular. Es un estudio multicéntrico, randomizado, que examina la eficacia de dos tipos de MeDi, una suplementada con aceite de oliva virgen extra y otra con nueces, en comparación con una dieta normal. Los participantes fueron hombres y mujeres con edades comprendidas entre los 50 y os 80 años sin patología cardiovascular conocida, que padecían DM tipo 2 o al menos tres de los siguientes factores de riesgo cardiovascular: tabaquismo, HTA, elevación de los niveles de colesterol-LDL, descenso de los niveles de colesterol HDL, obesidad o sobrepeso, o antecedentes familiares de enfermedad coronaria precoz. Se asignaron de manera aleatoria a una de las tres ramas del estudio (n=7447). A lo largo de una media de 4.8 años de seguimiento, los participantes de los dos tipos de MeDi recibieron sesiones individuales y en grupo para asesorarles en el cumplimiento de la dieta. A los participantes en el grupo control se les informó de la MeDi y se les invitó a participar en los talleres de nutrición con la misma frecuencia que los pacientes que se asignaron a la MeDi. Los eventos cardiovasculares que se registraron fueron el infarto de miocardio, ictus isquémico y muerte por causa cardiovascular. Como resultado, la dieta mediterránea, tanto la suplementada con aceite de oliva virgen extra como la que contenía nueces, redujo el riesgo absoluto en 3 eventos cardiovasculares por cada 1000 personas y año y el riesgo relativo en un 30% entre las personas de alto riesgo cardiovascular. Con ello concluye que la MeDi, suplementada con aceite de oliva virgen extra o bien con nueces, reduce la incidencia de los eventos cardiovasculares mayores entre las personas de alto riesgo cardiovascular y que esta dieta puede ser beneficiosa en la prevención primaria de la enfermedad cardiovascular.

Estos resultados son consistentes con los estudios observacionales que han mostrado el papel protector de la MeDi¹⁷⁶⁻¹⁷⁹, el aceite de oliva¹⁸⁰⁻¹⁸², y las nueces^{183,184} sobre las enfermedades cardiovasculares. Además coincide con los ensayos clínicos que muestran el efecto protector de estos elementos sobre los factores de riesgo cardiovascular tradicionales^{157,185-187} y sobre los modernos como los marcadores de oxidación, inflamación y disfunción endotelial^{157,185,187-189}. Otros trabajos han encontrado un efecto beneficioso de la MeDi (bien con aceite de oliva y con nueces) sobre el síndrome metabólico^{157,190,191} y la DM¹⁹²⁻¹⁹⁴. La observación de que el riesgo de ictus se viera reducido en ambos grupos con la MeDi en PREDIMED, es consistente con los estudios epidemiológicos que muestran una asociación inversa entre MeDi^{179,195} o consumo de aceite de oliva¹⁸² e ictus. Por último el PREDIMED propone que puede existir un efecto sinérgico de los distintos componentes de la MeDi que podría explicar sus efectos beneficiosos sobre el riesgo cardiometabólico al influir en los lípidos, la sensibilidad a la insulina, la resistencia a la oxidación, inflamación y las resistencias vasculares¹⁹⁶⁻¹⁹⁸.

Una mayor adherencia a la MeDi ha mostrado en individuos sin demencia un menor riesgo de EA¹⁹⁹. Los resultados de distintos trabajos también han mostrado que una alta adherencia a la MeDi está asociada con un menor riesgo de desarrollo de DCL y menor riesgo de conversión del DCL en EA⁹⁰.

Se ha llegado a observar que la alta adherencia a la MeDi se asocia con una menor mortalidad en la EA⁹¹. En concreto en éste estudio la media de supervivencia fue de 6.6 años en pacientes con EA con baja adherencia a la MeDi, 7.9 años en pacientes con EA con adherencia media y 10.5 años en los pacientes que tenían un grado alto de adherencia.

Un metaanálisis reciente muestra que una alta adherencia a la MeDi está relacionada con un riesgo reducido de ictus, de depresión y de deterioro cognitivo²⁰⁰. La adherencia

moderada se asoció con un riesgo menor de depresión y deterioro cognitivo, pero no con menor riesgo de ictus. Así mismo este trabajo observó que había un efecto dosis-respuesta de la MeDi.

Es importante que el estado nutricional en pacientes con EA se considere de manera global. Es difícil demostrar si un nutriente concreto o un alimento es responsable de un efecto determinado. Por ejemplo, el estudio estadístico muestra en modelos ajustados que ninguno de los componentes de la MeDi es un predictor de la EA²⁰¹⁻²⁰⁴. Esta observación sugiere que es el efecto sinérgico de todos los componentes de la MeDi lo que logra los beneficios de esta dieta.

□ Multiintervención

Dado que los estudios de intervención que emplean un sólo nutriente no han demostrado datos convincentes, se han realizados ensayos con varios componentes dietéticos a la vez tales como complejos multivitamínicos. Ninguno de ellos ha obtenido tampoco los resultados esperados. Los estudios se resumen en la tabla 1.3 a continuación.

Tabla 1-3: Estudios sobre el impacto de los micronutrientes en el deterioro cognitivo

Micronutrientes	Diseño del estudio y duración	Resultado
Fruta, vegetales y pescado ²⁰⁵	n=8085. Cohorte. 5 años	Su consumo diario reduce el riesgo de demencia y EA
Fruta y vegetales ²⁰⁶	n=3718. Cohorte. 6 años	El consumo de vegetales sí enlentece la progresión del deterioro cognitivo
Fruta, vegetales y zumo ²⁰⁷	n=1836. Cohorte. 9 años	El consumo tres veces a la semana de zumo disminuye el riesgo de desarrollar EA
Aporte de vitaminas E,C,B12,B9,folatos y carotenos ²⁰⁸	n=579. Cohorte. 9,3 años	El consumo de folato, vitamina E y B6 individualmente reduce el riesgo de EA.
Aporte de multivitaminas y minerales ²⁰⁹	n=910. Ensayo clínico. 1 año	Se observó mejoría en la fluencia verbal de determinados pacientes
Aporte de multivitaminas y carnitina ²¹⁰	n=12. Ensayo clínico. 9 meses.	Mejoría en el test del reloj y en las actividades básicas de la vida diaria.

□ Conclusión

La epidemiología aporta datos interesantes sobre los efectos beneficiosos de determinados componentes de la dieta en el desarrollo del DCL y la evolución de la EA, pero los

estudios de intervención no permiten demostrar de manera práctica estas hipótesis. La discordancia puede deberse a la dificultad para hacer los estudios comparables, considerar los marcadores adecuados, los tiempos de intervención exactos y uniformes y el empleo de métodos analíticos concretos para la nutrición.

1.3 EVOLUCIÓN DE LOS CRITERIOS DIAGNÓSTICOS DE LA EA: DE LO CLÍNICO-PATOLÓGICO A LO CLÍNICO-BIOLÓGICO

Los primeros criterios diagnósticos elaborados para la EA fueron publicados en 1984 por el *National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke* (NINCDS) y la *Alzheimer's Disease and Related Disorders Association* (ADRDA)²¹. Se basaban en dos principios fundamentales, el primero de ellos era que sólo podía diagnosticarse la EA como "probable" a no ser que se obtuviera una confirmación histopatológica de la misma, mediante biopsia o necropsia. El segundo de ellos establecía que el diagnóstico clínico de EA sólo podía realizarse cuando la enfermedad tuviera una repercusión funcional en la vida del paciente. Se trataba por lo tanto de una visión clínico-patológica de la enfermedad. Los criterios diagnósticos NINCDS-ADRDA se recogen en el anexo 1. Estos criterios han sido y siguen siendo los criterios empleados en la práctica clínica aunque poco a poco están siendo desplazados por los nuevos criterios IWG y NIA-AA.

Posteriormente los avances permitieron que en 2007 el *International Working Group for New Research Criteria for the Diagnosis of AD* (IWG)^{211,212} realizara la propuesta de transición de una visión clínico-patológica a otra clínico-biológica. Esto fue posible al proponer que la EA puede ser reconocida in vivo e independientemente de la fase de la demencia con la presencia de determinados requisitos. El primero de ellos es un criterio clínico esencial que requiere la afectación de la memoria episódica y que se caracteriza por una escasa capacidad para evocar que no se normaliza con pistas²¹³. Este defecto de la memoria radica en la afectación de los lóbulos temporales mediales y es un patrón diferenciador de otros tipos de demencias. Se correlaciona con el volumen hipocámpal y más concretamente con el campo CA1²¹⁴. El segundo requisito es la presencia de un biomarcador y se basa en que los biomarcadores están altamente correlacionados con las características anatomopatológicas de la EA²¹⁵⁻²¹⁹.

El aspecto más innovador de los criterios de 2007 es que incorpora los biomarcadores en la base del diagnóstico. Esto permite el diagnóstico de la EA en una fase prodrómica empleando los biomarcadores como apoyo, de esta manera se puede prescindir de la afectación de la capacidad funcional del individuo y aplicar los criterios diagnósticos en cualquier fase de la enfermedad considerándola como un continuum. Los tipos de biomarcadores se explican a continuación. Los criterios diagnósticos del IWG de 2007 se presentan en el anexo 2.

La primera modificación a los criterios de 2007 fue publicada por el IWG en 2010 (criterios IWG-2 recogidos en los anexos 6,7,8 y 9). Se propuso un nuevo léxico en el que se diferenciaba entre enfermedad clínica (EA) y patología EA - la cual viene definida por las lesiones histopatológicas típicas- ya que este proceso patológico puede no tener manifestaciones durante la vida del paciente.

Esta ampliación de conceptos permite incluir casos de EA en situación preclínica distinguiéndose dentro de ésta dos situaciones "asintomático con riesgo de desarrollar EA" y "EA presintomática". La primera categoría se refiere a pacientes con biomarcadores positivos para EA pero asintomáticos, y no se ha podido precisar qué porcentaje de ellos evolucionará a formas sintomáticas. La categoría "EA presintomática" incluye los pacientes con mutaciones autosómicas dominantes monogénicas con penetrancia completa, teóricamente al menos.

Otra de las modificaciones de los criterios IWG de 2010 fue la clasificación de los biomarcadores en fisiopatológicos y topográficos. Los fisiopatológicos son el correlato in vivo de las dos lesiones cerebrales histopatológicas de la EA las cuáles son los ovillos neurofibrilares y las placas neuríticas. Estos biomarcadores son: la cuantificación en LCR de βA de 42 aminoácidos ($A\beta 1-42$) que está típicamente disminuido en la EA; la proteína tau total (t-tau) y tau fosforilada (p-tau), ambas aumentadas en la EA y la detección del depósito de βA mediante tomografía por emisión de positrones (PET) con trazadores para amiloide. Los cambios en los biomarcadores del LCR se han denominado "la firma biológica" de la EA²²⁰.

Los biomarcadores topográficos se correlacionan con los cambios cerebrales en las regiones típicamente afectadas en la EA. Se incluyen la medida de la atrofia del lóbulo temporal medial mediante resonancia magnética (RM) y la disminución del metabolismo de la glucosa en las regiones temporoparietales detectada mediante PET-fluorodesoxiglucosa (PET-FDG). Distintos estudios han valorado la utilidad de los biomarcadores fisiopatológicos. Se ha descrito²²¹ el papel de $A\beta 1-42$, t-tau y p-tau a la hora de discriminar pacientes con EA y pacientes sanos, comprobando los resultados en las autopsias. De la misma manera Shaw et al.²²² observaron que los niveles bajos de $A\beta 1-42$ en LCR presentaban una sensibilidad del 96.4% a la hora de detectar EA y que $A\beta 1-42$, tau total y el alelo Apo $\epsilon 4+$ ayudan en la detección de DCL secundario a EA. En cuanto a los biomarcadores topográficos existe una buena correlación entre los ligandos para amiloide y la presencia de placas amiloides. Se han empleado distintos ligandos, el primero de ellos el compuesto "B" de Pittsburgh (PiB)²²³ y posteriormente otros nuevos que facilitan el estudio por presentar una mayor vida media como son el florbetapir^{224,225} y el flutemetamol F 18²²⁶.

Por último, en 2010 no se plantearon cambios en el algoritmo diagnóstico como tal (clínica cardinal y biomarcadores positivos) aunque sí se incluyeron las características de las formas atípicas de EA las cuáles son: variante frontal de la EA, afasia primaria progresiva no fluente, afasia logopéica y atrofia cortical posterior.

De forma paralela a los trabajos del IWG se desarrollaron nuevos criterios para la EA, finalmente publicados en 2011 bajo los auspicios de la NIAA y AA²²⁷ (*National Institute on Aging-Alzheimer's Association*). Su espectro también abarcaba todas las fases de la enfermedad: asintomática (EA preclínica), predemencial (DCL debido a EA) y demencia debida a EA. Estos criterios comparten varias de las características de los criterios IWG como la integración de los biomarcadores en el proceso y la existencia de fases asintomáticas con biomarcadores positivos.

Los NIA-AA difieren de los IWG en varios puntos. La NIA-AA propone tres grupos de criterios diagnósticos, uno para cada fase de la enfermedad. Aunque tanto los NIA-AA como los IWG reconocen que la EA se inicia antes de la fase sintomática la NIA-AA acepta el diagnóstico de EA en pacientes asintomáticos con biomarcadores positivos para la acumulación βA , mientras que el IWG sólo considera que están en riesgo de desarrollar EA. Tanto para el DCL como para la fase demencial, la NIA-AA establece distintos niveles de probabilidad (alta, intermedia o baja) de que el síndrome sea debido a EA basándose en la información de los biomarcadores. Los criterios NIA-AA tienen la ventaja de ser aplicables cuando los biomarcadores no son positivos aunque

se pierda especificidad en el diagnóstico. Los criterios IWG son menos complejos en cuanto a su planteamiento general²¹². Los criterios diagnósticos NIA-AA se resumen en los anexos 3,4 y 5). La validación de los criterios IWG y NIA-AA es fundamental para seguir avanzando en el campo del diagnóstico de la EA. Estudios retrospectivos y prospectivos han demostrado una moderada sensibilidad y alta especificidad para los IWG con un diagnóstico preciso cuando se combinan varios biomarcadores²²⁸⁻²³³. Actualmente, el reto es seguir investigando los múltiples biomarcadores y qué ventajas prácticas pueden aportar. Se ha propuesto en los NIA-AA que los cambios en los biomarcadores de β amiloide preceden al daño neuronal de las formas sintomáticas^{227,234,235}. No se ha aceptado definitivamente este hecho pero sí que se ve apoyado por los estudios realizados en casos de EA familiar precoz con mutaciones en el gen de la presenilina y de la proteína precursora de amiloide^{212,236-238}. Se ha estudiado la transición a los distintos estados de los biomarcadores de β amiloide y de daño neuronal²³⁹. Se ha observado que el envejecimiento cerebral acelera de manera inevitable el paso a una positividad de estos biomarcadores y a un peor estado clínico. La edad incrementa esta velocidad de transición de manera exponencial con la excepción de la aparición del daño β amiloide sin daño neuronal, que es una evolución más dinámica entre los 60 y los 70 años, pero tras esa edad alcanza una fase meseta.

1.4 INSTRUMENTOS PARA EL ESTUDIO DE LA EA

El abordaje asistencial del paciente con demencia debe realizarse desde una perspectiva global. El progresivo deterioro clínico y funcional que caracteriza el curso clínico condiciona los objetivos y las necesidades de las intervenciones terapéuticas, que debe ser programada de forma longitudinal teniendo en cuenta la evolución de la enfermedad.

La historia y la evaluación clínica son los pilares para el diagnóstico sindrómico que es esencialmente clínico. A continuación se expone el abordaje del paciente con deterioro cognitivo estructurándolo en una primera valoración por Atención Primaria y posteriormente en Neurología y se describen los tipos de test empleados para la exploración neuropsicológica del paciente.

1.4.1 Abordaje inicial de los trastornos cognitivos y las demencias en las consultas de Atención Primaria

La Atención Primaria es a menudo el ámbito donde tiene lugar el primer contacto con el paciente con sospecha de deterioro cognitivo. La mayoría de los pacientes con demencia refieren pérdida de memoria¹. Esto provoca que este síntoma sea el motivo de consulta más frecuente por parte del paciente y un motivo para aplicar un test cognitivo breve por parte del médico. Sin embargo, cabe recordar que los problemas de memoria afectan al 50% de las personas mayores de 65 años, mientras que la demencia afecta al 10% de esta misma población. La afectación de la memoria no es un criterio obligado para el diagnóstico de demencia. Existen una serie de síntomas y signos de sospecha de deterioro cognitivo que se deben considerar:

- Pérdida de memoria suficientemente importante para afectar la capacidad de trabajo o la vida cotidiana.
- Dificultades para las actividades instrumentales de la vida diaria.
- Problemas del lenguaje (olvidos y sustitución de palabras).

- Desorientación temporal o espacial.
- Extravío de objetos importantes o de uso cotidiano.
- Cambios en el humor o en la conducta.
- Cambios en la personalidad.
- Problemas con el pensamiento abstracto.
- Pérdida de la iniciativa.

En caso de sospecha de deterioro cognitivo se debe aplicar un test cognitivo breve al paciente. Estos test son el primer paso en el proceso diagnóstico de los trastornos cognitivos y de la demencia. El resultado del test no es diagnóstico pero es de gran utilidad para orientar la anamnesis y las actuaciones posteriores dirigidas al diagnóstico de trastorno cognitivo en caso de resultar positivo, o hacia otros problemas en caso de normalidad. Un test cognitivo breve debe ser sensible, específico y eficiente. Las características de los test cognitivos breves deberían ser por lo tanto:

- Brevedad: Las consultas de Neurología tienen una duración limitada en las que la evaluación cognitiva es sólo un aspecto de la evaluación global.
- Facilidad: Los profesionales que aplican estos instrumentos no siempre son expertos en demencia ni en aplicación de test, de ahí que sea esencial que los instrumentos sean fáciles de aplicar, registrar, evaluar e interpretar.
- Simplicidad: Son preferibles aquéllos que estén libres de instrumentación y puedan ser aplicados sin dificultad en distintos entornos asistenciales (consulta, hospitalización...)
- Aceptabilidad: Los sujetos analfabetos y con bajo nivel educativo se pueden violentar y tienen muy mal rendimiento con tareas "de papel y lápiz" aun cuando no requieran saber leer ni escribir.
- Equitatividad: Los instrumentos deben ser aplicables a todos los sujetos incluyendo los analfabetos.
- Adaptabilidad: El instrumento debería poder adaptarse a múltiples idiomas, culturas, entornos de aplicación (población, consulta, hospital, etc...)
- Flexibilidad: Deben permitir adaptarse a distintos objetivos (diagnóstico frente a seguimiento) y también a las características de dificultad diagnóstica del caso.
- Sensibilidad al cambio: Debería estar libre del fenómeno techo y suelo y permitir su uso a lo largo de todo el proceso permitiendo una adecuada evaluación de los cambios evolutivos.
- Multidimensionalidad: Deberían evaluar distintos dominios cognitivos en especial considerando que la afectación de varios de ellos es un requisito necesario para el diagnóstico de demencia.
- Discriminabilidad: Debería permitir la detección de distintos perfiles de errores que discriminara entre distintos tipos de demencia
- Gratuidad: Debería ser un instrumento de acceso y uso libres.

Como test breve, el *Mini-Mental State Examination* (MMSE) de Folstein ⁷⁵ es el test de cribado cognitivo más empleado. Se explicará en el apartado 1.4.3.

Ante un paciente con sospecha de deterioro cognitivo, especialmente si se acompaña de un test cognitivo breve positivo, lo primero que hay que descartar es si se trata de un cuadro confusional agudo. Una vez descartado se procede a la anamnesis que debe incluir cuestiones para evaluar el lenguaje, la memoria, la orientación, la función ejecutiva, el estado emocional y afectivo, la conducta y los cambios de personalidad y la capacidad funcional. Es importante completar la entrevista con un informador acompañante del paciente. Además se debe incluir información sobre:

- Antecedentes familiares de demencia, enfermedades psiquiátricas, cerebrovasculares y epilepsia.
- Nivel educativo, capacidad funcional y habilidades sociales previas.
- Información para descartar causas secundarias de demencia: traumatismo craneal, neoplasias, gastrectomía, trastornos psiquiátricos, trastornos endocrinometabólicos, conductas de riesgo para las enfermedades de transmisión sexual y tóxicos.
- Factores de riesgo de demencia vascular.
- Tiempo de evolución, modo de instauración (brusco o lento), progresión (progresiva, fluctuante o escalonada).
- Consciencia de enfermedad por el propio paciente.
- Síntomas acompañantes (paresias, incontinencia, temblor, mioclonías, alucinaciones, trastorno de la marcha, rigidez).
- Fármacos anticoagulantes o con efectos secundarios a nivel cognitivo (anticolinérgicos, antidepressivos, benzodiacepinas, betabloqueantes, antiparkinsonianos, corticoides, Metoclopramida).

La exploración física consta de una exploración general con determinación de las constantes vitales, exploración cardiopulmonar, palpación del tiroides y exploración abdominal.

La exploración neurológica debe constar de:

- Presencia de los reflejos de la línea media que indican una liberación del control frontal: succión, hociqueo, prensión, palmomentoniano y glabellar.
- Pares craneales y signos focales: paresias, Babinski.
- Examen de las pupilas, campimetría por confrontación y el fondo de ojo
- Presencia de signos extrapiramidales: temblor, rigidez, mioclonías, reflejos de actitud y postura.
- Examen de la marcha.
- Nivel de consciencia y signos meníngeos.

En contraposición a la historia clínica en otros procesos es imprescindible completar la historia con una entrevista de un informador fiable. El valor de una entrevista a un informador está demostrado en varios estudios clase I y clase II^{240,241} por lo que completar la historia con datos de un informador es una recomendación de nivel A¹.

Efectuadas la anamnesis y la exploración física, se procede a las pruebas complementarias. Son útiles para descartar la presencia de comorbilidades y de causas reversibles de demencia. El examen de laboratorio debe incluir velocidad de sedimentación globular (VSG), hemograma completo, creatinina, glucemia, sodio, potasio, calcio, colesterol, función hepática, albúmina y tirotrópina (TSH). Pueden solicitarse también según la presencia de determinados signos o síntomas: vitamina B12, ácido fólico, serología luética, serología virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) y Borrelia.

Debería realizarse también un electrocardiograma para descartar la presencia de arritmias. La realización de la radiografía de tórax se considera opcional según el contexto clínico del paciente.

1.4.2 Diagnóstico de demencia en las consultas generales de Neurología

En las consultas de Neurología se ha de realizar el diagnóstico sindrómico de demencia en los pacientes con sospecha de demencia remitidos desde Atención Primaria o desde

otras especialidades. Para ello se han de seleccionar los criterios diagnósticos a aplicar y se ha de realizar también una evaluación diagnóstica detallada y específica, que trate de documentar y objetivar la presencia y el cumplimiento de los criterios seleccionados.

Los criterios diagnósticos seleccionados en el estudio DEMDIAG fueron: los criterios NINCDS-ADRDA ²¹ para el diagnóstico de EA probable o posible (anexo 1) y los IWG para la EA prodrómica ²¹¹ (anexo 2). Estos criterios han sido comentados en el apartado 1.3 de este trabajo.

En cuanto a la evaluación diagnóstica, el diagnóstico es fundamentalmente clínico. La historia clínica debe recoger los datos clínicos y los antecedentes personales ya descritos en el apartado 1.4.1 y además, la información acerca de los logros educativos, las ocupaciones y las aficiones, a los que cada vez se otorga más importancia como moduladores de la expresión clínica de los procesos neurodegenerativos²⁴².

La evaluación de los pacientes con demencia se realiza en una triple perspectiva; cognitiva, funcional y conductual y neuropsiquiátrica. En cualquiera de ellas es fundamental la evaluación del informador. En todos los casos pueden emplearse test o cuestionarios reducidos de aplicación sencilla, o bien instrumentos más extensos para emplear en casos seleccionados. La evaluación cognitiva es el elemento esencial diferenciador de la evaluación clínica del paciente con sospecha de demencia; es también esencial en el seguimiento de estos pacientes y en la evaluación de la respuesta al tratamiento

De forma especial, para su uso en las consultas de Neurología, se debería optar por instrumentos que estuvieran libres del fenómeno techo y suelo, y que fueran sensibles al cambio, que tuvieran una estructura multidimensional que permitiera la evaluación de distintos dominios cognitivos y, por fin, que sus resultados permitieran la discriminación entre distintos tipos de demencia.

En nuestro trabajo se seleccionaron como instrumentos de evaluación para los pacientes los siguientes test:

Tabla 1-4: Test realizados en el estudio DEMDIAG

Test realizados en el estudio DEMDIAG
Cognitivos
<ul style="list-style-type: none"> • CAMCOG-R • MMSE
Funcionales
<ul style="list-style-type: none"> • RDRS-2
Neuropsiquiátricos
<ul style="list-style-type: none"> • NPI-Q
Escalas globales
<ul style="list-style-type: none"> • GDS • CDR y CDR-SOB
Carga del cuidador
<ul style="list-style-type: none"> • Zarit
Evaluación nutricional
<ul style="list-style-type: none"> • MNA • IMC

A continuación se presentan de forma resumida las principales características de dichos cuestionarios.

1.4.3 Test de evaluación neuropsicológica empleados en la investigación

- **MINI MENTAL STATE EXAMINATION: MMSE**

El *Mini-Mental State Examination* (MMSE) de Folstein es, probablemente, el test de cribado cognitivo más utilizado tanto en atención primaria como por especialistas. Fue introducido en 1975 por Folstein⁷⁵ y desde entonces ha sido adaptado a las distintas poblaciones y situaciones concretas. Su utilidad radica en ser un instrumento de cribado para la detección de la demencia, para evaluar su gravedad y su evolución en el tiempo y para monitorizar la respuesta al tratamiento.

Es una herramienta que evalúa los dominios cognitivos siguientes: orientación, memoria inmediata, concentración y cálculo, memoria reciente o episódica, lenguaje y praxis constructiva. La puntuación máxima es de 30 puntos siendo los resultados por encima de 26 considerados normales, mientras que aquéllos iguales o inferiores a 23 se consideran sugestivos de demencia. Se realiza en al menos 10 minutos.

El Mini-Mental ha sido traducido a más de 50 idiomas y hay disponible una amplia variedad de versiones que se adaptan a las más diversas circunstancias de aplicación (ceguera, etc.). En nuestro país, contamos con varias adaptaciones^{243,244}, de las cuales la más conocida es el Mini Examen Cognoscitivo²⁴⁵ de Lobo; hay varios estudios normativos poblacionales^{246,247} y se ha validado recientemente una versión telefónica²⁴⁸.

Es importante conocer las ventajas e inconvenientes del Mini-Mental a la hora de aplicarlo y comprender sus resultados.

La principal ventaja del Mini-Mental es su extendido uso y la ingente cantidad de datos de los que se dispone, lo que facilita encontrar normas comparativas para los más variados hábitos y circunstancias²⁴⁹. Es un instrumento relativamente fácil que puede ser aplicado y evaluado por personal no cualificado y que se enseña en la mayoría de los centros académicos²⁵⁰, por lo que el conocimiento de su estructura, aplicación e interpretación son prácticamente universales, lo que ha facilitado su aceptación implícita como unidad de medida y comparador en la evaluación del deterioro cognitivo y la gravedad de la demencia. Su estructura asegura la evaluación de varios dominios cognitivos²⁵¹ y su puntuación se ha entendido como una medida del funcionamiento cognitivo global que facilita la comparación entre estudios y sujetos, así como el seguimiento y la valoración de la respuesta al tratamiento.

Al margen de estas indudables cualidades, el Mini-Mental cuenta con múltiples e importantes limitaciones y debilidades, que se han convertido en mucho más llamativas a medida que han ido aumentando las exigencias que se le han pedido a los test cognitivos breves y han ido apareciendo instrumentos que eran capaces de dar respuesta a las mismas²⁵².

El Mini-Mental fue creado específicamente para la detección de la demencia, eso explica que la mayor parte de su puntuación se deba a la orientación (10 puntos) y el lenguaje (8 puntos) y tan sólo 3 de sus 30 puntos evalúen la memoria, un dominio cognitivo que se afecta primordial y precozmente en las demencias más frecuentes y cuya afectación ha sido hasta ahora requisito exigido en todos los criterios diagnósticos de deterioro cognitivo y demencia. Las funciones ejecutivas también están infrarrepresentadas, por lo que resulta un instrumento poco sensible a la disfunción frontal²⁵². El Mini-Mental contiene múltiples ítems que no aportan apenas capacidad discriminativa al conjunto, en especial en deterioro cognitivo o demencia leves. El Mini-Mental completo no es mejor que un grupo reducido de sus ítems o versiones abreviadas del mismo²⁵³⁻²⁵⁵; los ítems más discriminativos en fases iniciales y por lo tanto, más útiles en el cribado son el recuerdo y la orientación temporal.

La falta de estandarización de la aplicación también es un problema que afecta a su fiabilidad²⁴⁹. En este sentido el aspecto más relevante es qué palabras se emplean para el recuerdo, que no se especifica cuáles han de ser⁷⁵. Otros aspectos en los que hay variabilidad son los dibujos, la frase a repetir, la forma de aplicar el cálculo o su sustitución o no por el deletreo invertido²⁵⁶.

Una importante limitación del Mini-Mental es que no puede ser aplicado a analfabetos al exigir dos de sus ítems leer y escribir²⁵². También es una limitación que incluya una tarea de lápiz y papel, que aunque teóricamente son accesibles a los sujetos analfabetos y con bajo nivel educativo, generan aversión y rechazo en estas personas y su ejecución en ellas es muy pobre. En España, la tasa de analfabetismo en mayores de 65 años es muy elevada (214 por cada 1.000 habitantes)²⁵².

Los resultados del único metaanálisis²⁵⁷ disponible sobre la utilidad diagnóstica del Mini-Mental para demencia, que incluye 34 estudios de calidad, muestran que la utilidad diagnóstica para la demencia es discreta tanto en medios especializados como en el ámbito poblacional o Atención Primaria. En nuestro país se han realizado recientemente 4 estudios²⁵⁸⁻²⁶¹ en los que se evalúa la utilidad diagnóstica del Mini-Mental en demencia; los resultados han sido más que discretos en Atención Primaria y Especializada.

Un problema adicional es el importante sesgo educativo de este instrumento, que determina que las puntuaciones estén fuertemente asociadas al nivel educativo²⁶², de forma que los sujetos con más educación puntúan sistemáticamente más que los de menor nivel (efecto techo). Esta circunstancia explica que el Mini-Mental sea poco sensible en sujetos con alto nivel educativo, con sujetos con demencia con puntuaciones normales e incluso máximas, y poco específico en sujetos con bajo nivel educativo (efecto suelo en pacientes con demencia grave). Algunos autores han propuesto corregir este problema mediante el ajuste o corrección de puntuaciones²⁴³, pero esta medida al margen de ser eficaz^{259,263}, ha sido criticada al considerar que el ajuste en función de las variables que como la educación, están relacionadas causalmente con la demencia, conlleva una notable disminución de la validez al eliminar el efecto de la misma²⁶⁴ y hace perder información²⁶⁵. Otros autores proponen utilizar distintos puntos de corte en función del nivel educativo²⁵⁹. Finalmente, otros consideran que ninguna medida mejora la utilidad diagnóstica global de las puntuaciones directas o brutas^{259,263} y que el verdadero problema es el instrumento en sí. En este sentido, cada vez son más los que consideran que el Mini-Mental no es un instrumento que deba utilizarse en entornos con bajo nivel educativo, en especial para la detección de demencia o deterioro cognitivo leves^{259,263,266-268}.

Otro de los inconvenientes es que su uso exige contar con una autorización o requiere un desembolso (aproximadamente un euro por aplicación). En nuestro país este hecho apenas ha trascendido²⁵².

Como conclusión, los test cognitivos breves deben cumplir unas cualidades psicométricas y de aplicabilidad mínimas. El Mini-Mental, siendo el test cognitivo breve más empleado en la actualidad, cuenta con numerosas e importantes limitaciones, fundamentalmente el no poder aplicarse a analfabetos, el estar muy influenciado por factores educativos, la discreta utilidad diagnóstica para demencia y no ser de uso libre. Dadas estas limitaciones es razonable completar el diagnóstico y estudio de los pacientes con demencia con otra serie de test como los que se describen en este apartado.

Existen dos versiones en castellano. Inicialmente, Lobo et al.²⁶⁹ adaptaron y ampliaron el MMSE hasta 35 puntos, era el denominado Mini Examen Cognoscitivo (MEC), que añade dos ítems (serie invertida y semejanzas), simplifica la sustracción seriada y modifica la frase a repetir. Posteriormente, para facilitar la comparación con estudios internacionales Lobo et al. validaron la versión de 30 puntos (figura 1-2, véase en la página siguiente). Se ha discutido acerca de cuál es el punto de corte en ambas versiones y del rendimiento diagnóstico de ambas. Un estudio realizado en Atención Primaria²⁷⁰ muestra que ambas versiones tienen un buen rendimiento diagnóstico, pero el punto de corte de la versión de 30 puntos debería situarse en 19/20 para su equivalencia con el corte de 23/24 de la versión de 35 puntos.

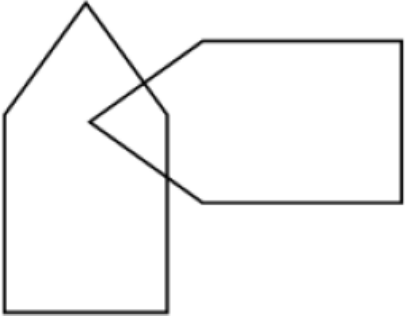
- **CAMBRIDGE COGNITIVE EXAMINATION: CAMCOG**

La versión española del *Cambridge Cognitive Examination* (CAMCOG), subescala cognitiva del CAMDEX (Prueba de Exploración Cambridge para la Valoración de los Trastornos Mentales en la Vejez)²⁷¹, permite la evaluación neuropsicológica de los pacientes ancianos con demencia.

Esta escala cognitiva consta de 60 elementos asociados a las áreas neurológicas más importantes (orientación, lenguaje, memoria, atención/concentración, comprensión lectora, praxis, percepción táctil y visual, cálculo, pensamiento abstracto, curso del tiempo y función cognitiva). El CAMCOG incluye los ítems correspondientes al MMSE (*Mini Mental State Examination*) de Folstein et al. (1975) y también los ítems del test Información-Memoria-Concentración de Roth y Hopkins. Permite obtener ocho puntuaciones parciales, cuya puntuación máxima corresponde a 107 puntos, con un punto de corte de 73-74 puntos para discriminar entre normalidad y demencia. Tiene una sensibilidad= 0.933 y una especificidad= 0.733. En la adaptación a la población española, con el punto de corte 69/70 se obtiene la máxima sensibilidad=0.96, con una especificidad=0.65. Ofrece una buena fiabilidad tes-retest con un índice kappa=0.825 y una buena consistencia interna con un índice de Cronbach=0.89.

La aplicación del CAMCOG ha de ser llevada a cabo por un especialista o personal sanitario entrenado para ello. Su cumplimentación puede durar cerca de 45-60 minutos lo cual es uno de sus inconvenientes. Sin embargo permite clasificar el grado de severidad del deterioro cognitivo, diferenciar los subtipos de demencia y es una prueba sensible en la detección de grados leves de demencia²⁷¹.

Figura 1-2: Mini-Mental State Examination, MMSE

<p>¿En qué año estamos? 0-1 puntos ¿En qué estación del año? 0-1 puntos ¿En qué día (fecha)? 0-1 puntos ¿En qué mes? 0-1 puntos ¿En qué día de la semana? 0-1 puntos</p>	<p>Orientación Temporal: máximo 5 puntos</p>
<p>¿En qué lugar estamos? 0-1 puntos ¿En qué piso del edificio estamos? 0-1 puntos ¿En qué pueblo/ciudad estamos? 0-1 puntos ¿En qué provincia estamos? 0-1 puntos ¿En qué país estamos? 0-1 puntos</p>	<p>Orientación espacial: máximo 5 puntos</p>
<p>Se nombran estas tres palabras: peseta, caballo, manzana. Luego se pide al paciente que las repita. (En la primera repetición se obtiene la puntuación: peseta: 0-1 puntos, caballo: 0-1 puntos, manzana: 0-1 puntos) Después se le indica al paciente que las repita para recordarlas más adelante, hasta un máximo de seis veces.</p>	<p>Fijación: máximo 3 puntos</p>
<p>Si tiene 30 pesetas y me va dando de tres en tres, ¿cuántas le van quedando? Se detiene la prueba tras cinco sustracciones.(30: 0-1 puntos; 27: 0-1 puntos; 24: 0-1 puntos; 21: 0-1 puntos; 18: 0-1 puntos) Si el sujeto no puede realizar esta prueba se le pedirá que repita la palabra "mundo" al revés. (M: 0-1 puntos; U: 0-1 puntos; N: 0-1 puntos; D: 0-1 puntos; O: 0-1 puntos)</p>	<p>Atención/Cálculo: máximo 5 puntos</p>
<p>Preguntar por las tres palabras mencionadas anteriormente. (Peseta: 0-1 puntos, caballo: 0-1 puntos, manzana: 0-1 puntos)</p>	<p>Recuerdo diferido: Máximo 3 puntos</p>
<p>Denominación: Mostrar un lápiz o bolígrafo y preguntarle qué es. Hacer lo mismo con un reloj de pulsera. (Lápiz: 0-1 puntos; reloj: 0-1 puntos) Repetición: Pedirle que repita la frase: "ni sí, ni no, ni pero" (0-1 puntos) Órdenes: Pedirle que siga la orden "coja un papel con la mano derecha, dóblelo por la mitad y póngalo en el suelo" (0-1 puntos) Lectura: Escriba en un papel "cierre los ojos". Después se le pide que lo lea y haga lo que está escrito (0-1 puntos) Escritura :Se le solicita que escriba una frase cualquiera (con sujeto y predicado)(0-1 puntos) Copia: debe copiar dos pentágonos intersectados como se le indicará con ayuda del siguiente dibujo. Para otorgar un punto deben estar presentes los 10 ángulos y la intersección.(0-1 puntos)</p> 	<p>Lenguaje: máximo 9 puntos</p>
<p>Puntuaciones de referencia: 27 o más normal; 24 o menos sospecha de deterioro cognitivo</p>	<p>Puntuación total: Máximo 30 puntos</p>

El cuestionario CAMCOG empleado se muestra en la figura 1-3. Las imágenes necesarias para completarlo se recogen en los anexos 10-15.

Figura 1-3: Cuestionario CAMCOG

NOTAS:

1ª) La mayoría de los ítems de esta sección se valoran cuantitativamente. Por ello, debe anotarse la puntuación en la casilla que figura en el margen derecho. En esta sección, las respuestas correctas se puntúan como uno y las incorrectas como cero. En otro caso, el valor de la respuesta se indica en cada casilla.

2ª) A partir de los ítems de esta sección se calculan las puntuaciones totales en:

- el MMSE= Suma de los valores que aparezcan en las casillas ;
- el CAMCOG=Suma de los valores de las casillas más las no precedidas de asterisco.

3ª) No se ha previsto casilla para la puntuación de las preguntas «añadidas» en la adaptación española con el fin de no alterar los criterios de puntuación final de las pruebas.

<p>ORIENTACIÓN Puntuación</p> <p>Tiempo</p> <p>139. Día de la semana <input type="checkbox"/></p> <p>140. Día del mes <input type="checkbox"/></p> <p>141. Mes <input type="checkbox"/></p> <p>142. Año <input type="checkbox"/></p> <p>143. Estación del año <input type="checkbox"/></p> <p>Lugar</p> <p>144. País (CC.AA.) <input type="checkbox"/></p> <p>145. Provincia(Comarca) <input type="checkbox"/></p> <p>146. Ciudad <input type="checkbox"/></p> <p>147. Piso del edificio <input type="checkbox"/></p> <p>148. Nombre del lugar <input type="checkbox"/></p> <p>LENGUAJE Puntuación</p> <p>Comprensión: respuesta motora</p> <p>149. Cabeza hacia delante <input type="checkbox"/></p> <p>150. Tocar oreja derecha <input type="checkbox"/></p> <p>151. Mirar al techo antes que al suelo <input type="checkbox"/></p> <p>152. Tocar hombros con dos dedos <input type="checkbox"/></p> <p>Comprensión: respuesta verbal</p> <p>153. ¿Es esto un hotel? <input type="checkbox"/></p> <p>154. Pueblos mayores que ciudades <input type="checkbox"/></p> <p>155. Radio antes que TV en el país <input type="checkbox"/></p>	<p>DENOMINACIÓN Puntuación</p> <p>156. Mostrar lápiz</p> <p>___ Lápiz ___ Reloj Total * <input type="checkbox"/></p> <p style="text-align: right;">Máx.=2</p> <p>157. Nombrar objetos</p> <p>___ Zapato / sandalia</p> <p>___ Máquina de escribir</p> <p>___ Báscula</p> <p>___ Maleta</p> <p>___ Barómetro</p> <p>___ Lámpara Total <input type="checkbox"/></p> <p style="text-align: right;">Máx.=6</p> <p>EXPRESIÓN: FLUIDEZ Puntuación</p> <p>158. Nº animales en 1 minuto</p> <p>Anotar: _____</p> <p>_____</p> <p>_____</p> <p>_____</p> <p>_____</p> <p>_____</p> <p style="text-align: right;">Total según tabla <input type="checkbox"/></p> <p style="text-align: right;">Máx.=6</p> <div style="border: 1px solid black; padding: 5px; margin-top: 10px;"> <p style="text-align: center;">Tabla de puntuación:</p> <p>0 = 0; 1 a 4 = 1;</p> <p>5 a 9 = 2; 10 a 14 = 3;</p> <p>15 a 19 = 4; 20 a 24 = 5</p> <p>Más de 25 = 6</p> </div>
--	--

EXPRESIÓN: DEFINICIONES

159. Acción con martillo
160. Compra de medicinas
161. Puente Máx.=2
162. Qué es una opinión Máx.=2

EXPRESIÓN: REPETICIÓN

163. «En un trigal...»
- 163a. «Ni sí ni no...»

MEMORIA

Recuerdo

164. Recuerdo de objetos
- Zapato / sandalia
 - Máquina de escribir
 - Báscula
 - Maleta
 - Barómetro
 - Lámpara
- Total Máx.=6

Reconocimiento

165. Imágenes anteriores
- Zapato / sandalia
 - Máquina de escribir
 - Báscula
 - Maleta
 - Barómetro
 - Lámpara
- Total Máx.=6

Recuerdo de información remota

Nacidos antes de 1940

166. Inicio I Guerra M. (± 1año)
167. Inicio G. Civil Esp. (± 1año)
168. Líder de los alemanes
169. Jefe de Estado español (fin GCE)
170. Antonio Machín
171. Famoso trasatlántico hundido

Nacidos después de 1940

- 166a. Presidente asesinado en Texas
- 167a. Grupo musical británico
- 168a. Pintor de "El Guernica"
- 169a. Lola Flores
- 170a. Presidente después de Franco
- 171a. Partido de Santiago Carrillo

Puntuación

Puntuación

Puntuación

Recuerdo información reciente

172. Nombre del rey actual
173. Sucesor
174. Presidente del Gobierno
175. Noticias recientes

Fijación

176. Tres objetos:
- Pelota Caballo Manzana
- Total * Máx.=3

177. Nº de repeticiones: _____

ATENCIÓN/CONCENTRACIÓN

178. Contar hacia atrás a partir de 20
- 0 Dos o más errores
- 1 Un error
- 2 Correcto
- Máx.=2

179. Restar 7 a partir de 100 (1 punto por cada diferencia de 7) Máx.=5

- 179a. Restar 3 a partir de 30 _____

- 179b. Repetir 5 - 9 - 2 _____

MEMORIA: RECUERDO

180. Objetos a recordar
- Pelota Caballo Manzana
- Total * Máx.=3

LENGUAJE: lectura comprensiva

181. Cierre los ojos
- Analfabeto
182. Manos detrás de la cabeza
- Analfabeto

PRAXIS

Copiar y dibujar

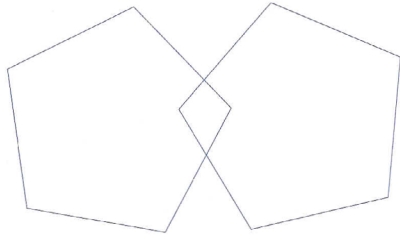
183. Copiar pentágono
184. Copiar espiral
185. Copiar casa
186. Dibujar reloj
- Círculo (o cuadrado)
 - Números en posición correcta
 - Hora correcta
- Total Máx.=3

Escritura: espontánea

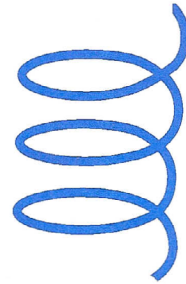
187. Escritura de frase *
- Analfabeto

6

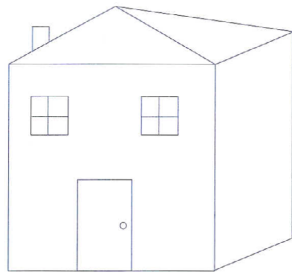
Pentágono



Espiral



Casa



Reloj

Frase

Praxis: ideacional

188. Doblado de papel
 ___ Mano derecha
 ___ Dobra
 ___ Sobre rodilla
 Total * Máx.=3
189. Meter hoja en sobre

Escribir al dictado

190. Escribir dirección
 0 ___ Incorrecto 1 ___ Aceptable
 2 ___ Correcto ___ Analfabeto
 Máx.=2

Praxis: Ideomotora

191. Decir adiós con la mano
192. Cortar con tijeras
 0 ___ Incorrecto 1 ___ Aceptable
 2 ___ Correcto
 Máx.=2
193. Cepillar dientes
 0 ___ Incorrecto 1 ___ Aceptable
 2 ___ Correcto
 Máx.=2

CÁLCULO

Puntuación

194. Dinero _____
195. Cambio _____

MEMORIA: REPETICIÓN

Puntuación

196. Repetir dirección
 ___ Juan ___ Planas ___ C/ Norte
 ___ 42 ___ Palamós
 Total
 Máx.=5

FUNCIÓN EJECUTIVA

Puntuación

Pensamiento abstracto

197. Semejanza "Perro-gato"
 _____ Máx.=2
- 197a. Semejanza "rojo-verde"

198. Semejanza "Camisa-vestido"
 _____ Máx.=2
199. Semejanza "Mesa-silla"
 _____ Máx.=2
200. Semejanza "Planta-animal"
 _____ Máx.=2

Fluidez ideacional

- 200a. Uso de objetos
 Respuestas: _____

Nº (Más de 8 correctas= 8) _____

Nº de perseveraciones _____

Razonamiento visual

- 200b. 1. ___ C 2. ___ A 3. ___ E
 4. ___ D 5. ___ F 6. ___ B

Total _____

PERCEPCIÓN VISUAL

Puntuación

Personajes conocidos

201. ¿Quién es?
 ___ Rey
 ___ Papa, Arzobispo, obispo
 Máx.=2

Reconocimiento de objetos

202. Objetos desde angulos inusuales
 ___ Gafas ___ Zapato ___ Monedero
 ___ Taza ___ Teléfono ___ Pipa
 Total
 Máx.=6

Reconocimiento de persona/función

203. Quién es o qué hace

CURSO DEL TIEMPO

204. Estimación de la hora actual: _____
205. Duración estimada entrevista: _____
206. Duración real entrevista: _____

- **ESCALA DE EVALUACIÓN RÁPIDA DE LA DISCAPACIDAD: RDRS-2**

La escala RDRS-2²⁷² es una escala multidimensional diseñada para la evaluación rápida de la discapacidad de pacientes ancianos. La progresiva pérdida cognitiva y la aparición de patologías médicas conlleva una pérdida de la funcionalidad cuya valoración puede ser muy relevante a la hora de establecer las necesidades y recursos sociosanitarios precisos.

La escala RDRS-2 consta de tres subescalas que consideran las actividades de la vida diaria (básicas e instrumentales), el grado de discapacidad (capacidad de comunicación, audición y visión) y problemas especiales de ámbito neuropsiquiátrico (confusión, falta de cooperación y depresión). Con un total de 18 preguntas, su aplicación requiere aproximadamente 10 minutos (figura 1.4). La cumplimenta el cuidador o familiar que observe las actividades cotidianas. A mayor puntuación mayor grado de discapacidad con un máximo de 72 puntos.

El estudio de validación de la versión española de esta escala confirmó que no está influenciada por factores socioculturales y presenta una gran fiabilidad test-retest y una buena consistencia interna. No fue diseñada específicamente para la EA pero se correlaciona de forma significativa con otras escalas funcionales y existe una buena correlación con el grado de deterioro cognitivo presente en pacientes con EA y su repercusión familiar. También se ha observado el comportamiento de la RDRS-2 en relación al CDR y se observa que a medida que aumenta la puntuación del CDR aumenta también y de forma significativa la puntuación de la RDRS-2 y sus subapartados ²⁷².

Monllau et al²⁷² plantearon en sus investigaciones sobre EA y pérdida de la funcionalidad que puntuaciones superiores o iguales a 21 en la RDRS-2 podrían ayudar a diferenciar a los pacientes con EA de aquéllos sin demencia. Sin embargo, esta puntuación puede estar influida por factores discapacitantes distintos del deterioro cognitivo por lo que quizá la RDRS-2 puede orientar en el diagnóstico de la EA, pero su verdadero interés hoy por hoy es evaluar la discapacidad.

Figura 1-4: Escala de evaluación rápida de la discapacidad, RDRS-2

	1	2	3	4: especificaciones
1. No necesita ayuda 2. Necesita ayuda mínima 3. Le tienen que ayudar bastante 4. Es totalmente dependiente				
Ayuda en las capacidades de la vida cotidiana				
1. Comer	Nada	Un poco	Mucho	Alimentado con cuchara o iv
2. Andar (con bastón o andador si usa)	Nada	Un poco	Mucho	No camina
3. Movilidad (salir de casa o ir de un lado a otro, en silla de ruedas si la usa)	Nada	Un poco	Mucho	No puede salir de casa
4. Bañarse (incluye obtener lo necesario, supervisar)	Nada	Un poco	Mucho	Hay que bañarlo
5. Vestirse (incluye ayuda en la selección del vestuario)	Nada	Un poco	Mucho	Hay que vestirlo
6. Lavarse (incluye ayuda con la ropa, limpieza o ayuda con la ostomía o el catéter si los usa)	Nada	Un poco	Mucho	Emplea cuña
7. Arreglarse (afeitado en el hombre, peinado en la mujer, cuidado de las uñas y los dientes)	Nada	Un poco	Mucho	Hay que arreglarlo
8. Tareas adaptativas (gestión de dinero, objetos personales, llamar por teléfono, comprar el periódico, artículos de tocador).	Nada	Un poco	Mucho	No es capaz de actuar solo
Grado de incapacidad				
9. Comunicación (expresarse)	Nada	Un poco	Mucho	No se comunica
10. Oído (con prótesis si la usa)	Nada	Un poco	Mucho	Parece que no oye
11. Vista (con gafas si las usa)	Nada	Un poco	Mucho	No ve
12. Dieta (desviación de la norma)	Nada	Un poco	Mucho	Alimentación iv
13. Encamado durante el día (siguiendo órdenes o voluntariamente)	Nada	Un poco	Mucho	La mayor parte del tiempo o todo el tiempo
14. Incontinencia (orina, heces, con catéter, o prótesis si los usa)	Nada	Un poco	Mucho	No tiene control
15. Medicación	Nada	Un poco	Mucho	A diario inyección y vo si usa
Grado de problemas especiales				
16. Confusión mental	Nada	Un poco	Mucho	Extrema
17. Falta de cooperación	Nada	Un poco	Mucho	Extrema
18. Depresión	Nada	Un poco	Mucho	Extrema

- **NEUROPSYCHIATRIC INVENTORY (NPI) Y NEUROPSYCHIATRIC INVENTORY QUESTIONNAIRE (NPI-Q)**

El NPI es un instrumento validado para la evaluación clínica de la sintomatología psiquiátrica de las enfermedades que cursan con demencia²⁷³. Los síntomas psiquiátricos aparecen de forma frecuente en la evolución de los pacientes con demencia, entre ellas la EA. Analizar la existencia de estos síntomas tiene gran interés para la evaluación integral de los pacientes y para realizar el diagnóstico diferencial entre las demencias y sus subtipos y otras enfermedades que pueden tener clínica similar.

El NPI es una de las escalas más utilizadas en la valoración de la presencia y gravedad de los trastornos no cognitivos en el ámbito de las demencias²⁷⁴. En el NPI también se ha validado una subescala de valoración del estrés que provoca el síntoma específico presente en el cuidador²⁷⁵. Este test es una entrevista estructurada dirigida al cuidador, muy utilizada en estudios para evaluar los síntomas neuropsiquiátricos y la respuesta conductual al tratamiento en los pacientes con demencia²⁷⁶. Este instrumento ha presentado una buena fiabilidad test-retest y una buena fiabilidad interevaluadores^{277,278}. El NPI ha sido adaptado en nuestro país y ha demostrado ser válido y fiable para la evaluación de los síntomas neuropsiquiátricos en las demencias²⁷⁴.

Como respuesta a la necesaria evaluación en la brevedad en la evaluación, se ha validado una versión breve del NPI, denominada *Neuropsychiatric Inventory Questionnaire* (NPI-Q)²⁷⁹. El NPI-Q ha sido desarrollado con el propósito de ser un instrumento de utilización rutinaria clínica, que pueda ser administrando en poco tiempo y lo suficientemente válido y fiable como para proporcionar una información adecuada de la conducta del paciente afectado de demencia. Los resultados de las propiedades psicométricas del instrumento le confieren buena fiabilidad test-retest, así como una alta correlación de todas las subescalas con el instrumento estándar (NPI), proporcionando un número inferior al 5% de falsos síntomas positivos y falsos negativos.

El NPI es una escala que mide la presencia, gravedad y frecuencia de 12 aspectos psicológicos de la conducta: delirios, alucinaciones, agitación/agresión, depresión/disforia, ansiedad, exaltación/euforia, apatía/indiferencia, desinhibición, irritabilidad/labilidad, conducta motora anómala, alteración del sueño y trastorno del apetito. La escala va desde 0 puntos (ausencia de trastorno neuropsiquiátrico) hasta un máximo de 144 puntos. La puntuación se obtiene mediante la suma de los productos entre la frecuencia de la presencia del síntoma específico, de 1 a 4 puntos (ocasionalmente, menos de una vez por semana=1; a menudo, una vez por semana aproximadamente=2; con frecuencia, varias veces por semana=3, muy frecuentemente, una o dos veces al día=4) por la gravedad del referido síntoma, de 1 a 3 puntos (leve=1; moderada=2, grave=3). En esta escala aparece también una puntuación que corresponde al grado en que afecta al cuidador cada alteración de conducta que se halla presente: es el llamado estrés del cuidador, y su puntuación va desde 0 hasta los 5 puntos (sin afectación=0; afectación mínima=1; leve afectación=2; moderada=3; grave=4 y muy grave=5).

Cada ítem o síntoma neuropsiquiátrico presente se acompaña de 7-9 cuestiones que centran el tipo de alteración conductual. Así pues la precisión en la descripción de los síntomas no cognitivos, conseguida por las aproximadamente 100 preguntas del NPI, va en detrimento del tiempo empleado en su administración, más de 30 minutos.

El NPI-Q añade a la brevedad la posibilidad de ser autoadministrado por el cuidador. Analiza los mismos 12 ítems síntomas neuropsiquiátricos que el NPI, en los aspectos de la gravedad del síntoma y el agotamiento que produce el cuidador. La escala de gravedad puntúa de 1 a 3 (leve, si el cambio es evidente, pero no significativo y fácil manejo=1; moderada, si el cambio es significativo, pero no drástico, y se hace más difícil controlar la situación=2; grave, si el cambio es drástico, muy marcado, y no se puede controlar la situación=3). La escala de estrés relacionado con el síntoma va del 0 al 5 (si no existe afectación=0; mínima o poca afectación, no le presenta un problema=1; leve, sin demasiada afectación, si es de fácil control=2, moderada, bastante afectación, si no siempre puede controlarlo=3; grave, si es mucha la afectación y tiene dificultades para arreglárselas=4, muy grave, si la afectación es extrema y el problema le vence=5). Los 12 ítems derivan de la pregunta de cribado del NPI. Algunas de las preguntas utilizadas en cada ítem son prácticamente idénticas a las empleadas en el NPI, pero en otras y con el propósito de conseguir brevedad y validez, la pregunta del dominio queda reducida.

La versión final en castellano del NPI-Q se compone de dos páginas donde se presentan 12 ítems referentes a los 12 síntomas neuropsiquiátricos establecidos en la versión del NPI. La pregunta de cribado ha de ser contestada como presente o no en la conducta del enfermo. Si la respuesta es negativa, el cuidador/informador ha de contestar el siguiente ítem; si por el contrario la respuesta es afirmativa y, por tanto el paciente presenta la conducta/alteración enunciada, el cuidador ha de valorar la gravedad de la conducta establecida mediante la escala llamada de gravedad y en qué grado el referido trastorno afecta al cuidador, mediante la llamada escala de estrés en el NPI²⁸⁰.

De esta forma se puede obtener una puntuación total de la escala NPI-Q respecto a los trastornos de conducta, sumando los valores de la escala de gravedad. La escala va de 0 puntos (ausencia absoluta de trastornos neuropsiquiátricos) hasta un máximo de 36 puntos. A la vez, la escala de estrés del cuidador que se obtiene sumando los valores de esta escala, puede ir desde 0 puntos, que indica que o no presenta síntomas neuropsiquiátricos o si los presenta, no comportan una carga afectiva para el cuidador, hasta los 60 puntos, en el caso extremo, que indicarían la máxima afección emocional del cuidador derivada de la presencia, en su máxima afección, de la totalidad de los síntomas neuropsiquiátricos analizados.

Hay distintos estudios que han intentado definir el perfil de síntomas neuropsiquiátricos asociado a la EA²⁸¹ empleando el NPI o el NPI-Q. En concreto Hwang et al encontraron que los síntomas psicóticos son más frecuentes en pacientes con EA en etapas iniciales que en pacientes con DCL tipo amnésico mientras que la apatía y el trastorno del estado de ánimo son más frecuentes en el DCL²⁸¹.

El cuestionario se muestra en la figura 1-5.

Figura 1-5: Escala NPI-Q (véase en la página siguiente).

FUNDACIÓ ACE. BARCELONA		NPI-Q
UNITAT DE DIAGNÒSTIC		
Nom Cognoms		TOTAL GRAVETAT:
Data Num. Historia Escolaritat		
INFORMADOR <input type="checkbox"/> Pareja <input type="checkbox"/> Hijo/a <input type="checkbox"/> Otro;.....Edad.....Escolaridad.....		
		TOTAL ESTRÉS:

Responda el siguiente cuestionario basado en cambios ocurridos desde que él/ella empezó a experimentar problemas de memoria:

Marque **“No”** sólo si los síntomas **no** ocurren en la actualidad

Marque **“Sí”** sólo si los síntomas ocurren en la actualidad

Para cada ítem marcado con “Sí”:

- a) Relación de **GRAVEDAD** con el síntoma o síntomas (**cómo afecta al paciente**):
 - 1: **Leve** (cambio evidente, pero no es significativo, fácil manejo de la situación)
 - 2: **Moderada** (cambio significativo, pero no drástico, se hace más difícil controlar la situación)
 - 3: **Grave** (cambio drástico, muy marcado, no se puede manejar la situación)

- b) Relación de su **ESTRÉS** con el síntoma/s (**cómo le afectan emocionalmente a Usted los síntomas**):
 - 0: **No existe afectación**
 - 1: **Mínima** (poca afectación, no me representa un problema)
 - 2: **Leve** (sin demasiada afectación, me las arreglo fácilmente)
 - 3: **Moderada** (bastante afectación, no siempre puedo arreglármelas)
 - 4: **Grave** (mucho afectación, dificultades para arreglármelas)
 - 5: **Muy Grave** (afectación extrema, el problema me vence)

Consulte si tiene alguna duda o precisa ayuda

c) **Delirios** ¿Cree el paciente en cosas que no son ciertas como por ejemplo que otras personas quieren robarle o quieren hacerle daño? ¿Dice que miembros de su familia no son quien dicen ser, o que su casa no es su casa?

Sí No **GRAVEDAD:** 1 2 3 **ESTRÉS:** 0 1 2 3 4 5

Alucinaciones ¿El paciente ve cosas o personas inexistentes o dice que escucha voces o ruidos inexistentes? ¿Habla con personas que no están realmente presentes?

Sí No **GRAVEDAD:** 1 2 3 **ESTRÉS:** 0 1 2 3 4 5

Agitación / Agresión ¿El paciente insulta o se molesta con su cuidador con facilidad? ¿Se niega a cooperar o recibir ayuda en actividades como por ejemplo bañarse o vestirse?

Sí No **GRAVEDAD:** 1 2 3 **ESTRÉS:** 0 1 2 3 4 5

Depresión / Disforia ¿El paciente está triste o bajo de moral? ¿Llora?

Sí No **GRAVEDAD:** 1 2 3 **ESTRÉS:** 0 1 2 3 4 5

Ansiedad ¿El paciente está nervioso, inquieto, no puede relajarse, o está excesivamente tenso? ¿Dice que tiene como un nudo en el estómago, o se inquieta cuando se separa de usted?

Sí No **GRAVEDAD:** 1 2 3 **ESTRÉS:** 0 1 2 3 4 5

Continúa en la página siguiente

Ref. Bibliográfica: Boada M, Cejudo JC, Tárraga L, López, OI, Kaufer D *Neuropsychiatric Inventory Questionnaire (NPI-Q): validación española de una forma abreviada del Neuropsychiatric Inventory (NPI)*, Neurología 2002;17(6):3173-23

GRAVEDAD

- 1: **Leve** (evidente, pero no un cambio significativo)
 2: **Moderada** (significante, pero no un cambio drástico)
 3: **Severa** (cambio drástico, muy marcado)

ESTRÉS

- 0: **No existe afectación**
 1: **Mínima** (poca afectación, no me representa un problema)
 2: **Leve** (sin demasiada afectación, me las arreglo fácilmente)
 3: **Moderada** (bastante afectación, no siempre puedo arreglármelas)
 4: **Grave** (mucho afectación, dificultades para arreglármelas)
 5: **Muy Grave** (afectación extrema, el problema me vence)

Exaltación / Euforia ¿Parece el paciente estar **demasiado** alegre? se refiere a una alegría anormal, excesiva, diferente a cómo ha sido siempre

Sí No **GRAVEDAD:** 1 2 3 **ESTRÉS:** 0 1 2 3 4 5

Apatía / Indiferencia ¿El paciente parece poco interesado, poco motivado para hacer cosas, menos activado que de costumbre, incluso habla menos?

Sí No **GRAVEDAD:** 1 2 3 **ESTRÉS:** 0 1 2 3 4 5

Desinhibición ¿El paciente actúa impulsivamente, dice cosas que normalmente no se dicen o se hacen en público?. Cosas que incluso pueden hacerle sentir "vergüenza"

Sí No **GRAVEDAD:** 1 2 3 **ESTRÉS:** 0 1 2 3 4 5

Irritabilidad / Labilidad ¿Está irritable o se molesta con facilidad? ¿Tiene "arranques" repentinos de mal Humor o ira que no corresponden a su carácter habitual? ¿Se muestra impaciente?

Sí No **GRAVEDAD:** 1 2 3 **ESTRÉS:** 0 1 2 3 4 5

Conducta motora anómala ¿El paciente se dedica a repetir actos como dar vueltas por la casa, abrir cajones o armarios, o hacer otras cosas repetitivamente con la ropa, con los dedos o con otros objetos?

Sí No **GRAVEDAD:** 1 2 3 **ESTRÉS:** 0 1 2 3 4 5

Sueño ¿Tiene dificultad para conciliar el sueño?, ¿se despierta durante la noche? (no tener en cuenta si se levanta para ir al baño y vuelve a dormir), ¿se levanta demasiado temprano? ¿Esto le lleva a dormir excesivamente durante el día?

Sí No **GRAVEDAD:** 1 2 3 **ESTRÉS:** 0 1 2 3 4 5

Apetito / Alimentación ¿El paciente ha perdido o ganado apetito y/o peso, o ha cambiado de gustos en las comidas?

Sí No **GRAVEDAD:** 1 2 3 **ESTRÉS:** 0 1 2 3 4 5

TOTAL GRAVEDAD NPI-Q

TOTAL ESTRÉS NPI-Q

- **CLINICAL DEMENTIA RATING: CDR**

La estadificación del grado de demencia es necesaria para obtener una rápida información de la enfermedad, tomar decisiones, optar por el tratamiento adecuado para cada estadio y es un parámetro fundamental en la investigación.

The *Clinical Dementia Rating* (CDR) es una de las herramientas para valorar la EA, una escala global de demencia que informa del cambio en la función cognitiva, determina la presencia de demencia y gradúa su severidad desde leve a severa. Se obtiene mediante una entrevista con el paciente y un informador evaluando tres dominios cognitivos (memoria, orientación y resolución de problemas) y tres funcionales (vida social, actividad en el hogar y aficiones, cuidado personal). El resultado de los seis dominios (de 0 a 3 puntos cada uno) puede sumarse y obtenerse el CDR "sum of boxes" o CDR-SOB o bien puede emplearse un algoritmo con estas puntuaciones que calcule el CDR global²⁸². El test CDR se muestra en la figura 1.6.

La utilidad del CDR viene justificada por distintas razones. La primera de ellas es que está basado en la clínica. En segundo lugar, las seis categorías que evalúa están vinculadas con los criterios diagnósticos validados. Otra de las ventajas es que tiene una alta fiabilidad interobservador. Por último, puede ampliarse la información que se obtiene calculando el CDR-SOB.

Se puede afirmar que el CDR-SOB ofrece ventajas respecto al CDR global. Es más preciso detectando la progresión por lo que resulta más adecuado para estadiar la EA. Por otro lado permite discriminar entre pacientes con DCL o EA leve lo cual no es posible con el CDR global²⁸³. Distintos estudios aportan datos de la capacidad de discriminación del CDR-SOB entre DCL y EA leve en fases tempranas con CDR de 0,5²⁸². Como ejemplo, Grundman et al²⁸³ describieron que los pacientes con DCL presentaban niveles significativamente más bajos en la puntuación CDR-SOB (con una media de 1.8) frente a los pacientes con EA leve (con una media de 3.0). Otro ejemplo es el estudio de Sid O'Brien et al que encuentra un riesgo tres veces mayor de ser diagnosticado de EA por cada punto de incremento en el CDR-SOB²⁸². Concretando aún más, el CDR-SOB tiene la capacidad de aportar información tanto de los dominios cognitivos como de los funcionales en la EA, mostrando un declive lineal en las puntuaciones que se corresponden con cada estadio de la enfermedad. Por ello, el CDR-SOB es especialmente útil en los casos de EA precoz o leve²⁸⁴

En cuanto a este último punto, hay trabajos que presentan cual es el ritmo de progresión de la EA evaluándola con el CDR-SOB en casos de EA sintomática. En el artículo publicado por Williams et al.²⁸⁵ el incremento del CDR-SOB es lineal con valores de 1.43 (standard error =0.05) en el grupo con CDR 0.5 y de 1.91 en la muestra de CDR 1. En los pacientes que comenzaron en las categorías más bajas de CDR el tiempo necesario para evolucionar a una categoría más fue mayor para pacientes con CDR 0.5 (3.75 años con un intervalo de confianza del 95%) que para aquéllos con CDR 1 (2.98 años con un intervalo de confianza del 95%). En la muestra de CDR 0.5 los predictores de progresión a un CDR mayor fueron la edad en el momento del diagnóstico y la apolipoproteína con genotipo $\epsilon 4$. Estos resultados son consistentes con otros estudios previos²⁸⁶⁻²⁸⁹. El CDR-SOB tiene una buena fiabilidad interobservador, validez y estabilidad^{290,291}. Como conclusión, el CDR permite valorar de una manera precisa la severidad de la EA. El CDR-SOB aporta una información más detallada de los cambios cognitivos

clínicamente significativos siendo útil incluso en estadios precoces de EA sintomática y además se ha propuesto recientemente como una medida de progresión para los ensayos clínicos^{285,292}.

Para el cálculo del CDR puede utilizarse la página web: <http://www.biostat.wustl.edu/~adrc/cdrpgm/index.html>.

Figura 1-6: The Washington University Clinical Dementia Rating, CDR

CDR					
	Sanos (CDR 0)	Cuestionable (CDR 0,5)	Leve (CDR 1)	Moderada (CDR 2)	Grave (CDR 3)
Memoria	Sin pérdida de memoria. Olvidos de poca importancia.	Olvidos consistentes leves; recuerdo parcial de acontecimientos. Olvidos "benignos".	Pérdida de memoria moderada, más marcada para acontecimientos recientes; el defecto interfiere con actividades diarias.	Grave pérdida de memoria; retención exclusiva de material muy importante; pérdida rápida de material nuevo.	Grave pérdida de memoria, sólo quedan fragmentos.
Orientación	Completamente orientado.	Completamente orientado con ligeras dificultades en relación temporal	Algunas dificultades con relaciones temporales; orientados por lugar y persona durante la prueba pero puede haber desorientación geográfica.	Habitualmente desorientación temporal, a menudo de lugar.	Orientación sólo respecto a personas.
Juicio y resolución de problemas	Resuelve bien problemas cotidianos; juicio bueno en relación al rendimiento pasado.	Sólo deterioro dudoso en la resolución de problemas. Similitudes/ diferencias	Dificultad moderada para manejar problemas complejos; juicio social suele mantenerse.	Manejo de problemas gravemente deteriorado. Similitudes/ diferencias; juicio social suele estar deteriorado.	Incapaz de intentar juicios o resolver problemas.
Vida social	Función independiente en nivel habitual de trabajo, compras, negocios y asuntos financieros, grupos sociales y voluntarios.	Deterioro dudoso o leve si es que existe, en estas actividades.	Incapaz de funcionar independientemente e en estas actividades aunque todavía puede realizar algunas; puede aparecer normal en contacto casual.	Ninguna pretensión de funcionamiento independiente fuera del hogar.	Ninguna pretensión de funcionamiento independiente fuera del hogar.
El hogar y las aficiones	Vida doméstica, aficiones, intereses intelectuales se mantienen bien.	Vida doméstica, aficiones, intereses intelectuales se mantienen bien, sólo ligeramente deteriorados.	Leve pero definitivo deterioro de función doméstica; se abandonan las tareas más difíciles; se abandonan aficiones e intereses más complejos.	Sólo se conservan las tareas más sencillas; intereses muy limitados. Mantenimiento pobre.	Ninguna función doméstica significativa fuera de la habitación propia.
Cuidado personal	Totalmente capaz de cuidarse de sí mismo. 0 puntos		Necesita estimulación ocasional.	Necesita asistencia para vestirse, lavarse y cuidar de sus efectos personales.	Requiere mucha ayuda para el cuidado personal; a menudo incontinente.

Puntuación total según algoritmo de Morris

(<http://www.biostat.wustl.edu/~adrc/cdrpgm/index.html>)

• **ESCALA GLOBAL DE DETERIORO DE REISBERG: GDS**

Las escalas globales gradúan la intensidad de las demencias en categorías bien definidas, basándose en una evaluación general del paciente (conducta, nivel cognitivo y funcional). Este tipo de clasificación está poco influida por las características del paciente (edad, sexo, educación o nivel económico) pero requieren experiencia del examinador.

La GDS elaborada por Reisberg et al en 1982²⁹³, ha alcanzado gran popularidad, sobre todo en estudios clínicos. Gradúa la intensidad de la demencia tipo EA en siete estadios (figura 1-7): GDS-1: ausencia de deterioro cognitivo; GDS-2: deterioro cognitivo muy leve; GDS-3: deterioro cognitivo leve, GDS-4: deterioro cognitivo moderado; GDS-5: deterioro cognitivo moderado-grave; GDS-6: deterioro cognitivo grave y GDS-7: deterioro cognitivo muy grave (con una necesidad muy importante de asistencia y pérdida del habla). Su tiempo de aplicación es muy corto, entre 3-4 minutos.

Su fiabilidad interobservador es elevada. Existen críticas sobre la validez de esta escala pues con frecuencia la incapacidad funcional y los trastornos psiquiátricos aparecen en estadios más precoces de los que la escala señala. Sin embargo se emplea ampliamente tanto en la práctica clínica como en investigación.

Figura 1-7: Escala global de deterioro de Reisberg, GDS

<p>GDS 1: Ausencia de alteración cognitiva. Normal</p>	<p>Ausencia de quejas subjetivas. Ausencia de trastornos evidentes de memoria en la entrevista clínica.</p>
<p>GDS 2: Disminución cognitiva muy leve. Deterioro asociado a la edad.</p>	<p>Quejas de pérdida de memoria en ubicación de objetos, nombres de personas, citas, etc. No se objetiva déficit en el examen clínico ni en su medio laboral o situaciones sociales. Hay pleno conocimiento y valoración de la sintomatología</p>
<p>GDS 3: Déficit cognitivo leve. Deterioro cognitivo leve.</p>	<p>Primeros defectos claros. Manifestación en una o más de estas áreas: a) Haberse perdido en un lugar no familiar b) Evidencia de rendimiento laboral pobre c) Dificultad para recordar palabras y nombres d) Tras la lectura retiene escaso material e) Escasa capacidad para recordar a personas nuevas que ha conocido f) Puede haber perdido o colocado en un lugar erróneo un objeto de valor g) El déficit de concentración es evidente para el clínico en una entrevista exhaustiva</p> <p>Un defecto objetivo de memoria sólo se detecta en una entrevista exhaustiva.</p> <p>Aparece un deterioro de los rendimientos en situaciones laborales o sociales exigentes.</p> <p>La negación como mecanismo de defensa, o el desconocimiento de los defectos, empieza a manifestarse.</p> <p>Los síntomas se acompañan de ansiedad leve moderada.</p>

<p>GDS 4: Déficit cognitivo moderado. Demencia leve.</p>	<p>Defectos manifiestos en una entrevista clínica en las áreas:</p> <ul style="list-style-type: none"> a) olvido de hechos cotidianos o recientes b) déficit en el recuerdo de su historia personal c) dificultad de concentración evidente en operaciones de sustracción seriada de 7 en 7. d) incapacidad para planificar viajes, finanzas o actividades complejas <p>Frecuentemente no hay defectos en:</p> <ul style="list-style-type: none"> a) orientación en tiempo y persona b) reconocimiento de caras y personas familiares c) capacidad de viajar a lugares conocidos <p>Incapacidad para realizar tareas complejas Disminución del afecto y abandono en las situaciones más exigentes Mecanismo de negación domina el cuadro</p>
<p>GDS 5: Déficit cognitivo moderado-grave. Demencia moderada.</p>	<p>El paciente no puede sobrevivir mucho tiempo sin ninguna asistencia. No recuerda datos relevantes de su vida actual: dirección, teléfono de muchos años, los nombres de familia próximos (como los nietos), el nombre de la escuela, etc. Es frecuente cierta desorientación en el tiempo (fecha, día de la semana, estación, etc.) o en lugar. Una persona con educación formal puede tener dificultad contando hacia atrás desde 40 de cuatro en cuatro, o desde 20 de dos en dos. Mantiene el conocimiento de muchos de los hechos de mayor interés concernientes a sí mismo y a otros. Invariablemente sabe su nombre, y generalmente el de su esposa e hijos. No requiere asistencia en el aseo ni en la comida, pero puede tener cierta dificultad en la elección de los vestidos adecuados.</p>
<p>GDS 6: Déficit cognitivo grave. Demencia moderada-avanzada.</p>	<p>Ocasionalmente puede olvidar el nombre de su pareja, de la que por otra parte, depende totalmente para sobrevivir. Desconoce los acontecimientos y experiencias recientes de su vida. Mantiene cierto conocimiento de su vida pasada, muy fragmentario. Generalmente desconoce su entorno, el año, la estación, etc. Puede ser incapaz de contar desde 10 hasta atrás y a veces hacia delante. Requiere cierta asistencia para las actividades cotidianas. Puede tener incontinencia o requerir ayuda para desplazarse, pero puede ir a lugares familiares. El ritmo diurno está frecuentemente alterado. Casi siempre recuerda su nombre. Frecuentemente sigue siendo capaz de distinguir entre las personas familiares y no familiares de su entorno. Cambios emocionales y de personalidad bastante frecuentes como:</p> <ul style="list-style-type: none"> a) Conducta delirante: acusar de impostora a su pareja, hablar con personas inexistentes o con su imagen en el espejo b) Síntomas obsesivos como actividades repetitivas de limpieza c) Síntomas de ansiedad, agitación e incluso violencia, previamente inexistente. d) Abulia cognitiva, pérdida de deseos, falta de elaboración de un pensamiento para determinar un curso de acción propositivo.
<p>GDS 7: Déficit cognitivo muy grave. Demencia grave.</p>	<p>Perdida progresiva de todas las capacidades verbales. En la última fase no hay lenguaje, únicamente gruñidos. Incontinencia urinaria. Necesidad de asistencia a la higiene personal y alimentación. Pérdida de funciones psicomotoras básicas como la deambulaci3n. El cerebro es incapaz de decirle al cuerpo lo que hay que hacer. Con frecuencia se observan signos neurol3gicos generalizados y corticales,</p>

- **ESCALA DE CARGA DEL CUIDADOR: TEST DE ZARIT**

La indicación de este test es medir el grado de carga subjetiva de los cuidadores de personas dependientes⁸⁶. Es el más utilizado en distintos países con este objetivo y existe una versión validada en español por Martin et al en 1996⁸⁵.

Se trata de un cuestionario autoadministrado que consta de 22 ítems relacionados con la vivencia del cuidador a la hora de ocuparse del paciente (figura 1-7). Explora los efectos negativos sobre el cuidador en distintas áreas de su vida: salud física, psíquica, actividades sociales y recursos económicos. Para cada uno de los ítems el cuidador debe indicar la frecuencia con la que lo siente utilizando una escala que consta de 0 (nunca), 1 (rara vez), 2 (algunas veces), 3 (bastantes veces) y 4 (casi siempre). La puntuación global oscila entre 0 y 88 puntos. No existen puntos de corte establecidos. En la población española se asume que si la puntuación es menor de 47 el cuidador no está sobrecargado, entre 47 y 55 se considera una carga leve y por encima de 55 intensa. Sin embargo, suele considerarse indicativa de “no sobrecarga” una puntuación inferior a 46, y de “carga intensa” una puntuación superior a 56 puntos. Su tiempo de administración es de al menos 5 minutos⁸⁷. El test se muestra en la figura 1-8.

Este test tiene una consistencia interna de 0.91 y una fiabilidad test-retest de 0.86. Puede emplearse en el momento del diagnóstico y antes y después del tratamiento para evaluar la evolución de la carga del cuidador.

Figura 1-8: Escala de carga del cuidador (Caregiver Burden)

Ítem	Pregunta a realizar	Puntuación
1	¿Siente que su familiar solicita más ayuda de la que realmente necesita?	
2	¿Siente que debido al tiempo que dedica a su familiar ya no dispone de tiempo suficiente para usted?	
3	¿Se siente tenso cuando tiene que cuidar a su familiar y atender además otras responsabilidades?	
4	¿Se siente avergonzado por la conducta de su familiar?	
5	¿Se siente enfadado cuando está cerca de su familiar?	
6	¿Cree que la situación actual afecta de manera negativa a su relación con amigos y otros miembros de su familia?	
7	¿Siente temor por el futuro que le espera a su familiar?	

8	¿Siente que su familiar depende de usted?	
9	¿Se siente agobiado cuando tiene que estar junto a su familiar?	
10	¿Siente que su salud se ha resentido por cuidar a su familiar?	
11	¿Siente que no tiene la vida privada que desearía debido a su familiar?	
12	¿Cree que su vida social se ha visto afectada por tener que cuidar de su familiar?	
13	¿Se siente incómodo para invitar amigos a casa, a causa de su familiar?	
14	¿Cree que su familiar espera que usted le cuide, como si fuera la única persona con la que puede contar?	
15	¿Cree que no dispone de dinero suficiente para cuidar a su familiar además de sus otros gastos?	
16	¿Siente que será incapaz de cuidar a su familiar por mucho más tiempo?	
17	¿Siente que ha perdido el control sobre su vida desde que la enfermedad de su familiar se manifestó?	
18	¿Desearía poder encargar el cuidado de su familiar a otras personas?	
19	¿Se siente inseguro acerca de lo que debe hacer con su familiar?	
20	¿Siente que debería hacer más de lo que hace por su familiar?	
21	¿Cree que podría cuidar de su familiar mejor de lo que lo hace?	
22	En general: ¿Se siente muy sobrecargado por tener que cuidar de su familiar?	

1.5 EA PRODRÓMICA

1.5.1 Concepto de la EAp

El concepto de deterioro cognitivo leve (DCL) fue introducido por Flicker et al para definir el estado intermedio entre el envejecimiento fisiológico y la demencia²⁹⁴. Este término se aplica a un grupo de pacientes con cambios cognitivos que no son lo suficientemente graves como para diagnosticar al paciente de demencia. De estos pacientes aproximadamente, un 15% anual desarrollarán una demencia en el futuro^{295,296}. Este concepto comprende entidades muy heterogéneas de las cuáles el subgrupo mayoritario son los pacientes con EA^{295,297}.

Conceptualmente, el DCL tiene dos ventajas; por un lado permite dar un diagnóstico a aquellos pacientes que aún no han alcanzado la fase de demencia y por otro da la perspectiva de que la EA es un proceso continuo²⁹⁷. En cuanto a su importancia clínica, permite caracterizar a los pacientes en riesgo de desarrollar demencia en un futuro e indica una desviación de la normalidad que acompañaría al envejecimiento fisiológico²⁹⁷.

Existen limitaciones en el empleo del concepto de DCL. En primer lugar, no existen test estandarizados que puedan aplicarse para su diagnóstico por lo que los resultados de distintos estudios son difícilmente comparables^{298,299}. En segundo lugar, la heterogeneidad de las entidades clínicas que abarca el DCL constituye una desventaja ya que: sus criterios diagnósticos han de ser capaces de abarcar todas las posibles entidades y por lo tanto han de ser amplios; no existe un tratamiento específico para el DCL y, por último, no es posible predecir la evolución clínica del paciente. De esta manera, la principal relevancia del DCL desde el punto de vista de la práctica diaria es aportar información pronóstica^{295,297}.

El reto principal en esta situación no es tanto el diagnóstico de DCL sino la detección de la EA incipiente. Esto es importante al menos por dos razones. La primera, la alta prevalencia de quejas por fallos mnésicos en la población anciana teniendo en consideración que sólo en un pequeño porcentaje de los casos desarrollarán demencia. La segunda, que el tratamiento de la EA puede ser más eficaz en etapas iniciales, especialmente con los fármacos dirigidos a enlentecer la progresión del proceso. Para demostrar la eficacia de estos tratamientos sería preciso tratar a los pacientes en fases tempranas, antes de que se instaure el cuadro demencial. Por estas razones es más útil el concepto de EA prodrómica (EAp) que el de DCL aunque sea difícil de detectar este estadio. Esta entidad transmite la idea de que la EA ha desarrollado sus lesiones anatomopatológicas características originando la clínica, pero sin llegar a cumplir los criterios de demencia.

Por estos motivos se ha propuesto clasificar el DCL según la etiología responsable del mismo^{297,300} siendo uno de los subtipos el deterioro cognitivo leve tipo EA o EA prodrómica, término que ha sido introducido en el año 2000 para redefinir el concepto de DCL²⁹⁵.

Dada la repercusión del concepto de EAp, Dubois et al.²⁹⁷ propusieron en 2004 los criterios diagnósticos que se muestran en la tabla 1-5 a continuación:

Tabla 1-5: Criterios diagnósticos de EA prodrómica o DCL tipo EA según Dubois

Fallos mnésicos referidos por el paciente o por la familia
Desarrollo progresivo
Afectación leve o nula de la realización de actividades básicas de la vida diaria
Síndrome amnésico del tipo hipocampal definido por escasa capacidad para evocar información a pesar de aportar pistas, varias intrusiones en el proceso y falsos positivos a la hora de reconocer la información
Persistencia de la alteración de la memoria en una evaluación posterior
Ausencia de desarrollo de un cuadro demencial
Exclusión de otras causas de DCL a través de test y pruebas de neuroimagen

Es posible identificar la EA antes de que ésta desarrolle el cuadro completo de demencia gracias a los test neuropsicológicos y los avances en neuroimagen y biomarcadores del SNC ^{295,301,302}.

1.5.2 Características clínicas de la EAp

Los cambios neuropatológicos en la EA están presentes antes del desarrollo de la clínica y se localizan en el lóbulo temporal medial (hipocampo, giro parahipocampal y corteza entorrinal) y en las regiones que afectan a la memoria a largo plazo²⁹⁵.

Como hemos comentado en el apartado 1.3 (Evolución de los criterios diagnósticos) el déficit mnésico característico de la EA es el síndrome amnésico de tipo hipocampal que consiste en la afectación de la memoria episódica, caracterizado por una escasa capacidad para la evocación que no se normaliza con pistas ^{213,214}. Este defecto de la memoria radica en la afectación de los lóbulos temporales mediales, correlacionándose con el volumen hipocampal, siendo el déficit de la memoria episódica un indicador eficiente de la atrofia del lóbulo temporal medial en la RM²⁹⁵. Se trata de un patrón diferenciador de otros tipos de demencias ya que es altamente sugerente de EA.

Las características clínicas principales del déficit mnésico en los pacientes con EAp son las siguientes²⁹⁵:

- una pobre capacidad de evocación libre
- una disminución de la capacidad total de evocación ya que los pacientes con EAp no mejoran sus respuestas a pesar de aportar pistas, a diferencia de otros pacientes ancianos sanos
- una alta proporción de intrusiones en las respuestas al aportar pistas
- falsos reconocimientos

Estas características, particularmente la disminución de la capacidad total de evocación, son diferentes a las de otras situaciones funcionales o de envejecimiento fisiológico en las que la evocación libre de palabras no es tan baja y la capacidad total de evocación está conservada o

prácticamente conservada con el aporte de pistas^{303,304}. En cambio, este perfil es el similar al observado en pacientes con EA^{296,303}. Por estas dos razones es posible reconocer el déficit de la memoria episódica en pacientes con EA aún cuando estén en una situación preclínica e identificar la EAp basándose en el examen clínico²⁹⁵. Este defecto se ha observado en pacientes con estadios precoces de EA y MMSE > 25 puntos y en estudios prospectivos con pacientes ancianos que desarrollaron demencia en 5 años^{303,305}, lo cual se explica porque la afectación de la memoria episódica es precoz y su evaluación es una herramienta sensible y fiable para predecir evolución del DCL a EA^{306,307}.

La detección precoz de la EA puede por lo tanto realizarse mediante test cognitivos capaces de distinguir el patrón característico con un síndrome amnésico hipocampal²⁹⁵ que además es el predictor más fiable de evolución a EA en individuos asintomáticos^{213,255,308}

Se necesitan más estudios para verificar si otros tipos de disfunción neuronal pueden ser precoces en la EA y ayudar a detectar la EAp. Por ejemplo, la afectación de la atención selectiva y la rapidez en el procesamiento de la información se postulan como posibles indicadores de posterior progresión a demencia³⁰⁹. También en individuos sin deterioro cognitivo, con riesgo de EA esporádica (con al menos un familiar de primer grado con EA sintomática y al menos un alelo $\epsilon 4$ de la apolipoproteína E) se detecta una menor activación cerebral en RM funcional en las áreas encargadas de la nominación y la fluencia³¹⁰ que quizá pueda ayudar a la identificación de la fase prodrómica.

1.5.3 Marcadores biológicos que muestran un mayor riesgo de evolución de DCL a demencia

Es posible emplear predictores para estimar el riesgo de progresión de DCL a EA. Se han empleado para ello:

- el déficit de la memoria episódica (explicado en el apartado anterior)
 - la presencia del alelo $\epsilon 4$ en el genotipo ApoE
 - patrón de biomarcadores en LCR ("firma" bioquímica de la EA)
 - la atrofia del lóbulo temporal medial valorada mediante RM
 - los defectos en la perfusión del área amígdalo-hipocampal valorados mediante PET-FDG
- **BIOMARCADORES EN LCR**

Algunos biomarcadores aportan, además de cierta especificidad para el diagnóstico de la EA, una utilidad pronóstica, indicando una mayor probabilidad de progresión clínica de DCL a EA. Pueden clasificarse en dos grupos: biomarcadores de depósito amiloide y biomarcadores de neurodegeneración.

□ *Biomarcadores de depósito amiloide:*

Reducción de beta-amiloide42 en LCR: Las placas de amiloide de la EA se pueden estudiar a través de los biomarcadores que reflejan la cantidad de proteína β A depositada en el cerebro. Uno de estos biomarcadores es la proteína β A42 medida en el LCR. Un valor bajo de β A42 en LCR indica mayor depósito de β A cerebral³¹¹

PET de amiloide positivo: El PET puede detectar el depósito de β A cerebral empleando distintos ligandos. La cantidad de β A42 en LCR y las medidas del PET están inversamente relacionadas entre sí³¹¹.

□ *Biomarcadores de neurodegeneración:*

Aumento de Tau y Tau hiperfosforilada en LCR³¹¹
Atrofia temporal en RM³¹¹

La reducción del metabolismo de la glucosa o de la perfusión en el córtex temporoparietal en el PET o SPECT³¹¹

A lo largo de los distintos estudios tanto la proteína Tau como la proteína Tau hiperfosforilada han demostrado estar significativamente más elevadas en pacientes con DCL que evolucionaban precozmente a EA frente a aquéllos que lo hacían de manera más tardía mientras que los niveles de amiloide β 42 eran similares en ambos grupos³¹², lo cual sugiere que la aparición de ovillos neurofibrilares y la degeneración son eventos tardíos en la evolución de la enfermedad³¹³ o alternatively que los niveles en LCR de t-tau y p-tau predicen un deterioro cognitivo más rápido y conversión a demencia que los niveles de amiloide β 42 en LCR³¹⁴. Esta observación se repitió en otro estudio que mostró una asociación entre niveles bajos de amiloide β 42 en LCR y atrofia cerebral en pacientes ancianos en situación preclínica de la EA, mientras que los niveles elevados de p-tau y t-tau estaban asociados con mayor daño estructural y el inicio y progresión de la fase clínica de la enfermedad apareciendo más tarde en la evolución de la EA²³⁴.

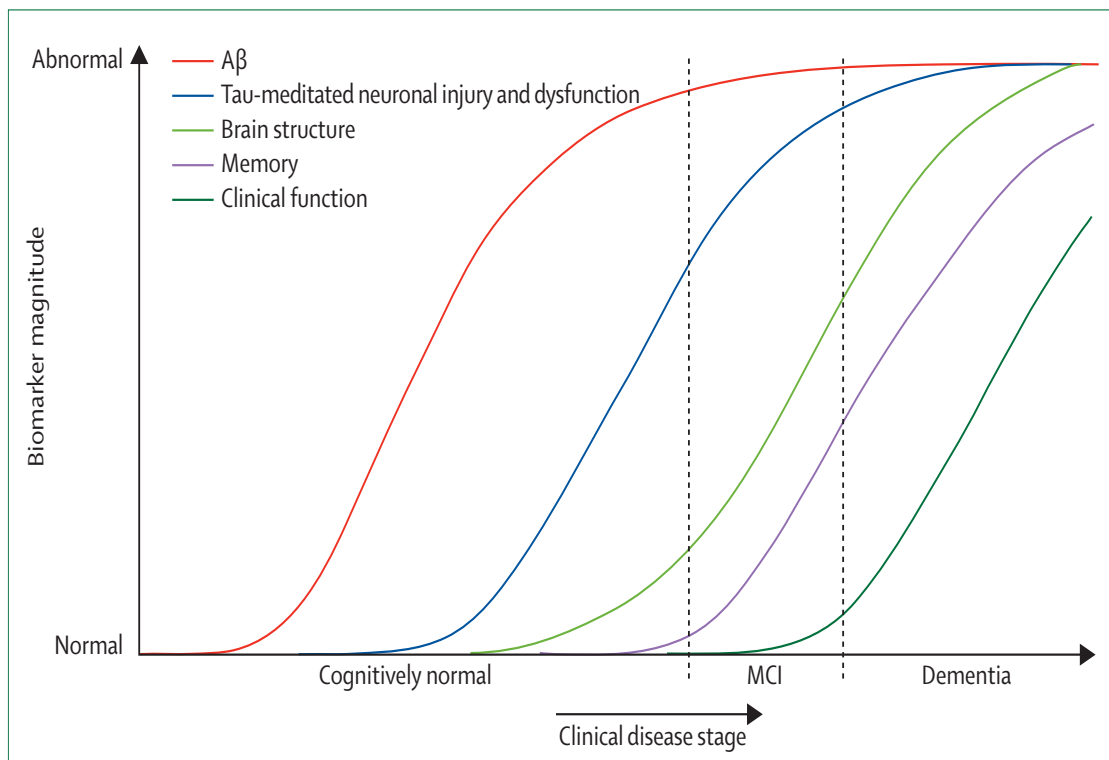
El estudio realizado por Hulstaert H et al³¹⁵ observó que la combinación de niveles bajos de $A\beta$ 1-42 y los niveles elevados de la proteína tau en LCR aumentan la discriminación de la EA del DCL.

En otro trabajo con el mismo objetivo, Prestia et al.²²⁸ publicaron los resultados de 3 años de seguimiento en el que la evolución fue más frecuente y precoz a EA cuantos más biomarcadores positivos se confirmaban en los pacientes, teniendo en cuenta la detección de amiloide β 42 en LCR, el hipometabolismo en PET y la atrofia hipocampal en RM. En la muestra analizada, n=73, cuando los tres biomarcadores fueron positivos todos los pacientes desarrollaron demencia, mientras que cuando todos fueron negativos ninguno lo hizo. También se observó que el cambio más precoz eran los niveles de amiloide β 42 mientras que los relativos a daño neuronal eran más tardíos y reflejaban evolución de la EA. De los tres biomarcadores el amiloide β 42 confería la mayor probabilidad de DCL debido a EA y por ello la mayor probabilidad de evolución a EA.

De manera que la positividad en los biomarcadores en LCR con niveles elevados de p-tau y t-tau sobre todo, aunque también los niveles bajos de amiloide β 42 y más aún la combinación de estos dos hallazgos son indicadores de progresión de DCL a EA. Y la combinación de varios de estos biomarcadores positivos uniéndolos presentes en LCR y la neuroimagen, supone mayor probabilidad de evolución a EA. Teniendo en cuenta los

biomarcadores, hay distintas teorías sobre su papel y secuencia temporal en la evolución de la EA. Existe un modelo dinámico de biomarcadores propuesto por el grupo de Jack et que postuló la secuencia de amiloidosis, neurodegeneración y deterioro cognitivo en la evolución desde una fase preclínica a la instauración de la demencia^{235,316} (ver figura 1.9). Esta idea difiere de la teoría del solapamiento que predicen otros modelos de biomarcadores³¹⁶⁻³¹⁸. En el estudio de Yau et al³¹⁶ se reclutaron pacientes portadores de mutaciones autosómicas dominantes para la EA (PSEN1, PSEN2 o APP) realizando un seguimiento durante 11 años. Se realizaron determinaciones de: depósito amiloide cerebral mediante PET con compuesto Pittsburgh; medición del metabolismo cerebral cortical posterior con PET-FDG; medición del volumen hipocampal en función de la edad y el sexo mediante RM potenciada en T1; memoria verbal con el *Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease Word List Learning Delayed Recall Test* y se aplicó la escala cognitiva MMSE. Compararon los resultados con un grupo control. Se encontraron las siguientes diferencias significativas en los portadores comparados con los controles siguiendo esta secuencia: incremento del depósito de amiloide (7.5 años antes de la instauración de la demencia); descenso del metabolismo de cortical posterior (en el momento de la instauración de la demencia); descenso del volumen hipocampal y la memoria verbal (7.5 años tras la instauración de la demencia) y deterioro cognitivo generalizado (10 años tras la instauración de la demencia). Los resultados apoyaron la teoría de que la amiloidosis era el biomarcador detectable más precozmente del modelo de evolución en la EA autosómica dominante y sugerían la existencia de tres fases secuenciales en la EA autosómica dominante: amiloidosis activa, periodo de amiloidosis estable con neurodegeneración progresiva y finalmente neurodegeneración y deterioro cognitivo con depósito de amiloide estable.

Figura 1-9: Modelo dinámico de biomarcadores de la EA



Diferentes estudios en EA esporádica, como el de Villemagne et al.³¹⁹, el estudio DIAN, y la *Alzheimer's Prevention Initiative*, además de otros estudios anteriores de la EA³²⁰⁻³²³, han concluido que los cambios clínicos y de neuroimagen por PT y RM siguen un patrón de afectación temporal similar al encontrado en la EA familiar autosómica dominante. Se estima que la detección de amiloide precede a la atrofia hipocampal al menos 13 años en la EA esporádica y que el depósito de amiloide está menos asociado con los cambios cognitivos que los biomarcadores de neurodegeneración^{236,319,322,323}. Al encontrarse esta evidencia de que el depósito de amiloide está finalizado mucho antes de que la neurodegeneración y el deterioro cognitivo tengan lugar, los tratamientos dirigidos frente al depósito de amiloide como prevención secundaria en individuos portadores de EA autosómica dominante se han planteado como una de las dianas principales del tratamiento de la EA³¹⁶.

- **PRESENCIA DEL ALELO $\epsilon 4$ EN EL GENOTIPO APOE**

Actualmente, el marcador de riesgo más importante para desarrollar EA tardía es la presencia del alelo $\epsilon 4$ en el genotipo de la apolipoproteína E (ApoE). Indica un mayor grado de susceptibilidad de conversión de DCL a EA pero no es un marcador diagnóstico³²⁴. El gen de la apolipoproteína E está localizado en el cromosoma 19 y presenta tres alelos: epsilon 2, 3 y 4. El alelo $\epsilon 4$ que reconocido por primera vez como factor de riesgo de EA en 1993 y desde entonces diversos estudios han reconocido su importancia como factor de riesgo de EA y posiblemente también de la demencia vascular³²⁴⁻³³⁴.

La frecuencia del alelo $\epsilon 4$ varía con el grupo étnico. En pacientes caucásicos la variante $\epsilon 4$ es aproximadamente de un 15%; en pacientes afroamericanos aproximadamente 25%. En la población africana la frecuencia varía entre 8% en el caso de los marroquíes hasta un 41% en los pigmeos. La población asiática tiene en general una frecuencia más baja que oscila entre un 7% en la población china y 24% en los aborígenes malayos³³⁵. La valoración del riesgo de EA que supone el alelo $\epsilon 4$ varía con la edad y el sexo. Los individuos con dos copias del alelo $\epsilon 4$ presentan el riesgo más alto. En general se estima que una copia del alelo $\epsilon 4$ confiere de dos a tres veces más riesgo de padecer EA mientras que dos copias ($\epsilon 4$ homocigoto) confieren un riesgo entre 8 y 12 veces mayor de padecer EA comparado con individuos no portadores^{330,334,336}. Ejemplos de estudios que demuestran esta asociación entre genotipo ApoE y demencia son:

- En el estudio Rotterdam que incluyó 7983 pacientes, los genotipos $\epsilon 2$ / $\epsilon 4$ y $\epsilon 3$ / $\epsilon 4$ mostraron un riesgo relativo de EA y demencia vascular doble que aquéllos con genotipo $\epsilon 3$ / $\epsilon 3$. Los portadores de $\epsilon 4$ / $\epsilon 4$ presentaron un riesgo relativo ocho veces mayor que el de los portadores $\epsilon 3$ / $\epsilon 3$ ³³⁴
- El estudio Framingham analizó 1030 pacientes y se observó que los homocigotos $\epsilon 4$ / $\epsilon 4$ presentaban un riesgo relativo 30.1 comparados con no portadores, mientras que los $\epsilon 3$ / $\epsilon 4$ heterocigotos tenían un riesgo relativo de 3.7³³⁰

Hay también evidencia de que la influencia del alelo Apo $\epsilon 4$ depende del sexo. Un metanálisis concluyó que este alelo era factor de riesgo en hombres y mujeres pero con mayor efecto en mujeres. La mayoría de estudios posteriores corroboran esta observación³³⁶⁻³⁴²

El alelo ApoE4+ se ha asociado con una edad más precoz de presentación de la EA en pacientes con EA tardía³⁴³⁻³⁴⁶. Uno de los estudios en estos pacientes ha llegado a mostrar que una copia adicional de ε4 anticipa la edad de presentación en 2.5 años³⁴³. El mecanismo de acción de la ApoE (comentado más adelante) es compatible con una instauración precoz³⁴³ de la EA.

También se ha asociado el alelo ApoE4+ con la severidad de la EA incluyendo un deterioro cognitivo más rápido, un aumento de la atrofia hipocampal en RM, más complicaciones psiquiátricas^{287,347-349}; más placas neuríticas y ovillos neurofibrilares en las regiones neocorticales y una disminución de la supervivencia³³⁷. Sin embargo, la asociación entre ApoE4+ con la incidencia de DCL o su progresión a demencia no está bien definida³³⁷.

El polimorfismo del gen ApoE confiere susceptibilidad pero no es un gen determinante. Los pacientes homocigotos para este alelo son más susceptibles pero no están abocados a desarrollar demencia. De hecho un 40% de los pacientes con EA no son portadores del alelo ε4³³⁰. Por otro lado, el riesgo que asocia puede ser modificado por otros genes como uno de los genes reguladores de las isoformas tau y depósito de amiloide, el gen STH, del que determinados polimorfismos pueden incrementar el riesgo de EA en presencia de ε4³³⁷. También se han descrito determinados polimorfismos del gen del receptor del componente del complemento 3b/4b que parecen reducir el riesgo de EA en portadores de ε4³⁵⁰. Los factores de riesgo vascular (tabaco, DM, HTA, hipercolesterolemia) pueden modificar el riesgo de deterioro cognitivo en pacientes con alelo ApoE4+³⁵¹

Pese al riesgo de desarrollo de EA que supone el alelo E4+, distintos trabajos epidemiológicos y clínicos han observado un papel protector del alelo E2+ en EA^{330,352}

Entre los mecanismos por los que el alelo E4+ influye en el desarrollo de EA se postulan³⁵³⁻³⁶⁵:

- La secuencia de aminoácidos codificada por el alelo ApoE4+ induce un mayor depósito de amiloide βA y además no es tan eficaz para facilitar su retorno a la circulación
- La ApoE E4+ está involucrada en el metabolismo del colesterol y éste es mediador en el transporte de βA al torrente vascular que se vería reducido con esta isoforma.
- Se cree que puede afectar a la formación de ovillos neurofibrilares
- Determinadas variantes de ApoE reducen el cortisol en el LCR disminuyendo el umbral del daño neuronal
- Algunas isoformas afectan la actividad de la acetilcolintransferasa en el hipocampo y alteran el transporte lipídico y esto puede inducir daño neuronal

El genotipo ApoE aporta cierto valor predictivo de conversión de DCL a EA pero pueden existir falsos positivos y falsos negativos. Por ello, no se recomienda emplear como herramienta diagnóstica sino sólo considerarla como factor de riesgo de esta posible evolución. También es un elemento esencial en estudios poblacionales para estratificar las poblaciones en función de su distinto riesgo.

- **NEUROIMAGEN: AFECTACIÓN DEL TEMPORAL MEDIAL Y DEL ÁREA AMÍGDALO-HIPOCAMPAL**

La neuroimagen puede ser muy útil en la detección de EA³⁶⁶. Fox et al³⁶⁷ mostraron que los cambios en el volumen del hipocampo objetivados en RM preceden a los síntomas

cognitivos en pacientes de familias con mutaciones autosómicas dominantes para EA. En pacientes ancianos se ha aceptado el valor predictivo de la atrofia hipocampal³¹⁰ o parahipocampal³⁶⁸ como desarrollo de demencia en el futuro. Incluso se ha observado una disfunción hipocampal empleando técnicas de RM funcional en ancianos con deterioro progresivo de la memoria similar al que se detecta en ancianos con EA³⁶⁹. También es posible diferenciar los pacientes ancianos sin deterioro cognitivo de aquéllos con EAp valorando mediante PET defectos en la perfusión del área amígdalo-hipocampal³⁷⁰.

Estos datos de neuroimagen predictores de evolución a EA, el hipometabolismo en el PET y la atrofia hipocampal, se correlacionan bien con los estudios neuropatológicos³⁷¹ que involucran el lóbulo temporal medial, particularmente la corteza entorrinal y el hipocampo, como áreas cerebrales afectadas de manera precoz en la EAp. Por lo tanto la EA en su inicio afecta un área circunscrita del cerebro, lo cual tiene importantes implicaciones clínicas. Dado el papel del hipocampo y las estructuras relacionadas con la memoria a largo plazo, el déficit de la memoria episódica ocurre de manera muy precoz en el curso de la enfermedad. Esta observación se confirma al verificarse que el déficit en la evocación de palabras, frases y series de objetos es el predictor más fiable de EA en individuos en situación preclínica^{255,296,308,372}.

- **EL DÉFICIT DE MEMORIA EPISÓDICA**

El déficit de memoria es un indicador más eficiente que la atrofia del lóbulo temporal medial medida en RM^{301,373} y no sólo es un indicador precoz, sino que además está severamente afectado incluso en las fases precoces, de manera similar a lo que ocurre en la fase de demencia^{296,303}. Estos datos apoyan la hipótesis de que la EA es una demencia amnésica progresiva caracterizada por dos fases sucesivas²⁹⁵: 1) una fase preclínica o prodrómica con fallos mnésicos progresivos como resultado de la lesión temporal mesial 2) afectación secundaria de otras áreas cognitivas (lenguaje, praxis, gnosia y función ejecutiva), alteraciones psicológicas y conductuales y pérdida progresiva de la autonomía alcanzando el umbral de demencia al extenderse las lesiones histológicas a las áreas neocorticales de asociación. Según esta teoría se asume de manera simplificada que el deterioro de la memoria en la EA representa la piedra angular de la enfermedad y se observa de manera precoz en el curso del proceso y que precede al desarrollo de la demencia.

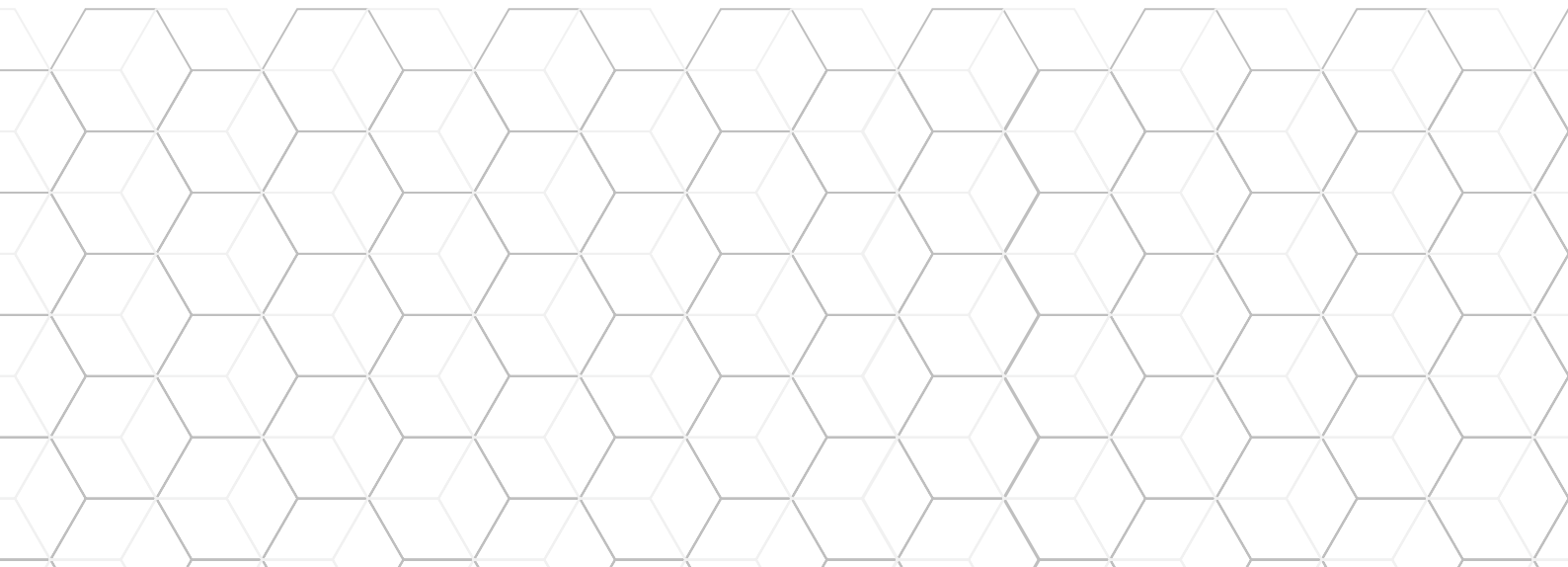
- **IDEAS ESENCIALES SOBRE LA EAP**

El reto, una vez detectado el DCL, es discernir cuáles de los pacientes tienen EAp ya que en ellos un tratamiento específico precoz podría ser más eficaz que en etapas posteriores. Por ello, puede resultar más útil el concepto de EAp que el de DCL.

En la EAp los síntomas se encuentran en una fase precoz predemencial y puede detectarse mediante el empleo de test neuropsicológicos dirigidos a evaluar la memoria episódica; determinación de los biomarcadores de LCR; realización de las pruebas de neuroimagen estructurales y funcionales como RM y PET^{301,302}.

Han demostrado ser predictores de evolución de EAp a EA: el déficit de la memoria episódica; la presencia del alelo $\epsilon 4+$ en el genotipo ApoE; la combinación de biomarcadores con niveles bajos de $A\beta 1-42$ y los niveles elevados de la proteína tau (t-tau y p-tau) en LCR; la atrofia del lóbulo temporal medial en RM y los defectos en la perfusión del área amígdalo-hipocampal en el PET

CAPITULO 2 JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS



2.1 JUSTIFICACIÓN

Numerosas investigaciones recientes han vinculado el tipo de alimentación y distintos factores nutricionales con el deterioro cognitivo y la demencia, fundamentalmente con la enfermedad de Alzheimer (EA). Algunos estudios han encontrado relación entre la situación de desnutrición y una progresión más rápida de la demencia. El deterioro cognitivo leve (DCL) es uno de los principales motivos de consulta neurológica en mayores de 65 años y con mucha frecuencia progresa a demencia. Cuando un paciente acude a consulta por primera vez por este motivo, la valoración del paciente en el momento del diagnóstico puede ser de gran utilidad. Por un lado, permite una orientación terapéutica precoz en la fase en la que es más eficaz. Además, si en esta etapa se detectan factores corregibles causantes del empeoramiento cognitivo tales como comorbilidades, carga del cuidador y alteraciones nutricionales, se podrán poner en marcha las medidas necesarias y eficaces para entretener su progresión cuando aún es posible.

Dentro de estos factores, cada vez está adquiriendo más importancia en la práctica clínica la valoración nutricional como factor pronóstico de la progresión de la EA. Los pacientes con EA presentan un elevado riesgo de alteraciones nutricionales, más incluso que otros tipos de demencia. Hasta un 40% de pacientes pierden peso desde las fases iniciales y 1 de cada 5 presenta alteraciones nutricionales en esa etapa. Múltiples trabajos muestran que la desnutrición acelera la progresión de la enfermedad, de hecho cuanto peor es el estado nutricional, más rápido es el deterioro. Ante la escasez de estudios que evalúen el estado nutricional en el momento del diagnóstico de la EA, se decidió llevar a cabo esta investigación. Determinar si las alteraciones nutricionales son un factor de peor pronóstico en la evolución de la EA puede ser de gran utilidad y supondría elaborar un plan para detectarlas desde el momento del diagnóstico y consecuentemente aplicar una serie de medidas para prevenir o impedir la malnutrición.

En nuestro estudio se ha trabajado con el concepto actual de EA que incluye los estadios iniciales, la EA prodrómica (EAp). Es un concepto que se comenzó a introducir para redefinir el DCL y permite entender la EA como un continuum que se inicia antes de tener una repercusión clínica o funcional. Se ha conseguido con ello pasar de una visión clínico-patológica de la EA a una visión clínico-biológica. Emplear los criterios diagnósticos de EAp permite identificar los casos de EA antes de que ésta desarrolle el cuadro completo de demencia ya que, además de la detección del síndrome amnésico hipocampal típico de la EA, incluye como criterio diagnóstico la presencia de biomarcadores, que son el correlato de las lesiones histopatológicas y de los cambios cerebrales típicos de la EA, detectables incluso en fases preclínicas. La mayoría de trabajos no discrimina entre EAp y EA en fase de demencia (EAd) y ninguno ha estudiado la influencia del estado nutricional en la EAp. Por ello en nuestro trabajo hemos especificado los resultados para este grupo concreto de pacientes.

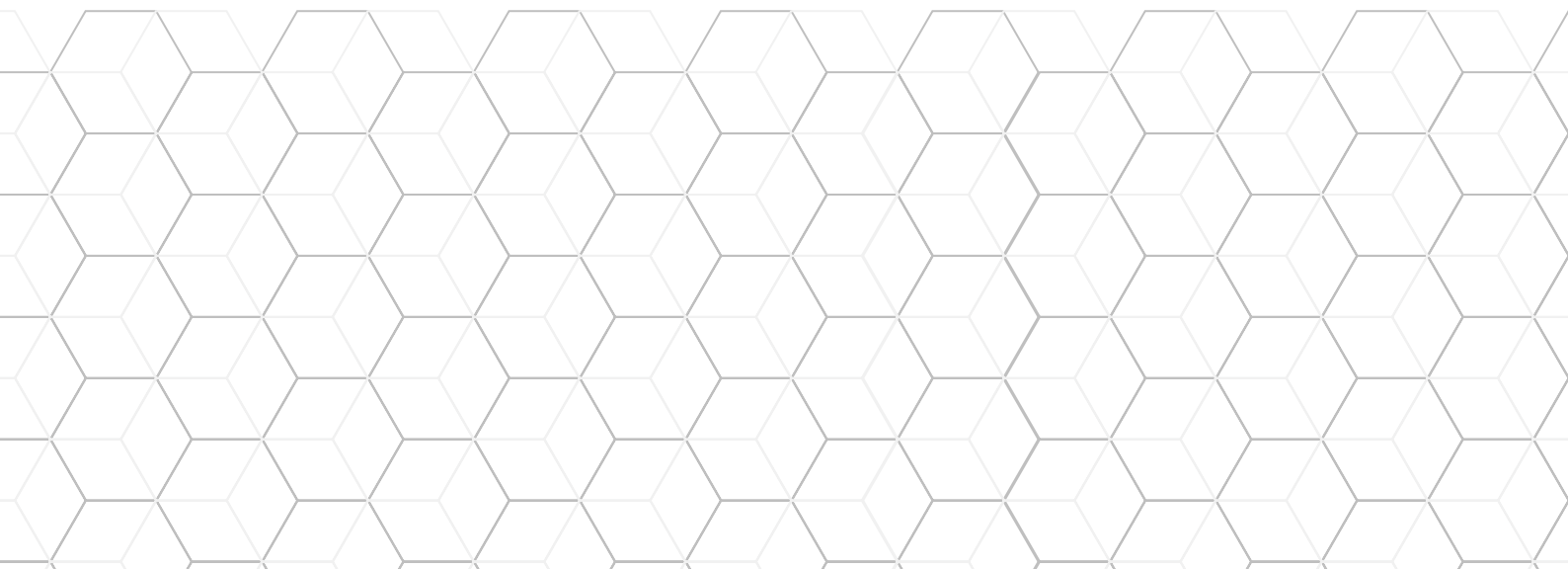
El diagnóstico de la EA en las fases precoces determina la necesidad de una escala global que sea sensible a la progresión del deterioro cognitivo y funcional. El CDR es una escala global que cumple estas características ya que evalúa el cambio en la función cognitiva y capacidad funcional, determina la presencia de demencia y cuantifica su severidad desde las fases muy leves hasta las severas. Su versión CDR-SOB aporta una mayor sensibilidad al cambio incluso desde la fase prodrómica de la EA, lo cual la hace ser la escala más adecuada para la valoración inicial de la EA y el seguimiento. Su diseño permite estadiar de manera precisa los pacientes con EA, valorar la progresión de su deterioro en el seguimiento y estandarizar y comparar los estudios con distintas muestras. Incluso puede ayudar a diferenciar entre DCL y EA leve. Al estudiar en

nuestro trabajo la EA desde el momento del diagnóstico y en concreto describir las características de la EAp, el CDR-SOB ha sido la herramienta elegida para establecer el criterio de progresión clínica en el seguimiento de nuestra cohorte de pacientes en los meses posteriores al diagnóstico.

2.2 OBJETIVOS

- Describir el estado clínico en relación con la demencia y la situación nutricional de un grupo de pacientes con EA en el momento del diagnóstico, en nuestro ámbito sanitario.
- Analizar la influencia del estado nutricional en el momento del diagnóstico sobre la evolución de la enfermedad a los 18 meses, tanto en la fase prodrómica como en la fase de demencia.
- Analizar factores de riesgo de desnutrición en la evaluación clínica basal de la EA en el momento del diagnóstico.
- Analizar factores asociados a progresión clínica de la enfermedad respecto a la evaluación basal en el momento del diagnóstico.

CAPITULO 3 METODOLOGÍA



3.1 DISEÑO DEL ESTUDIO

Este trabajo forma parte de un proyecto de investigación sobre la EA: *Evaluación de la demencia en el momento del diagnóstico (estudio DEMDIAG)*, que describe las características clínicas de los pacientes en el momento del diagnóstico de la EA y la evolución de dichas características a los 18 meses.

El objetivo principal del estudio fue describir factores clínicos y demográficos asociados a un mayor riesgo de progresión de la EA durante los primeros 18 meses tras el diagnóstico.

Se diseñó un estudio epidemiológico observacional, analítico, de cohorte cerrada y prospectivo, durante el periodo de octubre de 2009 a octubre de 2012.

3.2 POBLACIÓN DEL ESTUDIO

3.2.1 Fuente de pacientes

La población del estudio estuvo formada por pacientes que acudían a las consultas externas de Neurología de los hospitales Río Hortega de Valladolid y del Complejo Asistencial de Segovia, eran evaluados por primera vez por deterioro cognitivo, y se diagnosticaban de EA probable.

Este método de selección permitía reconocer a los pacientes con EA con más eficacia incluso en la fase más precoz de la enfermedad, momento en el que podría ser más difícil realizar un diagnóstico de sospecha por médicos no especialistas. De esta manera, se minimizaron las pérdidas de pacientes por no confirmarse el diagnóstico durante el seguimiento.

Se realizaron dos evaluaciones a los pacientes con distintos test cognitivos, de funcionalidad y cuestionarios a los cuidadores. Esta labor fue llevada a cabo por parte de los investigadores de la Sección de Neurología del Hospital Universitario Río Hortega de Valladolid o del Complejo Hospitalario de Segovia dentro de la práctica asistencial habitual.

La inclusión de pacientes y su estudio basal se realizaron entre octubre 2009 y junio 2010. La segunda evaluación se realizó a los 18±1 meses de la basal, entre abril de 2011 y octubre de 2012.

3.2.2 Criterios de inclusión

Se incluyeron en el estudio los pacientes que cumplían los siguientes criterios expuestos en la tabla 3-1 (véase página siguiente):

Tabla 3-1: Criterios de selección en el estudio DEMDIAG

Criterios de selección
Cualquier edad y sexo.
Primera consulta en atención especializada, por síntomas de deterioro cognitivo en cualquier grado
Demencia EA o EA prodrómica confirmadas en el seguimiento
Existencia de un cuidador o informador fiable
Firma del consentimiento informado

Finalmente se incluyeron 177 pacientes en la evaluación basal.

3.3 FASES DEL ESTUDIO

Fase 1: Cribado de pacientes para el estudio DEMDIAG

Los pacientes eran incluidos en el estudio cuando se realizaba el diagnóstico de sospecha de EA, tras firmar el consentimiento informado (anexo 16) y entregarles una hoja informativa del mismo (anexo 17).

El neurólogo llevaba a cabo una anamnesis, exploración física general y neurológica específica. Las pruebas complementarias consistieron en analítica sanguínea, realización del MMSE y de una prueba de neuroimagen cerebral (tabla 3.2). Los parámetros bioquímicos empleados en el análisis posterior de los datos del estudio DEMDIAG fueron: niveles de albúmina, prealbúmina y colesterol total, así como el genotipo ApoE categorizado en genotipo ApoE4+ presente o ausente.

En todos los sujetos se realizaba una prueba de neuroimagen cerebral, TC o RM, siempre que no existiera ninguna contraindicación. La RM cerebral se realizaba con un equipo de 1,5 Tesla, incluyendo cortes coronales T1 a la altura de los hipocampos, que permitiera una valoración visual del volumen de los hipocampos. Para valorar el volumen de los hipocampos se empleó la escala visual de Scheltens³⁶⁶. Esta escala gradúa la atrofia de los hipocampos de 0-4, en base a la evaluación de tres estructuras que se deben analizar en el plano coronal: cisura coroidea, asta temporal e hipocampo. Se considera que existe una atrofia significativa si alguno de los hipocampos tiene un grado 2 o mayor (tabla 3.3). Se trata de una escala práctica y fácilmente reproducible.

Tabla 3-2: Pruebas complementarias de cribado en el estudio DEMDIAG

Pruebas complementarias de cribado
Analítica sanguínea:
<ol style="list-style-type: none"> Hemograma completo Bioquímica: urea, creatinina, sodio, potasio, transaminasas, gammaglutamil transferasa (GGT); fosfatasa alcalina (FA), bilirrubina total, colesterol total y fracciones HDL y LDL, triglicéridos, vitamina B12, ácido fólico, albúmina, prealbúmina, transferrina, hormona estimulante del tiroides (TSH) y proteinograma Metabolismo fosfo-calcio: calcio, fósforo y 25(OH) D Coagulación Serología luética Genotipo de apolipoproteína E
MMSE
Prueba de neuroimagen: TC cerebral o RM cerebral

Tabla 3-3: Escala de Scheltens

Graduación de la atrofia del lóbulo temporal medial (escala de Scheltens)			
Puntuación	Anchura de la cisura coroidea	Anchura del asta temporal	Atrofia del hipocampo
0	Normal	Normal	Normal
1	↑	Normal	Normal
2	↑↑	↑	↓
3	↑↑↑	↑↑	↓↓
4	↑↑↑	↑↑↑	↓↓↓

Fase 2: Protocolo de evaluación por el equipo investigador en el momento del diagnóstico. Visita basal: DEMDIAG 1

- **EQUIPO INVESTIGADOR**

Los pacientes reclutados en la visita de cribado eran citados para la primera evaluación del estudio denominada DEMDIAG 1, llevada a cabo por el equipo de investigadores. El equipo investigador estuvo integrado por tres médicos doctorandas en Valladolid, una de ellas especializada en Medicina Familiar y Comunitaria y las otras dos en Medicina Interna. En Segovia se contó con la participación de dos investigadores especializados en Neurología.

Las tres investigadoras de Valladolid recibieron formación para la aplicación de los test y cuestionarios a los pacientes y cuidadores a través de la práctica en las consultas externas de Neurología y Psicología Clínica del hospital Universitario Río Hortega.

Su labor consistió en organizar las citas para la evaluación de los pacientes, aplicar los test seleccionados y transmitir, al neurólogo responsable de cada paciente, la información recabada mediante un cuadernillo de recogida de datos (anexo 18).

- **PROTOCOLO EN LA PRIMERA EVALUACIÓN DEL PACIENTE**

El paciente recibía una cita telefónica y, además, se contactaba con un cuidador para garantizar su asistencia y para que éste realizara los test correspondientes al cuidador.

La entrevista tenía lugar en las consultas externas de Neurología del hospital correspondiente, con alguna excepción en la que el paciente no podía desplazarse, por lo que se acudía a su domicilio.

- *Variables estudiadas*

Se incluyeron variables epidemiológicas y clínicas en un cuestionario de recogida de datos, que permitió la posterior exportación de dichos datos al programa estadístico SPSS.

Las variables analizadas fueron las siguientes:

- **Variables epidemiológicas:** número de historia clínica, edad, sexo, estado civil, grado de escolaridad, profesión, ocupación, tipo de convivencia y ámbito de residencia. Se resumen en la tabla 3-4
- **Variables clínicas:** antecedentes familiares, antecedentes personales, factores de riesgo cardiovascular, hábitos higiénico-dietéticos y tratamientos farmacológicos habituales. Se resumen en la tabla 3-5. Para la recogida de datos del paciente se emplearon la anamnesis, la historia clínica informatizada hospitalaria y la información aportada por el cuidador.
- **Valoración neurológica:** estado de confirmación del diagnóstico de EA, fecha de inicio de los primeros síntomas y de las primeras consultas a Atención Primaria y Neurología, fecha de la primera evaluación por los investigadores, investigador que lo evaluaba, neurólogo responsable, nombre del informador acompañante y su relación con el paciente, motivo por el que no se consultó antes, retraso del diagnóstico,

síntomas de inicio, síntoma principal que motiva la consulta a Neurología y test realizados en la visita basal. Esta información se resume en la tabla 3-6.

Las variables recopiladas fueron cualitativas dicotómicas (dc), cualitativas politómicas (pol), cuantitativas ordinales (ord) o cuantitativas continuas (cont). A continuación presentamos un resumen de las variables estudiadas.

Tabla 3-4: Variables epidemiológicas

Número de historia clínica (cont)	
Edad (cont)	
Sexo (dc)	
Estado civil (pol)	<ul style="list-style-type: none"> • soltero • casado • pareja de hecho • separado/divorciado • viudo
Grado de escolaridad (pol)	<p>Edad a la que se abandonaron los estudios</p> <p>Máximo grado académico alcanzado:</p> <ul style="list-style-type: none"> • iletrado • estudios primarios incompletos (leer y escribir) • estudios primarios • estudios secundarios • estudios universitarios (grado medio) • estudios universitarios (grado superior) • doctor <p>Categorías:</p> <ul style="list-style-type: none"> • sin estudios (menos que estudios primarios) • estudios primarios • estudios secundarios o de mayor nivel
Profesión (pol)	<p>Categorías según la "Clasificación nacional de ocupaciones de 1994" del Instituto Nacional de Estadística (www.ine.es) (anexo 18):</p> <ul style="list-style-type: none"> • nunca trabajó • labores de hogar • jefe/directivo • profesional especializado • técnico/diplomado • técnicos y profesionales de apoyo • administrativo • sector servicios • seguridad • agricultura • trabajo especializado • operador de maquinaria • trabajo no especializado (peón)

Ocupación (pol)	<ul style="list-style-type: none"> • en activo • jubilado sin actividad • activo en otras ocupaciones • labores del hogar
	Profesión reducida: <ul style="list-style-type: none"> • "trabajador de cuello blanco": profesionales asalariados o trabajadores con un mínimo de estudios que realizan tareas semi-profesionales o profesionales de oficina, administración y coordinación de ventas • "trabajador de cuello azul" la profesión requiere trabajo manual y se aplica a los trabajos desempeñados por obreros en fábricas y talleres • "sector servicios" hace referencia al resto de empleos.
Tipo de convivencia (dc)	<ul style="list-style-type: none"> • solos • acompañados
Ámbito de residencia (dc)	Aquél donde el paciente permanezca al menos 6 meses al año: <ul style="list-style-type: none"> • rural: población menor de 5.000 habitantes • urbano: población mayor de 5.000 habitantes

Tabla 3-5: Variables clínicas

Antecedentes Familiares	Familiares de primer grado con demencia Sí/No (dc) Número total de familiares que presentaban demencia (cont)
Cardiopatía isquémica	Sí/No (dc) Episodio de infarto agudo de miocardio: Sí/No (dc) Realización de cateterismo/revascularización: Sí/No (dc) Síntomas recientes de angina: Sí/No (dc) *Para el manejo posterior de esta información se tuvo en cuenta sólo la ausencia o presencia de cardiopatía isquémica.
Patología tiroidea	Sí/No (dc)

HTA	<p>Sí/No (dc) según las guías de la Sociedad Europea de Cardiología³⁷⁴</p> <p>Grado de control de la HTA (dc)</p> <p>buen control:</p> <ul style="list-style-type: none"> - en pacientes con antecedentes de riesgo cardiovascular: TAS<135 y TAD<80 mmHg - en pacientes sin factores de riesgo cardiovascular: TAS <140 y TAD<90 mmHg <p>mal control</p> <p>Años de evolución desde el diagnóstico de HTA (cont)</p> <p>Tratamiento habitual antihipertensivo:</p> <p>inhibidores de la enzima convertasa de angiotensina (IECA)</p> <p>diuréticos</p> <p>betabloqueantes</p> <p>antagonistas de los receptores de angiotensina II (ARA-II)</p> <p>inhibidores de la renina</p> <p>antagonistas del calcio</p> <p>alfabloqueantes</p> <p>Medida de la TA en dos ocasiones</p> <p>*En la fase de análisis de datos en este trabajo sólo se tuvo en cuenta si el paciente era o no hipertenso.</p>
DM (dc)	<p>Sí/No (dc) según las guías de la Asociación Americana de Diabetes³⁷⁵</p> <p>Tipo de DM: tipo 1 ó 2 (dc)</p> <p>Tiempo de evolución en años (cont)</p> <p>Grado de control (dc):</p> <p>bueno: HbA1C<7%</p> <p>malo: HbA1C >7%.</p> <p>Tipo de tratamiento antidiabético (pol)</p> <p>antidiabéticos orales</p> <p>insulina</p> <p>ambos</p> <p>Cumplimiento de una dieta específica para DM: Sí/No (dc)</p> <p>*Para el análisis de los resultados se tuvieron en cuenta dos categorías, si el paciente era o no diabético.</p>
Ictus (dc)	<p>Sí/No (dc)</p> <p>Tipo de ictus (pol):</p> <p>infarto cerebral</p> <p>hemorragia cerebral</p> <p>accidente isquémico transitorio (AIT)</p> <p>*Esta información se recogió para el análisis de datos como presencia o ausencia de ictus</p>
Ejercicio físico (dc)	<p>Realizar al menos 30 minutos de ejercicio al día: Sí/No (dc)</p> <p>Número de veces a la semana que se realizaba ejercicio (cont)</p> <p>Intensidad del ejercicio físico: equivalente a la de andar, menor o mayor (pol)</p> <p>*Esta información se incluyó en la fase de análisis categorizando si el paciente era o no sedentario</p>

Hábitos tóxicos	<p>TABAQUISMO: Fumar al menos un cigarro al día, en el mes anterior a la entrevista que se realiza al acceder al estudio: Sí/No (dc) Número de cigarrillos al día(cont): 0-10, 10-20 o más de 20 Exfumador desde hacía más o menos de 10 años, de 20 ó de 30 (pol)</p> <hr/> <p>CONSUMO DE ALCOHOL Consumo habitual de alcohol: Sí/No (dc): ingesta de 12 g/día en las mujeres (un vaso de vino con las comidas) y 24 g/día en varones (consumo de dos vasos de vino a las comidas) Categorías (pol): abstemio bebedor activo exbebedor: desde hacía más de 5, 10, 15 ó 20 años (pol) En bebedores activos: número de cervezas (una cerveza= una lata de 330cc= 2 cañas) (cont) copas de vino o de otra bebida (cont) número de combinados a la semana (cont). Consumo en UBE: unidad de medida estándar, definida por la OMS como entre 8 y 12 g de alcohol puro (cont) *Para el análisis de los resultados se empleó si el paciente era o no bebedor activo y si refería o no tabaquismo actual o previo (dc)</p>
Medicación prescrita	<p>Empleo de Memantina o fármacos anticolinesterásicos (Donepezilo, Rivastigmina o Galantamina), Sí/ No (dc): dosis diaria (pol) fecha de inicio y fin del tratamiento Empleo de la dosis mínima eficaz (dc) considerando como tales: Donepezilo 5mg/día Rivastigmina oral 6mg/día Rivastigmina parche 4.6 mg/día Galantamina 16mg/día Memantina 20mg/día.</p>

Tabla 3-6: Valoración neurológica

Cuestionario sobre las características clínicas en la detección de la EA	
1.	Estado de confirmación de la EA: pendiente o confirmado (dc)
2.	Fecha de DEMDIAG 1
3.	Investigador que realizó DEMDIAG 1
4.	Neurólogo responsable
5.	Informador acompañante y su relación con el paciente
6.	Fecha de inicio de los primeros síntomas (mes y año)
7.	Fecha de primera consulta en Atención Primaria (mes y año)
8.	Fecha de primera consulta a Neurología (basal) (día, mes, año)
9.	Retraso en el diagnóstico en meses (desde la aparición de los primeros síntomas hasta acudir a Neurología) (cont)
10.	Motivo por el que no han consultado antes (puede seleccionarse más de uno) (pol):
	<ul style="list-style-type: none"> • Pensar que es normal por la edad • Se ha consultado al médico de familia pero no le dio importancia • No conocen bien los síntomas • Otros motivos que se especifiquen
11.	Síntomas de inicio (pueden seleccionarse varios) (pol):
	<ul style="list-style-type: none"> • Pérdida de memoria • Desorientación temporal o espacial • Trastornos del lenguaje (anomia, disfasia) • Alteraciones de la percepción (agnosias) • Dificultad para tareas familiares (apraxias), por ejemplo del vestido, conducción, cocinar • Alteraciones de la conducta o de la personalidad • Cambios de humor (depresión, euforia) • Juicio pobre o reducido (por ejemplo saber la ropa que se tiene que poner) • Pérdida de iniciativa • Alteraciones del sueño • Alteraciones del pensamiento abstracto (resolución de problemas tareas organizativas)
12.	Síntoma principal que motiva la consulta a Neurología (único) (pol):
	<ul style="list-style-type: none"> • Pérdida de memoria grave • Desorientación grave • Síndrome confusional agudo, delirium • Alteraciones graves de la conducta, agitación, agresividad • Alteraciones graves del sueño • Alteraciones graves del humor • Detección de la demencia de forma ocasional por otro médico • Detección de la demencia por parte del Neurólogo al consultar por otro motivo • Toxicidad de un fármaco • Otros que se especifiquen

□ Instrumentos de evaluación de la EA en la fase DEMDIAG 1.

Se realizaron los test para determinar las características nutricionales, cognitivas, funcionales, neuropsiquiátricas, carga del cuidador, y escalas para valoración global de la demencia. Se resumen en la tabla 3-7 a continuación.

Tabla 3-7: Test realizados en DEMDIAG 1

Test realizados en la entrevista DEMDIAG 1
Cognitivos
<ul style="list-style-type: none"> • CAMCOG-R • MMSE
Funcionales
<ul style="list-style-type: none"> • RDRS-2
Neuropsiquiátricos
<ul style="list-style-type: none"> • NPI-Q
Escalas globales
<ul style="list-style-type: none"> • GDS • CDR y CDR-SOB
Carga del cuidador
<ul style="list-style-type: none"> • Zarit
Evaluación nutricional
<ul style="list-style-type: none"> • MNA • IMC

• **EVALUACIÓN COGNITIVA**

Para la evaluación cognitiva se emplearon la versión española del *Cambridge Cognitive Examination-Revised* (CAMCOG-R)^{271,376}, subescala cognitiva del CAMDEX²⁷¹ (prueba de Exploración Cambridge para la Valoración de los Trastornos Mentales en la Vejez), y el MMSE (*Mini-Mental State Examination*) de Folstein⁷⁵, que se extrajo como subescala del CAMCOG.

El CAMCOG evalúa los siguientes aspectos: orientación, lenguaje, memoria, atención/concentración, comprensión lectora, praxis, percepción táctil y visual, cálculo, pensamiento abstracto, curso del tiempo y función cognitiva. Además, permite clasificar la severidad del deterioro cognitivo y es lo suficientemente sensible para detectar grados leves de demencia.

El MMSE es un test de cribado cognitivo que permite también evaluar la gravedad y evolución en el tiempo del deterioro cognitivo. Evalúa los siguientes aspectos: orientación, memoria inmediata, concentración y cálculo, memoria reciente o episódica, lenguaje y praxis constructiva. Los datos de estas escalas que se seleccionaron para el análisis de los resultados de la entrevista DEMIAG 1 fueron: CAMCOG total, CAMCOG memoria y MMSE total.

- **EVALUACIÓN FUNCIONAL**

La valoración funcional se llevó a cabo mediante la escala RDRS-2 (escala de evaluación rápida de la discapacidad)²⁷². Valora las actividades básicas e instrumentales de la vida diaria que es capaz de llevar a cabo el paciente, el grado de discapacidad para realizarlas y los problemas neuropsiquiátricos que presenta. Para la evaluación de los resultados de la entrevista DEMDIAG 1 se tuvo en cuenta la puntuación RDRS-2 total.

- **EVALUACIÓN NEUROPSIQUIÁTRICA**

El estudio neuropsiquiátrico se realizó con el test NPI-Q (*“Neuropsychiatric Inventory”*)²⁷³. Este test permite valorar la existencia, gravedad y frecuencia de 12 aspectos psicológicos de la conducta: delirios, alucinaciones, agitación/agresión, depresión/disforia, ansiedad, exaltación/euforia, apatía/indiferencia, desinhibición, irritabilidad/labilidad, conducta motora anómala, alteración del sueño y trastorno del apetito. Además valora el grado en el que estos síntomas provocan estrés en el cuidador. Se obtienen por lo tanto dos puntuaciones, una que gradúa la gravedad de los síntomas neuropsiquiátricos y otra que mide el nivel de estrés del cuidador respecto a esos síntomas, NPI-Q gravedad y NPI-Q estrés respectivamente. Se puede obtener la valoración para cada síntoma o la puntuación global. En el apartado de resultados del estudio DEMDIAG se tuvieron en cuenta las puntuaciones totales NPI-Q gravedad y NPI-Q estrés.

- **EVALUACIÓN DE LA SEVERIDAD DE LA EA**

Para graduar la severidad del deterioro cognitivo se han empleado las escalas GDS (Escala Global de Deterioro de Reisberg²⁹³, y CDR (*Clinical Dementia Rating Scale*) y el CDR-SOB (CDR *sum of boxes*)²⁸²

El GDS mide la severidad de la EA clasificándola en siete estadios. Lo hace a través de una evaluación general del paciente que abarca los aspectos conductuales, nivel cognitivo y capacidad funcional.

El CDR informa del cambio en la función cognitiva, determina la presencia de demencia y gradúa su severidad. Evalúa tres dominios cognitivos (memoria, orientación y resolución de problemas) y tres dominios funcionales (vida social, actividad en el hogar y aficiones, cuidado personal). El resultado puede sumarse y se obtiene el CDR-SOB o bien puede emplearse un algoritmo con estas puntuaciones que calcule el CDR global. El CDR-SOB ofrece ventajas respecto al CDR global al ser más preciso detectando la progresión de la EA^{283,284}. Para el análisis estadístico del estudio DEMDIAG se tuvieron en cuenta los resultados del CDR estratificado en cuatro categorías: CDR 0.5, CDR 1, CDR 2, CDR 3; y el CDR-SOB.

Se consideró como criterio de progresión una puntuación en la escala CDR-SOB > 2.5 puntos a los 18 meses.

- **EVALUACIÓN DE LA CARGA DEL CUIDADOR**

La carga del cuidador se graduó con el test de Zarit⁸⁵. El cuidador ha de responder 22 cuestiones que evalúan la repercusión negativa del cuidado del paciente sobre su salud física, psíquica, vida social y recursos económicos, según la frecuencia con que percibe esta influencia. En el análisis estadístico de nuestro trabajo se tuvo en cuenta la puntuación total del Zarit.

- **EVALUACIÓN NUTRICIONAL**

La evaluación nutricional se llevó a cabo con el test nutricional MNA (*Mini Nutritional Assessment*)^{48,52}. Se trata de un test de cribado para la desnutrición que incluye 18 preguntas sobre el estado nutricional del paciente. Para cumplimentarlo, se requiere pesar y tallar al paciente, calcular su IMC y medir su circunferencia braquial y la de la pantorrilla.

En la fase de análisis de nuestro estudio los resultados del MNA se estratificaron en: estado nutricional alterado (desnutrición o en riesgo de desnutrición) si el MNA < 24 y estado nutricional sin alteraciones si el MNA > 23.5.

La visita basal duraba aproximadamente hora y media.

Toda esta información fue registrada en el cuadernillo de recogida de datos (anexo 18) y almacenados en una base de datos elaborada con el programa Microsoft Access 2007.

Fase 3: Protocolo de la segunda evaluación a los 18 meses: DEMDIAG 2.

A los 18±1 meses de haberse realizado la entrevista basal DEMDIAG 1 se citaba a los pacientes para su reevaluación en la segunda visita, denominada DEMDIAG 2, llevada a cabo por el equipo investigador. Esta fase abarcó el periodo de abril de 2011 a octubre de 2012.

En esta segunda entrevista se interrogaba al paciente y al cuidador por nuevas circunstancias médicas y cambios en el tratamiento.

Se repitieron los test cognitivos CAMCOG y MMSE; el test de evaluación rápida de la discapacidad RDRS-2; la valoración neuropsiquiátrica a través del NPI-Q; las escalas globales CDR y GDS; el test de Zarit para valorar la sobrecarga del cuidador y la valoración nutricional se realizó empleando el MNA.

El estudio analítico también se repitió a excepción del estudio del genotipo ApoE.

La información de las pérdidas era recogida en un apartado para indicar los motivos de pérdida del seguimiento clasificados en distintas categorías como se muestra en la tabla 3-8.

Tabla 3-8: Motivos de la pérdida de seguimiento

Motivos de pérdida de seguimiento
Ausencia de deterioro
Otro tipo de demencia
Pseudodemencia depresiva
Enfermedad grave
Abandono o pérdida del seguimiento, indicándose la causa
Exitus
Otros motivos

3.4 CRITERIOS DIAGNÓSTICOS DE LA EA

El diagnóstico de demencia tipo EA fue establecido en todos los casos por neurólogos, a través de sus consultas especializadas de los hospitales Río Hortega de Valladolid y del Complejo Asistencial de Segovia

El diagnóstico de demencia por EA (EAd) se basó en los criterios NINCDS-ADRDA de EA probable ²¹ (anexo 1).

Los criterios diagnósticos de EA prodrómica (EAp) empleados fueron los de IWG ¹²¹¹ (anexo 2). Es esencial separar estos dos grupos que se refieren a dos fases de la misma enfermedad como ya se ha explicado previamente en el apartado 1.5 (EA prodrómica).

3.5 CRITERIO DE PROGRESIÓN DE LA EA

El CDR es la escala global de demencia que se ha empleado en este trabajo para detectar la progresión de la EA.

Su utilidad, como ya se ha comentado en la Introducción, se debe a que está basado en la clínica y que evalúa categorías vinculadas con los criterios diagnósticos validados para la EA ²⁸². Gradúa la severidad de la demencia a través de un algoritmo que emplea la puntuación en el dominio de la memoria ponderado con las puntuaciones de otros dominios⁵⁵.

Si empleamos la variante CDR-SOB se detectará la progresión de manera más precisa, además de facilitar la discriminación entre pacientes con DCL o EA leve ²⁸²⁻²⁸⁴.

Se ha observado en distintos estudios el ritmo de progresión habitual de la EA con el CDR-SOB y los resultados indican lo siguiente ^{285,286,288,289}: el incremento del CDR-SOB es lineal con valores de 1.43 en el grupo con CDR 0.5 y de 1.91 en los pacientes con CDR 1.

Por ello, el CDR-SOB es especialmente útil en los casos de EA precoz o leve. Los estudios demuestran que el tiempo necesario para evolucionar de una categoría a otra mayor fue de 3.75 años en los pacientes con CDR 0.5 y de 2.98 años para los pacientes con CDR 1²⁸⁶⁻²⁸⁹.

Teniendo en cuenta estas datos, en el estudio DEMDIAG consideramos que ha existido progresión clínica con un cambio en el CDR-SOB>2.5.

3.6 ANÁLISIS ESTADÍSTICO

3.6.1 Gestión de datos

Se elaboró una base de datos con el programa Microsoft Access 2007 donde se incluyeron todos los datos sociodemográficos y médicos de los participantes en el estudio.

Con el objetivo de garantizar la calidad del proyecto, se llevaron a cabo los correspondientes procesos de validación de los datos clínicos, ejecutando filtros informáticos basados en reglas de validación que identificaron valores perdidos o datos incongruentes.

3.6.2 Análisis de datos y pruebas estadísticas

El análisis estadístico se realizó con el programa SPSS v.22.0 (IBM Corp, Armonk, Nueva York, EE. UU.).

- **ANÁLISIS DESCRIPTIVO**

Las características clínicas y sociodemográficas fueron analizadas mediante frecuencias absolutas y relativas en el caso de variables cualitativas y con medidas de tendencia central y dispersión, para las variables cuantitativas. Se evaluó el ajuste a la curva normal de las variables mediante el test de Kolmogorov-Smirnov previo a la elección de test paramétricos o no paramétricos.

- **ANÁLISIS BIVARIANTE**

Dependiendo de las condiciones (paramétricas o no paramétricas) de la aplicación se utilizaron las siguientes pruebas que se exponen a continuación.

Para estudiar la comparación entre proporciones se utilizó el test de la χ^2 . En las pruebas de contraste de hipótesis, para las variables normales se emplearon la prueba de la t de Student (para datos independientes o relacionados) y ANOVA de un factor.

Para las variables cuantitativas ordinales o cuantitativas no normales, se emplearon la U de Mann-Whitney o la H de Kruskal-Wallis en el caso de variables independientes y la prueba de los signos de Wilcoxon para datos pareados.

El criterio de progresión de la enfermedad entre las 2 evaluaciones del estudio fue un incremento en la CDR-SB mayor de 2.5 puntos²⁸⁵.

- **REGRESIÓN LOGÍSTICA**

Se realizó un estudio de regresión logística multivariante para identificar factores de riesgo independientes de las situaciones de desnutrición o riesgo de desnutrición y empeoramiento (cambios en CDR-SOB>2.5 entre las dos evaluaciones).

La edad se analizó como variable continua. Se dicotomizaron el resto de las variables y escalas respecto al valor de la mediana en la evaluación basal.

Se calcularon odds ratio crudas y ajustadas por el método de pasos hacia adelante con un nivel de significación del modelo de regresión de $p < 0,05$.

El nivel de significación empleado fue $p < 0,05$.

En todo momento se garantizaron la fiabilidad y rigurosidad del análisis.

3.7 ASPECTOS ÉTICOS

Este estudio fue aprobado por los Comités Éticos de investigación del hospital Río Hortega de Valladolid y el del Complejo Asistencial de Segovia (anexo 19).

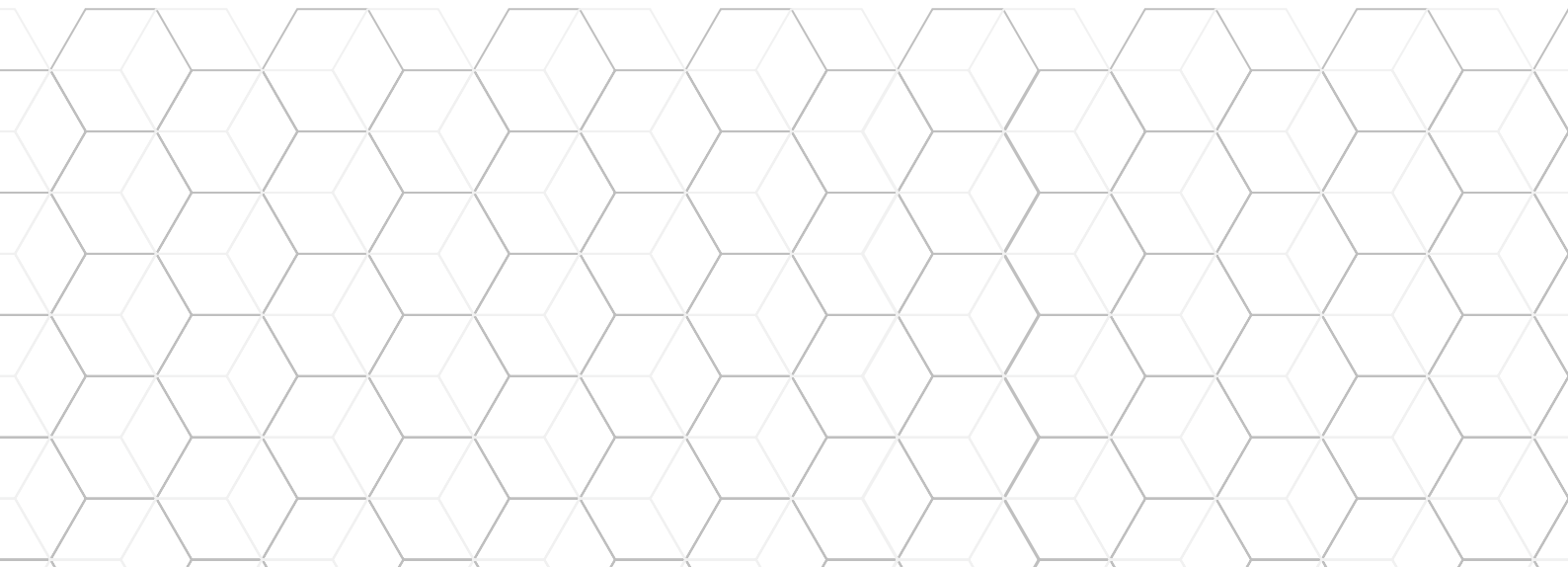
Los pacientes fueron informados del proyecto por los neurólogos en primer lugar y por los investigadores posteriormente. Se les explicó en qué consistía, que su finalidad era la investigación, que la participación era voluntaria y que en ningún caso su decisión de colaborar o no iba a influir en su seguimiento clínico por Neurología.

En todas las fases del estudio se les resolvieron las dudas que fueron surgiendo. Se les garantizó la confidencialidad de sus datos.

Se les entregó una hoja informativa y de consentimiento informado (anexos 16 y 17) en las consultas de Neurología cuando aceptaron colaborar para que pudieran contar con un resumen de todas estas aclaraciones. Se solicitó la firma del documento al paciente o al representante legal o a su familiar más próximo en caso de incapacidad.

La información recopilada por los investigadores fue transmitida a los neurólogos de referencia de cada paciente para mayor apoyo en la evaluación clínica, seguimiento y ajuste de tratamiento.

CAPITULO 4 RESULTADOS



4.1 CURSO DEL ESTUDIO Y PÉRDIDAS

Se reclutaron 204 pacientes en las consultas externas de Neurología del Hospital Universitario Río Hortega y del Complejo Asistencial de Segovia entre Octubre 2009 y Junio de 2010. Fueron excluidos de la muestra inicial 27 sujetos, confirmándose el diagnóstico de EA en 177. Entre éstos, 50 fueron diagnosticados de EAp según los criterios de Dubois de 2007²¹¹ y 127 de EAd según los criterios diagnósticos NINCDS-ADRDA²¹.

Tras los 18 meses de la primera evaluación, 141 pacientes participaron en la segunda entre abril 2011 y octubre 2012. Hubo 36 pérdidas de seguimiento en este periodo. La mayoría fueron debidas a falta de seguimiento (n=3 entre los pacientes con EAp y n=21 entre los que padecían EAd) y 9 pacientes fallecieron tras la primera evaluación. También se contabilizaron pérdidas por padecer enfermedad grave (n= 3 de los pacientes con EAd). El diagrama 4.1 muestra el esquema general del estudio.

Se evaluó el ajuste de la curva normal de las variables mediante el test de Kolmogorov-Smirnov previo a la elección de test paramétricos o no paramétricos. Se eligió como nivel de significación estadística el valor de $p < 0.05$.

Las variables que no seguían una distribución normal de acuerdo con el Test de Kolmogorov-Smirnov fueron: los años de escolaridad, NPI-Q gravedad, NPI-Q estrés del cuidador, RDRS-2, CDR total, CDR-SOB, retraso en el tiempo desde la aparición de los primeros síntomas hasta ser evaluado en Atención Primaria, retraso en el tiempo desde la primera consulta en Atención Primaria hasta ser evaluado en Neurología, retraso desde la aparición de los primeros síntomas hasta el diagnóstico, variación RDRS-2, variación NPI-Estrés del cuidador, variación CDR, variación CDR-SOB, variación MNA y por último la variación del IMC. Estos datos se resumen en la tabla 4-1.

Diagrama 4-1 Curso del estudio DEMDIAG

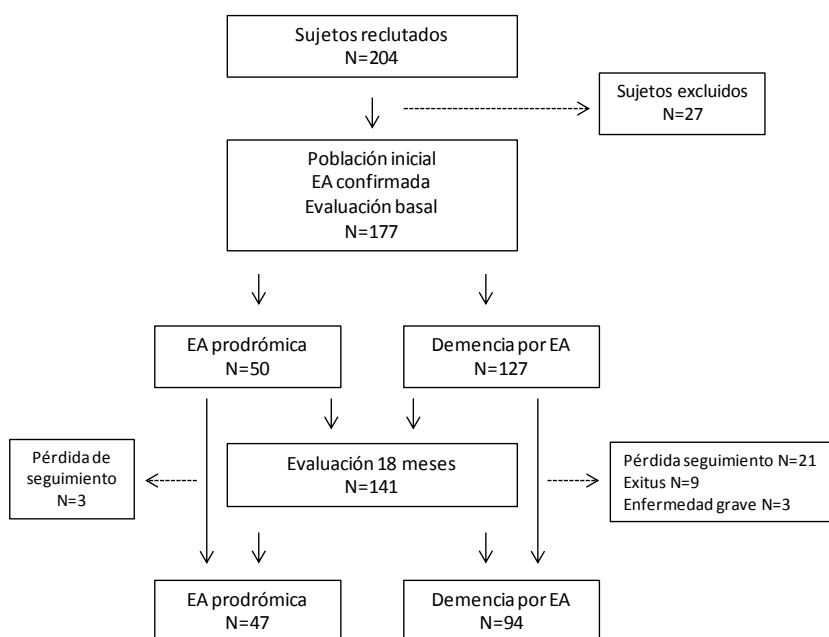


Tabla 4-1: Pruebas de normalidad de las variables

Variable	Z de Kolmogorov-Smirnov	Significación
Edad	0.737	0.649
Años escolaridad	3.097	<0.001
MMS	1.166	0.132
CAMCOG-R	1.008	0.261
CAMCOG-R memoria	0.966	0.308
NPI-Q gravedad	1.862	0.002
NPI-Q estrés	2.037	<0.001
Zarit	1.148	0.143
RDRS-2	1.839	0.002
CDR total	4.883	<0.001
CDR-SOB	2.185	<0.001
MNA	2.153	<0.001
IMC	0.787	0.566
Retraso primaria	0.323	<0.001
Retraso Neurología	1.736	0.005
Retraso diagnóstico	1.508	0.020
Albúmina	1.271	0.079
Prealbúmina	1.034	0.236
Transferrina	0.539	0.934
Colesterol total	0.656	0.782
Variación MMS	1.298	0.069
Variación CAMCOG-R	1.237	0.094
Variación CAMCOG-memoria	0.984	0.288
Variación RDRS-2	1.507	0.021
Variación NPI-G*	1.278	0.076
Variación NPI-E	1.517	0.020
Variación Zarit	1.202	0.111
Variación CDR	4.163	<0.001
Variación CDR-SOB	1.931	0.001
Variación MNA	1.678	0.007
Variación IMC	1.974	0.001

4.2 CARACTERÍSTICAS DE LA POBLACIÓN ESTUDIADA EN LA EVALUACIÓN BASAL

4.2.1 Características sociodemográficas, hábitos y antecedentes en la evaluación basal

• 4.2.1.1 SEXO

La población completa presentaba un claro predominio femenino. Al inicio del estudio (n=177 pacientes) se contabilizaron 51 hombres (28.8% de la muestra) y 126 mujeres (71.2% del total).

En el grupo de EAp (n=50) el 32% eran varones (n=16) y 68% mujeres (n=34). En el caso de los pacientes con EAd el 27.6% eran varones (n= 35) y el 72.4% mujeres (n=92). No hubo diferencias significativas en cuanto a sexo entre EAp y EAd (tabla 4-2)

Tabla 4-2: Distribución del sexo en la población completa DEMDIAG

	Población completa n=177	EA prodrómica n=50	Demencia por EA n=127	p (EAp vs EAd)
Sexo (%)				0.56 ³
Hombres	51, 28.8	16, 32	35, 27.6	
Mujeres	126, 71.2	34, 68	92, 72.4	

³ Chi cuadrado

• 4.2.1.2 EDAD

En la población completa la edad media en el momento de la evaluación basal fue de 78.9 ± 6 (55.5-91) años.

En el grupo de EAp fue de 76.1 ± 6 (58.6-84.6) años y en el de EAd 80.0 ± 5.9 (55.5-91) años. La diferencia de edad entre los sujetos con EAp y EAd fue estadísticamente significativa (tabla 4-3)

Tabla 4-3: Edad en la población total DEMDIAG

	Población completa n=177	EA prodrómica n=50	Demencia por EA n=127	p (EAp vs EAd)
Edad en la evaluación basal (media \pm DE; rango)	78.9 ± 6 ; 55.5-91	76.1 ± 5.3 ; 58.6-84.6	80.0 ± 5.9 ; 55.5-91	<0.001 ²

² t de Student

- **4.2.1.3 ÁMBITO DE RESIDENCIA, ESTADO CIVIL Y TIPO DE CONVIVENCIA**

En la población total la mayoría de los pacientes residían en el ámbito urbano, en concreto 123 individuos (69.5%) frente a 54 individuos que residían en el ámbito rural (30.5%). En este apartado se encontró una diferencia estadísticamente significativa entre los pacientes con EAp y EAd. Aquéllos con EAp presentaban una mayor proporción de residentes en el ámbito urbano, un 88% de los casos de EAp vivían en zona urbana y un 12% en rural, mientras que entre los pacientes con EAd el 62.2% vivía en zona urbana y el 37.8% en rural (tabla 4-4).

Tabla 4-4: Ámbito de residencia en población total DEMDIAG

Ámbito de residencia (n, %)	Población completa n=177	EA prodrómica n=50	Demencia por EA n=127	p (EAp vs EAd)
Urbano	123, 69.5	44, 88	79, 62.2	<0.01 ³
Rural	54, 30.5	6, 12	48, 37.8	

³ Chi cuadrado

La distribución del estado civil de la población completa fue la siguiente: casados 96 individuos (54.2%); separado o divorciado: 1 individuo (0.6%); solteros: 9 individuos (5%); viudos: 71 individuos (40%). No hubo diferencias estadísticamente significativas en esta variable entre los pacientes con EAp y EAd (tabla 4-5).

Tabla 4-5: Estado civil de la población total DEMDIAG

Estado civil (n, %)	Población completa n=177	EA prodrómica n=50	Demencia por EA n=127	p (EAp vs EAd)
Casados	96, 54.2	29, 58	67, 52.8	0.85 ³
Viudos	71, 40.1	19, 38	52, 40.9	
Solteros o separados	10, 5.7	2, 4	8, 6.3	

³ Chi cuadrado

En cuanto al tipo de convivencia en el inicio del estudio se observó lo siguiente: vivían solos: 38 individuos (21.5%); con su pareja o cónyuge: 77 individuos (43%); con su familia 25 individuos (14%); con hijos: 26 individuos (14%); institucionalizados 6 individuos (3%); otros tipos de convivencia: 4 individuos (2%); de manera rotatoria entre las distintas opciones: 1 (0.6%). No se encontraron diferencias significativas entre los individuos con EAp y EAd.

• 4.2.1.4 AÑOS DE ESCOLARIDAD Y NIVEL DE ESTUDIOS

La distribución de la población total según el nivel de estudios fue: iletrados: 7 individuos (3.9%); con estudios primarios incompletos: 88 individuos (49%); con estudios primarios completos: 54 individuos (30%); con estudios secundarios: 15 individuos (8%); con estudios universitarios medios: 8 individuos (4%); con grado universitario superior: 5 individuos (2.8%). Entre el grupo de EAp y EAd, los casos de EAp presentaron mayor nivel cultural con un 32% de casos con nivel de estudios al menos secundarios, frente al 9.4% entre los casos de EAd ($p < 0.01$) (tabla 4-6).

Tabla 4-6: Nivel de estudios en la población total DEMDIAG

Nivel de estudios (n, %)	Población completa n=177	EA prodrómica n=50	Demencia por EA n=127	p (EAp vs EAd)
Sin estudios (menos de primaria)	95, 53.7	21, 42	74, 58.3	<0.01 ³
Primarios	54, 30.5	13, 26	41, 32.3	
Secundarios o más	28, 15.8	16, 32	12, 9.4	

³ Chi cuadrado

En cuanto a los años de escolaridad, la población total presentó una mediana de 8 años (Q1-Q3: 6-8), (rango 0-24). Se observó que los pacientes con EAp presentaron más años de escolarización que los pacientes con EAd, mediana 8 (Q1-Q3: 5-11), (rango 0-24) años vs mediana 8 (Q1-Q3: 6-8), (rango 0-17), ($p < 0.05$) (tabla 4-7).

Tabla 4-7: Años de escolaridad en la población total DEMDIAG

Años escolaridad (media \pm DE; mediana, [Q1-Q3]; [rango])	Población completa n=177	EA prodrómica n=50	Demencia por EA n=127	p (EAp vs EAd)
	8, [6-8]; [0-24]	8.6 \pm 5.1; 8, [5-11]; [0-24]	6.9 \pm 2.9; 8, [6-8]; [0-17]	<0.05 ¹

¹ U de Mann-Whitney

• 4.2.1.5 ACTIVIDAD LABORAL

La actividad laboral principal de la población estudiada era la siguiente: actividad de cuello azul: 118 individuos (66%); actividad de cuello blanco: 30 individuos (16%); sector servicios: 29 individuos (16%). No se detectaron diferencias en la ocupación entre

los casos de EAp y EAd. La proporción de trabajadores de cuello blanco fue claramente mayor en el grupo de EAd aunque no alcanzó significación estadística (tabla 4-8).

En relación con el grupo profesional principal, la distribución de la población fue: administrativo: 6 individuos (3%); agricultura: 22 individuos (12%); jefe/directivo: 1 individuo (0.5%); labores del hogar: 67 individuos (37%); operador de maquinaria: 7 individuos (4%); peón: 22 individuos (12%); profesional especializado: 7 individuos (4%); sector servicios: 28 individuos (15%); seguridad: 1 individuo (0.5%); técnico/diplomado: 3 individuos (1.7%); profesional de apoyo: 3 individuos (1.7%); trabajo especializado: 10 individuos (5.6%).

Tabla 4-8: Actividad laboral en población DEMDIAG

Actividad laboral principal (n, %)	Población completa n=177	EA prodrómica n=50	Demencia por EA n=127	p (EAp vs EAd)
Cuello blanco	30, 16.9	13, 26	17, 13.4	0.06 ³
Cuello azul	118, 66.7	27, 54	91, 71.7	
Servicios	29, 16.4	10, 20	19, 15	

³ Chi cuadrado

• 4.2.1.6 ACTIVIDAD ACTUAL

Los datos recogidos sobre el tipo de ocupación de los pacientes mostraron lo siguiente: 3 pacientes seguían activos en su profesión (1.7%); 2 individuos se encontraban activos en otras ocupaciones (1.1%); 88 individuos estaban jubilados sin ocupación (49%); 84 individuos se dedicaban a labores del hogar (47%) (tabla 4-9).

La mayor parte de la población distribuía su actividad entre las opciones de jubilado sin actividad o tareas del hogar, manteniéndose un pequeño porcentaje activo en su profesión, en concreto el 2.8% del total (n=5). De este pequeño grupo, 2 individuos presentaban EAp y 3 individuos EAd.

No hubo en este apartado diferencias estadísticamente significativas entre EAp y EAd.

Tabla 4-9: Actividad laboral actual en la población DEMDIAG

Actividad actual (n, %)	Población completa n=177	EA prodrómica n=50	Demencia por EA n=127	p (EAp vs EAd)
Jubilado sin actividad	88, 49.7	25, 50	63, 49.6	0.91 ³
Tareas del hogar	84, 47.5	23, 46	61, 48	
Activo en su profesión	5, 2.8	2, 4	3, 2.4	

³ Chi cuadrado

- **4.2.1.7 ANTECEDENTES FAMILIARES DE DEMENCIA**

El 37% de los pacientes (n=66) referían antecedentes de demencia en familiares de primer grado. No hubo diferencias estadísticamente significativas en este aspecto entre el grupo de EAp y EAd.

- **4.2.1.8 HÁBITOS**

De los 39 bebedores activos, 26 individuos consumían entre 0.2 y 1.8 UBEs diaria; 7 individuos consumían entre 2 y 2.8 UBEs diarias; 4 individuos consumían entre 3 y 4.5 UBEs diarias y 2 individuos consumían entre 5 y 7 UBEs diarias. La proporción de bebedores activos era mayor en los pacientes con EAp que en aquéllos con EAd: 36% vs 16.5%, $p < 0.01$ (tabla 4-10).

En relación con el hábito tabáquico 7 individuos eran fumadores activos y 40 pacientes habían sido fumadores previamente. No se detectaron diferencias significativas entre los pacientes con EAp y EAd.

En el apartado de evaluación del ejercicio físico, 129 pacientes lo realizaban frente a 16 que eran sedentarios. Hubo mayor proporción de pacientes sedentarios entre los EAd que entre los EAp: 20.55% vs 12%, $p < 0.01$.

Tabla 4-10: Hábitos de vida en población DEMDIAG

Hábitos (n, %)	Población completa n=177	EA prodrómica n=50	Demencia por EA n=127	p (EAp vs EAd)
Bebedor activo	39, 22	18, 36	21, 16.5	<0.013
Tabaquismo actual o previo	40, 22.6	16, 32	24, 18.9	0.063
Sedentarios	32, 18.1	6, 12	26, 20.5	0.013

³ Chi cuadrado

- **4.2.1.9 ANTECEDENTES PERSONALES**

Examinando otros antecedentes médicos relevantes, se encontró que un 52% de la población total era hipertensa (n=92); un 5.1% tenía antecedentes de cardiopatía isquémica (n=9); el 19.8% era diabética (n=35) y un 8.5% había padecido un ictus (n=15). La distribución de estas enfermedades fue similar entre los grupos de EAp y EAd (tabla 4-11).

Tabla 4-11: Antecedentes médicos en población DEMDIAG

Antecedentes médicos y hábitos (n, %)	Población completa n=177	EA prodrómica n=50	Demencia por EA n=127	p (EAp vs EAd)
HTA	92, 52	26, 52	66, 52	0.993
Cardiopatía isquémica	9, 5.1	4, 8	5, 3.9	0.273
DM	35, 19.8	8, 16	27, 21.3	0.433
Ictus	15, 8.5	3, 6	12, 9.4	0.463

³ Chi cuadrado

4.2.2 Detección y características clínicas de la EA en la evaluación basal

En este apartado se recoge la información sobre la detección y el diagnóstico de la EA, el síntoma inicial principal y la edad en la que se observa, la evaluación clínica con las distintas escalas funcionales y cognitivas, la evaluación nutricional y el genotipo ApoE de la población.

• 4.2.2.1 DETECCIÓN Y DIAGNÓSTICO

El retraso entre los primeros síntomas y el diagnóstico mostró una mediana de 25 meses (Q1-Q3: 14-38), (rango: 1-102). Entre la aparición de los primeros síntomas y la consulta a Atención Primaria la mediana del retraso en meses fue 4 (Q1-Q3: 0.5-16), (rango 0-99) y entre los primeros síntomas y la primera visita a Neurología: mediana 18 (Q1-Q3: 10-34.5), (rango 0-101). En estas variables no se objetivaron diferencias significativas entre EAp y EAd (tabla 4-12).

Tabla 4-12: Retraso en la detección de la EA

Detección y diagnóstico	Población completa n=177	EA prodrómica n=50	Demencia por EA n=127	p (EAp vs EAd)
Retraso primeros síntomas-A.Primaria, meses (mediana, [Q1-Q3]; [rango])	4,[0.5-16] ; [0-99]	4.5, [1-22.75]; [0-78]	4, [0-15]; [0-99]	0.39 ²
Retraso primeros síntomas-Neurología, meses (mediana, [Q1-Q3]; [rango])	18, [10-34.5]; [0-101]	23.5, [10.75-35.25]; [0-83]	18, [9-34]; [0-101]	0.71 ²
Retraso diagnóstico, meses (mediana, [Q1-Q3]; [rango])	25, [14-38] ; [1-102]	27, [17-41.5]; [3-94]	25, [13-36]; [1-102]	0.09 ²

³ Chi cuadrado ² t de Student

El motivo principal por el que no se consultaba antes por esta sintomatología se debió en un 24% de los casos a no haberle concedido importancia (n=43); en un 9% de los casos a no reconocer bien los síntomas (n=16); en un 36% a que se consideró normal esa situación dada la edad del paciente (n=35) y un 19% de las veces a otros motivos. En un 10% de los casos no hubo retraso para consultar los síntomas. No hubo diferencias en el motivo de retraso en la consulta entre EAp y EAd.

- **4.2.2.2 EVALUACIONES**

El 20% de los pacientes completaron sólo una evaluación (n=36) y el 79% completaron las dos (n=141).

- **4.2.2.3 EA PRODRÓMICA Y DEMENCIA POR EA**

Del total de pacientes al inicio del estudio 127 cumplían los criterios de demencia probable por EA basados en los criterios NINCDS-ADRDA²¹ (71.8%) y 50 pacientes cumplían los de EA prodrómica de Dubois 2007²¹¹ (28.2%).

- **4.2.2.4 SÍNTOMA INICIAL PRINCIPAL Y EDAD DE APARICIÓN**

El síntoma inicial de consulta fue en la mayoría de los casos la pérdida de memoria grave, en concreto fue referida por el 85% de los individuos (n=151). El resto de los motivos de consulta fueron: alteraciones graves de la conducta en 4 individuos (2.3%); alteraciones graves del humor en 3 individuos (1.7%); desorientación grave en 5 individuos (2.8%); cuadro confusional agudo en 3 individuos (1.7%). En tres de los casos se identificó de manera casual al consultar por otro motivo (1.7%). En 7 individuos se detectó por otros motivos. No hubo diferencias en el síntoma inicial de presentación entre EAp y EAd. En la Tabla 4-13 se muestra la frecuencia de presentación de cada síntoma.

Tabla 4-13: Síntoma principal de consulta y frecuencia de presentación

Síntoma principal	Frecuencia de presentación (%)
Pérdida de memoria	98.3 %
Cambios de humor	35%
Pérdida de iniciativa	28.2%
Desorientación	27.1%
Alteraciones del pensamiento abstracto	24.9%
Alteraciones de la conducta	20.9%
Dificultad tareas familiares	19.8%
Alteraciones del sueño	19.2%
Trastornos del lenguaje	16.9%
Juicio Pobre	13%
Alteraciones de la percepción	11.9%

En la población completa la edad media de inicio de los síntomas fue de 76.6 ± 6.1 años. La edad media de aparición de los primeros síntomas en los pacientes con EAp fue de 73.7 ± 5.7 años, menor que en los pacientes con EAd en los que fue de 77.8 ± 5.9 años ($p < 0.001$)

• 4.2.2.5 EVALUACIÓN CLÍNICA

A continuación se exponen los resultados de las distintas escalas clínicas empleadas. Con cada una de ellas se describirán las puntuaciones de la siguiente manera:

- 1º Puntuación basal de todos los individuos que completaron la primera evaluación.
- 2º Puntuaciones basales de la cohorte que completó la segunda evaluación.
- 3º Puntuaciones de la segunda evaluación de dicha cohorte.

La comparación de EAp y EAd mostró diferencias estadísticamente significativas en todas las escalas: MMSE, CAMCOG-R inicial, CAMCOG-R memoria, RDRS-2, NPI-Q gravedad, NPI-Q estrés del cuidador y Zarit

MMSE y CAMCOG

A continuación se exponen los resultados del MMSE y CAMCOG en las tablas 4-14 y 4-15.

Tabla 4-14: MMSE en DEMDIAG 1 y 2

MMSE (media \pm DE; rango)		
Puntuación basal de la población total DEMDIAG	Puntuación basal de la cohorte que completó DEMDIAG 2	Puntuación en DEMDIAG 2
20.66 \pm 4.67; 6-29	21.26 \pm 4.39;7-29	18.98 \pm 5.71;3-29

Tabla 4-15: CAMCOG en DEMDIAG 1 y 2

CAMCOG (media \pm DE; rango)			
Ítem examinado	Puntuación basal de la población total DEMDIAG	Puntuación basal de la cohorte que completó DEMDIAG 2	Puntuación en DEMDIAG 2
orientación	6.72 \pm 2.27; 0-10	7.01 \pm 2.18; 0-10	5.80 \pm 2.50; 0-10
lenguaje	22.03 \pm 4.05; 7-30	22.64 \pm 3.54;10-30	20.92 \pm 5.13; 4-30

memoria	10.20±4.82; 0-22	10.77±4.80; 0-22	9.34±5.38; 0-24
atención y cálculo	5.17±2.77; 0-9	5.37±2.74; 0-9	4.66±3.07; 0-9
praxis	8.63±2.17; 1-12	8.79±2.09; 1-12	7.87±3; 0-12
pensamiento abstracto	4.03±2.42; 0-8	4.17±2.42; 0-8	3.35±2.54; 0-8
percepción	5.77±1.65; 0-9	5.91±1.62; 0-9	5.37±1.91; 0-9
función ejecutiva	10.38±4.36; 0-20	10.78±4.33; 0-20	8.70±4.62; 0-20

En el MMSE los pacientes con EAp presentaron una puntuación media de 24.9 ± 2.7 , más alta que la de los pacientes con EAd que presentaron una puntuación de 19 ± 4.2 , (<0.001). En el CAMCOG total los pacientes con EAp obtuvieron una media de 78.8 ± 6.2 puntos vs 56.2 ± 13.1 , también más alta que la de los pacientes con EAd (<0.001). En el CAMCOG memoria en pacientes con EAp la media fue 14.6 ± 3.7 frente a 8.5 ± 4.1 entre los pacientes con EAd ($p<0.001$). Mirar en qué cohorte (DEMDIAG 1, DEMDIGA 2....)

RDRS-2

Las puntuaciones en la escala de discapacidad se muestran en la tabla 4-16 a continuación:

Tabla 4-16: RDRS-2 en DEMDIAG 1 y 2

RDRS-2 (mediana , [Q1-Q3], [rango])			
Categorías	Puntuación basal de la población total DEMDIAG	Puntuación basal de la cohorte que completó DEMDIAG 2	Puntuación en DEMDIAG 2
total	25, [21-31]; [18,61]	24, [21-30]; [18-53]	29,[23-36];[18-55]
vida cotidiana	10, [8-13]; [8-31]	9,[8-13]; [8-31]	12,[9-17];[8-32]
incapacidad	10, [8-12]; [1-21]	10,[8-11]; [1-18]	11,[9-13];[6-21]
problemas especiales	5,[4-6]; [3-12]	5,[4-6];[3-12]	6,[4.5-7];[3-9]

Entre los pacientes con EAp la mediana fue más baja que entre los pacientes con EAd: 22, [20-25]; [18-32] puntos frente a 28, [22-35]; [18-61] puntos ($p<0.001$).

NPI-Q

Las puntuaciones basales de la población DEMDIAG se exponen en la tabla 4-17:

Tabla 4-17: NPI-Q en DEMDIAG 1 y 2

NPI-Q (mediana , [Q1-Q3], [rango])			
NPI	Puntuación basal de la población total DEMDIAG	Puntuación basal de la cohorte que completó DEMDIAG 2	Puntuación en DEMDIAG 2
gravedad	6,[3-10]; [0-32]	5,[3-10];[0-32]	7,[3-11];[0-33]
estrés	7,[3-13];[0-60]	7,[3-12];[0-60]	8,[4-13];[0-54]

Entre los pacientes con EAp la mediana en NPI-Q gravedad fue más baja que entre los pacientes con EAd: 4, [2-6.25]; [0-19] vs 7, [3-11]; [0-32] puntos ($p < 0.01$). Fue también más baja en NPI-Q estrés: 4, [1-8.25]; [0-23] vs 8, [4-14]; [0-60] puntos ($p < 0.001$).

ZARIT

La puntuación basal de la población DEMDIAG se expone en la tabla 4-18:

Tabla 4-18: Zarit en DEMDIAG 1 y 2

Zarit (mediana , [Q1-Q3], [rango])		
Puntuación basal de la población total DEMDIAG	Puntuación basal de la cohorte que completó DEMDIAG 2	Puntuación en DEMDIAG 2
25,[14.5-38];[0-70]	24,[13-35.5];[0-70]	32,[21.5-45];[0-76]

Entre los pacientes con EAp la media en el Zarit fue menor que entre los pacientes con EAd: 18.2 ± 13.3 vs 31 ± 17.3 puntos ($p < 0.001$).

CDR según algoritmo

La puntuación basal de la población total DEMDIAG se recoge en la tabla 4-19:

Tabla 4-19: CDR según algoritmo en DEMDIAG 1 y 2

CDR según algoritmo (mediana , [Q1-Q3], [rango])			
	Puntuación basal de la población total DEMDIAG	Puntuación basal de la cohorte que completó DEMDIAG 2	Puntuación en DEMDIAG 2
	1,[0.5-1];[0.5-3]	1,[0.5-1];[0.5-3]	1,[1-2];[0.5-3]
Distribución de los pacientes (%)			

CDR 0.5	28.2	33.3	15.3
CDR 1	54	52.5	37.9
CDR 2	14	13.5	18.6
CDR 3	2.3	0.7	9.9

En cuanto al CDR, el 100% de los pacientes con EAp presentaron una puntuación de 0.5 mientras que entre los pacientes con EAd un 54.8% presentó un CDR de 1, un 14.7% un CDR de 2 puntos y un 2.3% un CDR de 3. Existía una diferencia estadísticamente significativa en el CDR-SOB de manera que la mediana era 3 en el grupo de EAp y 6 en el grupo con EAd.

CDR-SOB

Las puntuaciones basales de la población DEMDIAG se resumen en la tabla 4-20.

Tabla 4-20: CDR-SOB en DEMDIAG 1 y 2

CDR-SOB (mediana , [Q1-Q3], [rango])			
	Puntuación basal de la población total DEMDIAG	Puntuación basal de la cohorte que completó DEMDIAG 2	Puntuación en DEMDIAG 2
	5,[4-8];[1-17]	5,[3.5-7];[1-16]	7,[5-10.5];[2-18]
Puntuaciones por ítems (mediana , [Q1-Q3], [rango])			
memoria	1,[1-2][0.5-3]	1,[1-2];[0-5-3]	1,[1-2];[0.5-3]
orientación	1,[0.5-1];[0-3]	1,[0.5-1];[0-3]	1,[1-2];[0-3]
juicio	1,[1-2];[0-3]	1,[0.5-1]; [0-3]	1,[1-2]; [0-3]
Vida social	1,[0.5-1];[0-3]	1,[0.5-1]; [0-3]	1,[1-2]; [0-3]
hogar	1,[0.5-1];[0-3]	1,[0.5-1]; [0-2]	1,[0.75-2]; [0-3]
cuidado personal	1,[0-1];[0-3]	0,[0-1]; [0-2]	1,[0-2]; [0-3]

Entre los pacientes con EAp la mediana en CDR-SOB fue más baja que entre los pacientes con EAd: 3, [2.5-3.625]; [1-5] vs 6, [5-9]; [4-17] puntos (p<0.001)

GDS

La puntuación basal de la población DEMDIAG se recoge en la tabla 4-21:

Tabla 4-21: GDS en DEMDIAG 1 y 2

GDS (mediana , [Q1-Q3], [rango])			
	Puntuación basal de la población total DEMDIAG	Puntuación basal de la cohorte que completó DEMDIAG 2	Puntuación en DEMDIAG 2
	4,[3-4];[3-6]	4,[3-4];[3-6]	4,[4-5];[3-7]
Distribución de los pacientes (%)			
GDS 3	40.7	44.7	16.9
GDS 4	36.2	34.8	27.7
GDS 5	17.5	17	24.9
GDS 6	5.6	3.5	9.6
GDS 7			0.6

MNA

Los resultados se exponen en la tabla 4-22:

Tabla 4-22: MNA en DEMDIAG 1 y 2

MNA (mediana , [Q1-Q3], [rango])			
	Puntuación basal de la población total DEMDIAG	Puntuación basal de la cohorte que completó DEMDIAG 2	Puntuación en DEMDIAG 2
	25,[23.5-27];[13-30]	25.5,[23.5-27];[16-30]	25.5,[23.5-27];[13.5-29.5]
Distribución según el MNA			
malnutrición	1.7	1.4	2.8
estado nutricional normal	71.8	71.6	72.3
riesgo de malnutrición	26.6	27	24.8

Respecto a la evaluación nutricional, 50 pacientes (28.2%) estaban desnutridos o en riesgo, sin diferencias significativas entre EAp y EAd. Se contabilizaron 12 casos de desnutrición o riesgo de desnutrición entre los EAp (un 24%) y 38 entre los EAd (30%).

La puntuación de MNA fue mayor en EAp aunque sin alcanzar la significación estadística, con una mediana en los EAp de 26;[23.875-27.625];[18-30] y en los casos de EAd con una mediana de 25.5 [23-26.5]; [13-28.5].

IMC

La puntuación basal de la población total DEMDIAG fue: mediana 25.71,[23.4-28-17];[16.6-40] Kg/m² (tabla 4-23).

La puntuación basal de la cohorte que completó las dos evaluaciones fue: mediana 25.6,[23.5-28.32];[17.40-40] Kg/m².

La puntuación en el DEMDIAG2 fue: mediana 25.84,[22.88-28.69];[17-39.60] Kg/m².

Tabla 4-23: IMC en DEMDIAG 1 y 2

IMC Kg/m ² (mediana , [Q1-Q3], [rango])		
Puntuación basal de la población total DEMDIAG	Puntuación basal de la cohorte que completó DEMDIAG 2	Puntuación en DEMDIAG 2
25.71,[23.4-28.17];[16.6-40]	25.6,[23.5-28.32];[17.40-40]	25.84,[22.88-28.69];[17-39.60]

La puntuación de IMC fue mayor en EAp con una media de 27.7 ± 4.1 Kg/m², frente al 25.4 ± 3.9 Kg/m² de los casos de EAd ($p < 0.01$).

• 4.2.2.6 PRINCIPALES PARÁMETROS ANALÍTICOS

Las puntuaciones basales de la población total DEMDIAG fueron, expresadas en media y DE (tabla 4-24). Los parámetros bioquímicos estaban en límites normales y sin diferencias entre EAp y EAd registrándose valores similares en las determinaciones de albúmina, prealbúmina, transferrina y colesterol total.

Tabla 4-24: Parámetros analíticos en DEMDIAG 1 y 2

Parámetros analíticos			
	Puntuación basal de la población total DEMDIAG	Puntuación basal de la cohorte que completó DEMDIAG 2	Puntuación en DEMDIAG 2
colesterol total mg/dL (media±DE)	215.34±40.45	216.98±37.83	209.26±40.18
colesterol HDL mg/dl (media±DE)	59.98±15.35	60.49±14.97	55.09±14.17
colesterol LDL mg/dL (media±DE)	133.81±33.61	133.73±31.05	128.65±29.17
triglicéridos mg/dL (media±DE)	110.35±52.99	112.55±52.64	119.35±52.96
proteínas totales g/dL (media±DE)	7.19±0.48	7.19±0.47	6.93±0.52
Albúmina g/dL (media±DE)	4.13±0.33	4.14±0.33	3.99±0.38
Prealbúmina, mg/dL(media±DE)	23.97±5.71	24.10±5.57	22.92±5.24
transferrina mg/dL (media±DE)	255.16±40.73	255.63±39.78	251.68±39.86
vitamina B12 pg/mL(media±DE)	345.12±140.44	334.46±127.80	381.90±218.56

- **4.2.2.7 GENOTIPO ApoE**

A continuación se resume en la tabla 4-25 la distribución del genotipo ApoE.

Tabla 4-25: Genotipo ApoE

Distribución del genotipo ApoE (%)		
	Puntuación basal de la población total DEMDIAG	Puntuación basal de la cohorte que completó DEMDIAG 2
ε2/ ε3	5.6	7.1
ε2/ε4	6.2	7.1
ε3/ε3	41.2	44
ε3/ ε4	34.5	33.3
ε4/ ε4	4	4.3

4.2.3 Características sociodemográficas y clínicas según el estado nutricional en la evaluación basal

En este apartado se estratifica la muestra de pacientes en un grupo con estado nutricional normal, definido por MNA>23.5 (n=127) y otro con estado nutricional alterado con MNA<24 (n=50). Para cada grupo, se analizan los factores sociodemográficos, parámetros nutricionales (IMC y parámetros bioquímicos), genotipo ApoE y la valoración cognitiva y funcional. Los resultados se exponen en la tabla 4-26 a continuación.

Tabla 4-26: Características sociodemográficas y clínicas según el estado nutricional en la evaluación basal (n=177)

	Estado nutricional normal, MNA>23.5, (n=127)	Estado nutricional alterado, MNA<24, (n=50)	p
Factores sociodemográficos			
Edad evaluación basal, años (media ±DE)	78.7 ± 5.9	79.3 ± 3.2	0.6 ²
Sexo femenino (n, %)	83, 65.4	43, 86	<0.01 ³
Vive solo (n, %)	27, 21.3	11, 22	0.91 ³
Ambito rural (n, %)	41, 32.3	13, 26	0.41 ³
Sin estudios (n, %)	71, 55.9	24, 48	0.34 ³
Parámetros nutricionales			
MNA (mediana, [Q1-Q3]; [rango])	26.5; [25-26.5]; [24-30]	21.5; [19.875-23]; [13-23.5]	----
IMC (media ± DE)	26.2 ± 3.7	25.7 ± 4.8	0.52 ²
Albúmina (media ± DE; muestra evaluada)	4.1 ± 0.4; 122	4.2 ± 0.3; 47	0.17 ²
Prealbúmina (media ± DE; muestra evaluada)	24.1 ± 5.1; 112	23.6 ± 6.3; 41	0.58 ²
Transferrina (media ± DE; muestra evaluada)	256.1 ± 42.7; 113	252.6 ± 35.3; 42	0.63 ²
Transferrina (media ± DE; muestra evaluada)	214.4 ± 39.9; 127	217,8 ± 42.1; 50	0.61 ²
Genotipo ApoE ε4+ (n, %; muestra evaluada)			
	59, 50.9; 116	20, 43.5; 46	0.40 ³
Evaluación clínica (media ± DE)			
MMSE inicial	21 ± 4.6	19.7 ± 4.7	0.07 ²

CAMCOG-R inicial	62.9 ± 15.2	61.6 ± 16.2	0.61 ²
CAMCOG-R memoria	10.1 ± 4.7	10.4 ± 5.1	0.78 ²
RDRS-2 (mediana, [Q1-Q3]; [rango])	23; [21-28]; [18-53]	30; [24.75-38]; [18-61]	<0.001 ¹
NPI-Q gravedad (mediana, [Q1-Q3]; [rango])	5; [2-8]; [0-20]	9.5; [6-15.25]; [1-32]	<0.001 ¹
NPI-Q estrés cuidador (mediana, [Q1-Q3]; [rango])	5; [2-10]; [0-35]	12; [6-19.25]; [0-60]	<0.001 ¹
Zarit (rango 0-88)	25.8 ± 16.6	31.3 ± 18.4	0.06 ²
CDR (n, %)			
CDR 0.5	38, 29.9	12, 24	0.62 ³
CDR 1	73, 57.5	24, 48	0.25 ³
CDR 2	14, 11	12, 24	<0.05 ³
CDR 3	2, 1.6	2, 4	0.36 ³
CDR-SOB, rango 0-18, (mediana, [Q1-Q3]; [rango])			
	5, [4-7]; [1-17]	6.75, [4.5-10]; [1-16]	<0.05 ¹
EA prodrómica (n, %)			
	38, 29.9	12, 24	0.43 ³
EA demencia (n, %)			
	89, 70.1	38, 76	0.43 ³

¹ U de Mann-Whitney ² t de Student ³ Chi cuadrado

4.2.3.1 FACTORES SOCIODEMOGRÁFICOS

Entre los factores sociodemográficos (edad de evaluación basal, sexo, tipo de convivencia, ámbito rural o urbano, nivel de estudios) sólo el sexo femenino mostró asociación estadísticamente significativa con desnutrición o riesgo de desnutrición ($p < 0.01$). Un 65.4% de las mujeres presentaban un estado nutricional normal y un 86% alterado.

• 4.2.3.2 PARÁMETROS NUTRICIONALES Y GENOTIPO ApoE

El IMC no presentó diferencias estadísticamente significativas entre el grupo con estado nutricional normal o alterado. El primer grupo presentó un IMC de 26.2 ± 3.7 Kg/m² y el segundo de 25.7 ± 4.8 Kg/m².

Los parámetros bioquímicos: albúmina, prealbúmina, transferrina y colesterol total tampoco presentaron diferencias significativas entre los pacientes con estado nutricional normal y alterado.

El genotipo ApoE presentó un porcentaje similar de pacientes portadores del alelo $\epsilon 4$ en ambos grupos: 50.9% de pacientes con estado nutricional normal y el 43.5% de los pacientes con estado nutricional alterado.

• 4.2.3.3 VALORACIÓN COGNITIVA Y FUNCIONAL

Los pacientes con alteraciones nutricionales tuvieron puntuaciones más bajas en las escalas cognitivas MMSE y CAMCOG total que aquéllos con un estado nutricional normal, aunque sin alcanzar la significación estadística.

En el grupo de pacientes con estado nutricional normal el MMSE tenía una puntuación media de 21 ± 4.6 , el CAMCOG-R inicial: 62.9 ± 15.2 y el CAMCOG-R memoria: 10.1 ± 4.7 . En el grupo de pacientes con estado nutricional alterado el MMS tenía una puntuación de 19.7 ± 4.7 , el CAMCOG-R inicial 61.6 ± 16.2 y el CAMCOG-R memoria 10.4 ± 5.1 .

La diferencia entre pacientes con estado nutricional normal o alterado fue significativa en las escalas RDRS-2, NPI y muy límite en Zarit.

La mediana de la puntuación del RDRS-2 en el grupo sin alteraciones nutricionales fue 23, [21-28];[18-53] y en el grupo con estado nutricional alterado fue 30,[24.75-38];[18-61], $p < 0.001$. (Figura 4-1)

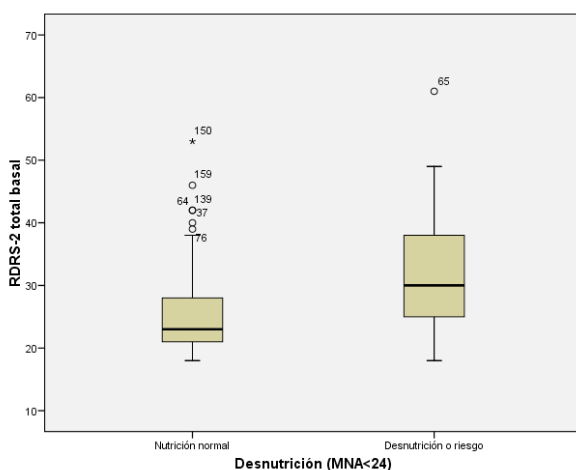


Figura 4-1: RDRS-2 y desnutrición

La escala NPI-Q gravedad presentó como mediana 5,[2-8];[0-20] en el grupo sin alteraciones nutricionales y 9.5, [6-15.25]; [1-32] en los pacientes con estado nutricional alterado, $p < 0.001$ (Figura 4-2).

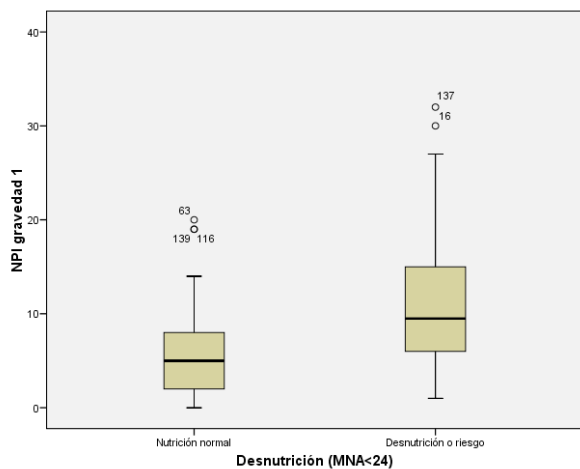


Figura 4-2: NPI gravedad y desnutrición

En la escala NPI-Q de estrés del cuidador la mediana fue 5, [2-10]; [0-35] puntos en el grupo sin alteraciones nutricionales y 12; [6-19.25]; [0-60] puntos en el grupo con estado nutricional alterado, $p < 0.001$ (Figura 4-3)

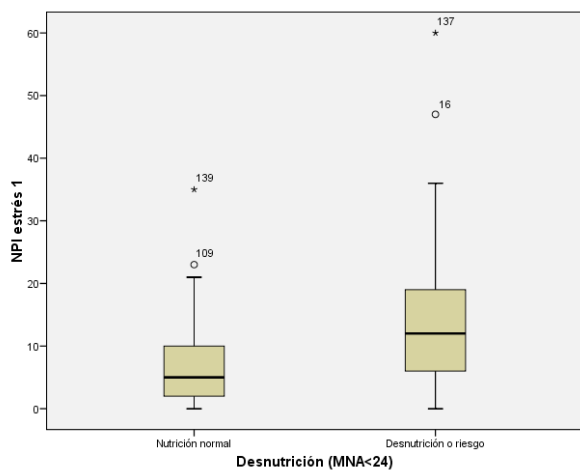


Figura 4-3: NPI estrés y desnutrición

En el Zarit la puntuación fue de 25.8 ± 16.6 en el grupo sin alteraciones nutricionales y 31.3 ± 18.4 en los que presentaban alteraciones nutricionales, $p = 0.06$.

El CDR-SOB fue mayor, así como el porcentaje de CDR más altos, en el grupo con estado nutricional alterado. El CDR-SOB presentó una mediana de 6.75, [4.5-10]; [1-16] frente a la puntuación de 5, [4-7]; [1.17] del grupo sin alteraciones nutricionales ($p < 0.05$). La distribución del CDR en el grupo con estado nutricional alterado frente a los que presentaban un estado nutricional normal fue: CDR 0.5 fue 24% vs 29.9%; CDR 1: 48% vs 57.5%; CDR 2: 24% vs 11%; CDR 3: 4% vs 1.6%. (Figura 4-4)

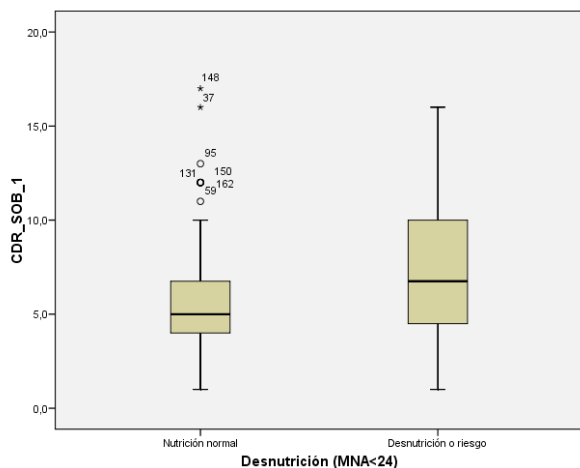


Figura 4-4: CDR-SOB y desnutrición

No se encontraron diferencias entre el número de casos de EAp y EAD en función del estado nutricional basal.

4.2.4 Análisis de las pérdidas en la población inicial

De los 177 sujetos seleccionados inicialmente, 141 (79.7%) completaron las dos evaluaciones. Las pérdidas (n=36) se debieron fundamentalmente a falta de seguimiento (n=24, 66.7%) y exitus (n=9, 25%).

El análisis de las características de los pacientes que no completaron la segunda evaluación muestra de forma estadísticamente significativa, que tienen más edad (81.5 vs 78.2 años), mayor porcentaje de mujeres (86% vs 67%), mayor afectación cognitiva en MMSE, CAMCOG total, CAMCOG memoria, RDRS-2, carga del cuidador y puntuaciones más altas en escalas globales CDR y CDR-SOB (tablas 4-27 y 4-29).

Comparando el grupo de pacientes que no realizó la segunda evaluación con el que realizó las dos, las puntuaciones de las escalas aplicadas fueron las siguientes:

- MMSE 18.3 ± 5 vs 21.3 ± 4.4
- CAMCOG-R inicial: 54.3 ± 15.8 vs 64.7 ± 14.7 ; CAMCOG-R memoria: 10.8 ± 4.8 vs 8 ± 4
- RDRS-2: 27.5, [23-35.75]; [18-61] vs 24, [21-30]; [18-52]
- NPI-gravedad: 7, [3-13.25]; [1-30] vs 5, [3-10]; [0-32]; NPI-estrés del cuidador: 7, [3-17.5]; [1-47] vs 7, [3-10]; [0-60]
- Zarit: 26.1 ± 16.5 vs 32.7 ± 19.4

En cuanto al CDR-SOB en el grupo de pacientes que no realizaron la segunda evaluación la puntuación fue: 6, [4.625-10]; [2.5-17], mientras que en el grupo que completó las dos evaluaciones fue: 5, [3.5-7]; [1-16]. El grupo de pacientes que no realizó la segunda evaluación también presentaron valores más altos de CDR, el porcentaje de estos pacientes con CDR 0.5 (EAp) fue 8.3% vs 33.3); CDR1: 63.9% vs 52.5%; CDR2: 19.4% (s 13.5%; CDR3: 8.3% vs 0.7%.

Entre el grupo de pacientes que completó las dos evaluaciones y el grupo que sólo completó una, el porcentaje de pacientes con alteraciones nutricionales y las puntuaciones del MNA fueron similares. Un 28.4% de los pacientes que completaron las dos evaluaciones presentaban alteraciones nutricionales y el porcentaje fue de 27.8% entre los que sólo completaron la primera evaluación. La puntuación del MNA presentó una mediana de 25.5, [23.5-27]; [16-20] en el grupo de pacientes que completó las dos evaluaciones y una mediana de 26, [23.125-27.375]; [13-28.5] en el que sólo completó una (tabla 4-28).

Tabla 4-27: Análisis sociodemográfico de las pérdidas

Factores sociodemográficos			
	Evaluaciones completas (n=141)	Solo primera evaluación (n=36)	p
Edad evaluación basal, años (media \pm DE)	78.2 \pm 6.2	81.5 \pm 4.3	<0.01
Sexo femenino (n, %)	95, 67.4	31, 86	<0.05 ³
Vive solo (n, %)	27, 19.1	11, 30.6	0.14 ³
Ambito rural (n, %)	42, 29.8	12, 33.3	0.69 ³
Sin estudios (n, %)	73, 51.8	22, 61.1	0.32 ³

Tabla 4-28: Valoración nutricional de las pérdidas

Valoración nutricional			
	Evaluaciones completas (n=141)	Solo primera evaluación (n=36)	P
MNA (mediana, [Q1-Q3]; [rango])	25.5, [23.5-27]; [16-30]	26, [23.125-27.375]; [13-28.5]	0.56 ¹
Desnutridos o en riesgo (n, %)	40, 28.4	10, 27.8	0.94 ³

Tabla 4-29: Evaluación clínica de las pérdidas

Evaluación clínica			
	Evaluaciones completas (n=141)	Solo primera evaluación (n=36)	p
MMSE inicial, rango 0-30, (media ± DE)	21.3 ± 4.4	18.3 ± 5	<0.01 ²
CAMCOG-R inicial, rango 0-105, (media ± DE)	64.7 ± 14.7	54.3 ± 15.8	<0.001 ²
CAMCOG-R memoria, rango 0-27, (media ± DE)	10.8 ± 4.8	8 ± 4.3	<0.01 ²
RDRS-2, rango 18-72 (mediana, [Q1-Q3]; [rango])	24, [21-30]; [18-53]	27.5, [23-35.75]; [18-61]	<0.05 ¹
NPI-Q gravedad, rango 0-36 (mediana, [Q1-Q3]; [rango])	7, [3-12]; [0-60]	7, [3-17.5]; [1-47]	0.32 ¹
NPI-Q estrés cuidador, rango 0-60 (mediana, [Q1-Q3]; [rango])	7, [3-12]; [0-60]	7, [3-17.5]; [1-47]	0.32 ¹
Zarit, rango 0-88, (media ± DE)	26.1 ± 16.5	32.7 ± 19.4	<0.05 ²
CDR (n, %)			
CDR 0.5 (EAp)	47, 33.3	3, 8.3	<0.01 ³
CDR 1	74, 52.5	23, 63.9	0.22 ³
CDR 2	19, 13.5	7, 19.4	0.37 ³
CDR 3	1, 0.7	3, 8.3	<0.01 ³
CDR-SOB ,rango 0-18, (mediana, [Q1-Q3]; [rango])	5, [3.5-7]; [1-16]	6, [4.625-10]; [2.5-17]	<0.01 ¹

¹ U de Mann-Whitney ² t de Student ³ Chi cuadrado

4.2.5 Puntuaciones DEMDIAG 1 y DEMDIAG 2 en sujetos con las dos evaluaciones

La edad media del grupo de pacientes DEMDIAG 1 fue de 78.2 ± 6.2 años, y en el grupo DEMDIAG 2 la edad media fue 79.7 ± 6.2 años, siendo esta diferencia estadísticamente significativa.

En todas las escalas aplicadas se observaron diferencias estadísticamente significativas mostrando un empeoramiento en la segunda evaluación en las siguientes:

- MMS (21.3 ± 4.4 vs 19.0 ± 5.7)
- CAMCOG-R (64.7 ± 14.7 vs 57.3 ± 18.9)
- CAMCOG-R memoria (10.8 ± 4.8 vs 9.3 ± 5.4)
- RDRS-2 (24, [21-30]; [18-53] vs 29, [23.5-36]; [18-55])
- NPI-Q gravedad (5, [3-10]; [0-32] vs 7, [3-11]; [0-33])
- NPI-Q estrés (7, [3-12]; [0-60] vs 8, [4-13]; [0-54])
- Zarit (26.1 ± 16.5 vs 32.7 ± 18.1)
- CDR algoritmo (1, [0.5-1]; [0.5-3] vs 1, [1-2]; [0.5-3])
- CDR-SOB (5.8 ± 3.0 vs 8.1 ± 4.1)

No hubo cambios significativos en los valores de MNA, con una media de 25.1 ± 2.9 puntos en DEMDIAG 1 y una media de 24.7 ± 3.0 puntos en DEMDIAG 2. En cuanto al IMC tampoco se detectaron diferencias, con una media de 26.2 ± 4.1 en DEMDIAG 1 y una media de 26.1 ± 4.7 en DEMDIAG 2. Los datos se resumen en la tabla 4-30 (véase en la página siguiente).

4.2.6 Diferencias evolutivas entre nutrición normal y desnutrición o riesgo de desnutrición

En este apartado se recogen los datos comparados de la evolución entre el DEMDIAG 1 y el DEMDIAG 2 estratificando a los pacientes en dos grupos: estado nutricional normal y alterado. Los resultados se resumen en la tabla 4-31.

El estado nutricional alterado se asoció significativamente con un mayor empeoramiento en CDR global a los 18 meses (figura 4-5). La mediana del cambio en la puntuación del CDR global a los 18 meses en el grupo sin alteraciones nutricionales fue de 0, [0-0.5]; [0.5-2.0], mientras que en el grupo con estado nutricional alterado fue de 0.25, [0-1.0]; [0-2.0], $p < 0.05$. La proporción de pacientes con criterio de progresión (CDR-SOB a los 18 meses > 2.5) fue mayor en el grupo de estado nutricional alterado (50%) comparado con el grupo con estado nutricional normal (28.7%). Los cambios evolutivos no alcanzaron la significación en CDR-SOB (Figura 4-6).

En cuanto a los cambios del estado nutricional (figura 4-7), de los 141 sujetos evaluados un 16.3% ($n=23$) cambiaron su perfil nutricional entre las dos evaluaciones de la siguiente manera:

- 11 individuos (7.8%) pasaron de nutrición normal a riesgo de desnutrición
- 12 individuos (8.5%) pasaron de riesgo de desnutrición a nutrición normal

Un 83.7% ($n=118$) de los 141 sujetos evaluados no modificaron su estado nutricional:

- Entre los 40 pacientes (de los 141 evaluados) con riesgo de desnutrición en la evaluación basal, 28 (70%) no modificaron su estado y 12 (30%) modificaron su estado a normal a los 18 meses
- Entre los 101 pacientes (de los 141 evaluados) con nutrición normal en la evaluación basal, 90 (89.1%) no modificaron su estado y 11 (10.9%) modificaron su estado a riesgo de desnutrición a los 18 meses.

Tabla 4 30: Puntuaciones DEMDIAG 1 y DEMDIAG 2 en pacientes con las dos evaluaciones

	DEMDIAG 1 (n=141)	DEMDIAG 2 (n=141)	P
Edad (media ± DE)	78.2 ± 6.2	79.7 ± 6.2	<0.001 ¹
MMSE (media ± DE)	21.3 ± 4.4	19.0 ± 5.7	<0.001 ¹
CAMCOG-R (media ± DE)	64.7 ± 14.7	57.3 ± 18.9	<0.001 ¹
CAMCOG-R memoria, (media ± DE)	10.8 ± 4.8	9.3 ± 5.4	<0.001 ¹
RDRS-2, (mediana, [Q1-Q3]; [rango])	24, [21-30]; [18-53]	29, [23.5-36]; [18-55]	<0.001 ²
NPI-Q gravedad, (mediana, [Q1-Q3]; [rango])	5, [3-10]; [0-32]	7, [3-11]; [0-33]	<0.001 ²
NPI-Q estrés (mediana, [Q1-Q3]; [rango])	7, [3-12]; [0-60]	8, [4-13]; [0-54]	<0.001 ²
Zarit, (media ± DE)	26.1 ± 16.5	32.7 ± 18.1	<0.001 ¹
CDR Algoritmo (mediana, [Q1-Q3]; [rango])	1, [0.5-1]; [0.5-3]	1, [1-2]; [0.5-3]	<0.001 ²
CDR-SOB (media ± DE); (mediana, [Q1-Q3]; [rango])	5.8 ± 3.0 5, [3.5-7]; [1.0-16.0]	8.1 ± 4.1 7, [5-10.5]; [2.0-18.0]	<0.001 ²
MNA (media ± DE); (mediana, [Q1-Q3]; [rango])	25.1 ± 2.9 25.5, [23.5-27]; [16-30]	24.7 ± 3.0 25.5, [23.5-27]; [13.5-29.5]	0.08 ²
IMC (media ± DE)	26.2 ± 4.1	26.1 ± 4.7	0.62 ¹

1 t de Student 2 Prueba de rangos con signo de Wilcoxon

Tabla 4-31: Diferencias evolutivas entre nutrición normal y estado nutricional alterado

	Estado nutricional normal MNA>23.5 (n=101)	Estado nutricional alterado MNA<24 (n=40)	p
CDR-SOB>2.5 a los 18 meses (n, %)	29, 28.7	20, 50	<0.05 ³
Cambio en CDR a los 18 meses, (mediana, [Q1-Q3]; [rango])	0, [0-0.5]; [-0.5-2.0]	0.25, [0-1.0]; [0-2.0]	<0.05 ¹
Cambio en CDR-SOB a los 18 meses (mediana, [Q1-Q3]; [rango])	1.5, [5.0-3.0]; [-4-12.0]	2.75, [1-4.875]; [-1-10.0]	0.12 ¹
Cambio en MNA a los 18 meses (mediana, [Q1-Q3]; [rango])	-0.5, [-1.5-0.25]; [-8.5-4.5]	0.5, [0-3.375]; [-10.0-8.5]	<0.001 ¹
Cambio en IMC a los 18 meses (mediana, [Q1-Q3]; [rango])	0, [-1.0-0.84]; [-9.0-4.5]	0, [-1.44-1.70]; [-11.0-19.0]	0.375 ¹
Cambio en MMSE a los 18 meses (media ± DE)	-2 ± 3.7	-3.1 ± 4.5	0.13 ²
Cambio en CAMCOG-R a los 18 meses (media ± DE)	-6.3 ± 10	-10.1 ± 12	0.06 ²
Cambio en CAMCOG-memoria a los 18 meses (media ± DE)	-1.2 ± 3.8	-2.1 ± 3.9	0.21 ²
Cambio en RDRS-2 a los 18 meses (mediana, [Q1-Q3]; [rango])	3, [0-7]; [-9-38]	4, [1.25-9]; [-4-14]	0.34 ¹
Cambio en NPI-Q gravedad a los 18 meses (mediana, [Q1-Q3]; [rango])	1, [-1-5]; [-11-18]	1, [-1-3.75]; [-14-10]	0.39 ¹
Cambio en NPI-Q estrés a los 18 meses (media ± DE) (mediana, [Q1-Q3]; [rango])	1, [-1-5]; [-19-28]	0.5, [-3-3]; [-20-27]	0.20 ¹
Cambio en Zarit a los 18 meses (media ± DE)	7.9 ± 12.2	3.3 ± 15.7	0.07 ²
Tratamiento con IACEs (n, %)	88, 87.1	33, 82.5	0.48 ³

¹ U de Mann-Whitney ² t de Student ³ Chi cuadrado

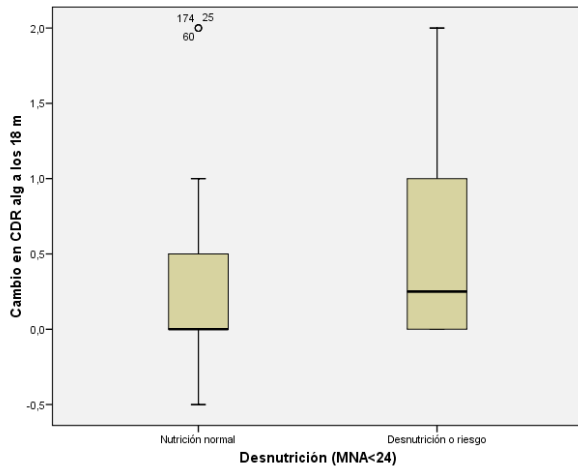


Figura 4-5: Diferencias evolutivas en el CDR entre nutrición normal y alterada

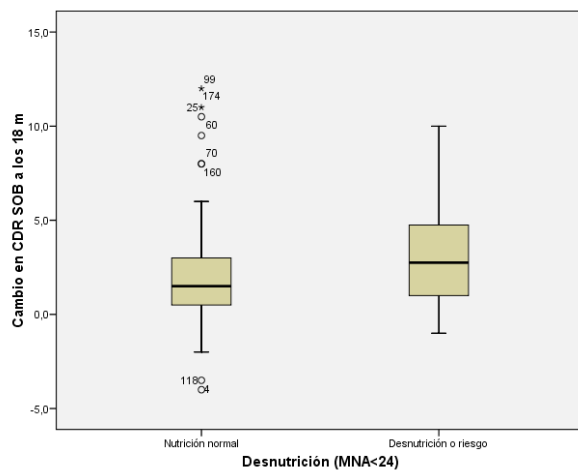


Figura 4-6: Diferencias evolutivas en el CDR-SOB entre nutrición normal y alterada

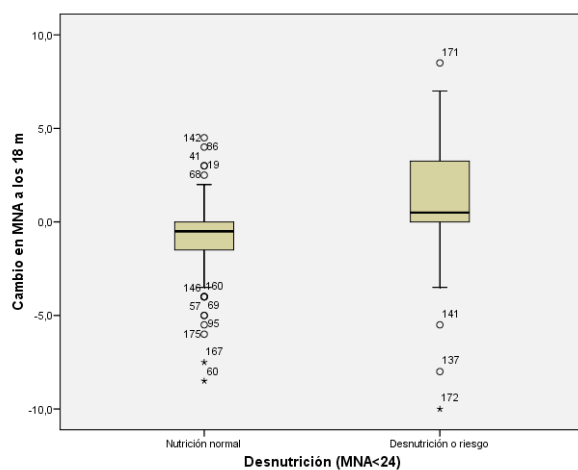


Figura 4-7: Diferencias evolutivas en MNA entre nutrición normal y alterada

En la evolución del MMSE a los 18 meses no se observaron diferencias estadísticamente significativas entre el grupo de estado nutricional normal y el alterado. La media en el primer grupo tras 18 meses fue de -2 ± 3.7 y en el segundo grupo -3.1 ± 4.5 . (Figura 4-8)

Figura 4-8: Diferencias evolutivas en MMSE entre nutrición normal y alterada

No hubo cambios evolutivos significativos en el CAMCOG total ni en la escala de Zarit (figuras 4-9 y 4-10).

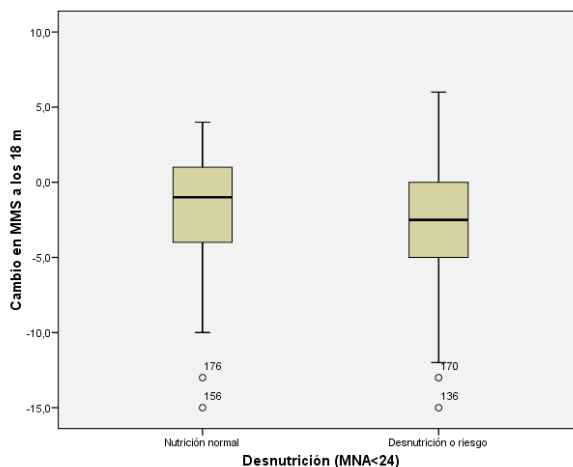


Figura 4-9: Diferencias evolutivas en CAMCOG-R entre nutrición normal y alterada

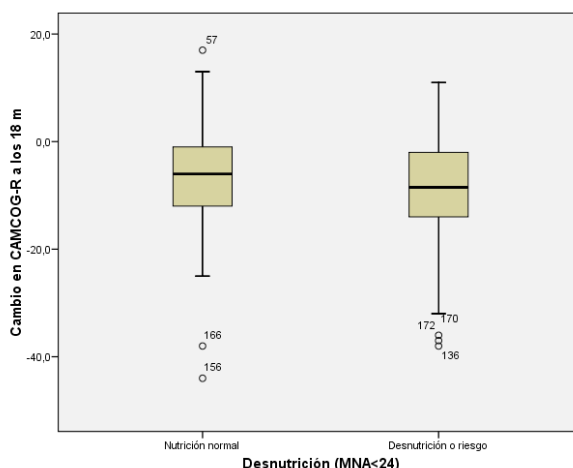
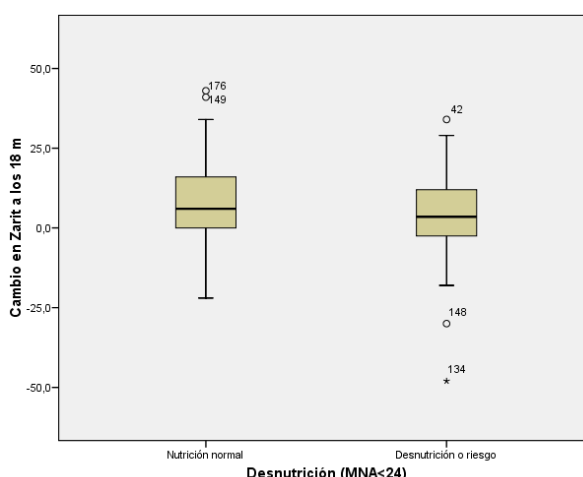


Figura 4-10: Diferencias evolutivas en Zarit entre nutrición normal y alterada

La evolución del CDR y CDR-SOB en el análisis estratificado por EAp y EAd muestra como la significación en el grupo completo se alcanza sólo en los casos de EAd en cuanto a empeoramiento en CDR global y en CDR-SOB a los 18 meses >2.5. Entre los 66 pacientes con EAd con estado nutricional normal un 31.8% (n=21) cumplieron el criterio de progresión, frente al 53.6% (n=15) de los 28 pacientes con EAd y estado nutricional alterado, $p < 0.05$. (Tablas 4-32 y 4-33).



Si se unifica el grupo de pacientes con EAp y EAd y se estratifica por el estado nutricional, un 28.7% (n=29) presentaron un empeoramiento del CDR-SOB >2.5 a los 18 meses en el grupo con estado nutricional normal y un 50% (n=20) en el grupo con estado nutricional alterado ($p < 0.05$) (Tabla 4-34).

Tabla 4-32: Evolución del CDR y CDR-SOB en EAp (n=47) estratificada por estado nutricional

	Estado nutricional normal MNA>23.5 (n=35)	Estado nutricional alterado MNA<24 (n=12)	p
CDR-SOB>2.5 a los 18 meses (n, %)	8, 22.9	5, 41.7	0.21 ³
Cambio en CDR a los 18 meses, (mediana, [Q1-Q3]; [rango])	0, [0-0.5]; [0-0.5]	0.25, [0-0.5]; [0-0.5]	0.8 ¹
Cambio en CDR-SOB a los 18 meses	1.5, [0.5-2.5]; [-1.0-8.0]	1.75, [0.5-3.375]; [-1-4.0]	0.84 ¹

Tabla 4-33: Evolución del CDR y CDR-SOB en EAd (n=94) estratificada por estado nutricional

	Estado nutricional normal MNA>23.5 (n=66)	Estado nutricional alterado MNA<24 (n=28)	p
CDR-SOB>2.5 a los 18 meses (n, %)	21, 31.8	15, 53.6	<0.05 ³
Cambio en CDR a los 18 meses, (mediana, [Q1-Q3]; [rango])	0, [0-1.0]; [-0.5-2.0]	0.5, [0-1.0]; [0-2.0]	<0.05 ¹
Cambio en CDR-SOB a los 18 meses	1.5, [0.375-4]; [-4.0-12.0]	3.0, [1.0-5.0]; [-1-10.0]	0.09 ¹

Tabla 4-34: Evolución del CDR y CDR-SOB en EAp y EAd (n=141) estratificadas por estado nutricional

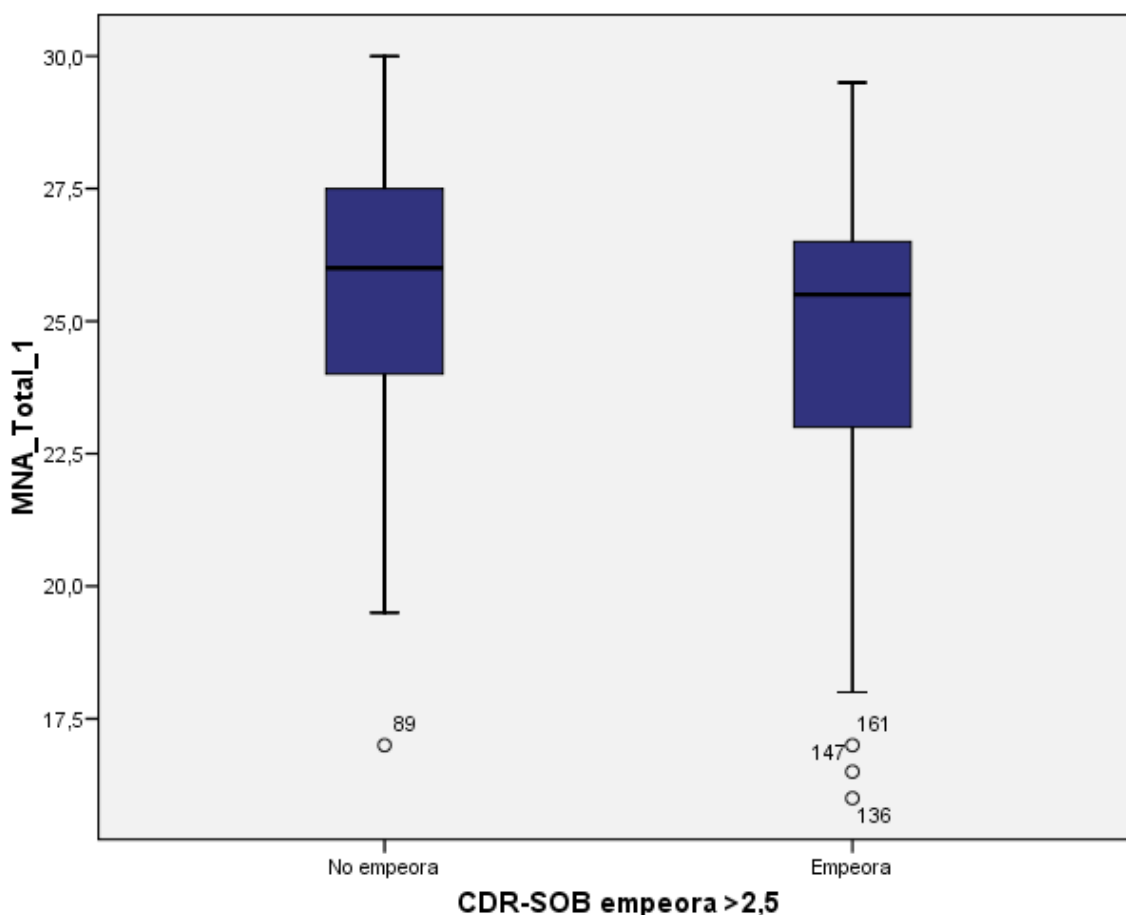
	Estado nutricional normal MNA>23.5 (n=101)	Estado nutricional alterado MNA<24 (n=40)	p
CDR-SOB>2.5 a los 18 meses (n, %)	29, 28.7	20, 50	<0.05 ³
Cambio en CDR a los 18 meses, (mediana, [Q1-Q3]; [rango])	0, [0-0.5]; [-0.5-2.0]	0.25, [0-1.0]; [0-2.0]	<0.05 ¹
Cambio en CDR-SOB a los 18 meses	1.5, [0.5-3]; [-4.0-12.0]	2.75, [1-4.875]; [-1-10.0]	0.12 ¹

4.2.7 Puntuaciones basales según evolución

Se dividió la población total en dos grupos en función del criterio de progresión, definido como CDR-SOB > 2.5 a los 18 meses. Los resultados se resumen en la tabla 4-35. El CDR-SOB > 2.5 a los 18 meses se observó en 92 casos mientras que en 49 de ellos el empeoramiento fue < 3.

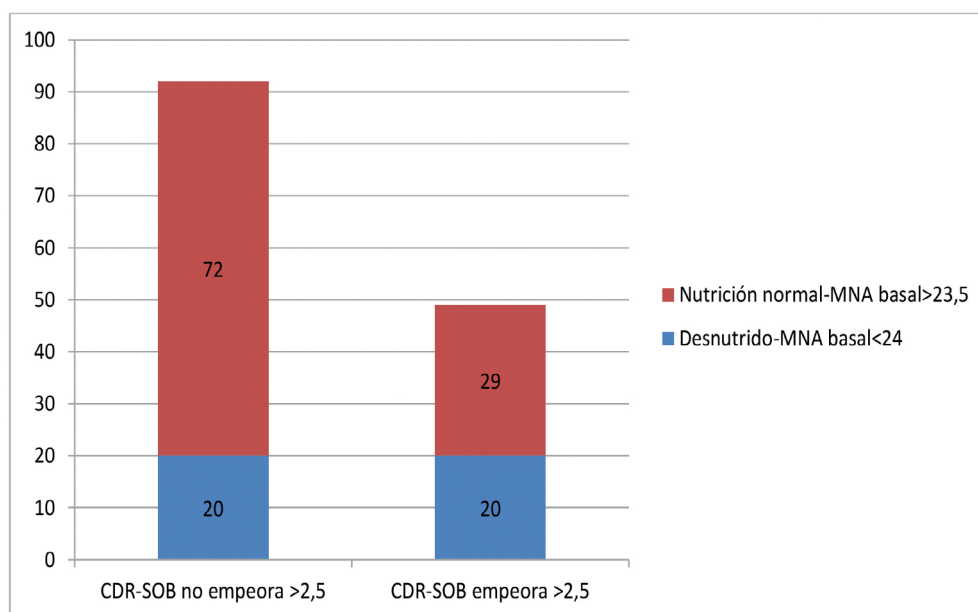
El MNA basal < 24 fue más frecuente en los pacientes que cumplieron criterio de progresión: 40.8% vs el 21.7% en los pacientes que no lo alcanzaban, $p < 0.05$. La mediana del MNA en el grupo con criterio de progresión fue 25.5, [22.75- 26.5]; [16.0- 29.5] vs 26.0, [24-27.5]; [17.0-30.0] en el grupo con CDR-SOB a los 18 meses < 3, $p < 0.05$ (figura 4-11)

Figura 4-11: Puntuación basal del MNA según la evolución del CDR-SOB



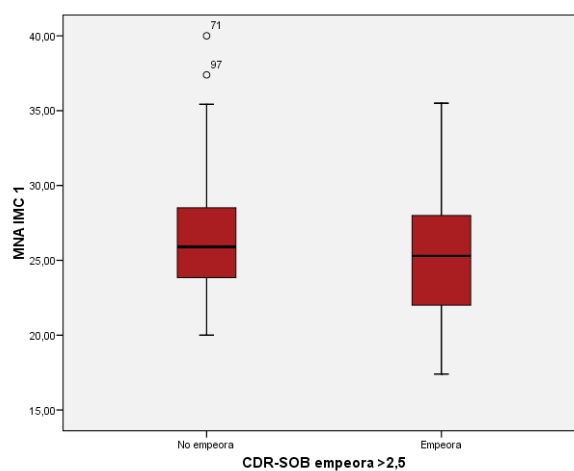
Analizando el valor del MNA basal en los 92 pacientes sin criterio de progresión, 72 pacientes presentaban un MNA > 23,5 y 20 pacientes un MNA basal < 24. De los 49 pacientes que cumplieron el criterio de progresión, 29 pacientes presentaron un MNA basal > 23.5 y 20 pacientes un MNA basal < 24 (figura 4.12)

Figura 4-12: Pacientes con MNA normal o alterado en función de la evolución del CDR-SOB > 2.5 a los 18 meses



El IMC basal tuvo peor puntuación en el grupo de pacientes que cumplió el criterio de progresión, con un valor medio de $25.2 \pm 4.4 \text{ Kg/m}^2$ vs $26.7 \pm 3.8 \text{ Kg/m}^2$ ($p < 0.05$). (figura 4.13).

Figura 4-13: Puntuación basal del IMC según la evolución del CDR-SOB



La presencia del alelo ApoE4+ se asoció estadísticamente con una edad de presentación (primeros síntomas) más baja: 77.9 con ApoE4 (-) y 74.8 con ApoE4 (+), ($p < 0.001$), pero no con un criterio de progresión.

La edad de la primera evaluación, el sexo, el nivel cultural, el alelo ApoE4+, las puntuaciones basales en las escalas cognitivas, funcionales y de carga del cuidador, e incluso el tratamiento con IACEs no se asociaron a un empeoramiento mayor del CDR-SOB. Sólo las alteraciones nutricionales desfavorables, MNA < 24 e IMC, se vieron asociadas a un empeoramiento clínico definido como CDR-SOB > 2.5 a los 18 meses (Tabla 4-35).

Tabla 4-35: Puntuaciones basales según evolución (n=141)

Características basales	CDR SOB empeora <3 (n=92)	CDR-SOB empeora >2.5 (n=49)	p
Edad (media ± DE)	77.6 ± 6	79.2 ± 6.5	0.19 ²
Sexo femenino (n, %)	59, 64.1	36, 73.5	0.26 ³
Sin estudios (n, %)	49, 53.3	24, 49	0.63 ³
Tratamiento con IACEs (n, %)	79, 85.9	42, 85.7	0.98 ³
Estado nutricional alterado, MNA <24 (n, %)	20, 21.7	20, 40.8	<0.05 ³
MNA (mediana, [Q1-Q3]; [rango])	26.0, [24-27.5]; [17.0-30.0]	25.5, [22.75-26.5]; [16.0-29.5]	<0.05 ¹
IMC (media ± DE)	26.7 ± 3.8	25.2 ± 4.4	<0.05 ²
MMS (media ± DE)	21.3 ± 4.6	21.1 ± 4	0.76 ²
CAMCOG-R (media ± DE)	66.2 ± 15.2	61.8 ± 13.3	0.096 ²
CAMCOG-memoria (media ± DE)	11.2 ± 4.7	9.8 ± 4.9	0.087 ²
RDRS-2 (mediana, [Q1-Q3]; [rango])	24, [21-30]; [18-53]	25, [22-30]; [19-49]	0.28 ¹
NPI-Q gravedad (mediana, [Q1-Q3]; [rango])	5, [2-9]; [0-32]	6, [3.5-10.5]; [1-26]	0.20 ¹
NPI-Q estrés (mediana, [Q1-Q3]; [rango])	7, [2-11.75]; [0-60]	6, [4-13]; [0-36]	0.40 ¹
Zarit (media ± DE)	24.6 ± 16.8	28.8 ± 15.6	0.15 ²
CDR basal (mediana, [Q1-Q3]; [rango])	5, []; []	5, []; []	0.34 ¹
Genotipo Apo E4+ (n, %; muestra evaluada)	43, 49.4; 87	20, 41.7; 48	0.39 ³

¹ U de Mann-Whitney ² t de Student ³ Chi cuadrado

4.2.8 Análisis de los factores de riesgo de desnutrición y empeoramiento del CDR-SOB en la evaluación basal

• 4.2.8.1 FACTORES DE RIESGO DE DESNUTRICIÓN

Para facilitar la identificación de factores de riesgo de desnutrición independientes se dicotomizaron todas las variables empleando como punto de corte la mediana de la primera evaluación que es donde cambian las tendencias (Tabla 4-36). En las variables independientes examinadas se incluyeron: edad, años de escolaridad (<8), sexo, MMSE (<21), CAMCOG-R (<65), CAMCOG-R memoria (<11), NPI-Q gravedad (>5), NPI-Q estrés (>7), Zarit (>24), RDRS-2 (>24), CDR total (>1), CDR-SOB (>5.0), MNA (<25.5), IMC (<25.6), Genotipo ApoE4+ y desnutrición (MNA<24).

Tabla 4-36: Creación de variables dicotómicas en función del valor de la mediana de los evaluados a los 18 meses (n=41)

Variable	Mediana
Edad	78.85
Años escolaridad	8
MMSE	21
CAMCOG-R	65
CAMCOG-R memoria	11
NPI-Q gravedad	5
NPI-Q estres	7
Zarit	24
RDRS-2	24
CDR total	1
CDR-SOB	5.0
MNA	25.5
IMC	25.6

En el análisis de regresión logística multivariable de los factores de riesgo independientes para desnutrición, el modelo identificó como factores de riesgo independientes (OR ajustadas): el sexo femenino con una OR 4.168 (1.653-10.507) y una mayor afectación conductual (NPI gravedad >5) con OR 5.785 (2.643-12.662). Los resultados se muestran en la tabla 4-37.

• 4.2.8.2 FACTORES DE RIESGO DE EMPEORAMIENTO

Para determinarlos también se hicieron dicotómicas todas las variables según se ha mostrado en la tabla 4-36.

En el análisis de regresión logística multivariable de los factores de riesgo independientes para empeoramiento del CDR-SOB>2.5 a los 18 meses el modelo identificaron como factores de riesgo independientes el CAMCOG-R < 65 y el MNA<24 con OR ajustadas de 2.133 (1.028-4.426) y 2.360 (1.095-5.085) respectivamente (Tabla 4-37).

Tabla 4-37: OR crudas y ajustadas (regresión logística multivariable) para desnutrición (n=177) y empeoramiento del CDR-SOB> 2.5 a los 18 meses (n=141)

Variable independiente	Variable dependiente: desnutrición (MNA<24)			Variable dependiente: empeoramiento CDR-SOB>2.5			
	OR crudas (IC 95%)	P	OR ajustadas (IC 95%)	p	OR crudas (IC 95%)	OR ajustadas (IC 95%)	P
Edad (>78.85)	1.20 (0.619-2.321)	0.592	Excluida		1.181 (0.590-2.364)		0.639 Excluida
Años escolaridad (<8)	1.261 (0.649-2.451)	0.494	-----		1.067 (0.528-2.157)		0.857 -----
Sin estudios formales	1.374 (0.713-2.647)	0.343	-----		1.187 (0.593-2.376)		0.628 Excluida
Sexo femenino	3.256 (1.353-7.839)	0.008	4.168 (1.653-10.507)	<0.001	1.549 (0.721-3.325)		0.262 Excluida
MIMSE (<21)	1.97 (0.998-3.895)	0.051	Excluida		1.282 (0.639-2.570)		0.484 -----
CAMCOG-R (<65)	1.494 (0.761-2.934)	0.243	-----		2.241 (1.094-4.591)	0.027	2.133 (1.028-4.426)
CAMCOG-R memoria (<11)	1.233 (0.626-2.426)	0.545	-----		1.579 (0.780-3.196)		0.204 -----
NPI-Q gravedad (>5)	4.950 (2.323-10.547)	<0.001	5.785 (2.643-12.662)	<0.001	1.587 (0.789-3.193)		0.195 -----

Variable independiente	Variable dependiente: desnutrición (MNA<24)			Variable dependiente: empeoramiento CDR-SOB>2.5		
	OR crudas (IC 95%)	P	OR ajustadas (IC 95%)	P	OR crudas (IC 95%)	OR ajustadas (IC 95%)
NPI-Q estrés (>7)	4.109 (2.030-8.314)	<0.001	Excluida		1.100 (0.549-2.206)	0.788
Zarit (>24)	1.542 (0.796-2.986)	0.199	-----		1.527 (0.760-3.065)	0.234
RDRS-2 (>24)	4.281 (2.046-8.956)	<0.001	Excluida		1.187 (0.593-2.376)	0.628
CDR total (>1)	2.698 (1.200-6.064)	0.016	-----		1.013 (0.376-2.732)	0.980
CDR-SOB (>5.0)	2.004 (1.026-3.914)	0.042	-----		1.470 (0.733-2.948)	0.278
MNA (<25.5)	-----	-----	-----		1.221 (0.603-2.472)	0.578
IMC (<25.6)	-----	-----	-----		1.339 (0.668-2.685)	0.411
Genotipo ApoE4+*	0.743 (0.374-1.478)	0.397	-----		0.731 (0.359-1.489)	0.388
Desnutrición (MNA<24)	-----	-----	-----		2.483 (1.167-5.282)	0.018
						2.360 (1.095-5.085)

* Genotipo ApoE4+: Muestra n=162 para desnutrición y para empeoramiento CDR-SOB>2.5

Variables incluidas en modelo (desnutrición): sexo femenino, edad >78.85, MMS<21, NPIe>5, NPIg>7, RDRS-2>24.

Variables incluidas en modelo (empeoramiento): sexo femenino, edad >78.85, sin estudios, CAMCOG-R<65, desnutrición.

4.3 FORTALEZAS Y DEBILIDADES DEL ESTUDIO

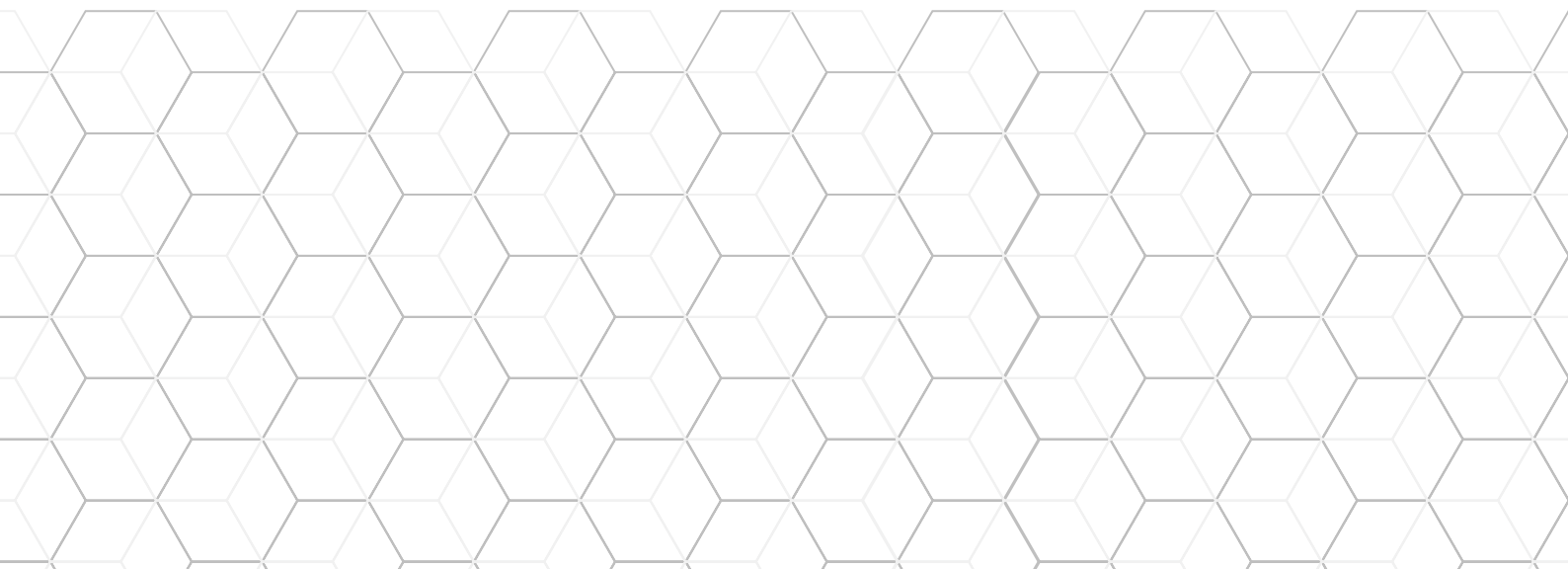
4.3.1 Fortalezas principales

- Se trata de un estudio multicéntrico.
- Es prospectivo a 18 meses.
- Emplea CDR-SOB. Ésta escala se propone en la actualidad como medida ideal para identificar la progresión de la EA en ensayos clínicos.
- Se analiza la enfermedad de Alzheimer de acuerdo con la visión clínico-biológica actual incluyendo tanto la forma prodrómica como la fase de demencia según los criterios IWG de Dubois ²¹¹.
- Se realiza un análisis multidimensional que incluye múltiples escalas, genotipo ApoE4+ y marcadores bioquímicos de desnutrición.

4.3.2 Debilidades

- El tamaño muestral insuficiente en los EAp para detectar diferencias significativas.
- Existen pérdidas de seguimiento con disminución de la potencia estadística. En especial se pierde la información que aportan los pacientes con EA más avanzada.

CAPITULO 5 DISCUSIÓN



5.1 CARACTERÍSTICAS SOCIODEMOGRÁFICAS, HÁBITOS Y ANTECEDENTES

5.1.1 Sexo

Aunque la mayoría de los estudios en la EA observan mayor incidencia en el sexo femenino, existen inconsistencias entre los distintos trabajos. Es posible que estas diferencias se deban a la distribución de los factores genéticos y ambientales.

En el estudio EURODERM, del que forman parte 8 estudios longitudinales de entre 2 y 4 años, la EA fue la demencia mayoritaria, observándose que el sexo femenino presentaba 30 veces más riesgo de padecerla³⁷⁷. En el estudio de Baltimore³⁷⁸ no se confirmó un riesgo significativamente mayor para sexo femenino y los datos aportados por Jorm et al³⁷⁹ tampoco mostraron diferencias en la incidencia por sexos, aunque sí una tendencia a aumentar en edades más avanzadas para el sexo femenino. Un metaanálisis de siete estudios europeos y americanos observó un mayor riesgo de desarrollar EA en el sexo femenino³⁸⁰.

También en nuestro estudio hubo una mayor incidencia de mujeres entre los pacientes con EA. La proporción de mujeres fue un 71.2% del total. Existía un ligero predominio del sexo femenino, como puede observarse en la mayoría de los estudios realizados en el momento del diagnóstico de la EA como el trabajo de Droogsma et al⁵⁹ con 77.5% de mujeres, 65% en el estudio EACE³⁸¹; un 71.8% en el estudio REAL-FR⁸⁸ y un 68.6% en el trabajo de Guerin et al⁷³.

Las razones por las cuales el sexo femenino puede presentar un mayor riesgo para desarrollar EA son desconocidas. Quizá la mayor supervivencia en mujeres pueda explicar en parte esta observación. Podrían existir también factores hormonales y genéticos aún por definir. Por último, es posible que las mujeres sean en general más participativas en este tipo de estudios y esto suponga un pequeño aumento del sexo femenino entre los pacientes reclutados.

5.1.2 Edad

La edad se ha considerado tradicionalmente como un factor de riesgo para la EA, aunque existen discrepancias en los datos en edades avanzadas. Hay pocos estudios en pacientes añosos de más de 90 años con lo cual es difícil interpretar la incidencia de la EA en estas edades.

Hay investigadores que sostienen que existe una disminución de la EA en edades avanzadas. A la controversia sobre si la EA es edad dependiente o edad relacionada contribuye el limitado poder estadístico de los datos como consecuencia del bajo número de casos que se recogen en estas franjas de edad y, además, a las dificultades para generalizar los resultados a poblaciones más amplias a partir del seguimiento de estudios de cohortes. El número de casos de EA se multiplica por 3 cada 10 años a partir de los 65 años y estudios recientes señalan que la incidencia de demencia en personas de 90 años o más muestra un aumento exponencial que se duplica cada 5.5 años^{382,383}.

La edad media de la población en nuestro trabajo fue 78.9 años. Esta edad media es similar a la de otras poblaciones con EA estudiadas en el momento del diagnóstico. En el trabajo EACE³⁸¹ la edad media fue 78.2 años; en el trabajo de Gillete-Guyonnet¹⁸ fue 75.2 años; en el estudio de Droogsma⁵⁹ fue 77.6 años; en el trabajo REAL-FR⁸⁸ 77.4 años y en el trabajo de Guerin et al.⁷³ la media fue 75.4 años.

5.1.3 Tipo de convivencia

Pocos trabajos especifican el tipo de convivencia de los pacientes o se realizan en una muestra que incluya varios tipos de convivencia en el diseño del estudio, lo cual dificulta la valoración de esta condición.

En el trabajo de Gillette-Guyonnet¹⁸ (n=76) un 68% de los pacientes convivía con algún miembro de la familia, un 26% solo y un 6% institucionalizado. En el trabajo EACE (n=1694) el 80.4% de los pacientes vivían con su familia, el 16% solos y el 3.6% presentaba otro tipo de convivencia cuando se detectaron los síntomas. En otro apartado del estudio EACE se explica que un 7.1% estaba institucionalizado, aunque no queda claro si esto se detectó a lo largo de todo el periodo que duró el estudio o fue al inicio. En nuestro trabajo un 72.3% convivía con algún miembro de la familia, un 21.5% vivía solo, un 3.4% institucionalizado y un 2.9% presentaba otro tipo de convivencia. Los datos se asemejan entre estas publicaciones.

Cabe destacar que, según el Instituto Nacional de Estadística³⁸⁴ la proporción media la población institucionalizada en Castilla y León es 5.47%, frente al 3.4% de nuestra muestra. Este hecho podría explicarse por una mayor agregación familiar en las provincias de Valladolid y Segovia que en el resto de la comunidad.

Los resultados de nuestro estudio y de los estudios previos muestran un predominio de pacientes residentes en su propio domicilio en el momento del diagnóstico. Esta observación hace pensar si estos pacientes consultan más, bien por sí mismos o quizá más frecuentemente por los familiares cercanos que observan los síntomas en fase inicial y contactan con un especialista de manera precoz. Puede ocurrir también que en los pacientes institucionalizados haya un infradiagnóstico, posiblemente porque se tienda a no consultar por ellos o a iniciar directamente un tratamiento sintomático en los centros donde residen. Estas cuestiones podrían objeto de análisis para ser confirmadas.

5.1.4 Nivel educativo

La baja escolaridad se ha considerado un factor de riesgo para EA, sin embargo, no se ha confirmado esta asociación ni en estudios casos-control ni en estudios poblacionales¹. Estas divergencias podrían explicarse debido a un sesgo de participación, ya que parece que los individuos con mayor nivel educativo que presentan signos incipientes de EA, rechazan las consultas médicas por este motivo y se produce un aumento indirecto de población con baja escolaridad¹. Otra de las observaciones a tener en cuenta es que cada vez parece más aceptado que la educación podría promover un crecimiento dendrítico en la corteza cerebral y así los individuos con mayor nivel educativo podrían estar protegidos contra el desarrollo de la EA¹. Sin embargo, existen discrepancias al respecto y algunos trabajos atribuyen la diferencia de prevalencia entre los pacientes con distinto nivel educativo al sesgo por los métodos de cribado que son dependientes del nivel educativo^{385,386}.

El efecto de la educación podría ser cuantitativo, con una relación lineal entre el número de años de educación y el riesgo de EA, o podría ser cualitativo, de manera que existiría un efecto umbral para cierto nivel educativo y en este caso tendría mayor importancia la capacidad intelectual del sujeto que los años de educación recibidos¹. En el trabajo de Nun et al.³⁸⁷ se observó que la baja capacidad lingüística en la juventud, era una buena predictora de bajo rendimiento en la vejez y en la EA, observación que está a favor de la segunda hipótesis.

En el trabajo EACE³⁸¹ destacó un porcentaje de aproximadamente 40% de pacientes analfabetos: un 8.2% no sabía leer ni escribir y un 31.3% eran analfabetos funcionales, sabían leer y escribir

pero con mucha dificultad. El 50.4% de pacientes habían completado los estudios primarios, el 6.7% bachillerato y un 3.4% estudios superiores.

En nuestro estudio un 3.9% eran analfabetos, aproximadamente el 80% completó los estudios primarios (completos un 30% e incompletos un 49%); un 8% estudios secundarios y un 6% estudios universitarios (4% universitarios medios y un 2.8% universitarios superiores).

En el estudio EACE se incluyeron 1.707 pacientes de todas las Comunidades Autónomas de España, 145 de ellos de Castilla y León y concretamente 47 de Valladolid y ninguno de Segovia. Los 177 pacientes del trabajo DEMDIAG fueron reclutados en Segovia y Valladolid.

Es de señalar la diferencia de porcentaje de pacientes analfabetos y en el grado de formación de los pacientes entre ambos trabajos. Esta diferencia podría ser debida a los diferentes recursos en el ámbito de la educación en la infancia y juventud de los pacientes en las comunidades, así como al hecho de que los resultados del EACE son a nivel nacional y el resultado de una provincia se ve alterado por los del resto de poblaciones incluidas en el estudio. La media de edad de los individuos en el trabajo EACE fue 78.2 años y en el DEMDIAG fue de 78.9 años, muy similar, por lo que vivieron los mismos hechos históricos y situación sociocultural a nivel nacional que condicionaron su formación y este dato no es motivo que justifique la diferencia entre ellos.

El año de inclusión de pacientes en ambos trabajos fue 2009. En España se estimó en dicha fecha un 2,2% de analfabetismo en la población mayor de 15 años³⁸⁸, frente al 40% del estudio EACE. Seguramente el tamaño muestral tenga una gran influencia en la diferencia de los resultados y probablemente los métodos de detección de analfabetismo tampoco sean uniformes.

Los niveles de analfabetismo en España en 2009 por comunidades autónomas se presentan en la tabla 5.1³⁸⁸. No hay datos disponibles sobre la incidencia de analfabetismo por grupos de edad en las comunidades autónomas. Dado que la escolarización ha aumentado sustancialmente desde los años 50-60, podría suponerse que la mayor proporción de analfabetos se encuentra en las edades más avanzadas.

Tabla 5-1: Analfabetismo en España, año 2009

	Censo 2008	Analfabetos (%)	Analfabetos (total)
Extremadura	1.907.744	4,80	45.051
Andalucía	8.202.220	4,20	288.685
C. la Mancha	2.043.100	3,80	65.914
Murcia	1.426.109	3,60	44.358
Canarias	2.075.968	2,80	49.466
Baleares	1.072.844	2,20	20.062
C.Valenciana	5.029.601	2,00	85.906
Cataluña	7.364.078	1,90	119.350
Galicia	2.784.169	1,90	46.922
Aragón	1.326.918	1,20	13.837
Asturias	1.080.038	1,00	9.721
Castilla y León	2.557.330	0,90	20.346
Madrid	6.271.638	0,80	42.798
País Vasco	2.157.112	0,70	13.182
La Rioja	317.501	0,60	1.642
Cantabria	582.138	0,50	2.550
Navarra	620.377	0,50	2.646
España	46.157.822	2,20	872.436

Según los datos de 2009, Castilla y León presentaba un 0.90% de analfabetismo, frente al 3.9% de nuestro estudio entre Valladolid y Segovia. La mayor incidencia de analfabetismo en Valladolid y Segovia respecto a Castilla y León puede deberse a que en el censo se incluyó a toda la población comunitaria, mientras que en nuestro trabajo la población de estudio concentra pacientes mayoritariamente ancianos en una pequeña muestra de la comunidad. Además, al no conocerse cuál es el método por el que se ha detectado el analfabetismo en el censo, es difícil hacer una comparación rigurosa de los resultados.

Del reparto por comunidades autónomas destaca el aporte tan alto en el número de analfabetos que hacen las comunidades del sur, desde Castilla la Mancha a Canarias. Estas comunidades aportan el 32,1% de la población estudiada pero el 56% de los analfabetos del país viven en ellas. Por otro lado destaca el núcleo norte, País Vasco, Navarra, La Rioja y Cantabria con porcentajes inferiores al 0,70%, seguidos muy de cerca por Madrid y Castilla y León. Estas comunidades cuentan con mayor industrialización y esto quizá esto pueda influir en el nivel educativo de la población. Estos datos podrían explicar en parte, las diferencias observadas entre el estudio EACE y nuestro trabajo. Aunque habría que hacer un examen más exhaustivo de la población EACE para poder hablar de ello con mayor seguridad.

5.1.5 Estado Civil

No hay datos en la EA sobre esta condición.

En el estudio DEMDIAG predominaron los individuos casados con un 54.2%, seguidos de un 40.1% viudos y 5.7% solteros o divorciados.

Podría plantearse determinar en futuros estudios si el estado civil repercute en el momento del diagnóstico, la progresión del deterioro cognitivo, en la capacidad funcional y estado nutricional de los pacientes con EA. Una de las cuestiones que habría que aclarar sería si el estado civil influiría por el hecho de estar el paciente más acompañado en el caso de tener pareja, ya que quizá tener familiares cercanos al entorno del paciente influya en una detección precoz y rápida instauración de tratamiento específico de la EA además de que probablemente estos pacientes dispondrían de cuidados más precoces, como es el caso de la alimentación, que podrían influir en el curso de la EA..

5.1.6 Actividad laboral

La información recabada sobre la actividad laboral en nuestro estudio mostró que la mayoría de los pacientes pertenecían a la categoría de cuello azul (66%). Del resto, un 16% pertenecían a la categoría de cuello blanco y otro 16% se dedicaba al sector servicios.

Los resultados sobre actividad laboral no están especificados en otras publicaciones. Podría ser útil valorar si esta actividad puede condicionar el desarrollo de la EA, aclarando la relación de determinados empleos con el nivel educativo y teniendo en cuenta los factores culturales, sociales y ambientales que se asocian a determinados trabajos.

5.2 DETECCIÓN Y CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS EN EL ESTUDIO DEMDIAG

5.2.1 Edad de inicio de los síntomas

En nuestro trabajo la edad de inicio de los síntomas fue de 76.6 ± 6.1 años. El dato es similar al de trabajos realizados en el mismo momento de evolución de la EA ^{59,69,71,381}.

Tener en cuenta la edad de inicio de los síntomas puede ayudar a mantener la alerta en esta franja de edad en la que quizá se infraestima la incidencia de deterioro cognitivo en algunas áreas médicas, sobre todo en las regiones con mayor longevidad y en pacientes con buena calidad de vida en los que los primeros síntomas se atribuyan a quejas aparentemente benignas y ocasionales.

5.2.2 Retraso entre los primeros síntomas y el diagnóstico

En el estudio DEMDIAG la mediana del retraso entre los primeros síntomas y el diagnóstico fue de 25 meses. Estas cifras son muy similares a las del estudio observacional EACE ³⁸¹, 28.4 meses. El estudio EACE es el único realizado en este momento de la evolución de la EA que ha publicado la edad media de los pacientes y el tiempo transcurrido hasta acudir a consultas de Neurología, Geriátrica o Psiquiatría y realizarse el diagnóstico final.

En nuestro trabajo el tiempo de espera entre la aparición de los primeros síntomas y la consulta a Atención Primaria tuvo una mediana de 5 meses, frente a los 11 meses de media del estudio EACE. Sin embargo el tiempo transcurrido hasta la consulta de Neurología con una mediana de 18 meses frente a los 8 meses de media del estudio EACE. El tiempo hasta el diagnóstico se equilibra por ello y es similar en ambos trabajos superando los dos años, sin embargo al emplearse media y mediana los resultados no estrictamente comparables. Es posible que se trate de una infraestimación porque fue ponderado retrospectivamente por informadores. Para explicar la variación en los tiempos de atención médica entre uno y otro estudio hay que tener en cuenta las posibles diferencias entre los sistemas sanitarios según el papel que tenga la Atención Primaria y las listas de espera que permitan acceder a los especialistas correspondientes.

En la demora en el diagnóstico posiblemente hayan influido el escaso reconocimiento y sensibilización a la sintomatología del deterioro cognitivo por parte de los cuidadores y del personal médico; el retraso en la realización de pruebas complementarias y en la derivación a consulta especializada.

5.2.3 Síntoma principal de consulta

La gran mayoría de pacientes de nuestro trabajo, 85.3%, consultaron por fallos de memoria como síntoma principal o único. Como se ha comentado anteriormente, la alteración cognitiva es un criterio clínico fundamental en el diagnóstico de la EA e incluso es detectable en la fase prodrómica. Así mismo, sin ser la única manifestación de la EA, la alteración de la memoria puede ser la más reconocible por la mayoría de las personas y lo que seguramente alerte antes a los familiares sobre la sospecha de una demencia. Es lógico por ello que sea el síntoma principal de consulta inicial.

Sólo hay otro estudio publicado en nuestro medio que especifique los síntomas al inicio de la EA que motivan la primera consulta médica, el EACE³⁸¹. Este trabajo encontró una alta frecuencia de consulta por fallos de memoria, 98.9% de los casos. El porcentaje fue similar al de nuestro trabajo, en el cual se encontró en un 85.3% de los casos.

El siguiente síntoma en frecuencia en el estudio DEMDIAG fueron los cambios de humor en un 35% de los casos y el tercero la pérdida de iniciativa en un 28.2%. Sin embargo en el estudio EACE el segundo síntoma en frecuencia fue la dificultad para reconocer objetos, gente y lugares en un 54.8%, seguido muy de cerca por los cambios en la conducta social en un 53.1% de los casos.

El estudio EACE presenta un tamaño muestral mucho mayor que el DEMDIAG (n=1649 vs 177 pacientes) y la representación geográfica en él es mayor (ámbito nacional vs. ciudades de Valladolid y Segovia). La concienciación que exista en cada área de salud sobre la detección de las demencias también puede condicionar que síntomas diferentes a los fallos mnésicos sean considerados como posible inicio de la EA. Estas diferencias pueden explicar la variación en los porcentajes de los síntomas en estos dos trabajos. En cualquier caso y de acuerdo con las publicaciones existentes hasta ahora, los dos coinciden en que los fallos mnésicos son el síntoma predominante en estadios iniciales de la EA⁵⁵.

5.2.4 Evaluación cognitiva, funcional y conductual en la evaluación DEMDIAG basal

Nuestro estudio se realizó en pacientes que acudían por primera vez a la consulta de Neurología por un deterioro cognitivo, era por lo tanto esperable que las puntuaciones en escalas cognitivas, funcionales, conductuales y en el test Zarit fueran propias de la fase leve de la enfermedad, y así se objetivó. Para documentarlo pueden compararse los resultados con los estudios que se han realizado en el mismo momento de la evolución de la EA que son: el estudio REAL-FR⁸⁸, el trabajo de Droogsma et al⁵⁹ y el estudio EACE³⁸¹.

En cuanto a la esfera cognitiva, en nuestro trabajo el MMSE obtuvo una puntuación media de 20.7 ± 4.7 en la evaluación basal. En los estudios realizados en el momento del diagnóstico encontramos de media los siguientes resultados: EACE³⁸¹ 17.6 ± 4.8 puntos; REAL-FR⁸⁸ 20.1 ± 4.5 puntos y en el trabajo de Droogsma et al⁵⁹ 20.6 ± 3.8 puntos.

La valoración del grado de demencia según la escala CDR mostró en nuestro trabajo un 83% de pacientes con CDR entre 0.5 y 1. El resultado es similar al de los estudios EACE y REAL-FR con un 80-70% de los casos de EA en las categorías de CDR 0.5 y 1. Que la mayoría de los pacientes presenten esta puntuación es el resultado más lógico al tratarse de trabajos al inicio del diagnóstico. En las categorías CDR 2 y 3 los resultados son más variables, ya que en el estudio DEMDIAG sólo un 17% de los casos presentan esta categoría frente al 29% del estudio EACE y el 43% del estudio REAL-FR.

En la escala CAMCOG la puntuación media en el DEMDIAG fue 62.6 ± 15.4 puntos. En el mismo momento de la evolución en el trabajo de Droogsma⁵⁹ la media fue de 67 ± 10.9 puntos.

La sintomatología neuropsiquiátrica en pacientes con deterioro cognitivo se evalúa frecuentemente con la escala NPI²⁷³. Este test es una entrevista estructurada dirigida al cuidador que ha demostrado una buena fiabilidad test-retest y una buena fiabilidad interobservadores, así como una buena validez concurrente con la escala Behave-ad²⁷⁸ de comportamiento y la

escala Hamilton³⁸⁹ de depresión. Además, en el NPI se ha validado una subescala de valoración del agotamiento que provoca el síntoma específico presente en el cuidador²⁷⁵. El NPI ha sido adaptado en nuestro país y ha demostrado ser válido y fiable para la evaluación de los síntomas neuropsiquiátricos en las demencias. La necesidad de una mayor brevedad en las entrevistas clínicas dio lugar a que se validara una versión breve del NPI, el NPI-Q²⁷³. Esta versión una buena fiabilidad test-retest, así como una alta correlación de todas las subescalas con el NPI con un número inferior del 5% de falsos positivos y negativos. La escala de gravedad del NPI-Q presenta una alta correlación tanto con la escala de severidad del NPI como con la escala compuesta por severidad y frecuencia. La prevalencia de los síntomas/conducta presentados difieren en un 6.7% según si se utiliza para la detección el NPI o el NPI-Q, siendo mayor en algunos dominios para el NPI-Q y menor en otros. Este hecho es consistente con el 5% aproximado de falsos positivos observados en la pregunta de cribado de la escala NPI.

En nuestro estudio se obtuvo un NPI-Q gravedad con una mediana de 6 y un NPI-Q estrés con una mediana de 7. No se han encontrado en la literatura trabajos que expongan las puntuaciones NPI-Q gravedad y estrés explícitamente. Únicamente se dispone del trabajo EACE³⁸¹, que emplea el NPI expresando la media de la puntuación total que fue de 12.3 ± 13.2 puntos, con gran dispersión. Los resultados no son por lo tanto comparables entre los dos estudios aunque ambas escalas estén validadas y tengan buena correlación, por estar expresados con distintos parámetros. El perfil encontrado en nuestro estudio es el esperable en los estadios iniciales de la EA ya que en estas fases menos avanzadas de la enfermedad estos síntomas son menos frecuentes³⁹⁰.

La carga subjetiva del cuidador en nuestro estudio obtuvo una puntuación media de 27.4 ± 17.2 puntos evaluada con la escala Zarit. Por debajo de 47 puntos se asume que el cuidador no está sobrecargado, hecho esperable en los cuidadores al inicio de la EA. Uno de los estudios realizado también en el momento del diagnóstico de la EA, el REAL.FR⁸⁸, obtuvo una media similar a la nuestra, 22.6 ± 16 puntos. Esta podría ser la referencia de la carga del cuidador para casos recientemente diagnosticados.

La funcionalidad del paciente al inicio de la EA está poco afectada, como se ha objetivado en nuestro trabajo mediante la escala RDRS-2 cuya puntuación tuvo una mediana de 23 puntos. El resto de trabajos realizados en el momento diagnóstico no emplearon este test. El trabajo de Droogsmá et al.⁵⁹ empleó el IDDD (*Interview of deterioration of Daily living Activities in Dementia*) y el trabajo REAL.FR⁸⁸ empleó el ADL (*Activities Daily Living*) y el IADL (*Instrumental Activities Daily Living*). A pesar de no haberse empleado las mismas escalas, la puntuación obtenida en ellas refleja que los pacientes mantenían las actividades básicas presentando un mayor deterioro en las actividades instrumentales, siendo éste uno de los primeros signos de la enfermedad.

En cuanto al grupo de pacientes con EAp en nuestro estudio, el análisis de las características de los pacientes por subgrupos, EAp vs. EAd, puso de manifiesto mayor deterioro cognitivo, funcional y neuropsiquiátrico en el grupo de demencia en relación con el grupo de EA prodrómica. Este hallazgo es lógico entendiendo la EAp como un estadio presintomático de la EA. La diferencia fue también estadísticamente significativa en la edad de evaluación basal y la edad de aparición de los primeros síntomas ocurriendo antes en la EAp. En concreto la edad media de la evaluación basal en EAp fue 76.1 años y la de EAd 80 años. La edad media de aparición de los primeros síntomas en EAp fue 73.7 y en los casos de EAd 77.8 años.

5.2.5 Prevalencia del alelo ApoE $\epsilon 4+$

El alelo ApoE $\epsilon 4+$, está presente en 44.6% de la población de nuestro estudio. Éste es uno de los hallazgos que puede confirmar que la selección de los sujetos participantes en el estudio fue adecuada. La literatura muestra resultados similares en pacientes con EA. Tanto los enfermos con EA familiar de comienzo tardío como los casos esporádicos, presentan una frecuencia del alelo $\epsilon 4+$, del gen ApoE entre el 36-52%, mucho más elevada que en la población general, en la cual la frecuencia aproximada del alelo es entre 11-16%³⁹¹

La prevalencia del alelo $\epsilon 4+$, del gen ApoE en la población del estudio DEMDIAG es similar en los casos de EAp y de EAd. Este hallazgo era el esperable al tratarse de dos momentos evolutivos de la misma enfermedad.

La realización de estudios genéticos pretende comprender la fisiopatología de la enfermedad para encontrar nuevas dianas terapéuticas e identificar variables genéticas que sirvan como biomarcadores en la población de riesgo³⁹². Se ha observado que aproximadamente el 40% de los pacientes con EA presentan historia familiar de EA en primer grado, lo que supone un riesgo de desarrollar EA de dos a tres veces mayor al de la población general en el caso de tener un familiar afectado¹. En las formas tempranas de la EA hasta el 60% de los pacientes tienen historia familiar. Se han identificado tres genes asociados a estas formas precoces de EA, el que codifica para la proteína precursora del péptido beta-amiloide (APP), el de la presenilina 1 (PSEN 1) y el de la presenilina 2 (PSEN 2)^{393,394}.

En las formas tardías, que suponen el 95% de los casos de EA, el único gen que se ha relacionado de forma consistente con el desarrollo de la EA es el que codifica para la ApoE. Recientemente se han detectado otros genes implicados como el gen CLU, el gen que codifica para la apolipoproteína J, el gen PICALM y otros^{395,396} que están en fase investigación.

5.2.6 Prevalencia de alteraciones nutricionales en la EA

El IMC se ha empleado tradicionalmente como una estimación del estado nutricional del individuo aunque no es el método más adecuado para este fin. No ha sido validado con parámetros ajustados en ancianos y es menos sensible que el test MNA en la detección de casos de malnutrición o en riesgo de malnutrición^{56,59,60}.

En el estudio DEMDIAG el IMC presentó una media de 26.1 \pm 4.1 Kg/m², similar a la de los únicos trabajos que ofrecieron este dato en el momento de la detección de la EA. Uno de ellos fue el trabajo de Droogsma⁵⁹ et al con un IMC de media de 26.2 \pm 4.4. Kg/m². El segundo que encontramos es el trabajo de Vellas et al⁶⁹ donde el IMC osciló entre 25.56 y 22.03 Kg/m². En el trabajo Nutrialz⁴⁶, donde no se identificaron los casos en el momento del diagnóstico, el IMC obtuvo una media de 26.98 \pm 4.5 Kg/m².

La diferencia entre el IMC en la EAp y EAd en el estudio DEMDIAG fue estadísticamente significativa. En la EAp fue de 27.7 \pm 4.1 Kg/m² y en EAd 25.4 \pm 3.9 Kg/m².

Como ya se comentó en el apartado de Introducción, en nuestro trabajo el test MNA se consideró el instrumento fundamental para la evaluación nutricional. Se eligió por tratarse de un test con buena sensibilidad, especificidad y fiabilidad interobservador^{49,52-54}. Además, presenta un buen valor predictivo positivo y una puntuación más alta es predictora de mortalidad y de mayor

progresión de la enfermedad incluso en casos leves de EA. También se ha demostrado su validez para el seguimiento en casos de EA ^{49,52,55,56}. Empleando el test MNA, la prevalencia de pacientes desnutridos o en riesgo de desnutrición fue 28.2% en el momento del diagnóstico. No hubo diferencias significativas entre los casos de EAp y EAd.

Para comparar los resultados de nuestro estudio se han revisado los distintos trabajos publicados hasta la fecha que han empleado el MNA. En primer lugar se comparará con los trabajos sobre alteraciones nutricionales en pacientes sin deterioro cognitivo, en segundo lugar con estudios en pacientes con EA en cualquier momento evolutivo de la enfermedad y, por último, con los trabajos llevados a cabo en pacientes con EA en el momento de su diagnóstico, es decir, en el mismo evolutivo que la población de nuestra investigación.

- **ESTUDIO DEMDIAG VS. ESTUDIOS EN POBLACIÓN ANCIANA SIN DEMENCIA**

La población anciana es definida como la población mayor de 65 años. Fuera de España, la prevalencia de malnutrición en Europa y América oscila entre 1-15% en la población anciana que vive en la comunidad y entre un 25-60% en aquéllos institucionalizados ³⁹⁷⁻⁴⁰⁰.

A nivel nacional en este contexto encontramos publicado el artículo de Cuervo et al⁶¹ que evaluó el estatus nutricional de 22.007 participantes residentes en la comunidad, reclutados en toda España. Observó una prevalencia de 29.7% de alteraciones nutricionales. En los resultados obtenidos por Morillas et al⁶³ en Murcia, la prevalencia fue 19% y en los de Tur JA et al⁶² realizado en Palma de Mallorca fue 5%. Estos dos últimos trabajos presentaban un tamaño muestral mucho más pequeño.

En comparación con estos resultados la prevalencia de trastornos nutricionales en el estudio DEMDIAG fue mayor que en ancianos sin demencia en Europa, en Murcia y Palma de Mallorca, pero similar a la prevalencia a nivel nacional⁶¹ ya que en nuestro estudio fue 28.2% y en el de Cuervo et al. 29.7%. Resulta difícil comparar nuestros resultados con los datos americanos por la gran variabilidad de resultados en ese continente.

Son varias las causas que podrían explicar estas observaciones, entre ellas el tamaño muestral y la situación geográfica de las muestras de los estudios. Por ejemplo, como se ha comentado anteriormente, el estudio de Cuervo presenta un tamaño muestral grande e incluye población de distintas regiones. Si se analizan las regiones de forma individual se objetiva que el estado nutricional en el norte es mejor que en las regiones del sur (se obtienen puntuaciones menores de 24.6 puntos en el MNA en el sur peninsular y en Canarias) por lo que parece probable que esta localización influya en el estado nutricional. Este hecho también se ha observado en otros trabajos ^{401,402}. El motivo exacto de esta desigualdad entre el norte y el sur excede el objetivo de nuestro trabajo y se podría investigar ya que es posible que situaciones como la comorbilidad, la situación social o económica influyan en los resultados. Por otra parte, es posible que existan diferencias entre pacientes institucionalizados y los que viven en la comunidad y también entre aquéllos que viven en el ámbito urbano o rural por lo que habría especificar siempre el tipo de convivencia y el ámbito de residencia.

El hecho de que en nuestro estudio la prevalencia de alteraciones nutricionales sea mayor que en la población sin deterioro cognitivo en general, es un resultado acorde con las observaciones actuales en este contexto, ya que como ya se ha comentado en el apartado 1.2.4 de este trabajo, el deterioro cognitivo es uno de los factores que influyen en el estatus nutricional del individuo y esta relación también se observa en sentido inverso^{46,50,59,69,71,74-78}.

- **ESTUDIO DEMDIAG VS. ESTUDIOS EN PACIENTES CON EA EN CUALQUIER ESTADIO EVOLUTIVO**

A continuación se comparan nuestros resultados con los de otros trabajos realizados en pacientes con EA independientemente del momento evolutivo de la enfermedad.

Fuera del ámbito nacional y como se mostró en la Tabla 1-2 del apartado de Introducción, la prevalencia de alteraciones nutricionales en la EA oscila entre 20-68%^{65,66,68-70}. Esta variabilidad puede deberse a las distintas metodologías de estudio y posiblemente también a la falta de uniformidad en las características de las muestras.

Entre los estudios llevados a cabo en España se encuentra el estudio Nutrialz⁴⁶ realizado en Cataluña. En él la prevalencia de estado nutricional alterado fue 45.6% en un total de 116 pacientes. Es difícil considerar si este resultado se o no mejor que los registrados fuera de España, por la gran variabilidad de resultados en los trabajos extranjeros, aunque parece peor resultado frente a la mayoría de ellos. Es difícil determinar qué factores culturales podrían influir en ello: nivel educativo, situación social, características geográficas, tipo de dieta... los diferentes diseños de estudio no recogen todos los datos necesarios para deducirlo.

En el estudio DEMDIAG no se llegaron a alcanzar las cifras máximas de alteraciones nutricionales que presentan otras poblaciones diferentes a la española ni el estudio Nutrialz. Al incluirse pacientes en todos los estadios evolutivos de la EA en dichos estudios, el avance de la enfermedad puede haber determinado un mayor deterioro nutricional en ellos^{46,61,71,74-76}. Lo más conveniente sería comparar nuestro trabajo con aquéllos realizados en el mismo momento evolutivo.

- **ESTUDIO DEMDIAG VS. ESTUDIOS EN PACIENTES CON EA EN EL MOMENTO DEL DIAGNÓSTICO**

Hay dos trabajos desarrollados en este momento exacto de evolución de la EA. Se analizan a continuación.

- *Estudio de Droogsma et al*⁵⁹

Fue llevado a cabo en una zona rural de Los Países Bajos. Describió un 0% de casos de malnutrición y un 14.1% de casos en riesgo de malnutrición. Se realizó en una muestra de 312 pacientes analizados de manera retrospectiva. La prevalencia de trastornos nutricionales en el trabajo de Droogsma fue bastante más baja que en estudios previos, no realizados concretamente en el momento del diagnóstico^{68-70,72,73,403,404} en los que los valores se encontraban entre un 26-80%. Las diferencias de prevalencia entre ellos pudieron deberse a la variación del tiempo de evolución de la EA en los estudios, que varió desde un año^{55,68,71,72} a cinco años^{70,71}, ya que el riesgo de

desnutrición se incrementa con la severidad y progresión de la EA^{26,70}. En alguno de estos trabajos las escalas cognitivas tuvieron peores puntuaciones que la población de estudio de Droogsma, por ello podría ser menor el porcentaje de alteraciones nutricionales en este último^{50,74,77}.

La prevalencia de trastornos nutricionales en el trabajo de Droogsma fue menor que en el nuestro trabajo, donde fue de 28.2%. Ambos tenían unas puntuaciones muy similares en las escalas cognitivas por lo tanto este parámetro no explicaría la diferencia de prevalencia de alteraciones nutricionales entre una población y otra. Sí podría justificarse en parte por un menor tamaño muestral en nuestro trabajo, n=177 en la evaluación basal, y quizá existan otros factores como la situación geográfica y patrones de ingesta que hayan influido en estos resultados. No hay datos suficientes para aclarar esta última hipótesis.

El hecho de tratarse de áreas geográficas restringidas y muy diferentes, con dieta y hábitos nutricionales distintos debe influir en los resultados. Si estas diferencias se confirmasen con posteriores investigaciones podría resultar útil analizar el patrón de ingesta y el estado nutricional en ancianos para establecer las dietas más adecuadas que prevengan la desnutrición. En estas indagaciones deberían incluirse el análisis del entorno (ámbito de residencia, paciente institucionalizado o no) y el grado de supervisión de la ingesta de los pacientes (si hay cuidadores que les faciliten una dieta adecuada y su grado de carga) ya que puedan influir en estado nutricional.

□ *Estudio REAL.FR*⁸⁸

Se trata de un estudio multicéntrico y prospectivo que incluyó 579 casos y se llevó a cabo en Francia. Mostró una prevalencia de 38.8% de alteraciones nutricionales. Los pacientes que vivían solos y aquéllos cuyos cuidadores manifestaban mayor carga en el test Zarit presentaron un riesgo mayor de padecer alteraciones nutricionales.

Nuestro estudio presentó mejores resultados que el trabajo REAL-FR. Podría deberse en parte, según las propias conclusiones del estudio REAL-FR, a que en dicho estudio un 44% de los pacientes vivían solos, mientras que en el nuestro este porcentaje fue algo menor, un 38%. La carga del cuidador en el estudio DEMDIAG presentó una mediana de 27.4±17.2 en el test Zarit, frente al 22.6±16 del estudio REAL-FR. La diferencia es pequeña y en nuestro trabajo se detectó mayor carga del cuidador, por ello este parámetro no podría justificar que la población del estudio DEMDIAG presente mejor situación nutricional. En cuanto a los test cognitivos y el grado de severidad de la EA, no varía entre las dos muestras de manera que justifique los mejores resultados del estudio DEMDIAG. Una vez más el tamaño muestral, el patrón de ingesta y el área geográfica podrían influir en la diferencia de prevalencia de alteraciones nutricionales entre ambos estudios.

• **CONCLUSIÓN**

Revisados estos trabajos desarrollados en el mismo momento evolutivo de la EA que nuestro trabajo, se deduce que hay variables como el tipo de convivencia, tamaño muestral, área geográfica, tipo de dieta, grado de discapacidad, ámbito de residencia, carga del cuidador y el grado de deterioro cognitivo que podrían influir en la prevalencia de alteraciones nutricionales. No podemos por lo tanto atribuir la diferencia en los

resultados claramente a una de ellas y quizá con el tiempo pueda conocerse su repercusión en el estado nutricional de pacientes con EA.

Aunque es previsible que debido al mayor deterioro cognitivo en la EAd comparado con la EAp, la EAd se corresponda con mayor alteración nutricional, no existen estudios que comparen ambos estadios de la EA desde el punto de vista nutricional. En nuestro caso no se encontraron diferencias significativas entre los casos de EAp y EAd. Quizá estudios con mayor número de pacientes con EAp puedan encontrar otro perfil de alteraciones nutricionales en ellos.

5.3 ANÁLISIS SEGÚN EL ESTADO NUTRICIONAL EN LA EVALUACIÓN BASAL DEL ESTUDIO DEMDIAG

5.3.1 Parámetros sociodemográficos

- **SEXO**

En el estudio DEMDIAG, el sexo femenino fue el único parámetro sociodemográfico que mostró asociación estadísticamente significativa con las alteraciones nutricionales. La prevalencia del estado nutricional alterado fue 86% entre las mujeres.

Los hallazgos de nuestro estudio coinciden con el trabajo de Vellas et al⁶⁹ realizado en pacientes con EA en el momento del diagnóstico, donde se detectó un 14% de hombres con estado nutricional alterado frente al 31.5% de mujeres. Concuera también con el estudio de Cuervo⁶¹ realizado en ancianos sin demencia donde la puntuación media del MNA en mujeres fue ligeramente menor que en hombres (24.6±3.9 puntos vs 25.4±3.7 puntos). En cambio es un resultado discordante con los trabajos realizados en el momento de diagnóstico de la EA tales como Nutrialz⁴⁶ y el de Droogsma et al⁵⁹, donde no se encontró una asociación estadística entre estado nutricional alterado y sexo.

Que la prevalencia de desnutrición en mujeres sea mayor podría deberse a que en nuestra cultura suele ser la mujer la que desempeña las actividades relacionadas con la alimentación. Al ser las principales encargadas de la compra y la elaboración de las comidas, si ellas padecen algún tipo de trastorno que dificulte estas tareas su situación nutricional se verá más afectada que si fuera otro cuidador el responsable de hacerlas.

- **EDAD**

La edad media en la evaluación basal en la población de nuestro trabajo fue 79 años y no se observó una asociación entre edad y mayor riesgo de alteraciones nutricionales. Aunque varios trabajos han observado esta asociación entre la edad y las alteraciones nutricionales^{46,50,61,69,71,76,405,406} no todos los estudios la corroboran^{59,88}.

- **TIPO DE CONVIVENCIA Y ÁMBITO DE RESIDENCIA**

En publicaciones previas, el riesgo de malnutrición se vio incrementado entre aquéllos pacientes con EA que vivían solos^{68,88,139}. Este hecho no se observó en nuestro trabajo. Posiblemente se deba a que nuestro estudio se ha realizado en el momento del diagnóstico y, como ya se ha comentado en el apartado 5.2.4, los pacientes en este momento conservaban suficiente funcionalidad para las actividades básicas que permiten llevar a cabo tareas sencillas incluyendo las relacionadas con la preparación de la comida.

En el estudio DEMDIAG el ámbito de residencia no mostró asociación con el estado nutricional. En la literatura no hay referencias sobre la influencia de los ámbitos rural y urbano en la nutrición. Si se analizara esta condición en futuras publicaciones, habría que tener en cuenta si vivir en el área rural o urbana condiciona también vivir acompañados o solos con más o menos frecuencia.

5.3.2 IMC

El IMC en nuestro trabajo no mostró diferencias estadísticamente significativas según el estado nutricional basal. La media del IMC en el grupo con estado nutricional normal fue 26.2 ± 3.7 Kg/m² y en el grupo con alteraciones nutricionales fue 25.7 ± 4.8 Kg/m².

Hay pocos trabajos en la literatura que determinen la relación entre el IMC y el estado nutricional definido por el MNA. Las cifras promedio de IMC en el trabajo Nutrialz⁴⁶ fueron similares a las del estudio DEMDIAG, en el grupo con estado nutricional normal fue 27.91 ± 4 Kg/m² y en el grupo con alteraciones nutricionales fue 26.45 ± 4.7 Kg/m². Otro trabajo que estudia el IMC según el MNA basal es el de Vellas et al⁶⁹ realizado en el momento de diagnóstico de la EA. Observó una diferencia de aproximadamente 3 puntos entre el IMC de los pacientes con estado nutricional alterado y el grupo de pacientes sin alteraciones nutricionales. El tamaño muestral pudo haber contribuido a detectar esta observación y no haberse logrado en nuestra investigación.

En todo caso y según apunta la literatura actual, el IMC no es el parámetro más relevante para un estudio nutricional porque no se adapta a las circunstancias concretas del envejecimiento. En el trabajo Nutrialz⁴⁶ se observó que el IMC en pacientes con malnutrición era considerado normal según los límites definidos por la OMS, pero que en estos casos el peso de los pacientes estaba por debajo de la media de la población anciana española. Por ello se concluyó que el IMC no era adecuado para orientar sobre el estado nutricional de esta población^{46,407}.

5.3.3 Estudio Analítico

No hay trabajos que describan ningún parámetro analítico como indicador de peor estado nutricional en la EA. En nuestro trabajo los parámetros bioquímicos en el momento del diagnóstico no presentaron diferencias estadísticamente significativas entre los pacientes con estado nutricional normal o alterado. Un trabajo realizado en pacientes sin demencia observó que niveles más elevados de albúmina en plasma presentaban una relación inversa con la malnutrición⁷⁶, sin embargo este hecho no se ha observado en nuestro trabajo.

En el estudio DEMDIAG no se encontraron diferencias en los resultados analíticos entre el número de casos de EA_p y EA_d en función del estado nutricional basal. No hay información en la literatura al respecto.

Se concluye que tras un estudio analítico inicial para descartar causas que colaboren al deterioro cognitivo, la analítica de sangre no es de utilidad para discriminar el estado nutricional del paciente.

5.3.4 Valoración cognitiva

Varios trabajos han observado que las alteraciones nutricionales son predictoras de deterioro cognitivo^{18,46,55,69}. En el caso de la EA se cree que las alteraciones nutricionales pueden reflejar la patología cerebral en las fases más tempranas de la enfermedad²⁰. De hecho los cambios a nivel cerebral en la EA ocurren al inicio en la región temporal medial⁴⁰⁸, cuyo córtex juega un papel fundamental en la memoria, las emociones, el comportamiento durante la ingesta y la regulación del peso⁴⁰⁹. La atrofia de esta región está asociada con peso más bajo en pacientes con EA⁴¹⁰³⁰.

Se han empleado distintas variables en la detección de las alteraciones nutricionales, tales como el peso, el IMC y la puntuación del MNA. Ya se ha explicado que el MNA refleja la situación nutricional de manera global y está validado para detectar las alteraciones nutricionales en el anciano con alta sensibilidad y especificidad, tanto en su versión extensa como en la reducida MNA-SF. Además, se ha utilizado en numerosos estudios en pacientes con EA que han encontrado asociación entre un peor estado nutricional y mayor deterioro cognitivo evaluado mediante el MMSE y el CAMCOG^{46,48,52,57,58}.

La valoración de la asociación entre el MMSE y el estado nutricional según el MNA ofrece resultados dispares en la literatura. Algunos trabajos han encontrado que los valores más bajos del MMSE se asocian con peor estado nutricional en pacientes con demencia^{46,50,69,71,88}. También se ha observado en pacientes sin demencia^{69,74,76,77}. El estudio REAL.FR⁸⁸ mostró que el grupo de pacientes sin alteraciones nutricionales en el momento del diagnóstico de la EA presentaba 3 puntos más de media en el MMSE que los pacientes con alteraciones nutricionales. En el caso de Nutrialz⁴⁶ la diferencia podía llegar a los 7 puntos y en el análisis multivariante se identificó el MMSE como factor de riesgo de desnutrición.

Otros trabajos no han encontrado esta asociación entre MMSE y MNA en la valoración basal de los casos de EA^{59,69}. En ellos se plantea que el deterioro funcional que se observa en la malnutrición se explica por otros mecanismos como la sarcopenia, que dificulta las actividades básicas e instrumentales de la vida diaria⁴¹¹. Otra teoría añade que la calidad de la atención que reciben los pacientes con EA por parte sus cuidadores principales es lo que determina el mantenimiento de su estado nutricional a lo largo de la evolución de su enfermedad^{69,412}, ya que el deterioro del estado nutricional supone menor ingesta de proteínas y especialmente una alteración en los niveles de vitaminas y minerales que desempeñan un papel importante en la función cognitiva^{413,414}.

En cuanto al estudio de la asociación entre CAMCOG y MNA, sólo el grupo de Droogsma⁵⁹ empleó este test para la evaluación cognitiva en un grupo de pacientes con EA de reciente diagnóstico. No se encontró una asociación entre ellos aunque, al igual que en nuestro estudio, la puntuación total fue menor en el grupo con alteraciones nutricionales que en el grupo sin alteraciones.

Como conclusión, la mayoría de los estudios realizados hasta la fecha concluyen que existe una relación entre función cognitiva y situación nutricional (estén o no realizados al inicio de la EA). El nuestro estudio se observó una tendencia similar aunque sin llegar a alcanzar la significación estadística en el momento del diagnóstico.

5.3.5 Valoración funcional

En nuestro trabajo la mediana de la puntuación del RDRS-2 en el grupo sin alteraciones nutricionales fue 23, [21-28] y en el grupo con estado nutricional alterado fue 30, [24.75-38]. En la literatura actualmente no existen estudios que relacionen el estado funcional de pacientes con EA valorado mediante el RDRS-2 con el estado nutricional, en general se emplean otros test.

La escala RDRS-2 presenta una alta correlación con otras que también evalúan la capacidad funcional tales como: *Blessed Dementia Rating Scale* (BDRS), *Interview for the Deterioration of Daily Living in Dementia* (IDDL), *Activities of Daily Living* (ADL) y la escala *Instrumental Activities of Daily Living* (IADL)²⁷².

Utilizando la escala IDDL el trabajo de Droogsma⁵⁹ mostró que los pacientes en riesgo de desnutrición o malnutridos presentan mayor deterioro tanto en actividades básicas como instrumentales.

El estudio REAL.FR⁷¹ observó una relación estadísticamente significativa entre IADL y MNA explicando que cuanto peor era el estado nutricional de un individuo mayor deterioro funcional presentaba.

A su vez el estudio Nutrialz⁴⁶ también encontró esta asociación entre el BADL y el MNA y determinó que el número de actividades básicas para las que el paciente era dependiente era factor de riesgo de deterioro del estado nutricional. Esta misma observación se había encontrado en pacientes sin deterioro cognitivo^{74,76}.

En general, en estos trabajos las principales complicaciones relacionadas con la pérdida de independencia y funcionalidad del paciente fueron la dificultad a la hora de realizar la compra y preparar las comidas y la pérdida de la capacidad para cumplir los tratamientos prescritos. Las actividades básicas estaban mejor conservadas que las instrumentales. Esta observación da motivos suficientes para entender por qué una peor funcionalidad repercute en un peor estado nutricional.

Aunque no se puedan comparar estas publicaciones con nuestro trabajo, en todos ellos se deduce que la pérdida de funcionalidad influye en un peor estado nutricional.

5.3.6 Valoración neuropsiquiátrica

Distintos trabajos han mostrado una asociación entre la presencia y gravedad de los síntomas psiquiátricos y conductuales con un estado nutricional alterado^{46,50,71,74,76}.

Alguno de ellos señala que las alteraciones que más se asocian con un MNA alterado en pacientes con demencia son⁵⁰ las alucinaciones, los delirios, la agresividad y la irritabilidad. Otro trabajo añade el apetito⁴⁶.

El estudio REAL.FR⁸⁸ mostró que a mayor grado de desnutrición se observaba una mayor puntuación del NPI-Q. En el grupo con malnutrición la puntuación total fue 28.5 (25.2); en el grupo en riesgo de malnutrición 16.5 (12.7) y en el grupo sin alteraciones nutricionales 12.2 (12.7), con una diferencia estadísticamente significativa entre los grupos.

En el trabajo Nutrialz⁴⁶ de nuevo se confirmó que un peor estado nutricional se asociaba con peores resultados en el NPI-Q, tanto en la subescala de gravedad como en la de estrés. En el NPI-Q gravedad en el grupo con desnutrición la puntuación fue 11.29 (6.5); en el grupo en riesgo de desnutrición 9.27 (6.1) y en el grupo sin alteraciones nutricionales 6.31 (5.2). El NPI-Q estrés en pacientes con desnutrición fue 15.17 (10.4), en el grupo en riesgo de desnutrición 13.17 (9.3) y en el grupo sin alteraciones nutricionales 9.35 (8.0). De nuevo, un peor estado nutricional se asoció con peor puntuación en esta escala.

En los resultados obtenidos en nuestro estudio, la mediana de NPI-Q gravedad fue 5, [2-8] en el grupo sin alteraciones nutricionales y 9.5, [6-15.25] en el grupo con estado nutricional alterado. En la escala NPI-Q de estrés del cuidador la mediana fue 5, [2-10] en el grupo sin alteraciones nutricionales y 12; [6-19.25] en aquéllos con estado nutricional alterado.

Las puntuaciones en nuestro trabajo están expresadas en mediana y los del trabajo Nutrialz con la media por lo que no pueden compararse los resultados adecuadamente. Parece que son menores en el caso del DEMDIAG y posiblemente sea debido al hecho de que se reclutaron los pacientes en el momento del diagnóstico cuando la sintomatología es más leve. El estatus nutricional depende de varios factores: la disponibilidad de la comida; la función ejecutiva a la hora de programar la compra y preparar la comida y la disposición a la hora de comer influida por la situación cognitiva y las posibles alteraciones del comportamiento. Los pacientes de nuestro trabajo contaban con un cuidador o bien presentaban una situación de EA leve que eliminaba la dificultad en la disposición de la comida y su preparación. Los demás factores eran los que podían influir en su estatus nutricional según las características clínicas de cada caso. Nuestros resultados apoyarían la hipótesis de que la malnutrición sí se relacionaba con alteraciones del comportamiento, coincidiendo con la evidencia científica publicada hasta ahora.

5.3.7 Carga del cuidador

Parece razonable asumir que la mayor carga del cuidador pueda influir en la atención que presta al paciente, incluyendo la alimentación. A su vez y como se ha ido explicando con anterioridad, un peor estado nutricional puede traducirse en peor estado funcional y cognitivo en la EA, ambos factores determinantes en la carga del cuidador.

Al investigar la asociación entre carga del cuidador y estado nutricional en nuestro trabajo, no se detectaron diferencias significativas en la escala Zarit entre los pacientes con estado nutricional normal y alterado. La puntuación fue 25.8 ± 16.6 puntos en el grupo sin alteraciones nutricionales y 31.3 ± 18.4 puntos en los que presentaban un estado nutricional alterado. Otros dos trabajos recientes han encontrado resultados similares alcanzando la significación estadística al realizar la evaluación en un grupo de mayor número de pacientes y con peor estado cognitivo^{69,71}. Quizá también el hecho de haberse realizado la investigación DEMDIAG en pacientes con EA en el momento del diagnóstico, en el que no hay una carga del cuidador tan alta como en fases posteriores, ha dificultado llegar a la significación estadística en el inicio de la EA.

En general se podría asumir que una peor puntuación en la escala Zarit se asocia a un estado nutricional alterado. Esto sugiere que la situación del cuidador puede influir en el estado nutricional del paciente. Hacen falta más estudios para dar más solidez a esta hipótesis.

5.3.8 Severidad de la EA

Como ya se ha mencionado previamente, la etiología de las alteraciones nutricionales depende del grado de severidad de la EA y en las fases iniciales, en las que el CDR y el CDR-SOB son más bajos, se asocia a alteraciones del comportamiento, depresión y otras comorbilidades, mientras que al avanzar el deterioro cognitivo la dependencia física alcanza más relevancia^{26,415}. Por otro lado, las alteraciones nutricionales se asocian con mayor deterioro cognitivo⁷⁷.

Entre los trabajos publicados en pacientes con EA el Nutrialz⁴⁶ es el único que estudió la asociación entre CDR y estado nutricional según el MNA. Se encontró, al igual que en nuestro estudio, que cuanto peor era el estado nutricional, mayor era la puntuación CDR. Hay por lo tanto muy poco publicado al respecto pero la evidencia de nuestro estudio concuerda con las hipótesis elaboradas hasta el momento y con el único trabajo que asocia la severidad de la EA con la valoración MNA.

Cabe añadir que en nuestro estudio se determinó también la variante CDR-SOB, más preciso que el test CDR para detectar la progresión de la EA, y se observó que también presentaban mayor puntuación los pacientes con estado nutricional alterado. En el grupo con estado nutricional alterado la puntuación CDR-SOB fue mayor y había un porcentaje mayor de pacientes con CDR alto: el CDR-SOB presentó una mediana de 6.75, [4.5-10] frente a la puntuación de 5, [4-7] del grupo sin alteraciones nutricionales. La distribución del la puntuación CDR en el grupo con estado nutricional alterado frente a los que presentaban un estado nutricional normal fue: CDR 0.5: 24% vs.29.9%; CDR 1: 48% vs. 57.5%; CDR 2: 24% vs. 11%; CDR 3: 4% v 1.6%.

5.3.9 Conclusión

Tras evaluar estos aspectos en la situación basal según el estado nutricional se concluye lo siguiente: las alteraciones nutricionales se asocian con peores puntuaciones en las escalas cognitivas MMSE y CAMCOG, en la escala funcional RDRS-2, en las escalas de severidad CDR y CDR-SOB, en la evaluación neuropsiquiátrica con el test NPI y en la carga del cuidador en el test Zarit, aunque en el caso de los test MMSE y CAMCOG esta asociación no fue estadísticamente significativa en nuestro estudio. Puede que un aumento del tamaño muestral permitiera alcanzar la significación.

Estos resultados hacen aconsejable incluir una valoración nutricional de forma precoz como parte del estudio de la EA. El objetivo con ello sería que dicha valoración sirviera tanto de predictora de la evolución de la EA como de medida del estado nutricional, pudiéndose intentar así la mejoría de las alteraciones nutricionales detectadas que puedan influir en el deterioro cognitivo. Quedan todavía muchas cuestiones que resolver al respecto, y sería también apropiado analizar los efectos de la intervención nutricional sobre la evolución de la demencia para optar por las medidas más eficaces.

5.4 DIFERENCIAS EN LA EVOLUCIÓN DE LA EA ENTRE PACIENTES CON NUTRICIÓN NORMAL Y ESTADO NUTRICIONAL ALTERADO

5.4.1 Evolución del deterioro cognitivo

De acuerdo con la literatura, en pacientes con EA cuanto peor es el estado nutricional mayor es la progresión del deterioro cognitivo ^{64,67,69,71}. Esta misma afirmación puede hacerse con los resultados de nuestro estudio. Para objetivar el deterioro cognitivo pueden emplearse el MMSE y el CAMCOG.

Como ejemplo se puede mencionar el estudio de Guerin et al⁷¹, que tras un año de seguimiento mostró que los pacientes con EA sin trastornos nutricionales perdieron en el test MMSE -1.8 ± 3.5 puntos; aquéllos en riesgo de desnutrición -2 ± 3.6 puntos y los que presentan malnutrición -2.6 ± 3.6 puntos. En otro de los trabajos publicados ⁶⁹ la pérdida objetivada tras un año de seguimiento en los pacientes sin alteraciones nutricionales fue -0.7 ± 3.79 puntos y en los que presentaban alteraciones nutricionales fue -3.19 ± 3.56 .

En nuestro estudio la evolución del MMSE a los 18 meses no mostró diferencias estadísticamente significativas entre los pacientes con estado nutricional normal y alterado. La media de descenso de la puntuación en el primer grupo fue -2 ± 3.7 puntos y en el segundo -3.1 ± 4.5 puntos. Las cifras fueron similares a las de trabajos previos, sin embargo, quizá el hecho de presentar menor tamaño muestral y que los pacientes tuvieran menor tiempo de evolución de la enfermedad hayan influido en la falta de significación estadística.

No hay estudios en la literatura que evalúen la evolución del test CAMCOG en pacientes con EA en función de su estado nutricional. Nuestro trabajo mostró que cuanto peor era el estado nutricional del paciente, mayor era la progresión del deterioro cognitivo evaluado por dicho test. En el grupo con $MNA > 23.5$ la pérdida media de puntos en el CAMCOG-R a los 18 meses fue -6.3 ± 10 y en el grupo con $MNA < 24$ fue -10.1 ± 12 . La pérdida media en el CAMCOG-memoria en el grupo con $MNA > 23.5$ fue -1.2 ± 3.8 y en el grupo con $MNA < 24$ fue -2.1 ± 3.9 . Sin embargo no se llegó a alcanzar la significación estadística en estas observaciones.

Esta divergencia de resultados entre el MMSE y el CAMCOG puede que ponga de manifiesto las propias limitaciones de los test. Quizá sea importante en este sentido que la relación se establezca preferentemente con el test CAMCOG ya que es un test que permite valorar el grado de deterioro cognitivo de manera más precisa que el MMSE²⁷¹. El MMSE es una herramienta específicamente elaborada para la detección de la demencia y la mayor parte de su puntuación se da para la orientación y lenguaje, dedicando sólo 3 de 30 puntos a la memoria, que es el dominio cognitivo más frecuentemente afectado al inicio de la EA²⁶³. Además en este test las funciones ejecutivas están infrarrepresentadas y presenta un sesgo educativo que determina que las puntuaciones estén fuertemente asociadas al nivel de estudios²⁶². El test CAMCOG sin embargo, consta de 60 ítems asociados a las áreas neurológicas más relevantes (orientación, lenguaje, memoria, atención/concentración, comprensión lectora, praxis, percepción táctil y visual, cálculo, pensamiento abstracto, curso del tiempo y función cognitiva)²⁷¹. Esto lo convierte en un elemento con alta

sensibilidad y especificidad para clasificar el grado de severidad del deterioro cognitivo y para detectar grados leves de demencia y por lo tanto es más adecuado que el MMSE si se dispone del tiempo suficiente para aplicarlo.

5.4.2 Evolución de la situación funcional

En nuestro estudio no se observó una diferencia estadísticamente significativa en la evolución de la discapacidad mediante el test RDRS-2 según el estado nutricional tras 18 meses. Aún así, la media de puntos de incremento del RDRS-2 fue mayor en pacientes con estado nutricional alterado que con estado nutricional normal (mediana 4 vs. 3 puntos).

Otros trabajos publicados sí detectaron un mayor deterioro funcional asociado a las alteraciones nutricionales. Emplearon las escalas IDDL, BADL e IADL para la evaluación de la situación funcional observando mayor deterioro cuanto peor era el estado nutricional ^{69,71}.

No existen trabajos similares que utilicen el RDRS-2 para evaluar la situación funcional de la EA por lo que a pesar de estar validado este test y correlacionarse con otras escalas funcionales (IDDL, BADL e IADL) se podría pensar que las diferencias en los resultados se deban a los distintos métodos utilizados.

5.4.3 Evolución de la sintomatología psiquiátrica

En nuestro estudio no se han detectado diferencias en la evolución de la situación neuropsiquiátrica evaluada mediante el test NPI entre pacientes con estado nutricional normal y alterado.

En la literatura sí se encuentran datos de un mayor deterioro en pacientes con alteraciones nutricionales que en aquéllos con estado nutricional normal⁷¹, en concreto el trabajo REAL-FR observó tras un año de seguimiento que el grado de deterioro del NPI era proporcional al empeoramiento del estado nutricional.

Es posible que el hecho de que nuestros pacientes se encuentren en estadios iniciales y por lo tanto con menos alteraciones conductuales, influya en estos resultados.

5.4.4 Evolución de la carga del cuidador

En el estudio DEMDIAG la diferencia en la puntuación del test Zarit no fue estadísticamente significativa entre el grupo de pacientes con alteraciones nutricionales y sin ellas. Puede que el tamaño muestral haya sido un obstáculo para ello ya que parece razonable suponer que dada la influencia del estado nutricional en la función cognitiva, un peor estado nutricional acabe provocando mayor carga en el cuidador. En contraposición a nuestro resultado, el trabajo REAL-FR⁷¹ estudió esta asociación tras un año de evolución y sí encontró una diferencia significativa entre el grupo de pacientes sin alteraciones nutricionales y los que presentaban malnutrición, aumentando la carga de los cuidadores en el segundo grupo.

Dada la importancia de la atención que el cuidador aporta a los pacientes, debería tenerse en cuenta en futuras investigaciones la medición del test Zarit y su evolución con la progresión de la EA. Esto pondría de manifiesto las necesidades en cada fase de la enfermedad para movilizar los

recursos sociales, ajustar medidas higiénico-dietéticas y los tratamientos adecuados en cada caso, que puedan aliviar la carga de las personas responsables de los pacientes.

5.4.5 Evolución de la severidad de la EA

Recordemos brevemente que el test CDR es la escala global empleada para detectar progresión de la EA, muy útil al estar basada en la clínica vinculada a los criterios diagnósticos validados para la EA. Además emplea un algoritmo que pondera la puntuación en memoria con la del resto de los dominios. Su variante, CDR-SOB, es más precisa detectando progresión y facilita discriminar entre DCL y EA leve^{282,284,410}. En nuestro estudio, se ha considerado progresión clínica el cambio en el CDR-SOB > 2.5 puntos a los 18 meses^{285,286,288,289}.

Uno de los objetivos de este trabajo es estudiar si existe relación entre la situación nutricional y la evolución de la severidad de la EA. En nuestra muestra, el estado nutricional alterado se asoció a un mayor empeoramiento del CDR global a los 18 meses. En el grupo de estado nutricional normal la mediana de cambio de la puntuación CDR fue 0, y en el grupo con MNA < 24 fue 0.25. Sin embargo, el cambio en el CDR-SOB a los 18 meses no alcanzó significación estadística. Quizá un mayor tamaño muestral lo habría permitido. La proporción de pacientes con criterio de progresión fue superior en el grupo de estado nutricional alterado (50%) que en el estado nutricional normal (28.7%).

Revisando la literatura sólo se encuentra un trabajo realizado en pacientes con EA que relacione la evolución de la puntuación CDR en función del estado nutricional basal. Se trata del artículo de Ousset et al⁵⁵ en el que realizan un seguimiento de un año de 160 casos de EA leve. En esta población el 52.5% de los pacientes permanecieron estables con CDR 0.5 y un 47.5% progresó a CDR ≥ 1 . Los pacientes que progresaron presentaban peor estado nutricional según el MNA basal que aquéllos con CDR estable. Después de realizar el análisis multivariante se observó que el MNA era predictor de progresión de la demencia, ya que los pacientes con peor estado nutricional presentaban mayor riesgo de progresión de la EA. También se observó en el grupo de CDR 0.5 que el CDR-SOB era un buen indicador de la severidad de la EA y que estaba asociado a progresión del deterioro cognitivo.

Como ya se ha mencionado previamente, la etiología de la desnutrición en la EA es multifactorial y ocurre frecuentemente desde las fases iniciales de la enfermedad aunque se mantenga un aporte energético adecuado en la dieta¹⁸. Distintas teorías intentan explicar esta afectación del estado nutricional. La primera de ellas considera que la atrofia del lóbulo temporal medial afecta el comportamiento durante la ingesta y a la regulación del peso además de afectar la memoria y se ha demostrado que la atrofia temporal mesial se asocia con menor peso en pacientes con EA⁴¹⁴. Además, otra serie de alteraciones como el incremento de cortisol y de los factores de necrosis tumoral y la disminución de la concentración de estrógenos empeora la atrofia cortical mesial y por lo tanto el deterioro cognitivo⁴¹⁶⁻⁴¹⁸. Otra de las teorías sugiere que los pacientes con EA tienen un mayor gasto energético que la población sana, lo cual contribuiría a una pérdida de peso⁴¹⁹⁻⁴²¹. Sin embargo, los resultados no son uniformes entre los estudios que intentan demostrarlo^{75,422}.

La fisiopatología de la EA da lugar a cambios en el apetito y estado metabólico que contribuyen a un peor estado nutricional^{30,409,410}. Este vínculo entre la alteración del estado nutricional y el deterioro cognitivo se manifestaría en los estudios a través de la relación entre el MNA y los test CDR y CDR-SOB tanto al inicio de la EA como en su evolución⁵⁵ incluyendo los estadios precoces de la EA²⁸²⁻²⁸⁴.

5.4.6 Evolución del estado nutricional

En cuanto a la evolución del estado nutricional, nuestro estudio ofreció diferencias singulares entre los pacientes con situación nutricional basal normal o alterada, ya que algunos de estos últimos mejoraron en la segunda evaluación. De los 40 pacientes que al inicio estaban en riesgo de desnutrición, 28 no modificaron su estado nutricional y los otros 12 mejoraron alcanzando un estado nutricional normal. Esta observación podría explicarse por una mayor atención tras el diagnóstico o por haberles comunicado esta situación al hacerles las pruebas. Los que presentaban estado nutricional basal normal al inicio de nuestro estudio empeoraron tras año y medio: de los 101 pacientes, 11 pasaron a un estado de riesgo de desnutrición y 90 se mantuvieron con estado nutricional normal.

Existen tres trabajos publicados que observaron tanto pérdida como aumento de peso en la evolución de pacientes con EA.

En el trabajo de Gillette-Guyonnet¹⁸ se estudió la evolución de un grupo de pacientes con EA desde el momento diagnóstico. Se completó un seguimiento de 30 meses en 55 pacientes. De éstos, 24 pacientes perdieron el 4% de su peso inicial y 26 de ellos ganaron peso de manera significativa.

El segundo trabajo, publicado por White et al¹⁹, estudió la evolución en el peso de 362 pacientes sin especificar el momento evolutivo de la enfermedad, frente a 310 controles con un seguimiento de más de dos años. Se observó una mayor pérdida de peso en los pacientes con EA y también se observó en ellos tanto ganancia como periodos de fluctuación del peso.

Por último, en el trabajo REAL-FR⁸⁸ se empleó el MNA en el momento del diagnóstico y se reevaluó a los 30 meses. En los pacientes con pérdida de peso el MNA basal fue 24.2 ± 2.3 y a los 30 meses 20.5 ± 4 puntos. En los pacientes con ganancia de peso el MNA basal fue 24.1 ± 2.8 y a los 30 meses fue 23.9 ± 3.2 puntos. En el caso de los pacientes con pérdida de peso los factores predictivos de la pérdida fueron una mayor puntuación en la escala de carga del cuidador, el *Burden Interview*, y en otro cuestionario relacionado con alteraciones mnésicas y del comportamiento, el *Memory and Behavior Problems Checklist*. Consideraron por ello que la mejor manera de prevenir la pérdida de peso era emplear una intervención nutricional como la educación de los cuidadores para adecuar la dieta a las necesidades nutricionales de los pacientes. Independientemente del peso corporal, el MNA disminuye en ambos grupos, poniendo de manifiesto una vez más que IMC no es una herramienta tan fiable como el MNA.

Estas publicaciones sugieren que la regulación del peso corporal está alterada en la EA. Podría explicarse por la propia fisiopatología de la enfermedad. En la regulación de las necesidades energéticas están implicados el sistema sensorial, hormonal, neurotransmisores, opioides y el hipotálamo, que se encuentran alterados en la esta enfermedad^{18,423}. Grundmal et al⁴¹⁰ observaron que en pacientes con EA existía una atrofia cerebral en todas las regiones cerebrales, excepto en la sustancia blanca, en comparación con controles. También se han observado bajas concentraciones de NPY (en el lóbulo temporal, locus ceruleus, y en determinadas regiones cerebelosas), noradrenalina y Dopamina⁴²³ que apoyan esta teoría.

En cuanto al grupo de pacientes con EA_p, con los resultados observados en nuestro estudio no se puede asegurar que la desnutrición o el riesgo de desnutrición sean factor de riesgo de progresión para ellos. El empeoramiento se detectó en el 23% de los pacientes con nutrición normal y en el 42% de los pacientes con nutrición alterada. Estos últimos fueron sólo 5 por lo

que posiblemente fuera el bajo número de pacientes en esta situación lo que ocasionó que hubiera diferencias significativas entre los dos grupos. Sin embargo, ante esta cuestión hemos de tener en cuenta que algunos pacientes con alteraciones nutricionales mejoraron su estado nutricional tras la primera evaluación, por lo que podría cuestionarse si este cambio ha podido influir en los resultados. El tamaño muestral es pequeño para poder hacer afirmaciones al respecto pero sería importante dar más pasos en la investigación sobre la influencia del estado nutricional en la progresión de la EAd y EAp y sobre todo qué intervención sería más eficaz al respecto.

5.4.7 Conclusión

En nuestro estudio el estado nutricional alterado se asoció significativamente con un mayor empeoramiento del test CDR a los 18 meses. La proporción de pacientes con criterio de progresión fue superior en el grupo con estado nutricional alterado que en el estado nutricional normal. Estos resultados ponen de manifiesto que las alteraciones nutricionales son predictoras de deterioro cognitivo empleando el MNA como instrumento para valorar el estado nutricional.

En nuestro trabajo no se alcanzó la significación estadística en los test CDR-SOB, CAMCOG total, MMSE, Zarit, RDRS-2 ni NPI. Las razones pueden deberse a que quizá el periodo de tiempo de observación haya sido demasiado corto, el tamaño muestral pequeño o puede que sea preciso elaborar escalas más sensibles para detectar cambios relevantes en estos apartados.

5.5 PUNTUACIONES BASALES SEGÚN LA EVOLUCIÓN EL CDR EN LOS PACIENTES REEVALUADOS A LOS 18 MESES

Los únicos factores asociados a empeoramiento en la evaluación basal del estudio DEMDIAG (incremento del CDR-SOB > 2.5 puntos en los 18 meses) fueron un IMC más bajo y peor MNA.

La edad, el sexo, el nivel cultural, el genotipo ApoE y el tratamiento con IACEs no han mostrado su influencia en este resultado. El ApoE4+ sí se asoció estadísticamente con una edad de presentación de los primeros síntomas más baja como comentaremos más adelante.

5.5.1 Situación nutricional basal

En los pacientes que cumplieron el criterio de progresión preestablecido en el estudio, el MNA y el IMC basales presentaban peores puntuaciones. Un 40.8% de los pacientes con MNA basal < 24 presentaron progresión, frente al 21.7% de los pacientes con MNA normal que progresó. La mediana del MNA basal de los que progresaron fue 25.5 y la mediana de los que no progresaron 26. El IMC de los pacientes que progresaron tuvo una media de 25.2 Kg/m² y la media de los que progresaron 26.7 Kg/m².

Otros estudios han obtenido resultados similares a los nuestros. Ousset et al ⁵⁵ estudiaron el estado nutricional basal en pacientes con EA con CDR 0.5 para identificar si se asociaba a la

progresión. Observaron que el MNA basal era predictor de progresión y que el IMC no influía en la evolución del CDR. En este trabajo el MNA era significativamente más bajo en los pacientes que progresaban a demencia. Como ya se ha comentado, el MNA es un test más sensible y específico que el IMC en la detección de alteraciones nutricionales, incluso incipientes, probablemente por ello este resultado observado fue significativo para el MNA pero no para el IMC.

Pese a evidenciarse en numerosos trabajos que los factores nutricionales son predictores de deterioro cognitivo, su interacción con la biología cerebral va comprendiéndose más lentamente^{30,55}. Las estrategias terapéuticas no han demostrado ser capaces de retrasar la progresión de la EA porque el daño cerebral es extenso y está presente desde fases preclínicas o con síntomas leves⁴²⁴. Pese a ello, la intervención nutricional sigue siendo una opción^{18,55} merecedora de más investigaciones. Otro de los problemas es que las alteraciones nutricionales no se detectan suficientemente pronto. Un empleo generalizado de herramientas de screening validadas como el MNA, podría identificar más rápidamente los pacientes que se beneficiarían de una posible intervención^{69,425}.

5.5.2 Factores cognitivos, conductuales, genética y funcionalidad

Aunque en general se acepta que la afectación cognitiva detectada al inicio predice un deterioro más rápido de la evolución de la EA⁴¹⁶⁻⁴¹⁸, la puntuación basal obtenida mediante los test MMSE y CAMCOG en nuestro estudio no se asoció con una peor evolución del CDR-SOB. Otros trabajos han encontrado, en otras escalas cognitivas como el ADAS-Cog, puntuaciones más altas asociadas con progresión de la EA⁵⁵. Quizá un mayor tamaño muestral sea preciso para lograrlo.

El grado de afectación funcional de los pacientes del estudio DEMDIAG evaluada con el RDRS-2 no ha mostrado tampoco asociación con peores resultados en el CDR-SOB tras 18 meses. Sin embargo, estudios previos sí han verificado que el déficit funcional predice de manera estadísticamente significativa la evolución a demencia^{55,426}. Estos trabajos no han empleado el RDRS-2 sino otras escalas como a IADL y el BADL. El RDRS-2 tiene buena correlación con estas escalas por lo que puede las diferencias metodológicas podrían explicar en parte la diferencia de resultados.

EL CDR basal no ha mostrado diferencias en la evolución del CDR-SOB en el estudio DEMDIAG. La mayoría de los trabajos que estudiaron esta relación sí observaron que los pacientes con peor situación basal en etapas tempranas de la EA empeoraban más rápidamente que aquéllos menos deteriorados^{427,428}. Puede que un mayor tamaño muestral o periodo de observación más largo nos permitiera haberlo detectado.

En nuestros resultados no se ha observado que la presencia de alteraciones neuropsiquiátricas estudiadas con el NPI-Q determinen una peor evolución. En la bibliografía hay resultados contradictorios al respecto. Por un lado algunos autores encuentran determinadas alteraciones conductuales asociadas con deterioro cognitivo más rápido, es el caso de las alteraciones del sueño, las alucinaciones y los delirios^{429,430}. En otros casos ninguno de los ítems evaluados en el NPI han mostrado esta relación⁵⁵.

El nivel de carga del cuidador según el test Zarit tampoco ha ofrecido en el estudio DEMDIAG datos que lo correlacionen con peor evolución del CDR. Este hecho es corroborado por las publicaciones actuales^{55,431}

El genotipo ApoE4+ es un predictor de demencia reconocido tanto en individuos sanos como en casos de deterioro cognitivo leve³²⁴. Además, hay estudios que han observado un deterioro cognitivo más rápido en pacientes portadores de este alelo ^{287,347-349}, aunque otros han obtenido resultados dispares ⁴³²⁻⁴³⁴. En el caso de nuestro estudio no se ha observado que los pacientes ApoE4+ tuvieran más riesgo de empeorar según el criterio de progresión definido por el CDR-SOB. Sin embargo, la presencia del gen ApoE4+ se asoció estadísticamente con una edad de presentación de los primeros síntomas más baja: 77.9 años con ApoE4- y 74.8 años con ApoE4+. Revisando la literatura, el alelo ApoE se ha asociado con una edad más precoz de presentación de la EA, llegándose a calcular que con una copia adicional de ApoE4+ se anticipa la edad de presentación 2.5 años^{343-346,435}. En ese sentido nuestros resultados son coherentes con el del resto de los estudios.

5.6 ANÁLISIS DE LOS FACTORES DE RIESGO INDEPENDIENTES DE DESNUTRICIÓN EN LA EVALUACIÓN BASAL

En nuestro trabajo se identificaron como factores de riesgo independientes de desnutrición en el modelo de regresión logística multivariable el sexo femenino y una mayor afectación conductual. En la literatura pocos trabajos han detectado la influencia del género en el estado nutricional, pero cuando se ha observado, el resultado ha sido que el sexo femenino es factor de riesgo para un peor estado nutricional^{61,69}. Los autores de estos estudios presentaron la hipótesis de que el cuidador del paciente con EA tenía un papel fundamental en el estatus nutricional del individuo durante el curso de la enfermedad y que los hombres podrían estar mejor alimentados por sus esposas o cuidadoras (generalmente mujeres) que las mujeres. Esta sospecha también surge en el estudio DEMDIAG al haber encontrado esta relación. Sin embargo, el tamaño muestral no nos ha permitido un análisis estratificado para estudiar el tipo de cuidador y verificarlo.

En cuanto a las alteraciones neuropsiquiátricas, numerosos trabajos muestran la asociación del NPI como factor de riesgo independiente de desnutrición según el test MNA ^{46,50,71,83,88}.

Las alteraciones psicológicas y del comportamiento se observan en la mayoría de pacientes con demencia y su prevalencia varía mucho de un estudio a otro ⁸⁸. Esto se debe en parte a la variedad de escalas empleadas y también a la identidad del informador. En la mayoría de los trabajos, esta información la aporta un cuidador que infravalora o magnifica estos síntomas⁴³⁶. Se ha observado que la apatía, el ánimo deprimido y la ansiedad son frecuentes desde el inicio de la EA¹. Tanto estos trastornos como los psicóticos tienden a agravarse o a aparecer de manera más marcada con el avance del deterioro cognitivo⁸⁸. Uno de los trabajos publicados al respecto⁴⁶ no observó esta asociación para los ítems de depresión, exaltación, desinhibición e irritabilidad. Los de mayor asociación en ese trabajo fueron el apetito y las alucinaciones. Sin embargo, esta publicación en concreto no logró mostrar una asociación significativa en el análisis multivariante. La explicación podría ser deberse a que el resultado del NPI se solapó con otras variables. Otros ejemplos son las observaciones de Isaia et al⁸³ que relacionaron las alteraciones nutricionales sólo con las alucinaciones, delirios y la depresión o el trabajo de Spaccavento et al.⁷² que las asociaron a alucinaciones, apatía y conducta motora anómala nocturna.

5.7 ANÁLISIS DE FACTORES DE RIESGO DE EMPEORAMIENTO (CDR-SOB>2.5 A LOS 18 MESES)

Entre las variables incluidas en el modelo de regresión logística, se identificaron el CAMCOG-R<65 y el MNA<24 como factores de riesgo independientes de empeoramiento global de la enfermedad (aumento del CDR-SOB>2.5 a los 18 meses).

El CAMCOG-R permite una evaluación de los pacientes con deterioro con una buena sensibilidad y especificidad. Permite clasificar el grado de severidad del deterioro, discriminar los subtipos de demencia y detectar cuando aún está en fase leve²⁷¹. Que el CAMCOG-R<65 en nuestro estudio se haya identificado como factor de riesgo independiente de empeoramiento global de la EA es consistente con estas observaciones previas y convierte este test en un buen instrumento para el diagnóstico y seguimiento de la EA.

En cuanto al MNA como indicador del estado nutricional, la literatura confirma que el deterioro nutricional condiciona un mayor empeoramiento a nivel cognitivo^{55,67,69,71}. Sin embargo, estos trabajos no han empleado el mismo criterio de empeoramiento del deterioro cognitivo que hemos utilizado en nuestro trabajo, sino que ha sido evaluado mediante el ADAS⁵⁵ y el MMSE^{67,69,71}. En todos los casos se compararon los grupos sin alteraciones nutricionales y aquéllos con desnutrición o en riesgo de estarlo según el MNA. Se constató una progresiva alteración cognitiva, de manera que los pacientes desnutridos empeoraban más que aquéllos en riesgo de desnutrición o bien alimentados.

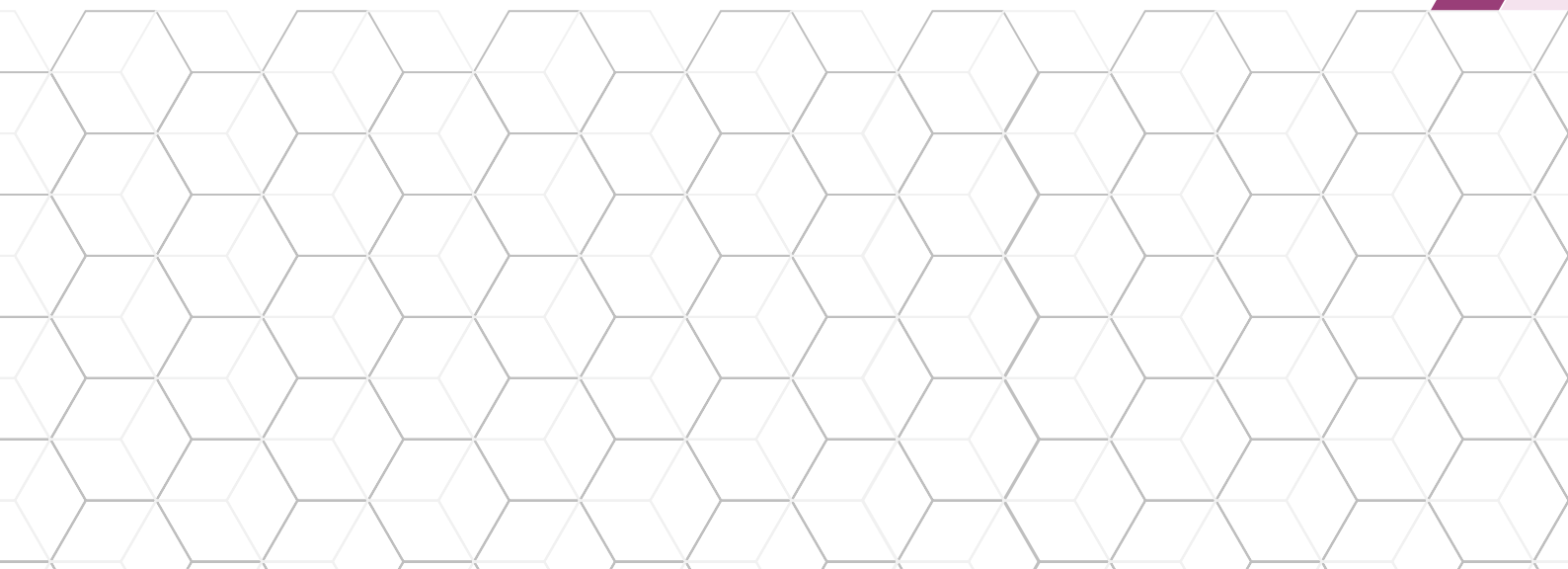
En varios trabajos realizados con un perfil de pacientes similar al de la población de nuestro estudio se ha encontrado una asociación entre peores puntuaciones del MNA y progresión a demencia y cada vez más estudios confirman la importancia de la nutrición y los factores dietéticos en la EA¹¹³. La pérdida de peso se detecta frecuentemente en pacientes con demencia²⁹ y varios estudios que se han comentado observan la asociación entre pérdida de peso y demencia^{19,23,437}. Incluso hay estudios que al comparar los pacientes con EA con otros tipos de demencia encuentran que la pérdida de peso es mayor en la EA, aunque estas observaciones varían entre los distintos trabajos⁴⁵.

La etiología de la malnutrición es multifactorial. Los factores que contribuyen incluyen: la degeneración de distintas áreas cerebrales como el área temporal medial y las áreas relacionadas con el olfato y el gusto⁴³⁸; el deterioro funcional con la incapacidad para elaborar comidas²⁸; alteraciones del comportamiento²⁶ y la comorbilidad⁴³⁹.

El MNA ha demostrado reflejar de manera íntegra el estado nutricional del individuo y su puntuación es significativamente más baja en los pacientes que progresarán a demencia⁵⁵. Hay evidencia de que los trastornos nutricionales predicen el deterioro cognitivo al observarse la pérdida de peso como evento precedente a los síntomas propios de la EA²⁰. De este modo la afectación nutricional puede reflejar patología cerebral en las primeras etapas de la enfermedad⁴¹². Este hallazgo es relevante porque si se detectara esta situación se pondría en marcha una intervención de manera precoz. Un empleo más generalizado de métodos como el uso del MNA podría identificar rápidamente qué pacientes se beneficiarían de una intervención nutricional y mayor control⁴²⁵. En este aspecto es importante destacar que en nuestro trabajo algunos pacientes con alteraciones nutricionales al inicio mejoraron

en la segunda evaluación, lo que podría indicar que la utilización del MNA no sólo identifica a los pacientes en riesgo, sino que la información aportada a las familias y cuidadores puede poner en marcha una mejoría nutricional en los pacientes, beneficiosa tanto para la salud global del individuo como para la progresión de la demencia.

CAPITULO 6 CONCLUSIONES



- La población evaluada de enfermedad de Alzheimer en el momento del diagnóstico incluyó 177 sujetos; 47 con enfermedad de Alzheimer prodrómica y 94 con demencia por enfermedad de Alzheimer. El 79,7% completaron las dos evaluaciones del estudio.
-
- Entre los sujetos con demencia por enfermedad de Alzheimer, el 54% tenían un grado leve de la enfermedad. Las características demográficas y clínicas fueron similares a las encontradas en estudios epidemiológicos descriptivos en el mismo momento evolutivo en España, con predominio de formas leves de la enfermedad.
-
- La prevalencia de un estado nutricional alterado en la evaluación basal de la población analizada fue del 28,2%. En el subgrupo de enfermedad de Alzheimer prodrómica fue el 24% y en el subgrupo de demencia por enfermedad de Alzheimer el 29,9%.
-
- Se identificaron como factores de riesgo independientes de desnutrición en la evaluación basal del estudio, el sexo femenino y una mayor afectación en la esfera de la conducta.
-
- El estado nutricional alterado en el momento del diagnóstico se asoció con progresión clínica significativa a los 18 meses. En el análisis por subgrupos, solo se demostró esta asociación en el grupo de demencia por enfermedad de Alzheimer.
-
- Se identificaron como factores de riesgo independientes de progresión clínica significativa a los 18 meses, el estado nutricional alterado y una mayor afectación cognitiva en la evaluación basal.
-
- La evaluación del estado nutricional en el momento del diagnóstico en la enfermedad de Alzheimer puede ayudar a identificar pacientes con mayor riesgo de progresión precoz de la enfermedad.
-



ANEXOS



Anexo 1: Criterios NINCDS-ADRDA para el diagnóstico de la EA

A. Criterios para el diagnóstico clínico de EA probable

Demencia diagnosticada mediante examen clínico y documentada con el miniexamen mental de Folstein, la escala de demencia de Blessed u otras similares y confirmadas con estudios neuropsicológicos

Deficiencia en dos o más áreas cognitivas

Empeoramiento progresivo de la memoria y de otras funciones cognitivas

No alteración del nivel de consciencia

Comienzo entre los 40 y los 90 años, con mayor frecuencia después de los 65 y

Ausencia de alteraciones sistémicas u otras enfermedades cerebrales que pudieran producir el deterioro progresivo observado de la memoria y de las otras funciones cognitivas

B. Apoyan el diagnóstico de EA probable

Deterioro progresivo de alguna función cognitiva específica (afasia, apraxia, agnosia)

Alteraciones conductuales y en la realización de las actividades diarias habituales

Antecedentes familiares de trastorno similar, especialmente si obtuvo confirmación histopatológica y

Pruebas complementarias:

1. LCR normal en las determinaciones estándar
2. EEG normal o con alteraciones inespecíficas como incremento de la actividad de ondas lentas y
3. Atrofia cerebral en TAC, con progresión de la misma en la observación seriada

C. Aspectos clínicos compatibles con el diagnóstico de EA probable tras excluir otras causas de demencia

Mesetas en la progresión de la enfermedad

Síntomas asociados de depresión, insomnio, incontinencia, ideas delirantes, ilusiones, alucinaciones, accesos emocionales, físicos o verbales, alteraciones de la conducta sexual, pérdida de peso

Otras alteraciones neurológicas en algunos pacientes, especialmente en los que se encuentran en fase avanzada, como hipertonía, mioclonías o alteración de la marcha

Convulsiones, en fase avanzada de la enfermedad

TAC cerebral normal para la edad de la paciente

D. Aspectos que convierten el diagnóstico de EA probable en incierto o improbable

Instauración brusca o muy rápida

Manifestaciones neurológicas focales

Convulsiones o alteraciones de la marcha precoces

E. Diagnóstico de la EA posible

Demencia, con ausencia de otras alteraciones sistémicas, psiquiátricas y neurológicas que puedan causar esa demencia, pero con una instauración, manifestaciones o patrón evolutivo que difieren de lo expuesto para el diagnóstico de EA probable

Presencia de una segunda alteración, cerebral o sistémica, que podría producir demencia pero que no es considerada por el clínico como la causa de esta demencia

En investigación, cuando se produce un deterioro gradual e intenso de una única función cognitiva, en ausencia de otra causa identificable

F. Criterios para el diagnóstico de la EA definitiva

Criterios clínicos de EA probable y

Comprobación histopatológica mediante biopsia o autopsia

Anexo 2: Criterios diagnósticos de EA propuestos por Dubois en 2007

EA probable (A+ uno o más rasgos de soporte B,C,D o E)

- A.** Criterios diagnósticos centrales. Presencia de alteración de la memoria episódica inicial y significativa que incluye los siguientes rasgos:

Cambio gradual y progresivo en la función mnésica referida por el paciente o el informador durante más de 6 meses. Evidencia objetiva de alteración significativa de la memoria episódica en la evaluación neuropsicológica: generalmente consiste en un déficit de recuerdos diferido que no mejora significativamente o no se normaliza con pistas o evaluación del reconocimiento, habiendo controlado previamente que la codificación sea efectiva. La alteración de memoria episódica puede ser aislada o asociada a otras alteraciones cognitivas al inicio de la EA o a medida que ésta avanza.

- B.** Rasgos de soporte

Presencia de atrofia del lóbulo temporal medial: Pérdida de volumen del hipocampo, córtex entorrinal y amígdala evidenciada en la RMN con valoración cualitativa mediante puntuación visual o por volumetría cuantitativa de regiones de interés (comparado con una población normalizada por edad, bien caracterizada)

Alteración en biomarcadores del LCR:

1. Disminución de los niveles de A β 42, incremento de p-tau o p-tau en LCR o combinaciones de los tres.
2. Otros marcadores bien validados que se descubran en el futuro

Patrón específico en la neuroimagen funcional con PET

1. Hipometabolismo bilateral de la glucosa en regiones temporoparietales
2. Otros ligandos bien validados, incluidos los que previsiblemente emergerán como el compuesto B de Pittsburgh o el FDDNP

Demostración de una mutación autosómica dominante en familiares de primer grado

- C.** Criterios de exclusión

Historia

1. Inicio súbito
2. Aparición temprana de los siguientes síntomas: trastorno de la marcha, convulsiones y trastorno de la conducta

Rasgos clínicos

1. Signos de focalidad
2. Signos extrapiramidales tempranos

Otras enfermedades con la suficiente intensidad que puedan llegar a provocar alteración de la memoria y síntomas relacionados

1. Demencia no EA
2. Depresión mayor
3. Enfermedad cerebrovascular
4. Alteraciones tóxicas y metabólicas, que pueden requerir exámenes específicos
5. Alteraciones de señal FLAIR o T2 en la RMN del lóbulo temporal medial consistentes con lesiones infecciosas o vasculares

EA definitiva

Se considera definitiva si se cumplen los siguientes requisitos

- A.** Evidencia clínica e histopatológica (biopsia cerebral o autopsia) de la EA según los criterios NIA-Reagan para el diagnóstico postmortem de EA. Deben estar presentes ambas.
- B.** Evidencia clínica y genética (mutación en los cromosomas 1,14 ó 21) de EA. Deben estar presentes ambas.

Anexo 3: Criterios NIA-AA 2011 para demencia por cualquier causa. Criterios clínicos centrales

Existen los siguientes síntomas:

Interfieren con la capacidad funcional en el trabajo o en las actividades usuales y
Representan un declive con respecto a los niveles previos de funcionalidad y rendimiento y
No se explican por la presencia de un delirium ni de un trastorno psiquiátrico mayor

El deterioro cognitivo es detectado y diagnosticado a través de la combinación de :

1. La realización de una historia clínica con datos de un paciente y de un informador reconocido
2. Una evaluación cognitiva objetiva, ya sea un examen del estado mental mediante evaluación clínica a la cabecera del paciente o mediante un test neuropsicológico, aunque éste último siempre es recomendable.

El deterioro cognitivo o conductual incluye un mínimo de los dos siguientes dominios:

1. Deterioro de la capacidad para adquirir y recordar información nueva; los síntomas incluyen: preguntas o conversaciones repetitivas, colocación errónea de pertenencias personales, olvido de sucesos o citas, perderse en una ruta familiar.
2. Deterioro del razonamiento y del manejo de tareas complejas, juicio empobrecido; los síntomas incluyen: incapacidad para manejar finanzas, para la toma de decisiones, para planear actividades complejas o secuenciales y para detectar situaciones peligrosas
3. Deterioro de las capacidades visuoespaciales; los síntomas incluyen: incapacidad para reconocer objetos comunes o caras, para encontrar objetos que están a la vista a pesar de no tener un déficit visual, incapacidad para manejar herramientas simples o para vestirse adecuadamente
4. Deterioro de las funciones lingüísticas (hablar, leer, escribir); los síntomas incluyen: dificultad para encontrar las palabras adecuadas para hablar, errores al hablar, deletrear o escribir
5. Cambios en la personalidad, conducta o comportamiento; los síntomas incluyen: fluctuaciones injustificadas de humor, pérdida de iniciativa, retraimiento social, pérdida de interés en actividades previas, pérdida de empatía, conductas compulsivas u obsesivas, comportamiento socialmente inaceptable

La diferencia entre Demencia y DCL depende de la interferencia significativa en la capacidad funcional en el trabajo o en las actividades cotidianas. Esto es un juicio emitido por un clínico experimentado tras la descripción de los síntomas en la historia clínica a través del paciente y un informador reconocido.

Anexo 4: Criterios NIA-AA 2011 de demencia por EA o debida a EA posible y probable. Criterios clínicos centrales

Demencia debida a EA posible: Criterios clínicos centrales.

Se establecería diagnóstico de demencia debida a EA en cualquiera de las circunstancias que se mencionan en los siguientes apartados:

Curso atípico: cumple con los criterios clínicos centrales de EA de deterioro cognitivo pero tiene un comienzo súbito o bien muestra una historia clínica insuficiente o no está suficientemente documentado un declive progresivo

Presentación etiológicamente mixta: cumple los criterios centrales de EA pero existe evidencia de:

1. Enfermedad cerebrovascular concomitante, definida mediante una historia de ictus con relación temporal con el comienzo o empeoramiento del deterioro cognitivo, o la presencia de infartos múltiples o extensos, o de una fuerte carga de hiperintensidades en la sustancia blanca o
2. Características de la demencia por cuerpos de Lewy distintas de la demencia en sí o
3. Evidencia de otra enfermedad neurológica, o de una comorbilidad médica no neurológica, o del uso de medicación, que pudiera tener un efecto sustancial sobre la cognición

Nota: Un diagnóstico de EA posible mediante los criterios NICDS-ADRDA de 1984 no tiene por qué cumplir necesariamente con los criterios actuales para demencia debida a EA posible. Tal paciente debería ser reevaluado.

Demencia debida a EA probable: Criterios clínicos centrales

Se cumplen los criterios centrales de demencia y además las siguientes características:

Comienzo insidioso: gradual de meses o años

Una historia bien definida de empeoramiento de la cognición obtenida mediante informe u observación y

Los déficits cognitivos iniciales y más prominentes son evidentes en la historia clínica y examen clínico en una de las categorías siguientes:

1. Presentación amnésica: es la más común en la EA. Los déficits deberían incluir deterioro en el aprendizaje y en el recuerdo de la información obtenida recientemente. También debería haber disfunción cognitiva en al menos otro dominio cognitivo, como se ha definido previamente en el texto.
2. Presentaciones no amnésicas:
 - Presentación en el lenguaje: los déficits más prominentes están en encontrar palabras, pero deberían estar presentes en otros dominios cognitivos
 - Presentación visuoespacial: los déficits más prominentes están en la cognición espacial incluyendo la agnosia de objetos, reconocimiento facial deteriorado, simultáneagnosia y alexia. Deberían estar presentes déficits en otros dominios cognitivos
 - Disfunción ejecutiva: los déficits más prominentes son razonamiento, juicio y resolución de problemas. Deberían estar presentes déficits en otros dominios cognitivos.

Este diagnóstico no debería ser aplicado cuando exista evidencia de:

1. Enfermedad cerebrovascular sustancial concomitante, definida por una historia de ictus con relación temporal con el comienzo o el empeoramiento del deterioro cognitivo; o la presencia de infartos múltiples o extensos o una fuerte carga de hiperintensidades en la sustancia blanca o
2. Características centrales de demencia por cuerpos de Lewy de la demencia en sí o
3. Características prominentes de la variante conductual de la demencia frontotemporal o
4. Características prominentes de la demencia semántica, afasia primaria progresiva o afasia logopéica o
5. Evidencia de otra enfermedad neurológica activa concurrente, o de una comorbilidad médica no neurológica, o del uso de medicación, que pudiera tener un efecto sustancial sobre la cognición.

Nota: Los paciente que cumplieran los criterios de EA probable mediante los criterios de NINCDS-ADRDA 1984 cumplirían los criterios actuales de demencia debida a EA probable mencionados en los apartados precedentes

Demencia debida a la EA probable con un nivel de certeza incrementado

Demencia debida a EA probable con declive documentado: en personas que cumplen los criterios clínicos centrales de EA probable, el declive cognitivo documentado aumenta la certeza de que la condición representa un proceso patológico activo en desarrollo, pero no aumenta específicamente la certeza de que el proceso es el de la patofisiología de la EA. La demencia debida a EA probable con declive documentado es definida así: evidencia del declive cognitivo progresivo en evaluaciones subsiguientes, basada en la información de informadores y en los test cognitivos en el contexto de una evaluación neuropsicológica formal o de exámenes estandarizados del estado mental.

Demencia debida a EA probable en un portador de una mutación genética causante de EA: en personas que cumplen con los criterios clínicos centrales para demencia debida a EA probable, la evidencia de una mutación genética causal (en los genes de la proteína precursora de amiloide APP, de la presenilina 1 PSEN1 o de la presenilina 2 (PSEN2) aumenta la certeza de que la condición está causada por patología de EA. El grupo de trabajo que ha elaborado estos criterios advierte de que portar el alelo $\epsilon 4$ del gen de la apolipoproteína E (APOE) no resultó ser suficientemente específico como para ser considerado en esta categoría.

Demencia debida a EA probable con evidencia de proceso fisiopatológico de EA

Los principales biomarcadores de EA que han sido ampliamente investigados durante la elaboración de estos criterios pueden dividirse en dos clases, según el parámetro biológico que miden:

Biomarcadores del depósito de proteína βA que son: niveles bajos de proteína βA_{42} en LCR y positividad en la neuroimagen de amiloide en PET

Biomarcadores de lesión o degeneración neuronal descendente. Los tres principales biomarcadores en esta categoría son la proteína t-tau y p-tau elevadas en LCR; la captación disminuida de fluorodesoxiglucosa en el córtex temporoparietal en la PET; una atrofia desproporcionada en la neuroimagen (RMN) en el córtex de los lóbulos temporales medio, basal y lateral y del parietal medio. En estos criterios se trata de forma equivalente a la proteína t-tau y p-tau aunque la fosforilada puede tener mayor especificidad para la EA que para otras enfermedades demenciantes.

En las personas que cumplen con los criterios clínicos centrales de demencia debida a EA probable, la evidencia del biomarcador aumenta la certeza de que la base del síndrome clínico de demencia es el proceso fisiopatológico de la EA, en tres categorías posibles: claramente positiva, claramente negativa o indeterminada.

Sin embargo no se aconseja el uso de biomarcadores de manera rutinaria porque:

Los criterios clínicos centrales aportan una precisión diagnóstica y una utilidad muy buenas en la mayoría de los pacientes. Se necesita a día de hoy más investigación para asegurar que el uso de biomarcadores que aquí se ha descrito se ha diseñado apropiadamente.

Existen limitaciones en la estandarización de los biomarcadores de unos lugares a otros.

El acceso a los biomarcadores está limitado en grados variables en el medio comunitario.

Demencia debida a EA posible con evidencia de proceso fisiopatológico de EA

Esta categoría es para aquéllos que cumplen con criterios de una demencia no-EA pero que tienen bien evidencia de biomarcadores de proceso fisiopatológico de EA, o bien cumplen con los criterios neuropatológicos de EA. Entre los ejemplos posibles pueden estar pacientes que cumplan con los criterios clínicos de demencia por cuerpos de Lewy o de un subtipo de degeneración lobar frontotemporal, pero que tienen un estudio positivo de biomarcadores de EA, o en la autopsia se descubre que cumplen criterios patológicos de la EA. Este diagnóstico no descarta la posibilidad de que esté presente también una segunda condición fisiopatológica.

Consideraciones relativas al empleo de los biomarcadores en los criterios de demencia EA

La demencia debida a EA es parte de un continuo de fenómenos clínicos y biológicos y su diagnóstico es fundamentalmente clínico. Para hacer el diagnóstico de demencia debida a EA con apoyo de biomarcadores, primero han de satisfacerse los criterios centrales de diagnóstico.

De acuerdo con su naturaleza los biomarcadores del LCR descansan en una interpretación cuantitativa de manera comparativa con estándares normativos. Los biomarcadores de neuroimagen, por otra parte, pueden ser interpretados de manera tanto cuantitativa como cualitativa.

En muchos casos los resultados de los biomarcadores serán claramente normales o anormales, pero en algunos casos los resultados pueden ser ambiguos o indeterminados. Esto es así porque los biomarcadores son mediciones continuas, y las etiquetas diagnósticas "positivas" y "negativas" requieren de la aplicación de puntos de corte aplicados a fenómenos biológicos continuos.

Además hay situaciones las que unos biomarcadores son positivos y otros, en el mismo paciente, negativos. En el momento presente, no hay datos suficientes para recomendar un esquema que arbitre entre todas las combinaciones posibles de los diferentes biomarcadores. Se necesita de más estudios, que prioricen los distintos biomarcadores y determinen su valor y validez en la práctica y la investigación.

Demencia debida a EA fisiopatológicamente probada

El diagnóstico de demencia debida a EA fisiopatológicamente probada se aplicaría si el paciente cumple con los criterios clínicos y cognitivos para la demencia debida a EA descritos anteriormente y, además, el examen neuropatológico demuestra la presencia de patología de EA utilizando criterios ampliamente aceptados.

Demencia improbablemente debida a EA

No cumple los criterios clínicos de demencia debida a EA

Cumple determinados criterios pero:

1. A pesar de cumplir los criterios clínicos de demencia posible o probable debida a EA, existe suficiente evidencia para un diagnóstico alternativo, como la demencia del virus de inmunodeficiencia adquirida (VIH), demencia de la enfermedad de Huntington, u otras que raramente se solapan con la EA, si es que alguna vez lo hacen.
2. A pesar de cumplir criterios clínicos de demencia debida a EA posible, son negativos los biomarcadores tanto de A como de lesión neuronal.

Anexo 5: Categorías de la EA según los criterios NIA-AA

Categoría EA según NIA-AA	Probabilidad de EA según biomarcadores	A β (PET o LCR)	Daño neuronal (tau en LCR, PET, RMN)
EA probable			
Basada en criterios clínicos	No aportan información	No disponibles o resultados conflictivos	No disponibles o resultados conflictivos
Con tres niveles de evidencia fisiopatológica de EA	Intermedio	No disponibles o resultados conflictivos	Positivo
		Positivo	
	Intermedio	Positivo	No disponibles o resultados conflictivos
	Alto		Positivo
EA posible (presentación atípica)			
Basada en criterios clínicos	No aportan información	No disponibles o resultados conflictivos	No disponibles o resultados conflictivos
Con evidencia fisiopatológica de EA	Alta pero sin descartar una segunda etiología	Positiva	Positiva
EA improbable			
	La más baja	Negativo	Negativo

Anexo 6: Criterios IWG-2 para EA típica

(A+B en cualquier fase)

A. Fenotipo clínico específico

Deterioro precoz de la memoria episódica (que puede estar asociado con cambios del comportamiento que sugieran DCL o demencia) y que incluye:

- Deterioro progresivo de la memoria de al menos 6 meses de evolución corroborado por un informador
- Evidencia objetiva de déficit mnésico hipocampal determinado con un test específico de EA

B. Evidencia in-vivo de patología EA (uno de los siguientes)

- Disminución de los niveles de A β 42 o incremento de p-tau o p-tau en LCR
- PET con trazador de amiloide con aumento de la captación
- Mutación autosómica dominante reconocida para EA (PSEN1, PSEN2 o APP)

Criterios de exclusión de EA típica

- Inicio súbito
- Aparición temprana de: trastorno de la marcha, crisis convulsivas, cambios prevalentes y marcados en el comportamiento
- Focalidad neurológica
- Signos extrapiramidales precoces
- Alucinaciones en una fase temprana
- Fluctuaciones cognitivas
- Demencia no EA
- Depresión mayor
- Enfermedad cerebrovascular
- Enfermedades inflamatorias, metabólicas o de origen tóxico que haya que descartar por sospecha
- Sospecha de afectación infecciosa sugerida por los hallazgos en las secuencias T2flair de RMN

Anexo 7: Criterios IWG-2 para EA atípica

(A+B en cualquier fase)

A. Fenotipo clínico específico

Variante posterior de EA que incluye:

Variante occipitotemporal : definida por la presencia precoz y predominante de un deterioro progresivo de la función visuoperceptiva y el reconocimiento de los objetos, símbolos, palabras y caras

Variante bitemporal: definida por la presencia precoz y predominante de un deterioro progresivo de la función visuoespacial con características del síndrome de Gertsmann, Balint apraxia de los miembros o negligencia

Variante logopéica de EA: definida por la presencia precoz y predominante de un deterioro progresivo de la memoria de evocación de palabras y repetición de frases en el contexto de un campo conservado semántico, sintáctico y habilidades motoras para el lenguaje conservados

Variante frontal de la EA: definida por la presencia precoz y predominante de un deterioro progresivo de alteraciones del comportamiento que incluye la asociación de apatía primaria, desinhibición y predominio de una disfunción ejecutiva y respuestas en los test cognitivos

Síndrome de Down variante de la EA: definido por la presencia de demencia caracterizada por alteraciones precoces del comportamiento y disfunción ejecutiva en pacientes con síndrome de Down

B. Evidencia in vivo de patología EA (uno de los siguientes)

Disminución de los niveles de A β 42 o incremento de p-tau o p-tau en LCR

PET con trazador de amiloide con aumento de la captación

Mutación autosómica dominante reconocida para EA (PSEN1, PSEN2 o APP)

Criterios de exclusión para EA atípica

Inicio súbito

Aparición temprana de trastorno de la memoria

Depresión mayor

Enfermedad cerebrovascular

Enfermedades inflamatorias, metabólicas o de origen tóxico que haya que descartar por sospecha

Anexo 8: Criterios IWG-2 para EA mixta

(A+B)

A. Evidencia clínica y positividad de los biomarcadores de EA (ambos necesarios)

Síndrome amnésico hipocampal o uno de los fenotipos de EA atípica
Descenso de los niveles de A β 42 junto con incremento de p-tau o p-tau en LCR o PET con aumento de la captación de trazador de amiloide

B. Evidencia clínica y positividad de los biomarcadores para patología mixta

Para enfermedad cerebrovascular se requieren los dos siguientes criterios:

Antecedente documentado de ACV, focalidad neurológica o ambos

Evidencia en RMN de una o más de las siguientes lesiones: vasculares, pequeño vaso , infartos lacunares
hemorragia cerebral

Para enfermedad por cuerpos de Lewy se requieren los dos siguientes:

Uno de estos síntomas: signos extrapiramidales, aparición precoz de alucinaciones y fluctuación cognitiva

PET-TAC que muestra alteraciones en el metabolismo de la dopamina

Anexo 9: Criterios IWG-2 para los estados preclínicos de la EA

Pacientes asintomáticos con riesgo de EA (A+B)

A. Ausencia de un fenotipo clínico específico (se exigen los siguientes criterios)

Ausencia d síndrome amnésico hipocampal

Ausencia de fenotipo atípico de EA

Evidencia in vivo de EA (se exige uno de los siguientes criterios)

Disminución de los niveles de A β 42 e incremento de p-tau o p-tau en LCR

PET con trazador de amiloide con aumento de la captación

Pacientes presintomáticos (A+B)

A. Ausencia de un fenotipo clínico específico (se exigen los siguientes criterios)

Ausencia d síndrome amnésico hipocampal

Ausencia de fenotipo atípico de EA

B. Mutación autosómica dominante reconocida para EA (PSEN1, PSEN2 o APP) u otros genes probados (incluyendo la trisomía 21)

Cierre sus ojos

**Si tiene más de 50 años, ponga
sus manos detrás de su cabeza**

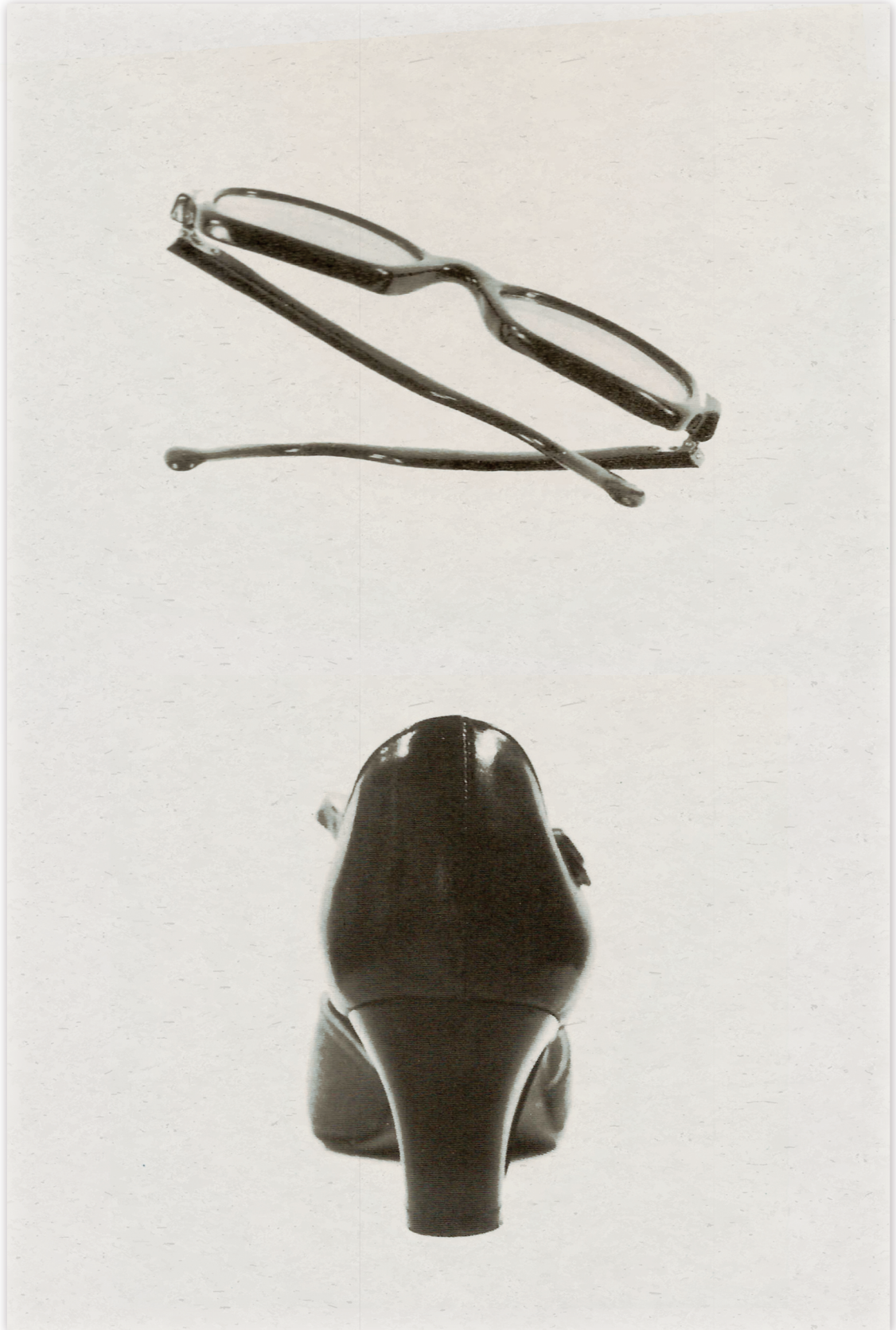
Anexo 11: CAMCOG Imágenes para reconocimiento

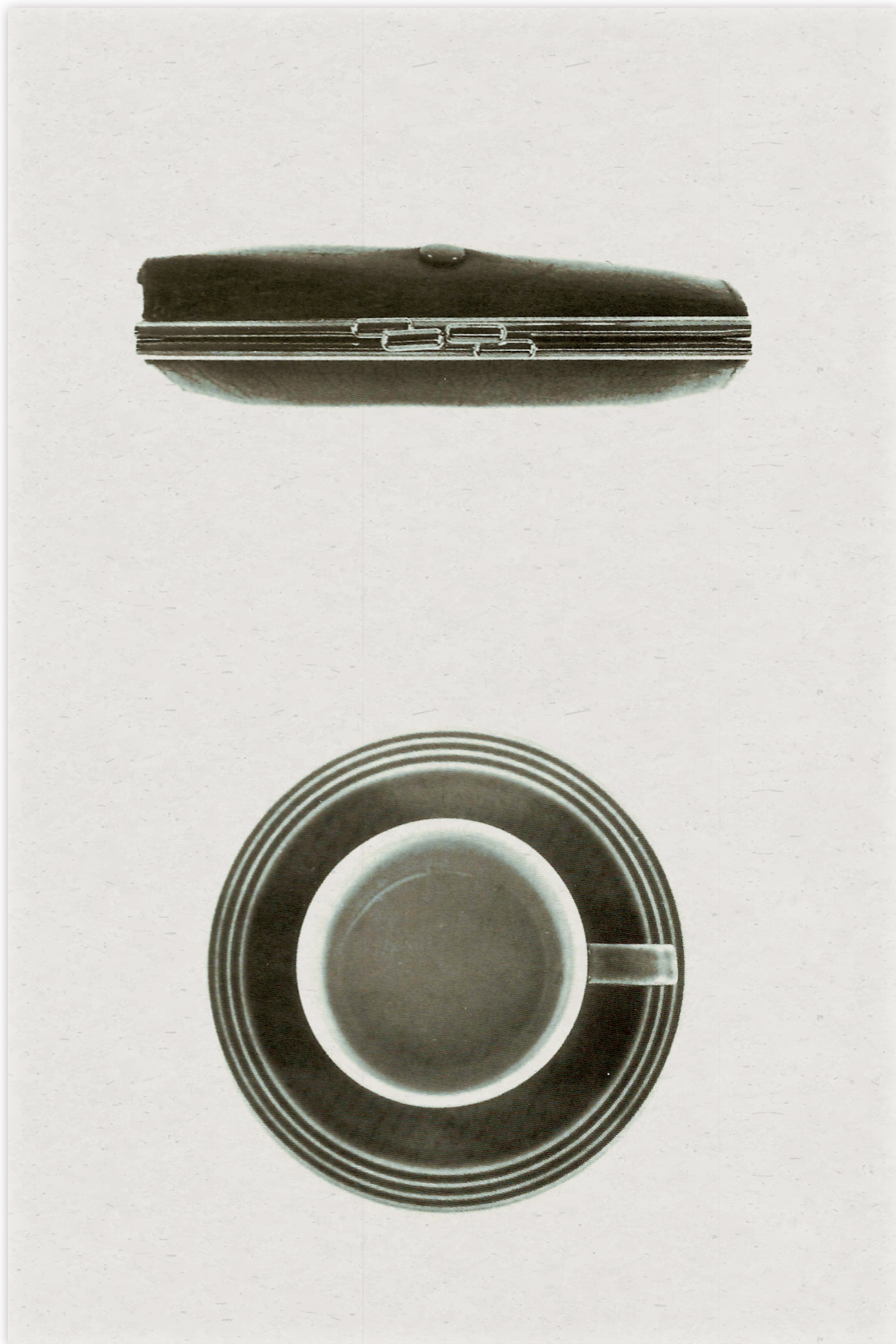






Anexo 12: CAMCOG Imágenes desde ángulo inusual

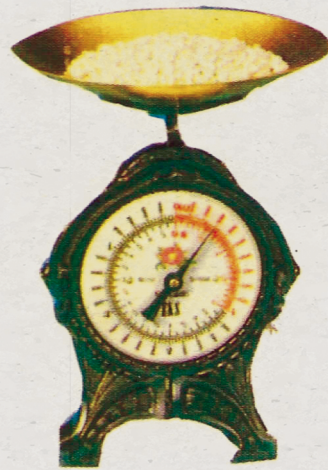






Anexo 13: CAMCOG Objetos para nombrar







Anexo 14: CAMCOG Personajes famosos














Anexo 15: CAMCOG Razonamiento visual

Visual reasoning test consisting of two analogies.




Analogy 1:







Options:

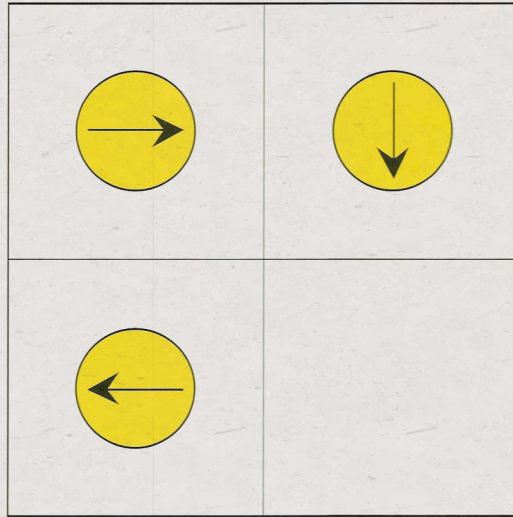
					
A	B	C	D	E	F

Analogy 2:

Options:

					
A	B	C	D	E	F



A



B



C



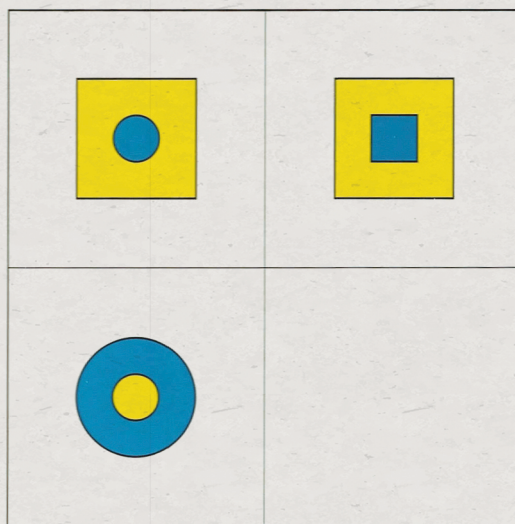
D



E



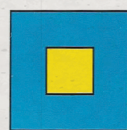
F



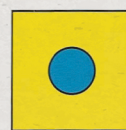
A



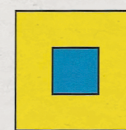
B



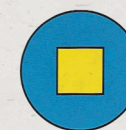
C



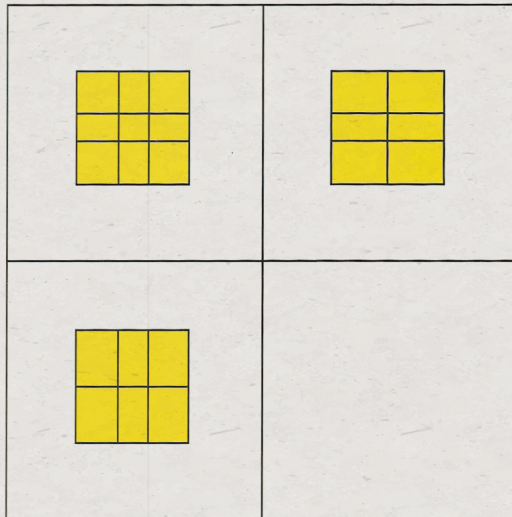
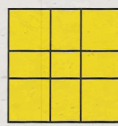
D



E



F

**A****B****C****D****E****F**

Anexo 16: Consentimiento informado**CONSENTIMIENTO INFORMADO****TITULO DEL PROYECTO**

Evaluación clínica de la Demencia tipo Alzheimer en el momento del diagnóstico y su influencia en el curso de la enfermedad a los 18 meses.

Nombre del sujeto de estudio:

Yo.....

Con DNI (opcional).....

He sido informado verbalmente por parte del investigador del estudio que se está realizando.

1. He recibido suficiente información sobre el estudio.
2. He podido hacer preguntas sobre el estudio.
3. He recibido respuestas satisfactorias a mis preguntas.
4. Comprendo que puedo retirarme del estudio:
 - Cuando quiera.
 - Sin tener que dar explicaciones.
 - Sin que esto repercuta en mis cuidados sanitarios.

Presto libremente mi conformidad para participar en el estudio.

Firma

Firma del representante legal en su caso

Investigador:

Firma:

Fecha: ____/____/____

Anexo 17: Hoja informativa del estudio para pacientes

Apreciado Sr./Sra.

Le invitamos a participar en un estudio de investigación clínica sobre la demencia tipo Alzheimer en el momento del diagnóstico y su evolución en los primeros 18 meses.

Este estudio lo llevará a cabo un equipo investigador formado por médicos del Hospital Universitario Río Hortega.

Antes de confirmar su participación en el estudio es importante que entienda en qué consiste. Por favor, lea detenidamente este documento y haga todas las preguntas que le puedan surgir.

Objetivos:

El propósito principal del estudio es conocer la situación clínica y el estado nutricional de los pacientes que acuden por primera vez a consulta ambulatoria de neurología por deterioro cognitivo y en los que la sospecha principal es una Enfermedad de Alzheimer. A los 18 meses del diagnóstico se analizará la influencia del estado nutricional al diagnóstico sobre la evolución de la enfermedad.

Además, se estudiará de forma específica el grado de reconocimiento de la enfermedad, los síntomas al inicio, el tiempo de retraso en el diagnóstico y sus motivos y la repercusión en los cuidadores.

Procedimiento:

Ha sido seleccionado por acudir a nuestra consulta refiriendo síntomas en los que es preciso descartar una demencia. Además de los estudios habituales le proponemos dos visitas adicionales en las que una doctora le realizará una entrevista estructurada, algo más larga de la habitual, para evaluar su estado cognitivo (memoria, orientación, lenguaje, habilidades etc.), su repercusión en las actividades cotidianas, la presencia de alteraciones afectivas o de conducta y su estado nutricional. Es necesario que acuda con otra persona. Lo ideal es que venga con su cuidador principal.

Beneficios/riesgos:

Su participación en el estudio ayudará notablemente en el diagnóstico y tratamiento de su enfermedad. La información que obtengamos en este estudio puede contribuir a un mejor conocimiento de la demencia y puede resultar útil para la planificación y distribución de tratamientos y recursos sociales y sanitarios en pacientes futuros.

No contemplamos riesgo alguno por la participación en el estudio.

Participación voluntaria:

Su participación en el estudio es enteramente voluntaria. Si decide participar podrá retirarse en cualquier momento sin dar explicaciones. En ningún caso afectará a su atención médica posterior.

Confidencialidad:

Toda la información que se recoja de usted se guardará y analizará en un sistema informático y será estrictamente confidencial siguiendo la normativa vigente en España.

Revisión ética:

Un Comité Ético independiente ha revisado los objetivos y la propuesta de realización del estudio y ha dado su aprobación favorable.

Preguntas/Información

Si usted o su familia tienen alguna pregunta con respecto al estudio puede contactar con el equipo investigador.

Gracias por su colaboración.

Anexo 18: Hoja de recogida de datos

EVALUACIÓN CLÍNICA DE LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER EN EL MOMENTO DEL DIAGNÓSTICO Y SU INFLUENCIA EN EL CURSO DE LA ENFERMEDAD A LOS 18 MESES

DATOS DE FILIACIÓN

HC HURH
HC HGS

1. APELLIDOS _____
2. NOMBRE _____
3. FECHA NACIMIENTO _____
4. DOMICILIO _____
5. TELÉFONOS DE CONTACTO _____
6. INFORMADOR _____ RELACION _____
7. NEURÓLOGO RESPONSABLE _____
8. INVESTIGADOR _____

CONFIRMACIÓN DEL DIAGNÓSTICO

- Pendiente de completar evaluación
- Diagnóstico CONFIRMADO Fecha _____
 - a. Criterios NINCDS-ADRDA
 - b. Criterios Dubois
- EXCLUIDO (especificar motivo al final)

FECHA PRIMERA VISITA NEURÓLOGO _____

MMS BASAL _____/30

FECHA DE PRIMERA EVALUACIÓN _____

FECHA DE SEGUNDA EVALUACIÓN _____

NOTAS

COMORBILIDADES IMPORTANTES (sobre todo si afectan significativamente estado nutricional)

EVALUACIÓN CLÍNICA DE LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER EN EL MOMENTO DEL DIAGNÓSTICO Y SU INFLUENCIA EN EL CURSO DE LA ENFERMEDAD A LOS 18 MESES

DATOS SOCIODEMOGRÁFICOS

1. ESTADO CIVIL

Soltero Casado Pareja de hecho
 Separado/divorciado Viudo NS/NC

2. AÑOS DE ESCOLARIDAD

Edad a la que abandonó los estudios _____

3. MÁXIMO GRADO ACADÉMICO ALCANZADO

Iltrado Primarios incompletos (lee y escribe) Primarios
 Secundarios Universitarios (grado medio)
 Universitarios (grado superior) Doctor NS/NC

4. PROFESIÓN

Nunca trabajó Labores del hogar Jefe/Directivo
 Profesional especializado Técnico/Diplomado
 Técnicos y profesionales de apoyo Administrativo
 Sector servicios Seguridad Agricultura
 Trabajo especializado Operador de maquinaria
 Trabajo no especializado (peón) Militar NS/NC

5. OCUPACIÓN

Activo en su profesión Jubilado sin actividad
 Activo en otras ocupaciones Labores del hogar NS/NC

6. TIPO DE CONVIVENCIA

Solo Con Familia Con Hijos Institucionalizado
 Con cónyuge/pareja Rotatorio Otros NS/NC

7. ÁMBITO DE RESIDENCIA (residencia más de 6 meses al año)

Rural (<5.000 hab) Urbano

EVALUACIÓN CLÍNICA DE LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER EN EL MOMENTO DEL DIAGNÓSTICO Y SU INFLUENCIA EN EL CURSO DE LA ENFERMEDAD A LOS 18 MESES

ANTECEDENTES MÉDICOS

1. AF DE DEMENCIA EN PRIMER GRADO

Sí No NS/NC

Número de familiares en primer grado con demencia _____

2. CONSUMO DE ALCOHOL

Abstemio Bebedor activo Exbebedor >5 años

Exbebedor >10 años Exbebedor >15 años Exbebedor >20 años

NS/NC

- Número de cervezas semanales (1 cerveza=1 lata de 330 cc o 2 cañas) _____
- Número de copas de vino a la semana _____
- Número de copas o combinados a la semana _____

3. CONSUMO DE TABACO

Nunca ha fumado 0-10 cig/día 10-20 cig/día

>20 cig/día Exfumador <10 años Exfumador >10 años

Exfumador >20 años Exfumador >30 años NS/NC

4. AP ENFERMEDAD TIROIDEA

Sí No NS/NC

5. AP CARDIOPATÍA ISQUÉMICA

AP de IAM AP de enfermedad coronaria (cateterismo-revascularización)

Síntomas recientes de angina No NS/NC

6. AP HTA (buen control <135/80 con factores de riesgo vascular o <140/90 sin ellos)

No tiene HTA HTA conocida HTA no conocida (tras tomas de PA)

- En caso de HTA, grado de control: Bueno (controlada) Malo (no controlada)
- En caso de HTA, tiempo de evolución en años: _____

Tratamiento de la HTA si lo tiene (opción de respuesta múltiple):

IECA Diurético Betabloqueante ARA-2

Inhibidor renina Antagonista del calcio Alfabloqueante

EVALUACIÓN CLÍNICA DE LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER EN EL MOMENTO DEL DIAGNÓSTICO Y SU INFLUENCIA EN EL CURSO DE LA ENFERMEDAD A LOS 18 MESES

Si no conoce su PA:

- Toma número 1: PAS _____ PAD _____
- Toma número 2: PAS _____ PAD _____

7. AP DM

Sí No NS/NC

- Tipo: DM Tipo 1 DM tipo 2
- Tiempo evolución en años: _____
- Control: Bueno Malo Desconocido (Bueno HbA1c<7)
- Tratamiento: Solo dieta ADO Insulina ADO+insulina

8. AP ICTUS

AP de infarto cerebral o hemorragia (ictus) AP de AIT Ninguno NS/NC

9. EJERCICIO FÍSICO

Ejercicio durante más de 30 minutos al día:

- Promedio de días a la semana en el último año (entre 0 y 7): _____
- Intensidad: Más que andar Igual que andar Menos que andar

TRATAMIENTO COMPLETO

- Anticolinesterásicos: Dosis de mantenimiento: _____ mg/día ¿Dosis eficaz?
 - Donepecilo Fecha de inicio: _____ Fecha fin: _____
 - Rivastigmina Fecha de inicio: _____ Fecha fin: _____
 - Galantamina Fecha de inicio: _____ Fecha fin: _____
- Memantina Fecha de inicio: _____ Fecha fin: _____
 - Dosis de mantenimiento: _____ mg/día ¿Dosis eficaz?
- Antidepresivos
- Benzodiazepinas
- Neurolépticos
- Antiepilépticos
- Analgésicos mayores

Incluir toda la medicación que toma:

EVALUACIÓN CLÍNICA DE LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER EN EL MOMENTO DEL DIAGNÓSTICO Y SU INFLUENCIA EN EL CURSO DE LA ENFERMEDAD A LOS 18 MESES

DETECCIÓN DE LA DEMENCIA

- Fecha de los primeros síntomas (mes y año)

1/_____/_____
- Fecha de primera consulta atención primaria (mes y año)

1/_____/_____
- Fecha de primera consulta a neurología (basal) (día, mes y año)
- Retraso en el diagnóstico en meses (primeros síntomas-neurología)
- Motivo por el que no consultan antes
 - Piensan que es normal por la edad
 - Han consultado al médico de familia pero no lo dio importancia
 - No conocen bien los síntomas
 - Otros motivos. Especificar: _____
- Síntomas al inicio

	SI	NO
○ Pérdida de memoria	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
○ Desorientación temporal o espacial	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
○ Trastornos del lenguaje (anomia, disfasia)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
○ Alteraciones de la percepción (agnosias), p. ej. reconocimiento de caras familiares	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
○ Dificultad para tareas familiares (apraxias), p. ej. del vestido, conducción, cocinar	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
○ Alteraciones de conducta o personalidad	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
○ Cambios en el humor (euforia, depresión)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
○ Juicio pobre o reducido (p. ej. saber la ropa que se tiene que poner)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
○ Pérdida de iniciativa	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
○ Alteraciones en el sueño	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
○ Alteraciones en el pensamiento abstracto (resolución de problemas, tareas organizativas)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
- Síntoma principal que motiva la consulta a neurología (único)
 - Pérdida de memoria grave
 - Desorientación grave
 - Síndrome confusional agudo, delirium
 - Alteraciones graves de conducta, agitación, agresividad
 - Alteraciones graves del sueño
 - Alteraciones graves del humor
 - Detección de la demencia de forma ocasional por otro médico
 - Detección de la demencia por parte del neurólogo al consultar por otro motivo
 - Toxicidad de un fármaco
 - Otros. Especificar

EVALUACIÓN CLÍNICA DE LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER EN EL MOMENTO DEL DIAGNÓSTICO Y SU INFLUENCIA EN EL CURSO DE LA ENFERMEDAD A LOS 18 MESES

EVALUACIÓN DE LA PRIMERA VISITA

FECHA

1. INSIGHT

- GRAD
- CIR

2. CAMCOG-R /105

- Orientación /10
- Lenguaje /30
- Memoria /27
- Atención y cálculo /9
- Praxis /12
- Pensamiento abstracto /8
- Percepción /9
- Función ejecutiva: /28 No contribuye a la suma de 105

3. NPI-Q

- Gravedad /36
- Estrés del cuidador /60

4. ZARIT /88

5. RDRS-2 /72

- Vida cotidiana /32
- Incapacidad /28
- Problemas especiales /12

6. GDS /7

7. CDR Total según algoritmo /3

8. CDR-SB /18 Memoria Orientación Juicio Vida Social Hogar Cuidado

9. MNA /30

- Cribaje /14 Normal (≥ 12 en cribado)
- Evaluación /16 Riesgo de malnutrición (17-23.5)
- IMC Malnutrición (< 17)
- IMC estimado hace 3 años Peso estimado hace 3 años

10. MMS: /30 Se extrae del CAMCOG-R

EVALUACIÓN CLÍNICA DE LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER EN EL MOMENTO DEL DIAGNÓSTICO Y SU INFLUENCIA EN EL CURSO DE LA ENFERMEDAD A LOS 18 MESES

RESULTADOS DE PRUEBAS COMPLEMENTARIAS AL INICIO

Fecha de analítica

Sistemático de sangre:

- Hb: _____
- VCM: _____

Bioquímica:

- Glucosa: _____
- Colesterol total: _____
- HDL Colesterol: _____
- LDL Colesterol: _____
- Triglicéridos: _____
- Creatinina: _____
- Calcio _____
- Fosforo _____

Proteínas

- Proteínas totales: _____
- Albúmina: _____
- Prealbúmina: _____
- Transferrina: _____

Vitamina B₁₂: _____**25 OH Vitamina D:** _____**TSH:** _____**Apo E:**

E ____ / E ____

- Homocigótico E4
- Portador heterocigótico E4

EVALUACIÓN CLÍNICA DE LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER EN EL MOMENTO DEL DIAGNÓSTICO Y SU INFLUENCIA EN EL CURSO DE LA ENFERMEDAD A LOS 18 MESES

EVALUACIÓN 18 MESES

FECHA

1. INSIGHT

- GRAD
- CIR

2. CAMCOG-R /105

- Orientación /10
- Lenguaje /30
- Memoria /27
- Atención y cálculo /9
- Praxis /12
- Pensamiento abstracto /8
- Percepción /9
- Función ejecutiva: /28 No contribuye a la suma de 105

3. NPI-Q

- Gravedad /36
- Estrés del cuidador /60

4. ZARIT /88

5. RDRS-2 /72

- Vida cotidiana /32
- Incapacidad /28
- Problemas especiales /12

6. GDS /7

7. CDR Total según algoritmo /3

8. CDR-SB /18 Memoria Orientación Juicio Vida Social Hogar Cuidado

9. MNA /30

- Cribaje /14 Normal (≥ 12 en cribado)
- Evaluación /16 Riesgo de malnutrición (17-23.5)
- IMC Malnutrición (< 17)
- IMC estimado hace 3 años Peso estimado hace 3 años

10. MMS: /30 Se extrae del CAMCOG-R

EVALUACIÓN CLÍNICA DE LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER EN EL MOMENTO DEL DIAGNÓSTICO Y SU INFLUENCIA EN EL CURSO DE LA ENFERMEDAD A LOS 18 MESES

RESULTADOS DE PRUEBAS COMPLEMENTARIAS 18 MESES

Fecha de analítica

Sistemático de sangre:

- Hb: _____
- VCM: _____

Bioquímica:

- Glucosa: _____
- Colesterol total: _____
- HDL Colesterol: _____
- LDL Colesterol: _____
- Triglicéridos: _____
- Creatinina: _____
- Calcio _____
- Fosforo _____

Proteínas

- Proteínas totales: _____
- Albúmina: _____
- Prealbúmina: _____
- Transferrina: _____

Vitamina B₁₂: _____

25 OH Vitamina D: _____

TRATAMIENTO ACTUALIZADO

- Anticolinesterásicos: Dosis de mantenimiento: _____ mg/día ¿Dosis eficaz?
 - Donepecilo Fecha de inicio: _____ Fecha fin: _____
 - Rivastigmina Fecha de inicio: _____ Fecha fin: _____
 - Galantamina Fecha de inicio: _____ Fecha fin: _____
- Memantina Fecha de inicio: _____ Fecha fin: _____
 - Dosis de mantenimiento: _____ mg/día ¿Dosis eficaz?
- Antidepresivos
- Benzodiacepinas
- Neurolépticos
- Antiepilépticos
- Analgésicos mayores

Incluir toda la medicación que toma:

EVALUACIÓN CLÍNICA DE LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER EN EL MOMENTO DEL DIAGNÓSTICO Y SU INFLUENCIA EN EL CURSO DE LA ENFERMEDAD A LOS 18 MESES

MOTIVOS DE PÉRDIDA DEL SEGUIMIENTO

- Exclusión por ausencia de deterioro
 - Exclusión por deterioro cognitivo leve (No cumple Criterios Dubois)
 - Exclusión por otro tipo de demencia
 - Exclusión por pseudodemencia depresiva
 - Exclusión por enfermedad grave (no evaluable)
 - Abandono o pérdida del seguimiento
- Causa _____
- Exitus Causa de exitus _____
 - Otros Especificar _____

Dosis mínimas eficaces

- Donepecilo: 5 mg/día
- Rivastigmina oral: 6 mg/día
- Rivastigmina parche: 4.6 mg/día
- Galantamina: 16 mg/día
- Memantina: 20 mg/día

AYUDA PROFESIONES

Directivos. Dirección de empresas públicas o privadas (independiente del número de asalariados). Jefes de departamento, servicio etc. Puede haber directivos sin apenas estudios (por eso hay que preguntar las dos cosas).

Profesional especializado. Asociadas a titulaciones de 2º y 3º ciclo universitario: físicos, químicos, informáticos, matemáticos, estadísticos, ingenieros, arquitectos, abogados, biólogos, veterinarios, farmacéuticos, jueces, fiscales, procuradores, registradores, notarios, economistas, psicólogos, sociólogos, biólogos, meteorólogos, bibliotecarios y...médicos.

Técnico/diplomado. Asociados a titulaciones de primer ciclo universitario: todas las carreras técnicas de grado medio o "peritos". Ingeniero, arquitecto, informático, ATS, profesores de enseñanza infantil o primaria, contables, graduados sociales, sacerdotes.

Técnicos y profesionales de apoyo. Técnicos de electrónica, mecánica, física, operadores de robot, profesionales de navegación, controladores de tráfico, técnicos de sanidad (laboratorio, rayos, AP), ópticos, fisioterapeutas, logopedas, agentes inmobiliarios, de viaje o de seguros, deportistas, músicos, locutores y...payasos.

Administrativo. Todo lo relacionado con trabajo auxiliar de oficina.

Sector servicios. Trabajadores de los servicios de restauración (cocineros, camareros), cuidadores (auxiliares de enfermería, asistentes a domicilio), azafatas, guías, peluqueros, mayordomos, empleados de funeraria. Incluimos aquí dependientes de comercio aunque en el INE tiene apartado propio.

Seguridad. Aquí se incluyen policías, guardias civiles, bomberos, socorristas, funcionario de prisiones y guardas jurados.

Trabajadores cualificados de agricultura (en el INE incluye también pesca...pero estamos en Castilla). Trabajos que requieren algún tipo de cualificación en agricultura, ganadería, industria agropecuaria o forestal.

Trabajo especializado o cualificado. Hace referencia sobre todo a la construcción (exceptuando operadores de maquinaria con apartado propio). Jefes de obra, de equipo, de taller, enfoscadores, fontaneros, electricistas, pintores, escayolistas, electricistas, barnizadores, cristaleros, carpinteros etc.

Operador de maquinaria fija o móvil. Moldeadores, soldadores, capataces de minería, herreros, buzos, mecánicos de aviones, forjadores, montadores de estructuras metálicas, chapistas, zapateros industria textil... Mecánicos especializados en general. Se incluyen además conductores, maquinistas de tren, taxistas y marineros.

Trabajadores no cualificados y peones. Empleados del hogar, vendedores ambulantes, personal de limpieza, conserjes, ordenanzas, vigilantes (no jurados), mozos, barrenderos y peones de agricultura, pesca, construcción, industrias manufactureras o transportes.

ALGORITMO DE MORRIS (CDR): <http://www.biostat.wustl.edu/~adrc/cdrpgm/index.html>

Anexo 19: Aceptación por el comité ético del HURH



INFORME DEL COMITÉ ÉTICO DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA

D. FLORENTINO PINACHO PELAEZ, Secretario del Comité Ético de Investigación Clínica del Centro Hospitalario: Hospital Universitario "del Río Hortega" de Valladolid,

CERTIFICA:

Que este Comité ha evaluado, en su reunión del día 3 de noviembre de 2009, el Estudio Clínico Titulado: **“Evaluación clínica de la Demencia tipo Alzheimer en el momento del diagnóstico y su influencia en el curso de la enfermedad a los 18 meses”**, y considera que:

Se cumplen los requisitos necesarios de idoneidad del protocolo en relación con los objetivos del estudio y están justificados los riesgos y molestias previsibles para el sujeto.

La capacidad del investigador y los medios disponibles son apropiados para llevar a cabo el estudio.

Y que este Comité acepta que dicho Estudio sea realizado en el Hospital del Río Hortega de Valladolid, como Investigador Principal Dr. Miguel Angel Tola Arribas.

Lo que firmo en Valladolid, a 4 de noviembre de 2009.

Fdo. D. Florentino Pinacho Pelaez
Secretario CEIC



ABREVIATURAS



1-25-D3	1,25 vitamina D
25(OH) D	25 hidroxivitamina D
ADNI	<i>Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative study</i>
ADRDA	<i>Alzheimer's Disease and Related Disorders Association</i>
AGE	<i>Advanced Glycation End products</i>
AIT	Accidente isquémico transitorio
ApoE	Apolipoproteína E
APP	Proteína precursora del péptido Beta-amiloide
ARA II	Antagonistas de los receptores de angiotensina II
Arc	<i>Activity-regulated cytoskeletal gene</i>
Aβ42	Amiloide β 42
Ca	Calcio
CAMCOG	<i>Cambridge Cognitive Examination</i>
CAMDEX	Prueba de exploración Cambridge para la valoración de los trastornos mentales en la vejez
CDR	<i>The Washington University Clinical Dementia Rating</i>
CDR-SOB	<i>CDR sum of boxes</i>
cGMP	Guanosínmonofosfato cíclico
CIR	<i>Clinical Insight Rating scale</i>
Cont	Continua
DCL	Deterioro cognitivo leve
DE	Desviación estándar
DHA	Ácido decosaheptaenoico
DC	Dicotómica
DM	Diabetes mellitus
E	Especificidad
EA	Enfermedad de Alzheimer
EAd	Demencia por EA
EAp	Enfermedad de Alzheimer prodrómica

ERO	Especies reactivas de oxígeno
FA	Fosfatasa alcalina
FCSRT	<i>Cued selective reminding test</i>
FDG	Fluorodesoxiglucosa
GDS	Escala global de deterioro de Reisberg
GGT	Gammaglutamil transferasa
GRAD	<i>Guidelines for the Rating of Awareness Deficits</i>
HbA1C	Hemoglobina glicada
HCM	Hemoglobina corpuscular media
HMGC_oA	Hidroximetilglutaril coenzima A reductasa
HSP	<i>Heat shock proteins, proteínas del shock térmico</i>
HTA	Hipertensión arterial
IAM	Infarto agudo de miocardio
IECA	Inhibidores de la enzima convertasa de angiotensina
IWG	<i>International Working Group, criterios diagnósticos de 2007</i>
IWG-2	<i>International Working Group, criterios diagnósticos de 2014</i>
LCR	Líquido cefalorraquídeo
MeDi	Dieta mediterránea
MMSE	<i>Mini Mental State Examination</i>
NIA-AA	<i>National Institut on Aging-Alzheimer's Association</i>
NINCDS	<i>National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke</i>
NMDA	N-metil-D-aspartato
NO	Óxido nítrico
NOS	Óxido nítrico sintetasa
NPI	<i>NeuropsychiatricInventory</i>
NPI-Q	<i>Neuropsychiatric Inventory Questionnaire</i>

Ord	Ordinal
P	Fósforo
PDE	Fosfodiesterasa
PET	Tomografía por emisión de positrones
PET-FDG	PET con fluorodesoxiglucosa
PiB	Compuesto Pittsburg
Pol	Política
PSEN 1	Presenilina 1
PSEN 2	Presenilina 2
PRNP	Proteína priónica
p-tau	Proteína tau fosforilada
PUFA	Ácidos grasos poliinsaturados
RDRS-2	Escala de Evaluación Rápida de la Discapacidad-2
RM	Resonancia magnética
S	Sensibilidad
TA	Tensión arterial
TAD	Tensión arterial sistólica
TAS	Tensión arterial sistólica
TSH	Hormona estimulante del tiroides
t-tau	Proteína tau total
UBE	Unidad de medida estándar definida por la OMS
VCM	Volumen corpuscular medio
VIH	Virus de la inmunodeficiencia humana
VSG	Velocidad de sedimentación globular
βA	Betaamiloide



BIBLIOGRAFÍA



1. Alberca R, López-Pousa S. *Enfermedad de Alzheimer y otras Demencias* 2011.
2. Kern A, Behl C. The unsolved relationship of brain aging and late-onset Alzheimer disease. *Biochimica et biophysica acta*. Oct 2009;1790(10):1124-1132.
3. de Oliveira DM, Ferreira Lima RM, El-Bacha RS. Brain rust: recent discoveries on the role of oxidative stress in neurodegenerative diseases. *Nutritional neuroscience*. May 2012;15(3):94-102.
4. Armanios M. Telomeres and age-related disease: how telomere biology informs clinical paradigms. *The Journal of clinical investigation*. Mar 1 2013;123(3):996-1002.
5. Mohsenzadegan M, Mirshafiey A. The immunopathogenic role of reactive oxygen species in Alzheimer disease. *Iranian journal of allergy, asthma, and immunology*. Sep 2012;11(3):203-216.
6. Calabrese V, Cornelius C, Cuzzocrea S, Iavicoli I, Rizzarelli E, Calabrese EJ. Hormesis, cellular stress response and vitagenes as critical determinants in aging and longevity. *Molecular aspects of medicine*. Aug 2011;32(4-6):279-304.
7. Rathod P, Hemnani T, Parihar MS. Dietary restriction lowers endogenous levels of oxidative stress in different brain regions of adult mice. *Cellular and molecular biology (Noisy-le-Grand, France)*. 2011;57 Suppl:O11575-1580.
8. Uysal N, Tugyan K, Aksu I, et al. Age-related changes in apoptosis in rat hippocampus induced by oxidative stress. *Biotechnic & histochemistry : official publication of the Biological Stain Commission*. Feb 2012;87(2):98-104.
9. Aubert G, Lansdorp PM. Telomeres and aging. *Physiological reviews*. Apr 2008;88(2):557-579.
10. McClintock B. The Behavior in Successive Nuclear Divisions of a Chromosome Broken at Meiosis. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. Aug 1939;25(8):405-416.
11. Miguel Foronda LED, María A. Blasco. Importancia de los telómeros y la telomerasa en cáncer, envejecimiento y medicina regenerativa. *Asociación española de científicos*. 2013.
12. Jenkins EC, Ye L, Velinov M, et al. Mild cognitive impairment identified in older individuals with Down syndrome by reduced telomere signal numbers and shorter telomeres measured in microns. *American journal of medical genetics. Part B, Neuropsychiatric genetics : the official publication of the International Society of Psychiatric Genetics*. Jul 2012;159b(5):598-604.
13. Paul V, Ekambaram P. Involvement of nitric oxide in learning & memory processes. *The Indian journal of medical research*. May 2011;133:471-478.
14. Shankar SK. Biology of aging brain. *Indian journal of pathology & microbiology*. Oct-Dec 2010;53(4):595-604.
15. Lanahan A, Worley P. Immediate-early genes and synaptic function. *Neurobiology of learning and memory*. Jul-Sep 1998;70(1-2):37-43.
16. Perez-Cadahia B, Drobic B, Davie JR. Activation and function of immediate-early genes in the nervous system. *Biochemistry and cell biology = Biochimie et biologie cellulaire*. Feb 2011;89(1):61-73.
17. Inelmen EM, Sergi G, Coin A, Girardi A, Manzato E. An open-ended question: Alzheimer's disease and involuntary weight loss: which comes first? *Aging clinical and experimental research*. Jun 2010;22(3):192-197.
18. Gillette-Guyonnet S, Nourhashemi F, Andrieu S, et al. Weight loss in Alzheimer disease. *The American journal of clinical nutrition*. Feb 2000;71(2):637s-642s.
19. White H, Pieper C, Schmader K, Fillenbaum G. Weight change in Alzheimer's disease. *Journal of the American Geriatrics Society*. Mar 1996;44(3):265-272.

20. Barrett-Connor E, Edelstein S, Corey-Bloom J, Wiederholt W. Weight loss precedes dementia in community-dwelling older adults. *The journal of nutrition, health & aging*. 1998;2(2):113-114.
21. McKhann G, Drachman D, Folstein M, Katzman R, Price D, Stadlan EM. Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: report of the NINCDS-ADRDA Work Group under the auspices of Department of Health and Human Services Task Force on Alzheimer's Disease. *Neurology*. Jul 1984;34(7):939-944.
22. Morgan DB, Hullin RP. The body composition of the chronic mentally ill. *Human nutrition. Clinical nutrition*. 1982;36(6):439-448.
23. Du W, DiLuca C, Growdon JH. Weight loss in Alzheimer's disease. *Journal of geriatric psychiatry and neurology*. Jan-Mar 1993;6(1):34-38.
24. White H, Pieper C, Schmader K, Fillenbaum G. A longitudinal analysis of weight change in Alzheimer's disease. *Journal of the American Geriatrics Society*. Apr 1997;45(4):531-532.
25. Cronin-Stubbs D, Beckett LA, Scherr PA, et al. Weight loss in people with Alzheimer's disease: a prospective population based analysis. *BMJ (Clinical research ed.)*. Jan 18 1997;314(7075):178-179.
26. White H, Pieper C, Schmader K. The association of weight change in Alzheimer's disease with severity of disease and mortality: a longitudinal analysis. *Journal of the American Geriatrics Society*. Oct 1998;46(10):1223-1227.
27. Stewart R, Masaki K, Xue QL, et al. A 32-year prospective study of change in body weight and incident dementia: the Honolulu-Asia Aging Study. *Archives of neurology*. Jan 2005;62(1):55-60.
28. Berlinger WG, Potter JF. Low Body Mass Index in demented outpatients. *Journal of the American Geriatrics Society*. Oct 1991;39(10):973-978.
29. Wolf-Klein GP, Silverstone FA, Levy AP. Nutritional patterns and weight change in Alzheimer patients. *International psychogeriatrics / IPA*. Summer 1992;4(1):103-118.
30. Wang PN, Yang CL, Lin KN, Chen WT, Chwang LC, Liu HC. Weight loss, nutritional status and physical activity in patients with Alzheimer's disease. A controlled study. *Journal of neurology*. Mar 2004;251(3):314-320.
31. Buchman AS, Wilson RS, Bienias JL, Shah RC, Evans DA, Bennett DA. Change in body mass index and risk of incident Alzheimer disease. *Neurology*. Sep 27 2005;65(6):892-897.
32. Emmerzaal TL, Kiliaan AJ, Gustafson DR. 2003-2013: a decade of body mass index, Alzheimer's disease, and dementia. *Journal of Alzheimer's disease : JAD*. 2015;43(3):739-755.
33. Gustafson DR, Backman K, Joas E, et al. 37 years of body mass index and dementia: observations from the prospective population study of women in Gothenburg, Sweden. *Journal of Alzheimer's disease : JAD*. 2012;28(1):163-171.
34. Gustafson DR, Luchsinger JA. High adiposity: risk factor for dementia and Alzheimer's disease? *Alzheimer's research & therapy*. 2013;5(6):57.
35. Qizilbash N, Gregson J, Johnson ME, et al. BMI and risk of dementia in two million people over two decades: a retrospective cohort study. *The lancet. Diabetes & endocrinology*. Jun 2015;3(6):431-436.
36. Whitmer RA, Gunderson EP, Barrett-Connor E, Quesenberry CP, Jr., Yaffe K. Obesity in middle age and future risk of dementia: a 27 year longitudinal population based study. *BMJ (Clinical research ed.)*. Jun 11 2005;330(7504):1360.
37. Kiliaan AJ, Arnoldussen IA, Gustafson DR. Adipokines: a link between obesity and dementia? *Lancet neurology*. Sep 2014;13(9):913-923.
38. Besser LM, Gill DP, Monsell SE, et al. Body mass index, weight change, and clinical

- progression in mild cognitive impairment and Alzheimer disease. *Alzheimer disease and associated disorders*. Jan-Mar 2014;28(1):36-43.
39. Gu Y, Scarmeas N, Cosentino S, et al. Change in body mass index before and after Alzheimer's disease onset. *Current Alzheimer research*. May 2014;11(4):349-356.
 40. Cronk BB, Johnson DK, Burns JM. Body mass index and cognitive decline in mild cognitive impairment. *Alzheimer disease and associated disorders*. Apr-Jun 2010;24(2):126-130.
 41. Mahley RW, Weisgraber KH, Huang Y. Apolipoprotein E4: a causative factor and therapeutic target in neuropathology, including Alzheimer's disease. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. Apr 11 2006;103(15):5644-5651.
 42. Sing CF, Davignon J. Role of the apolipoprotein E polymorphism in determining normal plasma lipid and lipoprotein variation. *American journal of human genetics*. Mar 1985;37(2):268-285.
 43. Gustafson DR. Adiposity hormones and dementia. *Journal of the neurological sciences*. Dec 15 2010;299(1-2):30-34.
 44. Fantuzzi G. Adipose tissue, adipokines, and inflammation. *The Journal of allergy and clinical immunology*. May 2005;115(5):911-919; quiz 920.
 45. Sandman PO, Adolfsson R, Nygren C, Hallmans G, Winblad B. Nutritional status and dietary intake in institutionalized patients with Alzheimer's disease and multiinfarct dementia. *Journal of the American Geriatrics Society*. Jan 1987;35(1):31-38.
 46. Roque M, Salva A, Vellas B. Malnutrition in community-dwelling adults with dementia (NutriAlz Trial). *The journal of nutrition, health & aging*. Apr 2013;17(4):295-299.
 47. Shinagawa S, Adachi H, Toyota Y, et al. Characteristics of eating and swallowing problems in patients who have dementia with Lewy bodies. *International psychogeriatrics / IPA*. Jun 2009;21(3):520-525.
 48. Guigoz Y. The Mini Nutritional Assessment (MNA) review of the literature--What does it tell us? *The journal of nutrition, health & aging*. Nov-Dec 2006;10(6):466-485; discussion 485-467.
 49. Vellas B, Villars H, Abellan G, et al. Overview of the MNA--Its history and challenges. *The journal of nutrition, health & aging*. Nov-Dec 2006;10(6):456-463; discussion 463-455.
 50. Gianluca I, Mario B, Nicoletta AR, Giovanni Carlo I, Francesca G, Massimiliano M. Malnutrition in patients with dementia. *Journal of the American Geriatrics Society*. Apr 2011;59(4):774-775.
 51. Kaiser MJ, Bauer JM, Ramsch C, et al. Frequency of malnutrition in older adults: a multinational perspective using the mini nutritional assessment. *Journal of the American Geriatrics Society*. Sep 2010;58(9):1734-1738.
 52. Vellas B, Guigoz Y, Garry PJ, et al. The Mini Nutritional Assessment (MNA) and its use in grading the nutritional state of elderly patients. *Nutrition*. Feb 1999;15(2):116-122.
 53. Bleda MJ, Bolibar I, Pares R, Salva A. Reliability of the mini nutritional assessment (MNA) in institutionalized elderly people. *The journal of nutrition, health & aging*. 2002;6(2):134-137.
 54. Gazzotti C, Albert A, Pepinster A, Petermans J. Clinical usefulness of the mini nutritional assessment (MNA) scale in geriatric medicine. *The journal of nutrition, health & aging*. 2000;4(3):176-181.
 55. Ousset PJ, Nourhashemi F, Reynish E, Vellas B. Nutritional status is associated with disease progression in very mild Alzheimer disease. *Alzheimer disease and associated disorders*. Jan-Mar 2008;22(1):66-71.
 56. von Arnim CA, Gola U, Biesalski HK. More than the sum of its parts? Nutrition in

- Alzheimer's disease. *Nutrition*. Jul-Aug 2010;26(7-8):694-700.
57. Kaiser MJ, Bauer JM, Ramsch C, et al. Validation of the Mini Nutritional Assessment short-form (MNA-SF): a practical tool for identification of nutritional status. *The journal of nutrition, health & aging*. Nov 2009;13(9):782-788.
 58. Rubenstein LZ, Harker JO, Salva A, Guigoz Y, Vellas B. Screening for undernutrition in geriatric practice: developing the short-form mini-nutritional assessment (MNA-SF). *The journals of gerontology. Series A, Biological sciences and medical sciences*. Jun 2001;56(6):M366-372.
 59. Droogsma E, van Asselt DZ, Scholzel-Dorenbos CJ, van Steijn JH, van Walderveen PE, van der Hooft CS. Nutritional status of community-dwelling elderly with newly diagnosed Alzheimer's disease: prevalence of malnutrition and the relation of various factors to nutritional status. *The journal of nutrition, health & aging*. Jul 2013;17(7):606-610.
 60. Beck AM, Ovesen L. At which body mass index and degree of weight loss should hospitalized elderly patients be considered at nutritional risk? *Clinical nutrition (Edinburgh, Scotland)*. Oct 1998;17(5):195-198.
 61. Cuervo M, Garcia A, Ansorena D, et al. Nutritional assessment interpretation on 22,007 Spanish community-dwelling elders through the Mini Nutritional Assessment test. *Public health nutrition*. Jan 2009;12(1):82-90.
 62. Tur JA, Colomer M, Monino M, Bonnin T, Llompарт I, Pons A. Dietary intake and nutritional risk among free-living elderly people in Palma de Mallorca. *The journal of nutrition, health & aging*. Nov-Dec 2005;9(6):390-396.
 63. Morillas J, Garcia-Talavera N, Martin-Pozuelo G, Reina AB, Zafrilla P. [Detection of hyponutrition risk in non-institutionalised elderly]. *Nutricion hospitalaria*. Nov-Dec 2006;21(6):650-656.
 64. Magri F, Borza A, del Vecchio S, et al. Nutritional assessment of demented patients: a descriptive study. *Aging clinical and experimental research*. Apr 2003;15(2):148-153.
 65. Riviere S, Gillette-Guyonnet S, Voisin T, et al. A nutritional education program could prevent weight loss and slow cognitive decline in Alzheimer's disease. *The journal of nutrition, health & aging*. 2001;5(4):295-299.
 66. Andrieu S, Reynish W, Nourhashemi F, et al. Nutritional risk factors for institutional placement in Alzheimer's disease after one year follow-up. *The journal of nutrition, health & aging*. 2001;5(2):113-117.
 67. Benoit M, Staccini P, Brocker P, et al. [Behavioral and psychologic symptoms in Alzheimer's disease: results of the REAL.FR study]. *La Revue de medecine interne / fondee ... par la Societe nationale francaise de medecine interne*. Oct 2003;24 Suppl 3:319s-324s.
 68. Nourhashemi F, Amouyal-Barkate K, Gillette-Guyonnet S, Cantet C, Vellas B. Living alone with Alzheimer's disease: cross-sectional and longitudinal analysis in the REAL. FR Study. *The journal of nutrition, health & aging*. 2005;9(2):117-120.
 69. Vellas B, Lauque S, Gillette-Guyonnet S, et al. Impact of nutritional status on the evolution of Alzheimer's disease and on response to acetylcholinesterase inhibitor treatment. *The journal of nutrition, health & aging*. 2005;9(2):75-80.
 70. Gillioz AS, Villars H, Voisin T, et al. Spared and impaired abilities in community-dwelling patients entering the severe stage of Alzheimer's disease. *Dementia and geriatric cognitive disorders*. 2009;28(5):427-432.
 71. Guerin O, Soto ME, Brocker P, Robert PH, Benoit M, Vellas B. Nutritional status assessment during Alzheimer's disease: results after one year (the REAL French Study Group). *The journal of nutrition, health & aging*. 2005;9(2):81-84.
 72. Spaccavento S, Del Prete M, Craca A, Fiore P. Influence of nutritional status on cognitive,

- functional and neuropsychiatric deficits in Alzheimer's disease. *Archives of gerontology and geriatrics*. May-Jun 2009;48(3):356-360.
73. Guerin O, Andrieu S, Schneider SM, et al. Different modes of weight loss in Alzheimer disease: a prospective study of 395 patients. *The American journal of clinical nutrition*. Aug 2005;82(2):435-441.
 74. Rodriguez-Tadeo A, Wall-Medrano A, Gaytan-Vidana ME, Campos A, Ornelas-Contreras M, Novelo-Huerta HI. Malnutrition risk factors among the elderly from the US-Mexico border: the "one thousand" study. *The journal of nutrition, health & aging*. May 2012;16(5):426-431.
 75. Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. "Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *Journal of psychiatric research*. Nov 1975;12(3):189-198.
 76. Nykanen I, Lonnroos E, Kautiainen H, Sulkava R, Hartikainen S. Nutritional screening in a population-based cohort of community-dwelling older people. *European journal of public health*. Jun 2013;23(3):405-409.
 77. Lee KS, Cheong HK, Eom JS, Jung HS, Oh BH, Hong CH. Cognitive decline is associated with nutritional risk in subjects with small head circumference (HC). *Archives of gerontology and geriatrics*. Jul-Aug 2010;51(1):105-109.
 78. Soto ME, Secher M, Gillette-Guyonnet S, et al. Weight loss and rapid cognitive decline in community-dwelling patients with Alzheimer's disease. *Journal of Alzheimer's disease : JAD*. 2012;28(3):647-654.
 79. Vidoni ED, Honea RA, Burns JM. Neural correlates of impaired functional independence in early Alzheimer's disease. *Journal of Alzheimer's disease : JAD*. 2010;19(2):517-527.
 80. Kamphuis PJ, Verhey FR, Olde Rikkert MG, Twisk JW, Swinkels SH, Scheltens P. Effect of a medical food on body mass index and activities of daily living in patients with Alzheimer's disease: secondary analyses from a randomized, controlled trial. *The journal of nutrition, health & aging*. Aug 2011;15(8):672-676.
 81. Cahn-Weiner DA, Farias ST, Julian L, et al. Cognitive and neuroimaging predictors of instrumental activities of daily living. *Journal of the International Neuropsychological Society : JINS*. Sep 2007;13(5):747-757.
 82. Glosser G, Gallo J, Duda N, de Vries JJ, Clark CM, Grossman M. Visual perceptual functions predict instrumental activities of daily living in patients with dementia. *Neuropsychiatry, neuropsychology, and behavioral neurology*. Sep 2002;15(3):198-206.
 83. Isaia G, Mondino S, Germinara C, et al. Malnutrition in an elderly demented population living at home. *Archives of gerontology and geriatrics*. Nov-Dec 2011;53(3):249-251.
 84. White HK, McConnell ES, Bales CW, Kuchibhatla M. A 6-month observational study of the relationship between weight loss and behavioral symptoms in institutionalized Alzheimer's disease subjects. *Journal of the American Medical Directors Association*. Mar-Apr 2004;5(2):89-97.
 85. al MMe. Adaptación para nuestro medio de la Escala de Sobrecarga del Cuidador (Caregiver Burden Interview) de Zarit. *Revista de Gerontología*. 1996;6:338-346.
 86. Zarit SH, Reever KE, Bach-Peterson J. Relatives of the impaired elderly: correlates of feelings of burden. *The Gerontologist*. Dec 1980;20(6):649-655.
 87. Gort AM, Mingot M, Gomez X, et al. Use of the Zarit scale for assessing caregiver burden and collapse in caregiving at home in dementias. *International journal of geriatric psychiatry*. Oct 2007;22(10):957-962.
 88. Gillette-Guyonnet S, Nourhashemi F, Andrieu S, et al. The REAL.FR research program on Alzheimer's disease and its management: methods and preliminary results. *The journal of nutrition, health & aging*. 2003;7(2):91-96.
 89. Barberger-Gateau P, Raffaitin C, Letenneur L, et al. Dietary patterns and risk of dementia:

- the Three-City cohort study. *Neurology*. Nov 13 2007;69(20):1921-1930.
90. Scarmeas N, Stern Y, Mayeux R, Manly JJ, Schupf N, Luchsinger JA. Mediterranean diet and mild cognitive impairment. *Archives of neurology*. Feb 2009;66(2):216-225.
 91. Scarmeas N, Luchsinger JA, Mayeux R, Stern Y. Mediterranean diet and Alzheimer disease mortality. *Neurology*. Sep 11 2007;69(11):1084-1093.
 92. Eskelinen MH, Ngandu T, Helkala EL, et al. Fat intake at midlife and cognitive impairment later in life: a population-based CAIDE study. *International journal of geriatric psychiatry*. Jul 2008;23(7):741-747.
 93. Devore EE, Stampfer MJ, Breteler MM, et al. Dietary fat intake and cognitive decline in women with type 2 diabetes. *Diabetes care*. Apr 2009;32(4):635-640.
 94. Clark TA, Lee HP, Rolston RK, et al. Oxidative Stress and its Implications for Future Treatments and Management of Alzheimer Disease. *International journal of biomedical science : IJBS*. Sep 2010;6(3):225-227.
 95. Nunomura A, Perry G, Pappolla MA, et al. Neuronal oxidative stress precedes amyloid-beta deposition in Down syndrome. *Journal of neuropathology and experimental neurology*. Nov 2000;59(11):1011-1017.
 96. Podolecki T, Podolecki A, Hrycek A. Fibromyalgia: pathogenetic, diagnostic and therapeutic concerns. *Polskie Archiwum Medycyny Wewnętrznej*. Mar 2009;119(3):157-161.
 97. Reddy PH, Beal MF. Amyloid beta, mitochondrial dysfunction and synaptic damage: implications for cognitive decline in aging and Alzheimer's disease. *Trends in molecular medicine*. Feb 2008;14(2):45-53.
 98. Tamagno E, Bardini P, Obbili A, et al. Oxidative stress increases expression and activity of BACE in NT2 neurons. *Neurobiology of disease*. Aug 2002;10(3):279-288.
 99. Sutherland GT, Chami B, Youssef P, Witting PK. Oxidative stress in Alzheimer's disease: Primary villain or physiological by-product? *Redox report : communications in free radical research*. 2013;18(4):134-141.
 100. Zhu X, Lee HG, Casadesus G, et al. Oxidative imbalance in Alzheimer's disease. *Molecular neurobiology*. 2005;31(1-3):205-217.
 101. Cao C, Cirrito JR, Lin X, et al. Caffeine suppresses amyloid-beta levels in plasma and brain of Alzheimer's disease transgenic mice. *Journal of Alzheimer's disease : JAD*. 2009;17(3):681-697.
 102. Shukitt-Hale B, Kalt W, Carey AN, Vinqvist-Tymchuk M, McDonald J, Joseph JA. Plum juice, but not dried plum powder, is effective in mitigating cognitive deficits in aged rats. *Nutrition*. May 2009;25(5):567-573.
 103. Karuppagounder SS, Pinto JT, Xu H, Chen HL, Beal MF, Gibson GE. Dietary supplementation with resveratrol reduces plaque pathology in a transgenic model of Alzheimer's disease. *Neurochemistry international*. Feb 2009;54(2):111-118.
 104. Luo Y, Smith JV, Paramasivam V, et al. Inhibition of amyloid-beta aggregation and caspase-3 activation by the Ginkgo biloba extract EGb761. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. Sep 17 2002;99(19):12197-12202.
 105. Kamat CD, Gadal S, Mhatre M, Williamson KS, Pye QN, Hensley K. Antioxidants in central nervous system diseases: preclinical promise and translational challenges. *Journal of Alzheimer's disease : JAD*. Nov 2008;15(3):473-493.
 106. Kang JH, Cook NR, Manson JE, Buring JE, Albert CM, Grodstein F. Vitamin E, vitamin C, beta carotene, and cognitive function among women with or at risk of cardiovascular disease: The Women's Antioxidant and Cardiovascular Study. *Circulation*. Jun 2 2009;119(21):2772-2780.
 107. Petersen RC, Thomas RG, Grundman M, et al. Vitamin E and donepezil for the treatment of mild cognitive impairment. *The New England journal of medicine*. Jun 9

- 2005;352(23):2379-2388.
108. DeKosky ST, Williamson JD, Fitzpatrick AL, et al. Ginkgo biloba for prevention of dementia: a randomized controlled trial. *JAMA : the journal of the American Medical Association*. Nov 19 2008;300(19):2253-2262.
 109. Crichton GE, Bryan J, Murphy KJ. Dietary antioxidants, cognitive function and dementia-a systematic review. *Plant foods for human nutrition (Dordrecht, Netherlands)*. Sep 2013;68(3):279-292.
 110. Otaegui-Arrazola A, Amiano P, Elbusto A, Urdaneta E, Martinez-Lage P. Diet, cognition, and Alzheimer's disease: food for thought. *European journal of nutrition*. Feb 2014;53(1):1-23.
 111. Farina N, Isaac MG, Clark AR, Rusted J, Tabet N. Vitamin E for Alzheimer's dementia and mild cognitive impairment. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2012;11:Cd002854.
 112. Yu JT, Tan L. The role of clusterin in Alzheimer's disease: pathways, pathogenesis, and therapy. *Molecular neurobiology*. Apr 2012;45(2):314-326.
 113. Luchsinger JA, Mayeux R. Dietary factors and Alzheimer's disease. *The Lancet Neurology*. 2004;3(10):579-587.
 114. Hu FB, Willett WC. Optimal diets for prevention of coronary heart disease. *JAMA : the journal of the American Medical Association*. Nov 27 2002;288(20):2569-2578.
 115. Bray GA, Lovejoy JC, Smith SR, et al. The influence of different fats and fatty acids on obesity, insulin resistance and inflammation. *The Journal of nutrition*. Sep 2002;132(9):2488-2491.
 116. Luchsinger JA, Tang MX, Shea S, Mayeux R. Hyperinsulinemia and risk of Alzheimer disease. *Neurology*. Oct 12 2004;63(7):1187-1192.
 117. Hardy JA, Higgins GA. Alzheimer's disease: the amyloid cascade hypothesis. *Science (New York, N.Y.)*. Apr 10 1992;256(5054):184-185.
 118. Sparks DL, Martins R, Martin T. Cholesterol and cognition: rationale for the AD cholesterol-lowering treatment trial and sex-related Differences in beta-amyloid accumulation in the brains of spontaneously hypercholesterolemic Watanabe rabbits. *Annals of the New York Academy of Sciences*. Nov 2002;977:356-366.
 119. Jick H, Zornberg GL, Jick SS, Seshadri S, Drachman DA. Statins and the risk of dementia. *Lancet*. Nov 11 2000;356(9242):1627-1631.
 120. Berglund L. The APOE gene and diets--food (and drink) for thought. *The American journal of clinical nutrition*. Apr 2001;73(4):669-670.
 121. Petot GJ, Traore F, Debanne SM, Lerner AJ, Smyth KA, Friedland RP. Interactions of apolipoprotein E genotype and dietary fat intake of healthy older persons during mid-adult life. *Metabolism: clinical and experimental*. Mar 2003;52(3):279-281.
 122. Barberger-Gateau P, Letenneur L, Deschamps V, Peres K, Dartigues JF, Renaud S. Fish, meat, and risk of dementia: cohort study. *BMJ (Clinical research ed.)*. Oct 26 2002;325(7370):932-933.
 123. Kalmijn S, Feskens EJ, Launer LJ, Kromhout D. Polyunsaturated fatty acids, antioxidants, and cognitive function in very old men. *American journal of epidemiology*. Jan 1 1997;145(1):33-41.
 124. Kalmijn S, Launer LJ, Ott A, Witteman JC, Hofman A, Breteler MM. Dietary fat intake and the risk of incident dementia in the Rotterdam Study. *Annals of neurology*. Nov 1997;42(5):776-782.
 125. Morris MC, Evans DA, Bienias JL, et al. Consumption of fish and n-3 fatty acids and risk of incident Alzheimer disease. *Archives of neurology*. Jul 2003;60(7):940-946.
 126. Hamilton L, Greiner R, Salem N, Jr., Kim HY. n-3 fatty acid deficiency decreases phosphatidylserine accumulation selectively in neuronal tissues. *Lipids*. Aug

- 2000;35(8):863-869.
127. Suzuki H, Park SJ, Tamura M, Ando S. Effect of the long-term feeding of dietary lipids on the learning ability, fatty acid composition of brain stem phospholipids and synaptic membrane fluidity in adult mice: a comparison of sardine oil diet with palm oil diet. *Mechanisms of ageing and development*. Mar 16 1998;101(1-2):119-128.
 128. McGahon BM, Martin DS, Horrobin DF, Lynch MA. Age-related changes in synaptic function: analysis of the effect of dietary supplementation with omega-3 fatty acids. *Neuroscience*. 1999;94(1):305-314.
 129. Hossain MS, Hashimoto M, Masumura S. Influence of docosahexaenoic acid on cerebral lipid peroxide level in aged rats with and without hypercholesterolemia. *Neuroscience letters*. Mar 20 1998;244(3):157-160.
 130. Lim S, Suzuki H. Changes in maze behavior of mice occur after sufficient accumulation of docosahexaenoic acid in brain. *The Journal of nutrition*. Feb 2001;131(2):319-324.
 131. Guan JZ, Guan WP, Maeda T, Makino N. Effect of vitamin E administration on the elevated oxygen stress and the telomeric and subtelomeric status in Alzheimer's disease. *Gerontology*. 2012;58(1):62-69.
 132. Devore EE, Grodstein F, van Rooij FJ, et al. Dietary intake of fish and omega-3 fatty acids in relation to long-term dementia risk. *The American journal of clinical nutrition*. Jul 2009;90(1):170-176.
 133. Irving GF, Freund-Levi Y, Eriksdotter-Jonhagen M, et al. Omega-3 fatty acid supplementation effects on weight and appetite in patients with Alzheimer's disease: the omega-3 Alzheimer's disease study. *Journal of the American Geriatrics Society*. Jan 2009;57(1):11-17.
 134. Goldberg IJ, Mosca L, Piano MR, Fisher EA. AHA Science Advisory: Wine and your heart: a science advisory for healthcare professionals from the Nutrition Committee, Council on Epidemiology and Prevention, and Council on Cardiovascular Nursing of the American Heart Association. *Circulation*. Jan 23 2001;103(3):472-475.
 135. Resnick B, Junlapeeya P. Falls in a community of older adults: findings and implications for practice. *Applied nursing research : ANR*. May 2004;17(2):81-91.
 136. Eyles DW, Smith S, Kinobe R, Hewison M, McGrath JJ. Distribution of the vitamin D receptor and 1 alpha-hydroxylase in human brain. *Journal of chemical neuroanatomy*. Jan 2005;29(1):21-30.
 137. Annweiler C, Montero-Odasso M, Hachinski V, Seshadri S, Bartha R, Beauchet O. Vitamin D concentration and lateral cerebral ventricle volume in older adults. *Molecular nutrition & food research*. Feb 2013;57(2):267-276.
 138. Mizwicki MT, Menegaz D, Zhang J, et al. Genomic and nongenomic signaling induced by 1alpha,25(OH)2-vitamin D3 promotes the recovery of amyloid-beta phagocytosis by Alzheimer's disease macrophages. *Journal of Alzheimer's disease : JAD*. 2012;29(1):51-62.
 139. Dursun E, Gezen-Ak D, Yilmazer S. A novel perspective for Alzheimer's disease: vitamin D receptor suppression by amyloid-beta and preventing the amyloid-beta induced alterations by vitamin D in cortical neurons. *Journal of Alzheimer's disease : JAD*. 2011;23(2):207-219.
 140. Masoumi A, Goldenson B, Ghirmai S, et al. 1alpha,25-dihydroxyvitamin D3 interacts with curcuminoids to stimulate amyloid-beta clearance by macrophages of Alzheimer's disease patients. *Journal of Alzheimer's disease : JAD*. 2009;17(3):703-717.
 141. Littlejohns TJ, Henley WE, Lang IA, et al. Vitamin D and the risk of dementia and Alzheimer disease. *Neurology*. Aug 6 2014.
 142. Wang L, Song Y, Manson JE, et al. Circulating 25-hydroxy-vitamin D and risk of cardiovascular disease: a meta-analysis of prospective studies. *Circulation*.

- Cardiovascular quality and outcomes.* Nov 2012;5(6):819-829.
143. Brondum-Jacobsen P, Nordestgaard BG, Schnohr P, Benn M. 25-hydroxyvitamin D and symptomatic ischemic stroke: an original study and meta-analysis. *Annals of neurology.* Jan 2013;73(1):38-47.
 144. Buell JS, Dawson-Hughes B, Scott TM, et al. 25-Hydroxyvitamin D, dementia, and cerebrovascular pathology in elders receiving home services. *Neurology.* Jan 5 2010;74(1):18-26.
 145. Annweiler C, Schott AM, Allali G, et al. Association of vitamin D deficiency with cognitive impairment in older women: cross-sectional study. *Neurology.* Jan 5 2010;74(1):27-32.
 146. Oudshoorn C, Mattace-Raso FU, van der Velde N, Colin EM, van der Cammen TJ. Higher serum vitamin D3 levels are associated with better cognitive test performance in patients with Alzheimer's disease. *Dementia and geriatric cognitive disorders.* 2008;25(6):539-543.
 147. Llewellyn DJ, Lang IA, Langa KM, et al. Vitamin D and risk of cognitive decline in elderly persons. *Archives of internal medicine.* Jul 12 2010;170(13):1135-1141.
 148. Llewellyn DJ, Langa KM, Lang IA. Serum 25-hydroxyvitamin D concentration and cognitive impairment. *Journal of geriatric psychiatry and neurology.* Sep 2009;22(3):188-195.
 149. Buell JS, Scott TM, Dawson-Hughes B, et al. Vitamin D is associated with cognitive function in elders receiving home health services. *The journals of gerontology. Series A, Biological sciences and medical sciences.* Aug 2009;64(8):888-895.
 150. Slinin Y, Paudel ML, Taylor BC, et al. 25-Hydroxyvitamin D levels and cognitive performance and decline in elderly men. *Neurology.* Jan 5 2010;74(1):33-41.
 151. Corless D, Dawson E, Fraser F, et al. Do vitamin D supplements improve the physical capabilities of elderly hospital patients? *Age and ageing.* Mar 1985;14(2):76-84.
 152. Chandra RK. Effect of vitamin and trace-element supplementation on cognitive function in elderly subjects. *Nutrition.* Sep 2001;17(9):709-712.
 153. Manders M, De Groot LC, Hoefnagels WH, et al. The effect of a nutrient dense drink on mental and physical function in institutionalized elderly people. *The journal of nutrition, health & aging.* Nov 2009;13(9):760-767.
 154. Sato Y, Honda Y, Hayashida N, Iwamoto J, Kanoko T, Satoh K. Vitamin K deficiency and osteopenia in elderly women with Alzheimer's disease. *Archives of physical medicine and rehabilitation.* Mar 2005;86(3):576-581.
 155. Chrysohoou C, Panagiotakos DB, Pitsavos C, Das UN, Stefanadis C. Adherence to the Mediterranean diet attenuates inflammation and coagulation process in healthy adults: The ATTICA Study. *Journal of the American College of Cardiology.* Jul 7 2004;44(1):152-158.
 156. Singh RB, Dubnov G, Niaz MA, et al. Effect of an Indo-Mediterranean diet on progression of coronary artery disease in high risk patients (Indo-Mediterranean Diet Heart Study): a randomised single-blind trial. *Lancet.* Nov 9 2002;360(9344):1455-1461.
 157. Esposito K, Marfella R, Ciotola M, et al. Effect of a mediterranean-style diet on endothelial dysfunction and markers of vascular inflammation in the metabolic syndrome: a randomized trial. *JAMA : the journal of the American Medical Association.* Sep 22 2004;292(12):1440-1446.
 158. Psaltopoulou T, Naska A, Orfanos P, Trichopoulos D, Mountokalakis T, Trichopoulou A. Olive oil, the Mediterranean diet, and arterial blood pressure: the Greek European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC) study. *The American journal of clinical nutrition.* Oct 2004;80(4):1012-1018.
 159. de Lorgeril M, Salen P, Martin JL, Monjaud I, Delaye J, Mamelle N. Mediterranean diet, traditional risk factors, and the rate of cardiovascular complications after myocardial

- infarction: final report of the Lyon Diet Heart Study. *Circulation*. Feb 16 1999;99(6):779-785.
160. deKoning L, Anand SS. Adherence to a Mediterranean diet and survival in a Greek population. Trichopoulos A, Costacou T, Bamia C, Trichopoulos D. *N Engl J Med* 2003; 348: 2599-608. *Vascular medicine (London, England)*. May 2004;9(2):145-146.
 161. Knoops KT, de Groot LC, Kromhout D, et al. Mediterranean diet, lifestyle factors, and 10-year mortality in elderly European men and women: the HALE project. *JAMA : the journal of the American Medical Association*. Sep 22 2004;292(12):1433-1439.
 162. Jula A, Marniemi J, Huupponen R, Virtanen A, Rastas M, Ronnema T. Effects of diet and simvastatin on serum lipids, insulin, and antioxidants in hypercholesterolemic men: a randomized controlled trial. *JAMA : the journal of the American Medical Association*. Feb 6 2002;287(5):598-605.
 163. Alarcon de la Lastra C, Barranco MD, Motilva V, Herrerias JM. Mediterranean diet and health: biological importance of olive oil. *Current pharmaceutical design*. Jul 2001;7(10):933-950.
 164. Byers T, Perry G. Dietary carotenes, vitamin C, and vitamin E as protective antioxidants in human cancers. *Annual review of nutrition*. 1992;12:139-159.
 165. Fito M, Cladellas M, de la Torre R, et al. Antioxidant effect of virgin olive oil in patients with stable coronary heart disease: a randomized, crossover, controlled, clinical trial. *Atherosclerosis*. Jul 2005;181(1):149-158.
 166. Josphipura KJ, Hu FB, Manson JE, et al. The effect of fruit and vegetable intake on risk for coronary heart disease. *Annals of internal medicine*. Jun 19 2001;134(12):1106-1114.
 167. Owen RW, Haubner R, Wurtele G, Hull E, Spiegelhalder B, Bartsch H. Olives and olive oil in cancer prevention. *European journal of cancer prevention : the official journal of the European Cancer Prevention Organisation (ECP)*. Aug 2004;13(4):319-326.
 168. Stupans I, Kirlich A, Tuck KL, Hayball PJ. Comparison of radical scavenging effect, inhibition of microsomal oxygen free radical generation, and serum lipoprotein oxidation of several natural antioxidants. *Journal of agricultural and food chemistry*. Apr 10 2002;50(8):2464-2469.
 169. Szeto YT, Tomlinson B, Benzie IF. Total antioxidant and ascorbic acid content of fresh fruits and vegetables: implications for dietary planning and food preservation. *The British journal of nutrition*. Jan 2002;87(1):55-59.
 170. Witztum JL. The oxidation hypothesis of atherosclerosis. *Lancet*. Sep 17 1994;344(8925):793-795.
 171. Panza F, Solfrizzi V, Colacicco AM, et al. Mediterranean diet and cognitive decline. *Public health nutrition*. Oct 2004;7(7):959-963.
 172. Paschos GK, Rallidis LS, Liakos GK, et al. Background diet influences the anti-inflammatory effect of alpha-linolenic acid in dyslipidaemic subjects. *The British journal of nutrition*. Oct 2004;92(4):649-655.
 173. Blum S, Aviram M, Ben-Amotz A, Levy Y. Effect of a Mediterranean meal on postprandial carotenoids, paraoxonase activity and C-reactive protein levels. *Annals of nutrition & metabolism*. 2006;50(1):20-24.
 174. Bertelli AA, Migliori M, Panichi V, et al. Oxidative stress and inflammatory reaction modulation by white wine. *Annals of the New York Academy of Sciences*. May 2002;957:295-301.
 175. Fung TT, McCullough ML, Newby PK, et al. Diet-quality scores and plasma concentrations of markers of inflammation and endothelial dysfunction. *The American journal of clinical nutrition*. Jul 2005;82(1):163-173.
 176. de Lorgeril M, Renaud S, Mamelle N, et al. Mediterranean alpha-linolenic acid-rich diet in secondary prevention of coronary heart disease. *Lancet*. Jun 11 1994;343(8911):1454-

- 1459.
177. Mente A, de Koning L, Shannon HS, Anand SS. A systematic review of the evidence supporting a causal link between dietary factors and coronary heart disease. *Archives of internal medicine*. Apr 13 2009;169(7):659-669.
 178. Serra-Majem L, Roman B, Estruch R. Scientific evidence of interventions using the Mediterranean diet: a systematic review. *Nutrition reviews*. Feb 2006;64(2 Pt 2):S27-47.
 179. Sofi F, Abbate R, Gensini GF, Casini A. Accruing evidence on benefits of adherence to the Mediterranean diet on health: an updated systematic review and meta-analysis. *The American journal of clinical nutrition*. Nov 2010;92(5):1189-1196.
 180. Bendinelli B, Masala G, Saieva C, et al. Fruit, vegetables, and olive oil and risk of coronary heart disease in Italian women: the EPICOR Study. *The American journal of clinical nutrition*. Feb 2011;93(2):275-283.
 181. Buckland G, Travier N, Barricarte A, et al. Olive oil intake and CHD in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition Spanish cohort. *The British journal of nutrition*. Dec 14 2012;108(11):2075-2082.
 182. Samieri C, Feart C, Proust-Lima C, et al. Olive oil consumption, plasma oleic acid, and stroke incidence: the Three-City Study. *Neurology*. Aug 2 2011;77(5):418-425.
 183. Kris-Etherton PM, Hu FB, Ros E, Sabate J. The role of tree nuts and peanuts in the prevention of coronary heart disease: multiple potential mechanisms. *The Journal of nutrition*. Sep 2008;138(9):1746s-1751s.
 184. Ros E, Tapsell LC, Sabate J. Nuts and berries for heart health. *Current atherosclerosis reports*. Nov 2010;12(6):397-406.
 185. Estruch R, Martinez-Gonzalez MA, Corella D, et al. Effects of a Mediterranean-style diet on cardiovascular risk factors: a randomized trial. *Annals of internal medicine*. Jul 4 2006;145(1):1-11.
 186. Shai I, Schwarzfuchs D, Henkin Y, et al. Weight loss with a low-carbohydrate, Mediterranean, or low-fat diet. *The New England journal of medicine*. Jul 17 2008;359(3):229-241.
 187. Vincent-Baudry S, Defoort C, Gerber M, et al. The Medi-RIVAGE study: reduction of cardiovascular disease risk factors after a 3-mo intervention with a Mediterranean-type diet or a low-fat diet. *The American journal of clinical nutrition*. Nov 2005;82(5):964-971.
 188. Fito M, Guxens M, Corella D, et al. Effect of a traditional Mediterranean diet on lipoprotein oxidation: a randomized controlled trial. *Archives of internal medicine*. Jun 11 2007;167(11):1195-1203.
 189. Fuentes F, Lopez-Miranda J, Sanchez E, et al. Mediterranean and low-fat diets improve endothelial function in hypercholesterolemic men. *Annals of internal medicine*. Jun 19 2001;134(12):1115-1119.
 190. Kastorini CM, Milionis HJ, Esposito K, Giugliano D, Goudevenos JA, Panagiotakos DB. The effect of Mediterranean diet on metabolic syndrome and its components: a meta-analysis of 50 studies and 534,906 individuals. *Journal of the American College of Cardiology*. Mar 15 2011;57(11):1299-1313.
 191. Salas-Salvado J, Fernandez-Ballart J, Ros E, et al. Effect of a Mediterranean diet supplemented with nuts on metabolic syndrome status: one-year results of the PREDIMED randomized trial. *Archives of internal medicine*. Dec 8 2008;168(22):2449-2458.
 192. Esposito K, Maiorino MI, Ceriello A, Giugliano D. Prevention and control of type 2 diabetes by Mediterranean diet: a systematic review. *Diabetes research and clinical practice*. Aug 2010;89(2):97-102.
 193. Martinez-Gonzalez MA, de la Fuente-Arrillaga C, Nunez-Cordoba JM, et al. Adherence to Mediterranean diet and risk of developing diabetes: prospective cohort study. *BMJ*

- (*Clinical research ed.*). Jun 14 2008;336(7657):1348-1351.
194. Salas-Salvado J, Bullo M, Babio N, et al. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with the Mediterranean diet: results of the PREDIMED-Reus nutrition intervention randomized trial. *Diabetes care*. Jan 2011;34(1):14-19.
 195. Kastorini CM, Milionis HJ, Ioannidi A, et al. Adherence to the Mediterranean diet in relation to acute coronary syndrome or stroke nonfatal events: a comparative analysis of a case/case-control study. *American heart journal*. Oct 2011;162(4):717-724.
 196. Buckland G, Mayen AL, Agudo A, et al. Olive oil intake and mortality within the Spanish population (EPIC-Spain). *The American journal of clinical nutrition*. Jul 2012;96(1):142-149.
 197. Jacobs DR, Jr., Gross MD, Tapsell LC. Food synergy: an operational concept for understanding nutrition. *The American journal of clinical nutrition*. May 2009;89(5):1543s-1548s.
 198. Trichopoulou A, Bamia C, Trichopoulos D. Anatomy of health effects of Mediterranean diet: Greek EPIC prospective cohort study. *BMJ (Clinical research ed.)*. 2009;338:b2337.
 199. Scarmeas N, Stern Y, Tang MX, Mayeux R, Luchsinger JA. Mediterranean diet and risk for Alzheimer's disease. *Annals of neurology*. Jun 2006;59(6):912-921.
 200. Psaltopoulou T, Sergentanis TN, Panagiotakos DB, Sergentanis IN, Kosti R, Scarmeas N. Mediterranean diet, stroke, cognitive impairment, and depression: A meta-analysis. *Annals of neurology*. Oct 2013;74(4):580-591.
 201. Mori TA, Beilin LJ, Burke V, Morris J, Ritchie J. Interactions between dietary fat, fish, and fish oils and their effects on platelet function in men at risk of cardiovascular disease. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*. Feb 1997;17(2):279-286.
 202. Mori TA, Vandongen R, Beilin LJ, Burke V, Morris J, Ritchie J. Effects of varying dietary fat, fish, and fish oils on blood lipids in a randomized controlled trial in men at risk of heart disease. *The American journal of clinical nutrition*. May 1994;59(5):1060-1068.
 203. Morris MC, Evans DA, Tangney CC, et al. Dietary copper and high saturated and trans fat intakes associated with cognitive decline. *Archives of neurology*. Aug 2006;63(8):1085-1088.
 204. Vandongen R, Mori TA, Burke V, Beilin LJ, Morris J, Ritchie J. Effects on blood pressure of omega 3 fats in subjects at increased risk of cardiovascular disease. *Hypertension*. Sep 1993;22(3):371-379.
 205. Barberger-Gateau P, Jutand MA, Letenneur L, Larrieu S, Tavernier B, Berr C. Correlates of regular fish consumption in French elderly community dwellers: data from the Three-City study. *European journal of clinical nutrition*. Jul 2005;59(7):817-825.
 206. Morris MC, Evans DA, Tangney CC, Bienias JL, Wilson RS. Associations of vegetable and fruit consumption with age-related cognitive change. *Neurology*. Oct 24 2006;67(8):1370-1376.
 207. Dai Q, Borenstein AR, Wu Y, Jackson JC, Larson EB. Fruit and vegetable juices and Alzheimer's disease: the Kame Project. *The American journal of medicine*. Sep 2006;119(9):751-759.
 208. Corrada MM, Kawas CH, Hallfrisch J, Muller D, Brookmeyer R. Reduced risk of Alzheimer's disease with high folate intake: the Baltimore Longitudinal Study of Aging. *Alzheimer's & dementia : the journal of the Alzheimer's Association*. Jul 2005;1(1):11-18.
 209. McNeill G, Avenell A, Campbell MK, et al. Effect of multivitamin and multimineral supplementation on cognitive function in men and women aged 65 years and over: a randomised controlled trial. *Nutrition journal*. 2007;6:10.
 210. Remington R, Chan A, Paskavitz J, Shea TB. Efficacy of a vitamin/nutriceutical formulation for moderate-stage to later-stage Alzheimer's disease: a placebo-controlled

- pilot study. *American journal of Alzheimer's disease and other dementias*. Feb-Mar 2009;24(1):27-33.
211. Dubois B, Feldman HH, Jacova C, et al. Research criteria for the diagnosis of Alzheimer's disease: revising the NINCDS-ADRDA criteria. *Lancet neurology*. Aug 2007;6(8):734-746.
 212. Dubois B, Feldman HH, Jacova C, et al. Advancing research diagnostic criteria for Alzheimer's disease: the IWG-2 criteria. *Lancet neurology*. Jun 2014;13(6):614-629.
 213. Budson AE, Price BH. Memory dysfunction. *The New England journal of medicine*. Feb 17 2005;352(7):692-699.
 214. Sarazin M, Chauvire V, Gerardin E, et al. The amnesic syndrome of hippocampal type in Alzheimer's disease: an MRI study. *Journal of Alzheimer's disease : JAD*. 2010;22(1):285-294.
 215. Buerger K, Ewers M, Pirttila T, et al. CSF phosphorylated tau protein correlates with neocortical neurofibrillary pathology in Alzheimer's disease. *Brain : a journal of neurology*. Nov 2006;129(Pt 11):3035-3041.
 216. Clark CM, Xie S, Chittams J, et al. Cerebrospinal fluid tau and beta-amyloid: how well do these biomarkers reflect autopsy-confirmed dementia diagnoses? *Archives of neurology*. Dec 2003;60(12):1696-1702.
 217. Ikonomic MD, Klunk WE, Abrahamson EE, et al. Post-mortem correlates of in vivo PiB-PET amyloid imaging in a typical case of Alzheimer's disease. *Brain : a journal of neurology*. Jun 2008;131(Pt 6):1630-1645.
 218. Strozzyk D, Blennow K, White LR, Launer LJ. CSF Abeta 42 levels correlate with amyloid-neuropathology in a population-based autopsy study. *Neurology*. Feb 25 2003;60(4):652-656.
 219. Tapiola T, Alafuzoff I, Herukka SK, et al. Cerebrospinal fluid {beta}-amyloid 42 and tau proteins as biomarkers of Alzheimer-type pathologic changes in the brain. *Archives of neurology*. Mar 2009;66(3):382-389.
 220. Fiandaca MS, Mapstone ME, Cheema AK, Federoff HJ. The critical need for defining preclinical biomarkers in Alzheimer's disease. *Alzheimer's & dementia : the journal of the Alzheimer's Association*. Jun 2014;10(3 Suppl):S196-212.
 221. Engelborghs S, De Vreese K, Van de Castele T, et al. Diagnostic performance of a CSF-biomarker panel in autopsy-confirmed dementia. *Neurobiology of aging*. Aug 2008;29(8):1143-1159.
 222. Shaw LM, Vanderstichele H, Knapik-Czajka M, et al. Cerebrospinal fluid biomarker signature in Alzheimer's disease neuroimaging initiative subjects. *Annals of neurology*. Apr 2009;65(4):403-413.
 223. Leinonen V, Alafuzoff I, Aalto S, et al. Assessment of beta-amyloid in a frontal cortical brain biopsy specimen and by positron emission tomography with carbon 11-labeled Pittsburgh Compound B. *Archives of neurology*. Oct 2008;65(10):1304-1309.
 224. Clark CM, Pontecorvo MJ, Beach TG, et al. Cerebral PET with florbetapir compared with neuropathology at autopsy for detection of neuritic amyloid-beta plaques: a prospective cohort study. *Lancet neurology*. Aug 2012;11(8):669-678.
 225. Clark CM, Schneider JA, Bedell BJ, et al. Use of florbetapir-PET for imaging beta-amyloid pathology. *JAMA : the journal of the American Medical Association*. Jan 19 2011;305(3):275-283.
 226. Wolk DA, Grachev ID, Buckley C, et al. Association between in vivo fluorine 18-labeled flutemetamol amyloid positron emission tomography imaging and in vivo cerebral cortical histopathology. *Archives of neurology*. Nov 2011;68(11):1398-1403.
 227. McKhann GM, Knopman DS, Chertkow H, et al. The diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's

- Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimer's & dementia : the journal of the Alzheimer's Association*. May 2011;7(3):263-269.
228. Prestia A, Caroli A, van der Flier WM, et al. Prediction of dementia in MCI patients based on core diagnostic markers for Alzheimer disease. *Neurology*. Mar 12 2013;80(11):1048-1056.
229. Bowman GL, Silbert LC, Howieson D, et al. Nutrient biomarker patterns, cognitive function, and MRI measures of brain aging. *Neurology*. Jan 24 2012;78(4):241-249.
230. Galluzzi S, Geroldi C, Ghidoni R, et al. The new Alzheimer's criteria in a naturalistic series of patients with mild cognitive impairment. *Journal of neurology*. Dec 2010;257(12):2004-2014.
231. Bouwman FH, Verwey NA, Klein M, et al. New research criteria for the diagnosis of Alzheimer's disease applied in a memory clinic population. *Dementia and geriatric cognitive disorders*. 2010;30(1):1-7.
232. de Jager CA, Honey TE, Birks J, Wilcock GK. Retrospective evaluation of revised criteria for the diagnosis of Alzheimer's disease using a cohort with post-mortem diagnosis. *International journal of geriatric psychiatry*. Oct 2010;25(10):988-997.
233. Rami L, Sole-Padullés C, Fortea J, et al. Applying the new research diagnostic criteria: MRI findings and neuropsychological correlations of prodromal AD. *International journal of geriatric psychiatry*. Feb 2012;27(2):127-134.
234. Fagan AM, Head D, Shah AR, et al. Decreased cerebrospinal fluid Aβ(42) correlates with brain atrophy in cognitively normal elderly. *Annals of neurology*. Feb 2009;65(2):176-183.
235. Jack CR, Jr., Knopman DS, Jagust WJ, et al. Hypothetical model of dynamic biomarkers of the Alzheimer's pathological cascade. *Lancet neurology*. Jan 2010;9(1):119-128.
236. Bateman RJ, Xiong C, Benzinger TL, et al. Clinical and biomarker changes in dominantly inherited Alzheimer's disease. *The New England journal of medicine*. Aug 30 2012;367(9):795-804.
237. Fleisher AS, Chen K, Quiroz YT, et al. Florbetapir PET analysis of amyloid-beta deposition in the presenilin 1 E280A autosomal dominant Alzheimer's disease kindred: a cross-sectional study. *Lancet neurology*. Dec 2012;11(12):1057-1065.
238. Reiman EM, Quiroz YT, Fleisher AS, et al. Brain imaging and fluid biomarker analysis in young adults at genetic risk for autosomal dominant Alzheimer's disease in the presenilin 1 E280A kindred: a case-control study. *Lancet neurology*. Dec 2012;11(12):1048-1056.
239. Jack CR, Jr., Therneau TM, Wiste HJ, et al. Transition rates between amyloid and neurodegeneration biomarker states and to dementia: a population-based, longitudinal cohort study. *Lancet neurology*. Jan 2016;15(1):56-64.
240. Feldman HH, Jacova C, Robillard A, et al. Diagnosis and treatment of dementia: 2. Diagnosis. *Cmaj*. Mar 25 2008;178(7):825-836.
241. Waldemar G, Dubois B, Emre M, et al. Recommendations for the diagnosis and management of Alzheimer's disease and other disorders associated with dementia: EFNS guideline. *European journal of neurology : the official journal of the European Federation of Neurological Societies*. Jan 2007;14(1):e1-26.
242. Carnero Pardo C, del Ser T. [Education provides cognitive reserve in cognitive deterioration and dementia]. *Neurologia (Barcelona, Spain)*. Mar 2007;22(2):78-85.
243. Blesa R, Pujol M, Aguilar M, et al. Clinical validity of the 'mini-mental state' for Spanish speaking communities. *Neuropsychologia*. 2001;39(11):1150-1157.
244. Prieto G, Contador I, Tapias-Merino E, Mitchell AJ, Bermejo-Pareja F. The Mini-Mental-37 test for dementia screening in the Spanish population: an analysis using the Rasch Model. *The Clinical neuropsychologist*. 2012;26(6):1003-1018.
245. Lobo A, Ezquerro J, Gomez Burgada F, Sala JM, Seva Diaz A. [Cognocitive mini-test

- (a simple practical test to detect intellectual changes in medical patients)]. *Actas luso-espánolas de neurología, psiquiatría y ciencias afines*. May-Jun 1979;7(3):189-202.
246. del Ser Quijano T, Garcia de Yebenes MJ, Sanchez Sanchez F, et al. [Cognitive assessment in the elderly. Normative data of a Spanish population sample older than 70 years]. *Medicina clinica*. May 22 2004;122(19):727-740.
 247. Manubens JM, Martinez-Lage P, Martinex-Lage JM, et al. [Variation of Mini-Mental-State examination scores due to age and educational level. Normalized data in the population over 70 years of age in Pamplona]. *Neurologia (Barcelona, Spain)*. Mar 1998;13(3):111-119.
 248. Garre-Olmo J, Lax-Pericall C, Turro-Garriga O, et al. [Adaptation and convergent validity of a telephone-based Mini-Mental State Examination]. *Medicina clinica*. Jun 21 2008;131(3):89-95.
 249. Gimenez-Roldan S, Novillo MJ, Navarro E, Dobato JL, Gimenez-Zuccarelli M. [Mini-mental state examination: proposal of protocol to be used]. *Revista de neurologia*. Apr 1997;25(140):576-583.
 250. Powsner S, Powsner D. Cognition, copyright, and the classroom. *The American journal of psychiatry*. Mar 2005;162(3):627-628.
 251. Tombaugh TN, McIntyre NJ. The mini-mental state examination: a comprehensive review. *Journal of the American Geriatrics Society*. Sep 1992;40(9):922-935.
 252. Carnero-Pardo C. Reasons for retiring the Mini-Mental state examination. *Neurologia (Barcelona, Spain)*. Nov-Dec 2015;30(9):588-589.
 253. Hauboiss G, Annweiler C, Launay C, et al. Development of a short form of Mini-Mental State Examination for the screening of dementia in older adults with a memory complaint: a case control study. *BMC geriatrics*. 2011;11:59.
 254. Schultz-Larsen K, Lomholt RK, Kreiner S. Mini-Mental Status Examination: a short form of MMSE was as accurate as the original MMSE in predicting dementia. *Journal of clinical epidemiology*. Mar 2007;60(3):260-267.
 255. Tierney MC, Szalai JP, Dunn E, Geslani D, McDowell I. Prediction of probable Alzheimer disease in patients with symptoms suggestive of memory impairment. Value of the Mini-Mental State Examination. *Archives of family medicine*. Jun 2000;9(6):527-532.
 256. McCarten JR, Anderson P, Kuskowski MA, McPherson SE, Borson S. Screening for cognitive impairment in an elderly veteran population: acceptability and results using different versions of the Mini-Cog. *Journal of the American Geriatrics Society*. Feb 2011;59(2):309-313.
 257. Mitchell AJ. A meta-analysis of the accuracy of the mini-mental state examination in the detection of dementia and mild cognitive impairment. *Journal of psychiatric research*. Jan 2009;43(4):411-431.
 258. Cacho J, Benito-Leon J, Garcia-Garcia R, Fernandez-Calvo B, Vicente-Villardón JL, Mitchell AJ. Does the combination of the MMSE and clock drawing test (mini-clock) improve the detection of mild Alzheimer's disease and mild cognitive impairment? *Journal of Alzheimer's disease : JAD*. 2010;22(3):889-896.
 259. Carnero Pardo C, Cruz Orduna I, Espejo Martínez B, Cardenas Viedma S, Torrero Garcia P, Olazarán Rodríguez J. [Effectiveness of the Mini-Mental State for detection of cognitive impairment in primary care]. *Atención primaria / Sociedad Española de Medicina de Familia y Comunitaria*. Oct 2013;45(8):426-433.
 260. Cruz-Orduna I, Bellón JM, Torrero P, et al. Detecting MCI and dementia in primary care: effectiveness of the MMS, the FAQ and the IQCODE [corrected]. *Family practice*. Aug 2012;29(4):401-406.
 261. Rami L, Bosch B, Valls-Pedret C, Caprile C, Sanchez-Valle Diaz R, Molinuevo JL. [Discriminatory validity and association of the mini-mental test (MMSE) and the memory

- alteration test (M@T) with a neuropsychological battery in patients with amnesic mild cognitive impairment and Alzheimer's disease]. *Revista de neurologia*. Aug 16-31 2009;49(4):169-174.
262. Shiroky JS, Schipper HM, Bergman H, Chertkow H. Can you have dementia with an MMSE score of 30? *American journal of Alzheimer's disease and other dementias*. Oct-Nov 2007;22(5):406-415.
 263. Carnero-Pardo C, Espejo-Martinez B, Lopez-Alcalde S, et al. Effectiveness and costs of phototest in dementia and cognitive impairment screening. *BMC neurology*. 2011;11:92.
 264. Kraemer HC, Moritz DJ, Yesavage J. Adjusting Mini-Mental State Examination scores for age and educational level to screen for dementia: correcting bias or reducing validity? *International psychogeriatrics / IPA*. Mar 1998;10(1):43-51.
 265. Pedraza O, Clark JH, O'Bryant SE, et al. Diagnostic validity of age and education corrections for the Mini-Mental State Examination in older African Americans. *Journal of the American Geriatrics Society*. Feb 2012;60(2):328-331.
 266. Zunzunegui MV, Otero A. Screening for dementia in populations with little education. *International journal of geriatric psychiatry*. Nov 2010;25(11):1199.
 267. Rosselli D, Ardila A, Pradilla G, et al. [The Mini-Mental State Examination as a selected diagnostic test for dementia: a Colombian population study. GENECO]. *Revista de neurologia*. Mar 1-15 2000;30(5):428-432.
 268. Scazufca M, Almeida OP, Vallada HP, Tasse WA, Menezes PR. Limitations of the Mini-Mental State Examination for screening dementia in a community with low socioeconomic status: results from the Sao Paulo Ageing & Health Study. *European archives of psychiatry and clinical neuroscience*. Feb 2009;259(1):8-15.
 269. Lobo A, Saz P, Marcos G, et al. [Revalidation and standardization of the cognition mini-exam (first Spanish version of the Mini-Mental Status Examination) in the general geriatric population]. *Medicina clinica*. Jun 5 1999;112(20):767-774.
 270. Vinyoles Bargallo E, Vila Domenech J, Argimon Pallas JM, Espinas Boquet J, Abos Pueyo T, Limon Ramirez E. [Concordance among Mini-Examen Cognoscitivo and Mini-Mental State Examination in cognitive impairment screening]. *Atencion primaria / Sociedad Espanola de Medicina de Familia y Comunitaria*. Jun 15 2002;30(1):5-13.
 271. Roth M, Tym E, Mountjoy CQ, et al. CAMDEX. A standardised instrument for the diagnosis of mental disorder in the elderly with special reference to the early detection of dementia. *The British journal of psychiatry : the journal of mental science*. Dec 1986;149:698-709.
 272. Monllau A, Aguilar M, Pena-Casanova J, et al. [Rapid Disability Rating Scale-2 in Alzheimer's disease: NORMACODEM project data]. *Neurologia (Barcelona, Spain)*. Jul-Aug 2006;21(6):282-288.
 273. Boada M, Cejudo JC, Tarraga L, Lopez OL, Kaufer D. [Neuropsychiatric inventory questionnaire (NPI-Q): Spanish validation of an abridged form of the Neuropsychiatric Inventory (NPI)]. *Neurologia (Barcelona, Spain)*. Jun-Jul 2002;17(6):317-323.
 274. Vilalta-Franch J, Lozano-Gallego M, Hernandez-Ferrandiz M, Llinas-Regla J, Lopez-Pousa S, Lopez OL. [The Neuropsychiatric Inventory. Psychometric properties of its adaptation into Spanish]. *Revista de neurologia*. Jul 1-15 1999;29(1):15-19.
 275. Kaufer DI, Cummings JL, Christine D, et al. Assessing the impact of neuropsychiatric symptoms in Alzheimer's disease: the Neuropsychiatric Inventory Caregiver Distress Scale. *Journal of the American Geriatrics Society*. Feb 1998;46(2):210-215.
 276. Cummings JL, Mega M, Gray K, Rosenberg-Thompson S, Carusi DA, Gornbein J. The Neuropsychiatric Inventory: comprehensive assessment of psychopathology in dementia. *Neurology*. Dec 1994;44(12):2308-2314.
 277. Levy ML, Cummings JL, Fairbanks LA, Sultzer DL, Small GW. Apolipoprotein E

- genotype and noncognitive symptoms in Alzheimer's disease. *Biological psychiatry*. Feb 15 1999;45(4):422-425.
278. Reisberg B, Borenstein J, Franssen E, Shulman E, Steinberg G, Ferris SH. Remediable behavioral symptomatology in Alzheimer's disease. *Hospital & community psychiatry*. Dec 1986;37(12):1199-1201.
 279. Kaufer DI, Cummings JL, Ketchel P, et al. Validation of the NPI-Q, a brief clinical form of the Neuropsychiatric Inventory. *The Journal of neuropsychiatry and clinical neurosciences*. Spring 2000;12(2):233-239.
 280. Kaufer D, Cummings JL, Christine D. Differential neuropsychiatric symptom responses to tacrine in Alzheimer's disease: relationship to dementia severity. *The Journal of neuropsychiatry and clinical neurosciences*. Winter 1998;10(1):55-63.
 281. Hwang TJ, Masterman DL, Ortiz F, Fairbanks LA, Cummings JL. Mild cognitive impairment is associated with characteristic neuropsychiatric symptoms. *Alzheimer disease and associated disorders*. Jan-Mar 2004;18(1):17-21.
 282. O'Bryant SE, Waring SC, Cullum CM, et al. Staging dementia using Clinical Dementia Rating Scale Sum of Boxes scores: a Texas Alzheimer's research consortium study. *Archives of neurology*. Aug 2008;65(8):1091-1095.
 283. Grundman M, Petersen RC, Ferris SH, et al. Mild cognitive impairment can be distinguished from Alzheimer disease and normal aging for clinical trials. *Archives of neurology*. Jan 2004;61(1):59-66.
 284. Cedarbaum JM, Jaros M, Hernandez C, et al. Rationale for use of the Clinical Dementia Rating Sum of Boxes as a primary outcome measure for Alzheimer's disease clinical trials. *Alzheimer's & dementia : the journal of the Alzheimer's Association*. Feb 2013;9(1 Suppl):S45-55.
 285. Williams MM, Storandt M, Roe CM, Morris JC. Progression of Alzheimer's disease as measured by Clinical Dementia Rating Sum of Boxes scores. *Alzheimer's & dementia : the journal of the Alzheimer's Association*. Feb 2013;9(1 Suppl):S39-44.
 286. Morris JC, Storandt M, Miller JP, et al. Mild cognitive impairment represents early-stage Alzheimer disease. *Archives of neurology*. Mar 2001;58(3):397-405.
 287. Martins CA, Oulhaj A, de Jager CA, Williams JH. APOE alleles predict the rate of cognitive decline in Alzheimer disease: a nonlinear model. *Neurology*. Dec 27 2005;65(12):1888-1893.
 288. Storandt M, Grant EA, Miller JP, Morris JC. Longitudinal course and neuropathologic outcomes in original vs revised MCI and in pre-MCI. *Neurology*. Aug 8 2006;67(3):467-473.
 289. Cosentino S, Scarmeas N, Helzner E, et al. APOE epsilon 4 allele predicts faster cognitive decline in mild Alzheimer disease. *Neurology*. May 6 2008;70(19 Pt 2):1842-1849.
 290. Morris JC, Ernesto C, Schafer K, et al. Clinical dementia rating training and reliability in multicenter studies: the Alzheimer's Disease Cooperative Study experience. *Neurology*. Jun 1997;48(6):1508-1510.
 291. Rockwood K, Strang D, MacKnight C, Downer R, Morris JC. Interrater reliability of the Clinical Dementia Rating in a multicenter trial. *Journal of the American Geriatrics Society*. May 2000;48(5):558-559.
 292. Coley N, Andrieu S, Jaros M, Weiner M, Cedarbaum J, Vellas B. Suitability of the Clinical Dementia Rating-Sum of Boxes as a single primary endpoint for Alzheimer's disease trials. *Alzheimer's & dementia : the journal of the Alzheimer's Association*. Nov 2011;7(6):602-610.e602.
 293. Reisberg B, Ferris SH, de Leon MJ, Crook T. The Global Deterioration Scale for assessment of primary degenerative dementia. *The American journal of psychiatry*. Sep 1982;139(9):1136-1139.

294. Flicker C, Ferris SH, Reisberg B. Mild cognitive impairment in the elderly: predictors of dementia. *Neurology*. Jul 1991;41(7):1006-1009.
295. Dubois B. 'Prodromal Alzheimer's disease': a more useful concept than mild cognitive impairment? *Current opinion in neurology*. Aug 2000;13(4):367-369.
296. Petersen RC, Smith GE, Waring SC, Ivnik RJ, Tangalos EG, Kokmen E. Mild cognitive impairment: clinical characterization and outcome. *Archives of neurology*. Mar 1999;56(3):303-308.
297. Dubois B, Albert ML. Amnesic MCI or prodromal Alzheimer's disease? *Lancet neurology*. Apr 2004;3(4):246-248.
298. Ritchie K, Artero S, Touchon J. Classification criteria for mild cognitive impairment: a population-based validation study. *Neurology*. Jan 9 2001;56(1):37-42.
299. Larrieu S, Letenneur L, Orgogozo JM, et al. Incidence and outcome of mild cognitive impairment in a population-based prospective cohort. *Neurology*. Nov 26 2002;59(10):1594-1599.
300. Petersen RC, Doody R, Kurz A, et al. Current concepts in mild cognitive impairment. *Archives of neurology*. Dec 2001;58(12):1985-1992.
301. Visser PJ, Verhey FR, Scheltens P, et al. Diagnostic accuracy of the Preclinical AD Scale (PAS) in cognitively mildly impaired subjects. *Journal of neurology*. Mar 2002;249(3):312-319.
302. Okamura N, Arai H, Maruyama M, et al. Combined Analysis of CSF Tau Levels and [(123)I]Iodoamphetamine SPECT in Mild Cognitive Impairment: Implications for a Novel Predictor of Alzheimer's Disease. *The American journal of psychiatry*. Mar 2002;159(3):474-476.
303. Tounsi H, Deweer B, Ergis AM, et al. Sensitivity to semantic cuing: an index of episodic memory dysfunction in early Alzheimer disease. *Alzheimer disease and associated disorders*. Jan 1999;13(1):38-46.
304. Petersen RC, Smith GE, Ivnik RJ, Kokmen E, Tangalos EG. Memory function in very early Alzheimer's disease. *Neurology*. May 1994;44(5):867-872.
305. Grober E, Lipton RB, Hall C, Crystal H. Memory impairment on free and cued selective reminding predicts dementia. *Neurology*. Feb 22 2000;54(4):827-832.
306. Artero S, Ritchie K. The detection of mild cognitive impairment in the general practice setting. *Aging & mental health*. Jul 2003;7(4):251-258.
307. Kluger A, Ferris SH, Golomb J, Mittelman MS, Reisberg B. Neuropsychological prediction of decline to dementia in nondemented elderly. *Journal of geriatric psychiatry and neurology*. Winter 1999;12(4):168-179.
308. Masur DM, Sliwinski M, Lipton RB, Blau AD, Crystal HA. Neuropsychological prediction of dementia and the absence of dementia in healthy elderly persons. *Neurology*. Aug 1994;44(8):1427-1432.
309. Fabrigoule C, Rouch I, Taberly A, et al. Cognitive process in preclinical phase of dementia. *Brain : a journal of neurology*. Jan 1998;121 (Pt 1):135-141.
310. Jack CR, Jr., Petersen RC, Xu YC, et al. Prediction of AD with MRI-based hippocampal volume in mild cognitive impairment. *Neurology*. Apr 22 1999;52(7):1397-1403.
311. Albert MS, DeKosky ST, Dickson D, et al. The diagnosis of mild cognitive impairment due to Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimer's & dementia : the journal of the Alzheimer's Association*. May 2011;7(3):270-279.
312. Hoglund K, Fourier A, Perret-Liaudet A, Zetterberg H, Blennow K, Portelius E. Alzheimer's disease - Recent biomarker developments in relation to updated diagnostic criteria. *Clin Chim Acta*. Feb 7 2015.

313. Seubert P, Vigo-Pelfrey C, Esch F, et al. Isolation and quantification of soluble Alzheimer's beta-peptide from biological fluids. *Nature*. Sep 24 1992;359(6393):325-327.
314. van Rossum IA, Vos SJ, Burns L, et al. Injury markers predict time to dementia in subjects with MCI and amyloid pathology. *Neurology*. Oct 23 2012;79(17):1809-1816.
315. Hulstaert F, Blennow K, Ivanoiu A, et al. Improved discrimination of AD patients using beta-amyloid(1-42) and tau levels in CSF. *Neurology*. May 12 1999;52(8):1555-1562.
316. Yau WY, Tudorascu DL, McDade EM, et al. Longitudinal assessment of neuroimaging and clinical markers in autosomal dominant Alzheimer's disease: a prospective cohort study. *Lancet neurology*. Aug 2015;14(8):804-813.
317. Jack CR, Jr., Holtzman DM. Biomarker modeling of Alzheimer's disease. *Neuron*. Dec 18 2013;80(6):1347-1358.
318. Jack CR, Jr., Knopman DS, Jagust WJ, et al. Tracking pathophysiological processes in Alzheimer's disease: an updated hypothetical model of dynamic biomarkers. *Lancet neurology*. Feb 2013;12(2):207-216.
319. Villemagne VL, Burnham S, Bourgeat P, et al. Amyloid beta deposition, neurodegeneration, and cognitive decline in sporadic Alzheimer's disease: a prospective cohort study. *Lancet neurology*. Apr 2013;12(4):357-367.
320. Fleisher AS, Chen K, Quiroz YT, et al. Associations between biomarkers and age in the presenilin 1 E280A autosomal dominant Alzheimer disease kindred: a cross-sectional study. *JAMA Neurol*. Mar 2015;72(3):316-324.
321. Mosconi L, Sorbi S, de Leon MJ, et al. Hypometabolism exceeds atrophy in presymptomatic early-onset familial Alzheimer's disease. *Journal of nuclear medicine : official publication, Society of Nuclear Medicine*. Nov 2006;47(11):1778-1786.
322. Benzinger TL, Blazey T, Jack CR, Jr., et al. Regional variability of imaging biomarkers in autosomal dominant Alzheimer's disease. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. Nov 19 2013;110(47):E4502-4509.
323. Villemagne VL, Ataka S, Mizuno T, et al. High striatal amyloid beta-peptide deposition across different autosomal Alzheimer disease mutation types. *Archives of neurology*. Dec 2009;66(12):1537-1544.
324. Petersen RC, Smith GE, Ivnik RJ, et al. Apolipoprotein E status as a predictor of the development of Alzheimer's disease in memory-impaired individuals. *JAMA : the journal of the American Medical Association*. Apr 26 1995;273(16):1274-1278.
325. Chang JB, Wang PN, Chen WT, et al. ApoE epsilon4 allele is associated with incidental hallucinations and delusions in patients with AD. *Neurology*. Sep 28 2004;63(6):1105-1107.
326. Chapman J, Wang N, Treves TA, Korczyn AD, Bornstein NM. ACE, MTHFR, factor V Leiden, and APOE polymorphisms in patients with vascular and Alzheimer's dementia. *Stroke*. Jul 1998;29(7):1401-1404.
327. Corder EH, Saunders AM, Strittmatter WJ, et al. Gene dose of apolipoprotein E type 4 allele and the risk of Alzheimer's disease in late onset families. *Science (New York, N.Y.)*. Aug 13 1993;261(5123):921-923.
328. Graff-Radford NR, Green RC, Go RC, et al. Association between apolipoprotein E genotype and Alzheimer disease in African American subjects. *Archives of neurology*. Apr 2002;59(4):594-600.
329. Henderson AS, Eastel S, Jorm AF, et al. Apolipoprotein E allele epsilon 4, dementia, and cognitive decline in a population sample. *Lancet*. Nov 25 1995;346(8987):1387-1390.
330. Myers RH, Schaefer EJ, Wilson PW, et al. Apolipoprotein E epsilon4 association with dementia in a population-based study: The Framingham study. *Neurology*. Mar 1996;46(3):673-677.

331. Nicoll JA, Roberts GW, Graham DI. Apolipoprotein E epsilon 4 allele is associated with deposition of amyloid beta-protein following head injury. *Nat Med.* Feb 1995;1(2):135-137.
332. Polvikoski T, Sulkava R, Haltia M, et al. Apolipoprotein E, dementia, and cortical deposition of beta-amyloid protein. *The New England journal of medicine.* Nov 9 1995;333(19):1242-1247.
333. Skoog I, Hesse C, Aevarsson O, et al. A population study of apoE genotype at the age of 85: relation to dementia, cerebrovascular disease, and mortality. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry.* Jan 1998;64(1):37-43.
334. Slioter AJ, Cruts M, Hofman A, et al. The impact of APOE on myocardial infarction, stroke, and dementia: the Rotterdam Study. *Neurology.* Apr 13 2004;62(7):1196-1198.
335. Corbo RM, Scacchi R. Apolipoprotein E (APOE) allele distribution in the world. Is APOE*4 a 'thrifty' allele? *Ann Hum Genet.* Jul 1999;63(Pt 4):301-310.
336. Farrer LA, Cupples LA, Haines JL, et al. Effects of age, sex, and ethnicity on the association between apolipoprotein E genotype and Alzheimer disease. A meta-analysis. APOE and Alzheimer Disease Meta Analysis Consortium. *JAMA : the journal of the American Medical Association.* Oct 22-29 1997;278(16):1349-1356.
337. Perrin RJ, Fagan AM, Holtzman DM. Multimodal techniques for diagnosis and prognosis of Alzheimer's disease. *Nature.* Oct 15 2009;461(7266):916-922.
338. Altmann A, Tian L, Henderson VW, Greicius MD. Sex modifies the APOE-related risk of developing Alzheimer disease. *Annals of neurology.* Apr 2014;75(4):563-573.
339. Bretsky PM, Buckwalter JG, Seeman TE, et al. Evidence for an interaction between apolipoprotein E genotype, gender, and Alzheimer disease. *Alzheimer disease and associated disorders.* Oct-Dec 1999;13(4):216-221.
340. Molero AE, Pino-Ramirez G, Maestre GE. Modulation by age and gender of risk for Alzheimer's disease and vascular dementia associated with the apolipoprotein E-epsilon4 allele in Latin Americans: findings from the Maracaibo Aging Study. *Neuroscience letters.* Jul 6 2001;307(1):5-8.
341. Qiu C, Kivipelto M, Aguero-Torres H, Winblad B, Fratiglioni L. Risk and protective effects of the APOE gene towards Alzheimer's disease in the Kungsholmen project: variation by age and sex. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry.* Jun 2004;75(6):828-833.
342. Yip AG, Brayne C, Easton D, Rubinsztein DC. Apolipoprotein E4 is only a weak predictor of dementia and cognitive decline in the general population. *J Med Genet.* Sep 2002;39(9):639-643.
343. Naj AC, Jun G, Reitz C, et al. Effects of multiple genetic loci on age at onset in late-onset Alzheimer disease: a genome-wide association study. *JAMA Neurol.* Nov 2014;71(11):1394-1404.
344. Goldstein FC, Ashley AV, Gearing M, et al. Apolipoprotein E and age at onset of Alzheimer's disease in African American patients. *Neurology.* Nov 27 2001;57(10):1923-1925.
345. Hsiung GY, Sadovnick AD, Feldman H. Apolipoprotein E epsilon4 genotype as a risk factor for cognitive decline and dementia: data from the Canadian Study of Health and Aging. *CMAJ.* Oct 12 2004;171(8):863-867.
346. Olarte L, Schupf N, Lee JH, et al. Apolipoprotein E epsilon4 and age at onset of sporadic and familial Alzheimer disease in Caribbean Hispanics. *Archives of neurology.* Nov 2006;63(11):1586-1590.
347. Geroldi C, Laakso MP, DeCarli C, et al. Apolipoprotein E genotype and hippocampal asymmetry in Alzheimer's disease: a volumetric MRI study. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry.* Jan 2000;68(1):93-96.

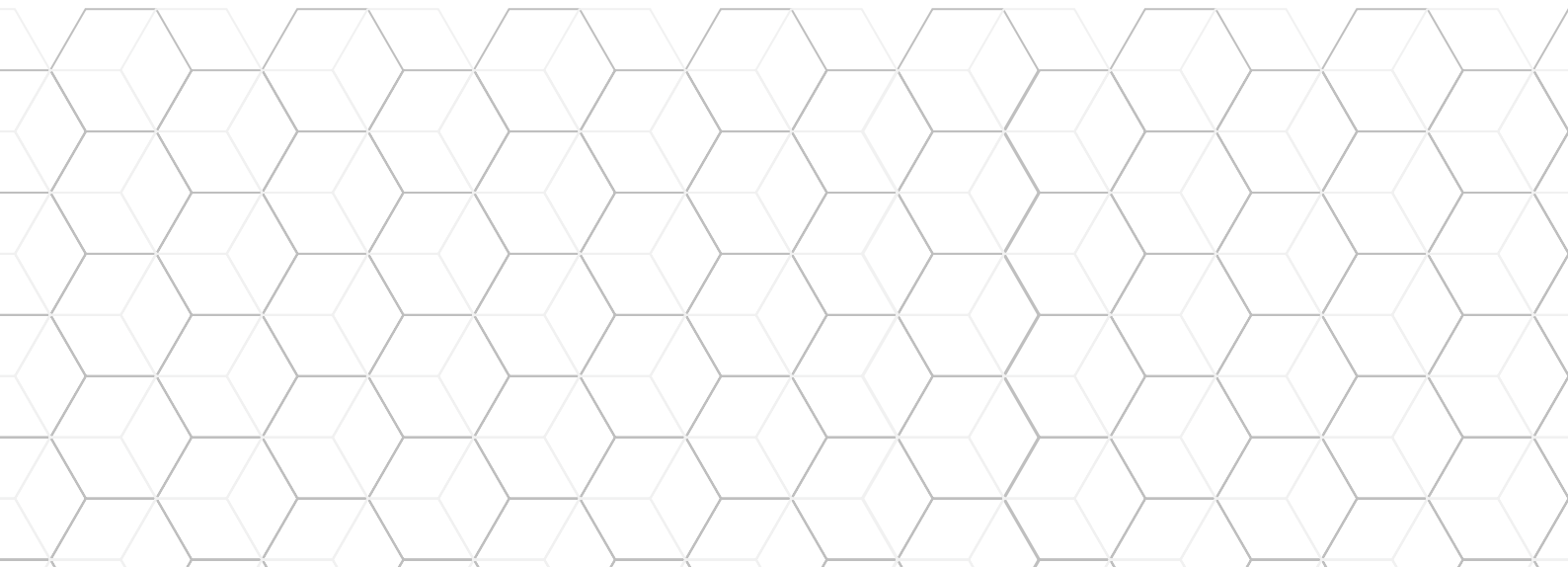
348. Mori E, Lee K, Yasuda M, et al. Accelerated hippocampal atrophy in Alzheimer's disease with apolipoprotein E epsilon4 allele. *Annals of neurology*. Feb 2002;51(2):209-214.
349. Scarmeas N, Brandt J, Albert M, et al. Association between the APOE genotype and psychopathologic symptoms in Alzheimer's disease. *Neurology*. Apr 23 2002;58(8):1182-1188.
350. Thambisetty M, An Y, Nalls M, et al. Effect of complement CR1 on brain amyloid burden during aging and its modification by APOE genotype. *Biological psychiatry*. Mar 1 2013;73(5):422-428.
351. Caselli RJ, Dueck AC, Locke DE, et al. Cerebrovascular risk factors and preclinical memory decline in healthy APOE epsilon4 homozygotes. *Neurology*. Mar 22 2011;76(12):1078-1084.
352. Tiraboschi P, Hansen LA, Masliah E, Alford M, Thal LJ, Corey-Bloom J. Impact of APOE genotype on neuropathologic and neurochemical markers of Alzheimer disease. *Neurology*. Jun 8 2004;62(11):1977-1983.
353. Horsburgh K, McCarron MO, White F, Nicoll JA. The role of apolipoprotein E in Alzheimer's disease, acute brain injury and cerebrovascular disease: evidence of common mechanisms and utility of animal models. *Neurobiology of aging*. Mar-Apr 2000;21(2):245-255.
354. Kivipelto M, Helkala EL, Laakso MP, et al. Apolipoprotein E epsilon4 allele, elevated midlife total cholesterol level, and high midlife systolic blood pressure are independent risk factors for late-life Alzheimer disease. *Annals of internal medicine*. Aug 6 2002;137(3):149-155.
355. Mahley RW. Apolipoprotein E: cholesterol transport protein with expanding role in cell biology. *Science (New York, N.Y.)*. Apr 29 1988;240(4852):622-630.
356. Mahley RW, Rall SC, Jr. Apolipoprotein E: far more than a lipid transport protein. *Annu Rev Genomics Hum Genet*. 2000;1:507-537.
357. Mooser V, Helbecque N, Miklossy J, Marcovina SM, Nicod P, Amouyel P. Interactions between apolipoprotein E and apolipoprotein(a) in patients with late-onset Alzheimer disease. *Annals of internal medicine*. Apr 4 2000;132(7):533-537.
358. Peskind ER, Wilkinson CW, Petrie EC, Schellenberg GD, Raskind MA. Increased CSF cortisol in AD is a function of APOE genotype. *Neurology*. Apr 24 2001;56(8):1094-1098.
359. Poirier J. Apolipoprotein E in animal models of CNS injury and in Alzheimer's disease. *Trends Neurosci*. Dec 1994;17(12):525-530.
360. Poirier J, Delisle MC, Quirion R, et al. Apolipoprotein E4 allele as a predictor of cholinergic deficits and treatment outcome in Alzheimer disease. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. Dec 19 1995;92(26):12260-12264.
361. Rall SC, Jr., Weisgraber KH, Innerarity TL, Mahley RW. Structural basis for receptor binding heterogeneity of apolipoprotein E from type III hyperlipoproteinemic subjects. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. Aug 1982;79(15):4696-4700.
362. Serrano-Pozo A, Qian J, Monsell SE, Betensky RA, Hyman BT. APOEepsilon2 is associated with milder clinical and pathological Alzheimer disease. *Annals of neurology*. Jun 2015;77(6):917-929.
363. Strittmatter WJ, Roses AD. Apolipoprotein E and Alzheimer disease. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. May 23 1995;92(11):4725-4727.
364. Strittmatter WJ, Saunders AM, Schmechel D, et al. Apolipoprotein E: high-avidity binding to beta-amyloid and increased frequency of type 4 allele in late-onset familial Alzheimer disease. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States*

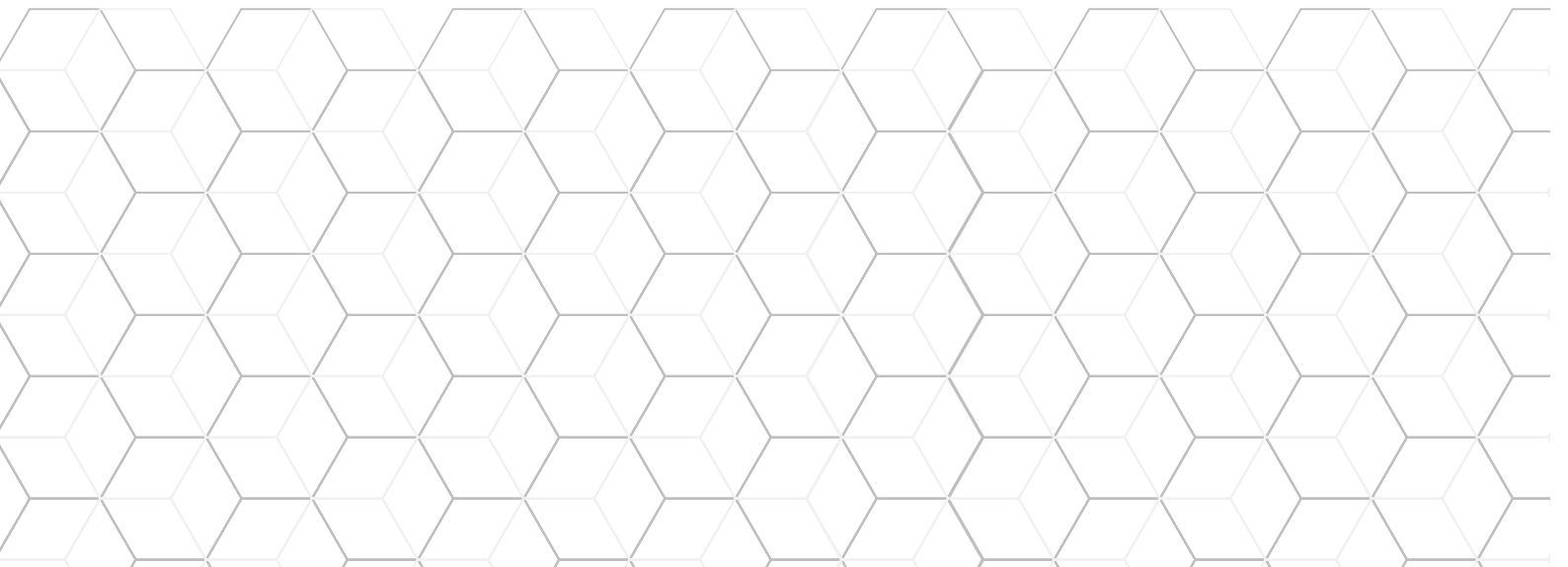
- of America*. Mar 1 1993;90(5):1977-1981.
365. Weisgraber KH, Rall SC, Jr., Mahley RW. Human E apoprotein heterogeneity. Cysteine-arginine interchanges in the amino acid sequence of the apo-E isoforms. *J Biol Chem*. Sep 10 1981;256(17):9077-9083.
 366. Korf ES, Wahlund LO, Visser PJ, Scheltens P. Medial temporal lobe atrophy on MRI predicts dementia in patients with mild cognitive impairment. *Neurology*. Jul 13 2004;63(1):94-100.
 367. Fox NC WE, Freeborough PA. Presymptomatic hippocampal atrophy in Alzheimer's disease. *Brain : a journal of neurology*. 1996;119:2001-2007.
 368. Visser PJ, Scheltens P, Verhey FR, et al. Medial temporal lobe atrophy and memory dysfunction as predictors for dementia in subjects with mild cognitive impairment. *Journal of neurology*. Jun 1999;246(6):477-485.
 369. Small SA, Perera GM, DeLaPaz R, Mayeux R, Stern Y. Differential regional dysfunction of the hippocampal formation among elderly with memory decline and Alzheimer's disease. *Annals of neurology*. Apr 1999;45(4):466-472.
 370. Johnson KA, Jones K, Holman BL, et al. Preclinical prediction of Alzheimer's disease using SPECT. *Neurology*. Jun 1998;50(6):1563-1571.
 371. Delacourte A, David JP, Sergeant N, et al. The biochemical pathway of neurofibrillary degeneration in aging and Alzheimer's disease. *Neurology*. Apr 12 1999;52(6):1158-1165.
 372. Sojkova J, Zhou Y, An Y, et al. Longitudinal patterns of beta-amyloid deposition in nondemented older adults. *Archives of neurology*. May 2011;68(5):644-649.
 373. Laakso MP, Hallikainen M, Hanninen T, Partanen K, Soininen H. Diagnosis of Alzheimer's disease: MRI of the hippocampus vs delayed recall. *Neuropsychologia*. 2000;38(5):579-584.
 374. 2013 ESH/ESC Guidelines for the Management of Arterial Hypertension. *Blood pressure*. Aug 2013;22(4):193-278.
 375. Association AD. Standards of medical care in Diabetes. *Diabetes care*. January 2009;32.
 376. Llinas Regla J, Lopez Pousa S, Vilalta Franch J. The efficiency of CAMDEX in the diagnosis of dementia and its sub-types. *Neurologia (Barcelona, Spain)*. Mar 1995;10(3):133-138.
 377. Fratiglioni L, Launer LJ, Andersen K, et al. Incidence of dementia and major subtypes in Europe: A collaborative study of population-based cohorts. Neurologic Diseases in the Elderly Research Group. *Neurology*. 2000;54(11 Suppl 5):S10-15.
 378. Kawas CH, Brookmeyer R. Aging and the public health effects of dementia. *The New England journal of medicine*. Apr 12 2001;344(15):1160-1161.
 379. Jorm AF, Jolley D. The incidence of dementia: a meta-analysis. *Neurology*. Sep 1998;51(3):728-733.
 380. Gao S, Hendrie HC, Hall KS, Hui S. The relationships between age, sex, and the incidence of dementia and Alzheimer disease: a meta-analysis. *Archives of general psychiatry*. Sep 1998;55(9):809-815.
 381. Alom Poveda J, Baquero M, Gonzalez-Adalid Guerreiro M. [Clinical stages of patients with Alzheimer disease treated in specialist clinics in Spain. The EACE study]. *Neurologia (Barcelona, Spain)*. Oct 2013;28(8):477-487.
 382. Corrada MM, Brookmeyer R, Paganini-Hill A, Berlau D, Kawas CH. Dementia incidence continues to increase with age in the oldest old: the 90+ study. *Annals of neurology*. Jan 2010;67(1):114-121.
 383. James BD, Schneider JA. Increasing incidence of dementia in the oldest old: evidence and implications. *Alzheimer's research & therapy*. May 13 2010;2(3):9.
 384. colectivos. INdECdpyvPree. 2013.

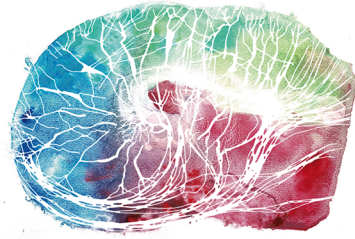
385. Caamano-Isorna F, Corral M, Montes-Martinez A, Takkouche B. Education and dementia: a meta-analytic study. *Neuroepidemiology*. 2006;26(4):226-232.
386. Kittner SJ, White LR, Farmer ME, et al. Methodological issues in screening for dementia: the problem of education adjustment. *Journal of chronic diseases*. 1986;39(3):163-170.
387. Snowdon DA, Kemper SJ, Mortimer JA, Greiner LH, Wekstein DR, Markesbery WR. Linguistic ability in early life and cognitive function and Alzheimer's disease in late life. Findings from the Nun Study. *JAMA : the journal of the American Medical Association*. Feb 21 1996;275(7):528-532.
388. Públicas MdA. Analfabetismo en España. 2009 2009.
389. Hamilton M. Development of a rating scale for primary depressive illness. *The British journal of social and clinical psychology*. Dec 1967;6(4):278-296.
390. Baquero M, Blasco R, Campos-Garcia A, Garces M, Fages EM, Andreu-Catala M. [Descriptive study of behavioural disorders in mild cognitive impairment]. *Revista de neurologia*. Feb 16-29 2004;38(4):323-326.
391. Saunders AM, Strittmatter WJ, Schmechel D, et al. Association of apolipoprotein E allele epsilon 4 with late-onset familial and sporadic Alzheimer's disease. *Neurology*. Aug 1993;43(8):1467-1472.
392. Seshadri S, Fitzpatrick AL, Ikram MA, et al. Genome-wide analysis of genetic loci associated with Alzheimer disease. *JAMA : the journal of the American Medical Association*. May 12 2010;303(18):1832-1840.
393. Bertram L, McQueen MB, Mullin K, Blacker D, Tanzi RE. Systematic meta-analyses of Alzheimer disease genetic association studies: the AlzGene database. *Nature genetics*. Jan 2007;39(1):17-23.
394. Serretti A, Olgiati P, De Ronchi D. Genetics of Alzheimer's disease. A rapidly evolving field. *Journal of Alzheimer's disease : JAD*. Aug 2007;12(1):73-92.
395. Pedersen NL. Reaching the limits of genome-wide significance in Alzheimer disease: back to the environment. *JAMA : the journal of the American Medical Association*. May 12 2010;303(18):1864-1865.
396. Seto-Salvia N, Clarimon J. [Genetics of Alzheimer's disease]. *Revista de neurologia*. Mar 16 2010;50(6):360-364.
397. Brownie S. Why are elderly individuals at risk of nutritional deficiency? *International journal of nursing practice*. Apr 2006;12(2):110-118.
398. Elia M, Zellipour L, Stratton RJ. To screen or not to screen for adult malnutrition? *Clinical nutrition (Edinburgh, Scotland)*. Dec 2005;24(6):867-884.
399. Omran ML, Morley JE. Assessment of protein energy malnutrition in older persons, part I: History, examination, body composition, and screening tools. *Nutrition*. Jan 2000;16(1):50-63.
400. Raynaud-Simon A, Lesourd B. [Malnutrition in the elderly. Clinical consequences]. *Presse medicale (Paris, France : 1983)*. Dec 16 2000;29(39):2183-2190.
401. Elia M, Stratton RJ. Geographical inequalities in nutrient status and risk of malnutrition among English people aged 65 y and older. *Nutrition*. Nov-Dec 2005;21(11-12):1100-1106.
402. Pentieva KD, Bates CJ, Prentice A, Cole TJ. North-south differences in some indices of Vitamin B6 nutritional status in older British people. *International journal for vitamin and nutrition research. Internationale Zeitschrift fur Vitamin- und Ernährungsforschung. Journal international de vitaminologie et de nutrition*. Nov 1999;69(6):371-377.
403. Saragat B, Buffa R, Mereu E, et al. Nutritional and psycho-functional status in elderly patients with Alzheimer's disease. *The journal of nutrition, health & aging*. Mar 2012;16(3):231-236.
404. Scheltens P. Moving forward with nutrition in Alzheimer's disease. *European journal*

- of neurology : the official journal of the European Federation of Neurological Societies.* Sep 2009;16 Suppl 1:19-22.
405. Saletti A, Lindgren EY, Johansson L, Cederholm T. Nutritional status according to mini nutritional assessment in an institutionalized elderly population in Sweden. *Gerontology.* May-Jun 2000;46(3):139-145.
 406. Suominen M, Muurinen S, Routasalo P, et al. Malnutrition and associated factors among aged residents in all nursing homes in Helsinki. *European journal of clinical nutrition.* Apr 2005;59(4):578-583.
 407. Esquiús M, Schwartz S, Lopez Hellin J, Andreu AL, Garcia E. [Anthropometric reference parameters for the aged population]. *Medicina clinica.* May 8 1993;100(18):692-698.
 408. Ball MJ, Fisman M, Hachinski V, et al. A new definition of Alzheimer's disease: a hippocampal dementia. *Lancet.* Jan 5 1985;1(8419):14-16.
 409. Riviere S, Gillette-Guyonnet S, Nourhashemi F, Vellas B. Nutrition and Alzheimer's disease. *Nutrition reviews.* Dec 1999;57(12):363-367.
 410. Grundman M, Corey-Bloom J, Jernigan T, Archibald S, Thal LJ. Low body weight in Alzheimer's disease is associated with mesial temporal cortex atrophy. *Neurology.* Jun 1996;46(6):1585-1591.
 411. Cruz-Jentoft AJ, Baeyens JP, Bauer JM, et al. Sarcopenia: European consensus on definition and diagnosis: Report of the European Working Group on Sarcopenia in Older People. *Age and ageing.* Jul 2010;39(4):412-423.
 412. Lauque S, Arnaud-Battandier F, Gillette S, et al. Improvement of weight and fat-free mass with oral nutritional supplementation in patients with Alzheimer's disease at risk of malnutrition: a prospective randomized study. *Journal of the American Geriatrics Society.* Oct 2004;52(10):1702-1707.
 413. Charlton KE, Rabinowitz TL, Geffen LN, Dhansay MA. Lowered plasma vitamin C, but not vitamin E, concentrations in dementia patients. *The journal of nutrition, health & ageing.* 2004;8(2):99-107.
 414. Ravaglia G, Forti P, Maioli F, et al. Homocysteine and cognitive performance in healthy elderly subjects. *Archives of gerontology and geriatrics. Supplement.* 2004(9):349-357.
 415. Chang CC, Roberts BL. Feeding difficulty in older adults with dementia. *Journal of clinical nursing.* Sep 2008;17(17):2266-2274.
 416. Backman L, Small BJ, Fratiglioni L. Stability of the preclinical episodic memory deficit in Alzheimer's disease. *Brain : a journal of neurology.* Jan 2001;124(Pt 1):96-102.
 417. Marra C, Silveri MC, Gainotti G. Predictors of cognitive decline in the early stage of probable Alzheimer's disease. *Dementia and geriatric cognitive disorders.* Jul-Aug 2000;11(4):212-218.
 418. Mortimer JA, Gosche KM, Riley KP, Markesbery WR, Snowdon DA. Delayed recall, hippocampal volume and Alzheimer neuropathology: findings from the Nun Study. *Neurology.* Feb 10 2004;62(3):428-432.
 419. Niskanen L, Piirainen M, Koljonen M, Uusitupa M. Resting energy expenditure in relation to energy intake in patients with Alzheimer's disease, multi-infarct dementia and in control women. *Age and ageing.* Mar 1993;22(2):132-137.
 420. Poehlman ET. Regulation of energy expenditure in aging humans. *Journal of the American Geriatrics Society.* May 1993;41(5):552-559.
 421. Prentice AM, Leavesley K, Murgatroyd PR, et al. Is severe wasting in elderly mental patients caused by an excessive energy requirement? *Age and ageing.* May 1989;18(3):158-167.
 422. Poehlman ET, Toth MJ, Goran MI, Carpenter WH, Newhouse P, Rosen CJ. Daily energy expenditure in free-living non-institutionalized Alzheimer's patients: a doubly labeled water study. *Neurology.* Apr 1997;48(4):997-1002.

423. Valenti G. Neuropeptide changes in dementia: pathogenetic implications and diagnostic value. *Gerontology*. 1996;42(5):241-256.
424. Jansson ET. Alzheimer disease is substantially preventable in the United States -- review of risk factors, therapy, and the prospects for an expert software system. *Medical hypotheses*. 2005;64(5):960-967.
425. Reynish W, Andrieu S, Nourhashemi F, Vellas B. Nutritional factors and Alzheimer's disease. *The journals of gerontology. Series A, Biological sciences and medical sciences*. Nov 2001;56(11):M675-680.
426. Tabert MH, Albert SM, Borukhova-Milov L, et al. Functional deficits in patients with mild cognitive impairment: prediction of AD. *Neurology*. Mar 12 2002;58(5):758-764.
427. Burns A, Jacoby R, Levy R. Progression of cognitive impairment in Alzheimer's disease. *Journal of the American Geriatrics Society*. Jan 1991;39(1):39-45.
428. Teri L, Hughes JP, Larson EB. Cognitive deterioration in Alzheimer's disease: behavioral and health factors. *Journal of gerontology*. Mar 1990;45(2):P58-63.
429. Chui HC, Lyness SA, Sobel E, Schneider LS. Extrapyrarnidal signs and psychiatric symptoms predict faster cognitive decline in Alzheimer's disease. *Archives of neurology*. Jul 1994;51(7):676-681.
430. Stern Y, Mayeux R, Sano M, Hauser WA, Bush T. Predictors of disease course in patients with probable Alzheimer's disease. *Neurology*. Oct 1987;37(10):1649-1653.
431. Gallagher-Thompson D, Brooks JO, 3rd, Bliwise D, Leader J, Yesavage JA. The relations among caregiver stress, "sundowning" symptoms, and cognitive decline in Alzheimer's disease. *Journal of the American Geriatrics Society*. Aug 1992;40(8):807-810.
432. Lee DY, Youn JC, Choo IH, et al. Combination of clinical and neuropsychologic information as a better predictor of the progression to Alzheimer disease in questionable dementia individuals. *The American journal of geriatric psychiatry : official journal of the American Association for Geriatric Psychiatry*. Feb 2006;14(2):130-138.
433. Stern Y, Brandt J, Albert M, et al. The absence of an apolipoprotein epsilon4 allele is associated with a more aggressive form of Alzheimer's disease. *Annals of neurology*. May 1997;41(5):615-620.
434. Sona A, Zhang P, Ames D, et al. Predictors of rapid cognitive decline in Alzheimer's disease: results from the Australian imaging, biomarkers and lifestyle (AIBL) study of ageing. *International psychogeriatrics / IPA*. Feb 2012;24(2):197-204.
435. Bettens K, Slegers K, Van Broeckhoven C. Genetic insights in Alzheimer's disease. *Lancet neurology*. Jan 2013;12(1):92-104.
436. Seltzer B, Buswell A. Psychiatric symptoms in Alzheimer's disease: mental status examination versus caregiver report. *The Gerontologist*. Feb 1994;34(1):103-109.
437. Reyes-Ortega G, Guyonnet S, Ousset PJ, et al. Weight loss in Alzheimer's disease and resting energy expenditure (REE), a preliminary report. *Journal of the American Geriatrics Society*. Nov 1997;45(11):1414-1415.
438. Doty RL. Olfactory deficit in Alzheimer's disease? *The American journal of psychiatry*. Sep 2001;158(9):1533-1534; author reply 1534-1535.
439. Guyonnet S, Nourhashemi F, Ousset PJ, et al. Factors associated with weight loss in Alzheimer's disease. *The journal of nutrition, health & aging*. 1998;2(2):107-109.







PROGRAMA DE DOCTORADO EN INVESTIGACIÓN EN CIENCIAS DE LA SALUD

FACULTAD DE MEDICINA

Evaluación nutricional de la enfermedad de **Alzheimer** en el momento del diagnóstico:

Valor pronóstico y estudio de factores asociados a la desnutrición.

TESIS DOCTORAL

Dirigida por: Miguel Ángel Tola Arribas

Presentada por: **María Andrés Calvo**

**ESDUVa**
Escuela de Doctorado Universidad de Valladolid



Universidad de Valladolid