

UNIVERSIDAD DE VALLADOLID
FACULTAD DE MEDICINA
ÁREA DEPARTAMENTAL DE PSIQUIATRÍA



**LA DEMENCIA Y EL DETERIORO COGNOSCITIVO
EN EL ANCIANO INSTITUCIONALIZADO EN LA
PROVINCIA DE ZAMORA: ESTUDIO MÉDICO-
PSICOLÓGICO Y CLÍNICO-EPIDEMIOLOGICO
ACERCA DE LA PREVALENCIA Y FACTORES
RELACIONADOS, Y VALIDACIÓN DEL MINI-
EXAMEN COGNOSCITIVO (MEC)**

Trabajo presentado por el Licenciado: D. José Antonio Blanco Garrote
para optar al grado de Doctor en Medicina y Cirugía.

Directores:

PROF. DR. D. VALENTÍN JOSÉ MARÍA CONDE LÓPEZ
DR. D. MANUEL ANGEL FRANCO MARTÍN

Diciembre de 2003

AGRADECIMIENTOS

Quiero agradecer en primer lugar a mi maestro, el Profesor Valentín José María Conde López, director de esta tesis doctoral, le agradezco su estímulo, esfuerzo, confianza y apoyo constantes, desde mis tiempos de Médico Residente en la Unidad Docente del Departamento de Psiquiatría en el Hospital Universitario de Valladolid, con quien realicé mis primeras publicaciones y presenté mis primeras comunicaciones y ponencias a congresos, en una prueba de inmerecido afecto y confianza. Su capacidad de organización y planificación, y su ayuda en la coordinación de todo este grupo de trabajo facilitó que pudiese llevarse a buen término. Su consejos y orientaciones, su sabiduría, dedicación y capacidad de trabajo, como trapero del tiempo, la sugerencia marañoniana, espero hayan fructificado en el diseño general y en la ejecución de esta tesis doctoral.

Al Dr. Manuel Angel Franco Martín, co-director de esta tesis le agradezco también su interés en que yo formase parte de este amplio proyecto de investigación, fruto del cual ha sido ya presentada otra tesis en esta misma Universidad por el Dr. Jesús Monforte Porto. De forma especial agradezco su amable acogida como Jefe del Servicio de Psiquiatría en el Hospital Rodríguez Chamorro de Zamora, mi tierra natal, cuando siendo Residente de tercer y cuarto curso pude tener la oportunidad de realizar parte del trabajo de campo de este estudio. Su entusiasmo, organización, y esfuerzo continuo para mejorar las condiciones asistenciales de la provincia de Zamora, merecen toda mi admiración.

Esta tesis es para mi fruto una labor de equipo ya que no me atrevo a decir de escuela, ya que me consta la continuidad, amistad y afecto entre ambos, y la integración y colaboración permanentes que ha posibilitado, llevar a buen término el trabajo. Ello hace que la lista de agradecimientos ha de limitarse porque en otro caso sería muy larga. Sin embargo, debo agradecer el trabajo de la psicólogo M^a Mar Alonso, que se ocupó de realizar todas las evaluaciones psicométricas en la segunda fase de este proyecto. Y por supuesto a los responsables y miembros del equipo de trabajo de cada una de las residencias participantes, que se ocuparon de la recogida de parte de los datos de los protocolos, de las evaluaciones realizadas en la primera fase y del seguimiento de los casos en el período entre las dos fases.

Deseo también agradecer a la Unidad de Investigación del Hospital Universitario de Valladolid, en especial a la Dra. Ana Almaraz por su apoyo y consejos cuando la estadística se convierte en un intrincado laberinto sin salida. También a M^a Fe Muñoz, por su apoyo en el complicado análisis estadístico de los datos acerca de la estimación de la prevalencia.

A mis compañeros de trabajo en el Departamento de Psiquiatría del Hospital Universitario de Valladolid, en especial al Dr. Juan Ignacio Franch Valverde, a la Dra. M^a Carmen Ballesteros Alcalde y a la Dra. Gema Medina Ojeda, quienes me han apoyado para seguir adelante, en esos malos momentos en los que las circunstancias se tornan adversas.

Por último y no menos importante quiero agradecer a mi esposa su constante, incondicional y desinteresado apoyo, y a mi hijo e hija, que aún no son conscientes de las horas que tuve que robarles para realizar esta tesis.

INDICE

INDICE	1
CAPÍTULO 1.....	5
INTRODUCCIÓN.....	5
1.1 EL PROBLEMA DEL ENVEJECIMIENTO DE LA POBLACIÓN EN LOS PAÍSES DESARROLLADOS.....	5
1.2 ASPECTOS SOCIODEMOGRÁFICOS DEL ENVEJECIMIENTO EN ESPAÑA Y CASTILLA Y LEÓN.....	8
1.2.1 <i>Incremento en la esperanza de vida.....</i>	9
1.2.2 <i>Descenso del índice de fecundidad.....</i>	10
1.2.3 <i>El envejecimiento de la población en España y en la Comunidad de Castilla y León.....</i>	11
1.3 ENVEJECIMIENTO, DETERIORO COGNOSCITIVO Y DEMENCIA.....	14
1.4 ALGUNOS ASPECTOS GENERALES ACERCA DEL DETERIORO COGNOSCITIVO Y LAS DEMENCIAS EN EL ANCIANO.....	19
1.4.1 <i>Aspectos históricos y evolución del concepto de demencia y deterioro cognoscitivo.....</i>	19
1.4.2 <i>Aspectos generales acerca del diagnóstico, diagnóstico diferencial y clasificación de las demencias.....</i>	25
1.4.2.1 El problema del diagnóstico de las demencias en la actualidad... ..	27
1.4.2.2 Importancia del diagnóstico precoz de las demencias.....	31
1.4.2.3 Cuestiones acerca del diagnóstico diferencial de las demencias en general y sus diferentes subtipos.....	33
1.4.3 <i>Algunas cuestiones acerca de la epidemiología y las demencias en el anciano.....</i>	47
1.4.3.1 <i>Introducción.....</i>	47
1.4.3.2 <i>Epidemiología descriptiva y analítica de las demencias.....</i>	50
1.5 PRINCIPALES INSTRUMENTOS PARA LA EVALUACIÓN DEL DETERIORO COGNOSCITIVO Y LA DEMENCIA EN EL ANCIANO, CON ESPECIAL CONSIDERACIÓN A LOS TESTS DE DETECCIÓN O CRIBADO.....	58
1.5.1 <i>Consideraciones generales acerca de los métodos de medición y evaluación en psiquiatría y psicología.....</i>	58
1.5.1.1 <i>Algunos conceptos introductorios generales.....</i>	58
1.5.1.2 <i>Breve introducción histórica de los tests psicométricos.....</i>	59
1.5.1.3 <i>El proceso de la inferencia psicométrica y algunos problemas que plantea en relación al estudio del deterioro de las funciones cognitivas.....</i>	61
1.5.1.4 <i>Resumen de las principales teorías de los tests psicométricos.....</i>	64
1.5.1.5 <i>Introducción a las principales propiedades psicométricas de los instrumentos de evaluación y los procedimientos para su estimación.....</i>	66
1.5.2 <i>Aproximación a la descripción general de los tests y en particular de los instrumentos para la evaluación del deterioro cognoscitivo y las demencias.....</i>	80

1.5.2.1	Tests de evaluación cognoscitiva breves o pruebas de detección o cribado (screening).....	83
1.5.2.2	Tests de evaluación cognoscitiva amplios o extensos.....	88
1.5.2.3	Tests y baterías neuropsicológicas	89
1.5.2.4	Instrumentos de evaluación funcional y cuestionarios, escalas o entrevistas aplicadas a un informador.	91
1.5.2.5	Escalas comportamentales o de valoración de las alteraciones “conductuales”.....	94
1.5.2.6	Escalas de gradación de las demencias	95
1.5.2.7	Entrevistas diagnósticas estructuradas	96
1.5.2.8	El Mini-Mental State Examination (MMSE) y el Mini-Examen Cognoscitivo (MEC)	99
TABLAS Y FIGURAS		105
CAPÍTULO 2.....		151
2	JUSTIFICACIÓN, OBJETIVOS E HIPÓTESIS	151
2.1	JUSTIFICACIÓN PERSONAL DE LA TESIS	151
2.2	OBJETIVOS.....	152
2.3	HIPÓTESIS	155
CAPÍTULO 3.....		159
3	POBLACIÓN, MATERIAL Y MÉTODOS	159
3.1	POBLACIÓN.....	159
3.1.1	<i>Introducción</i>	159
3.1.2	<i>Población anciana institucionalizada en la provincia de Zamora en 1995 y población objeto de estudio</i>	160
3.2	MATERIAL Y MÉTODOS.....	162
3.2.1	<i>Introducción</i>	162
3.2.2	<i>Material y métodos clínicos</i>	163
3.2.2.1	Protocolos utilizados.....	163
3.2.2.2	Estructura y desarrollo general del proyecto de investigación.....	171
3.2.3	<i>Métodos bibliográficos</i>	183
3.2.3.1	Métodos bibliográficos de revisión y búsqueda de información.....	184
3.2.3.2	Recursos en Internet.....	186
3.2.4	<i>Métodos estadísticos</i>	186
3.3	CONSIDERACIONES BIOÉTICAS	190
TABLAS Y FIGURAS		193
CAPÍTULO 4.....		211
4	RESULTADOS.....	211

4.1	DESCRIPCIÓN GENERAL DE LA POBLACIÓN DE ESTUDIO.....	211
4.1.1	<i>Variables sociodemográficas</i>	211
4.1.2	<i>Variables clínicas</i>	212
4.2	DESCRIPCIÓN DE LA MUESTRA EVALUADA EN LA SEGUNDA FASE.....	213
4.2.1	<i>Variables sociodemográficas</i>	213
4.2.2	<i>Variables clínicas</i>	213
4.3	ANÁLISIS DE LAS PÉRDIDAS Y REPRESENTATIVIDAD DEL MUESTREO.....	216
4.3.1	<i>Pérdidas en la primera fase</i>	216
4.3.2	<i>Representatividad del muestreo</i>	217
4.3.3	<i>Pérdidas en la segunda fase</i>	218
4.3.4	<i>Representatividad de la muestra en la que se realizó la evaluación clínica (verificación) respecto al grupo de la población de estudio que no fue evaluado clínicamente</i>	218
4.4	ESTIMACIÓN DE LA PREVALENCIA DE DEMENCIA EN LA POBLACIÓN DE ESTUDIO.....	219
4.5	FACTORES RELACIONADOS CON LA PRESENCIA DE DEMENCIA Y ENFERMEDAD DE ALZHEIMER.....	225
4.5.1	<i>Hipoalbuminemia, demencia y Enfermedad de Alzheimer</i>	227
4.5.2	<i>Vitamina B12 y ácido fólico, demencia y enfermedad de Alzheimer</i>	228
4.5.3	<i>Sintomatología depresiva y demencia</i>	230
4.6	PROPIEDADES PSICOMÉTRICAS DEL MINI-EXAMEN COGNOSCITIVO (MEC) ...	231
4.6.1	<i>Fiabilidad</i>	231
4.6.1.1	Consistencia interna.....	231
4.6.1.2	Fiabilidad test-retest.....	232
4.6.1.3	Fiabilidad interobservador.....	233
4.6.2	<i>Validez</i>	233
4.6.2.1	Validez de criterio.....	233
4.6.2.2	Validez de constructo.....	237
4.6.3	<i>Análisis de los subítems individuales</i>	243
4.6.4	<i>Equivalencia y concordancia entre MEC-35, MEC-30 y MMSE</i>	244
4.7	INFLUENCIA DE LA SINTOMATOLOGÍA DEPRESIVA EN EL DETERIORO COGNOSCITIVO.....	246
4.8	MORTALIDAD Y DETERIORO COGNOSCITIVO EN LA POBLACIÓN DE ESTUDIO.....	247
TABLAS Y FIGURAS		251
 CAPÍTULO 5.....		309
5 ANÁLISIS Y DISCUSIÓN.....		309
5.1	CARACTERÍSTICAS SOCIODEMOGRÁFICAS Y CLÍNICAS DE LA POBLACIÓN INSTITUCIONALIZADA GERIÁTRICA OBJETO DE ESTUDIO.....	309
5.1.1	<i>Características sociodemográficas</i>	309
5.1.2	<i>Características clínicas</i>	311
5.2	PREVALENCIA DE DEMENCIA EN LA POBLACIÓN DE ESTUDIO.....	315
5.2.1	<i>Estudios de prevalencia de demencias en población general</i>	315
5.2.2	<i>Estudios de prevalencia de demencias en España</i>	319
5.2.3	<i>Estudios de prevalencia de demencias en ancianos institucionalizados</i>	322
5.2.4	<i>Prevalencia de demencia en la población de estudio</i>	323

5.3	FACTORES RELACIONADOS CON LA PRESENCIA DE DEMENCIA Y ENFERMEDAD DE ALZHEIMER	326
5.3.1	<i>Hipoalbuminemia, demencia y Enfermedad de Alzheimer.</i>	328
5.3.2	<i>Vitamina B12 y ácido fólico, demencia y Enfermedad de Alzheimer.</i>	330
5.4	PROPIEDADES PSICOMÉTRICAS DEL MINI-EXAMEN COGNOSCITIVO	333
5.4.1	<i>Fiabilidad.</i>	333
5.4.1.1	Consistencia interna.	333
5.4.1.2	Fiabilidad test-retest.	335
5.4.1.3	Fiabilidad interobservador.	339
5.4.2	<i>Validez.</i>	341
5.4.2.1	Validez de criterio.	341
5.4.2.2	Validez de constructo.	359
5.4.2.3	Validez factorial.	363
5.4.3	<i>Análisis de los subítems individuales del MEC.</i>	370
5.4.3.1	Dificultad y discriminación de los ítems del MEC	371
5.4.3.2	Validez de los ítems del MEC.....	372
5.4.3.3	Factores que afectan a los ítems del MEC	375
5.4.3.4	Análisis cualitativo del los ítems del MEC	377
5.4.4	<i>Equivalencia y concordancia entre el MEC-35, MEC-30 y MMSE.</i>	379
5.4.5	<i>Algunas cuestiones finales.</i>	382
5.5	DEPRESIÓN, DEMENCIA Y DETERIORO COGNOSCITIVO.....	383
5.6	MORTALIDAD Y DETERIORO COGNOSCITIVO EN LA POBLACIÓN DE ESTUDIO.....	391
5.7	ASPECTOS METODOLÓGICOS Y LIMITACIONES	393
5.7.1	<i>Sesgos de selección</i>	394
5.7.2	<i>Sesgo de información u observación.</i>	397
5.7.3	<i>Sesgo de confusión</i>	397
TABLAS Y FIGURAS		399
 CAPÍTULO 6.....		423
6 CONCLUSIONES.....		423
 BIBLIOGRAFÍA		429
 LISTADO DE ABREVIATURAS		473
 ANEXOS		475

CAPÍTULO 1

1. INTRODUCCIÓN

1.1 EL PROBLEMA DEL ENVEJECIMIENTO DE LA POBLACIÓN EN LOS PAÍSES DESARROLLADOS.

Es de sobra conocido que existen importantes diferencias en cuanto a la longevidad de los distintos seres vivos, hecho este determinado en último lugar por la herencia y modulado por el entorno. En lo referente al ser humano la supervivencia máxima es un número teórico que aún no ha podido ser determinado y ha debido basarse en los datos existentes acerca de los individuos con la mayor supervivencia conocida.

A modo de curiosidad, y dejando aparte los casos referidos en la Biblia, como el de Matusalén, cuya verificación científica no es posible, existen datos de individuos con longevidades extremas. Entre los más citados están los casos de Thomas Parr quien murió en noviembre de 1635 a la edad de 152 años; Henry Jenkins, fallecido en diciembre de 1670 a los 169 años; o Catherina, condesa de Desmond, quien murió en 1604 a los 140 años. William Harvey - un afamado médico inglés descubridor de la circulación de la sangre, tras Miguel Servet, y del papel del corazón como bomba - realizó la autopsia al primero de ellos siendo citada ésta como fuente fidedigna de su edad. No obstante, dejando a un lado la imposibilidad de determinar con seguridad la edad de un individuo mediante una autopsia, no fue la pretensión de éste médico determinar la veracidad de la edad de Parr. Además, no existen evidencias reales de la verdadera edad de la muerte de estos individuos. Un caso mejor documentado fue el del escandinavo Christian Jacobsen Drakenberg, nacido el 18 de noviembre de 1626 y muerto el 9 de octubre de 1772, a la edad de 145 años, aunque también existen dudas de la veracidad de estos datos. Exceptuando el citado, el caso de mayor longevidad aceptado como auténtico hasta hace unos años era el del francés Pierre Joubert (1701-1814) quién falleció a los 113 años y 124 días (Enciclopedia Británica, 1994). Este hecho ha sido superado por la también francesa Jeanne Clément, fallecida en 1997 a los 122 años. Según el libro "Guinness" de los récords, en 1999, la mujer más vieja del mundo tenía 118 años y el hombre más anciano 115, ambos estadounidenses (Casbas *et al.*, 1999).

Aunque muchos de los estudios realizados previamente acerca de las diferencias de supervivencia en gemelos, atribuían más de un 65% de la varianza a

factores relacionados con el entorno, en el año 2000 fueron publicados y bien documentados datos acerca de cuatro familias con un agrupamiento de una excepcional longevidad (Perls *et al.*, 2000), encontrando posteriormente evidencias que ligaban esta susceptibilidad para envejecer exitosamente a un locus en el cromosoma 4, aunque es posible que existan al menos 10 genes asociados a la longevidad (Puca *et al.*, 2001). En un influyente artículo publicado en 1961 por Hayflick y Moorehead se demostró que las células fetales humanas tienen un límite de 40-60 divisiones antes de entrar en el proceso de senescencia (Hayflick *et al.*, 1961) (entendido desde un punto de vista evolutivo como *"la disminución de la efectividad de los mecanismos por los cuales los organismos adultos evitan la muerte y la pérdida del bienestar físico"* (Williams, 1999)) denominándose éste como "límite de Hayflick", y dando lugar a la teoría de los telómeros. Es posible que el envejecimiento, tanto en los seres vivos como inanimados, corra paralelo al incremento en el desorden molecular debido a la pérdida de energía en el proceso de mantenimiento de la integridad estructural de las moléculas. Muchos estudios han demostrado que las células comienzan su deterioro mucho antes del cese de su proceso reproductivo, y que es este hecho el que confiere una especial vulnerabilidad al organismo a las enfermedades asociadas con el envejecimiento.

Hasta hace bien poco los casos de individuos centenarios eran relativamente raros, pero se han incrementado notablemente en las últimas dos generaciones. Aunque no hay estudios globales al respecto, sólo en España se produjo un incremento del 78% en el período de 1986-90 (Casbas *et al.*, 1999). Según el último censo del 2001 hay en nuestro país 5.296 centenarios, y un 11% de los mismos se ubican en Castilla y León. Sin embargo, hasta donde se conoce no existe ninguna evidencia de que se haya incrementado la supervivencia máxima del ser humano, ni hay ningún dato que soporte que la tasa de mortalidad haya disminuido en centenarios. El aumento en el número de centenarios es probablemente debido a la disminución de la mortalidad en edades inferiores a los 100 años. Es el considerable incremento de la esperanza de vida en los dos últimos milenios el factor que ha determinado la mayor probabilidad de que una persona pueda sobrevivir hasta el límite máximo de su existencia (Enciclopedia Británica, 1994).

Sin pretender exponer con profundidad el problema, el llamado "cambio demográfico" ya fue vaticinado en la obra de T. Robert Malthus titulada *"Primer Ensayo sobre la población"* (1798) donde el autor propone la tesis acerca de la discrepancia entre el incremento de la población en número absolutos y el de los recursos, en los siguientes términos: *"afirmo que la capacidad de crecimiento de la población es infinitamente mayor que la capacidad de la tierra para producir alimentos para el hombre. La población, si no encuentra obstáculos, aumenta en progresión geométrica. Los alimentos sólo aumentan en progresión aritmética. Basta con poseer las más elementales nociones de números para poder apreciar la inmensa diferencia a favor de la primera de estas dos fuerzas".... "Estimando la población del mundo, por ejemplo, en mil millones de seres, la especie humana crecería como los números: 1, 2, 4, 8, 16, 32, 64, 128, 256, 512, etcétera, en tanto que las subsistencias lo harían como: 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10; etc. Al cabo de dos siglos y cuarto la población sería a los medios de subsistencia como 512 es a 10; pasados tres siglos la proporción sería 4096 a 13 y a los dos mil años la diferencia sería prácticamente incalculable a pesar del enorme crecimiento de la producción para entonces"* (Malthus, 1970). Algunos de los modernos economistas han denominado a este paradigma como "la trampa de la

población que está en equilibrio a un nivel reducido” o simplemente como la Trampa de Población de Malthus, dado que el axioma malthusiano, en cierto modo determinista, conduce necesariamente a que la población estaría abocada inexorablemente a vivir con unos niveles de renta de subsistencia, bajo el argumento de que la relación entre las tasas de crecimiento de la población y de la renta global per cápita son inversamente proporcionales. La teoría de la población de Malthus es posible que no haya resistido la prueba de la contrastación empírica, ya que por una parte, la curva de crecimiento de la población ha sufrido una deceleración creciente, y se estima que en torno al año 2110 se alcance un nivel estacionario a nivel mundial de 10.500 millones de personas (Conde López *et al.*, 2000). Por otra parte, el progreso tecnológico ha sido capaz de potenciar el aumento de la productividad por diferentes vías. Además, en muchos casos, no parece haber una relación tan estrecha entre los niveles de renta per cápita y las tasas de crecimiento de la población, ni tampoco con las tasas de natalidad y mortalidad; aunque sí parece existir una influencia directa entre la distribución de la renta y el crecimiento demográfico. Retornando al tema de los recursos sociosanitarios, siempre limitados, el progresivo incremento de la población anciana en los países desarrollados, y por ende de las patologías relacionadas con el envejecimiento – como por ejemplo las demencias – sí supone una fuente de preocupación para los diferentes gobiernos y organismos nacionales e internacionales, que puede llegar a hacer peligrar el llamado “estado de bienestar”.

Otro gran teórico de la demografía, Frank Notestein, en 1954, expresaba en cierta forma este contrasentido que supone el problema del envejecimiento de la población en los países desarrollados, con la siguiente frase: *“Visto en su conjunto el problema del envejecimiento no es un problema en absoluto. Es solamente la forma pesimista de considerar un gran triunfo de la civilización...”* (World Health Organization, 2001). Notestein elaboró en 1945 el concepto de “transición demográfica”, para explicar como con el desarrollo de una sociedad, los cambios económicos y sociales tales como la industrialización, urbanización e incremento de la educación, llevaban en primer lugar al declive de la mortalidad y posteriormente de la fertilidad.

La teoría de la transición demográfica asume cuatro estadios en esta transición. En el primero, o preindustrial, con una sociedad eminentemente agrícola, la mortalidad y fertilidad son altas, y el crecimiento de la población es bajo, y sujeto a fluctuaciones en la mortalidad. En el segundo estadio, con la mejora de la atención sociosanitaria, la mortalidad disminuye y la fertilidad se mantiene con lo que se produce un importante crecimiento de la población. En el tercero, la fertilidad se adapta a este descenso de la mortalidad y disminuye, influyendo además otros factores económicos y sociales – como una mejor educación, incorporación de la mujer al mundo laboral, mejores salarios, mayor coste de los hijos, menor valor económico de los mismos, etc. –. Cuando la fertilidad se ha estabilizado alrededor del índice de sustitución, comienza el cuarto estadio con tasas bajas de mortalidad y fertilidad y un bajo crecimiento poblacional (Notestein, 1953). En los países de desarrollo tardío, la transición demográfica se produce de forma muy brusca debido al rápido decremento de la tasa de mortalidad y la lenta disminución de la tasa de natalidad, así la tasa de crecimiento de la población es muy alta y se produce de forma explosiva (Figura 1.1).

Comparando los datos de las tasas de natalidad y mortalidad en España durante el siglo XX, y como se muestra en la Figura 1.2, es posible objetivar las etapas de esta transición demográfica, con una etapa transicional que se inicia hacia 1915;

una fase de meseta en que la tendencia a la disminución de la mortalidad fue frenada en relación a los años de la Guerra Civil, con descenso también de la natalidad en años posteriores por el mismo motivo, y recuperación de la misma hacia los años 50-60, con crecimiento importante de la población debido a la disminución gradual de la mortalidad (verdadera transición), y progresivo equilibrio de ambas tasas a partir de los años 70 coincidiendo con importantes cambios económicos y sociales, hasta igualarse en la década de los 90. En la actualidad España se encuentra en la cuarta fase, al igual que el resto de países de la Unión Europea.

Otro de los resultados de esta transición demográfica es que la proporción de personas mayores de 60 años se está incrementando de una forma mucho más rápida que en otro grupo de edad. A nivel mundial, entre los años 1970 y 2025, se estima que este crecimiento será del 380%, y en el año 2020, 121 países en todo el mundo habrán llegado a unas tasas de fertilidad por debajo del índice de reemplazo generacional (2,1 hijos por mujer en edad fértil) (World Health Organization, 2001). La tendencia es evidente y constituye uno de los principales problemas sociosanitarios en el futuro próximo de los países desarrollados, como por ejemplo en los EEUU – con una previsión de mayores de 65 años del 20% en el año 2025 – o Japón – con un 27% de ancianos en dicho año – y en general en Europa. Pero este envejecimiento poblacional no es un hecho exclusivo de los países desarrollados. Cuantitativamente las poblaciones más numerosas de mayores de 65 años se localizan en países en desarrollo como China, India y la antigua Unión Soviética. En la América Latina se prevee que en año 2025 el porcentaje de ancianos alcance el 10,8% de la población, y en su conjunto, vivirán en los países en desarrollo 227 millones de ancianos, un 68% del total de la población mundial mayor de 65 años (Winker *et al.*, 1997). Estas y otras cuestiones suscitan en la actualidad algunas de las siguientes cuestiones en los responsables de la política sanitaria: ¿será capaz la cada vez menor proporción de adultos en edad laboral de proporcionar el soporte y los recursos que necesitan los mayores?, ¿llegará el creciente número de ancianos a hacer quebrar los sistemas nacionales de salud y de seguridad social?, ¿de qué manera se puede ayudar a los mayores para permanecer independientes y activos?, ¿cómo es posible lograr el mejor equilibrio entre las responsabilidades de la familia y del Estado respecto a los ancianos que precisan cuidados asistenciales?, ¿cómo utilizar de la mejor forma posible la sabiduría, experiencia y cualidades de nuestros mayores?, ¿cómo mejorar la calidad de vida en estas edades?, y tantas otras cuestiones que deben ser resueltas aún en un futuro próximo, también en lo referente al deterioro cognoscitivo y las demencias en el anciano.

1.2 ASPECTOS SOCIODEMOGRÁFICOS DEL ENVEJECIMIENTO EN ESPAÑA Y CASTILLA Y LEÓN.

Parece oportuno recordar aquí que la fuente principal de los datos de este apartado ha sido el Instituto Nacional de Estadística (INE), acerca de cuyos informes y durante los últimos años ha habido una intensa polémica respecto a los problemas demográficos de Castilla y León, y que no será referida por no considerarla objetivo de este estudio. Pero aprovechando que durante la realización de esta Tesis se han ido publicando los datos brutos referidos al censo del año 2001, ha parecido oportuno su comparación con los del censo anterior de 1991, mediante tablas y figuras de

elaboración propia, como se especifica en el pie de las mismas, y cuya explicación se encuentra a lo largo de este apartado.

1.2.1 Incremento en la esperanza de vida.

La *esperanza o expectativa de vida* es un indicador de salud que expresa el número medio de años que se espera que viva un individuo de una edad determinada si las tasas de mortalidad actuales siguen vigentes. En general, se usan dos tipos de medidas: la *esperanza de vida al nacer* o número total de años que un grupo de recién nacidos, durante un período de tiempo común y definido, se espera que viva, dividido por el número de niños que componen el grupo, y la *esperanza de vida a una edad determinada*, o número medio de años adicionales que una persona de una edad determinada viviría si las tendencias de mortalidad actuales siguieran vigentes, en base a las tasas específicas de mortalidad por edad en un año determinado (Jenicek, 1996). Según un informe de la OMS, para el año 2000 la esperanza de vida al nacer en España se situaba en el caso de los hombres en 75,4 años, y en el de las mujeres en 82,3 años, ocupando el puesto catorce y octavo en el mundo, respectivamente; y en el caso de los países de la Unión Europea, sólo superada por Suecia, Italia y Noruega, en el caso de los varones, y por Francia e Italia en las mujeres (Organización Mundial de la Salud, 2001) (Figuras 1.3 y 1.4.).

La evolución de la esperanza de vida al nacer en nuestro país se ha incrementado ostensiblemente durante el siglo XX, con cifras de 33,9 y 35,7 años para varones y mujeres, respectivamente, a comienzos de siglo, y de 74,7 y 81,9 años en 1997. Las diferencias entre ambos sexos también se han incrementado ligeramente aunque se espera su estabilización en torno a 7,7 años (Abellán, 2002). Como puede objetivarse en la Tabla 1.1 y la Figura 1.5 el incremento en la esperanza de vida, tanto en España como en Castilla y León, en el período 1975-1998 sigue una distribución bifásica con un primer decenio en que se produce un considerable incremento, tanto en hombres (2,87 y 3,51 años, respectivamente) como en mujeres (3,50 y 4,02 años, respectivamente), y un segundo decenio en que el incremento se sitúa en aproximadamente la mitad. De todos modos Castilla y León posee una esperanza de vida superior a la media nacional, y las diferencias con la misma siguen un incremento progresivo en ambos sexos, en el período referido. Es posible que los cambios socioeconómicos y en el sistema sanitario en nuestro país, con la creación del Sistema Nacional de Salud y la cobertura de toda la población, así como el enfoque prioritario hacia la promoción de la salud y la prevención de la enfermedad sean en gran parte los responsables de este progresivo incremento de la esperanza de vida y de su distribución. Las diferencias crecientes entre la Comunidad de Castilla y León y la media nacional son más difíciles de explicar y probablemente obedecen también a factores sociodemográficos, culturales, y al mayor porcentaje de ancianos en esta Comunidad en relación a la media nacional, como se presentará con posterioridad.

Es predecible que la *mortalidad* en España siga descendiendo al rápido ritmo iniciado en los años 60 hasta la mitad del siglo XXI, aunque de una forma algo más desacelerada en los últimos años. Por ejemplo, una hipótesis plausible es que en el año 2021 la esperanza de vida alcance los 83,7 años en mujeres y los 76,9 en varones; en el año 2051 las cifras serán de 84,6 y 78,2, respectivamente (Fernández Córdón, 1998).

Respecto a la *esperanza de vida a los 65 años* en España, se sitúa en 16,1 y 20,0 años adicionales para varones y mujeres, siendo también una de las más altas del mundo, en el caso de las mujeres. Aunque la sobremortalidad masculina se ha acentuado desde los años 60, se espera que esta tendencia se suavice en los próximos años, antes de su disminución. Es posible que los hábitos menos saludables respecto a los estilos de vida en varones (Abellán, 2002), tengan relación con este incremento menor de la esperanza de vida en varones que en mujeres desde mediados del siglo pasado. Por ejemplo, todavía existen diferencias importantes entre el porcentaje de población fumadora de hombres y mujeres en las franjas de edad de 35-44 años (58% y 33%, respectivamente), 45-54 años (32% y 20%, respectivamente) y 55-64 años (37% y 3% respectivamente), sin embargo en edades más tempranas como entre los 25-34 años la proporción de mujeres fumadoras es incluso mayor (56% frente a 49%) (Abellán, 2002).

En Castilla-León, tanto la esperanza de vida al nacer, como su incremento desde 1975 a 1998, es mayor que a nivel nacional, en ambos casos, varones y mujeres (Tabla 1.1), y en 1995, según los datos del INE, superaba a las demás comunidades autónomas. Al igual que a nivel nacional, el incremento es mayor en las mujeres, por la sobremortalidad masculina comentada, aunque las diferencias se suavizan en el último decenio de 1985/95. En 1998 la esperanza de vida en varones era de 76,7 años (comparable a la de Suiza en el año 2000) y en mujeres de 83,9 años, una de las más altas a nivel mundial.

1.2.2 Descenso del índice de fecundidad.

La *tasa global de fecundidad* viene definida por la relación entre los nacidos vivos durante el período de un año y la totalidad de mujeres en esa población en edad reproductiva, esto es entre 15-49 años. Un indicador de mayor utilidad a la hora de valorar la fecundidad – que se obtiene a partir de la suma de las tasas de fecundidad por edad – es el denominado *índice sintético de fecundidad o indicador coyuntural de fecundidad*, que refleja el promedio de hijos por mujer que cada una dejaría en el mundo tras cumplir los 50 años (Sierra López *et al.*, 1991a). Para garantizar el reemplazo generacional el valor del índice de fecundidad debe ser como mínimo de 2,1. Como puede objetivarse en la Tabla 1.2 y la Figura 1.6, tras el crecimiento de la natalidad en España en la década 1960-70 – fenómeno de nominado como *baby boom* – se inició un descenso progresivo del índice de fecundidad, sobrepasando en la década de los 80 el índice de reemplazo generacional. Es también a partir de estos años cuando España se incorpora a la tendencia decreciente iniciada años antes por la mayoría de países europeos. En la Figura 1.7 se compara la evolución del índice de fecundidad en España desde 1970, con el de algunos otros países europeos como Italia, Francia y Suecia, objetivándose la citada tendencia y como en nuestro país se ha producido un descenso mucho más brusco y profundo del índice de fecundidad a partir del período citado. En algunos países, como en el caso de Suecia, y en menor medida el de Francia, se produce una recuperación o estabilización del promedio de hijos por mujer en los últimos años. Esta tendencia comienza a objetivarse en España a partir del año 2000, con lo que en la pirámide poblacional del año 2001 se aprecia que el grupo de 0-5 años es algo mayor que el siguiente (5-9 años). Es muy probable que este efecto se deba a la influencia “rejuvenecedora” de la población extranjera residente en España, ya que sus efectivos más numerosos se concentran en el período de mayor fertilidad (25-34 años) (INE, 2003). Según la Encuesta de

Fecundidad de 1999, realizada a una muestra de 7749 mujeres entre 15 y 49 años, por el Instituto Nacional de Estadística, en España el nivel de estudios, las creencias religiosas y la situación laboral de las mujeres son determinantes a la hora de decidir el número de hijos que desean tener. Las mujeres con estudios superiores tienen una media de 0,7 hijos frente a los 3,2 de las que son analfabetas; las mujeres con creencias religiosas tienen más hijos que las no creyentes y entre las mujeres trabajadoras las contratadas temporales son las de menor fecundidad, 0,7 hijos por mujer, frente a las amas de casa que tienen casi 2 hijos por mujer. Entre las causas más importantes que citan las mujeres que desearían tener más hijos, están la insuficiencia de recursos económicos y el trabajar fuera de casa (INE, 2000).

En términos comparativos el descenso del índice de fecundidad en Castilla y León es paralelo al español en su conjunto, aunque se ha mantenido durante el período comentado siempre por debajo (Tabla 1.2 y Figura 1.6). Sin embargo, en el caso de la provincia de Zamora el índice de fecundidad ya se encontraba en los años 70 por debajo del umbral de reemplazo generacional, era a finales de los 90 casi el más bajo de toda la Comunidad Autónoma, no siendo previsible su recuperación como ocurre a nivel nacional. En 1985 la tasa de natalidad de Zamora era una de las más bajas de España, probablemente debido a una estructura demográfica profundamente alterada en los grupos de población más jóvenes, debido a la emigración de los residentes de las comarcas más deprimidas, esencialmente agrícolas y con escasas posibilidades de promoción profesional (Sierra López *et al.*, 1991a).

1.2.3 El envejecimiento de la población en España y en la Comunidad de Castilla y León.

Como resultado de los dos factores indicados previamente, el incremento de la esperanza de vida y el descenso del índice de fecundidad en España, se asiste en la actualidad a un progresivo envejecimiento de la población, reflejado en el gran cambio experimentado en las pirámides de población desde el inicio del siglo XX como se refleja en la Figura 1.8. Según el censo de 1900, en un contexto de una gran mortalidad, con una baja esperanza de vida y una alta mortalidad infantil la forma correspondía a una verdadera pirámide. En el censo de 1960 la forma de la pirámide se torna más acampanada por efecto de la disminución de la mortalidad infantil, al mejorar las condiciones socioasistenciales, y el del *baby-boom* ya comentado. Además se comienza a perfilar una mayor proporción de mujeres a partir de los 60 años debido a su mayor longevidad. En el censo de 1991 se asiste a las consecuencias de la disminución acusada de la natalidad, con un estrechamiento acentuado en la base de la pirámide, circunstancia que parece mostrar una ligera recuperación en el último censo del 2001 (Figura 1.8).

Además, los dos factores reseñados han determinado un crecimiento vegetativo negativo en los últimos años. Según el informe titulado *"Migraciones de Reemplazo: ¿Una Solución ante la Disminución y el Envejecimiento de las Poblaciones?"*, realizado por la División de Población del Departamento de Asuntos Económicos y Sociales de las Naciones Unidas en el año 2000, entre 1995 y 2050, la población disminuirá en Japón y en prácticamente todos los países europeos (United Nations, 2000). Países como Bulgaria, Estonia e Italia podrían perder la cuarta parte o un tercio de su población. La tendencia al envejecimiento persistirá, y la edad media

de la población alcanzará máximos históricos. En Italia, por ejemplo, la edad media aumentará de 41 años en el 2000 a 53 en el 2050. En la mayoría de países, el *cociente de dependencia potencial* –número de personas en edad activa (de 15 a 64 años) por persona mayor- pasará de 4 ó 5 a 2. En el caso de España las previsiones del informe estiman que se perderá un 24% de la población total y se incrementará la población mayor de 65 años en un 117% - uno de los mayores de la Unión Europea – con un 37% de la población total en edades superiores a los 65 años. Como medidas para solucionar el problema el Informe propone el incremento de los niveles de inmigración, así como la revisión general de numerosas políticas y programas existentes, bajo una perspectiva de largo plazo. Entre los aspectos críticos que precisan una revisión se citan: (a) la edad de jubilación; (b) los niveles y tipos de pensiones de jubilación y salud para la gente mayor; (c) la participación en la fuerza de trabajo; (d) las contribuciones de trabajadores y empresarios a las pensiones de jubilación y salud para la gente mayor; y (e) las políticas y programas de inmigración, especialmente en relación a las migraciones de reemplazo y a la integración de contingentes importantes de inmigrantes y sus descendientes (United Nations, 2000). Como se ha comentado el incremento del nivel de inmigración en nuestro país en estos últimos años es posible que pueda estabilizar el progresivo decremento de la población, así como los índices de fecundidad.

Según puede objetivarse en la Tabla 1.3, al analizar las cifras de población de los tres últimos censos, Castilla y León ha perdido un 4,68% de población en los últimos 20 años (1981-2001), y en concreto la provincia de Zamora ha perdido un 4,77% entre 1981-1991 y un 6,82% entre 1991-2001, en total un 11,27%, que a pesar del descenso generalizado – excepto en la provincia de Valladolid – supone con mucho el mayor descenso de población registrado en toda la comunidad autónoma. Este descenso tan acusado no puede justificarse únicamente por las bajas tasas de natalidad (Tabla 1.4), aunque se sitúan casi en la mitad de la media nacional, o el menor índice de fecundidad (Tabla 1.2), de los más bajos de Castilla y León; o por la mayor tasa de mortalidad, superior a la media nacional y de las más altas de la Comunidad, debido a la población tan envejecida (Tabla 1.5); ni por la relación entre ambas, con predominio progresivo desde la década de los 80 de las defunciones sobre los nacimientos (Figura 1.9); sino también por otros factores entre los que destaca la progresiva despoblación del medio rural y la emigración, procesos que de forma inexorable han venido minando a las capas más jóvenes de la sociedad castellano-leonesa, y en especial de la provincia de Zamora. La tendencia mostrada por las proyecciones anteriores se ha visto confirmada por los datos del último censo realizado en el año 2001, en el que se confirma que Castilla y León es la tercera región española con un crecimiento vegetativo más negativo (- 2,92), tras Asturias y Galicia, y en el caso concreto de Zamora este descenso es prácticamente del doble en relación con la media de la Comunidad (- 5,52), ocupando el último puesto en cuanto a tasa de natalidad y el segundo en cuanto a la de mortalidad (Tabla 1.6).

El comportamiento demográfico de Castilla y León, a pesar de compartir el problema del envejecimiento progresivo de la población, es diferente al del modelo europeo. El envejecimiento de los países europeos postindustriales se relaciona con la riqueza y en nuestra comunidad con el empobrecimiento. En Europa existe un envejecimiento asociado a una alta densidad demográfica, pero en Castilla y León existe una baja densidad demográfica. La comunidad está cerca del grado de desertización (cifrado en 25 habitantes/Km²) con 26,5 hb./Km² . El 33% de la

población vive en municipios rurales, el 90% de los cuales tienen menos de 500 habitantes y muchos de ellos desaparecerán a lo largo del presente siglo. Esta baja densidad demográfica se acompaña lógicamente de una baja densidad social y material, presupuestos indispensables para la modernización, la industrialización y el postindustrialismo (Hernández Sánchez, 2000).

Las tendencias para el futuro, a la vista de las proyecciones del INE sobre el censo de 1991, se presentan en la Tabla 1.7 y reflejan la preocupante alteración de la estructura demográfica de la Comunidad, y en especial de Zamora. El *índice de Rosset* relaciona respecto al total de la población los porcentajes que representan los grupos de edad entre 0-14 años, 15-64 y los mayores de 65 años, el peso relativo del último grupo da una idea del envejecimiento poblacional (Sierra López *et al.*, 1991a). Según estos datos hacia el año 2005 la provincia tendrá un porcentaje de población mayor de 65 años de casi el 27%, cerca de un 5% mayor que la media de Castilla y León y un 10% sobre la media nacional. Sin embargo, la población joven, de 0-14 años, sumará solamente un 11%, y el grupo de 15-64 años un 62%, casi un 4% menos que la media de Castilla y León y un 6% menos que a nivel nacional (Figuras 1.10 y 1.11).

Algunos otros de los indicadores utilizados para medir el envejecimiento de la población confirman que el problema es real y alarmante, tanto en Castilla y León en general, como en Zamora en particular. Por ejemplo, la *tasa de envejecimiento* – la relación porcentual entre la población mayor de 65 años y la total – ha sufrido desde los años 60 un mayor incremento en esta comunidad autónoma que a nivel nacional, y en el censo de 1991, Soria junto con Zamora poseen las tasas más altas de la región, 22,9% y 21,8% respectivamente (Tabla 1.8); en el censo de 2001, Zamora supera ya a Soria con 28,1% y 26,9%. También estas dos provincias poseen el mayor *índice de envejecimiento* – relación porcentual entre la población mayor de 65 años y la de 0-14 años – en ambos censos, invirtiéndose las posiciones en el año 2001. Así, Zamora pasa de un índice de envejecimiento de 139,6% en 1999, a ocupar el primer lugar de la comunidad en el 2001 con 255% (Tabla 1.8). El *índice de Fritz* – la proporción que significa la población de 0-20 años en relación con la de 30-50, que se toma como base 100 – define tres situaciones, en base a un valor > 160 (población joven), entre 60-160 (población madura) y <60 (población envejecida) (Sierra López *et al.*, 1991a). Según los valores presentados en la Tabla 1.8, referentes a los censos de 1991 y 2001, en el periodo referido, prácticamente todas las provincias de Castilla y León han pasado de un estado de población madura al de población envejecida. Finalmente, el *índice de Sundbarg*, representa la proporción que, en relación a la población de 15-50 años que se toma como base 100, representan los grupos de 0-15 años y los mayores de 50 años. Si el porcentaje de los menores de 15 años supera al de los mayores de 50, se trata de una población progresiva, los valores igualados, una población estacionaria, y si el grupo de mayores de 50 años es superior a los jóvenes, una población regresiva (Sierra López *et al.*, 1991a). En la Tabla 1.8 se objetiva que, tanto en 1991 como en el 2001, a nivel nacional y en las provincias de Castilla y León, la población tiene un carácter regresivo, y la tendencia es que las diferencias se vayan acrecentando progresivamente. No obstante, según indica el *índice de tendencia* – la relación porcentual entre la población de 0-4 años y la de 5-9 años – parece existir un ligero repunte de la natalidad en este período a nivel nacional, y ligeramente inferior en Castilla y León en general, con importantes y favorables cambios en las provincias menos envejecidas como Valladolid, Burgos o León (Tabla 1.8).

Finalmente, merece la pena recordar el gran incremento de la población mayor de 65 años en España. Según los datos del último censo del 2001, un 17,1% sobre el total, lo que supone el mayor incremento desde el inicio del siglo XX (Tabla 1.8 y 1.9), un 3,3% sobre los datos del censo de 1991. Además, según se representa en las citadas tablas y en la Figura 1.12, el mayor incremento porcentual se produce en el grupo de los muy viejos, viejos-viejos o edades tardo-seniles, mayores de 80 años, con todas las implicaciones que ello tiene respecto al tema central de este trabajo, el deterioro cognoscitivo y la demencia del anciano. El *índice de longevidad o sobreenvjecimiento* – la relación porcentual entre la población mayor de 75 años y la de 65 y más años – muestra como todas las provincias de Castilla y León se sitúan por encima de la media nacional tanto en 1991 como en el 2001, y también que la tendencia entre ambos períodos es a su incremento en todas ellas (Tabla 1.8).

Todos estos datos permiten afirmar que Castilla y León, y Zamora en particular, presentan una preocupante alteración en su estructura demográfica, con una población muy envejecida, regresiva y envejeciente, y con las importantes consecuencias socioeconómicas y socioasistenciales que esto conlleva, entre otros aspectos (Conde López *et al.*, 2000), a medio y largo plazo, cuya exposición con profundidad y discusión no constituyen un objetivo de este trabajo, principalmente clínico, y que han sido ampliamente citados y desarrollados en otras publicaciones algunas hace más de una década (Conde y Bescos, 1991), y son y serán objetivo prioritario de los gestores de la política sanitaria. Pero, en lo referente a este estudio, merece la pena ahora resumir algunas cuestiones acerca de la relación entre el envejecimiento y el deterioro cognoscitivo y las demencias, antes de abordar a continuación, de forma general, otros aspectos conceptuales, clínicos, epidemiológicos y de los instrumentos utilizados para su detección.

1.3 ENVEJECIMIENTO, DETERIORO COGNOSCITIVO Y DEMENCIA.

En general, prácticamente todos los órganos y sistemas de nuestra economía sufren un proceso inexorable de deterioro durante el envejecimiento. Este hecho corre paralelo a las tasas de deficiencias y discapacidades en los diferentes grupos etarios de la población. Merece la pena recordar que según la *Clasificación Internacional de Deficiencias, Discapacidades y Minusvalías de la OMS o CIDDM-I*, la deficiencia hace referencia a las anomalías de la estructura corporal y de la apariencia, y a la función de un órgano o sistema, y la discapacidad a las consecuencias de las deficiencias desde el punto de vista del rendimiento funcional y de la actividad del individuo. Por ejemplo, según la Encuesta sobre Discapacidades, Deficiencias y Estado de Salud de 1999 publicada por el INE (INE, 2001), un 4,59% de la población española entre 6-64 años presenta algún tipo de discapacidad, frente a un 32,21% en el grupo de 65 o más años. Casi el 70% de las personas mayores con discapacidad tienen dificultades para realizar las actividades de la vida diaria – realizar cambios de las posiciones en el cuerpo, levantarse, acostarse, desplazarse dentro del hogar, deambular sin medio de transporte, asearse, controlar las necesidades, vestirse, comer y beber, realizar compras, comidas u otras actividades de mantenimiento del hogar, etc. – y en el 68% de los casos la dificultad es grave. Las principales deficiencias que generan estas discapacidades en el grupo de población referido se resumen en la Tabla 1.9. Como puede comprobarse, las deficiencias osteoarticulares, visuales y auditivas ocupan las primeras posiciones, seguidas por las deficiencias mentales – principalmente demencias, con una tasa por 1.000 habitantes de 65 y más

años del 19,80 ‰ – del aparato cardiovascular (14,99 ‰) y problemas neurológicos de la coordinación de los movimientos (13,05 ‰). Sin embargo, y a pesar de su magnitud, ninguna de las primeras causas referidas de discapacidad, llega a alcanzar la gravedad que suponen los procesos de deterioro intelectual y cognoscitivo y las demencias en esta etapa de la vida. Además del elevado porcentaje de demencias en este grupo de edad, es preciso recordar otras alteraciones del comportamiento en relación con el deterioro de la capacidad intelectual – sea o no debida a procesos patológicos – que típicamente se asocian al envejecimiento, y que afectan a más de la mitad de los mayores de 65 años (Ramírez-Expósito *et al.*, 1999). Sirvan de nuevo como ejemplo la disminución de la capacidad para recordar ciertos tipos de información, el descenso de la eficacia y efectividad de los procesos de razonamiento y toma de decisiones, la disminución de pericia en trabajos que requieran destreza espacial o determinada velocidad, o los problemas en los mecanismos sensoriales para la detección y discriminación de estímulos, entre otros. Los gerontólogos clasifican a menudo este período en tres grupos de edad: de los 65-75 años como anciano o viejo joven (*young-old*); 75-85 años como anciano-anciano o viejo-viejo (*old-old*) y a los mayores de 85 años como anciano más anciano o viejo más viejo (*oldest-old*). Estos tres períodos podrían también calificarse en nuestro idioma como pre-senil (aunque este se haya empleado clásicamente para referirse al período previo a los 65 años, con el incremento de la esperanza de vida parece prematuro hoy en día seguir llamando senil o anciano a una persona entre 65 y 75 años), senil y tardo-senil, respectivamente. Dejando la discusión terminológica aparte, la cuestión es que en el último período el riesgo de presentar un deterioro cognoscitivo se incrementa notablemente. Como se abordará con posterioridad en referencia a la epidemiología, la proporción de la población con demencia se duplica cada 5 años entre los 65 y 85 años, de tal forma que a partir de esta edad un 25% de la población presenta criterios clínicos de demencia (Katzman, 1997).

No obstante, aún hoy en día, y a pesar del interés – demográfico, económico, cultural, socio-asistencial, médico-científico, filosófico, humanístico, y de otros tipos – que despiertan los problemas relacionados con el envejecimiento cerebral, la comunidad científica no ha podido dar una respuesta satisfactoria al problema, ni a la aparente relación del mismo con el deterioro cognoscitivo y las demencias.

No es el objetivo de este trabajo profundizar en las diferentes teorías y bases moleculares y celulares que intentan explicar el envejecimiento y los mecanismos de muerte celular durante el mismo, pero sí merece la pena recordar que no existe de momento una única teoría capaz de explicar todos los fenómenos involucrados en el envejecimiento y muerte de los seres humanos. En este sentido la integración y el conocimiento básico de los factores biológicos, psicológicos y sociológicos del proceso de envejecer es imprescindible para la comprensión de la práctica clínica en psicogeriatría y gerontopsiquiatría – términos éstos que designan ámbitos de conocimiento médico relacionados pero diferenciados (Conde y Bescos, 1991) – . Los estudios de los factores genéticos – algunos de ellos ya previamente comentados (Finch *et al.*, 1997; Perls *et al.*, 2000; Puca *et al.*, 2001) – del material genético mitocondrial (Ortí-Pareja *et al.*, 1998), de las mutaciones en el DNA y de los errores en la transferencia de información del DNA al RNA, de los mecanismos epigenéticos – como errores en la expresión de genes – del estrés oxidativo y radicales libres, de los mecanismos autoinmunes y de excitotoxicidad (Peinado *et al.*, 2000), de la pérdida de la homeostasis del calcio (Jiménez-Jiménez *et al.*, 1996), entre otros aspectos, parecen las vías de

mayor futuro en la investigación de los interrogantes relacionados con el envejecimiento cerebral.

Hay autores que sostienen que los procesos demenciales del anciano son independientes del envejecimiento (Morrison *et al.*, 1997), mientras otros abogan por la existencia de un continuum entre ambos (Esiri *et al.*, 2001; Whalley, 2002), llegando incluso a proponer la existencia de un *spectrum* – término hoy día en boga en diferentes ámbitos y que parece denotar cierta inespecificidad de los conceptos, ideas y entidades que pretende integrar – de trastornos cognoscitivos en el anciano, desde el envejecimiento normal, pasando por el deterioro cognoscitivo leve en sus diferentes gradaciones, hasta la demencia (Winker *et al.*, 1997). Parte del problema radica, al igual que ocurre en otros campos de la neurobiología en general, en la dificultad de comprensión de los mecanismos íntimos y de relación de las neuronas y de la complejidad y especialización funcional de los sistemas cerebrales. En la Tabla 1.10 se enumeran algunos de los cambios morfológicos, macroscópicos y microscópicos, que se objetivan durante el envejecimiento cerebral (Zarranz, 1997). Algunos de los mismos son comunes a los procesos neurodegenerativos, no acertándose a comprender de momento su significado y su correlación con los cambios cognoscitivos. Además, en el envejecimiento se produce una pérdida de conectividad neuronal (Peinado *et al.*, 2000), y aunque existen evidencias de que, incluso en el anciano, el tejido cerebral posee cierta capacidad regenerativa – a través de factores endógenos, derivados de la mielina, factores de crecimiento, etc. – que puede ser facilitada o manipulada desde un punto de vista terapéutico (Horner *et al.*, 2002), esta capacidad está considerablemente reducida en los más ancianos y los enfermos con Alzheimer, expresando así cierta vulnerabilidad selectiva en ambos casos. En este sentido, tampoco acaba de entenderse el papel de otros tipos celulares como los astrocitos, las células microgliales – con funciones inmunes en el cerebro – los pericitos, etc. (Peinado *et al.*, 2000).

Otra cuestión sobre la que no existe acuerdo es el papel y la relación de los cambios en la sustancia blanca o leucoaraiosis y el deterioro cognoscitivo, ya sea fisiológico o patológico, aunque se cree que influyen principalmente sobre la velocidad de procesamiento de la información, fluidez verbal y funciones ejecutivas (Bartres-Faz *et al.*, 2001). Estos cambios se incrementan durante el envejecimiento, en la Enfermedad de Alzheimer, y en mayor grado con la enfermedad cerebrovascular. Aunque en un principio se les concedió escasa importancia clínica, cada vez más estudios demuestran que su presencia en ancianos, presenten o no Enfermedad de Alzheimer, empeora el rendimiento en las pruebas neuropsicológicas (Katzman, 1997; Bowler, 2002; Valencia *et al.*, 2003).

Además, existen aún importantes dificultades técnicas. Por ejemplo, la cuantificación de la pérdida neuronal durante el envejecimiento, no deja de estar exenta de dificultades metodológicas, aunque parece aceptado que esta pérdida es más bien moderada y afecta de forma preferente a determinadas estructuras como sustancia negra, locus coeruleus o hipocampo, entre otros (Zarranz, 1997). Tanto en la Enfermedad de Alzheimer como en los estadios más avanzados del envejecimiento fisiológico se producen por tanto hechos similares: a) alteraciones estructurales de los circuitos y sistemas funcionales cerebrales debido a la pérdida de sinapsis y de neuronas; b) cierta vulnerabilidad selectiva respecto a qué neuronas mueren y cuáles son más resistentes a los procesos de neurodegeneración; y c) presencia de productos que reflejan el daño celular, tales como los ovillos neurofibrilares y las

placas seniles. En ambos procesos el circuito más vulnerable a los procesos de neurodegeneración es la proyección denominada como vía perforante, que se origina en la capa II del córtex entorrinal y finaliza en la capa molecular exterior de la circunvolución dentada, proporcionando así una interconexión crucial entre neocórtex e hipocampo, y jugando un papel principal en los sistemas de memoria. A pesar de las similitudes parecen existir diferencias cuantitativas y cualitativas entre la afectación de estas estructuras en el envejecimiento fisiológico, la Enfermedad de Alzheimer leve o de inicio y en los casos graves o evolucionados (Morrison *et al.*, 1997).

Sin embargo, no dejan de ser contradictorios los hallazgos neuropatológicos en los que se detectan lesiones microscópicas típicas de la Enfermedad de Alzheimer sin historia clínica de demencia, o al contrario, pacientes con lesiones escasas y gravemente discapacitados por una demencia de este tipo (Whalley, 2002). La discordancia entre la clínica y la neuropatología en el envejecimiento cerebral, el deterioro cognoscitivo y las demencias, ha sido puesta en evidencia recientemente por los resultados de un estudio prospectivo multicéntrico comunitario de prevalencia e incidencia de demencia, realizado en el Reino Unido (Esiri *et al.*, 2001). Los autores analizaron las necropsias de los primeros 209 participantes disponibles – con edades entre 70-103 años – 100 de los cuales reunían criterios de demencia antes de la muerte. El hallazgo más importante fue la alta frecuencia de alteraciones neuropatológicas típicas de demencia tanto en pacientes con demencia como en los no demenciados, ambos con grados equivalentes de patología vascular. De los 109 individuos sin demencia solamente un 13% presentaba una normalidad cerebral desde el punto de vista neuropatológico, en el 28% se objetivaron placas neuríticas y ovillos neurofibrilares, aunque en cantidades insuficientes para asegurar el diagnóstico de Enfermedad de Alzheimer, condición que sí se confirmó en el 19% de estos casos sin demencia. Tampoco la importancia de la atrofia cortical o de ateromatosis en el polígono de Willis correlacionaron con la condición clínica de demencia. En el 78% del total de los casos se encontraron lesiones isquémicas parenquimatosas y la lesión vascular más importante fue la enfermedad de pequeños vasos, en un 69% de los casos. Los problemas vasculares múltiples fueron significativamente más frecuentes en los pacientes con demencia. En los análisis realizados ninguno de los criterios anatomopatológicos distinguió de forma fiable ambos grupos clínicos, demenciados y no demenciados; es más uno de los pacientes con demencia presentó desde este punto de vista una normalidad cerebral, y otros cuatro sólo lesiones de pequeños vasos. Respecto a la edad, la proporción de individuos con placas neuríticas en grado leve, fue similar en todos los grupos de edad. Sin embargo la presencia de ovillos neurofibrilares en grados moderado y severo a nivel temporal medial, fue mayor en los más ancianos, aunque no a nivel neocortical (Esiri *et al.*, 2001). De reproducirse en un futuro los resultados de este estudio, se confirmaría la hipótesis de que hay un continuum entre envejecimiento cerebral y demencia. No en vano autores como Katzman llegan a plantear si existe una verdadera demencia senil (Katzman, 1997). Además, es muy probable que deban de replantearse los actuales criterios para el diagnóstico clínico, instrumentos de medida y de diagnóstico – en este estudio, se emplearon el Mini-Mental State Examination y el AGE-CAT – dada su escasa validez de criterio.

En resumen, aunque los cambios morfológicos y neuroquímicos que se producen durante el envejecimiento cerebral son variables físico-químicas susceptibles de medición y cuantificación (peso, cambios histológicos, niveles de

neurotransmisores, etc.) existen en la actualidad una serie de problemas conceptuales, teóricos, metodológicos, instrumentales y de otros tipos, que dificultan su descripción y conocimiento, algunos de los cuales se enumeran brevemente a continuación:

- El *concepto de normalidad* puede hacer referencia a criterios estadísticos, definir los miembros prototípicos de una determinada categoría, delimitar lo socialmente aceptado y esperado, o establecer un patrón estándar o secuencia de acontecimientos esperables bajo unas circunstancias dadas.
- El *concepto de envejecimiento normal* se define, con frecuencia de un modo circular o tautológico, en oposición al de envejecimiento patológico. Ambos conceptos son interdependientes. Se plantea esta dicotomía ante la evidencia de que algunos ancianos mantienen rendimientos físicos y psíquicos iguales o superiores a las personas más jóvenes.
- Desde una perspectiva psicopatológica general, en numerosas ocasiones existe gran dificultad para distinguir los cambios fisiológicos derivados del envejecimiento – *envejecimiento primario* – de los secundarios a procesos patológicos asociados o más prevalentes en las edades avanzadas de la vida – *envejecimiento secundario* – .
- Existe una *gran variabilidad* tanto en la longevidad como en la calidad del envejecimiento cerebral en la especie humana – quizás determinada por la variabilidad en la “reserva cerebral” individual, influenciada por factores como los educativos – lo que dificulta aún más la selección de una muestra de estudio de lo que podría considerarse como envejecimiento normal o patrón estándar de envejecimiento.
- Las neuronas son células altamente especializadas, que se organizan en unidades funcionales sumamente complejas, de las que dependen las diversas funciones motoras, sensitivas, perceptivo-sensoriales, lingüísticas, mnésicas, etc. Pero la complejidad de los procesos cerebrales no depende de la simple suma de sus miles de millones de neuronas, sino de esta organización en sistemas especializados. En lo referente a la afectación de tareas complejas no es posible hasta el momento establecer una correlación con los cambios morfológicos y neuroquímicos cerebrales.

Es posible que el denominado *envejecimiento normal* sea un constructo social que hace referencia a un rango de variaciones en la salud, la apariencia y los rendimientos de los adultos en diferentes edades de la vida. La utilidad de este concepto en la clínica y la investigación, puede haber motivado su incorporación al campo de la gerontología (Barcia Salorio, 1995).

Una vez resumidos los principales aspectos demográficos del envejecimiento, que le confieren una especial importancia, además de otros que no serán abordados aquí, como los psicológicos, sociológicos, de costes directos, indirectos e intangibles – de más difícil medición – , etc. y apuntada la mejor comprensión del deterioro cognoscitivo y la demencia del anciano como un continuum en el mismo proceso del envejecimiento – ya sea o no evitable o modificable – parece adecuado abordar y

resumir algunos de los principales aspectos conceptuales, nosológicos, clínicos y epidemiológicos de las demencias en las edades seniles y tardoseniles.

1.4 ALGUNOS ASPECTOS GENERALES ACERCA DEL DETERIORO COGNOSCITIVO Y LAS DEMENCIAS EN EL ANCIANO.

1.4.1 Aspectos históricos y evolución del concepto de demencia y deterioro cognoscitivo.

El significado y concepto de demencia y deterioro cognoscitivo, corren paralelos a la historia evolutiva del hombre y de la humanidad, y a la de la locura y la psiquiatría en particular. Respecto a la evolución del hombre como individuo merece la pena recordar la obra de Pitágoras (580-489 a de C.) en la que dividía el ciclo de la vida humana en cinco fases en relación con la edad, y denominaba a las dos últimas – desde los 63 años y desde los 81 años – como *senium*, en el comentario al término de T. Jameson (1811) “...la época en la que la escena de la existencia mortal se cierra tras un largo período de tiempo que muy pocos humanos suelen alcanzar; entonces nuestro organismo retorna a la imbecilidad de los primeros estadios de nuestra vida” (Cacabelos, 1999). Es posible que esta identificación entre edad senil o senilidad – definida en el Diccionario de la Lengua Española como la “*degeneración progresiva de las facultades físicas y psíquicas debida a una alteración de los tejidos*” (Real Academia Española de la Lengua., 1992) – y demencia, y la escasa preocupación por su estudio y descripción hasta el siglo XVIII y XIX (Conde y Bescos, 1991; Cacabelos, 1999), fuera debida, entre otros factores, a la baja esperanza de vida y por tanto a la menor prevalencia de las enfermedades relacionadas con el envejecimiento, como ya se ha comentado en el primer apartado de este trabajo. Sin embargo, la senilidad o senescencia – aunque este último término se refiere más bien al proceso de comienzo del envejecimiento (Real Academia Española de la Lengua., 1992), y ha sido definido desde un punto de vista evolutivo como “*la disminución de la efectividad de los mecanismos por los cuales los organismos adultos evitan la muerte y la pérdida del bienestar físico*” (Williams, 1999) – implica una involución más general que se produce durante el proceso normal del envejecimiento, posiblemente como consecuencia del cumplimiento de un programa genético, y que puede también afectar a las capacidades intelectivas, a diferencia de la demencia (Pérez Trullen *et al.*, 1995; Peinado *et al.*, 2000).

Este hecho comenzó a ser vislumbrado coincidiendo con el nacimiento de la psiquiatría como ciencia a finales del siglo XVIII, circunstancia que es determinante a la hora de comprender el desarrollo evolutivo y conceptual de las demencias. Así, el patólogo William Cullen estableció en 1776 la clasificación de las enfermedades del sistema nervioso, incluyendo en el grupo de las neurosis la *Amentia senilis* o demencia senil (Cacabelos, 1999).

Hacia la primera década del siglo XIX el término demencia era utilizado indistintamente para hacer referencia a los estados de insania acompañada de incompetencia psicosocial y las situaciones de incapacidad legal (Berrios, 1985). Pinel utilizó el término demencia (*démence*) como una forma especial de insania al definirla

como “*incoherencia de las ideas y debilidad de las funciones mentales*” (Pérez Trullen *et al.*, 1995), aunque no la diferenció del retraso mental.

Desde el punto de vista médico, la primera definición moderna de demencia se debe a su discípulo Esquirol, quien a comienzos del siglo XIX en su clásico tratado *Enfermedades mentales: Un tratado sobre la insania* la define como “*Una afección cerebral por lo general crónica...y caracterizada por un debilitamiento de la sensibilidad, comprensión y voluntad*”; en 1847 la diferencia del retraso mental – “*el demente está privado de los bienes que ha tenido en otra ocasión; es un rico que se ha quedado pobre: el idiota siempre ha vivido en la abyección y en la miseria*” – y también establece los estadios de la demencia senil, un proceso según Esquirol resultado de la progresión de la edad y cuyo comienzo afectaba principalmente a la memoria reciente (Cacabelos, 1999). Esta descripción clínica se complementó por los estudios y descubrimientos de dos de las principales escuelas neuropatológicas europeas de la época: la de la Clínica Psiquiátrica y Neurológica de Munich, dirigida por Emil Kraepelin y la de la Clínica Psiquiátrica Alemana de Praga dirigida por Arnold Pick. La rivalidad entre ambas escuelas explica posiblemente la distinción, que luego perduró durante gran parte del siglo XX, entre demencia presenil (anterior a los 65 años) y senil (posterior a los 65 años) (Amaducci *et al.*, 1986) y que hoy en día se considera arbitraria ya que, aunque la expresión de la enfermedad puede ser diferente a diferentes edades, los principales hallazgos en ambas son similares (Isselbacher *et al.*, 1995)

En el mes de noviembre de 1901 Alois Alzheimer, discípulo y colaborador de Kraepelin, documentó la sintomatología y la evolución de una paciente de 51 años (Augusta D.) que presentaba principalmente trastornos cognoscitivos severos, desorientación, afasia, delirios y trastornos del comportamiento. Tras su muerte 4 años y medio después, el estudio anatomopatológico reveló la existencia de una atrofia cerebral difusa y cambios característicos en determinados grupos de células corticales. En 1906, Alzheimer presentó el caso en el congreso de psiquiatría de Tübingen bajo el título: “*Acerca de un peculiar proceso morboso del córtex cerebral*”. En un primer momento, ni Alzheimer ni sus colaboradores – los italianos Bonfiglio y Perusini – fueron conscientes del hecho de haber descubierto una nueva enfermedad. No obstante el estudio neuropatológico del caso fue acompañado de una breve epicrisis, quizás debido a la impresión personal de Alzheimer de la relevancia nosológica del mismo (Möller *et al.*, 1998). Además, gracias a la introducción de nuevas técnicas de laboratorio junto a Nissl, Alzheimer y sus colaboradores describieron por vez primera los ovillos neurofibrilares característicos de la enfermedad; las placas seniles habían sido descritas previamente por Blocq y Marinesco en 1892 en un anciano epiléptico (Amaducci *et al.*, 1986). Por la misma época Fischer, discípulo de Pick, describió la presencia de placas seniles en 12 de 16 casos de demencia senil, y en ninguno de los 45 casos de parálisis general, 10 casos de psicosis y 10 individuos normales que fueron objeto de estudio. Nombró estos casos como focos miliares o necrosis miliar y los etiquetó como un hallazgo específico de la demencia senil, que denominó – en el sentido de Kahlbaum y Wernicke – *demencia presbiofrénica*. Tanto Alzheimer como sus colaboradores pensaban que estos casos de demencia presenil no eran sino formas atípicas de demencia senil (presbiofrénica) o de psicosis seniles (Amaducci *et al.*, 1986). Sin embargo, en la edición de 1910 de su tratado de psiquiatría, Kraepelin zanjó la cuestión con la distinción entre ambas formas de demencia, senil y presenil, y utilizó por primera vez

el término de “Enfermedad de Alzheimer” para esta última entidad. La cuestión es que hasta el momento sólo habían sido documentados de forma no muy completa 6 casos de demencia presenil, por lo que existen diversas opiniones acerca de las razones de Kraepelin para realizar esta clasificación (Pérez Trullen, 1994).

En 1911 Alzheimer publica el caso de Augusta D junto a un segundo caso (JF Henge), ya mejor documentado desde el punto de vista biográfico clínico y neuropatológico. Este segundo paciente era un varón de 56 años que ingresó en 1907 en el Hospital Psiquiátrico de Munich con la siguiente nota de ingreso:

“...Esposa fallecida hace 2 años. Tranquilo; desde hace medio año muy olvidadizo, torpe, no podía encontrar su calle, era incapaz de realizar tareas sencillas o las llevaba a cabo con mucha dificultad,..., no se abastecía de comida, se mostraba contento con todo, no era capaz de comprar nada por sí solo y no se lavaba. Muy embotado, ligeramente eufórico, lento en comprensión, poco claro. Lenguaje enlentecido, respuestas raras, repetición frecuente de la pregunta, Se traba cuando nombra cosas, apraxia motora, imita de forma torpe. Parafasia, apraxia ideatoria, paragrafia, capaz de copiar escritos y dibujos. No presenta contradicciones en el lenguaje, puede leer.... Repite frases sin problemas...”. El diagnóstico clínico inicial, probablemente escrito por el propio Alzheimer fue el de “enfermedad orgánica cerebral (¿arteriosclerosis?)”. Tras el fallecimiento del paciente tres años después por una neumonía, el libro de autopsia reflejó el epónimo: “Enfermedad de Alzheimer” (EA) (Möller *et al.*, 1998). La comunidad científica aceptó como causa de demencia presenil la descripción realizada por Alzheimer. Sin embargo, en las siguientes décadas, se planteó el conflicto acerca de si los cambios similares a los de la Enfermedad de Alzheimer, que se objetivaban en personas muy ancianas, eran idénticos a los descritos en enfermos con Alzheimer; si la Enfermedad de Alzheimer era la verdadera causa de demencia en el anciano; y si era la edad por sí misma o la arteriosclerosis cerebral la responsable del deterioro cognitivo del anciano (Katzman, 1986).

Roth, en 1955, demostró que todos los cambios descritos en la EA, podían ser provocados tanto por enfermedades “funcionales” como por factores orgánicos, certificando así que la demencia es un síndrome complejo con muchas posibles causas. A principios de los 60, Terry *et al.* y Kidd demostraron que los cambios ultraestructurales en cerebros de ancianos con demencia tipo Alzheimer eran idénticos a los de aquellos con demencia presenil (Katzman, 1986).

En 1968, Blessed *et al.* (1968) publicaron un estudio prospectivo en el que correlacionaron el estudio del estado mental de un grupo de ancianos con los cambios cerebrales detectados en la autopsia. La mayoría de los sujetos podían ser agrupados en dos grupos, un gran grupo con cambios característicos de la Enfermedad de Alzheimer y un pequeño grupo con cambios vasculares e infartos múltiples. En el grupo con cambios característicos de la Enfermedad de Alzheimer hubo una fuerte correlación entre las puntuaciones del estado mental y funcional obtenidas 1 a 11 meses antes de la muerte y el número de placas neuríticas en la corteza cerebral. En el otro grupo hubo también una fuerte correlación entre la cantidad de tejido de hemisferio cerebral destruido o infartado y la presencia de demencia. El grado de arteriosclerosis no estaba relacionado con la presencia o ausencia de demencia (Blessed *et al.*, 1968). A partir de los años 70 ya se empezó a emplear el término demencia senil de tipo Alzheimer y se identificó la demencia degenerativa primaria como sinónimo de la Enfermedad de Alzheimer (EA) (Lishman, 1997; Cacabelos, 1999).

En la actualidad se conoce que el inicio presenil de la EA se relaciona con un deterioro más rápido y mayor afectación de la atención, lenguaje, praxias, funciones grafomotoras y mayor mortalidad (López-Pousa *et al.*, 2000). Sin embargo, otros factores diferentes a la edad de inicio han ido cobrando una mayor importancia en el diagnóstico, curso clínico, evolución y pronóstico de la EA, como es el caso de la existencia de formas familiares o esporádicas. Los avances durante la última década del siglo XX respecto a la genética del envejecimiento y de la EA han sido espectaculares. Por ejemplo, las mutaciones en el gen precursor de la proteína amiloide y los genes de la presenilina 1 y 2 – proteínas de membrana responsables de los sistemas de transducción de señales – actúan como mutaciones autosómicas dominantes que conllevan casi de forma invariable la aparición de la enfermedad en individuos menores de 65 años. Por contra, el alelo $\epsilon 4$ de la apolipoproteína E (ApoE), se comporta como un gen de susceptibilidad, incrementando el riesgo y disminuyendo la edad de inicio de la EA; aunque se ha comprobado que hay nonagenarios heterocigotos, e incluso homocigotos, para el alelo $\epsilon 4$ que no desarrollan los síntomas de la EA, por lo que la sola presencia de este alelo no puede ser considerada como un marcador diagnóstico de la enfermedad (Katzman, 1997; Mayeux *et al.*, 1998; Small, 1998). Este alelo también se relaciona con el incremento en la cantidad de proteína beta-amiloide y número de placas neuríticas, y esta puede ser la razón del menor número de lesiones de este tipo en ancianos mayores de 85 años, al comprobarse en los mismos la menor frecuencia del alelo. Es posible también que otros factores en este grupo de edad sean determinantes en el incremento del deterioro cognitivo tales como el incremento del número de lesiones cerebrovasculares “silentes” y la disminución del número de sinapsis corticales inherentes al proceso del envejecimiento. Estos factores pueden ser entre otros los responsables de la “verdadera” demencia senil (Katzman, 1997). De todos modos, tal como refería Kachaturian hace algunos años al hacer referencia a la heterogeneidad de la EA, y al igual que ocurre con otros trastornos neuropsiquiátricos como las esquizofrenias (Conde y Blanco, 1997), “*en el momento actual, ningún investigador puede decir con seguridad si la EA es una sola enfermedad, un complejo sindrómico con muchos subtipos y variedades en sus manifestaciones o si se trata de varias enfermedades diferentes con un agrupamiento similar de síntomas*” (citado por López-Pousa *et al.*, 2000).

Desde el punto de vista conceptual y nosológico, el segundo gran grupo de demencias tras la EA, las demencias vasculares, han sufrido diferentes avatares. En 1905, con la publicación por parte de Klippel y L'Hermitte del estudio *Les demences. Anatomie pathologique et pathogenie* se cimentó la individualización de las demencias seniles o no arterioscleróticas frente a las demencias de causa vascular (Pérez Trullen, 1994). A mediados del siglo XX el término demencia vascular era utilizado indistintamente junto con los de psicosis arteriosclerótica o arteriosclerosis cerebral (Emery *et al.*, 1996). En los años 70, Hachinski *et al.* acuñaron el término “demencia multiinfarto” en sustitución de los anteriores y elaboraron una escala específica basada en criterios clínicos para distinguir esta entidad de la EA cuya validez y fiabilidad ha sido criticada por algunos autores (Tabla 1.11) (Rao *et al.*, 1998). Entre otros problemas se citan que algunos de los hallazgos clínicos referidos como característicos de la demencia multiinfarto – tales como el inicio brusco, curso fluctuante o la progresión escalonada – son también compartidos por otros tipos de demencia tal como ocurre con la demencia con cuerpos de Lewy (McKeith *et al.*, 1996). Pero sobre todo existe un alto porcentaje de pacientes con demencia en los que coexisten problemas vasculares y lesiones típicas de la EA – demencias mixtas – y además aún no se conoce en qué medida los problemas vasculares relacionados con el envejecimiento contribuyen a la patogenia de la EA. En

opinión de algunos autores, es controvertida la existencia de un síndrome bien diferenciado en el que se objetive un deterioro cognoscitivo global relacionado con factores de riesgo cardiovasculares, junto con una presentación clínica característica, tanto en la exploración clínica como en los estudios de neuroimagen, que permita diferenciarla de forma suficientemente fiable de otros tipos de demencia – sobre todo de la EA – (Rao *et al.*, 1998). Este debate queda reflejado en las diferencias acerca de las clasificaciones de las demencias vasculares, así como en los diferentes y no equivalentes criterios diagnósticos propuestos tanto por el DSM-IV, CIE-10, el *State of California Alzheimer Disease Diagnostic and Treatment Centers (ADDTC)* o el *National Institute of Neurological Disorders and Stroke* y la *Association Internationale pour la Recherche et l'Enseignement en Neurosciences (NINDS-AIREN)* (Emery *et al.*, 1996;Gold *et al.*, 1997;Chui *et al.*, 2000;Boston *et al.*, 2001).

Aunque el vocablo demencia deriva del latín *de* (privativo) y *mens* (inteligencia) (Bulbena *et al.*, 1998), existen múltiples definiciones clínicas (Pérez Trullen *et al.*, 1995), desde las más sencillas como la de Critchley en su monografía *The Parietal Lobes – “deterioro de las capacidades intelectuales”* (citado por Gustafson, 1992)) – a otras más complejas, como la propuesta por Mayer-Gross *et al.* en la tercera edición de su obra *Clinical Psychiatry – “deterioro global del funcionamiento mental sus aspectos intelectuales, emocionales y cognitivos”* (citado por Gustafson, 1992)) – o por Lishman en su *Organic Psychiatry – “un deterioro adquirido y global del intelecto, memoria y personalidad, pero sin deterioro de la consciencia”* (Lishman, 1997) – . En 1984 el grupo del *National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke* y del *Alzheimer's Disease and Related Disorders Association (NINCDS-ADRDA)* definió la demencia como “*el declinar de la memoria y otras funciones cognitivas en comparación con el nivel previo de funcionamiento del paciente y determinado por una historia de declive en el funcionamiento y por alteraciones en la exploración clínica y en los tests neuropsicológicos*” (McKhann *et al.*, 1984).

En nuestro país cobró popularidad la definición propuesta por Marsden en 1987 y que fue recogida por el Grupo de Estudio de las Demencias de la Sociedad Española de Neurología en 1989 (Sociedad Española de Neurología, 1989): “*síndrome adquirido de alteración difusa y persistente de las funciones mentales superiores debida a enfermedad física en un paciente alerta, causando incapacidad funcional*”. Esta definición recoge los principales aspectos necesarios para la elaboración del diagnóstico de demencia (Vilalta Franch, 1995): a) es un *síndrome*, un conjunto de signos y síntomas; b) *adquirido*, no es congénito como el retraso mental; c) *alteración difusa y persistente de las funciones mentales superiores*, no es un síndrome focal, es global, afecta a distintas funciones mentales (a diferencia por ejemplo de la afasia); d) *debido a enfermedad física*, una afección orgánica cerebral, con etiología conocida o no; e) *en un paciente alerta*, sin alteración de la consciencia a diferencia del delirium; f) *causa incapacidad funcional*, en el ámbito social y/o laboral, este aspecto es evaluado desde el punto de vista clínico comparándolo con el funcionamiento anterior del paciente.

La CIE-10 (Organización Mundial de la Salud, 1994) define la demencia como “*un síndrome debido a una enfermedad del cerebro, generalmente de naturaleza crónica o progresiva, en la que hay déficits de múltiples funciones corticales superiores, entre ellas la memoria, el pensamiento, la orientación, la comprensión, el cálculo, la capacidad de aprendizaje, el lenguaje y el juicio. La conciencia permanece clara. El déficit cognoscitivo se acompaña por lo general, y ocasionalmente es*

precedido, de un deterioro en el control emocional, del comportamiento social o de la motivación. Este síndrome se presenta en la enfermedad de Alzheimer, en la enfermedad vasculocerebral y en otras condiciones que afectan al cerebro de forma primaria o secundaria". Esta definición también recoge los aspectos más esenciales del síndrome, pero la definición más aceptada a nivel internacional, y recomendada en un reciente informe de la *American Academy of Neurology* (Knopman *et al.*, 2001), por ser la más estudiada y tener una buena fiabilidad, es la del DSM-III-R (American Psychiatric Association, 1992), que es casi idéntica a la del DSM-IV (American Psychiatric Association, 1995): "*La característica esencial de una demencia consiste en el desarrollo de múltiples déficit cognoscitivos que incluyen un deterioro de la memoria y al menos una de las siguientes alteraciones cognoscitivas: afasia, apraxia, agnosia, o una alteración de la capacidad de ejecución. La alteración es lo suficientemente grave para interferir de forma significativa las actividades laborales y sociales y puede representar un déficit respecto al mayor nivel previo de actividad del sujeto. Si los déficits cognoscitivos se presentan exclusivamente durante el delirium, no debe realizarse el diagnóstico de demencia*". Como puede objetivarse, ambas definiciones ponen un menor énfasis en la cualidad "global" del deterioro cognoscitivo, pero especifican que los trastornos de la memoria de forma aislada son insuficientes para el diagnóstico. Además se especifica que el deterioro cognoscitivo supone un declive respecto al nivel previo de funcionamiento del individuo y que provoca un deterioro del funcionamiento social. Ambas definiciones excluyen el diagnóstico en presencia exclusiva de una alteración de la consciencia o delirium. A diferencia del DSM-IV, la CIE-10 establece la naturaleza crónica o progresiva del trastorno y un período mínimo de síntomas de 6 meses (Tabla 1.12) (McLoughlin *et al.*, 1996).

Así pues el *deterioro cognoscitivo* o disminución del rendimiento de las capacidades cognoscitivas previas del individuo, es un proceso que aparece tanto en el envejecimiento normal, como en la demencia y otros trastornos – como por ejemplo en el delirium, la depresión, etc. – y aunque constituye la característica esencial de las demencias, su presencia no es suficiente para establecer el diagnóstico. En este sentido, una cuestión que aún no ha sido resuelta de forma satisfactoria desde el punto de vista clínico es la diferenciación entre los cambios cognoscitivos que ocurren de forma precoz en las demencias y los derivados del envejecimiento normal, especialmente si se tiene en cuenta que generalmente no se dispone de información acerca del nivel cognoscitivo previo del individuo, de los rasgos de su personalidad o de su bagaje cultural. Además, es frecuente en los ancianos que existan problemas sensoriales o motrices, así como patologías añadidas que compliquen aún más el proceso del diagnóstico (Gustafson, 1996). Todas estas cuestiones referidas al diagnóstico precoz de las demencias han recobrado un especial interés durante las últimas décadas, en parte debido a los avances realizados tanto en la patogenia (Small, 1998; Whitehouse, 1998) como en la terapéutica (Schneider, 1998; Mayeux *et al.*, 1999) de estos procesos. En el apartado siguiente se abordarán de forma resumida algunas de estas cuestiones.

1.4.2 Aspectos generales acerca del diagnóstico, diagnóstico diferencial y clasificación de las demencias

En la práctica médica habitual, y sin entrar en discusiones acerca del problema que plantean los procesos con una etiopatogenia multifactorial y presentación clínica

heterogénea, de los criterios diagnósticos utilizados, la evaluación de la historia natural y las dificultades en la determinación de los factores etiopatogénicos específicos, de riesgo, de protección, y tantas otras cuestiones aún no resueltas (Conde Lopez *et al.*, 1997), los pacientes con deterioro cognoscitivo son clasificados en grupos sindrómicos en función de la presencia o ausencia de determinados signos y síntomas. Muchos otros síndromes psiquiátricos y neurológicos comparten con las demencias, en mayor o menor grado, la presencia de un deterioro cognoscitivo. Este es el caso por ejemplo del retraso mental, afasia, amnesia, delirium, etc., pero también el de una gran variedad de trastornos psiquiátricos como los afectivos, psicóticos, neuróticos, etc. Además de los mencionados previamente, uno de los problemas principales asienta en la excesiva amplitud y escasa especificidad del concepto de deterioro cognoscitivo, máxime si se tiene en cuenta que puede ser definido como la “*disminución de la capacidad para conocer el mundo*” (Folstein *et al.*, 1985), y que este mismo proceso es inherente al envejecimiento no patológico. De hecho el concepto de cognición es en sí mismo un constructo abstracto, que con fines operativos se ha ido dividiendo en diferentes componentes, pero esta división no es aún una cuestión definitiva ni una materia de acuerdo seguro (Morris *et al.*, 1999). Debe aclararse también, desde el punto de vista terminológico y conceptual, que aunque con frecuencia los términos cognitivo y cognoscitivo son empleados con el mismo uso y significado, en este trabajo, y al igual que opinan otros autores, lo cognitivo debería reservarse para la elaboración automática y muchas veces inconsciente de los perceptos, y lo cognoscitivo para el proceso consciente, reflexivo y dirigido a un fin, que intenta dar sentido y significado al percepto en cuestión (Jimeno Valdés, 1998).

En el caso del retraso mental, el problema del diagnóstico diferencial con la demencia puede ser solventado por el hecho de que en esta última debe existir una disminución de las capacidades cognoscitivas premórbidas del sujeto. Sin embargo, en la práctica casi nunca se dispone de esta información – aunque se intente establecer una aproximación con determinadas pruebas neuropsicológicas que se “mantienen” en los procesos de deterioro cognoscitivo, como sucede con el *National Adult Reading Test* (NART), con todas sus limitaciones (Lishman, 1997) – y además es relativamente frecuente la coexistencia de ambos procesos.

Con referencia al delirium, la exigencia de una claridad de conciencia en la demencia resuelve en parte el problema, sin embargo también es frecuente la coexistencia de estos trastornos. En otros procesos neurológicos la integración de los datos de la anamnesis y la exploración clínica puede facilitar el diagnóstico, pero en determinados trastornos psiquiátricos este hecho puede resultar mucho más complicado. No es de extrañar por tanto que los tests utilizados para la evaluación del deterioro cognoscitivo compartan con este último concepto problemas de especificidad, aunque no sea éste el único problema. Por ejemplo, en los datos del área de Baltimore pertenecientes al estudio ECA (*Epidemiologic Catchment Area*) se comprobó que de 121 pacientes mayores de 65 años con deterioro cognoscitivo según el MMSE (puntuaciones menores de 24), el 13,2% fueron diagnosticados de trastornos neuróticos (Folstein *et al.*, 1985).

Todas estas y otras cuestiones, y al igual que en otros ámbitos de la medicina, dificultan el diagnóstico y diferenciación de los distintos síndromes demenciales, y en el estado actual de los conocimientos hacen necesaria la utilización de criterios consensuados – incluso en lo referente a la neuropatología de estos trastornos (Gearing *et al.*, 1995) – que permitan reducir en lo posible la variabilidad inherente a la

práctica médica, siempre y cuando se tenga en cuenta su provisionalidad y la necesidad de su revisión, con la integración de los datos proporcionados por los avances en los diferentes campos de la neurobiología. Merece la pena recordar aquí que este último término es más preciso que el actual anglosajón de neurociencias, que parece tener sin embargo mayor aceptación en nuestro idioma. En palabras de Conde *et al.* (1990a) el término neurobiología “*expresa adecuadamente la importancia esencial y básica de ciencias y saberes de la vida y funcionamiento del SNC en la constitución teórica y práctica de la psiquiatría, neurología y neurocirugías clínicas; además expresa una de las configuraciones integradoras y basales de las llamadas también “ciencias de la conducta” y permite soportar teóricamente ese conjunto de “ciencias en la encrucijada”, como pueden considerarse la neuropsiquiatría, neuropsicofarmacología, neuropsicometría, psicoendocrinología, psiquiatría biológica, etc.*”.

La relaciones entre la práctica clínica y la teoría médica experimental o especulativa no son siempre fáciles, unas veces por transferencia abusiva de conceptos y formulas de la primera a la segunda , y otras, recíprocamente, porque ante el deseo de simplificar y reducir sus objetos y objetivos se plantean los problemas y se les da respuesta de modo y manera impertinente e irrelevante, en el sentido de no seguir el clásico discurrir de forma coherente de la clínica o con las exigencias de los métodos científico-tecnológicos. La finalidad de la neuropsiquiatría, incluidas la psicogeriatría y la gerontopsiquiatría, no consiste en producir verdades absolutas, universales y eternas, sino en acotar las condiciones de definición, de relación y de límites de unos enunciados que tengan contacto con la realidad de la enfermedad y del enfermo, para que el psiquiatra pueda calificarlos de ciertos o de falsos. La precisión de los métodos científicos tiene la contrapartida de la limitación de su alcance, entre otras. El lenguaje médico en general y el psiquiátrico en particular no favorecen el establecimiento de proposiciones o afirmaciones científicas válidas, ya que un enunciado no es en sí mismo verdadero o falso, sino que adquiere únicamente sentido en su marco conceptual global. Los conocimientos que proporcionan las ciencias y las técnicas más avanzadas no parecen servir como modelos o ejemplos para el pensamiento en general o el pensamiento clínico en particular, ya que parece como que la precisión y la certeza fueran lo que más aborrece la naturaleza de los hechos clínicos que nunca se dan tan limitados, esquemáticos, perfectos o puros como quisiera el teórico, aunque sí sugieren constantemente al clínico encubrimiento, paradojas, contradicciones, contraejemplos y contra modelos.

Por otra parte, desde mediados del siglo XIX por lo menos, la medicina occidental realizó una profunda actividad analítica diferenciando miles de síntomas y signos neuropsiquiátricos agrupables o agrupados en diversos niveles de complejidad, desde los complejos sintomáticos y semiológicos y *cluster* hasta los síndromes y las enfermedades neuropsiquiátricas. El siglo XXI parece intentar frente a esta diástole un movimiento de sístole que se puede ejemplarizar en el estudio de las demencias y de los deterioros cognoscitivos, de tal forma que desde los más diversos puntos de vista – etiopatogénicos, diagnósticos, asistenciales, administrativos de la OMS, etc – se trata más en la práctica del “espectro de las enfermedades neuropsiquiátricas” que de los árboles de decisión diagnóstica impuestos por la sistemáticas y clasificaciones al uso de la CIE IX y X de la OMS y del DSM III al DSM V de la APA. Dentro de este grupo clasificatorio neuropsiquiátrico se incluyen trastornos tales como: trastornos depresivos unipolares, trastornos afectivos bipolares, esquizofrenias, epilepsias, trastornos por

consumo de alcohol, demencias de tipo Alzheimer, otras demencias, Enfermedad de Parkinson, esclerosis múltiples, trastornos por abuso de drogas, trastorno por estrés postraumático, trastorno obsesivo-compulsivo, trastorno de pánico, insomnio primario, migrañas, ictus, etc., responsables al menos de un tercio del total de la carga de todo tipo de enfermedades en Europa (Olesen y Leonardi, 2003).

1.4.2.1 El problema del diagnóstico de las demencias en la actualidad.

La mayoría de los sistemas de clasificación diagnóstica al uso (DSM, CIE, etc.) consideran la demencia como una única categoría de síntomas con múltiples causas. Entre los criterios exigidos para el diagnóstico incluyen diferentes combinaciones de deterioro en la esfera cognoscitiva, emocional y en la capacidad funcional del sujeto. El uso de un criterio u otro puede provocar una importante variabilidad en los juicios diagnósticos en un mismo grupo de sujetos. La validez de las clasificaciones diagnósticas es crucial a la hora de interpretar los aspectos epidemiológicos, de factores de riesgo, pronósticos, preventivos, terapéuticos, etc. de cualquier tipo de trastorno. En este sentido, algunos de los datos aportados por diferentes estudios en relación con las demencias no son muy halagüeños. Por ejemplo, en un análisis de los datos del *Canadian Study of Health and Aging* (CSHA), un estudio epidemiológico multicéntrico acerca de la demencia en mayores de 65 años llevado a cabo en Canadá, se compararon las prevalencias de este trastorno según diferentes criterios diagnósticos en 1879 ancianos con una edad media de 80,4 años y más de la mitad de ellos residentes en la comunidad. Los autores encontraron amplias diferencias entre los criterios aplicados, con una prevalencia de demencia del 29,1%, 17,3% y 13,7% en el caso de utilizar criterios DSM-III, DSM-III-R o DSM-IV, respectivamente, y del 5%, 3,1% y 4,9% al aplicar criterios CIE-9, CIE-10 o los del CAMDEX. Además, muchos de los individuos clasificados como demenciados por uno de los sistemas no fueron identificados por otro, y sólo 20 de los pacientes fueron diagnosticados conjuntamente por los seis sistemas utilizados. Los principales factores relacionados con estas diferencias fueron los requerimientos de deterioro en la memoria a corto y largo plazo en el DSM-III-R, DSM-IV y CAMDEX, el deterioro en el pensamiento abstracto, juicio y resolución de problemas en la CIE-9 y CIE-10, el deterioro en las actividades básicas de la vida diaria en la CIE-10 y el requerimiento de un deterioro progresivo en el CAMDEX (Erkinjuntti *et al.*, 1997). Otros estudios ponen también de manifiesto las diferencias entre DSM y CIE. Por ejemplo en Australia, Henderson *et al.* (1994), utilizaron entrevistadores entrenados y una entrevista específica para comparar las prevalencias de demencia por grupos de edad en más de 1000 ancianos mayores de 70 años, residentes en la comunidad o institucionalizados. Con la aplicación estricta de los criterios CIE-10 y DSM-III-R las prevalencias de demencia fueron respectivamente de 1,4 % y 3,2 % en el grupo de 70-74 años; 1,2% y 5,5% en el de 75-79 años; 5,2% y 12,4% en el de 80-84 años; y finalmente, 10,3% y 21% en los mayores de 84 años. El acuerdo diagnóstico entre ambos sistemas fue más bien modesto ($\kappa = 0,48$) (Henderson *et al.*, 1994). Estas diferencias se mantienen en estudios que utilizan entrevistas específicas para CIE-10 y DSM-III-R, como la SIDAM (*Structured Interview for the Diagnosis of Dementia of Alzheimer Type, Multi-Infarct Dementia and Dementias of other Aetiology according to ICD-10 and DSM-III-R*). Por ejemplo, Fichter *et al.* (1995) en un estudio epidemiológico realizado en Munich con una muestra aleatoria de 402 ancianos mayores de 85 años objetivaron una prevalencia del 16,1% y 27,8% según CIE-10 y DSM-III-R, respectivamente (Fichter *et al.*, 1995). Un estudio poblacional más reciente utilizó también la SIDAM para la estimación de la incidencia y

prevalencia de demencia en Leipzig en mayores de 75 años (*Leipzig Longitudinal Study of the Aged*, LEILA75+). De los 1265 ancianos entrevistados el 12,4% reunía criterios de demencia según la CIE-10 y el 17,4% según DSM-III-R (Riedel-Heller *et al.*, 2001b). En la cohorte de seguimiento, aunque la incidencia de demencia fue similar en ambos casos (45,8 y 47,4 por 1000 personas-año según CIE-10 y DSM-IV, respectivamente) de los 59 casos incidentes según CIE-10 y de los 60 según DSM-III-R, sólo 38 de ellos fueron diagnosticados por ambos sistemas de forma coincidente (Riedel-Heller *et al.*, 2001a).

Como puede comprobarse a la vista de todos estos estudios, las sucesivas versiones de DSM y CIE difieren en la definición de “caso” (en comparación con el DSM-III-R y DSM-IV, la CIE-10 parece más restrictiva) lo suficiente como para constituir una de las causas de la diferencia en las prevalencias de demencia a lo largo de la bibliografía, lo que limita su comparación, además de otros problemas que añade a su estudio epidemiológico, y en lo que se refiere a la validación de los instrumentos de medida, en el establecimiento de su validez frente al criterio, ya que dependerá de cual sea este último. No obstante, los estudios citados comparten el hecho de que sea cual sea el sistema diagnóstico utilizado la prevalencia de la demencia se incrementa con la edad, lo que suscita el interesante debate aún abierto – sobre todo en el caso de la Enfermedad de Alzheimer – de si estos trastornos son dependientes de la edad o del envejecimiento (Fratiglioni, 1996).

A pesar de los problemas de validez de los modernos criterios diagnósticos, un vistazo al pasado reciente permite comprobar una mejor correlación en la actualidad entre el diagnóstico clínico y el histopatológico (Vilalta Franch, 1995). En el caso de la Enfermedad de Alzheimer al menos, la utilización de criterios estandarizados parece mejor que el juicio clínico. La sensibilidad de los criterios DSM-III frente al criterio anatomopatológico oscila entre el 71-76% y la especificidad entre el 73-80%. Por el contrario los criterios NINCDS-ADRDA a pesar de su mejor sensibilidad parecen menos específicos (S = 87-92%; E = 65-78%) (Fratiglioni, 1996). No obstante, como ya se expuso con anterioridad al hacer referencia al continuum entre envejecimiento, deterioro cognoscitivo y demencia, estudios recientes han puesto de manifiesto que sigue existiendo una preocupante discordancia entre la clínica y la anatomía patológica en este campo del conocimiento (Esiri *et al.*, 2001).

En cuanto a la fiabilidad del diagnóstico, un estudio que comparó esta cuestión en 5 centros de diferentes países objetivó una buena concordancia en el diagnóstico de demencia por criterios DSM-III-R, tanto entre los clínicos de cada centro (kappa medio entre 0,72 y 0,86) como entre los diferentes centros (kappa medio entre 0,74 y 0,83) (O'Connor *et al.*, 1996). Otros estudios obtienen coeficientes de fiabilidad algo inferiores, pero aceptables, tanto en el caso del DSM-III-R (kappa = 0,67), como en el de la CIE-10 (kappa = 0,69), o para la Enfermedad de Alzheimer con criterios NINCDS-ADRDA (kappa = 0,58) (Fratiglioni, 1996).

Una reciente revisión de un destacado grupo de expertos de la Academia Americana de Neurología permite resumir algunos de los aspectos comentados acerca del diagnóstico de las demencias (Knopman *et al.*, 2001). Los autores seleccionaron aproximadamente los 300 artículos de mayor relevancia en lengua inglesa publicados entre 1985 y 1999 y los clasificaron en función de la calidad de la evidencia proporcionada, para establecer una serie de recomendaciones de cara al diagnóstico de estos procesos. En cuanto a los criterios DSM-III-R para la demencia de tipo

Alzheimer y NINCDS-ADRDA de demencia “probable”, la sensibilidad media frente al “patrón oro”, representado por el estudio histopatológico, fue del 81% (rango 49-100%) pero a expensas de una menor especificidad del 70% (rango del 47-100%). Sin embargo, los criterios utilizados en el caso de las demencias vasculares (criterios de California, NINDS-AIREN, escala de isquemia de Hachinski y DSM-III-R) presentaban una baja sensibilidad y con una mejor especificidad. El problema en este caso, como ya se comentó en el apartado anterior, radica en la dificultad de atribuir a factores cerebrovasculares la responsabilidad del trastorno demencial, máxime si se tiene en cuenta que puede encontrarse este tipo de patología entre un 29% y 41% de los cerebros biopsiados en casos de demencias, y que es posible que la patología vascular per se sea responsable únicamente de un 9-10% de los casos (Knopman *et al.*, 2001), además de que las lesiones vasculares son frecuentes en individuos no demenciados, entre otros factores (Crystal *et al.*, 2000). En otro trabajo comparando los principales criterios clínicos de demencia vascular con el estudio neuropatológico en 113 ancianos con demencia, se pone de manifiesto la dificultad de estos criterios para discriminar los casos mixtos en los que coexisten cambios típicos de la EA y vasculares. Utilizando los criterios de California (ADDTC) el 54% de los casos con demencia mixta fueron mal clasificados como demencias vasculares; en el caso de los criterios NINDS-AIREN el porcentaje fue del 29%; y utilizando la escala de Hachinski del 18% (Gold *et al.*, 1997).

Muchos otros autores ponen de manifiesto los problemas de validez y fiabilidad de los criterios actuales para las demencias vasculares, así como una necesidad redefinir este concepto y su clasificación (Emery *et al.*, 1996; Gold *et al.*, 1997; Rao *et al.*, 1998; Chui *et al.*, 2000; Boston *et al.*, 2001). A pesar de que los criterios clínicos tradicionales para diferenciar la Enfermedad de Alzheimer de la demencia vascular - como son el inicio insidioso y el curso progresivo en la primera y el inicio brusco y curso escalonado en la segunda - han mostrado una escasa especificidad (Vilalta Franch, 1995), un reciente trabajo de consenso con recomendaciones dirigidas a médicos de atención primaria sigue valorando estas características clínicas clásicas - junto con otras como el trastorno de la marcha o la labilidad emocional - como útiles en el diagnóstico de las demencias vasculares (Patterson *et al.*, 1999).

En la demencia con cuerpos de Lewy - que comparte ciertas características con las demencias vasculares como son el curso fluctuante, inicio brusco, progresión escalonada y relativa preservación de la personalidad (Rao *et al.*, 1998) - los criterios establecidos por el consorcio para su diagnóstico (McKeith *et al.*, 1996) poseen una baja fiabilidad y sensibilidad, aunque una aceptable especificidad frente al criterio histopatológico, y ni los estudios neuropsicológicos ni de neuroimagen han demostrado demasiada utilidad para su diferenciación con la Enfermedad de Alzheimer o la demencia vascular (Knopman *et al.*, 2001).

Finalmente, en cuanto a las demencias frontotemporales, hay autores que han comprobado, tras una confirmación histopatológica, que en muchos casos estos trastornos satisfacen también los criterios NINCDS-ADRDA para la demencia tipo Alzheimer (20 de 26 pacientes con demencia frontotemporal en la serie de los autores) (Varma *et al.*, 1999) y tampoco los estudios neuropsicológicos aportan resultados concluyentes en su diferenciación con la Enfermedad de Alzheimer (Knopman *et al.*, 2001). De todos modos, merece la pena recordar que el amplio término de demencia frontotemporal - que contiene además de la Enfermedad de Pick entidades tales como la afasia primaria progresiva, demencia semántica, demencia del lóbulo frontal

con esclerosis amiotrófica, demencia frontotemporal con enfermedad de Parkinson ligada al cromosoma 17 y degeneración córticobasal – fue propuesto para minimizar la confusión nosológica existente en este ámbito, y que todavía persiste la controversia acerca de la necesidad o no de la presencia de cuerpos de Pick en el estudio anatomopatológico para realizar el diagnóstico de esta entidad. El esquema clasificatorio de este grupo de demencias parece dar preponderancia a la topografía de la atrofia cerebral como responsable de las manifestaciones clínicas frente al proceso neuropatológico subyacente (Binetti *et al.*, 2000). Es posible además que en edades más avanzadas sea relativamente frecuente encontrar mayor número de casos de demencias degenerativas que no satisfacen criterios anatomopatológicos estrictos para la Enfermedad de Alzheimer, la demencia con cuerpos de Lewy o demencias frontotemporales. En concreto hay autores que han encontrado este tipo de demencia de etiología desconocida en cerca del 50% de ancianos mayores de 90 años (Crystal *et al.*, 2000).

En este orden de cosas, las características clínicas clásicas y de la historia natural atribuidas a los distintos tipos de demencias degenerativas, que se presentan en la Tabla 1.13, siguen mostrando su utilidad práctica para el clínico de atención primaria (Patterson *et al.*, 1999), junto con los procedimientos y evaluaciones complementarias. Aunque con respecto a estos últimos no existe tampoco un acuerdo unánime en lo que se refiere a la utilización sistemática de determinadas exploraciones. Por ejemplo mientras que la Asociación Americana de Neurología recomienda la realización rutinaria de un TAC o RMN en la evaluación inicial de los pacientes con demencia (Knopman *et al.*, 2001), un grupo de consenso canadiense, en sus recomendaciones para el ámbito de la atención primaria, limita la utilización del TAC sólo a determinados casos y refiere que la RMN no ofrece ventajas sobre éste la mayoría de las veces (Patterson *et al.*, 1999). Lo mismo ocurre con la determinación de los niveles de vitamina B₁₂, que son considerados como prueba de rutina por los primeros – dada la frecuencia de deficiencia de esta vitamina en el anciano, y aunque no esté clara su implicación en la mayoría de los casos, recomiendan su tratamiento – (Knopman *et al.*, 2001) y sólo recomendable para los segundos en casos de problemas propioceptivos, neuropatía periférica o anemia macrocítica concomitantes (Patterson *et al.*, 1999).

Aunque algunos autores hayan llegado a proponer que la etiqueta de “demencia” debería de abandonarse para centrar los esfuerzos en el espectro del deterioro cognoscitivo (Hachinski, 1992, citado por Erkinjuntti *et al.*, 1997), sigue siendo útil en la práctica habitual la realización del diagnóstico sindrómico en un principio, con la posibilidad de recurrir a algoritmos de decisión como el que se presenta en la Figura 1.13, que permitan descartar otras causas de deterioro cognoscitivo, para luego abordar el diagnóstico diferencial dentro del síndrome demencial.

1.4.2.2 Importancia del diagnóstico precoz de las demencias.

Hasta hace apenas una o dos décadas la “cronicidad” e “irreversibilidad” de las demencias conducía en muchas ocasiones a una actitud terapéutica nihilista por parte de los clínicos (Geldmacher *et al.*, 1997), prestando una escasa atención e importancia al diagnóstico precoz de estos procesos. Sin embargo, a pesar de no existir aún tratamientos curativos para la mayoría de los pacientes con demencia, las últimas

conferencias de consenso, como la realizada conjuntamente por la Asociación Americana de Geriátrica Psiquiátrica, la Asociación de Alzheimer y la Sociedad Americana de Geriátrica, han destacado la importancia del diagnóstico precoz de estos procesos en la actualidad como factor determinante en la evolución de los enfermos (Small *et al.*, 1997). Entre las ventajas de realizar un diagnóstico en procesos tales como la Enfermedad de Alzheimer figuran entre otras (Doraiswamy *et al.*, 1998):

- *Ventajas para el propio paciente:*
 - Proporcionar respuestas acerca los posibles interrogantes en relación con la sintomatología que padece.
 - Posibilitar que el propio enfermo, con la ayuda del clínico y la familia, participe en la toma de decisiones acerca de su tratamiento.
 - Posibilidad de planificar su futuro.
 - Comenzar el tratamiento antes de que se haya producido una más extensa pérdida neuronal.
 - Prevenir las situaciones potencialmente peligrosas y mejorar la seguridad del enfermo.
 - En definitiva, mejorar en lo posible la evolución del proceso.
- *Ventajas para la familia:*
 - Proporcionar respuestas y educación en relación con los problemas determinados por la sintomatología y la pérdida de la capacidad funcional de su familiar.
 - Posibilidad de planificar el futuro.
 - Aceptar adecuadamente los cambios en la personalidad del enfermo sin culpar al mismo de los posibles problemas en su comportamiento.
 - Proporcionar de forma precoz acceso a los sistemas y recursos sociales y sanitarios de forma que pueda evitarse la sobrecarga del cuidador.
- *Ventajas para el clínico:*
 - Permitir la elaboración precoz de un plan específico de tratamiento.
 - Posibilidad de realizar una predicción del curso del trastorno.
 - Contar con la posibilidad de detectar precozmente enfermedades potencialmente tratables.
- *Ventajas para la sociedad y el sistema sanitario:*

- Posibilidad de mejorar la sintomatología del paciente y dilatar la evolución del deterioro cognitivo y sus complicaciones puede determinar una reducción de los costes de la enfermedad y retrasar la institucionalización.
- Reducción de los accidentes de circulación y laborales.
- Posibilidad de realizar estudios de investigación en fases precoces de la enfermedad.

A pesar de la importancia de detectar de forma precoz los procesos demenciales, existen distintos problemas que retrasan habitualmente su reconocimiento, fundamentalmente en lo que se refiere a las denominadas demencias degenerativas primarias, por lo general de evolución larvada. Este hecho queda reflejado en estudios que muestran que un alto porcentaje de demencias no es correctamente detectado tanto por parte de los familiares de los pacientes como por los médicos. A modo de ejemplo, en un estudio llevado a cabo en una muestra comunitaria de 3734 varones ancianos en Honolulu se concluyó que más del 60% de los pacientes con demencia no habían sido reconocidos por sus familiares o evaluados por su médico por este problema (Ross *et al.*, 1997). Otro estudio encontró que hasta un 76% de pacientes ancianos con deterioro cognoscitivo moderado-severo, que eran seguidos por su médico de atención primaria, no poseían en su historial clínico ninguna referencia previa de dicho deterioro (Callahan *et al.*, 1995). En nuestro país, una encuesta realizada a médicos de Atención Primaria y Especializada acerca de la posible "cifra oculta" de pacientes con deterioro cognoscitivo que no eran diagnosticados ni tratados por el sistema sanitario como consecuencia del problema precitado, estimó dicha cifra en el 50% y el 33%, respectivamente (Sociedad Española de Neurología *et al.*).

Entrevistas realizadas a familiares de pacientes con demencia incipiente mostraron que muchos de ellos no encontraban que los cambios sufridos por su familiar fueran preocupantes, y veían los problemas incipientes en las habilidades de la vida diaria como parte del proceso del envejecimiento más que como síntomas. Por este motivo la mayoría de las veces no solicitaban consejo al médico de atención primaria. Otro factor cuya influencia ha sido comprobada en este sentido es que los cambios incipientes en el paciente que sufre una demencia no repercuten demasiado en la vida familiar ni en su economía. Por otro lado, los mismos pacientes que comienzan con problemas de memoria u otras funciones cognoscitivas, tienden a achacar estas dificultades a la edad y no suelen consultar al médico de atención primaria por este motivo (Iliffe, 1997).

Desde el punto de vista del clínico, una de las dificultades más importantes y que más investigación está suscitando en los últimos tiempos (Petersen, 2000) es el significado y diferenciación de procesos de deterioro cognoscitivo tradicionalmente atribuidos al envejecimiento normal y que hoy en día se cree que representan un estadio precoz de la Enfermedad de Alzheimer (Morris *et al.*, 2001). El problema es que el declive cognoscitivo del anciano no es un proceso homogéneo y está sujeto a una importante variabilidad individual. Además, existen distintos factores determinantes aparte de la propia edad cronológica: nivel educativo, capacidad verbal previa, nivel de actividad, salud física, etc. Estas y otras cuestiones se relacionan con el diagnóstico diferencial de los procesos demenciales.

1.4.2.3 Cuestiones acerca del diagnóstico diferencial de las demencias en general y sus diferentes subtipos.

El diagnóstico diferencial de las demencias, tanto con otros procesos que presentan un deterioro cognoscitivo como en relación a las diferentes categorías englobadas dentro de este síndrome, no es una cuestión aún completamente definida ni definitiva. Sin pretender realizar una exposición exhaustiva del estado de la cuestión en la actualidad, se abordarán a continuación algunos aspectos de interés en relación con los objetivos del presente trabajo, sobre todo en lo referente a los procesos que plantean mayor dificultad en la práctica clínica habitual como son la diferenciación de los cambios atribuidos al envejecimiento y su “frontera” con las fases iniciales de las demencias, fundamentalmente en el caso de la Enfermedad de Alzheimer. Además, se expondrán brevemente algunos trastornos neuropsiquiátricos que plantean también problemas diferenciales, y algunas diferenciaciones y clasificaciones de las demencias del anciano.

1.4.2.3.1 Demencia y Deterioro cognoscitivo leve.

La distinción entre los cambios clínicos y neuropatológicos relacionados con el envejecimiento “normal” y la Enfermedad de Alzheimer (EA) continúa siendo una de las cuestiones más difíciles de superar, a pesar de los esfuerzos de clínicos e investigadores en estas últimas décadas. La relación directa entre EA y la edad de la población, así como la constatación de cambios histológicos similares en ambos procesos, y la presencia en la clínica de problemas cognoscitivos – sobre todo en lo referente a las funciones mnésicas – en ancianos sin demencia, contribuyen en sobremana a difuminar y confundir los límites entre ambas entidades, si es que estos existen en realidad.

El problema del diagnóstico diferencial entre los cambios mnésicos asociados al envejecimiento y los estadios iniciales de la EA no radica sólo en los criterios clínicos al uso o la escasa sensibilidad de los tests breves de evaluación – como el MMSE o el MEC – ya que incluso las laboriosas y complejas baterías neuropsicológicas muestran limitaciones semejantes en estos casos, en los que los estudios postmortem de individuos etiquetados, clínica o neuropsicológicamente, como no demenciados presentan criterios histopatológicos de EA; o cuando puede efectuarse un seguimiento y se comprueba que una gran mayoría de pacientes con alteraciones mnésicas supuestamente asociadas al envejecimiento, desarrollan una EA clínicamente definida en el plazo de dos años (Gimenez-Roldan, 1995).

La cuestión acerca de las alteraciones de la memoria y otras funciones cognoscitivas en ancianos que no cumplen criterios diagnósticos de demencia, fue planteada por Kral en 1962 con el estudio un grupo de pacientes institucionalizados en Montreal – con una edad media de 80 años – que presentaban quejas subjetivas de memoria. Este autor dividió estos “olvidos de la senescencia” en formas “malignas”, semejantes a las demencias y con una mortalidad asociada a los 4 años del 62%, y otras “benignas” en las que los déficits de memoria no mostraban progresión en ese período y la mortalidad asociada era similar a la del grupo control (McLoughlin *et al.*, 1996). La validez del concepto de “*olvido benigno de la senescencia*” ha sido muy criticada (Henderson, 1996). En 1986, un grupo de trabajo del *National Institute of*

Mental Health (NIMH) dirigido por Crook intentó delimitar este concepto y propuso unos criterios operativos para lo que denominaron “*deterioro de la memoria asociado con la edad*” (DMAE): a) pacientes mayores de 50 años; b) percepción subjetiva de pérdida de memoria gradual que afecta a las actividades de la vida diaria (p. ej. dificultad en recordar nombres, encontrar objetos, olvidar números de teléfono); c) evidencia en pruebas psicométricas estandarizadas de una pérdida de memoria equivalente a una puntuación con una desviación típica o más por debajo de la media establecida para su edad; d) funciones intelectuales normales; e) ausencia de demencia; f) ausencia de antecedentes o de enfermedad médica, neurológica o psiquiátrica que puedan producir alteración cognitiva, incluyendo el uso de psicotropos u otras medicaciones, drogas, alcohol, o bien historia de traumatismo craneal con una pérdida de conciencia superior a 1 hora (Crook *et al.*, 1986). No obstante, el problema seguía siendo similar, al no quedar demasiado claro si una entidad que no era una enfermedad podía ser diagnosticada y sometida a tratamiento (Henderson, 1996). Otro inconveniente relacionado con este concepto es que existen diferentes tipos de memoria y múltiples tests para su medición. Dependiendo del tipo de test administrado, hasta un 90% de la población anciana aparentemente normal podría ser etiquetada de un DMAE, lo que limitaba su utilidad práctica (Shah *et al.*, 2000).

Como muestra un reciente estudio de seguimiento en ancianos, a los 4 años, aproximadamente un 50% de los individuos con DMAE progresan a una demencia franca, y el porcentaje sería probablemente mayor con un seguimiento más largo (Goldman *et al.*, 2001). De hecho aunque las quejas subjetivas de memoria en el anciano sin demencia han sido tradicionalmente atribuidas al envejecimiento o a problemas psiquiátricos, como los trastornos depresivos, una reciente revisión del estado de la cuestión muestra que estos problemas – que presentan una alta prevalencia, del 25-50% en mayores de 65 años – se relacionan – al igual que el deterioro cognoscitivo y la demencia – con el incremento de la edad y con un menor nivel educativo y predicen la aparición de una demencia aproximadamente a los dos años, sobre todo en los ancianos con deterioro cognoscitivo leve. En aquellos sin deterioro cognoscitivo – determinado con tests breves de evaluación del estado mental – un mayor nivel educativo predice también la aparición de deterioro cognoscitivo y demencia en el futuro, posiblemente en relación con el efecto techo de estos tests y su escasa sensibilidad para detectar los problemas cognoscitivos en los estadios más precoces de la enfermedad en este grupo de población. En los ancianos de menor edad, las quejas subjetivas de memoria se relacionan con mayor frecuencia con sintomatología depresiva, ansiedad y rasgos de la personalidad (Jonker *et al.*, 2000).

La alta prevalencia de Enfermedad de Alzheimer en mayores de 65 años y la afectación del hipocampo en sus primeros estadios hacen que sea la entidad principal que contribuye al declive de la memoria en el anciano. No obstante, muchos otros trastornos de naturaleza tóxica, metabólica, infecciosa o estructural, pueden ser los responsables. Además, los cambios relacionados con la edad tanto a nivel hormonal, cerebrovascular o en lo referente al estrés oxidativo pueden también tener cierta relevancia, sin olvidar las evidencias que sugieren que el declive de la memoria del anciano – al igual que el mismo proceso del envejecimiento – puede tener un componente genético (Small, 2001). Estos y otros datos sugieren que aunque no todos los individuos con DMAE presentan una demencia leve y posiblemente los criterios incluyen una población heterogénea, no puede mantenerse la idea de que representa una variante benigna del envejecimiento normal.

Aunque no son totalmente superponibles, se han propuesto otros términos para definir este tipo de condiciones:

- *Declive cognoscitivo asociado al envejecimiento (aging-associated cognitive decline) (DCAE)*: introducido en 1994 por un grupo de trabajo de la Asociación Internacional de Psicogeriatría junto con la OMS. A partir de los criterios del DMAE se realizaron una serie de modificaciones: se suprimió el límite de edad; el inicio debía ser gradual y mantenerse al menos 6 meses y se incluyeron problemas no sólo en la memoria sino también de atención y concentración, pensamiento, lenguaje y funciones visoespaciales, como origen de las dificultades de funcionamiento en las actividades de la vida diaria (McLoughlin *et al.*, 1996).
- *Trastorno cognoscitivo leve*: introducido en 1990 por la CIE-10 (Organización Mundial de la Salud, 1994) con “*la esperanza de hacer posibles estudios de fiabilidad, para poder diferenciarlo mejor de otros trastornos más definidos como demencia, síndrome amnésico orgánico, delirium, ...*”. En general supone la presencia durante más de dos semanas – además de los criterios generales de antecedentes o datos objetivos de enfermedad, daño o disfunción cerebral o sistémica subyacente – de dificultades en las esferas cognitivas definidas en el DCAE, anormalidad o declive en los tests mentales y la exclusión de una demencia u otros trastornos con déficit cognoscitivo. Algunos estudios han mostrado que los criterios de esta categoría son poco consistentes y pueden verse afectados por síntomas de ansiedad y/o depresión. En un estudio de seguimiento de tres años en 25 casos, con algunas limitaciones metodológicas, se comprobó una mayor probabilidad de diagnóstico subsiguiente de demencia según criterios CIE-10 pero no DSM-III-R (Christensen *et al.*, 1997), probablemente debido a las diferencias en la definición de caso de ambos sistemas, ya comentadas.
- *Trastorno neurocognoscitivo leve*: el DSM-IV (American Psychiatric Association, 1995) recoge esta entidad en el apartado de “*criterios y ejes propuestos para estudios posteriores*”. Se precisa fundamentalmente la existencia durante más de dos semanas de alteraciones en dos o más áreas cognoscitivas, corroboradas por los tests de evaluación del estado mental, que aunque sólo repercuten levemente sobre la capacidad funcional del individuo, provocan un malestar clínicamente significativo o deterioro laboral, social o de otras áreas importantes. Para su codificación, esta entidad debe incluirse en el apartado de “*trastorno cognoscitivo no especificado*”. Merece la pena recordar que el DSM-IV también incluye una categoría denominada *deterioro cognoscitivo relacionado con la edad* en el apartado de “*otros problemas que pueden ser objeto de atención clínica*”. En el mismo se especifica que puede utilizarse cuando existe “un deterioro de la actividad cognoscitiva, demostrado objetivamente, a consecuencia de la edad y que está dentro de los límites normales de esa edad”, asumiendo así los extremos planteados por conceptos tales como el DMAE y DCAE, respecto a los cambios cognoscitivos ligados a los procesos biológicos del envejecimiento, con los problemas previamente comentados.

- *Deterioro cognoscitivo leve (mild cognitive impairment) (DCL)*: este concepto se ha ido implantando en los últimos años en la bibliografía procedente de los EEUU, donde se han iniciado una serie de programas de investigación a gran escala con la intención de utilizar los nuevos fármacos, que han mostrado cierta reducción de la progresión de la demencia del anciano en sus estadios iniciales (Ritchie *et al.*, 2001). A diferencia de otros términos como los de DMAE o DCAE, se asume que se trata de un estado patológico, y por tanto susceptible de tratamiento (Shah *et al.*, 2000; Ritchie *et al.*, 2001). Se supone que es una etapa transicional entre el envejecimiento normal y el inicio de la Enfermedad de Alzheimer, e incluso se han desarrollado unos criterios clínicos: a) quejas de pérdida de memoria, preferiblemente corroboradas por un informador; b) deterioro objetivo de la memoria; c) función cognoscitiva general normal; d) actividades de la vida diaria intactas; y e) ausencia de demencia (Petersen *et al.*, 1999; Petersen *et al.*, 2001). Hay estudios en los que se sugiere que existe hasta un 50% de probabilidad de que las personas con DCL desarrollen una EA en el plazo de 4 años, con una tasa de progresión anual del 8-15%, a diferencia de los ancianos sin DCL, cuya tasa es del 1-2% (Petersen *et al.*, 1999). Una revisión reciente cifra la tasa de progresión anual del DCL a demencia o EA entre el 6% y el 25% (Petersen *et al.*, 2001). Incluso se ha llegado a afirmar en estudios de seguimiento que el DCL es de hecho una forma muy leve de EA y que la velocidad de progresión a estadios más avanzados depende de la gravedad del deterioro cognoscitivo basal (Morris *et al.*, 2001). No obstante, también ha sido comprobado que esta entidad precede al inicio de ciertos subtipos de demencia vascular (Meyer *et al.*, 2002).

Ritchie *et al.* (2001) en un análisis de los datos del proyecto *Eugeria*, un estudio de cohortes con un seguimiento de tres años en una población anciana procedente del ámbito de la atención primaria, encuentran que la prevalencia de DCL oscila entre el 6,8% y el 8,5%; y la del DCAE entre el 48,7% y el 56,8%. En un examen de la capacidad predictiva de demencia de ambos conceptos, objetivan que el DCL posee un escaso valor, a diferencia del DCAE. Además, el DCL no parece constituir un síndrome homogéneo, ni posee estabilidad temporal, ni presenta unos claros límites con individuos normales. Los autores plantean los principales problemas conceptuales de esta entidad, fundamentalmente el prerrequisito de la afectación de las funciones mnésicas y no de ninguna otra área cognoscitiva, a diferencia del DCAE. Sin embargo, aunque los ancianos con DCL muestran en principio problemas de memoria, suelen también presentar alteraciones en otras funciones cognoscitivas, como lenguaje, orientación y praxias, pues así lo atestiguan diversos estudios. Otra diferencia entre DCL y DCAE es que el primero estipula que no debe haber afectación de las actividades de la vida diaria, cuando se ha objetivado que suele haber en estos casos pequeños cambios en la actividad funcional del individuo (Ritchie *et al.*, 2001).

Estas mismas cuestiones pueden ser planteadas en estudios que identifican el DCL con el estadio 0,5 o de demencia cuestionable de la *Clinical Dementia Rating (CDR)* (Hughes *et al.*, 1982). Esta escala se

diseño para clasificar a los sujetos en varios estadios, desde la normalidad (CDR 0) hasta la demencia severa (CDR 3). El CDR 0,5, aunque describe a los individuos muy levemente deteriorados no es intercambiable con el concepto de DCL (Petersen, 2000). Como en caso anterior, respecto a lo planteado con el DCAE, y a diferencia del DCL, en este estadio de demencia cuestionable se permite la existencia, además de la afectación de la memoria, de problemas leves en cuanto a juicio y resolución de problemas, y en lo referente a la capacidad funcional en relación con asuntos laborales, sociales, domésticos, aficiones e intereses intelectuales (Hughes *et al.*, 1982). Como se objetiva en la Figura 1.14, un anciano con CDR de 0,5 puede tener tanto un DCL como una EA en sus estadios más iniciales. Además la figura pretende representar los límites poco definidos del DCL y los mejor definidos en la CDR.

Parece establecido que existe un período preclínico entre el inicio de la Enfermedad de Alzheimer (EA) y su subsiguiente diagnóstico clínico, como así lo corroboran diferentes trabajos. Por ejemplo, en un estudio prospectivo de 13 años de la cohorte de Framingham – iniciado en los años 50 para el estudio de la enfermedad cardiovascular y los factores de riesgo asociados – se comprobó que existían alteraciones en algunas pruebas de la sencilla batería neuropsicológica utilizada, al menos 7 años antes del diagnóstico de Enfermedad de Alzheimer, fundamentalmente en las pruebas de aprendizaje verbal, memoria y atención auditiva inmediata (Linn *et al.*, 1995). Sin embargo, la sensibilidad de las pruebas neuropsicológicas para detectar esta fase preclínica de la EA no se ha visto totalmente confirmada por los estudios neuropatológicos. Goldman *et al.* (2001) utilizaron una amplia batería neuropsicológica de forma previa a la necropsia en un reducido grupo de individuos cerebralmente sanos (n = 9), y compararon los resultados con 5 sujetos con cambios anatomopatológicos compatibles con una EA, pero clínicamente sanos previamente (CDR = 0) – es decir en fase preclínica – y 10 con demencia cuestionable (CDR = 0,5) o EA muy leve. Este último grupo mostraba un peor funcionamiento en dos de las trece pruebas neuropsicológicas (*Trailmaking A*, conexión de una serie de números con líneas, y *Boston Naming Test*, nominación de imágenes) en relación a los dos primeros, pero ninguna de las medidas fue capaz de diferenciar los dos primeros grupos con CDR=0, o sea clínicamente sanos pero neuropatológicamente sanos y enfermos (Goldman *et al.*, 2001). El grado de expresión clínica de las lesiones neuropatológicas en las demencias es muy variado, como ha demostrado el estudio Nun, en el que sujetos con lesiones neuropatológicas del mismo tipo, cantidad y localización, mostraron “*un increíble rango de manifestaciones clínicas, desde sin síntomas a síntomas severos*” (Snowdon, 2003).

El problema de la diferenciación de los procesos relacionados con el envejecimiento y los primeros estadios de la EA y otras demencias, estriba en la falta de conocimientos aún acerca de la patofisiología del declive cognoscitivo relacionado con la edad y los cambios neuropatológicos y degenerativos del envejecimiento, y si estos cambios son de hecho diferentes de los objetivados en el inicio de los síndromes demenciales. Existen múltiples hipótesis y datos esperanzadores, tanto a nivel molecular, genético, metabólico, celular, neurofisiológico o neuropsicológico acerca de la patogenia de la Enfermedad de Alzheimer y las demencias (Small, 1998;Reischies *et al.*, 2000) y de los procesos relacionados con el envejecimiento cerebral (Peinado *et al.*, 2000) que quedan fuera de los objetivos del presente trabajo. De todos modos,

como en otros ámbitos y entre otros aspectos, los avances en la terapéutica continuarán, con toda probabilidad sirviendo de acicate, en la investigación de todas estas cuestiones.

1.4.2.3.2 Demencia y Pseudodemencia depresiva.

La cuestión de la diferenciación entre las demencias irreversibles ligadas a lesiones cerebrales objetivables y los procesos que cursaban con un deterioro de las funciones cognitivas, pero reversibles y con presumible ausencia de patología cerebral, fue planteado por Morel y otros a mediados del siglo XIX con el término de demencia “vesánica”, es decir la demencia causada por psicosis funcionales, pero fue Mairét en 1883 con su obra *Démence Mélancolique* quien diferenció de las demencias vesánicas los estados depresivos que cursaban con deterioro cognoscitivo (Berrios, 1985). El concepto de pseudodemencia fue introducido por Wernicke para referirse a algunos cuadros histéricos crónicos que aparentaban una demencia o un deterioro cognoscitivo. En 1900 reunió esta entidad junto con el cuadro descrito por Ganser (Barcia Salorio *et al.*, 1998). Posteriormente, Madden *et al.* utilizaron el término en 1952 para hacer referencia a los estados de deterioro cognoscitivo reversible en casos de psicosis involutiva (Conde López *et al.*, 1990b). Pero fue Kilho en 1961 quien reintrodujo el concepto, en una descripción y discusión de 10 casos que incluían problemas depresivos, manía, histeria y simulación. El autor concluyó que su intención era sólo sugerir que una pequeña proporción de casos en los que se realiza el diagnóstico de demencia, eran en realidad otros trastornos psiquiátricos (Kiloh, 1961). Sin embargo, el término adquirió gran popularidad, a pesar de no poseer ni criterios diagnósticos fiables ni especificidad diagnóstica (McLoughlin *et al.*, 1996), en parte debido a trabajos que confirmaron que el síndrome era relativamente frecuente en ancianos con depresión mayor (Wells, 1979). Aunque la “pseudodemencia” ha sido descrita en varios trastornos psiquiátricos (Conde López *et al.*, 1990b), el dilema diagnóstico que se presenta con cierta frecuencia en la práctica clínica habitual corresponde generalmente a problemas de tipo depresivo en el anciano que cursan con deterioro de las funciones cognitivas. En el anciano, los cambios cognoscitivos de la demencia pueden ser atribuidos falsamente a una depresión, y al contrario, los pacientes severamente deprimidos pueden estar desorientados y presentar aparentemente un deterioro cognoscitivo. Se han propuesto diferentes características para ayudar a diferenciar la Enfermedad de Alzheimer de una pseudodemencia depresiva (Tabla 1.14), pero la relación entre demencia y depresión es compleja ya que, además de lo referido, ambas pueden coexistir y en algunos estudios de seguimiento de pacientes con pseudodemencia depresiva se objetiva que una proporción considerable desarrollan una demencia posteriormente. Por ejemplo, según algunos autores más de la mitad de los pacientes con EA preclínica presentan síntomas depresivos leves (Visser *et al.*, 2000). En otras series se objetiva que hasta un 43% de los pacientes con pseudodemencia depresiva desarrollan una demencia en el plazo de tres años, a diferencia de un 12% en el caso de pacientes con depresión sin alteraciones cognitivas (McLoughlin *et al.*, 1996). Además, es posible que la depresión constituya en determinados casos, como en individuos con mayor nivel educativo, un síntoma precoz o una manifestación subclínica de un subsiguiente deterioro cognoscitivo o una Enfermedad de Alzheimer (Geerlings *et al.*, 2000). De todos modos es posible que los problemas cognoscitivos que se presentan en algunos trastornos depresivos se relacionen con mecanismos diferentes a los que concurren en los procesos demenciales, como así lo atestigua un estudio neuropatológico que comparó pacientes depresivos ancianos con y sin trastornos cognoscitivos (n=5 y n=6,

respectivamente), no encontrando diferencias entre ambos en cuanto a cambios histológicos de tipo Alzheimer ni vasculares (O'Brien *et al.*, 2001a). En conclusión, la depresión puede ser tanto un prodromo de la Enfermedad de Alzheimer, como un factor de riesgo respecto a su desarrollo, como una complicación en su curso, pero además puede ser una causa de deterioro cognoscitivo reversible.

El inicio súbito del cuadro, las alteraciones importantes del sueño, la existencia previa de un trastorno psiquiátrico, o la precipitación por un factor emocional pueden orientar el diagnóstico hacia la existencia de una depresión. La confirmación diagnóstica se obtiene al demostrar la reversibilidad de las alteraciones cognoscitivas con el tratamiento antidepressivo.

1.4.2.3.3 Demencia y delirium.

Sin pretender ser exhaustivo, y de forma muy resumida, merece la pena recordar que el delirium se define como una afección frecuentemente reversible y transitoria del metabolismo cerebral que tiene un inicio agudo o subagudo y se manifiesta clínicamente por la presencia de un amplio número de anomalías neuropsiquiátricas. Según el DSM-IV se trata de una alteración de la conciencia – a diferencia de la demencia en la que ésta no se afecta hasta estadios finales – que se acompaña de un cambio de las funciones cognoscitivas, que no puede ser explicado por la pre-existencia o desarrollo de una demencia. La alteración se desarrolla a lo largo de un breve período de tiempo – a diferencia de la demencia – habitualmente horas o días, y tiende a fluctuar a lo largo del día. A través de la historia, del examen físico o de las pruebas de laboratorio se demuestra que el delirium se debe a los efectos fisiológicos directos de una enfermedad médica, de la intoxicación o la abstinencia de sustancias, del consumo de medicamentos o de la exposición a tóxicos, o bien a una combinación de todos o algunos de estos factores (American Psychiatric Association, 1995).

El delirium es muy frecuente en el entorno hospitalario. Se estima una prevalencia del 15-20% de los ingresos en hospitales generales, y es mucho más frecuente en ancianos y en personas con deterioro cognoscitivo previo (Meagher, 2001). A diferencia de la demencia el inicio del delirium es por lo general agudo, en el plazo de horas o días, la gravedad de los síntomas fluctúa típicamente a lo largo del día, con agravamiento vespertino, y la duración del cuadro es más recortada, generalmente entre una semana a un mes (McLoughlin *et al.*, 1996). Además en los criterios diagnósticos al uso se establece que en la demencia debe existir una claridad de conciencia (American Psychiatric Association, 1995; Organización Mundial de la Salud, 1994). En la Tabla 1.15 se presentan algunas características clínicas diferenciales entre delirium, demencia, depresión y esquizofrenia.

Delirium y demencia pueden coexistir. Los pacientes hospitalizados con demencia, como ya se refirió, constituyen un grupo de riesgo de desarrollar delirium. Además, el delirium puede ser la primera manifestación clínica de una demencia, pudiendo persistir problemas leves cognoscitivos, siendo el criterio evolutivo el que determinará o la presencia de una demencia (McLoughlin *et al.*, 1996).

1.4.2.3.4 Algunas diferenciaciones y clasificaciones de las demencias.

Existen múltiples clasificaciones en el caso de las demencias (Bulbena *et al.*, 1998), que han ido e irán evolucionando de forma paralela al incremento de conocimientos en este campo, al igual que ocurre en tantos otros. No es el objetivo de este trabajo profundizar en los aspectos nosográficos, nosológicos y nosotáxicos, pero sí merece la pena subrayar algunas diferenciaciones útiles aún en la práctica clínica, antes de comentar brevemente el estado de la cuestión en los actuales sistemas de clasificación, con la necesaria provisionalidad de los mismos, ya referida.

La clasificación etiopatogénica incluye en un gran apartado las demencias causadas por procesos degenerativos (Bulbena *et al.*, 1998), cuyo principal componente desde el punto de vista cuantitativo es la Enfermedad de Alzheimer, y excepto en alguno de los casos, como por ejemplo en la Enfermedad de Huntington – a cuya descripción y estudio se han dedicado meritorios esfuerzos en esta misma Universidad, como por ejemplo el trabajo de Franch Valverde (1993), entre otros – no existe en general una formulación etiológica aceptada aún, lo que le resta cierta validez y utilidad, excepto en los casos secundarios, potencialmente tratables, también recogidos en una clasificación evolutivo-terapéutica (Royuela Rico *et al.*, 1993). La clasificación anatomoclínica de las demencias parte del pensamiento localizacionista, con la clásica diferenciación entre demencias corticales, subcorticales y axiales (Royuela Rico *et al.*, 1993). A continuación se realizan algunas reflexiones interesantes a estos respectos.

1.4.2.3.4.1 Demencia cortical y subcortical.

La distinción anatomoclínica entre demencia cortical y subcortical parte del criterio localizacionista que supone que la afectación de diferentes áreas cerebrales conlleva manifestaciones clínicas distintas. La demencia cortical se caracteriza por una pérdida progresiva de funciones cognoscitivas tales como lenguaje, percepción y cálculo. Por el contrario la demencia subcortical presenta principalmente un enlentecimiento de los mecanismos de procesamiento de información y de los procesos cognitivos (bradifrenia, concepto acuñado por Naville en los años 20, no como un síntoma sino como un síndrome, en el estudio de una serie de casos de encefalitis letárgica (Barcia Salorio *et al.*, 1998)), un aplanamiento afectivo, y trastornos de la motivación, humor, y arousal (vigilancia, atención, activación). La memoria está alterada en ambos tipos. Los hallazgos de la demencia subcortical también se pueden encontrar en los procesos corticales que afectan a los lóbulos frontales, reflejando posiblemente la afectación de las proyecciones hacia y desde los lóbulos frontales (Isselbacher *et al.*, 1994).

Aunque el concepto de demencia subcortical fue articulado formalmente por Albert *et al.* en 1974 en un trabajo acerca del deterioro cognoscitivo asociado a la parálisis supranuclear progresiva, la reflexión clínica – en este contexto localizacionista – acerca de que algunos síntomas neuropsiquiátricos podían deberse a la afectación de estructuras subcorticales fue iniciada por la obra de Meynert hacia 1874; la descripción de Biswanger en 1894 de la *encefalitis progresiva crónica subcortical* – renombrada por Olszewski en 1962 como encefalopatía arteriosclerótica subcortical – el descubrimiento por Wilson en 1912 del síndrome clínico con deterioro cognoscitivo en ausencia de apraxia y agnosia que lleva su nombre; y el término de *subcortical demenz* introducido por Von Stockert en 1932, para describir el deterioro cognoscitivo en un caso de encefalitis letárgica (Turner *et al.*, 2002).

Esta clásica diferenciación se sigue utilizando en la práctica clínica habitual; sin embargo, su validez, especificidad y utilidad tanto desde el punto de vista clínico, neuropsicológico o de los datos proporcionados por la neuroimagen ha sido criticada debido tanto a su simplicidad – dada la compleja organización del cerebro – y a heterogeneidad de los procesos demenciales (Gonzalez Salvador, 2000). Por ejemplo, en cuadros típicamente “subcorticales” – como la Enfermedad de Parkinson, corea de Huntington o parálisis supranuclear progresiva – es muy frecuente encontrar cambios neuropatológicos “corticales” típicos de la Enfermedad de Alzheimer. Asimismo, en esta última, se ha demostrado la pérdida de neuronas colinérgicas en el núcleo “subcortical” de Meynert. Los estudios neuroiconológicos o de neuroimagen confirman en la mayoría de los casos la afectación de estructuras corticales y subcorticales en las demencias de uno u otro tipo; y finalmente, no existe, desde el punto de vista neuropsicológico, ningún patrón específico de demencia subcortical (Turner *et al.*, 2002).

1.4.2.3.4.2 Demencia primaria y secundaria.

La CIE-10 (Organización Mundial de la Salud, 1994) establece convencionalmente que las demencias degenerativas primarias son debidas a un proceso que afecta de forma primaria al sistema nervioso central, aunque esto no excluye que la enfermedad pueda afectar a otros órganos. El proceso provoca una disfunción progresiva e irreversible y degeneración de neuronas y otras células con una etiología – aunque desconocida – no primariamente infecciosa o vascular. En la Tabla 1.16 se presenta la clasificación realizada en 1990 por un grupo de consenso sueco acerca de la demencia degenerativa primaria, basada en la variedad de cambios neuropatológicos objetivados en el cerebro postmortem (Gustafson, 1992;Wallin, 1996). El mismo grupo clasificó las demencias debidas a causas vasculares en base a sus diferentes patrones clínicos y al tipo y localización de lesión vascular (Tabla 1.17), así como otras causas de demencia secundarias y potencialmente tratables, y en algunos casos, reversibles (Tabla 1.18). En la Tabla 1.19 se describen las características de los principales trastornos metabólicos que pueden provocar demencia.

1.4.2.3.4.3 Otras formas de clasificación de las demencias útiles en la práctica clínica

Desde un punto de vista menos académico pero útil en la práctica clínica habitual, Knopman (1998) distingue dentro de los síndromes demenciales cuatro subtipos principales: demencia de Alzheimer, demencia frontotemporal, demencia asociada con parkinsonismo, demencia asociada con accidentes cerebrovasculares (ACVs) y demencias rápidamente progresivas. En este último caso los signos y síntomas y el deterioro cognoscitivo, se desarrollan rápidamente en pocas semanas o meses. Este tipo de demencias son a menudo denominadas como “tratables” o secundarias y generalmente se deben a trastornos tóxicos o metabólicos (Tabla 1.19), trastornos depresivos, hematomas subdurales, neoplasias, hidrocefalias normotensivas, etc.

La historia previa de problemas cardiovasculares y cerebrovasculares, así como la presencia – además del deterioro cognoscitivo – de signos de afectación troncoencefálica o asimetrías en la exploración neurológica de la motricidad, junto con

la presencia de infartos cerebrales en la neuroimagen, debe hacer sospechar que se trata de una demencia en la que los factores vasculares juegan un importante papel (Knopman, 1998). Ya se han comentado con anterioridad las controversias acerca del diagnóstico de la demencia vascular, debido entre otras cuestiones a la dificultad de relacionar causal y unívocamente estos factores vasculares con la presencia de la demencia en cuestión. Lo más habitual en la práctica clínica es que el paciente presente más o menos problemas cerebrovasculares junto con una historia evolutiva compatible con el diagnóstico de probable Enfermedad de Alzheimer. Es factible que los problemas vasculares jueguen en este contexto un importante papel. De todos modos, tras un accidente cerebrovascular existe un incremento del riesgo de presentar una demencia nueve veces mayor durante el primer año, con disminución del riesgo posteriormente al doble, durante al menos los siguientes 25 años. Según muestran los estudios prospectivos, factores de riesgo vascular tales como hiperlipidemia, diabetes e hipertensión, parecen también serlo de demencia, no sólo vascular, sino también de tipo Alzheimer. Es posible que la presencia de una enfermedad cerebrovascular facilite el paso del estadio subclínico al clínico en el caso de la Enfermedad de Alzheimer (Stewart, 2002).

Respecto a las demencias asociadas con signos y síntomas extrapiramidales (parkinsonismo), recordar que aproximadamente el 30% de los pacientes con Enfermedad de Parkinson desarrollan una demencia. Además, otros cuadros de parkinsonismo idiopático, como la demencia con cuerpos de Lewy, la parálisis supranuclear progresiva o la degeneración gangliónica córticobasal, entre otros, son también causa de demencia (Knopman, 1998).

En este mismo contexto, otra forma de clasificación útil en la práctica clínica es la diferenciación que establecen Geldmacher y Withehouse Jr (1997) entre demencia con y sin signos motores prominentes (Tabla 1.20), aunque en la evolución de algunas de estas últimas puedan aparecer con el tiempo síntomas extrapiramidales. Por ejemplo, el caso de la Enfermedad de Creutzfeldt-Jacob, aunque los primeros síntomas pueden consistir en irritabilidad y sensaciones somáticas inusuales, con la progresión de la enfermedad pueden aparecer mioclonias, parkinsonismo motor y una disfunción de neurona motora. La variante Heidenhain de la Enfermedad de Creutzfeldt-Jacob puede confundirse con la Enfermedad de Alzheimer (EA) o la atrofia cortical posterior, pues se caracteriza por una rápida afectación de la función visual (Geldmacher *et al.*, 1997).

Entre las demencias que desde su inicio muestran signos y síntomas extrapiramidales importantes, cabe destacar la Demencia con cuerpos de Lewy, según algunos autores la segunda causa de demencia por delante de la demencia vascular, con el 15-36% de los casos en algunas series de autopsias de demencias (Kalra, 1996; McKeith *et al.*, 2000). Los cuerpos de Lewy son inclusiones intracitoplásmicas neuronales redondeadas y eosinófilas similares a los descritos en las neuronas de la sustancia negra, locus ceruleus y núcleo basal en la Enfermedad de Parkinson, pero a diferencia de éstos no tienen un núcleo denso y tienen una inmunorreactividad diferente, son homogéneos, sin halo y se tiñen, dado su alto contenido en ubiquitina – una proteína implicada en la eliminación no lisosómica de las proteínas celulares anómalas – con técnicas especiales, razón esta de que hasta hace bien poco hubiesen pasado inadvertidos (Kalra *et al.*, 1996). En la Demencia con cuerpos de Lewy se suelen encontrar fundamentalmente en el parahipocampo, ínsula, cíngulo y amígdala, respetando siempre el hipocampo, además de tronco del encéfalo, núcleos

diencefálicos y ganglios basales, y afectando generalmente a las neuronas pequeñas de las capas profundas (Kalra, 1996). No son específicos de la Demencia con cuerpos de Lewy o la Enfermedad de Parkinson y pueden encontrarse también en otras patologías tales como la enfermedad de Hallervorden-Spatz, la distrofia neuro-axonal, la panencefalitis esclerosante subaguda, la ataxia telangiectasia, la enfermedad de motoneurona y la EA familiar; sin embargo en la Demencia con cuerpos de Lewy, por consenso, se encuentran 5 o más CL por campo de 100 aumentos (del Ser Quijano *et al.*, 1995). Además, en la Demencia con cuerpos de Lewy, en aproximadamente la mitad de los casos, se objetivan abundantes placas neuríticas y ovillos neurofibrilares idénticos a los de la EA (Kalra, 1996). El primer caso de la enfermedad fue descrito en 1961 en Japón, pero no fue hasta la década de los 80 en que se retomó esta entidad con la descripción de más casos. Kosaka *et al.* (1984) establecieron tres grupos según la distribución de los cuerpos de Lewy: tipo difuso (numerosos cuerpos de Lewy en corteza, diencefalo y tronco cerebral); tipo transicional (cuerpos de Lewy en tronco cerebral y diencefalo) y tipo troncoencefálico (cuerpos de Lewy en tronco de encéfalo) (Kosaka *et al.*, 1984). Posteriormente, el mismo autor propuso diferenciar en el tipo difuso dos formas: una común que asociaba también lesiones propias de la EA y otra forma pura con sólo cuerpos de Lewy (Kosaka, 1990).

Otros autores hicieron hincapié en la distinción entre los pacientes con EA y cuerpos de Lewy, a los que denominaron variante de la EA con cuerpos de Lewy, y aquellos que únicamente tenían cuerpos de Lewy, a los que denominaron como enfermedad difusa de los Cuerpos de Lewy (Hansen *et al.*, 1997). Estos autores encuentran que los porcentajes de ambas formas varían notablemente dependiendo de los criterios diagnósticos de EA empleados. Esta variante de la EA con cuerpos de Lewy presenta un más rápido deterioro cognoscitivo y una mortalidad más precoz que la EA clásica (Olichney *et al.*, 1998).

En una reunión de consenso entre los principales investigadores de esta entidad, se recomendó usar el término genérico de Demencia con cuerpos de Lewy, y se establecieron los criterios diagnósticos operativos actuales (McKeith *et al.*, 1996), que merece la pena recordar dada la frecuencia de síntomas psiquiátricos, y las similitudes con la Enfermedad de Parkinson u otras patologías que descartan el diagnóstico de demencia como el delirium:

1. *Deterioro mental progresivo*: es un criterio indispensable para el diagnóstico. Los síntomas de afectación de funciones mnésicas no siempre se presentan tempranamente en el curso de la enfermedad, sin embargo no tardan en aparecer en la mayoría de los casos. Fundamentalmente se alteran los tests de memoria de recuperación a diferencia de la EA donde los principales déficits son en la memoria de adquisición y consolidación. Además presentan problemas de atención similares a los de los pacientes con Enfermedad de Parkinson. Los tests de cribado no diferencian la Demencia con cuerpos de Lewy de una EA, sin embargo pruebas más específicas si pueden ser útiles a tal fin. Por ejemplo la presencia de déficits importantes en la función ejecutiva y en la resolución de problemas como en el *Wisconsin Card Sorting Test*, y en la fluencia verbal para categorías, pueden ser útiles como indicadores clínicos de una Demencia con cuerpos de Lewy, así como un deterioro desproporcionado en los tests de funcionamiento visoespacial, como

en los de diseño de bloques, dibujo de un reloj o copia de figuras. Sin embargo, a medida que progresa la demencia este patrón de selectividad desaparece, por lo que el diagnóstico diferencial con la EA es difícil.

2. *Síntomas centrales:* Al menos uno de los siguientes debe estar presente.
 - a. *Fluctuación.*- La periodicidad y la amplitud de las fluctuaciones son variables entre distintos sujetos y en el mismo individuo. No hay un patrón diurno típico de fluctuación. Son típicos los episodios de "quedarse en blanco" (*going blank*) o de "apagarse" (*switching off*). Hay otros períodos de fluctuación extrema con una aparente remisión espontánea en los cuales se recuerda la información reciente y se recuperan brevemente las funciones cognitivas. Hay que hacer el diagnóstico diferencial con un delirium, toxicidad por fármacos o enfermedades intercurrentes.
 - b. *Alucinaciones Visuales.*- Son típicamente recurrentes, detalladas y bien formadas. Parecen ser el único síntoma psicótico que puede diferenciar la Demencia con cuerpos de Lewy de la EA o la demencia vascular. Los temas típicos son los de personas o animales que se introducen en la casa del paciente. Las imágenes son vistas y descritas con mucho detalle y la respuesta emocional puede variar entre el miedo, la risa, o la indiferencia. Las descripciones son similares a las de los enfermos con delirium o toxicidad por anticolinérgicos. Son menos frecuentes las alucinaciones auditivas.
 - c. *Parkinsonismo Motor.*- Los síntomas extrapiramidales típicos son la rigidez y la bradicinesia. También puede objetivarse una hipofonía del lenguaje, facies de máscara, una postura congelada y marcha lenta y festineante. El temblor es menos frecuente. Es muy sugerente el que la demencia ocurra en los doce meses siguientes al inicio de los síntomas motores; si la historia de parkinsonismo es superior a un año sería más apropiado hacer el diagnóstico de EP con demencia. A diferencia de la Enfermedad de Parkinson idiopática en que la respuesta a la levodopa es casi universal, en la Demencia con cuerpos de Lewy suele ser menos eficaz, los efectos indeseados son más frecuentes y hay un pequeño porcentaje que muestra una mejoría a nivel motor. También puede haber parkinsonismo en la EA avanzada. Asimismo hay que hacer el diagnóstico diferencial con el parkinsonismo inducido por fármacos o los síntomas motores persistentes tras la retirada de los neurolépticos.
3. *Características de apoyo al diagnóstico:* son síntomas clínicos adicionales que han sido descritos pero sin la suficiente especificidad aún.

- a. *Caídas repetidas, síncope y pérdidas transitorias de conocimiento.*- Los episodios sincopales con pérdida de conocimiento y tono muscular pueden representar la afectación del tronco del encéfalo y el SNV. No suele haber signos neurológicos focales junto con estos episodios a diferencia de los AIT. Los episodios transitorios de falta de respuesta con pérdida completa del tono muscular podrían representar una forma extrema de fluctuación de la cognición y la atención.
 - b. *Sensibilidad a los neurolépticos.*- Una reacción adversa severa a los neurolépticos habituales puede ser un indicador de Demencia con cuerpos de Lewy. Deben evitarse estos fármacos en estos pacientes. Pueden aparecer efectos extrapiramidales irreversibles como trastorno de la marcha, parkinsonismo agudo y síndrome neuroléptico maligno.
4. *Síntomas de exclusión.*- La presencia de una enfermedad cerebrovascular, una enfermedad física u otro trastorno cerebral que puedan explicar los síntomas del paciente excluye la enfermedad. La aparición de mioclonias en un paciente con una Demencia con cuerpos de Lewy rápidamente progresiva debe hacer sospechar una Enfermedad de Creutzfeldt-Jakob.

Estos criterios presentan una moderada sensibilidad y especificidad (McKeith *et al.*, 2000), aunque los estudios al respecto son aún insuficientes.

1.4.2.3.4.4 Las demencias en los actuales sistemas de clasificación psiquiátrica

En la Tabla 1.21 se enumeran los tipos de demencias que se recogen en los dos sistemas de clasificación de trastornos psiquiátricos que se manejan en la actualidad, DSM-IV (American Psychiatric Association, 1995) y CIE-10 (Organización Mundial de la Salud, 1994). El DSM-IV incluye descripciones más específicas que su predecesor, el DSM-III-R (American Psychiatric Association, 1992), y sustituye el término de demencia multiinfarto por el de demencia vascular. No obstante, los criterios para la subdivisión de la Enfermedad de Alzheimer son todavía poco definidos, y probablemente provisionales, y no especifica subdivisiones en el caso de las demencias vasculares, al contrario que la CIE-10, que mejora la versión previa, y sí tiene más en cuenta la heterogeneidad de ambos trastornos.

Sin pretender realizar una descripción de la clínica, evolución e historia natural de la Enfermedad de Alzheimer (EA) y demencias frontotemporales, cuestión que desborda los objetivos de este trabajo, sí merece la pena recordar que el diagnóstico de la EA en la práctica habitual – responsable del 60-80% de las demencias del anciano, por delante de la demencia vascular y la enfermedad de Parkinson – depende de momento de la evaluación clínica, y aunque hay autores que sostienen que se trata de un diagnóstico de exclusión, tras descartar causas secundarias, los modernos criterios clínicos estandarizados – a pesar de los problemas de fiabilidad y validez ya comentados – han permitido mejorar la exactitud diagnóstica, con un

margen definido de probabilidad (Villareal *et al.*, 1998). Además de los del DSM-IV (American Psychiatric Association, 1995) y CIE-10 (Organización Mundial de la Salud, 1994), los criterios del NINCDS-ADRDA (*National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke and the Alzheimer's Disease and Related Disorders Association*) (McKhann *et al.*, 1984) son ampliamente utilizados en la actualidad en la clínica e investigación. En las Tablas 1.22, 1.23 y 1.24 se enumeran los criterios CIE-10, DSM-IV y NINCDS-ADRDA para el diagnóstico de la EA, respectivamente, y en la Tabla 1.25 una comparación entre todos ellos. Como puede comprobarse, a pesar de algunas diferencias, los déficits en dos o más áreas cognoscitivas y la exclusión de otras patologías cerebrales y/o sistémicas como responsables de los mismos, constituyen la base del diagnóstico de la EA en los tres sistemas. Una cuestión incluida específicamente por el DSM-IV es la posible afectación – además de en las clásicas funciones gnósticas, práxicas y fásicas – de las funciones ejecutivas, un complejo y amplio abanico de procesos que “orquestan” la actividad del individuo dirigida hacia un fin. Estas funciones dependen de la integridad de las áreas prefrontales y circuitos y sistemas frontosubcorticales y no son demasiado bien evaluadas por los tests tradicionalmente utilizados para la detección y valoración de las demencias (Royall, 2000). Además, en la demencia de Pick, englobada actualmente en las demencias frontotemporales, también es típica la presencia de un síndrome “disejecutivo”, con alteración de funciones tales como la planificación, la ejecución de comportamientos complejos, la capacidad de atender a varios estímulos al mismo tiempo, dirigir el foco de atención de forma flexible y resistir las interferencias, de seguir instrucciones en varios pasos, de entender el contexto en situaciones complejas, del pensamiento abstracto, la solución de problemas, de inhibir respuestas inapropiadas y perseverativas, etc. (Serra-Mestres, 1995). De hecho, desde el punto de vista clínico la demencia de Pick es difícil de diferenciar de otras formas de demencia degenerativa y con frecuencia se confunde con la EA (Binetti *et al.*, 2000).

Ni el DSM-IV ni la CIE-10 contemplan la categoría diagnóstica de demencia frontotemporal (Tabla 1.21) y los criterios aportados para la Demencia de Pick son escasamente operativos (Serra-Mestres, 1995). Tampoco los criterios de la NINCDS-ADRDA para la EA parecen ser suficientemente específicos para descartar las demencias frontotemporales – segunda causa de demencia degenerativa primaria –. Muchos de los pacientes con demencia frontotemporal cumplen también los criterios NINCDS-ADRDA para la demencia de tipo Alzheimer, como muestran algunos estudios al respecto (Varma *et al.*, 1999). A partir del trabajo conjunto de los grupos de Lund (Suecia) y Manchester (Reino Unido), un grupo de consenso elaboró unos criterios para el diagnóstico clínico y neuropatológico de las demencias frontotemporales. Los criterios clínicos, que se resumen en la Tabla 1.26, se basan en los trastornos del comportamiento, afectivos, del habla, signos físicos y exámenes complementarios. Como puede objetivarse los criterios son poco operativos ya que no se cita el número necesario ni cuáles deben de presentarse de forma obligada para el diagnóstico. A diferencia de los criterios clínicos para el diagnóstico de la EA, en los que las alteraciones de la memoria ocupan un lugar central, en las demencias frontotemporales predominan las alteraciones del comportamiento y los cambios en la personalidad. Sin embargo, algunos estudios neuropsicológicos utilizando para la definición de caso los criterios clínicos de Lund y Manchester para las demencias frontotemporales y los de la NINCDS-ADRDA para la EA, muestran que en ambos tipos de demencia el trastorno de la memoria es una de las primeras alteraciones en

ambos casos (Allegri *et al.*, 1998). Binetti *et al.* (2000) compararon los principales síntomas clínicos, los perfiles neuropsicológicos y la velocidad de progresión de 44 pacientes con demencia de Pick (10 de ellos con confirmación neuropatológica), 121 con demencia de tipo Alzheimer y 60 controles normales, utilizando criterios DSM-IV y CIE-10. Comprobaron que las alteraciones en la personalidad y en el lenguaje eran más frecuentes en la demencia de Pick, pero los problemas de memoria – aunque más prevalentes en la EA, y con mayor afectación de la memoria explícita – eran frecuentes en ambos grupos, con una progresión del deterioro cognoscitivo similar. Los autores concluyen que existen diferencias en los parámetros cognoscitivos de ambos procesos y en la afectación de las actividades de la vida diaria – con mayor afectación en el caso de la demencia de Pick – pero hay una importante superposición en el funcionamiento de los instrumentos para la evaluación del deterioro cognoscitivo en ambos casos que limita su valor discriminativo (Binetti *et al.*, 2000). Otros autores, utilizando series con confirmación neuropatológica y un cuestionario de evaluación administrado a familiares de forma retrospectiva confirman las diferencias sintomatológicas entre los dos grupos de demencias – de tipo Alzheimer y frontotemporal – respecto a los cambios en la personalidad y el comportamiento social alterado de forma precoz en las demencias frontotemporales y los problemas de orientación y memoria en los enfermos con EA (Barber *et al.*, 1995).

Ni el DSM-IV ni la CIE-10 incluyen variantes de la EA con afectación precoz y prioritaria de funciones no mnésicas, denominados en su conjunto como síndromes corticales degenerativos asimétricos, tales como la afasia o apraxia progresivas, formas severas de agnosia visual incluido el Síndrome de Balint, etc., ni tampoco otras formas focales de demencia de tipos diferentes a la EA, que a menudo progresan a formas de afectación global (Villareal *et al.*, 1998).

De todos modos los avances realizados en las últimas décadas, con un conocimiento más profundo y complejo de los posibles mecanismos patogénicos de los procesos degenerativos que se manifiestan durante el envejecimiento, están impulsando la redefinición y agrupación de los tipos demencias, basados clásicamente en un punto de vista clínico. Por ejemplo, la Enfermedad de Parkinson, la demencia con cuerpos de Lewy o la atrofia multisistémica estarían incluidas en las sinucleinopatías; la demencia del lóbulo frontal y la parálisis supranuclear progresiva en las taupatías; y la Enfermedad de Alzheimer sería tanto una amiloidopatía como una taupatía (Ritchie *et al.*, 2002). La investigación de la neuropatología, neuroquímica y de la biología molecular de estos procesos marcará sin duda las futuras definiciones, clasificaciones y terapias; mientras tanto la clínica, los clínicos deben afrontar los retos del diagnóstico, diagnóstico diferencial y tratamiento, procurando sobrellevar nuestra ignorancia, con competencia, dedicación, experiencia y sensatez, evitando sufrimientos innecesarios y aliviando en todo caso, a los pacientes y sus familias.

1.4.3 Algunas cuestiones acerca de la epidemiología y las demencias en el anciano

1.4.3.1 Introducción

Desde el punto de vista histórico, el paradigma determinista en medicina, esto es la búsqueda de la verdad absoluta respecto a las causas reales de la enfermedad, ha sido progresivamente reemplazado por un modelo probabilístico. Esto ha sido debido fundamentalmente a la presencia inevitable de errores aleatorios y sistemáticos hasta en las mejores condiciones de control, que someten a clínicos e investigadores a un considerable nivel de incertidumbre. En palabras de M. Jenicek (1996) *“la ciencia de la medicina se convierte en una sistema estructurado y organizado de usar la probabilidad, la incertidumbre y los datos en la medicina preventiva y en la asistencia clínica para el mejor beneficio del paciente y de la comunidad”* (Jenicek, 1996).

El origen de la Epidemiología (*epi*: sobre; *demos*: pueblo; *logos*: tratado) se remonta a Hipócrates hace unos 2400 años. En su obra *Aires, aguas y lugares* – siguiendo la teoría de los elementos propuesta medio siglo antes por el filósofo y médico Empedocles de Agrigento – realizó observaciones sobre los fenómenos biológicos y sociales que afectaban de forma colectiva a la población (López-Moreno *et al.*, 2000). Sin embargo, los primeros pasos de la epidemiología formal se inician con los análisis descriptivos de los registros de mortalidad de Londres en 1662 realizados por John Gaunt (McMichael, 1999). Este autor, con una información mínima fue capaz de inferir, entre otros aspectos, que el número de nacimientos de mujeres era superior al de los hombres, que existía una influencia estacional en el número de muertes y que el 36% de los nacidos vivos morirían antes de cumplir los seis años. Tanto los trabajos de Gaunt como los de William Petty, padre del término *“aritmética política”*, fueron decisivos para establecer los sistemas de recolección y ordenación de la información que se utilizan en la epidemiología actual. Bajo el influjo de las compañías aseguradoras – comunes en Francia e Inglaterra en aquella época – fueron desarrollándose tablas en las que se establecía la probabilidad de enfermar a determinada edad, de fallecer por determinadas causas de enfermedad, etc. A modo anecdótico entre los nombres famosos que construyeron algunas de esas tablas de vida, cabe citar al astrónomo Edmund Halley – descubridor del famoso cometa, y mecenas de su amigo Isaac Newton en la publicación de sus *Principia mathematica* – y el periodista y escritor Daniel Defoe, autor entre otros de *Diario del Año de la Peste* y *Robinson Crusoe* (López-Moreno *et al.*, 2000). Fue además en este momento cuando comenzó a surgir la idea de la utilidad de las observaciones empíricas a la hora de investigar las causas de las enfermedades; como en el caso de los trabajos de Ramazzini hacia 1700 acerca de la relación entre determinadas profesiones y enfermedades concretas (McMichael, 1999). En nuestro país la primera referencia al término aparece a finales del siglo XVI, en un estudio del médico Quinto Tiberio Angelerio sobre la peste. Más tarde, en 1802 Villalba publicaría una obra titulada *Epidemiología Española* que recogía todas las epidemias habidas en el país hasta 1801 (Gálvez Vargas *et al.*, 1991).

Hacia 1725 las investigaciones de Casal sobre el mal de la rosa – propugnando un cambio en la alimentación para combatir la enfermedad – de Lind, en 1747, con empleo de fruta fresca para combatir el escorbuto, o las series de casos de cáncer de

escroto en deshollinadores, constataron la influencia de los factores ambientales en el desarrollo de determinadas patologías. Con el advenimiento de la revolución industrial en Europa, a principios del siglo XIX, emergieron distintos problemas de salud pública asociados a la miseria, privaciones y hacinamiento del mundo urbano. Villermé en Francia y Virchow en Alemania enfatizaron la asociación de ciertas enfermedades con estas condiciones. En 1845, Engels describió entre los trabajadores de la industria de Manchester una duplicación de las tasas de mortalidad en las familias que vivían en peores condiciones de alojamiento. Los trabajos de William Farr y John Snow en Inglaterra, son considerados por distintos autores como los precursores de los fundamentos epidemiológicos actuales. El primero, en 1839, fue el encargado de las estadísticas médicas en Inglaterra y Gales. Estudió y explicó las importantes diferencias locales en la mortalidad por el cólera en Londres en función de la calidad de la vivienda, elevación de la misma sobre el nivel del mar y calidad del aire en general (McMichael, 1999). El segundo – considerado el padre de la epidemiología moderna – sentó las bases del método epidemiológico en sus estudios acerca de la propagación del cólera. En 1854 describió la epidemiología de esta enfermedad logrando reducir la epidemia – 30 años antes del descubrimiento del bacilo causal de la enfermedad – con el control del mecanismo de transmisión, el agua (Tohen *et al.*, 2000). Durante este período predominó la visión holística en salud pública, tanto a nivel social como ambiental.

Pero hacia 1874 los trabajos de Pasteur, Koch, Yersin y otros asentaron la disciplina como “ciencia de las enfermedades infecciosas”(Gálvez Vargas *et al.*, 1991). La teoría del germen reorientó la epidemiología hacia la idea específica de que las enfermedades podían ser comprendidas en términos de un único agente infeccioso causal. Sin embargo, los trabajos de Goldberger en el primer cuarto del siglo XX – al demostrar el carácter no contagioso de la pelagra – y los descubrimientos de ciertas exposiciones ocupacionales como causas de cáncer permitieron rebasar los límites de la infectología. Todo ello se completó y complementó con el redescubrimiento de los trabajos de Mendel y el esbozo de los determinantes genéticos del estado constitucional individual. Es así como a principios del siglo XX la enfermedad era entendida desde un amplio modelo causal – en términos de exposición personal y atributos – en el que influían gérmenes, carcinógenos, deficiencias vitamínicas y genes.

En el segundo cuarto del siglo XX, con el incremento de la incidencia de enfermedades crónicas, se amplió el campo de la epidemiología al estudio de enfermedades como el cáncer, hipertensión arterial, problemas cardiovasculares, los trastornos mentales y degenerativos (López-Moreno *et al.*, 2000). En 1927, Frost pretendió establecer una teoría para explicar la distribución de la enfermedad entre la población. Por la misma época, otros autores como Greenwood o Sydenstricker escribieron acerca de las enfermedades de masas, el entorno social y las desigualdades sociales en la salud. A partir de las bases establecidas en el caso de las enfermedades infecciosas se desarrolló la moderna epidemiología. John Ryle, profesor de medicina social de la Universidad de Oxford, hacia 1943, resaltó la importancia de los factores sociales de las enfermedades frente al agente específico causal. Este pensamiento, junto con el progresivo envejecimiento de las poblaciones y la necesidad de conocimiento de las enfermedades crónicas de etiología compleja, así como el desarrollo de la estadística, propulsó la transición de la antigua a la moderna epidemiología, desde la “ciencia o doctrina de la epidemias” a la “ciencia de los

fenómenos de masa” (Gálvez Vargas *et al.*, 1991). Enfrentados a una diversidad de enfermedades y factores de riesgo, se adoptó un acercamiento empírico, apoyado por el desarrollo de los conocimientos estadísticos.

En la Tabla 1.27 se recogen algunos de los principales hitos que han marcado el desarrollo de la epidemiología y en la Tabla 1.28 diversas definiciones del término epidemiología. En definitiva, la Epidemiología ha integrado hechos tales como la variabilidad, multicausalidad, interrelación e interinfluencia de los fenómenos de salud y enfermedad tanto en su vertiente biológica como socio-ambiental, al estudiar las poblaciones en su contexto natural. La epidemiología moderna se ha orientado principalmente al estudio de los múltiples factores de riesgo de las enfermedades no transmisibles, de larga latencia, causalidad múltiple y etiología aparentemente no infecto-contagiosa. No faltan las críticas a esta nueva epidemiología y al conocimiento que proporciona acerca de la causalidad de las enfermedades de las que trata, y que al fin y al cabo no hace más que reflejar el paradigma teórico – en su acepción de lo dirigido al conocimiento, no a la aplicación ni a la práctica (Real Academia Española de la Lengua., 1992) – el marco epistemológico dentro del cual ejercemos nuestra investigación (McMichael, 1999); o la inflación a la hora de aplicar los métodos para el estudio de asociaciones, con resultados muchas veces espurios y difíciles de criticar para los menos iniciados en metodología (Smith *et al.*, 1996); o la tendencia actual a la práctica de una epidemiología circular, es decir la continuación de tipos específicos de estudios epidemiológicos más allá del punto de la existencia de una duda razonable acerca de la verdadera existencia de una importante asociación o la ausencia de la misma. En palabras de L.H.Kuller (1999) la epidemiología *“identifica un problema (epidemiología descriptiva), desarrolla métodos para probar una hipótesis específica (epidemiología observacional), experimenta (ensayos clínicos) para probar o rechazar la hipótesis, y después aplica estrategias adecuadas en salud pública y medicina preventiva utilizando la información adquirida para reducir la morbilidad y mortalidad. No interrumpe la investigación en un punto para replicar el mismo estudio una y otra vez. Su solución no es desarrollar más extensos análisis de regresión logística que añadan otra variable a la ya larga lista, o definir un nuevo método que pueda reducir la varianza y cambiar el riesgo relativo de 2,3 a 2,4, sino lograr transformar los beneficios de su investigación en términos de salud pública”* (Kuller, 1999). La aplicación de las nuevas y complejas tecnologías no deben suponer un cambio de los conceptos básicos de la epidemiología, sino solamente una forma de mejorar la metodología y el diseño de los estudios. En el campo del deterioro cognoscitivo y las demencias – y otros muchos, como las enfermedades cardiovasculares y otras – algunas de estas críticas no carecen de fundamento. A continuación, se resumen muy brevemente algunas cuestiones referidas a la epidemiología descriptiva y analítica de las demencias. En el análisis y discusión de resultados se profundizará más en algunos aspectos, principalmente en el de los estudios de prevalencia de estos trastornos.

1.4.3.2 Epidemiología descriptiva y analítica de las demencias

El interés epidemiológico acerca de las demencias del anciano, paralelo a la evolución de los conceptos epistemológicos referidos en la introducción a este apartado, se inicia en el siglo pasado. En general, en la década de los 60 se realizan los primeros estudios de prevalencia y en los años 70 y 80 muchos de los principales estudios descriptivos. A partir de la década de los 80 los instrumentos proporcionados por la epidemiología comienzan a ser aplicados en el estudio etiopatogénico de las

demencias. Finalmente, en la década de los 90, mientras que continuaban los estudios etiológicos y otros de validación de instrumentos y criterios de diagnóstico, comenzaron a adquirir especial relevancia los estudios longitudinales de las demencias y de la Enfermedad de Alzheimer en particular (Fratiglioni, 1996). Con el advenimiento del nuevo siglo el interés se ha desplazado hacia el diagnóstico precoz y la identificación de instrumentos predictivos – desde psicométricos hasta marcadores biológicos – que permitan aplicar precozmente los nuevos métodos terapéuticos (Almkvist *et al.*, 1999; Albert *et al.*, 2000).

No es el objetivo de este trabajo realizar una extensa y profunda revisión de los estudios de prevalencia, incidencia y factores de riesgo de las demencias del anciano; además, este tema ha sido ampliamente tratado en diversas publicaciones (Henderson, 1986; Jorm *et al.*, 1987; Hofman *et al.*, 1991; Brayne, 1991; Copeland *et al.*, 1991; Ritchie *et al.*, 1992b; Amaducci *et al.*, 1992; Henderson, 1996; van Duijn, 1996; Fratiglioni, 1996; Cacabelos, 1999; Fratiglioni *et al.*, 2000; Lobo *et al.*, 2000). Únicamente se revisarán brevemente algunos temas generales en relación con la prevalencia, incidencia y factores de riesgo. El primer punto será ampliamente desarrollado con posterioridad en el análisis y discusión de los resultados.

1.4.3.2.1 Estudios de prevalencia

Uno de los principales problemas que subyacen a los estudios epidemiológicos de las demencias – además de otros metodológicos tales como el tamaño y tipo de muestra objeto de estudio, los métodos de muestreo utilizados, etc. – es la *definición de caso*. Las tasas son habitualmente calculadas en base criterios basados en la impresión clínica, diagnósticos de consenso, sistemas computarizados de diagnóstico o el seguimiento por parte de los clínicos de criterios diagnósticos formales. El diagnóstico estándar frente al que se compara el funcionamiento de una prueba de cribado o *screening*, o un algoritmo computarizado, varía entre los diferentes estudios epidemiológicos (Brayne, 1993). Los criterios diagnósticos utilizados tienen problemas de fiabilidad y validez (Erkinjuntti *et al.*, 1997) y según se utilicen uno u otros las tasas de demencias varían ampliamente, como ya ha sido planteado. El diagnóstico clínico realizado de un modo transversal, como en el caso de este trabajo, no deja de estar exento de una baja fiabilidad – además de los problemas de validez – aunque ha sido el método más empleado en la mayoría de los casos. Estos problemas pueden ser en parte superados por el seguimiento de los casos – ya que la demencia debe progresar con el tiempo o al menos permanecer estable – para confirmar el diagnóstico. Sin embargo, esta cuestión es a menudo difícil de lograr, principalmente en los estudios comunitarios, en los que la monitorización no es siempre bien tolerada, siendo un problema común en estos estudios las altas tasas de pérdidas en el seguimiento, también debido a la alta mortalidad en este grupo de población. Por ejemplo, en los estudios de incidencia los resultados pueden estar sesgados por las pérdidas en el seguimiento, al no poder conocer el diagnóstico en de los casos perdidos (Geerlings *et al.*, 1999); además la definición de demencia no permite establecer un punto de corte exacto y fiable que permita separar las demencias leves de los procesos de deterioro cognoscitivo relacionados con el envejecimiento (Lopez de Munain, 1997), con lo que cuando se selecciona la cohorte de seguimiento es posible que se incluyan erróneamente individuos con demencia, o al contrario se descarten casos sin la enfermedad. Según un meta-análisis reciente la razón principal para la variación de las tasas de prevalencia de Enfermedad de Alzheimer entre los diferentes estudios

analizados era la diferencia de los criterios de gravedad utilizados como umbral para determinar si un determinado paciente estaba o no demenciado (Hy *et al.*, 2000). La utilización de algoritmos diagnósticos computarizados como el AGE CAT (*Automated Geriatric Examination for Computer Assisted Taxonomy*) (Copeland *et al.*, 1986) no implica necesariamente un incremento de la fiabilidad (Lobo *et al.*, 1979), como se expone al hacer referencia a los instrumentos de valoración de las demencias. En la Tabla 1.29 se comparan las principales ventajas y limitaciones de los distintos tipos de estudios epidemiológicos observacionales – descriptivos y analíticos –. El coste elevado, la dificultad de ejecución y las pérdidas en el seguimiento, suponen las principales limitaciones en estos casos de los estudios de cohortes, sin embargo son los más adecuados para estimación de la incidencia, riesgos, asociaciones causales y de la historia natural de la enfermedad. No obstante, y debido a las limitaciones y costes que requieren en su realización, los estudios de casos y controles pueden ser una buena alternativa; lo mismo que para la realización de nuevas hipótesis y para la planificación sanitaria y descripción de la población en que es mejor emplear diseños transversales o de prevalencia.

En definitiva, la carencia, de momento, de marcadores clínicos o biológicos patognomónicos que posibiliten el diagnóstico etiológico de las demencias del anciano – al igual que ocurre con la gran mayoría de trastornos psiquiátricos, como plantean algunos autores acerca de la insuficiente validez de los diagnósticos psiquiátricos contemporáneos (Kendell *et al.*, 2003) – van a restar fiabilidad y validez a los resultados de los estudios epidemiológicos. El patrón de referencia para el diagnóstico diferencial, es decir el estudio anatomopatológico del cerebro post-mortem para confirmar los casos de demencia e intentar diferenciar sus subtipos – además de ser inviable en la práctica clínica – no deja estar exento de problemas, como ya se ha comentado brevemente con anterioridad (Schmitt *et al.*, 2000; Crystal *et al.*, 2000; Esiri *et al.*, 2001). Los neuropatólogos presentan demasiada variabilidad en sus métodos y criterios, pero además los hallazgos patológicos típicos de la demencia de Alzheimer, y en cierta medida de la vascular, se encuentran también con relativa frecuencia en ancianos clínicamente no demenciados. Por todos estos motivos la definición de caso en la enfermedad de Alzheimer y otras demencias primarias del anciano, tanto en vida como tras la misma, presenta aún demasiadas dificultades, con lo que el diagnóstico de la primera no deja de ser en cierta medida de exclusión (Brayne, 1993).

Las cifras de prevalencia varían entre los diferentes trabajos y zonas geográficas. En países asiáticos, como muestran estudios realizados en China, India y Japón, las cifras de prevalencia en mayores de 65 años oscilan entre un 3-6% aproximadamente. Una reciente revisión de estudios epidemiológicos en estas zonas, muestra mayores oscilaciones en las cifras. Por ejemplo, en 5 estudios realizados en Japón, entre 1982 y 1999, la prevalencia en población general se sitúa entre el 4,8% y el 7,2%; en China, 8 estudios realizados entre 1981 y 1999, muestran cifras entre el 0,5% y 7,8%; en Korea, 3 estudios completados entre 1994 y 1998, las cifras oscilan entre el 6,8% y 10,8%; y en India, 2 estudios entre 1996 y 1998 entre 1,4 y 3,4% (Suh *et al.*, 2001).

En Europa y EEUU, las cifras de prevalencia de demencias en mayores de 65 años oscilan entre un 2-9% aproximadamente, sin tener en cuenta algún estudio antiguo con importantes diferencias metodológicas, como el de Nielsen en Dinamarca, que cita una prevalencia del 18,5%. De todos modos, en una revisión realizada por Hofman *et al.* (1991) de 12 estudios en 8 regiones europeas realizados o publicados

entre 1980-1990, con metodologías comparables, en doble fase, criterios DSM-III, un tamaño muestral suficiente e incluyendo también pacientes institucionalizados y no institucionalizados, se obtienen unas cifras de prevalencia por grupos de edad en varones de 1,6 (60-64 años); 2,2 (65-69 años); 4,6 (70-74 años); 5,0 (75-79 años); 12,1 (80-84 años); 18,5 (85-89 años); 32,1 (90-94 años) y 31,6 (95-99 años); y en mujeres: 0,5 (60-64 años); 1,1 (65-69 años); 3,9 (70-74 años); 6,7 (75-79 años); 13,5 (80-84 años); 22,8 (85-89 años); 32,2 (90-94 años) y 36,0 (95-99 años) (Hofman *et al.*, 1991). Los autores no encuentran grandes diferencias en las prevalencias entre hombres y mujeres, aunque las cifras son mayores en varones hasta los 75 años y a partir de aquí al contrario. En ambos sexos las cifras aproximadamente se duplican en cada quinquenio hasta los 95 años, al igual que los porcentajes globales. Este hecho había sido previamente comunicado en una revisión de 47 estudios de prevalencia de demencias realizados entre 1945 y 1985 (Jorm *et al.*, 1987). Curiosamente las prevalencias globales de ambos trabajos fueron similares, a pesar de que este último incluía también estudios no europeos, con mucha mayor variabilidad en la definición de caso y diversidad metodológica. En concreto, por los quinquenios antes referidos y hasta los 95 años, en el estudio de Hofman *et al.* (1991) fueron en porcentajes: 1,0; 1,4; 4,1; 5,7; 13,0; 21,6 y 32,2. En el de Jorm *et al.* (1987): 0,7; 1,4; 2,8; 5,6; 10,5; 20,8 y 38,6.

Una revisión reciente de Lobo *et al.* (2000) que incluyó 11 estudios europeos de prevalencia – tres de ellos en España – publicados en la década de los 90, y realizados con metodologías comparables – la mayoría en dos fases – que incluyó 31.032 individuos de 65 o más años, estimó la prevalencia global de demencia en un 6,4%. Las cifras por grupos de edad confirman que el porcentaje de ancianos con demencia se duplica aproximadamente cada 5 años, y que a partir de los 75 años el porcentaje de mujeres con demencia es mayor. Los datos globales por sexo fueron los siguientes (con el porcentaje de varones entre paréntesis): 65-69 años: 1,0 (1,6); 70-74 años: 3,1 (2,9); 75-79 años: 6,0 (5,6); 80-84 años: 12,6 (11); 85-89 años: 20,2 (12,8); y 90 años y más: 30,8 (22,1) (Lobo *et al.*, 2000). Ya han sido previamente comentadas las cuestiones referentes a la relación entre el envejecimiento y demencia. Las diferencias entre sexos han sido corroboradas por algunos estudios de incidencia pero no por otros (van Duijn, 1996).

1.4.3.2 Estudios de incidencia

Ya han sido expuestas las principales ventajas de los estudios de incidencia o de cohortes (Tabla 1.29). En general, los estudios de incidencia permiten estimar el riesgo, la carga de mortalidad asociada con la enfermedad y su historia natural, predecir el número de casos futuros, evaluar de forma fehaciente las actividades preventivas, comparar tasas entre diferentes zonas o países y estimar que proporción de la enfermedad es susceptible de prevención, y dado que los casos incidentes son los más adecuados para el estudio de los factores de riesgo, establecer asociaciones causales de éstos últimos con la enfermedad. Según algunos autores, los estudios de incidencia iniciados en la década de 1980, han presentado resultados inconsistentes acerca de la relación de la demencia con la edad, sexo, región geográfica y subtipo, quizás debido a problemas metodológicos (Fratiglioni *et al.*, 2000). Sin pretender describir con profundidad los estudios realizados, cuestión que se aparta de los objetivos de este trabajo, merece la pena resumir en la las características generales

de algunos de los principales estudios longitudinales de seguimiento de las demencias:

- En el *Lundby Study* de Hagnell *et al.* (1983), realizado en Suecia, con una cohorte inicial de 2612 individuos y 25 años de seguimiento, se realizaron evaluaciones en 1947, 1957 y 1972, estimándose el riesgo de demencia a lo largo de la vida en un 25,5% en varones y 31,9% en mujeres.
- El *Baltimore Longitudinal Study of Aging* fue iniciado en 1958 para estudiar de forma prospectiva los efectos del envejecimiento normal en varones, y que incorporó mujeres desde 1978. En 1998 habían sido enrolados 2476 sujetos (Kawas *et al.*, 2000). En 1981, la incidencia de demencia fue estimada en 3,2% personas-años.
- El estudio de Framingham se inició en 1948 en una zona de Massachussets, con el objetivo de identificar los factores de riesgo cardiovascular con 5209 individuos de 28-62 años seguidos bianualmente. A lo largo del tiempo se fueron acumulando datos adicionales acerca de nuevos factores de riesgo y procesos diversos como demencia, osteoporosis, cáncer, problemas visuales y auditivos. En 1975/76 se introdujeron varios tests cognoscitivos y en 1982/83 el Mini-Mental State Examination (MMSE). De la cohorte original, aproximadamente en 1998, permanecían vivos 920 sujetos, con una edad media de 86 años (Beiser *et al.*, 2000). La cohorte para el estudio de las demencias incluyó 2611 individuos que en 1975 no tenían la enfermedad. La incidencia acumulada de Enfermedad de Alzheimer en %, en 5 años, por grupos quinquenales de edad desde los 65 años fue: 0,4; 1,6; 3,0; 5,4 y 7,3 (Bachman *et al.*, 1993). En el seguimiento hasta 1998, la incidencia aproximada de Enfermedad de Alzheimer entre los 70 y 99 años era de 0,5% y 0,7% personas-años en varones y mujeres, respectivamente, con incremento progresivo con la edad (Beiser *et al.*, 2000).
- El estudio de Liverpool sobre 1070 sujetos de 65 o más años permitió estimar la incidencia global anual de demencia en un 0,92% (Copeland *et al.*, 1991).
- El *Canadian Study of Health and Aging (CSHA)*, se inició en 1991 sobre una muestra representativa de las 10 provincias canadienses que incluyó a 10263 individuos de 65 o más años. En 1996 y 1997 se contactó de nuevo con la cohorte expuesta. Las tasas globales de incidencia fueron de 2,2% personas-años en mujeres y 1,9% personas-años en varones, y de Enfermedad de Alzheimer de 0,7% y 0,6%, respectivamente (McDowell *et al.*, 2000).
- El estudio EURODEM incluyó en principio 6 estudios de incidencia realizados en Francia (PAQUID), Italia (*Italian Longitudinal Study of Aging*), Holanda (*Rotterdam Elderly Study*), España (estudio Zaragoza) y el Reino Unido (*Multicenter Study of Cognitive Functioning and Aging* y el *Alpha Study* de Liverpool). Recientemente, se revisaron

los datos, por el mismo grupo, de 7 estudios europeos, incluyendo cuatro nuevos: en Finlandia (estudio Kuopio), Suecia (*Kungsholmen Project*), Dinamarca (estudio Odense) y España (estudio Pamplona); y prescindiendo del italiano y del primero de los citados entre los ingleses (Fratiglioni *et al.*, 2000). Los datos agrupados incluyeron 42996 personas-años y un seguimiento entre 2-4,5 años. La incidencia global fue de 1,9% personas-años. Los porcentajes de Enfermedad de Alzheimer (EA) fueron del 60-70% y de demencias vasculares del 15-20%. Las incidencias por grupos quinquenales de edad desde los 65 años (con un último grupo de 90 o más años) fueron por 100 personas-años, en el caso de las demencias: 0,2; 0,5; 1,6; 3,1; 4,9; 7,0; y en caso de la EA: 0,1; 0,3; 0,9; 2,2; 3,5 y 5,4.

- El *Leipzig Longitudinal Study of the Aged (LEILA75+)* se inició en 1997 sobre una muestra representativa de 1500 ancianos de 75 o más años, de los que 1124 constituyeron la cohorte de seguimiento según criterios DSM-III-R y 1187 aplicando criterios CIE-10 para demencia. Tras 1,6 años de seguimiento medio, se evaluaron un 70% de los individuos del primer grupo y un 69,7% del segundo. La incidencia global de demencia según criterios DSM-III-R fue de 4,7% personas-años, y de 4,6% personas-años con criterios CIE-10 (Riedel-Heller *et al.*, 2001a).
- El *Adult Changes in Thought* iniciado en Seattle (EEUU) en 1994 con una cohorte de 2581 sujetos de 65 o más años, seguidos cada dos años, con un año como mínimo de seguimiento, estimó la incidencia de demencia y de Enfermedad de Alzheimer (EA) en 2% y 1,4% personas-años, respectivamente. En ambos casos, la incidencia se incrementaba con la edad. Los datos por grupos etarios quinquenales desde los 65 años (con un último grupo de 90 o más años) fueron por 100 personas-años, en el caso de las demencias: 0,5; 0,8; 1,2; 3,6; 5,4 y 8,4; y en el caso de la EA: 0,3; 0,4; 0,8; 2,7; 4,2 y 5,6 (Kukull *et al.*, 2002).

Todos los referidos y otros estudios han permitido evaluar diferentes factores de riesgo en las demencias, que serán resumidos brevemente a continuación.

1.4.3.2.3 Factores de riesgo

La mayoría de estudios de factores de riesgo de las demencias del anciano se han centrado en el subtipo más frecuente, la demencia de Alzheimer. Debido a la relativamente baja incidencia de Enfermedad de Alzheimer (EA), para el estudio de factores de riesgo se suelen utilizar diseños de casos prevalentes y controles (van Duijn *et al.*, 1991b), más adecuados para este tipo de enfermedades pero con muchas más fuentes posibles de sesgo, muchas veces difíciles de controlar (Tabla 1.29) y que deben de ser confirmados por los estudios de seguimiento de casos incidentes. Han surgido así diferentes hipótesis en la investigación epidemiológica acerca de múltiples factores de riesgo en la Enfermedad de Alzheimer, algunos controvertidos, y de difícil interpretación. A continuación se enumeran brevemente los principales, algunos de los

cuales serán más ampliamente comentados en el capítulo dedicado al análisis y discusión de resultados:

- *Edad*: la amplia mayoría, tanto en el caso de los estudios de prevalencia como en los de incidencia, coinciden en afirmar que la frecuencia de demencia y de EA se incrementan con la edad, como ya ha sido comentado. No obstante, el debate entre los que opinan que la EA es dependiente de la edad o se relaciona con el envejecimiento, aún no ha sido resuelto, como ya se ha expuesto en el apartado 1.3. A pesar de los numerosos estudios de prevalencia e incidencia, no está aún aclarado si el incremento exponencial de demencias con la edad (la frecuencia se duplica aproximadamente cada 5 años desde los 65) se mantiene a partir de los 85 años, o las cifras se estabilizan. En un meta-análisis de 13 estudios de prevalencia publicados desde 1984 a 1990 se encontró un incremento exponencial de la prevalencia, con una caída del mismo a partir de los 80 años, aunque existían problemas metodológicos (Ritchie *et al.*, 1992b). Jorm y Jolley (1998) realizaron un meta-análisis de 23 estudios de incidencia de demencia realizados en Europa, EEUU y Asia, publicados desde 1966 a 1997, mostrando que la incidencia de demencia y EA se incrementan exponencialmente con la edad, sin estabilización de las cifras, al menos hasta los 90 años, ya que partir de esta edad no fue posible dar resultados debido a los escasos datos disponibles (Jorm *et al.*, 1998). En el análisis acerca de la incidencia de demencia en Europa, realizado recientemente por el grupo EURODEM, dicha incidencia, especialmente la de EA, presentaba un incremento exponencial en todos los grupos de edad en mujeres; sin embargo en varones la cifra se estabilizaba a partir de los 89 años. Este hecho fue común en todos los estudios analizados excepto en el realizado en Pamplona, con muy pocos casos en las edades más extremas (Fratiglioni *et al.*, 2000). Otros estudios de cohortes confirman el incremento exponencial de la incidencia de demencias y de EA con la edad, incluso en los más ancianos (Bachman *et al.*, 1993; Paykel *et al.*, 1994; McDowell *et al.*, 2000; Kawas *et al.*, 2000; Riedel-Heller *et al.*, 2001a; Kukull *et al.*, 2002).
- *Sexo*: la mayor parte de estudios prospectivos no encuentran diferencias significativas en la incidencia de EA entre hombres y mujeres, aunque en algunos casos sea mayor en estas últimas (van Duijn, 1996). No obstante, muchos de los estudios de prevalencia encuentran también cifras superiores de demencia entre las mujeres (Cacabelos, 1999), aunque no siempre significativas. Generalmente, las variaciones en la incidencia, cuando existen, suelen ocurrir en los grupos etarios más avanzados, en los que hay menos individuos y por tanto menor probabilidad de casos (Kukull *et al.*, 2002). Por ejemplo en el meta-análisis de estudios de incidencia realizado por Jorm y Jolley (1998) no se encontraron diferencias en la incidencia de demencia entre ambos sexos, aunque las mujeres presentaban una tendencia a presentar una mayor incidencia de EA en edades avanzadas y los hombres de demencia vascular en edades más jóvenes, pudiendo reflejar este hecho los efectos del hábito tabáquico, con menor

supervivencia de los varones fumadores en edades más avanzadas. En el análisis de 8 estudios europeos por el grupo EURODEM, ya comentado, las mujeres presentaban un riesgo 3 veces mayor que los hombres de EA, aunque la mayor parte de las diferencias eran debidas sólo a tres de los estudios, entre los que no se incluían los dos españoles (Fratiglioni *et al.*, 2000). Este hecho no es soportado por otros estudios de incidencia previamente referidos (Bachman *et al.*, 1993; McDowell *et al.*, 2000; Kawas *et al.*, 2000; Kukull *et al.*, 2002). De todos modos, además de las diferencias metodológicas, podrían invocarse otras por ejemplo como la diferente distribución de factores genéticos y ambientales que puede determinar distinta distribución de ambos sexos (Fratiglioni *et al.*, 2000).

- *Factores de riesgo genéticos:* de forma muy resumida, ya que en la última década se ha realizado gran cantidad de estudios al respecto, los estudios de casos y controles han mostrado fehacientemente la existencia de una agregación familiar tanto en las formas precoces como tardías de la EA (Fratiglioni, 1996). En un análisis de los principales estudios de casos y controles realizados hasta 1990, el riesgo de EA era 3,5 veces mayor en el caso de un familiar de primer grado con demencia, con incremento del mismo si había más de un familiar afectado (odds-ratio 7,5) y disminuyendo al incrementarse la edad de inicio (odds-ratio 2,6) (van Duijn *et al.*, 1991a). Parece por tanto, que la influencia genética es mayor en los casos de inicio precoz. Se han identificado varios genes implicados en las formas autosómicas dominantes de inicio precoz, como el gen que codifica la proteína precursora del amiloide (PPA), localizado en el cromosoma 21; y los de dos proteínas denominadas presenilina 1 y 2 (PS1 y PS2) localizados en los cromosomas 14 y 1, respectivamente. No obstante el papel de estos genes en las formas de inicio tardío parece menos importante (van Duijn, 1996). En estos pacientes se ha comprobado que el alelo $\epsilon 4$ de la apolipoproteína E (ApoE) – localizado en el cromosoma 19 – se comporta como un gen de susceptibilidad, incrementando el riesgo y disminuyendo la edad de inicio de la EA. Esta circunstancia ha sido confirmada por los estudios de cohortes, incluso en casos de demencias distintas a la EA (Kukull *et al.*, 2002). De todas formas también se ha comprobado que hay nonagenarios heterocigotos, e incluso homocigotos, para el alelo $\epsilon 4$ que no desarrollan los síntomas de la EA, por lo que la sola presencia de este alelo no puede ser considerada como un marcador diagnóstico de la enfermedad (Katzman, 1997; Mayeux *et al.*, 1998; Small, 1998). No se conoce el mecanismo a través del que la apolipoproteína E puede afectar al riesgo de EA. Existe aún cierta controversia acerca de si el riesgo asociado con el ApoE4 puede ser modificado o influenciado por otros factores como el sexo, etnia, edad o historia familiar de demencia. Otra cuestión a resolver es si el alelo ApoE2 puede tener cierto efecto protector (van Duijn, 1996).
- *Otros posibles factores de riesgo:* diferentes estudios de casos y controles han mostrado asociaciones contradictorias entre EA y otros factores de riesgo tales como antecedentes de agregación familiar de

Síndrome de Down, mayor edad materna al nacimiento, traumatismo craneal previo, enfermedad tiroidea, presencia de niveles bajos de vitamina B₁₂ o ácido fólico, exposición al aluminio o solventes, consumo de dosis altas de alcohol, presencia previa de depresión, o un menor nivel educativo, entre otros; y como factores de protección, un mayor nivel educativo, uso de fármacos antiinflamatorios no esteroideos, hábito tabáquico o terapia sustitutiva con estrógenos (Amaducci *et al.*, 1992; Fratiglioni, 1996; van Duijn, 1996). En muchos de estos estudios los sesgos son difíciles de controlar pudiendo obtenerse asociaciones espúreas (Brayne, 1993). Por ejemplo en el caso del consumo de tabaco como factor de protección, una reciente revisión expone como los efectos del diseño y los sesgos de los estudios de casos y controles pueden ser los responsables de los casos positivos. Además, estudios de cohortes más recientes no encuentran dicha asociación (Kukull, 2001). Debido a la relativamente baja incidencia de demencias en mayores de 65 años, los estudios de cohortes también presentan dificultades para el estudio de factores de riesgo; por ejemplo en el caso de la asociación entre nivel educativo y la incidencia de EA, las pérdidas en el seguimiento y la utilización de tests de cribado en los casos de estudios en dos fases, pueden influenciar la fuerza de la asociación infraestimándola o sobreestimándola, respectivamente (Geerlings *et al.*, 1999).

1.5 PRINCIPALES INSTRUMENTOS PARA LA EVALUACIÓN DEL DETERIORO COGNOSCITIVO Y LA DEMENCIA EN EL ANCIANO, CON ESPECIAL CONSIDERACIÓN A LOS TESTS DE DETECCIÓN O CRIBADO.

1.5.1 Consideraciones generales acerca de los métodos de medición y evaluación en psiquiatría y psicología.

1.5.1.1 Algunos conceptos introductorios generales.

El vocablo inglés “test” – que procede posiblemente del latín *testis*, raíz presente en distintas palabras castellanas, como testigo o testimonio – ha sido incorporado a la lengua española para hacer referencia general a un examen o una prueba (Real Academia Española de la Lengua., 1992). Diversas definiciones en psiquiatría y psicología del concepto de *test psicométrico*, como las de Cronbach (1971) – “*técnica sistemática para comparar la conducta de dos o más personas*” – Anastasi (1982) – “*medida objetiva y estandarizada de una muestra de conducta*” – o Graham y Lilly (1984) – “*muestra estandarizada de conductas de la que pueden inferirse o predecirse otras conductas importantes*” – entre otros, permiten, según Martínez Arias (1996), extraer algunas de sus características principales: a) *son*

medidas objetivas, esto es seguras, precisas y fiables; b) *pretenden medir una muestra de conductas lo más representativas posible* del conjunto de aspectos de dicho rasgo, conducta o constructo; c) *son medidas sistemáticas y estandarizadas*, es decir parten de una situación o problema predeterminado con instrucciones fijadas de antemano y las observaciones son recogidas de forma prescrita, ordenada o determinada, de modo que las diferencias encontradas sólo puedan ser atribuidas a diferencias de los sujetos en la prueba; d) *comparan comportamientos o conductas*, así las respuestas de los sujetos, a través de su comparación con un grupo normativo o un criterio, informarán de la calidad o grado del rasgo o aspecto a medir; y e) intentan *realizar una predicción o inferencia* acerca de comportamientos o aspectos más importantes que los observados en la prueba (Martínez Arias, 1996).

Por otra parte, merece la pena recordar que muchas de las teorías y constructos que subyacen a los instrumentos de medición están aún en un estadio elemental de desarrollo y que siempre subyacen a la prueba psicológica o escala de evaluación comportamental. Sin demérito de estos instrumentos, deben tenerse siempre en cuenta los objetivos para los que fueron construidos, su superficialidad, sus límites y las hipótesis o teorías subyacentes y siempre parciales, entre otros motivos porque el médico, todo médico tiene siempre delante una totalidad compleja llena de significados y sentidos. Además, y dado que los tests y escalas de evaluación comportamental consumen tiempo, pueden ocasionar iatrogenia (inducción de síntomas, sugestión, rechazo, elusión de exploraciones fundamentales por parte del clínicos, etc.), exigen experiencia, así como una baremación adecuada en la comunidad en la que son utilizadas – evitando así el frecuente error de su utilización indiscriminada y generalizada – así como otros problemas. Este tipo de instrumentos clínicos deben de ser cuidadosamente seleccionados a la hora de su introducción en la práctica habitual, protocolos, programas, etc. de evaluación de casos, unidades y servicios (Conde López *et al.*, 2002).

1.5.1.2 Breve introducción histórica de los tests psicométricos.

Recuerda J. Mosterín en uno de sus recientes libros (Mosterín, 2001) que no se debe olvidar que lo que hoy llamamos ciencia se originó apenas en el siglo XVII, con la pretensión de ser una filosofía más rigurosa y fecunda que la que había sido practicada hasta entonces. Por otra parte, en la cuna de nuestra cultura, la Grecia clásica, las palabras ciencia (*epistémé*) y filosofía (*philosophía*) eran empleadas como sinónimos, para denominar el saber riguroso, en contraposición a la mera opinión infundada (*dóxa*). Es así como a finales del siglo XVIII y principios del XIX, de forma paralela al nacimiento de la Psiquiatría y Psicología científicas – entonces englobadas como ciencias morales – y la creación de las bases teóricas del cálculo de probabilidades por parte de Bernoulli y Laplace, nace de la mano de algunos filósofos el embrión de la cuantificación en Psiquiatría y Psicología (Pichot, 1999). Fue así el filósofo y naturalista suizo Charles Bonnet quien propuso en su obra *Contemplaciones de la Naturaleza* en 1781 el término *psicometría*, al avanzar la idea de que un día, al igual que se miden los cuerpos, estaríamos en disposición de medir los espíritus (Guelfi *et al.*, 1989; Pichot, 1999). Otro filósofo y matemático, Condorcet, inspirador de Philippe Pinel – considerado por todos como el fundador de la Psiquiatría – escribía en 1785 que “*las verdades de las ciencias morales y políticas son susceptibles de la misma certeza que las que forman el sistema de las ciencias naturales e incluso de las ramas de estas ciencias, que como la Astronomía parecen acercarse a la certeza*”

matemática” (Pichot, 1999). No obstante, el verdadero padre de la psicometría fue el británico Galton, primo de Darwin, quien en 1879 realizó la siguiente afirmación: “*hasta que los fenómenos de una rama cualquiera del conocimiento no hayan sido sometidos a la medida y al número, esta rama del conocimiento no puede asumir el estatuto y la dignidad de una ciencia*”. Además de definir en 1891 la Psicometría como “*el arte de imponer a las operaciones del espíritu la medida y el número*” (Pichot, 1999), de diseñar algunos tests tales como la discriminación visual de longitudes, determinación de umbrales de audición o pruebas para medir la discriminación cinestésica, fue también el pionero de la aplicación de las escalas de evaluación, el creador de las nociones de correlación y regresión, e introdujo en psicología y psiquiatría la medición diferencial y la prueba de asociación de imágenes o palabras, precursora de los tests de asociación de Kraepelin, recogidos por Jung, y de los tests proyectivos tipo Rorschach (Martínez Arias, 1996;Guelfi *et al.*, 1989).

El mismo año en que Galton publicó su artículo sobre los “experimentos psicométricos”, Wundt comenzaba en Leipzig sus estudios sobre psicofisiología, llegando a demostrar que ésta no podía entenderse de forma independiente del resto del psiquismo. Los trabajos de Wundt influenciaron la obra de Kraepelin – precursor de la idea de utilizar los tests en psiquiatría – y del psicólogo norteamericano Cattell (discípulo de Galton), quien en 1890 creó el término de “test mental” y por tanto la Psicología diferencial. Ya en 1890 proponía y describía una primera serie de 10 tests entre los que pueden citarse como ejemplo: la medida del tiempo de reacción a un sonido, el tiempo para nombrar colores o el número de palabras repetidas tras una audición para valorar la memoria y atención (Cattell, 1890). Otros discípulos de Galton como Pearson (1857-1936) – fundador de la estadística moderna – Spearman (1863-1945) – que desarrolló entre otros aspectos la teoría de la fiabilidad de los tests, el modelo estadístico de las puntuaciones conocido como Teoría Clásica de los Tests y la Técnica del Análisis Factorial – fueron también decisivos en el desarrollo de la psicometría (Martínez Arias, 1996).

Pero a pesar de los muchos trabajos realizados con gran rigor metodológico y los esfuerzos de Kraepelin para interesar a sus colegas en la metodología experimental, la codificación y la cuantificación, el estudio de los fenómenos psicopatológicos permaneció ajeno a estos planteamientos hasta casi el advenimiento de los psicofármacos en los años 50. En palabras de Pichot (Pichot, 1999) “*Se puede, simplificando, considerar que la introducción de la medida y el número en Psiquiatría corresponde en gran medida a la adopción, progresiva, a partir de la Segunda Guerra Mundial de la metodología que la Psicología diferencial había establecido*”.

El primer test mental utilizable en la práctica psiquiátrica, la escala de Binet-Simon, fue construido para la detección y cuantificación de los problemas de retraso mental. Posteriormente, los psicólogos desarrollaron dos tipos de tests para intentar medir las manifestaciones psicopatológicas, las escalas de auto y heteroevaluación (Pichot, 1999). Así por ejemplo, el psicólogo americano Woodworth, desde 1917, construyó diversas escalas de autoevaluación para la selección de individuos para el ejército; Scott en 1920 – presidente de una sociedad de ingenieros industriales en Chicago – a quien se le había encomendado elaborar un método para evaluar de una forma sencilla, anónima y objetiva, las cualidades y defectos de ciertos candidatos a un puesto directivo – creó la escala analógica visual (Guelfi *et al.*, 1989), sacada de su olvido por Aitken en 1965 (Aitken *et al.*, 1965); en 1930 el psiquiatra y psicólogo T.V. Moore publicó un trabajo para determinar las dimensiones sintomatológicas de una

muestra de pacientes con demencia precoz y psicosis maníaco-depresiva, a través del análisis factorial de una escala heteroaplicada con una lista de síntomas psicóticos. Este estudio ya fue citado en 1934 en un trabajo de Thurstone (Thurstone, 1934) y constituye el precedente de posteriores estudios en este sentido como los trabajos de Andreasen (Pichot, 1999). Fue de esta forma como fue naciendo el concepto de *escalas de evaluación (rating scales)*, un vocablo amplio que comprende muchos tipos de medidas, incluyendo listas de comprobación, cuestionarios, inventarios, autoinformes, etc., aunque en sentido estricto el término se refiere a cualquier tipo de medición que proporcione una evaluación relativamente rápida de un constructo específico, de la que se deriva una puntuación numérica que puede ser rápidamente interpretada (Myers *et al.*, 2002).

Aunque es difícil de establecer cuál fue la primera escala de evaluación psiquiátrica contemporánea, parece ser que fue la del psicólogo norteamericano Wittenborn (1950). El auge y desarrollo posterior de la psicopatología cuantitativa o descriptiva estuvo plenamente ligado a la psiquiatría y al desarrollo de la psicofarmacología, fundamentalmente con la finalidad de valorar de la forma más válida y fiable posible la mejoría de los pacientes sometidos a tratamiento, al igual que los tests de personalidad por ejemplo evaluaban los rasgos de personalidad, generalmente más estables que los síntomas (Conde Lopez *et al.*, 1983;Guelfi *et al.*, 1989). Algunos pioneros en Europa de la psicopatología cuantitativa fueron Pichot, Delay y Hamilton (Guelfi *et al.*, 1989), y entre nosotros Conde *et al.*, entre otros (Conde *et al.*, 1970c). Antes de continuar, y como preámbulo al proceso de inferencia psicométrica y a los problemas que plantea en el campo del deterioro cognoscitivo, merece la pena recordar lo referido por Conde *et al.*, hace casi dos décadas, respecto a los cuestionarios, inventarios, escalas de evaluación comportamental, pruebas de eficiencia y pruebas neuropsicológicas, en el caso de los trastornos afectivos : *“los métodos psicológicos-clínicos y médicos constituyen los fundamentos de la psiquiatría como en ciencia y arte clínico y por ello aplicada, que sólo resolverán los problemas planteados correctamente dentro de los límites y ámbito de su competencia. El arte clínico es fundamentalmente cualitativo e individual. El método o los métodos psicométricos en su acepción etimológica más genérica pretende alcanzar otro tipo de observación directa o indirecta, de todo un conjunto o conjunto, o conjunto de conjuntos de rasgos y estados de algún sistema concreto que en este caso se han ido denotando y designando como síntomas, signos, síndromes, enfermedades y complejos y agrupaciones sintomatológicas, semiológicas, nosológicas, depresivos. En otras palabras los métodos psicométricos son preferentemente cuantitativos y generales cuyo mejor ejemplo de observación son las diversas formas de medición, de las que hay, en principio tantas posibilidades de clasificación como clases de propiedades, técnicas y formas lógico-matemáticas de medición”* (Conde Lopez *et al.*, 1983).

1.5.1.3 El proceso de la inferencia psicométrica y algunos problemas que plantea en relación al estudio del deterioro de las funciones cognoscitivas.

El objetivo general de los tests psicométricos, esto es la descripción y cuantificación de una característica – ya sea directamente observable o encubierta,

como en el caso de la mayor parte de las variables psicológicas – de un sujeto o grupo de sujetos, supone la observación y el registro de la característica en cuestión – a través de los ítems o elementos del test, en los que se pide al sujeto una respuesta, la realización de una tarea, etc. – y la asignación a la misma de un valor numérico. Este proceso de transformar las respuestas en puntuaciones se denomina *escalamiento* (Martínez Arias, 1996). El problema es que no existen bases para asumir que la puntuación numérica refleje realmente la verdadera cantidad de interés. En palabras de Berrios: *“El proceso de transformar los síntomas en ítems de escalas y éstos a números, permanece tan oscuro como siempre ... Esto se debe a que el “síntoma”, la inteligencia y los rasgos de personalidad son objetos conceptuales distintos y son susceptibles de ser representados por un número de forma distinta. No está claro, por ejemplo, qué magnitud, dimensión o propiedad de un síntoma pretenden representar los números. También existe un problema con las llamadas puntuaciones “globales” (obtenidas a través de la suma de ítems individuales), puesto que es difícil prever si su significado no es otro que algunas nociones falsas de intensidad o gravedad la transferencia de la información desde el síntoma al ítem y al número es gobernado por reglas diferentes, cada forma de medida deberá justificarse por separado. Mucho más cuando observas que una vez que se han obtenido estos números, se convierten en objeto legítimo para el manejo estadístico”* (Berrios, 2000).

Sin pretender ser exhaustivo, cuando se aplica una prueba de aptitud no se presenta más que un conjunto limitado de cuestiones que representan una muestra del universo de ítems posibles, en un momento temporal determinado y un contexto físico concreto. Así la puntuación obtenida no es más que una estimación de la puntuación verdadera. El grado en que la puntuación obtenida representa a la verdadera es lo que se conoce como la *fiabilidad* del instrumento. Pero aunque el instrumento posea una buena fiabilidad, esto no es suficiente garantía de que el test mida aquello que queremos medir. La capacidad del test para reflejar lo que se intenta medir es lo que se conoce como *validez* (Martínez Arias, 1996). Para el estudio de estas cadenas de inferencias y sus aplicaciones se han desarrollado métodos e índices estadísticos específicos. Las dos grandes teorías estadísticas al respecto son la teoría del muestreo aleatorio o del valor esperado y la teoría de la respuesta al ítem. En la primera la relación entre la puntuación observada y la verdadera se considera a grandes rasgos como un proceso de generalización de una muestra a una población, y tiene dos grandes extensiones o modelos: la Teoría Clásica de los Tests (TCT) – fundamentada en los primeros trabajos de Spearman en los que se asume que la puntuación empírica del sujeto consta de la adición de la verdadera puntuación y del error – y la Teoría de la Generabilidad (TG), propuesta por Cronbach y cols. En la Teoría de la respuesta al ítem, iniciada con los trabajos de Lord y Novick hacia 1968, se supone que si podemos entender como trabaja cada individuo con cada ítem, podremos estimar la puntuación verdadera del mismo de forma directa. Esta última surgió como consecuencia de algunos problemas que presentaba la teoría clásica, tales como la no independencia de las mediciones respecto de los instrumentos de medida y que las propiedades de estos instrumentos dependían del tipo de individuos utilizados para establecerlas, por tanto no eran propiedades de estos instrumentos en si sino resultado de la interacción de éstos con los sujetos de medida (Martínez Arias, 1996; Muñiz, 2000).

En lo referente a los problemas de deterioro de las funciones cognitivas superiores y los procesos demenciales y dada la carencia aún de una teoría general

de la mente y por ende de una fisiopatología y patofisiología de estos procesos – como ocurre en tantos otros campos de la neurobiología – se añade, además de todos los problemas metodológicos y de otros tipos previamente esbozados, el problema de que los sujetos de la medición son lo que se ha dado en llamar *constructos* (palabra no incluida en el diccionario de la Real Academia de la Lengua Española, definida en la Enciclopedia Británica (Enciclopedia Británica, 1994) como un concepto teórico referente a algún aspecto subyacente y no observable de alguna característica del individuo o de su estado interno) que se han ido conceptualizando y asentando con el tiempo como rasgos, atributos o características del sujeto y englobados como funciones intelectuales, cognoscitivas o cognitivas superiores. Estos constructos contruidos, valga la redundancia, por consenso, concebidos con fronteras “claras” entre los mismos, muchas veces de forma artificial y como resultado más bien de los propios instrumentos creados para su medición, que pretenden medir probablemente diferentes variables – y vuelve a quedar patente de nuevo la influencia del instrumento sobre el objeto de la medida, con un cierto paralelismo al principio de incertidumbre o indeterminación de Heisenberg – y a los que se ha intentado una y otra vez someter al reduccionismo fruto de las corrientes localizacionistas o de otros tipos o modas, va siendo cada vez más evidente – como posteriormente se ejemplificará con alguno de ellos y fruto de los avances en la investigación básica en las neurociencias – que son conjuntos de complejos sistemas con estrechas relaciones entre sí, difíciles de aislar en ocasiones y que responden a las formas en las que el cerebro obtiene, selecciona, procesa e interpreta la información.

No obstante, la cuestión en el estado actual de los conocimientos no es si su existencia es real o no, sino la de su utilidad para poder explicar o predecir determinados fenómenos de interés. Philip Johnson-Laird, un estudioso de los procesos cognitivos del lenguaje, postula que el cerebro es un mecanismo de alto grado de funcionamiento en paralelo, en el que se producen millones de procesos al mismo tiempo, y de cuya mayor parte no somos conscientes. Tanto Johnson-Laird como otros científicos funcionalistas investigan la información procesada por el cerebro y los procesos que realiza con esta información, sin llegar a considerar los sustratos neurológicos que implementan estos procesos, al considerar que esto último es demasiado prematuro (Crick, 1995). El neurobiólogo G.M. Edelman refería en 1992 que “*La tríada fundamental de funciones superiores del cerebro está formada por la categorización perceptiva, la memoria y el aprendizaje. (A menudo lo más cómodo es estudiarlas por separado, pero no debemos olvidar que en realidad son aspectos inseparables de una única actividad mental.)*” (citado por Levi Montalcini, 1999). Sin embargo, los clínicos, en el problema al que se refiere fundamentalmente este trabajo, esto es las demencias, deben intentar prevenir, diagnosticar, tratar y procurar establecer un pronóstico. Por este motivo, y como ocurre en tantos otros campos, el incremento de conocimientos es cada vez mayor, pero la aplicación de los mismos a la clínica no deja de ser lenta y problemática, en esa siempre difícil tarea de integrar la investigación básica y aplicada, o lo que en palabras del Prof. Conde López referido al tratamiento: “*en Psiquiatría hemos descubierto antes la insulina que la diabetes*”.

Así pues, en el contexto del arte clínico es preciso disponer de instrumentos que ayuden al médico a perfilar de forma cada vez más fiable y válida las entidades nosológicas, que le permitan tomar decisiones respecto al diagnóstico, pronóstico y tratamiento, y que puedan ser realmente aplicables y suficientemente potentes para que de su utilización en poblaciones generales y clínicas, y con la ayuda de los

métodos de la epidemiología clínica, puedan establecerse los factores de riesgo sobre los que desarrollar las intervenciones preventivas. En el campo de las demencias degenerativas primarias, a diferencia de lo que ocurre con otros procesos demenciales, como por ejemplo en las esquizofrenias, la anatomía patológica constituye el patrón oro que permite establecer la presencia del caso clínico; sin embargo, por razones obvias, su aplicación a la práctica clínica habitual no es posible de momento – además de otros problemas referidos a la validez y fiabilidad de los estudios neuropatológicos en este campo – por lo que es necesario utilizar los datos aportados por otros instrumentos complementarios tales como la neuroimagen, las pruebas de laboratorio, las pruebas neuropsicológicas, escalas de evaluación conductual, otros instrumentos de evaluación psicométrica, etc.

1.5.1.4 Resumen de las principales teorías de los tests psicométricos.

En su desarrollo las teorías psicométricas han tratado de proponer distintos métodos e índices estadísticos para intentar asegurar en lo posible la fiabilidad y validez de los instrumentos de medida y solventar el problema de los errores inherentes a cualquier instrumento, cuestión ésta especialmente compleja en Psicología y Psiquiatría. Como ya se comentó previamente, la Teoría Clásica de los Tests, formulada a partir de los trabajos de Spearman, constituye el primer modelo para intentar solventar el problema.

1.5.1.4.1 Teoría clásica de los tests (TCT).

De forma muy resumida y siguiendo a Martínez Arias (1996) y Muñiz (2000) para una población P de i individuos el modelo lineal clásico se basa en el modelo general de que la puntuación empírica del test (X_i) se compone por un lado de la puntuación verdadera (V_i) y del error de medida (E_i); esto es $X_i = V_i + E_i$ (modelo lineal). La puntuación verdadera de un individuo determinado es constante, pero las puntuaciones empíricas y los errores son variables aleatorias. Los supuestos de los que parte la TCT respecto al error aleatorio son los siguientes:

1. $E(E_i) = 0$. En una población de personas en la que se realiza la medición con el test o en una repetición infinita de medidas sobre la misma persona el valor esperado del error de medida es 0.
2. $\rho_{EV} = 0$. Para la población de examinados no existe correlación entre las puntuaciones verdaderas y el error esperado. En otras palabras el tamaño de las puntuaciones verdaderas y el de los errores no tienen relación, ya que estos últimos son aleatorios.
3. $\rho_{E_1E_2} = 0$. No hay correlación entre los errores en dos tests distintos. Si las puntuaciones de los dos tests estuviesen influenciadas por los efectos del ambiente, la fatiga, la práctica, etc. existiría cierta correlación entre los errores de ambas pruebas, transgrediendo este supuesto.
4. $\rho_{E_1V_2} = 0$. Los errores de medida de un test no están correlacionados con las puntuaciones verdaderas de otro test.

Así pues el error de medida es una variable aleatoria o no sistemática. Existe también un error sistemático que no es objeto de estudio de la TCT. De estos supuestos parten toda una serie de deducciones que no es pertinente incluir en este momento. Sólo realizar una pequeña referencia al concepto de *tests paralelos*, de utilidad en la valoración de la fiabilidad de las pruebas psicométricas. Dos tests se consideran paralelos cuando miden lo mismo con diferentes ítems, es decir miden los mismos constructos con métodos diferentes. Las medidas paralelas según la TCT tienen las mismas puntuaciones verdaderas e idéntica varianza error.

Como resumen, es necesario entender que la puntuación verdadera del test es un concepto matemático y podría equipararse con la media de las puntuaciones empíricas obtenidas tras infinitas aplicaciones de la prueba. A partir de las puntuaciones empíricas del test la TCT permite realizar estimaciones probabilísticas acerca de las puntuaciones verdaderas.

1.5.1.4.2 Teoría de la generabilidad (TG).

Esta teoría fue elaborada en un principio por Cronbach y recoge las aportaciones de distintos autores que defendían la evaluación de la fiabilidad de los tests a partir de técnicas estadísticas del análisis de la varianza. Según Martínez Arias (1996) intenta resolver diversos problemas que plantea la TCT tales como: a) la concepción demasiado simplista del error de medida como una entidad global y unitaria; b) la rigidez del concepto de medidas paralelas, que es difícil de mantener en la mayoría de las pruebas; c) la extensión del concepto de fiabilidad a otro más amplio de generalización, es decir la muestra concreta extraída de la población, que constituye la puntuación empírica, puede inferirse al universo muestral. Para esto introduce una serie de modificaciones a la TCT: a) utiliza el concepto estadístico de muestreo de fuentes de variación múltiples, así cada característica de la situación de medición supone una faceta (cada una de las características de la situación de medida que pueden variar de una medición a otra) del plan general en forma de un diseño experimental; b) se sustituye el concepto de medidas paralelas por el de medidas aleatoriamente paralelas; c) sustituye el concepto de puntuación verdadera por el de puntuación del universo, y el error se concibe como la fluctuación muestral dependiente de la extracción aleatoria de las características de medición; d) la fiabilidad es el grado en el que la puntuación de la medida se aproxima a la del universo muestral, o la generalizabilidad del resultado concreto a la población de condiciones. La TG permite considerar simultáneamente cuatro fuentes de variación: la propia variabilidad entre los objetos de medida, las diferencias en la dificultad de los ítems, la interacción de las personas con los ítems y los errores aleatorios y otras fuentes de variación no identificadas. Esto la hace más adecuada para el caso de instrumentos no estrictamente psicométricos, basados en medidas de juicio o cuando se considera que las puntuaciones pueden diferir en relación a situaciones, fuentes de observación, evaluadores, codificadores o jueces, ocasiones o tiempos de medición.

1.5.1.4.3 Teoría de la respuesta al ítem (TRI).

Este modelo surgió en la década de los sesenta a partir de las aportaciones de diferentes autores – tales como Birnbaum, Rasch, Wright y otros – matemáticamente más complejas que el modelo de la TCT, y que fueron recogidas en la obra de Lord y

Novick en 1968, cuya publicación contribuyó decisivamente a su divulgación y propagación, sobre todo durante los años ochenta (Martínez Arias, 1996). Sin ánimo de ser exhaustivo, los diferentes modelos tienen como común denominador por un lado la suposición de que tras el rendimiento de un individuo en el test se encuentra un rasgo o aptitud única, también denominado *rasgo latente*, y que permite explicar o predecir el comportamiento del individuo evaluado ante un ítem del test. Por otra parte la relación entre el rasgo o aptitud objeto de medición y la respuesta del individuo al ítem se puede describir por medio de una función monótona creciente, cuya representación constituye una curva denominada *Curva Característica del Ítem (CCI)*. La CCI es una regresión no lineal de la aptitud y la probabilidad de una respuesta correcta a un ítem determinado. La *Curva Característica del Test (CCT)* representa una regresión no lineal de la puntuación global del test y la aptitud (Mungas *et al.*, 2000).

La TRI presenta ciertas ventajas sobre la TCT que podrían resumirse en dos aspectos: permite establecer las características del test con mucha mayor independencia de la muestra específica de individuos utilizada y el rasgo o aptitud que se pretende evaluar en un individuo particular es independiente del conjunto de ítems utilizados para su estimación. Esta última característica permite establecer comparaciones entre individuos, aunque las estimaciones se hayan realizado por medio de diferentes grupos de ítems (Martínez Arias, 1996).

1.5.1.5 Introducción a las principales propiedades psicométricas de los instrumentos de evaluación y los procedimientos para su estimación.

Como ya se ha referido con anterioridad la medición de una variable o un constructo a través de un determinado test o instrumento de medición, mediante el cual se asigna un valor numérico a dicha característica, está sujeta a distintas fuentes de error y variabilidad. El establecimiento de las propiedades psicométricas del instrumento en cuestión proporciona una estimación de dicho error y por lo tanto informa de la relevancia de las puntuaciones obtenidas y de la utilidad y calidad de la prueba. En términos sencillos la *validación* de los tests es un proceso en el cual se pretenden acumular diferentes pruebas y evidencias que soporten los usos e inferencias del test (Martínez Arias, 1996). Esto exige el conocimiento, evaluación y estimación de las características del mismo en relación con su fiabilidad o reproducibilidad y validez o exactitud. En relación con la primera existen cuatro posibilidades a valorar, que son complementarias: el análisis de la consistencia de los ítems del test – fiabilidad interna o consistencia interna – la evaluación de la estabilidad de la prueba a lo largo del tiempo y en distintas mediciones – fiabilidad test-retest – el grado de acuerdo entre diferentes evaluadores que utilizan la prueba – fiabilidad interobservador – y la concordancia entre formas similares del test – fiabilidad paralela –. En relación con la validez, aunque es un concepto unitario, existen tres tipos de acercamientos principales: de contenido, de criterio y de constructo. A continuación se revisan brevemente algunos de estos conceptos y los métodos para su valoración.

1.5.1.5.1 Fiabilidad.

La fiabilidad de un instrumento de medida hace referencia a su consistencia, coherencia interna, estabilidad, precisión y reproducibilidad. Todos estos aspectos comunes de la fiabilidad pueden resumirse en el grado en el que el instrumento está libre de errores de medición no sometidos a control, inevitables o aleatorios (Muñiz, 2000). Por lo tanto, en el caso de que exista una alta fiabilidad, la variabilidad de las puntuaciones del test vendrán determinadas en su mayor parte por la variación real del constructo o atributo objeto de medición.

Existen diferentes abordajes para determinar la fiabilidad de un test, que a su vez estarán influidos por los modelos utilizados para su estimación. Según la Teoría Clásica de los Tests (TCT) puede valorarse el grado de aproximación entre las puntuaciones verdaderas y las observadas empíricamente con el test, que se cuantifica en forma de un *coeficiente de fiabilidad* cuyo valor se sitúa entre 0 y 1 (ya sea estimando la relación entre la varianza de las puntuaciones verdaderas y las observadas o el cuadrado de la correlación entre las puntuaciones verdaderas y todas las posibles puntuaciones observadas en múltiples aplicaciones repetidas del test, cuya raíz cuadrada también se denomina *índice de fiabilidad*). No obstante, desde el punto de vista práctico este procedimiento es de difícil aplicación ya que, como se comentó con anterioridad al hacer referencia a la TCT, tanto las puntuaciones verdaderas o los errores son variables no observables. Por este motivo la TCT permite de forma alternativa estimar la correlación entre las puntuaciones de dos formas paralelas del test aplicados a los mismos sujetos. Esta correlación establece también el *coeficiente de fiabilidad* del test (Martínez Arias, 1996; Muñiz, 2000; van Belle *et al.*, 2000). El problema de este modelo de la TCT, en el que se asume que tanto los errores como las puntuaciones verdaderas siguen una distribución normal, es que muchos tests, entre ellos los utilizados para la evaluación del deterioro cognitivo, se apartan del mismo en mayor o menor medida por lo que es preciso recurrir a técnicas no paramétricas (van Belle *et al.*, 2000).

En general los procedimientos para la estimación del coeficiente de fiabilidad se pueden realizar desde el punto de vista práctico a través de tres procedimientos que pueden ser considerados equivalentes o complementarios: a) valorar la concordancia entre formas similares del test o fiabilidad paralela; b) valorar la estabilidad de la prueba a lo largo del tiempo en el caso de un solo evaluador (fiabilidad intraobservador o test-retest) o la concordancia en la aplicación del test por parte de distintos evaluadores en condiciones similares (fiabilidad interobservador); y c) valorar la consistencia interna, fiabilidad interna u homogeneidad del test o grado en que los distintos ítems miden el mismo constructo. En este caso es suficiente una única aplicación del test (Gifford *et al.*, 1999; Myers *et al.*, 2002). A continuación se resumen estos aspectos:

- a) *Método de las formas paralelas*: en términos prácticos es difícil verificar el paralelismo estricto de dos tests en los términos propuestos por la TCT. Por tanto se suele utilizar el concepto de *formas alternativas*, que se refiere a dos formas del test construidas con la intención de paralelismo entre ambas, por lo que pueden tener varianzas iguales o similares, medias iguales y correlaciones también muy similares con otras medidas (Martínez Arias, 1996). El valor obtenido de la correlación entre las dos formas

alternativas – una correlación mayor de 0,80 sugiere una buena fiabilidad paralela (Myers *et al.*, 2002) – es el coeficiente de fiabilidad de ambas formas, también denominado en este caso *coeficiente de equivalencia* (que además del grado de ausencia de error aleatorio, informa del grado de paralelismo entre ambos tests) (Muñiz, 2000).

- b) *Fiabilidad inter e intraobservador*: en este caso se evalúa el grado de acuerdo en los resultados del test cuando la prueba es administrada por distintos individuos a los mismos sujetos (fiabilidad interobservador) o por el mismo evaluador en dos o más ocasiones a los mismos individuos (fiabilidad intraobservador). Existen diferentes métodos para valorar la fiabilidad de un test a través de la comparación acuerdo/desacuerdo producido en diferentes mediciones. En opinión de diferentes autores los mejores métodos son los índices *kappa*, en el caso de variables cualitativas nominales, y *kappa ponderado*, en el caso de variables cualitativas ordinales (Prieto *et al.*, 1998). Los valores del índice *kappa* deben estar al menos entre 0,5 y 0,7 en el caso de la fiabilidad interobservador, y ser mayor de 0,9 en la valoración de la fiabilidad intraobservador (Gifford *et al.*, 1999). En el caso de variables cuantitativas, para el cálculo del coeficiente de fiabilidad, podría utilizarse el coeficiente de correlación de Pearson (*r*), no obstante muchos opinan que esto es incorrecto ya que únicamente mide la intensidad de asociación lineal entre dos variables y no proporciona información sobre el acuerdo observado. Existen circunstancias en que pueden obtenerse altas correlaciones entre diferentes medidas con un mismo método y sin embargo el acuerdo entre las mismas es bajo (por ejemplo en el caso de que cada paciente puntúe consistentemente un X% más alto en la segunda administración de un test). Por este motivo es preferible utilizar *el coeficiente de correlación intraclase* que se basa en un modelo de análisis de la varianza (ANOVA) (Prieto *et al.*, 1998; Gifford *et al.*, 1999). El problema es que muchos de los programas informáticos utilizados usualmente para los cálculos estadísticos no permiten su cálculo y por esto ha sido infrutilizado (Prieto *et al.*, 1998).

El método test-retest es una forma de evaluar la fiabilidad intraobservador. Consiste en la aplicación del mismo test en dos o más ocasiones a los mismos sujetos, dado que obviamente un test es paralelo consigo mismo. El grado de correlación entre ambas mediciones es el coeficiente de fiabilidad o *coeficiente de estabilidad* del test (Muñiz, 2000). A pesar de la lógica del procedimiento, presenta problemas en ciertas circunstancias derivados de la repetición del test, como efectos derivados del aprendizaje, de los cambios de información de los sujetos, de las actitudes de los mismos, de los atributos objetos de medición, etc. Además, el intervalo temporal entre una y otra aplicación del test puede también influir sobre el coeficiente de fiabilidad. Por este motivo este método suele utilizarse en el caso de tests que miden atributos estables en el tiempo y que no se modifican apenas por los efectos de la práctica (Martínez Arias, 1996).

- c) *Procedimientos basados en una única aplicación del test o estudio de la consistencia interna (fiabilidad interna)*: en este contexto se trata de establecer hasta que punto son representativos los ítems del test del

universo de ítems que miden el constructo de interés. Cuando el rendimiento de los sujetos en los distintos ítems es consistente se refiere que el test tiene *homogeneidad de ítems*. Por supuesto la homogeneidad sólo se evalúa si el conjunto de ítems miden el mismo constructo. En la práctica los procedimientos utilizados pueden dividirse en dos tipos: a) métodos basados en la división del test en dos mitades y b) métodos basados en la covarianza de los ítems. En el primer caso como su nombre indica, se divide el test en dos mitades más o menos equivalentes y se establece la correlación entre las mismas, sin embargo es preciso establecer una corrección debido a que se infraestima la fiabilidad interna (la fiabilidad está influenciada por el número de ítems), para lo que se suele utilizar el método de Spearman-Brown (Myers *et al.*, 2002). Otro problema de este procedimiento es que existen diversas formas de dividir el test en dos mitades, lo que da lugar a distintas estimaciones del coeficiente fiabilidad (Martínez Arias, 1996). Usualmente la consistencia interna del test se evalúa por medio del segundo método. De forma resumida se trata de calcular el promedio de todas las correlaciones entre cada ítem y la puntuación total del test o coeficiente α de Cronbach. Un coeficiente $\alpha > 0,8$ se considera excelente, $>0,7$ bueno y $< 0,4$ malo (Gifford *et al.*, 1999), además sobre este coeficiente podrán realizarse distintas inferencias acerca de su significación estadística, sobre su valor en la población o los valores obtenidos por otro investigador (Muñiz, 2000). Una elevada consistencia interna no implica necesariamente que el test sea unidimensional. Aunque α es un buen indicador de la unidimensionalidad del test, tiene varias limitaciones, ya que por ejemplo aumenta al incrementarse el número de ítems, cuando se repiten ítems similares o cuando el número de factores pertenecientes a cada ítem es mayor. Por este motivo en el estudio de la unidimensionalidad del test, además de la consistencia interna, el cálculo del coeficiente α debe complementarse con otras técnicas. Por ejemplo, en el caso de ítems dicotómicos puede utilizarse el coeficiente de Kuder-Richardson, aunque está en desuso. No obstante, el análisis factorial de los ítems proporciona también un buen indicador de la consistencia interna del test a través del análisis de la matriz de correlaciones entre los mismos, el número de factores obtenidos y la varianza explicada por cada uno de ellos (Muñiz, 2000). Finalmente, como aplicación de los modelos basados en la Teoría de la Respuesta al Ítem, pueden emplearse los modelos elaborados por Rash y otros autores (Teresi *et al.*, 2000; Mungas *et al.*, 2000).

Para finalizar este apartado es preciso comentar algunas cuestiones referentes a los factores que afectan a la fiabilidad. El tipo de muestra de individuos utilizada para calcular la fiabilidad del test puede influir en la misma. Algunos de estos aspectos ya se mencionaron previamente, pero merece la pena recordar que la fiabilidad depende en gran medida de la variabilidad del grupo de individuos en el que se efectúa la medición. Al aumentar la *variabilidad* de la muestra se incrementa el valor del coeficiente de fiabilidad (en general la correlación entre dos variables tiende a incrementarse al hacerlo la variabilidad de la muestra). Otro aspecto que influye en el valor del coeficiente de fiabilidad – como ya se comentó al hacer referencia al método de las dos mitades – es el *número de ítems del test*, al incrementarse éste aumenta el coeficiente. Finalmente, dependiendo del *tipo de ítems del test*, el error típico de

medida (es decir la desviación típica de la diferencia entre la puntuación empírica y la verdadera), puede variar en los distintos niveles de puntuación del test. Por ejemplo, si los ítems fueran todos de dificultad media, el test puede medir de forma más precisa a los individuos con un nivel medio, o lo que es lo mismo los errores pueden ser mayores en el caso de las personas con niveles altos o bajos (Martínez Arias, 1996; Muñiz, 2000).

1.5.1.5.2 Validez.

“La validación de los tests psicológicos no ha sido aún adecuadamente conceptualizada”. Así comenzaban Cronbach y Meehl un importante artículo aparecido en el *Psychological Bulletin* en 1955 (Cronbach *et al.*, 1955). Efectivamente, la validez de los tests es un aspecto central de la psicometría, cuya difícil conceptualización ha provocado una gran proliferación de nombres y significados, ya que puede afirmarse que se trata de un concepto en evolución. Clásicamente se entiende por validez el grado en que un test mide lo que pretende medir. La diversidad ha surgido de las distintas formas para operativizar este grado de relación (Martínez Arias, 1996). El Comité sobre los Tests Psicológicos de la Asociación Americana de Psicología estableció en 1953 cuatro categorías para dividir los estudios de validez: *validez predictiva, validez concurrente, validez de contenido y validez de constructo* (Cronbach *et al.*, 1955). Posteriormente, en los estándares de 1964 y 1971, se combinaron la validez concurrente y predictiva como *validez referida al criterio*. Más tarde, la validez de constructo fue diferenciada en dos tipos: *validez convergente y validez discriminante*. Esta triple clasificación de la validez tuvo dos consecuencias principales: por una parte se interpretó como que los tests podían ser validados por medio de uno o más de los tres procedimientos y, por otro lado, provocó la proliferación de denominaciones de validez cuyos nombres eran el reflejo de los procedimientos empíricos utilizados para su estimación (Martínez Arias, 1996), tales como validez intrínseca, validez factorial, validez aparente (*face validity*), validez de generalización, etc. Todo ello ha supuesto una gran confusión acerca de las diferentes clasificaciones y formas para estimar la validez (Salvador Carulla *et al.*, 2000). Según los Estándares para los Tests Educativos y Psicológicos de la Asociación de Psicología Americana de 1985 (citado por Martínez Arias, 1996) *“la validez se refiere a la adecuación, significación y utilidad de las inferencias específicas hechas a partir de las puntuaciones de los tests ... una gran variedad de inferencias pueden hacerse a partir de las puntuaciones de un determinado test y hay muchas formas de acumular evidencias que soporten una inferencia particular. La validez, no obstante, es un concepto unitario y siempre se refiere al grado en que la evidencia soporta las inferencias hechas desde las puntuaciones de los tests. Se validan las inferencias para propósitos especiales, no el test mismo ... Una validación ideal incluye varios tipos de evidencia, que comprenden los tres tradicionales (contenido, constructo y criterio) ... Los juicios profesionales guiarán las decisiones respecto a las evidencias más importantes a la luz del uso pretendido del test”.* En esta definición se recuerda que la validez es un concepto unitario, y que los tests no tienen validez, sino que son las puntuaciones obtenidas – utilizadas para hacer inferencias sobre determinados constructos – las que representan, cuantifican o describen de una forma más o menos válida el fenómeno estudiado. Finalmente, la validez – a diferencia de la fiabilidad que puede ser descrita numéricamente por un coeficiente de fiabilidad u otro procedimiento – no puede ser representada por un único índice o coeficiente de validez, es más los diversos coeficientes de validez únicamente describen la fuerza o grado de algunas de

las evidencias empíricas que soportan la validez de la prueba. A pesar de estas consideraciones, y con un objetivo didáctico, se resumen a continuación las principales categorías acerca de la validez de las pruebas psicométricas.

1.5.1.5.2.1 Validez de contenido.

La validez de contenido evalúa el grado en el que los ítems del test representan el constructo que se pretende medir (Myers *et al.*, 2002). En otras palabras, el objetivo de un estudio de validación del contenido de un test o una prueba de evaluación, será intentar establecer en qué grado el conjunto de los ítems del test son una muestra del universo en el cual el investigador está interesado (Cronbach *et al.*, 1955). Por tanto, en términos prácticos, supone el examen sistemático del contenido del test a fin de comprobar si los elementos que lo forman constituyen una muestra *representativa y relevante* del dominio o constructo que se pretende evaluar (Haynes *et al.*, 1995). La puntuación del test es relevante cuando todos los ítems están incluidos en el dominio de interés, y es representativa si los ítems reproducen proporcionalmente las características más importantes del universo entero de ítems posibles (Martínez Arias, 1996).

Los procedimientos para establecer la validez de contenido suelen ser descriptivos (Salvador Carulla *et al.*, 2000) y basarse esencialmente en juicios de expertos (definición del universo de observaciones, identificación de expertos en este universo, juicio estructurado de los expertos acerca de la relevancia y representatividad, procedimiento de resumen de los datos), aunque hay autores que proponen el uso de técnicas estadísticas tales como el análisis factorial y el análisis de conglomerados (Martínez Arias, 1996).

Un concepto que a veces se incluye dentro del de validez de contenido es el de *validez aparente (face validity)* (Myers *et al.*, 2002), sin embargo en el sentido técnico según Martínez Arias (1996) no representa estrictamente una forma de validez, sino que se refiere a lo que el test parece medir superficialmente; es decir que el test parezca o dé la impresión a los que se aplica que es adecuado. Esto tiene importancia en relación con la motivación y actitudes de los individuos frente al test (Muñiz, 2000), aunque en otras ocasiones es preferible que la prueba no tenga validez aparente al poder inducir las respuestas y falsearlas (Martínez Arias, 1996).

La validación del contenido de un test proporciona una evidencia acerca de su validez de constructo, que es el grado en el que el instrumento de evaluación mide el constructo que se pretende medir (por ejemplo el grado en el que la varianza de las mediciones obtenidas con el test es consistente con las predicciones del constructo objeto de medición por parte del instrumento). La validez de contenido puede variar al ser aplicado el instrumento en distintas poblaciones y está condicionada por un dominio particular del constructo. Además la validez de contenido tiene una *naturaleza dinámica*; es decir los dominios o facetas de los constructos pueden variar a lo largo del tiempo a medida que aparecen nuevos datos y teorías acerca del mismo, por lo que la relevancia y representatividad de los elementos del test pueden no ser estables en el tiempo. Esto conlleva la necesidad de revisar periódicamente la validez de los instrumentos de evaluación (Haynes *et al.*, 1995).

1.5.1.5.2.2 Validez de criterio.

La validez de criterio se refiere al grado en el que las puntuaciones de la prueba se relacionan con un determinado criterio externo al test. El *criterio* es una característica o variable de interés real y se refiere a una medida independiente y directa de lo que la prueba intenta predecir o medir. Un test podrá ser validado frente a tantos criterios como usos puedan hacerse del mismo. Los criterios deben ser relevantes, fiables, libres de sesgos y distorsiones y, en lo posible, fáciles de obtener. Además pueden ser únicos o múltiples, globales o una combinación de varios elementos, dinámicos o estables, intermedios o inmediatos, etc. Muchas de estas posibilidades, junto con las del test, determinarán en gran parte los procedimientos estadísticos utilizados para la validación referida al criterio, por ejemplo en caso de un único test predictor y un solo criterio se suelen utilizar procedimientos de correlación y regresión lineal simple; en el contexto de que existan varios predictores posibles y un solo criterio – por ejemplo como en el caso de la validación de una batería de tests – se utilizan los procedimientos de correlación y regresión lineal múltiple, en el mismo caso, y en particular si el criterio es cualitativo el método preferido es el análisis discriminante y si es dicotómico se usa la regresión logística; cuando los tests predictores y criterios son varios y cuantitativos pueden utilizarse técnicas de regresión lineal multivariante y correlación canónica o análisis canónico de componentes, una extensión del análisis factorial para dos grupos de variables (Martínez Arias, 1996; Salvador Carulla *et al.*, 2000).

En medicina el criterio es un patrón de referencia o “patrón oro” (*gold standard*) que generalmente es difícil de alcanzar; unas veces no es accesible y debe ser establecido a través de juicios de expertos, como en caso de algunos criterios diagnósticos, otras veces es preciso recurrir a pruebas complejas, de coste elevado o que conllevan riesgos para el paciente – como biopsias o exploraciones quirúrgicas – por lo que se prefieren métodos más simples a costa de una menor exactitud y a sabiendas de que existe un riesgo de clasificación errónea de los resultados (Fletcher *et al.*, 1998).

Existen tres posibilidades para establecer la relación del test con el criterio desde una *dimensión temporal* y que a su vez incidirán en el diseño de los estudios. Puede evaluarse el grado en que las puntuaciones del test predicen mediciones del criterio realizadas con posterioridad, lo que se conoce como *validez predictiva o validez de pronóstico*, o el grado en que las puntuaciones del test correlacionan con las del criterio cuando ambos son medidos en el mismo momento y de forma independiente, que es lo que se define como *validez concurrente*. Del mismo modo, y acotando la dimensión temporal, la *validez retrospectiva* se refiere a la capacidad del test de predecir el grado en el que un individuo presentó en el pasado la característica o rasgo objeto de medición (Martínez Arias, 1996). Merece la pena recordar que estos modos de estimación de la validez de criterio son más o menos pertinentes y apropiados en función de los propósitos u objetivos del test (cribado o detección, clasificación, diagnóstico, etc). Por otra parte, aunque en general los métodos estadísticos utilizados para establecer la relación empírica entre el test y el criterio suelen basarse en estudios de correlaciones y regresiones, en el contexto médico-clínico – en el que la mayoría de las veces se trata de comprobar si las clasificaciones realizadas con el test son o no adecuadas y en que grado – el estudio de la correlación entre el test y el criterio proporcionaría un indicador de validez demasiado genérico, ya

que no informaría de los diferentes tipos de errores cometidos por el test en la clasificación y de su importancia, por lo que es necesario un análisis más detallado que la mera estimación de una correlación (Muñiz, 2000). En el caso de un test utilizado para propósitos diagnósticos, su *eficacia* viene determinada por la capacidad del mismo para indicar la presencia o ausencia de una determinada enfermedad (Ransohoff *et al.*, 1978). Los tests de detección, cribado o *screening* difieren básicamente de éstos en que su propósito no es establecer un diagnóstico, sino que suelen administrarse a poblaciones de individuos, a menudo en riesgo de desarrollar un determinado trastorno o enfermedad, y a los que posteriormente se les aplicará el test diagnóstico (Gifford *et al.*, 1999). Este sería el proceso en condiciones ideales, pero merece la pena recordar que un mismo test puede tener ambos propósitos, aunque pueda variar su interpretación o puntos de corte en los diferentes contextos. Un test de detección, cribado o *screening* debería detectar la mayoría de los casos de enfermedad (alta sensibilidad) y tener pocos falsos positivos (alta especificidad), sobre todo en el caso de enfermedades en las que el subsiguiente proceso diagnóstico puede conllevar riesgos adicionales o ser largo, complicado o gravoso para el paciente. Además de ser válido y fiable, el test debe ser fácil de administrar, bien aceptado y tolerado por el paciente, sencillo y poco gravoso o costoso (en su sentido amplio, no sólo desde el punto de vista económico) (Gifford *et al.*, 1999).

Como ya se comentaba en el párrafo anterior, en el caso de las pruebas de cribado o detección y diagnósticas – cuyas propiedades esenciales son comunes, aunque sus aplicaciones sean distintas (Gómez de la Cámara, 1998a)– es necesario utilizar distintos índices de validez y estrategias de análisis estadístico, tales como la sensibilidad, especificidad, valores predictivos, curvas de rendimiento diagnóstico – *curvas ROC (Receiver Operating Characteristics)* – *cociente de probabilidad o verosimilitud (likelihood ratio)*, etc., que proporcionan mayor información acerca de la validez de la prueba que los simples procedimientos de correlación y de su utilidad, eficacia y efectividad, por lo que sirven de base metodológica para la toma de decisiones en la práctica clínica. Todos estos índices proporcionan información acerca de la validez de criterio de la prueba, y dependiendo de la relación temporal con el criterio podrá ser concurrente, predictiva o retrospectiva. A continuación se revisan brevemente estos aspectos.

La combinación del criterio de referencia o “patrón oro” con la prueba de evaluación permite establecer cuatro categorías principales que pueden representarse en una tabla de contingencia 2x2: verdadero positivo (VP) si la enfermedad o trastorno está presente y el resultado de la prueba es positivo; verdadero negativo (VN) si la enfermedad está ausente y el resultado de la prueba es negativo; falso positivo (FP) si la enfermedad está ausente y la prueba es positiva; y falso negativo (FN) si la enfermedad está presente y el resultado es negativo. En este contexto “dicotómico” se simplifica el análisis de la información clínica y por medio de las leyes de la probabilidad bayesiana es posible establecer diferentes índices que se adaptan a la toma de decisiones en la clínica, aunque por otra parte se pierda parte de la información en el caso de un espectro más amplio de posibilidades (Gómez de la Cámara, 1998a). La *sensibilidad* de la prueba es la proporción de pacientes con la enfermedad de interés en los que el test es positivo ($VP/VP+FN$), o proporción de verdaderos positivos o la probabilidad de que un individuo enfermo tenga un resultado positivo. La *especificidad* viene determinada por la proporción de individuos sin la enfermedad con el test negativo ($VN/VN+FP$), la proporción de verdaderos negativos o

la probabilidad de que un individuo sano tenga un resultado negativo en la prueba. Tanto una como otra suelen expresarse en relaciones porcentuales (Fletcher *et al.*, 1998;Gómez de la Cámara, 1998a;Gifford *et al.*, 1999). En general, existe una relación inversa entre la sensibilidad y especificidad, por lo que la elección de una prueba más o menos sensible o específica vendrá determinada por el contexto clínico. Por ejemplo, una prueba muy sensible proporciona pocos resultados falsos negativos, esto es útil en situaciones en las que la enfermedad es grave pero tratable y no puede correrse el riesgo de no detectarla, es decir de obtener resultados falsos negativos. Una prueba muy sensible también suele utilizarse en las primeras fases de una investigación diagnóstica, cuando un resultado negativo de la prueba permite establecer que determinadas enfermedades son improbables. Por el contrario una prueba muy específica – que proporciona muy pocos falsos positivos – es útil para confirmar un diagnóstico sugerido por otros datos y especialmente cuando un resultado falsamente positivo pueda perjudicar al paciente desde el punto de vista físico, emocional o económico. Este es el caso de determinadas enfermedades crónicas e incurables, que conllevan procesos diagnósticos largos, no carentes de riesgos y gravosos desde el punto de vista económico (Fletcher *et al.*, 1998).

En general los resultados de un test diagnóstico o de evaluación no son dicotómicos (positivos o negativos), sino que se distribuyen a lo largo de una escala continua de valores y es preciso establecer un punto de corte arbitrario que permitirá establecer la positividad o negatividad de la prueba. La sensibilidad (S) y especificidad (E) vienen determinadas por este punto de corte, pudiendo establecerse tantos pares S/E como puntos de corte se adopten (Salleras *et al.*, 1994). Uno de los métodos más utilizados en la actualidad para evaluar este espectro de posibilidades, y asimismo para comparar el rendimiento de diferentes pruebas diagnósticas, es el uso de las denominadas curvas ROC o curvas de características operativas para el receptor (*receiver operating characteristics*) o curvas de rendimiento diagnóstico. Este método se desarrolló originariamente en los años cincuenta para el estudio e interpretación de las señales de radar con la finalidad principal de distinguir las verdaderas señales de las interferencias provocadas por el ruido de fondo, dado que ambas se solapan en muchas ocasiones, y es lo que al fin y al cabo sucede con las pruebas diagnósticas (Burgueño *et al.*, 1995). Su aplicación al campo de la medicina fue propuesta por Lusted hacia 1971 en referencia a las pruebas radiológicas y su interpretación. Al igual que en la teoría de detección de señales electrónicas, en medicina deben diferenciarse los criterios que utiliza un observador para decidir la presencia o ausencia de una determinada condición, y las capacidades y habilidades cognoscitivas o sensoriales puestas en juego para la interpretación de los resultados del test que ha sido utilizado para detectar dicha condición. Las curvas ROC pueden servir para este propósito (Lusted, 1971).

De forma resumida, la curva ROC es un gráfico en el que se representan todos los pares S/E (en realidad S/1-E como se explicará con posterioridad) resultantes de los diferentes puntos de corte elegidos. En el eje X de ordenadas se sitúa la sensibilidad (proporción de verdaderos positivos) y en el Y de abscisas se sitúa la proporción de falsos positivos, es decir, el complementario de la especificidad o 1-especificidad, generalmente expresados en porcentajes, por lo que cada punto representa un par S/1-E, según el punto de corte elegido. Una prueba perfecta, con una sensibilidad y especificidad del 100%, sin solapamiento de resultados, tiene una curva ROC que pasará por la esquina superior izquierda donde S y E toman sus

máximos valores. Una prueba sin poder discriminativo, que ofrece los mismos resultados ya se trate de individuos enfermos o sanos, da como resultado una línea recta de 45° desde la esquina inferior izquierda a la esquina superior derecha. La curva de las pruebas de menor rendimiento se situaría cerca de esta línea, y, en general, el mejor punto de corte se situará en la zona de inflexión u “hombro” de la curva, a no ser que existan razones clínicas para minimizar los falsos negativos o falsos positivos, como ya se comentó previamente (Burgueño *et al.*, 1995; Fletcher *et al.*, 1998).

Existen modelos paramétricos y no paramétricos, determinados por las características de las variables (ya sean discretas, continuas presentadas en intervalos o continuas, respectivamente), para la construcción y análisis de la curva cuyos detalles y descripción minuciosa desbordan los objetivos de este trabajo, por lo que a continuación se resumen de forma práctica los contenidos más pertinentes al respecto. El cálculo del *área bajo la curva* – que se realiza por métodos gráficos y matemáticos a través de programas informáticos – supone una medida global de la exactitud, precisión y eficacia de la prueba, en general cuanto mayor es el área, mejor es la prueba. Define la probabilidad de clasificar correctamente a un par de individuos tomados al azar mediante la prueba, como sanos o enfermos. Por convenio, es siempre igual o mayor a 0,5, y el valor máximo es 1. Hay autores que interpretan que si esta área toma valores entre 0,5 y 0,7 la prueba tiene una baja exactitud o precisión, entre 0,7 y 0,9 pueden ser útiles, y si el valor es mayor de 0,9 tienen una elevada exactitud. Como puede suponerse la capacidad de discriminación de la prueba puede evaluarse estimando el intervalo de confianza del área bajo la curva, si no incluye el valor 0,5, la prueba es capaz de discriminar entre sanos y enfermos. Asimismo, este método permite la comparación entre dos pruebas diferentes a través del análisis estadístico de sus respectivas áreas bajo la curva (Burgueño *et al.*, 1995).

Además del estudio de la sensibilidad y la especificidad, los clínicos necesitan saber la probabilidad de que un individuo con la prueba positiva o negativa tenga o no la enfermedad, lo que se conoce como *valor predictivo de la prueba o probabilidad postprueba*. Como puede suponerse en la práctica clínica habitual no se sabe si un determinado paciente tiene o no la enfermedad, ya que en otro caso no sería necesario realizar la prueba en cuestión. Por lo tanto el *valor predictivo positivo* (VPP) es la probabilidad de que en el caso de una prueba positiva se tenga la enfermedad (VP/VP+FP), y el *valor predictivo negativo* (VPN) la probabilidad de que siendo la prueba negativa el paciente este libre de la enfermedad (VN/VN+FN). Los valores predictivos dependen de la sensibilidad y especificidad de la prueba y de la prevalencia de la enfermedad (P) en la población de estudio o probabilidad previa o preprueba (porcentaje de individuos que en un momento dado tienen la enfermedad, es decir VP+FN/VP+FN+VN+FP). Existe una fórmula que relaciona sensibilidad, especificidad, prevalencia y VPP que deriva del teorema de Bayes: $VPP = S \times E / (S \times P) + (1 - E) \times (1 - P)$. Cuanto más sensible es una prueba mejor será su valor predictivo negativo, es decir habrá mayor probabilidad que el resultado negativo en la misma descarte la enfermedad. Por el contrario, a mayor especificidad de la prueba, mayor valor predictivo positivo, es decir mayor seguridad de que el resultado positivo sea cierto. Finalmente, cuando la prevalencia de la enfermedad es alta mejora su valor predictivo positivo, y si es baja disminuye; esta influencia es mayor si la sensibilidad y especificidad son bajas. El hecho de que el valor predictivo positivo de la prueba esté tan influenciado por la prevalencia, obliga a los médicos a interpretar similares

resultados de una prueba de forma distinta atendiendo al contexto clínico y además debe extremarse la cautela a la hora de generalizar determinados resultados en este sentido entre estudios realizados en contextos diferentes, donde la prevalencia de la enfermedad o trastorno objeto de estudio es distinta (Salleras *et al.*, 1994; Fletcher *et al.*, 1998).

Otros indicadores que pueden establecerse en relación a la caracterización de las pruebas diagnósticas son la *razón predictiva positiva y negativa*, la *eficiencia* (proporción de casos bien clasificados en relación al total de evaluados), el *rendimiento* (casos no detectados en relación al total de casos), etc. (Salvador Carulla *et al.*, 2000). Pero quizás el más útil desde el punto de vista práctico sea el *cociente de probabilidad (CP) o verosimilitud (likelihood ratio)*, que es la razón entre la probabilidad de un resultado (positivo o negativo) de la prueba en pacientes con la enfermedad y en individuos sin ella, o dicho de otro modo cuántas veces es más probable que se encuentre el resultado de la prueba en los individuos enfermos, en comparación con los no enfermos (Sackett *et al.*, 1989). Como en el caso del valor predictivo puede ser positivo o negativo. Al fin y al cabo expresa el número de veces que es más (o menos) probable que se encuentre un resultado en individuos enfermos en comparación con sanos. El CP+ puede expresarse como $S/1-E$ y el CP- como $1-S/E$. Cuanto más se aleja de 1 a infinito en el caso del CP+, o de 1 a 0 en el CP-, mejor información aporta la prueba. Además de valorar la calidad de un test diagnóstico el CP, a diferencia del VPP, no se ve afectado por la prevalencia del trastorno en cuestión y permite el cálculo de las proporciones de probabilidad para diversos niveles del resultado de la prueba (Sackett *et al.*, 1989). Se suele utilizar también para determinar la probabilidad postprueba de la enfermedad, cuestión muy útil desde el punto de vista práctico al realizar varias pruebas múltiples. Para esto es preciso conocer la probabilidad preprueba (prevalencia) y transformarla en *odds* (término sin una traducción satisfactoria al castellano, traducido en ocasiones como razón de ventaja o predominio u oportunidad relativa, y que es una razón de probabilidades, como la expresada por "la probabilidad de ganar es de 4:1" (Fletcher *et al.*, 1998)) y que en términos generales consiste en dividir una probabilidad por su complementaria ($P/1-P$). La odds preprueba se multiplica por el CP y se obtiene la odds postprueba, que tras su transformación en probabilidad ($P/P+1$) sería la probabilidad postprueba. En el caso de utilizar dos pruebas en serie, esta probabilidad postprueba sería la probabilidad preprueba de la siguiente (Sackett *et al.*, 1989; Fletcher *et al.*, 1998; Gómez de la Cámara, 1998a). Para una misma prevalencia, una prueba con un CP+ alto tiende a aumentar la probabilidad tras la realización de la prueba de obtener un resultado. Por ejemplo, un resultado positivo en un test, aplicado a una enfermedad con una prevalencia del 2%, con una sensibilidad y especificidad del 50% (y por tanto sin valor diagnóstico) da como resultado un CP+ de 1, por lo que la probabilidad postprueba será 2%, la misma que la preprueba (odds postprueba = 1 x odds preprueba) y por tanto el test no añade nada al diagnóstico. En el caso de un test con una sensibilidad y especificidad del 90%, el CP+ es igual a 9, la probabilidad postprueba, en caso de la misma prevalencia y un resultado positivo del test, se incrementará al 16%, mejorando algo la certeza diagnóstica. En caso de una probabilidad preprueba más alta, como por ejemplo del 50%, la utilización del mismo test, con el mismo resultado, hará que la probabilidad de enfermedad sea mucho mayor (90%). En la Figura 1.15 se resumen algunas de las características y definiciones comentadas acerca de las pruebas diagnósticas.

1.5.1.5.2.3 Validez de constructo.

Un constructo, como ya se comentó previamente, es un concepto hipotético que intenta explicar una determinada cuestión acerca del comportamiento del individuo, generalmente a partir de algún tipo de planteamiento teórico. En la mayoría de las ocasiones los tests o instrumentos de medida deben proporcionar inferencias acerca de variables difícilmente objetivables de otra forma más directa, como es el caso de estados psicológicos, síntomas psicopatológicos, atributos del estado mental, etc. Por este motivo se asume que el funcionamiento del individuo en el test – es decir la puntuación obtenida en el mismo – refleja en mayor o menor medida el atributo o constructo que se intenta evaluar. El grado en el que esto ocurre es lo que se denomina validez de constructo, y constituye en sí misma el aspecto esencial de la validez, pues permite englobar las otras categorías. El proceso de la *validación de constructo* de un test no significa que las puntuaciones empíricas de la prueba identifiquen un constructo determinado – ya que éste no tiene por qué manifestarse con un solo indicador – sino que supone un procedimiento de integración de evidencias que apoyan que la puntuación del test es una de las manifestaciones del constructo investigado, y por tanto pueden hacerse inferencias o interpretaciones del test (Martínez Arias, 1996).

Según Cronbach y Meehl (Cronbach *et al.*, 1955) pueden utilizarse distintos procedimientos, solos o de forma combinada, en la validación de constructo de un test:

- *Análisis de las diferencias entre grupos*: si la comprensión de un determinado constructo supone que dos grupos de individuos determinados pueden diferenciarse de acuerdo con las puntuaciones obtenidas en el test, el hecho de que la prueba muestre tales diferencias supone una evidencia acerca de su validez de constructo. Sin embargo, cuando no se cumplen las hipótesis de partida puede deberse tanto a una fallo en el instrumento como en los planteamientos teóricos como en la realización de la intervención.
- *Correlación con otras medidas del constructo*: si dos tests presumiblemente miden el mismo constructo, los análisis de correlación entre ambos pueden suponer una evidencia de la validez de constructo del test objeto de validación. Este método puede emplearse también para demostrar que el test está libre de factores irrelevantes.
- *Análisis factorial*: bajo este término se incluyen una serie de procedimientos estadísticos de análisis multivariado que básicamente tratan de analizar las intercorrelaciones entre un conjunto de medidas o variables (ya sean los ítems de un test o diferentes tests) para encontrar un grupo reducido de variables hipotéticas latentes, no observables – que se denominan *factores* – que explican la covariación del conjunto inicial de variables. De forma resumida el procedimiento parte de la obtención de p medidas de los mismos individuos y calcular la matriz de correlaciones ($p \times p$) entre las mismas para tratar de resumirlas en un número determinado de factores menor de p . Los factores son artefactos matemáticos que pueden ser objeto de interpretación, constituyen constructos provisionales que precisan confirmaciones posteriores por otros métodos (Martínez Arias,

1996;Muñiz, 2000). Por ejemplo en el análisis de la validez factorial de los ítems de un test, si se supone que éste debe medir un rasgo unitario, el hecho de que al realizar el análisis se agrupan en un solo factor, supone una evidencia de la validez factorial de la prueba. Por motivos de extensión no se van a describir los métodos y procedimientos de las técnicas de análisis factorial, únicamente merece la pena recordar desde el punto de vista terminológico que las dos principales aproximaciones de estas técnicas suelen ser el *Análisis Factorial Exploratorio (AFE)* y el *Análisis Factorial Confirmatorio (AFC)*, en el primero el investigador no conoce la estructura subyacente al conjunto de variables observadas (ya sean ítems de un test, diferentes tests, etc.) y en el segundo existe alguna hipótesis explícita sobre la estructura de los factores, ya sea a partir de contenidos teóricos, investigaciones empíricas previas o ambas. Por otra parte, en el AFE suelen diferenciarse dos fases: una primera de soluciones directas o extracción y determinación del número de factores, para la cual se utilizan diversos métodos de factorización (siendo el más utilizado el de análisis de los componentes principales), y una segunda fase de soluciones indirectas o transformadas o de rotación de los factores que intenta proporcionar un significado teórico a los factores.

- *Estudio de la estructura interna:* la homogeneidad del test o consistencia interna, como ya fue comentado al hacer referencia a la fiabilidad, es en muchos casos una evidencia de su validez de constructo. El estudio de subgrupos diferenciados de ítems del test pueden limitar su validez de constructo mostrando por ejemplo que existen elementos irrelevantes que influyen las puntuaciones.
- *Estudios del cambio en diferentes ocasiones:* la estabilidad de las puntuaciones del test (por ejemplo la fiabilidad test-retest), como también se mencionó en el apartado referente a la fiabilidad, puede ser relevante para la adecuada validez de constructo. Un alto grado de estabilidad puede ser deseable o no, dependiendo de la teoría que defina el constructo.

Además, Campbell y Fiske propusieron en 1959 (citado por Martínez Arias, 1996) otra técnica muy útil para la validación de constructo de un test:

- *Matrices multimétodo-multirango:* se trata de una matriz de correlaciones entre distintas medidas y métodos de medición de un constructo, a partir de la cual se pueden calcular tres tipos de coeficientes de correlación:
 - *Coefficientes de fiabilidad:* cuando se trata de las correlaciones entre medidas del mismo constructo utilizando el mismo método de medición. Deben ser muy elevadas.
 - *Coefficientes de validez convergente:* cuando se trata de correlaciones entre diferentes métodos para medir el mismo constructo. Normalmente deben ser altas.
 - *Coefficientes de validez discriminante:* cuando se trata de correlaciones entre medidas de diferentes constructos utilizando el mismo método (correlaciones heterorrasgo-monométodo) o correlaciones entre

diferentes constructos utilizando distintos métodos (correlaciones heterorrasgo-heterométrico). Serán considerablemente menores que las anteriores.

En la actualidad la técnica más utilizada para el análisis de estas matrices es a través de los procedimientos de *Análisis Factorial Confirmatorio*, ya brevemente comentados (Martínez Arias, 1996).

Como puede suponerse estos coeficientes dan lugar a dos vertientes, dimensiones o tipos de validez que se suelen incluir en la de constructo: la *validez convergente* – o el grado en el que se relacionan las medidas de un mismo rasgo evaluado por diferentes métodos – y *validez discriminante* – que se refiere al grado en que divergen las mediciones de diferentes rasgos por un determinado método – .

Llegados a este punto, cabe recordar, siguiendo a Cronbach y Meehl (Cronbach *et al.*, 1955), que existen diferentes evidencias que permiten suponer la existencia de una validez de constructo, e incluyen la validez de contenido, las correlaciones entre los ítems, correlaciones entre tests, entre el test y el criterio, estudios de la estabilidad de la prueba a lo largo del tiempo y la estabilidad bajo una intervención experimental. Por otra parte, la validez de constructo no puede ser expresada generalmente por un único y simple coeficiente de fiabilidad. Los datos obtenidos a menudo permiten establecer unos límites superiores e inferiores para la proporción de varianza del test que puede ser atribuida al constructo.

Finalmente, parece pertinente comentar que existe en la bibliografía cierta confusión y opiniones dispares acerca de los distintos modos, métodos y conceptos referidos a la validez (Haynes *et al.*, 1995). Por ejemplo, hay autores que incluyen la validez convergente y discriminante como subtipos de la validez concurrente (Myers *et al.*, 2002; Salvador Carulla *et al.*, 2000), no obstante esta última, como ya se ha comentado, es un tipo de validez de criterio con una dimensión temporal determinada. Otra cuestión que a menudo plantea cierta confusión es si un determinado estudio de validez pertenece a una u otra dimensión (en su acepción física referente a “*cada una de las magnitudes de un conjunto que sirven para definir un fenómeno*” (Real Academia Española de la Lengua., 1992), en este caso la validez). Esta cuestión puede resolverse planteando de forma clara y específica el objetivo del estudio. Por ejemplo, cuando se estudia la correlación entre un nuevo test y otro ya validado puede tratarse de obtener una evidencia de que ambos tests miden o predicen el mismo constructo (validez concurrente) o, en ausencia de la disponibilidad de otro criterio, el test previamente validado puede servir como criterio para la nueva prueba (validez de criterio).

1.5.1.5.3 Análisis de los ítems del test.

En la medida en que los tests están compuestos por diferentes ítems que agrupados informan acerca de un determinado constructo, rasgo o aptitud, es obvio pensar que el análisis de la calidad de cada ítem del test proporcionará una información básica acerca de la calidad global del mismo. No se van a abordar aquí las cuestiones referentes a los métodos y procesos de la construcción de los tests psicométricos, en los que el análisis previo de los ítems del test es un requerimiento fundamental. Pero merece la pena recordar que la Teoría Clásica de los Tests (TCT),

aunque más centrada en el análisis global de las puntuaciones del test, establece también una serie de *procedimientos convencionales* para el análisis individual de los ítems. Estos podrían resumirse en tres índices: a) el *índice de dificultad* del ítem o proporción de sujetos que aciertan el ítem en relación a los que han intentado resolverlo; b) *índice de discriminación* del ítem o correlación entre las puntuaciones de los sujetos en un determinado ítem y sus puntuaciones en el test, que informa de la capacidad del ítem de discriminar entre los sujetos que puntúan alto o bajo en el test ; y el *índice de validez* del ítem o correlación del mismo con el criterio, que no debe confundirse con la validez factorial de los ítems o análisis de la estructura factorial de los mismos y que es una evaluación de la consistencia interna de la prueba (Muñiz, 2000). Uno de los principales problemas de la TCT en este sentido es que estos índices dependen de los grupos de individuos en los que se evalúen. Así por ejemplo los índices de dificultad serán más altos (es decir los ítems serán más fáciles) cuando los individuos evaluados estén por encima del promedio, y los índices de discriminación son más elevados en grupos de individuos que muestran mayor variabilidad (es decir mayor desviación típica; si ésta es 0, todos los individuos sacan la misma puntuación y no hay discriminación alguna), debido al ya comentado efecto de la heterogeneidad del grupo sobre el coeficiente de correlación, y que también afectaba a la fiabilidad del test (Martínez Arias, 1996). Además, como podría comprobarse matemáticamente (Muñiz, 2000) cuanto mayor índice de discriminación tengan los ítems del test, mayor será la fiabilidad del mismo, pero esto a su vez disminuye el coeficiente de validez del test, lo que supone una paradoja de la TCT, es decir que el incremento de la fiabilidad del test conlleva una disminución de su validez. En resumen, la TCT no puede ser utilizada para comparar las respuestas a los ítems entre grupos con diferentes prevalencias del atributo objeto de estudio (Teresi *et al.*, 2000)

Estos problemas han sido superados por la Teoría de la Respuesta la Ítem (TRI), ya comentada, que centra el análisis del test en las características de los ítems que lo componen. Supone un modelo mejor que la TCT para el *análisis diferencial de los ítems del test* o comportamiento estadístico de los ítems en los diferentes subgrupos de sujetos extraídos de la misma población, que al fin y al cabo supone un análisis de los sesgos o errores sistemáticos, y por tanto una estimación de la validez del test (Martínez Arias, 1996; Teresi *et al.*, 2000). Por supuesto una aproximación al problema podría ser la comparación de los índices de dificultad de los ítems en diferentes subgrupos de individuos – por ejemplo en el caso de las demencias con diferentes niveles educativos, cuestión que será abordada posteriormente – pero desde la TRI se establece el *funcionamiento diferencial del ítem (DIF o differential item functioning)* a través de la comparación de las curvas características del ítem. El DIF se manifiesta cuando la probabilidad condicional de una respuesta correcta difiere entre los subgrupos, esto significa que los individuos de los diferentes subgrupos pero con el mismo nivel de capacidad poseen diferentes probabilidades de responder positivamente a un ítem concreto. Por ejemplo en el contexto de las demencias los individuos con bajo nivel educativo y un nivel determinado de deterioro cognoscitivo deberían tener la misma probabilidad de responder correctamente a un determinado ítem que individuos con el mismo grado de deterioro y un nivel educativo superior, es decir deberían tener curvas características del ítem similares (Teresi *et al.*, 2000).

1.5.2 Aproximación a la descripción general de los tests y en particular de los instrumentos para la evaluación del deterioro cognoscitivo y las demencias.

Antes de comenzar la revisión de los principales instrumentos de evaluación utilizados para el estudio del deterioro cognoscitivo y la demencia en el anciano, y de cara principalmente a su conceptualización (ya que por ejemplo el Mini-Mental State Examination ha recibido denominaciones de todo tipo, desde “escala de evaluación” a “test neuropsicológico”) es pertinente realizar una brevísima mención sobre las formas y perspectivas de clasificación de los instrumentos de evaluación psicológica y neuropsicológica. En psiquiatría se utilizan en la actualidad tres tipos generales de instrumentos para la evaluación del paciente: a) los tests mentales o psicológicos, con una cuidadosa estandarización de los estímulos de la prueba, el modo de presentación de los mismos y el método de puntuación de las respuestas; b) las escalas de evaluación conductual, también estandarizadas y que permiten valorar cuantitativamente el comportamiento del paciente en áreas específicas; y c) entrevistas semiestructuradas, que a través de preguntas estandarizadas permiten el establecimiento de criterios diagnósticos de forma fiable (Guelfi *et al.*, 1989; Conde López y Franch Valverde, 1984; Clarkin *et al.*, 1995). Existe en muchas ocasiones una confusión terminológica entre test mental y escala de evaluación, acrecentada por la existencia de instrumentos que poseen características intermedias, por el amplio rango de instrumentos incluidos en el concepto de escala de evaluación y porque la psicometría y sus métodos engloba a ambos. Como ya fue referido con anterioridad un test mental, desde el punto de vista convencional, se refiere a una situación experimental estandarizada que sirve de estímulo a un comportamiento, que a su vez es evaluado por la prueba, y a través de la comparación estadística con otros individuos en la misma situación permite su clasificación, ya sea cuantitativa o tipológica. Sin embargo, las escalas de evaluación – que engloban un amplio tipo de medidas, tales como cuestionarios, inventarios, autoinformes, etc. (Myers *et al.*, 2002)– representan una modalidad particular y codificada del juicio clínico; se utilizan en una situación semiestandarizada donde el comportamiento del sujeto es analizado por un observador que aprecia la ausencia o existencia, e intensidad, de manifestaciones patológicas (Guelfi *et al.*, 1989). Así es preciso para hablar de “test mental” que exista una cierta situación experimental estandarizada estimular en condiciones más o menos controladas (Benton, 1994). Por lo tanto parece más adecuado este término que el de escala de evaluación para hacer referencia a los instrumentos de evaluación neuropsicológica o las pruebas breves de evaluación cognoscitiva (englobados por diferentes autores como *tests cognitivos o cognoscitivos* (Wind *et al.*, 1997; Chen *et al.*, 2000) o *tests neuropsicométricos* (Ihl *et al.*, 1999), etc.), como por ejemplo el Mini-Mental State Examination, aunque diversos autores se refieran a estos últimos como “escalas para la evaluación de la demencia” (Bech *et al.*, 1993; Korner *et al.*, 1996) o “escalas breves de evaluación cognitiva” (Peña-Casanova *et al.*, 1994).

Desde un punto de vista práctico Bech *et al.* (1993) proponen las siguientes posibilidades de clasificación de los instrumentos de medida en psiquiatría:

- *Según el tipo de área objeto de evaluación:* ya se trate de la medición de síntomas (escalas de evaluación comportamental, etc.), variables relacionadas con la personalidad, aspectos del funcionamiento social, etc.
- *Según el objetivo del instrumento:* instrumentos de evaluación y clasificación diagnóstica (entrevistas estructuradas, etc.), instrumentos de valoración del estado clínico en un momento determinado (por ejemplo instrumentos de detección de un determinado problema clínico, etc.), instrumentos que valoran el grado de gravedad (por ejemplo los utilizados para medir el cambio clínico durante el período de tratamiento), etc.
- *Según el número de ítems del instrumento:* los instrumentos que evalúan áreas más heterogéneas tienden a tener más ítems.
- *Según la definición de los ítems individuales:* los instrumentos diagnósticos tienden a utilizar ítems dicotómicos, aunque la fiabilidad puede incrementarse incluyendo mayor número de categorías. Cada ítem también puede ser caracterizado por medio de una escala “cuantitativa” (en realidad ordinal, cuestión esta importante para el análisis estadístico, en el que es más correcto utilizar métodos no paramétricos) de diferentes categorías denominada de tipo Likert (escalas de tipo Likert). En vez de utilizar una gradación convencional de la gravedad, también se puede usar una definición específica para las diferentes puntuaciones de cada ítem, lo que posiblemente incremente la fiabilidad. Finalmente, otra posibilidad es el uso de una escala analógica visual.
- *Según el tipo de administración:* instrumentos administrados por un observador (heteroaplicados) y cuestionarios autoaplicados.
- *Según la perspectiva temporal:* en función de la estabilidad del fenómeno objeto de estudio, pueden evaluar fenómenos relativamente estables en el tiempo (escalas de rasgo) o informar acerca del estado actual del sujeto (escalas de estado, ya sean estas de detección, de seguimiento no transicionales – que evalúan el cambio en función de dos evaluaciones separadas en el tiempo – o transicionales – que evalúan directamente el cambio como la impresión clínica global –).

Otros autores (Salvador Carulla *et al.*, 2000) establecen también otro parámetro clasificatorio en función de la complejidad del instrumento, pudiendo diferenciarse varios niveles: a) cuestionarios descriptivos e inventarios de síntomas; ninguno permite una cuantificación y son meras listas de comprobación o chequeo; b) escalas de evaluación, que permiten una escalación acumulativa de sus ítems; c) entrevistas estandarizadas, ya sean generales o específicas; d) sistemas de diagnóstico estandarizado, que proporcionan una codificación de entidades nosológicas; y e) baterías de evaluación, compuestas de diferentes instrumentos.

Del mismo modo una clasificación de los instrumentos para la evaluación del deterioro cognoscitivo y la demencia puede realizarse desde diferentes puntos de vista, no obstante desde una perspectiva clínica y sin ánimo de ser exhaustivo, diferentes autores suelen utilizar con fines clasificatorios los niveles de extensión y complejidad del instrumento por un lado y el tipo de funciones o áreas evaluadas y

utilidad, por otro. Se realizará una aproximación que incluya en lo posible los dos ámbitos y se aprovechará la clasificación de los diferentes instrumentos para su introducción aunque posteriormente se describan más detalladamente los más importantes. Por otra parte es preciso recordar que, en general, no se suelen incluir entre las clasificaciones de los instrumentos de evaluación de los procesos demenciales aquellos que valoran los síntomas no cognoscitivos (afectivos, del pensamiento, sensopercepción, etc.). Es posible que la alta prevalencia de la sintomatología cognitiva en los procesos demenciales justifique el hecho de dar prioridad a su estudio. No obstante, hay autores que sugieren la posibilidad de que los síntomas no cognoscitivos sean más prevalentes en los estadios más precoces de la enfermedad, cuando los procesos cognoscitivos no se hallan aún manifiestamente afectados (Berrios, 1989). Incluso en el momento en que el paciente llega al primer nivel asistencial, cuando la sintomatología cognitiva es ya franca, un alto porcentaje de enfermos presentan también otros síntomas del área no cognitiva. En la encuesta realizada en el Libro Blanco acerca del Deterioro Cognitivo en el Envejecimiento y Demencia en España (Sociedad Española de Neurología *et al.*), en opinión de los médicos de Atención Primaria que participaron en el estudio (n = 250), el 94% de los pacientes con deterioro o demencia que llegaban a la consulta presentaba trastornos de la memoria, el 71% trastornos del sueño, el 67% depresión, el 58% desinterés, el 55% agitación y agresividad, el 32% comportamiento antisocial, el 28% alucinaciones o ilusiones y el 25% desinhibición sexual. Por lo tanto parece obvia la importancia de disponer de instrumentos que evalúen los aspectos no cognoscitivos de estos procesos y que deben incluirse en cualquier investigación diagnóstica de los procesos demenciales. No obstante, en relación con los objetivos del presente trabajo y debido a que estas cuestiones ya fueron abordadas en otra tesis realizada sobre el mismo proyecto de investigación (Monforte, 2000), este tipo de instrumentos no serán comentados aquí.

Desde el punto de vista de la práctica clínica, los instrumentos desarrollados para la valoración del deterioro cognoscitivo en las demencias pueden agruparse en los siguientes apartados o niveles:

1.5.2.1 Tests de evaluación cognoscitiva breves o pruebas de detección o cribado (screening)

El cribado, detección, tamizado o screening es el proceso de selección de individuos con una enfermedad o característica concreta, a partir de un grupo definido. En el caso de la detección o cribado de una enfermedad, el objetivo fundamental es establecer precozmente el diagnóstico o la identificación de factores de riesgo asociados, para poder intervenir lo más precozmente posible en la historia natural de la enfermedad en cuestión. En esencia una prueba de cribado es también una prueba diagnóstica, pero su objeto de aplicación es distinto (Gómez de la Cámara, 1998a). Un test ideal para el cribado del deterioro cognoscitivo y la demencia debe poseer las siguientes características: a) ser fácil de administrar, de tal forma que pueda ser aplicado también por personal no facultativo y consumir poco tiempo, mejorando así su aceptabilidad tanto para el clínico – habitualmente demasiado ocupado – como para el paciente; b) ser bien tolerado y aceptado por el paciente; c) ser fácil de puntuar; d) ser relativamente independiente de factores tales como la cultura, educación o capacidad intelectual, para poder ser aplicado de forma válida y fiable en el más amplio rango de

situaciones posible; e) tener una buena fiabilidad y consistencia interna; f) tener una buena validez de constructo y de criterio, con altos niveles de sensibilidad y especificidad, entre otros aspectos (Shulman, 2000). No obstante, lo habitual es que la sensibilidad y especificidad mantengan relaciones inversas, por lo que en el caso de la detección de una enfermedad es prioritaria la primera (en el caso de una sensibilidad perfecta el resultado negativo del test descarta la enfermedad), posteriormente para confirmar la enfermedad es necesario que el test tenga una elevada especificidad y un alto valor predictivo positivo (en caso de una especificidad perfecta el resultado positivo permite clasificar al paciente como enfermo). Por otra parte, como ya ha sido referido, la sensibilidad y especificidad no son totalmente independientes de la prevalencia de la enfermedad. La sensibilidad del test depende del espectro o composición del grupo en el que se estudia la enfermedad. En el caso del cribado o detección de la enfermedad es habitual trabajar con grupos en la las prevalencias son bajas, que contienen una proporción considerable de las formas más incipientes de la enfermedad, con lo que la sensibilidad de la prueba puede ser menor que en el caso de muestras clínicas en las que el espectro representado de la enfermedad es más grave, y mejor detectado por la prueba en cuestión (Salleras *et al.*, 1994;Cabello López, 1998).

Este tipo de tests se sitúan en un lugar intermedio entre la evaluación clínica y neuropsicológica de las demencias; algunos se asemejan más que otros a los tests neuropsicológicos. Son tests mentales, como ya se refirió con anterioridad – aunque algunos son denominados “escalas” – ya que son pruebas estandarizadas que provocan determinadas respuestas ante estímulos específicos bajo condiciones más o menos controladas, pero, aunque persiguen un objetivo similar, no poseen el grado de estandarización de los tests neuropsicológicos, su poder de discriminación teórico, precisión y exhaustividad suelen ser inferiores, y en la mayoría de las ocasiones el marco teórico en el que asientan no está suficientemente fundamentado. Sin embargo, son instrumentos que por lo general requieren poco tiempo para su aplicación (entre 5 y 15 minutos), son bien aceptados por los pacientes, se suelen adaptar bien al amplio rango de situaciones clínicas que caracterizan a estos procesos, son de fácil uso, incluso por parte de individuos no expertos, tienen una buena fiabilidad y validez (generalmente son más sensibles que específicos, al ser utilizados como instrumentos de cribado) y examinan solamente un grupo de funciones cognitivas básicas que se afectan en las demencias.

Estas y otras características les hacen muy útiles en una primera fase para la detección de los procesos demenciantes. Además, pueden utilizarse para el seguimiento clínico de los pacientes, pero pierden su utilidad en fases avanzadas ya que su poder discriminativo, en el caso de bajas puntuaciones, se resiente. Además sus puntuaciones suelen estar influidas por factores como la edad, el nivel educativo o los problemas sensoriomotrices, entre otros (Peña-Casanova *et al.*, 1994). A continuación se citan varios de los instrumentos que han sido utilizados para este fin (Tabla 1.30): *Face-Hand Test* (Fink *et al.*, 1952), aunque se trata más bien de un test neuropsicológico especializado, *Information Test* (Roth *et al.*, 1953) , *Mental Status Questionnaire* (Khan *et al.*, 1960), *Mental Status Check List* (Lifshitz, 1960), *Information-Memory-Concentration Test (IMCT)* (Roth *et al.*, 1966;Blessed *et al.*, 1968), *Mental Test Score (MTS)* y su versión abreviada *Abbreviated Mental Test Score (AMTS)* (Hodkinson, 1972;Qureshi *et al.*, 1974) , *Set Test* (Isaacs *et al.*, 1973), *Mini-Mental State Examination (MMSE)* (Folstein *et al.*, 1975) y su adaptación española o

Mini-Examen Cognoscitivo (MEC) (Lobo *et al.*, 1979), el *Short Portable Mental Status Questionnaire* (SPMSQ) (Pfeiffer, 1975), *Clifton Assessment Scale* (Pattie *et al.*, 1975), *Cognitive Capacity Screening Examination* (Jacobs *et al.*, 1977), *Shortened Stockton Rating Scale* (SSRS) (Gilleard *et al.*, 1977), *Short Orientation-Memory-Concentration Test* (Katzman *et al.*, 1983), *Test del Reloj* (Goodglass *et al.*, 1983), *Hasegawa Dementia Scale* (Tsai *et al.*, 1989), *Iowa Screening Test* (Eslinger *et al.*, 1985), *Short Test of Mental Status* (Kokmen *et al.*, 1987), *Dementia Assessment Test* (Teng *et al.*, 1989), *Early Assessment Self Inventory* (EASI) (Horn *et al.*, 1989), *Modified Mini-Mental State* (3MS) (Teng *et al.*, 1987), *Halifax Mental Status Scale* (Fisk *et al.*, 1991), *Hopkins Verbal Learning Test* (HVLT), *Executive Interview* (Royall *et al.*, 1992), *Test for Severe Impairment* (Albert *et al.*, 1992), *Cognitive Assessment Screening Test* (CAST) (Drachman *et al.*, 1996), *East Boston Memory Test* (Gfeller *et al.*, 1996), *7 Minute Screen* (Solomon *et al.*, 1998), *Memory Impairment Screen* (Buschke *et al.*, 1999), *Mini-Cog* (Borson *et al.*, 2000), *Minnesota Cognitive Acuity Screen* (MCAS) (Knopman *et al.*, 2000), *Short and Sweet Screening Instrument* (SASSI) (Belle *et al.*, 2000), etc. A continuación se describen brevemente algunos de estos instrumentos:

El *Information Test* o Test de Información (Roth *et al.*, 1953) derivó en el *Information-Memory-Concentration Test* (IMCT) o Test de Información-Memoria y Concentración (Roth *et al.*, 1966; Blessed *et al.*, 1968) (Tabla 1.32). Fue utilizado en un trabajo en el que los autores establecieron la correlación entre lesiones neuropatológicas típicas de la Enfermedad de Alzheimer, este test, y la escala de valoración funcional popularmente conocida como Escala de Demencia de Blessed, o de Blessed y Roth (Blessed *et al.*, 1988) (Tabla 1.31). El IMCT incorpora 12 ítems de información (orientación en espacio, tiempo y persona, y reconocimiento de personas), 11 ítems de memoria a largo plazo con recuerdo de cuestiones personales y no personales, una prueba de repetición de una dirección y recuerdo a los 5 minutos, y tres ítems de concentración (referir los meses del año al revés, contar de 1-20 en orden directo e inverso). La puntuación oscila entre 0-33. Existen versiones más cortas (Stern *et al.*, 1992), aunque la más estudiada es el denominado Test Breve de Orientación-Memoria-Concentración (*Short Orientation-Memory-Concentration Test*) (Katzman *et al.*, 1983) (Tabla 1.33), en el que se utilizaron los seis ítems más sensibles del original (orientación en año, mes y hora del día, contar de 20-1 hacia atrás, referir los meses del año al revés y recordar las 5 partes de una dirección dada), con una buena correlación con el conteo de placas seniles – similar a la de la versión de 26 ítems en este estudio (0,54 vs. 0,59); una puntuación de 10 o mayor es consistente con la presencia de una demencia. Hay también una versión del IMCT para su administración telefónica (Kawas *et al.*, 1995). Las correlaciones entre el IMCT y el conteo de placas seniles en el estudio anatomopatológico ya citado fueron menores que en el caso de la subescala funcional, con cifras no significativas en el caso del subgrupo de pacientes con demencia senil.

El *Mental Status Questionnaire* (Khan *et al.*, 1960) (Tabla 1.34) contiene sólo 10 ítems que valoran orientación, información y memoria a largo plazo, y su aplicación lleva apenas tres minutos. No obstante, ha sido poco estudiado a pesar de contar con gran popularidad entre los médicos de atención primaria del Reino Unido. A pesar de los buenos resultados en el estudio inicial, posteriores trabajos informan que la prueba posee una sensibilidad inferior al MMSE, y demasiado baja para ser útil como prueba de cribado (55-70%) (MacKenzie *et al.*, 1996).

El *Mental Status Check List* (Lifshitz, 1960) consta de 17 ítems (10-15 minutos), con una puntuación máxima de 50 puntos, en 6 apartados: orientación en espacio, tiempo y persona, atención-concentración con restas sucesivas desde 100, primero de 3 en tres y luego de 7 en 7; información general, nominación de 3 objetos, abstracción y escritura. Aunque su objetivo era discriminar entre deterioro cognoscitivo orgánico y "funcional", como puede objetivarse la prueba carece de ítems de memoria, lo que hace que sea de eficacia dudosa en las demencias. No obstante, la correlación con el WAIS era bastante buena (0,81).

El *Mental Test Score (MTS)* y su versión abreviada *Abreviated Mental Test Score (AMTS)* (Hodkinson, 1972; Qureshi *et al.*, 1974), también son populares en el Reino Unido, y el segundo ha sido recomendado como prueba de cribado rápido por la Sociedad Británica de Geriátrica. La versión larga exige unos 10 minutos, y la corta consta de 10 preguntas que pueden responderse en tres minutos (edad, hora del día, repetición de una dirección que será preguntada de nuevo al final de la prueba, año, nombre del hospital, reconocimiento de dos personas, fecha de nacimiento, año de inicio de la primera Guerra Mundial, nombre del Rey y contar de 20-1 hacia atrás). Existe un trabajo de validación en nuestro país de la forma abreviada, en una muestra comunitaria (n=96) y un grupo hospitalario (n=36) que obtiene frente a criterios DSM-IV de demencia, y un punto de corte de 7 puntos, una sensibilidad del 91,5% y una especificidad del 82,4% (Sarasqueta *et al.*, 2001). No obstante, otros trabajos comparativos muestran una sensibilidad menor que el MMSE (77%) (MacKenzie *et al.*, 1996).

El *Short Portable Mental Status Questionnaire (SPMSQ)* (Pfeiffer, 1975), también conocido popularmente como Test de Pfeiffer, consta de 10 ítems que evalúan orientación, memoria y concentración (Fillenbaum *et al.*, 1998). La puntuación total refleja el número de errores. Recientemente ha sido validado en nuestro país (Martínez de la Iglesia *et al.*, 2001) (Tabla 1.35). La consistencia interna y fiabilidad inter e intraobservador fueron buenas ($\kappa = 0,74$ y $0,93$, respectivamente). Utilizando un punto de corte de 3 o más errores los autores obtienen una sensibilidad del 85,7% y una especificidad del 79,3%. De todas formas se objetivan variaciones en función de la edad y el nivel educativo. Las correcciones propuestas por el autor en función del nivel educativo no mejoraron los resultados ostensiblemente; los autores proponen utilizar un punto de corte de 4 o más errores en el caso de sujetos analfabetos.

El *Set Test* (Isaacs *et al.*, 1973) consiste en enumerar en el plazo de un minuto, o como máximo 10 nombres, colores, animales, frutas y ciudades. Un número total mayor de 25, en ancianos se considera normal.

La *Clifton Assessment Scale (CAS)* (Pattie *et al.*, 1975), consiste en un subtest de información/orientación de 12 ítems, un test breve de capacidad mental (contar de 1-20, referir el alfabeto, escritura y lectura) y una prueba de funcionamiento psicomotriz (laberinto espiral de Gibson).

El *Cognitive Capacity Screening Examination* (Jacobs *et al.*, 1977), pretendía ser un MMSE útil en pacientes con problemas médicos, pero apenas ha sido utilizado.

La *Shortened Stockton Rating Scale (SSRS)* (Gilleard *et al.*, 1977), es una versión abreviada de la *Stockton Geriatric Rating Scale*, un instrumento para la

evaluación de pacientes ancianos a nivel hospitalario. Consta de 18 ítems, seis relacionados con problemas de discapacidad física, cinco derivados de la escala de apatía, dos relacionados con dificultades de comunicación y cinco referentes a problemas y trastornos de la relación social.

Tanto la *Hasegawa Dementia Scale* (Tsai *et al.*, 1989) y el *Iowa Screening Test* (Eslinger *et al.*, 1985), apenas han tenido difusión a nivel Europeo. El *Short Test of Mental Status* (Kokmen *et al.*, 1987), incluye 4 palabras en el recuerdo diferido en vez de tres, y además utiliza el dibujo de un reloj. El *Early Assessment Self Inventory (EASI)* (Horn *et al.*, 1989), es una prueba autoaplicada.

El *Modified Mini-Mental State (3MS)* (Teng *et al.*, 1987), fue elaborado sobre la base del MMSE para intentar soslayar algunas de sus limitaciones: problemas de validez en poblaciones que incluyen pacientes con trastornos psiquiátricos, y dificultad de detección de daños cerebrales focales o casos de demencias incipientes. Fueron añadidos 4 ítems (fecha y lugar de nacimiento, nominación de animales, semejanzas y una segunda tarea de recuerdo), por lo que el tiempo que exige la prueba es algo mayor. La puntuación total, con un sistema más complejo que en el caso del MMSE, oscila entre 0-100, permitiendo así mayor discriminación. Los autores proporcionaron un manual completo para estandarizar la administración de la prueba. En el trabajo original, con un punto de corte de 79/80 la sensibilidad fue del 91% y la especificidad del 97% en el caso de las demencias. Hay estudios que muestran su superioridad frente al MMSE, fundamentalmente debido al sistema de puntuación y no a los tres ítems que fueron añadidos (McDowell *et al.*, 1997; Bravo *et al.*, 1997).

La *Halifax Mental Status Scale (HMSS)* (Fisk *et al.*, 1991), incluye 39 ítems organizados en 11 subescalas, con un rango de puntuaciones de 0-41 (a mayor puntuación mejor funcionamiento). Se encuentra a caballo entre los tests breves y largos que evalúan el deterioro cognoscitivo. Incluye tareas de orientación en tiempo, espacio y persona, nominación de objetos, conocimientos generales, praxias manuales, comprensión verbal, concentración (recitar el alfabeto, contar de 20 a 1 al revés, decir los meses hacia atrás), memoria inmediata y diferida y praxias constructivas. También se ha mostrado afectada por la edad y el nivel educativo (Fisk *et al.*, 1995)

El *Cognitive Assessment Screening Test (CAST)* (Drachman *et al.*, 1996), es un instrumento autoaplicado que consta de 3 partes con incremento progresivo del nivel de exigencia; y que contienen ítems de orientación, información, escritura, copia de un dibujo, una suma, rellenar un talón bancario, colocar la hora en un reloj, copiar un cubo tridimensional, y en la última parte una escala de respuestas SI/NO acerca de 13 cuestiones relacionadas con posibles cambios en varias áreas de actividad (comunicación, aficciones, relación social, etc.).

La prueba de los 7 minutos o *7 Minute Screen* (Solomon *et al.*, 1998), consiste en 4 tests que evalúan 4 de las áreas afectadas en la EA: memoria inmediata y diferida, fluencia verbal (número de animales nombrados en un minuto), capacidad visoespacial y visoconstructiva (una versión del test del reloj) y orientación en tiempo (test de orientación temporal de Benton). En el estudio original, sobre 60 pacientes con EA e igual número de controles sanos, la prueba mostró excelentes resultados en cuanto a fiabilidad, sensibilidad y especificidad. No obstante, son necesarios más estudios y en población general para poder evaluar estos datos.

El *Memory Impairment Screen* (Buschke *et al.*, 1999) es una prueba muy breve (4 minutos) de 4 ítems que valoran el recuerdo libre y con ayudas. Los autores proporcionan datos normativos tanto para su aplicación clínica como para propósitos de investigación.

El *Mini-Cog* (Borson *et al.*, 2000), es también un reciente instrumento que combina una tarea de memoria sencilla con el test del reloj. Su administración requiere unos tres minutos y parece tener una buena sensibilidad y especificidad (99% y 93%, respectivamente), pero al igual que en caso anterior son necesarios estudios poblacionales.

La *Minnesota Cognitive Acuity Screen* (MCAS) (Knopman *et al.*, 2000), es una batería de 9 tests breves adaptados para su administración telefónica (orientación, atención, recuerdo diferido, comprensión, repetición, nominación, cálculo, juicio y fluencia verbal). Requiere menos de 20 minutos, por lo que no puede considerarse un test breve *sensu stricto*, no obstante está entre éstos y las pruebas más extensas. Al igual que los tres instrumentos citados previamente son necesarios más estudios que repliquen sus buenos resultados predictivos.

El *Short and Sweet Screening Instrument* (SASSI) (Belle *et al.*, 2000), es una batería de unos 10 minutos de duración que contiene tres tests breves que evalúan el deterioro cognoscitivo: MMSE, un test de fluencia verbal de frutas y animales, y el test de orientación temporal. En realidad este instrumento, a pesar de su brevedad no puede considerarse como una prueba original, por lo que se cita aquí de forma meramente informativa.

1.5.2.2 Tests de evaluación cognoscitiva amplios o extensos

Se trata de instrumentos intermedios entre los que se han citado previamente y lo que es una batería neuropsicológica en su sentido más estricto – formadas por un conjunto concreto y determinado de tests neuropsicológicos –. No obstante, algunos autores incluyen este tipo de pruebas junto con las baterías neuropsicológicas, diferenciándolas como “baterías neuropsicológicas breves” (Peña-Casanova *et al.*, 1994; Peña-Casanova, 1995). Sin embargo, comparten con los tests cognoscitivos breves un modelo evaluativo similar, incluso algunos de ellas incluyen ítems similares a los de los tests breves o la totalidad de los mismos, como en el caso del *Cambridge Mental Disorders in the Elderly Examination* (CAMDEX) (Roth *et al.*, 1986) que incluye el MMSE de Folstein (1975), el *Abbreviated Mental Test* de Hodkinson (1972) y algunos ítems de la escala de demencia de Blessed (1968); además en su versión castellana (Llinás Reglá *et al.*, 1991) incluye el MEC de Lobo *et al.* (1979). A continuación se describen brevemente alguno de estos instrumentos.

La *Mattis Dementia Rating Scale* (MDRS) fue desarrollada por S. Mattis en 1976 para la valoración cognoscitiva general de los pacientes con trastornos neuropsiquiátricos. Suele requerir entre 20 y 30 minutos y los ítems están agrupados en cinco grupos que miden atención, iniciación y perseveración, construcción, conceptualización y memoria (Clarkin *et al.*, 1995). En un estudio previo de seguridad diagnóstica la sensibilidad fue del 62% para pacientes con demencia y del 36% para pacientes con daño cerebral focal. Existe una versión para hispano-parlantes (Arnold

et al., 1998), aunque no se encuentra validez en nuestro país. La puntuación también se ve afectada por la edad y el nivel educativo.

La *Extended Scale for Dementia (ESD)* (Hersch, 1979) fue desarrollada como extensión de la MDRS en un intento de mejorar su validez. Catorce de los veintitrés ítems fueron recogidos de la MDRS y el resto eran ítems de diferentes pruebas que habían demostrado previamente su validez.

El *Cambridge Mental Disorders in the Elderly Examination (CAMDEX)* (Roth *et al.*, 1986), como ya se ha comentado está adaptado a nuestro país (Linás Reglá *et al.*, 1991) y será comentado más ampliamente en el capítulo referido a población y métodos. Se trata de una entrevista clínica para el diagnóstico de demencia de unos 80 minutos de duración que incluye entre sus apartados una prueba de valoración cognitiva (*Cambridge Cognitive Examination o CAMCOG*) en la que se contiene el MMSE, y en la versión española el MEC.

Otro instrumento utilizado principalmente en los ensayos clínicos que han precedido a la introducción de los nuevos fármacos anticolinesterásicos para la Enfermedad de Alzheimer es la *Alzheimer's Disease Assessment Scale (ADAS)* con una primera versión (Rosen *et al.*, 1984) que fue posteriormente modificada (Mohs *et al.*, 1988), y que ha sido adaptada y validada en nuestro país (Manzano *et al.*, 1994; Peña-Casanova *et al.*, 1997b). Consta de 21 ítems en total, divididos en dos partes, un parte valora aspectos no cognitivos (depresión, cooperación, ideas delirantes, alucinaciones, deambulación, actividad motora, temblores, apetito) y la otra, denominada ADAS-cog, problemas cognitivos (memoria, ejecución de órdenes, praxis constructiva e ideatoria, orientación auto y alopsíquica y lenguaje).

1.5.2.3 Tests y baterías neuropsicológicas

El término neuropsicología es relativamente moderno y su origen no se remonta más allá de tres o cuatro décadas. Es probable que uno de los primeros en utilizar este concepto fuera William Osler en 1913, aunque su asentamiento definitivo en el contexto de las neurociencias probablemente se relacione con la difusión de la obra de Donald Hebb *La Organización del Comportamiento: una Teoría Neuropsicológica (The Organisation of Behaviour: A Neuropsychological Theory)* publicado en 1949 (David *et al.*, 1994). Merece la pena recordar que la neuropsicología clínica se inicia en el siglo XIX con el estudio de la localización cerebral de las funciones intelectuales superiores, los trabajos de Broca y Wernicke respecto a la correlación clínicopatológica entre afasia y lesiones en el hemisferio dominante, entre otros, y el interés finalmente por la psicología experimental y el desarrollo de técnicas de evaluación de déficits neurocomportamentales específicos (Levin *et al.*, 1997). Queda fuera del objetivo del presente trabajo realizar una revisión exhaustiva de las pruebas de valoración neuropsicológica con utilidad en la evaluación del deterioro cognoscitivo y las demencias. De todas formas y a modo de resumen merece la pena recordar la clasificación realizada por Peña-Casanova *et al.* (1994) recogida en las Tablas 1.36.1 y 1.36.2, en las que enumera por áreas funcionales algunas de las pruebas neuropsicológicas más utilizadas en este campo. Las referencias acerca del autor y año, citadas a continuación de cada prueba, no suponen necesariamente que se trate de la primera publicación de la misma. Además, debido a la comprensible dificultad para clasificar estas pruebas en el estado actual de

los conocimientos, es preciso aclarar que algunas podrían clasificarse en más de un apartado. Finalmente, se han intentado seleccionar los instrumentos más utilizados en la bibliografía y se han añadido otros que se han considerado pertinentes.

La evaluación neuropsicológica supone un “segundo nivel” en el proceso diagnóstico y estimativo de las demencias. Desde un punto de vista clínico, además de contribuir al diagnóstico, estos instrumentos intentan investigar – de una forma más precisa que los tests cognoscitivos citados previamente – el nivel de deterioro cognoscitivo, sus características y su evolución en el tiempo, a través de la evaluación estandarizada y bajo condiciones cuidadosamente controladas, de una amplia serie de procesos y funciones cognoscitivas (Lobo Satué *et al.*, 2000). Algunos de estos instrumentos poseen una amplia base teórica, como es el caso de la batería neuropsicológica de Luria-Nebraska (Boget *et al.*, 1988), y otros no, como en el caso de la batería de Halstead-Reitan, uno de los más ambiciosos intentos para realizar una batería exhaustiva de evaluación del daño cerebral, y cuyos componentes principales son utilizados con frecuencia de forma aislada (Lishman, 1997). Sin embargo, la mayor parte de estas baterías neuropsicológicas más clásicas no se han utilizado demasiado en el estudio de las demencias, en opinión de algunos autores debido a su excesivo coste y escasa adaptación a este tipo de pacientes (Peña-Casanova *et al.*, 1994). De todas formas, y respecto al resto de pruebas que se citarán a continuación, merece la pena recordar que existe un debate abierto acerca de la utilidad de la evaluación neuropsicológica en el diagnóstico de las demencias. Por ejemplo en 1996 el Subcomité de Terapéutica y Evaluación Tecnológica de la Academia Americana de Neurología en un informe acerca de los tests neuropsicológicos refería lo siguiente: *“La exploración neurológica y la neuroimagen están encaminados a proporcionar información acerca de la localización y son usualmente superiores a los tests neuropsicológicos en la localización de lesiones cerebrales focales. Ninguno de los tests neuropsicológicos ha demostrado tener una validez diagnóstica consistente. Algunos tests distinguen con seguridad entre dos o tres enfermedades cuando son evaluadas muestras de pacientes con estas enfermedades, pero no hay estudios que hayan mostrado que los tests neuropsicológicos posean un valor predictivo cuando son evaluados pacientes con una amplia variedad de trastornos... Los tests neuropsicológicos han demostrado tener una alta validez para distinguir entre rendimiento normal y anormal pero tienen muy poca capacidad para distinguir entre diferentes causas de deterioro del rendimiento”* (Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology., 1996).

En el estado actual de los conocimientos la evaluación neuropsicológica no es capaz de establecer por sí sola, de forma suficientemente válida y fiable, el diagnóstico y el diagnóstico diferencial de las demencias, pero el establecimiento de un perfil más detallado y preciso de los déficits cognoscitivos es de gran importancia en la clínica como herramienta de apoyo al diagnóstico y la realización de programas de rehabilitación individuales, entre otros aspectos. Algunos tests neuropsicológicos se han utilizado preferentemente para la detección del deterioro cognoscitivo como por ejemplo el *Face-Hand Test* (Fink *et al.*, 1952) – ya referido entre los tests breves, basado fundamentalmente en la discriminación de estímulos perceptivos aplicados de forma simultánea – o el Test del Reloj (Goodglass *et al.*, 1983). Este último, de forma muy resumida, es un instrumento compacto que abarca un amplio rango de funciones cognoscitivas, incluidas las funciones ejecutivas, y puede utilizarse de forma complementaria junto con el MMSE mejorando sustancialmente su utilidad en la

detección precoz del deterioro cognoscitivo asociado a la Enfermedad de Alzheimer (Ferrucci *et al.*, 1996;Manos, 1999;Shulman, 2000). Ha sido específicamente asociado a atrofas a nivel del núcleo caudado en los estudios de neuroimagen (Heinik *et al.*, 2000). Existen modelos de puntuación diferentes, aunque hay autores que refieren que la aplicación del test de forma aislada no parecen tan útil en el cribado de las demencias (Storey *et al.*, 2001); no obstante, estudios realizados en nuestro país muestran que con determinados criterios operativos puede tener un buen poder discriminativo en el caso de los estadíos iniciales de la EA (Cacho *et al.*, 1999). Otro test utilizado en la detección del deterioro cognoscitivo en hispanoparlantes es el *Fuld Object-Memory Evaluation* (Lowenstein *et al.*, 1995), que consiste en la detección de 10 objetos comunes en el hogar mediante el tacto y en una sencilla prueba de reconocimiento mnésico de los mismos. Parece tener una buena sensibilidad (0,95) y ser útil en individuos de bajo nivel educativo.

En nuestro medio algunos otros tests utilizados clásicamente en la clínica para determinar la posible existencia de un deterioro cognoscitivo han sido la Escala de Inteligencia de Weschler para Adultos (*Weschler Adult Intelligence Scale*, WAIS), el Test Gestáltico Visomotor de Bender, el Test de Retención Visual de Benton (TRVB), las Pruebas de Memoria de Rey, la Escala de Memoria de Weschler, el Test de Matrices Progresivas de Raven, el *Peabody Picture Vocabulary Test*, el *Token Test*, el Test de los Nombres de Boston (*Boston Naming Test*) o la Figura Compleja de Rey (Lobo Satué *et al.*, 2000).

En cuanto a las baterías neuropsicológicas, existe una prueba desarrollada en nuestro país por Peña-Casanova, denominada Test de Barcelona (TB), que consta de 42 apartados y 106 subtests divididos por áreas funcionales, cuyos resultados se expresan en percentiles, pudiendo así establecer un perfil clínico en el que se muestra el funcionamiento en las distintas áreas estudiadas (Peña-Casanova, J., 1995). La duración media de la prueba es de unas tres horas. Con la finalidad de establecer una aproximación clínica más práctica se ha desarrollado una versión abreviada (TBA) en la que se seleccionaron 25 apartados con 41 subtests, y que también ha sido normalizada y validada (Peña-Casanova *et al.*, 1997a;Peña-Casanova *et al.*, 1997b).

Entre otras, una batería neuropsicológica extensiva para el estudio de las demencias ha sido la propuesta por el *National Institute of Mental Health* de los EEUU, que incluye tests neuropsicológicos para la valoración de la inteligencia premórbida, atención, velocidad de procesamiento, memoria, abstracción, lenguaje, capacidades visoespaciales, constructivas, motoras y cuatro pruebas de evaluación neuropsiquiátrica, entre las que se incluye el MMSE, la Escala de Hamilton para la depresión, la Escala de ansiedad rasgo-estado y la *Diagnostic Interview Schedule* (DIS) (Peña-Casanova, 1995).

El *Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease* (CERAD) propuso otra serie de pruebas, en forma de una batería más simple y breve, para la detección y seguimiento de los pacientes con Enfermedad de Alzheimer, entre las que se incluían algunos tests neuropsicológicos específicos, el MMSE y la escala de demencia de Blessed, entre otros (Peña-Casanova *et al.*, 1994). Por último, es pertinente recordar que en función de los objetivos – clínico-diagnósticos, pronósticos, terapéuticos, de investigación, etc. – e hipótesis funcionales, pueden establecerse diferentes baterías neuropsicológicas, por medio de la selección de unos u otros tests, y que serán de utilidad para el estudio de determinados casos o grupos de casos.

1.5.2.4 Instrumentos de evaluación funcional y cuestionarios, escalas o entrevistas aplicadas a un informador.

Son instrumentos que pretenden valorar la repercusión del deterioro cognoscitivo sobre el comportamiento cotidiano del paciente. La recogida de la información suele realizarse a través de la observación directa del paciente o por parte de la familia o cuidador principal del mismo. Estas escalas o cuestionarios tienen utilidad tanto en la detección y diagnóstico del síndrome demencial – ya que uno de los criterios tanto del DSM-IV (American Psychiatric Association, 1995) como de la CIE-10 (Organización Mundial de la Salud, 1994) es la repercusión del deterioro cognoscitivo sobre el funcionamiento previo del paciente – como en el seguimiento evolutivo, gradación de la gravedad de la demencia y en los aspectos relacionados con la terapia y rehabilitación, ya que permiten objetivar las necesidades del paciente al respecto.

Las actividades de la vida diaria (AVD) constituyen el conjunto de comportamientos que la persona ejecuta todos los días o de forma casi cotidiana, para vivir de forma autónoma e integrada con su medio ambiente y poder cumplir con su vida de relación social (Baztán Cortés *et al.*, 1994). Clásicamente se divide a las AVD en función de su complejidad en actividades básicas de la vida diaria (ABVD) – que incluyen actividades de nivel más elemental como vestido, baño, aseo, uso del retrete, traslado sillón-cama, alimentación, continencia, movilidad, etc. – y actividades instrumentales de la vida diaria (AIVD) – que incluyen cuidado del hogar, preparación de comidas, uso de transporte y teléfono, autonomía para el uso de medicación o dinero, etc. – y actividades avanzadas de la vida diaria (AAVD), que incluyen una serie de actividades de control del medio físico y social, antes englobadas como instrumentales, que permiten al individuo desempeñar su rol social, mantener su salud mental y una adecuada calidad de vida (ejercicio, aficiones, viajes, participación en grupos sociales, etc.) (Baztán Cortés *et al.*, 1994).

Existe un cierto consenso acerca de las distintas ABVD. En relación con las AIVD en general, dado su mayor grado de complejidad, dependen más del entorno cultural del individuo y también se ven más afectadas por otras esferas de las que depende el estado de salud de la persona, tales como el estado afectivo, cognoscitivo o entorno social (Baztán Cortés *et al.*, 1994; Peña-Casanova, 1995). Además, las AAVD, al incluir un concepto sin una definición comúnmente aceptada como el de calidad de vida (Bobes *et al.*, 1993), entre otros aspectos, entrañan aún mayor dificultad de evaluación. Existen numerosos instrumentos de evaluación funcional, algunos de los cuales se enumeran a continuación. Entre las escalas de ABVD se incluyen entre otras el *índice de Katz* (Katz *et al.*, 1963), el *Índice de Barthel* (Mahoney *et al.*, 1965) o la *Escala de Incapacidad Física de la Cruz Roja* (Guillén Llera *et al.*, 1972) (Tabla 1.37). Respecto a las escalas para la evaluación de las AIVD se suelen citar la *escala de Lawton y Brody* (Lawton *et al.*, 1969), la *Older Americans Resources and Services (OARS)* (Duke University Center for the Study of Ageing and Human Development., 1978), o la *Functional Activities Questionnaire (FAQ)* (Pfeffer *et al.*, 1982) (Tabla 1.38). La evaluación de las AAVD, como ya se comentó puede realizarse por distintos instrumentos de forma indirecta (Demers *et al.*, 2000), aunque han sido desarrolladas escalas específicas en este ámbito como la *Functional Health Scale* (Rosow *et al.*, 1966), entre otras.

Finalmente, existen también escalas multidimensionales que evalúan, entre otros aspectos, diferentes facetas de las AVD, como la *Escala de Demencia de Blessed* (Blessed *et al.*, 1968), el *OARS* ya comentado, la *Sandoz Clinical Assessment Geriatric* (SCAG) (Shader *et al.*, 1974), la *Bristol Activities of Daily Living Scale* (Bucks *et al.*, 1996), etc. Algunos de los cuestionarios, escalas o entrevistas aplicados a un informador, a través de la evaluación del cambio en la capacidad funcional del paciente, permiten su utilización con éxito en el caso de la detección del deterioro cognoscitivo y las demencias del anciano. A pesar de no ser tests, sino cuestionarios o escalas, su objeto puede ser también el cribado o screening. Algunos de los instrumentos de este tipo más utilizados son:

La Escala de Demencia de Blessed (*Blessed Dementia Scale* o *Dementia Rating Scale – DRS –*) (Roth *et al.*, 1966; Blessed *et al.*, 1968), también llamada subescala de valoración funcional, fue diseñada y utilizada por Blessed *et al.* para establecer una correlación anatomopatológica y funcional entre la escala y el número de placas seniles en pacientes con demencia. Los autores utilizaron en el mismo estudio el Test de Información-Memoria-Concentración (IMCT) o subescala cognoscitiva, que ha sido ya comentado previamente (Tabla 1.32). La escala funcional (Tabla 1.31) consta de 22 ítems divididos en tres apartados que reflejan los cambios en los últimos 6 meses en la ejecución de las actividades de la vida diaria (8 ítems), de los hábitos (3 ítems) y personalidad, intereses y comportamientos (11 ítems) (Blessed *et al.*, 1988). La puntuación oscila entre 0 (ninguna discapacidad) y 28 (discapacidad grave). Además de instrumento de posible detección del deterioro cognoscitivo puede utilizarse para evaluar el grado de gravedad, el control evolutivo o la respuesta terapéutica. Estudios internacionales ponen de manifiesto que la fiabilidad interobservador es baja (Cole, 1990), aunque muestra una buena correlación con el MMSE (0,5) (Stern *et al.*, 1990). En nuestro país se ha estudiado su validez predictiva en dos poblaciones de 65 o más años: un grupo de pacientes con hospitalización de larga estancia y una muestra aleatoria de la población general (Hernández Fleta, 1991). Utilizando un punto de corte 3/4 se obtiene una sensibilidad del 100% y una especificidad del 58%, con un 22% de mal clasificados. Con un punto de corte 5/6 la sensibilidad es del 93% y la especificidad del 60%, con un 28% de mal clasificados. La correlación con el MEC es de 0,52 en la población hospitalizada, de 0,92 en el grupo comunitario y de 0,72 para el conjunto.

El “Test o cuestionario del informador” o *Informant Questionnaire on Cognitive Decline in the Elderly* (IQCODE) (Jorm *et al.*, 1988) evalúa el declive cognoscitivo a través de la entrevista con un informador. Tiene 26 ítems, aunque existen versiones abreviadas, de 16 (Jorm *et al.*, 2000) y de 17 ítems, esta última validada en nuestro país y denominada SS-IQCODE (Morales *et al.*, 1995) (Tabla 1.39). El cuestionario muestra una excelente validez frente al MMSE para el cribado de la demencia tanto en el idioma original como en castellano, y no parece estar afectado por variables de confusión tales como edad, sexo o nivel educativo (Jorm *et al.*, 1991; Morales *et al.*, 1995; Del-Ser *et al.*, 1997; Jorm *et al.*, 2000). De todos modos, al estar basado en los datos proporcionados por un informador, está sujeto a factores que pueden infra o sobreestimar el deterioro cognoscitivo. La aplicación junto con el MMSE puede incrementar la probabilidad postprueba considerablemente, y en casos de concordancia entre ambos, el diagnóstico puede establecerse casi de forma definitiva (Del-Ser *et al.*, 1997). Utilizando conjuntamente ambos instrumentos proporcionan

mayor información que por separado, mejorando así su utilidad tanto para fines de cribado como de diagnóstico (Mackinnon *et al.*, 1998).

El *Geriatric Evaluation of Relative's Rating Instrument* (GERRI) (Schwartz, 1983; Schwartz, 1988) es otra prueba que a través de la entrevista con un informador evalúa los cambios en el comportamiento y en la capacidad funcional del anciano en las últimas dos semanas. Consta de 49 ítems que valoran el cambio en las funciones cognoscitivas, funcionamiento social y síntomas depresivos. Ha sido adaptado a nuestro idioma mostrando una buena consistencia interna y fiabilidad (Soler *et al.*, 2002), aunque no existen datos suficientes de su utilidad como instrumento de cribado. Ha sido incluido por el grupo NORMACODEM para su normalización en nuestro país (Peña-Casanova *et al.*, 1997a).

La *Interview for Deterioration of Daily Living in Dementia* (IDDD) ha sido adaptada y validada en nuestro país (S-IDDD). Contiene un apartado de valoración del las ABVD y otro de las AIVD; este último justifica su utilidad como instrumento de detección del declive funcional asociado a la precozmente a la demencia. La versión española tiene una excelente consistencia interna y una buena fiabilidad (Bohm *et al.*, 1998).

1.5.2.5 Escalas comportamentales o de valoración de las alteraciones “conductuales”

Aunque los términos más utilizados en la bibliografía internacional suelen ser los de “alteraciones” o “cambios conductuales”, en realidad se suelen incluir un amplio abanico de síntomas y signos, que son al fin y al cabo problemas psicopatológicos diversos y otros trastornos del comportamiento derivados, en la mayor parte de las ocasiones, de los problemas de deterioro cognoscitivo, fisiológico y problemas psiquiátricos que presentan los pacientes con demencia, que provocan una gran carga en los cuidadores y ensombrecen en sobremanera el pronóstico. Se estima que un 90% de los pacientes con demencia presentarán en algún momento de su evolución problemas psicopatológicos (Tariot *et al.*, 1995) y, aunque como se refería con anterioridad han perdido relevancia en las clasificaciones diagnósticas al uso a favor de los síntomas cognoscitivos y las alteraciones funcionales (Berrios, 1989), su prevalencia e intensidad están en relación directa con la gravedad del proceso demencial y son de gran utilidad para establecer el pronóstico a corto plazo, valorar el impacto potencial del trastorno en la familia o cuidadores y pertrechar las intervenciones necesarias sobre el medio (Baztán Cortés *et al.*, 1994). Entre los instrumentos para la evaluación de las alteraciones psicopatológicas y del comportamiento en las demencias no se mencionarán aquellos que evalúan problemas psiquiátricos específicos en el anciano en este sentido, como los trastornos depresivos, de ansiedad, del sueño, etc., pero sí merece la pena citar algunas escalas generales de evaluación de este tipo de trastornos psicopatológicos (o neuropsiquiátricos según algunos autores (Cummings, 1997)) utilizadas en las demencias. Por ejemplo la *Escala de Demencia de Blessed* (Blessed *et al.*, 1968), además de valorar las AVD también valora cambios en hábitos, personalidad o comportamiento. La *Clifton Assessment Procedure for Elderly* (CAPE), desarrollada por Pattie y Gilleard en 1979 (Marcos Bars *et al.*, 1994), consta de dos subescalas, una de las cuales evalúa el comportamiento (*Behaviour Rating Scale: BRS*) y es una

versión inglesa de la *Stockton Geriatric Rating Scale* (Meer *et al.*, 1966). También otras escalas que valoran diferentes dimensiones en las demencias poseen apartados para la evaluación de este tipo de problemas, como por ejemplo la SCAG (Shader *et al.*, 1974), ya citada, que posee en su mayor parte una base psicopatológica, además de evaluar AVD y en menor medida funciones cognoscitivas. También la *Alzheimer's Disease Assessment Scale* (ADAS) (Rosen *et al.*, 1984) – muy utilizada hoy en día en los ensayos clínicos de los nuevos fármacos antidemenciales – incluye una subescala cognitiva (ADAS-cog) y otra comportamental. La *Columbia University Scale for Psychopathology in Alzheimer's Disease* (CUSPAD) (Devanand *et al.*, 1992), como su nombre indica evalúa solamente algunos problemas psicopatológicos y del comportamiento en la Enfermedad de Alzheimer, al igual que ocurre con el *Neuropsychiatric Inventory* (NPI) (Cummings *et al.*, 1994). Este último es un instrumento breve (10 minutos) que valora en el último mes la presencia de psicopatología característica del anciano con deterioro cognoscitivo, tanto en términos de gravedad como de frecuencia. El Consorcio para el Establecimiento de un Registro de la Enfermedad de Alzheimer (*Consortium to Establish A Registry for Alzheimer's Disease*, CERAD) ha elaborado a partir de la BEHAVE-AD (Reisberg *et al.*, 1987) – uno de los instrumentos más utilizados en este ámbito, con un tiempo de aplicación de unos 20 minutos (Cummings *et al.*, 1994) – la CUSPAD y la escala de Cornell para la depresión en la demencia, la *Behavior Rating Scale for Dementia* (BRSD) (Tariot *et al.*, 1995), al no reunir ninguno de los instrumentos existentes los requerimientos del grupo de estudio según los autores. La versión original constaba de 51 ítems, pero existen versiones cortas de 48, 46 y 17 ítems. Finalmente, también se han utilizado otras escalas psicopatológicas psiquiátricas generales en las demencias tales como la *Brief Psychiatric Rating Scale* (BPRS) (Overall *et al.*, 1962) o la *Comprehensive Psychopathological Rating Scale* (CPRS) (Bucht *et al.*, 1983).

1.5.2.6 Escalas de gradación de las demencias

Este objetivo, es decir el estadiaje o gradación de las demencias – cuestión importante de cara al pronóstico, evolución y procedimientos terapéuticos – puede realizarse desde diferentes perspectivas. Por ejemplo, a través del estudio evolutivo del deterioro cognoscitivo por medio de la repetición de los tests pertinentes o por las posibles clasificaciones establecidas por éstos; por medio de las escalas de evaluación funcional ya comentadas; a través de instrumentos de valoración de los problemas psicopatológicos y comportamentales o por medio de los criterios establecidos por parte de las clasificaciones diagnósticas al uso como la CIE-10 (Organización Mundial de la Salud, 1994), etc. No obstante, en el caso de la demencia de Alzheimer, se han desarrollado algunos instrumentos específicos para este fin. De todos ellos los más empleados y conocidos son:

La *Clinical Dementia Rating* (CDR) propuso inicialmente cinco estadios de deterioro (Hughes *et al.*, 1982) (Tabla 1.40) y posteriormente se añadieron dos más (Berg., 1988), aunque son los primeros los que se utilizan en la práctica habitual: normal (0); demencia cuestionable (0,5); demencia leve (1); demencia moderada (2); demencia grave (3); demencia profunda (4) y demencia terminal (5). Para ello se obtiene información a través de una entrevista con el paciente y un cuidador, acerca de seis áreas diferentes: memoria, orientación, juicio y solución de problemas, actividades sociales, asuntos domésticos y aficiones, y autocuidado personal. La gradación se obtiene mediante un algoritmo y no por la suma directa de las

puntuaciones. La fiabilidad interobservador es alta con porcentajes de acuerdo del 80% (Cohen-Mansfield *et al.*, 1996). Es probablemente la escala de gradación de la demencia más utilizada.

La *Global Deterioration Scale (GDS)* propone siete estadios de gravedad que valoran la capacidad cognoscitiva y funcional en el envejecimiento normal, el deterioro de la memoria relacionado con la edad y la demencia degenerativa primaria (Reisberg *et al.*, 1982). Las puntuaciones van desde 1 o normal y sin deterioro, a 7 o deterioro cognoscitivo muy grave. Utiliza descripciones de cada estadio que cubren varios dominios de capacidad funcionamiento. Valora cambios en la memoria (a corto plazo, reciente y remota), concentración, AIVD, afecto, cambios emocionales y en la personalidad, ABVD y orientación. La puntuación se obtiene en base a la entrevista con el paciente y el cuidador.

La *Functional Assessment Staging (FAST)* (Reisberg, 1988) es básicamente, y como su nombre indica, una escala de gradación funcional. Consta de 16 estadios y subestadios. Los estadios descritos reflejan de modo inverso el proceso en que las capacidades funcionales son adquiridas en el desarrollo humano. Ha sido incluida por el grupo NORMACODEM para su normalización en nuestro país junto con la CDR y la GDS (Peña-Casanova *et al.*, 1997a).

Existen otros instrumentos globales para la gradación de las demencias que han alcanzado menor difusión y han sido objeto de menor estudio tales como la *Six Clinical Phases of Cognitive Decline* de Overall *et al.*, la *Hierarchic Dementia Scale* o la *Functional Capacity Scale* de Pfeffer *et al.*, que son descritas en revisiones acerca del tema (Cohen-Mansfield *et al.*, 1996).

1.5.2.7 Entrevistas diagnósticas estructuradas

En general, y de forma resumida, los problemas tradicionalmente ligados a la fiabilidad del diagnóstico clínico en psiquiatría, con esquemas conceptuales y nosológicos diversos y procesos, secuencias y procedimientos de recogida de información variables llevaron a toda una larga serie de esfuerzos para elaborar tanto criterios diagnósticos operativos – desde los primeros Criterios de Feighner en 1972, los RDC de Spitzer en 1987, hasta los sistemas DSM y CIE – como instrumentos de entrevista psiquiátrica con un grado menor o mayor de estructuración. Como precedentes cabe citar el *Mental Status Schedule* de Spitzer *et al.* en 1964 o el *Present State Examination (PSE)* iniciado por Wing *et al.* en 1967 y con sucesivas revisiones (Copeland *et al.*, 1976) Otros ejemplos de entrevistas psiquiátricas de estos tipos son: la *Clinical Interview Schedule*, diseñada para ser utilizada en poblaciones generales y pacientes con problemas médicos (Goldberg *et al.*, 1970); la *Diagnostic Interview Schedule (DIS)* (Robins *et al.*, 1981), creada para ser utilizada en el *Epidemiologic Catchment Area (ECA)* – uno de los estudios epidemiológicos de morbilidad psiquiátrica de referencia realizados en población general – por entrevistadores sin conocimientos psiquiátricos (Tohen *et al.*, 2000); la *Composite International Diagnostic Interview (CIDI)* (Robins *et al.*, 1988), desarrollada en colaboración con la OMS, y cuya versión modificada fue utilizada en el otro gran estudio clásico de morbilidad psiquiátrica en población general, el *National Comorbidity Survey (NCS)* (Tohen *et al.*, 2000), o el sistema SCAN (*Schedules for Clinical Assessment in Neuropsychiatry* (Organización Mundial de la Salud, 1993)), que

dispone también de una versión informatizada y de un programa informático (CATEGO-5) para realizar un diagnóstico según criterios CIE-10 (Organización Mundial de la Salud, 1994) y DSM-III-R (American Psychiatric Association, 1992). En el contexto específico de la Psicogeríatría y Gerontopsiquiatría la primera entrevista psiquiátrica diagnóstica desarrollada para el grupo de población anciana fue la *Geriatric Mental State Schedule (GMS)* (Copeland *et al.*, 1976), a partir de la 8ª edición del PSE y con aproximadamente 200 ítems del *Present Status Schedule (PSS)* desarrollado también por Spitzer *et al.*, junto con nuevos ítems referidos a síntomas de tipo orgánico y comportamiento cognitivo. Posteriormente el mismo grupo elaboró un sistema computarizado de diagnóstico en conjunción con la entrevista y que denominaron AGE CAT (*Automated Geriatric Examination for Computer Assisted Taxonomy*) (Copeland *et al.*, 1986). Tras su creación la GMS fue modificada para ser aplicada en el ámbito comunitario. Se desarrollaron dos versiones cortas, la GMS6 y la GMSA – versión incluida en una entrevista más extensa con cerca de 1500 ítems, la entrevista CARE (*Comprehensive Assessment and Referral Evaluation*) y que exige entre una y media y dos horas para su administración – esta última con una buena fiabilidad (Copeland *et al.*, 1986), y que cubre 30 dimensiones psicopatológicas; en concreto las secciones orgánicas son: orientación, memoria, concentración y varios ítems comportamentales a lo largo de la entrevista y en la sección final observacional. La GMS completa necesita unos 30-45 minutos para su administración y la versión corta comunitaria (GMSA) unos 15-20 minutos (Copeland *et al.*, 1988). El paquete GMS-AGECAT ha sido traducido a varios idiomas, entre ellos el castellano, en el contexto del estudio Zaragoza, un estudio epidemiológico comunitario en dos fases incluido en proyecto EURODEM, en el que también se empleó como instrumento de cribaje o screening el Mini-Examen Cognoscitivo (MEC) (Lobo *et al.*, 1979). En este estudio la fiabilidad test-retest de las secciones cognitivas de la GMS – con una media de dos meses entre las evaluaciones realizadas en la fase I y II – fue aceptable, con un coeficiente de acuerdo kappa medio de 0,71 en la distinción caso/no caso, y ligeramente mayor (kappa = 0,80) en el caso de demencia/no demencia. Los resultados de la fiabilidad test-retest del AGE CAT fueron inferiores (kappa medio para la distinción caso/no caso de 0,59). En cuanto a los indicadores de validez – utilizando como *gold standard* el diagnóstico clínico según DSM-III-R – la sensibilidad de la GMS para la identificación de caso/no caso fue del 98,4%, la especificidad del 76,5%, el valor predictivo positivo 73,2% y el valor predictivo negativo 98,7%. En el caso del AGE CAT los resultados globales para la distinción caso/no caso fueron superiores, mejorando la especificidad (89,3%) y con una sensibilidad del 90,6%, al ser utilizados los datos recogidos en la fase II frente al diagnóstico clínico realizado por los mismos psiquiatras. En la distinción demencia/no demencia el AGE CAT mostró una mejor especificidad (94,3%) y una aceptable sensibilidad (86,4%) (Saz *et al.*, 1996).

Otra entrevista estandarizada que permite el diagnóstico clínico de los tipos de demencia más habituales y que incluye también, además de la del propio paciente, la información recogida de un familiar o cuidador es el *Cambridge Mental Disorders in the Elderly Examination (CAMDEX)* (Roth *et al.*, 1986), como ya se ha referido previamente está adaptado a nuestro país (Llinás Reglá *et al.*, 1991), y cuyo contenido será expuesto en el apartado correspondiente a la metodología. Su aplicación completa requiere unos 80 minutos (60 minutos la entrevista con el paciente y 20 minutos con el informador). La información recogida permite realizar el diagnóstico a través de unos criterios operativos, aunque también se pueden utilizar criterios DSM-III-R y CIE-10. Incluye una escala de cuatro puntos para la valoración de la intensidad

de la demencia, e incorpora la escala de demencia de Blessed, el Mini Mental State Examination (MMSE), el test abreviado de Información Memoria y Concentración, y el examen cognoscitivo CAMCOG. En la versión española se incluye también el Mini-Examen Cognoscitivo (MEC). La validación de la versión española se llevó a cabo en un grupo de pacientes neurológicos valorados de forma independiente por un neurólogo y un psiquiatra, de los cuales se seleccionaron 15 sujetos con demencia según criterios DSM-III-R y CIE-10 de forma simultánea, 15 con depresión y 15 sin los diagnósticos anteriores, utilizados como controles. La edad media de los pacientes con demencia fue de 67,7 años (DT 9,7), de depresión 66,3 (DT 9,9) y del grupo control de 68,5 (DT 5,8). Los autores no aportan datos acerca del nivel cultural de los participantes ni de otras variables sociodemográficas excepto el sexo, aunque parece ser que las puntuaciones de la batería cognitiva empleada en la entrevista (CAMCOG), al igual que otros tests, se ve afectada por factores socioculturales y problemas auditivos y visuales (Blessed *et al.*, 1991). En el caso de diagnósticos DSM-III-R, el CAMDEX clasificó correctamente al 60% de las demencias, 87% de los problemas depresivos y al 80% de los controles. La concordancia global entre el diagnóstico clínico y el realizado por la prueba fue de 0,63 y ligeramente inferior en el caso de las demencias ($\kappa = 0,60$). El diagnóstico CIE-10 a través del CAMDEX mejoró el porcentaje de los correctamente clasificados (73% de las demencias, 100% de las depresiones y 80% de los controles) y el κ global fue también mejor (0,76), pero también inferior en el caso aislado de las demencias (0,74) (Llinás Reglá *et al.*, 1991).

Finalmente, otra entrevista estructurada que utiliza criterios diagnósticos operativos, según DSM-III-R y CIE-10, es la *Structured Interview for the diagnosis of Dementias of the Alzheimer type and Multi-infarct dementia and dementias of other aetiology (SIDAM)* (Zaudig *et al.*, 1991), también traducida y adaptada a nuestro idioma (Morinigo *et al.*, 1990). Es más breve que las anteriores (28 minutos) y contiene los ítems del MMSE y otros tests cognoscitivos. La fiabilidad test-retest con un intervalo medio de 26 horas, sobre un grupo de individuos – 16 de ellos con demencia – con edades comprendidas entre los 61-90 años y al menos 8 años de educación escolar (excepto 2), fue aceptable en el nivel diagnóstico (en el caso del diagnóstico CIE-10 el índice κ fue de 0,73 para la demencia de Alzheimer; 0,64 para la vascular y 0,85 para la no especificada; en el diagnóstico DSM-III-R fueron de 0,82; 0,64 y 0,64 respectivamente); en el nivel de criterios diagnósticos la fiabilidad test-retest osciló entre un índice κ de 0,57 a 0,95 en el caso de los de la CIE-10 y de 0,79-0,87 en los del DSM-III-R (Zaudig *et al.*, 1991).

Para finalizar esta breve exposición de instrumentos de valoración del deterioro cognoscitivo y las demencias del anciano, merece la pena recordar que no sólo los referidos en el primer grupo, denominado aquí como “Tests de evaluación cognoscitiva breves o pruebas de detección o cribado (screening)”, pueden ser utilizados como instrumentos de cribado o detección precoz de estos procesos. Por ejemplo, en una revisión basada en niveles de pruebas o evidencias realizada por un grupo de trabajo de la Academia Americana de Neurología (Petersen *et al.*, 2001), en la que se seleccionaron estudios en todos los idiomas que aparecían en las principales bases de datos de bibliografía médica actuales, se concluía que las pruebas generales y breves de detección son útiles en poblaciones con elevada prevalencia de deterioro cognoscitivo, ya sea debido a una edad avanzada o a la presencia de problemas mnésicos. Otros instrumentos breves, que exploran aspectos más concretos del deterioro cognoscitivo, como el test del reloj, pueden de forma opcional utilizarse como

pruebas de cribado. Las baterías neuropsicológicas revisadas en el trabajo, son útiles para identificar pacientes con demencia, sobre todo en poblaciones de mayor riesgo. Por último, también las entrevistas basadas en los datos proporcionados por un informador pueden utilizarse eficazmente en la detección del deterioro cognoscitivo, particularmente en casos de mayor riesgo de demencia. No obstante, el MMSE, a pesar de sus limitaciones, es el instrumento más utilizado y estudiado en estos casos. A continuación se resumen sus características generales. Sus propiedades psicométricas serán revisadas más ampliamente en el capítulo de análisis y discusión de resultados.

1.5.2.8 El Mini-Mental State Examination (MMSE) y el Mini-Examen Cognoscitivo (MEC)

1.5.2.8.1 Descripción general y desarrollo del MMSE y el MEC.

A pesar de opiniones dispares entre los clínicos respecto a la equivalencia del MMSE y el MEC (Gimenez-Roldan *et al.*, 1997), consideramos que este último es una versión del primero adaptada a la realidad cultural y sociodemográfica de nuestro país. Por este motivo la historia de ambos corre paralela, y para su comprensión es necesario acudir a las fuentes del instrumento original.

La historia del MMSE se inicia de forma oficial en 1975 con la publicación por Folstein, Folstein y McHugh de un influyente artículo en el *Journal Psychiatry Research* (Folstein *et al.*, 1975). Aunque el nombre más popular sería el de Mini-Mental State Examination (literalmente la traducción sería "examen del estado Mini-Mental" (Gimenez-Roldan *et al.*, 1997)), Folstein lo denominó "*Mini-Mental State. Un método práctico para la gradación del estado cognitivo de los pacientes por parte del clínico*"; y justificó el vocablo "mini" al centrarse únicamente en los aspectos cognitivos de las funciones mentales y excluir otras áreas tales como la exploración de la afectividad, sensopercepción o curso y contenido del pensamiento, por ejemplo. Los autores justificaban la pertinencia del instrumento por la excesiva longitud de las baterías de tests existentes y que los pacientes ancianos con demencia o delirium cooperaban bien sólo durante cortos períodos de tiempo.

Muchos de los ítems del MMSE fueron elegidos a partir de algunas de las pruebas clásicas utilizadas en la clínica habitual para evaluar el estado mental, cuyo pionero en los EEUU fue Adolph Meyer, y cuya validez y limitaciones no estaba adecuadamente establecida (Feher *et al.*, 1992). El propio M. Folstein explica que los ítems derivaban de exploraciones descritas en algunos libros de texto como el de Mayer-Gross, Slater y Roth y Post; y que de los muchos posibles ítems "*yo seleccioné aquellos que pudiera recordar y aplicar sin ningún equipamiento adicional en la cabecera del paciente*" (Folstein, 1998).

En esta primera publicación la prueba, que consta de 11 ítems, fue dividida por los autores en dos secciones, la primera que requiere sólo respuestas verbales y cubre orientación, memoria y atención; y la segunda que evalúa la capacidad de nominación, comprensión de órdenes verbales y escritas, escritura y copia de un polígono complejo similar a la figura Bender-Gestalt. En el apéndice del artículo se

describía el test agrupando los ítems en los siguientes: dos ítems de orientación en tiempo y espacio, respectivamente (puntuación máxima de 5 puntos cada uno), un ítem de registro o memoria inmediata (puntuación máxima de 3 puntos), otro ítem de atención y cálculo (series de setes), con la posibilidad alternativa de utilizar el deletreo de la palabra “*world*” al revés (máximo 5 puntos), un ítem de “recuerdo” o memoria a corto plazo (máximo 3 puntos), cinco ítems para la valoración del lenguaje (nominación – dos puntos máximo – repetición de una frase – un punto máximo – seguimiento de una orden compleja – tres puntos máximo – lectura – un punto máximo – y escritura – un punto máximo –), y finalmente un ítem de copia de la figura referida (un punto máximo). También se proporcionaban algunas instrucciones sencillas para la realización y valoración de las distintas partes del test (Folstein *et al.*, 1975). Además, los autores valoraban su fiabilidad test-retest e interexaminador, la validez discriminante – comparando las puntuaciones en pacientes con demencia, pacientes deprimidos con problemas cognoscitivos, pacientes deprimidos sin complicaciones e individuos normales – y la validez concurrente frente a la escala de inteligencia de Wechsler para Adultos (WAIS) en una serie de 132 pacientes, la mayoría de ellos ancianos, y en otra serie de 137 pacientes psiquiátricos que ingresaron de forma consecutiva en el hospital. La fiabilidad test-retest a las 24 horas, en 22 pacientes depresivos con una edad media de 41,2 años, mediante el coeficiente de correlación fue de 0,89, sin diferencias significativas entre las puntuaciones de ambas administraciones, utilizando la prueba de Wilcoxon. En otros 23 pacientes clínicamente estables y una edad media de 74,1 años, con demencia, depresión o esquizofrenia, y deterioro cognoscitivo, la correlación entre dos administraciones de la prueba en el período de 28 días tampoco mostró diferencias significativas, y la correlación fue de 0,99 (Folstein *et al.*, 1975). En el análisis de la validez concurrente del MMSE con el WAIS, se obtuvo una correlación con el CI verbal de 0,78 y de 0,66 con el CI manipulativo.

El MMSE no fue la primera prueba diseñada para este propósito. Por ejemplo, Kenneth Lifshitz en 1960 publicó un test cognoscitivo breve, de 10-15 minutos para su aplicación, que denominó *Mental Status Check List*, e incluía también ítems de orientación, sustracciones desde 100 de tres en tres y siete en siete, de información general, identificación de objetos, abstracciones y lenguaje escrito (Lifshitz, 1960). También otros instrumentos que ya han sido referidos se desarrollaron antes que el MMSE. No obstante, un trabajo fundamental que probablemente convenció a clínicos e investigadores de la utilidad de estos instrumentos breves de medida en las demencias “orgánicas”, fue el realizado por Roth, Tomlinson y Blessed, cuyos resultados preliminares sobre 37 pacientes fueron publicados en *Nature* en 1966 (Roth *et al.*, 1966), y más tarde sobre una muestra más amplia de 60 pacientes en el *British Journal of Psychiatry* en 1968 (Blessed *et al.*, 1968). En este trabajo los autores demostraron una correlación significativa entre el número de placas seniles en el estudio anatomopatológico y dos pruebas breves para la cuantificación del “grado de deterioro intelectual y de la personalidad” en pacientes con demencia. La primera de las pruebas – la escala de demencia de Blessed (Tabla 1.31) – se basaba en una serie de ítems para determinar la competencia del paciente en diversas actividades de la vida personal, doméstica y social, y constituye un precedente de las escalas funcionales utilizadas en la evaluación de los pacientes con demencias. El segundo instrumento de medida – el Test de Información-Memoria-Concentración (Tabla 1.32) – valoraba el funcionamiento del paciente en una serie de sencillos tests que

evaluaban la orientación, memoria remota, reciente y concentración (Blessed *et al.*, 1968).

A modo de ejemplo, y para dar una idea general de la popularidad que, de forma progresiva, fue adquiriendo el MMSE, se realizó una búsqueda en el MEDLINE por quinquenios utilizando como descriptores los términos “*Mini-Mental State*” o *MMSE*, obteniendo el número de publicaciones que citaban, utilizaban, describían o valoraban el test. Entre los años 1976-1980 aparecen únicamente 4 publicaciones, tres de las cuales pertenecen al grupo de Folstein y una realizada por Tsai y Tsuang en la que comparaban la correlación de las puntuaciones del MMSE con los hallazgos de la tomografía axial computarizada (TAC) (Tsai *et al.*, 1979). A partir de este momento el incremento es exponencial: 23 artículos en el período 1981-85; 249 entre 1986-1990; 663 entre 1991-95, 1336 entre 1996-2000 y 1046 entre 2001 y noviembre de 2003. No en vano hace más de una década Conde López *et al.* (1990a) incluían al MMSE entre uno de los hitos históricos de la neurobiología clínica y la psiquiatría actual.

Prueba de ello es que el MMSE ha sido traducido y validado en una amplia variedad de lenguas y países (Katzman *et al.*, 1988; Salmon *et al.*, 1989; Gagnon *et al.*, 1990; Lopez Pousa *et al.*, 1990; Ylikoski *et al.*, 1992; Fratiglioni *et al.*, 1993; Tolosa *et al.*, 1987; Taussig *et al.*, 1996; Shaji *et al.*, 1996; Black *et al.*, 1999; Rosselli *et al.*, 2000); forma parte de la *Diagnostic Interview Schedule* (DIS) utilizada en uno de los principales estudios epidemiológicos psiquiátricos llevados a cabo en la población general, el *Epidemiologic Catchment Area Study* (ECA); ha sido uno de los tests recomendados por el *National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke and the Alzheimer's Disease and Related Disorders Association* (NINCDS-ADRDA) (Tombaugh *et al.*, 1992); y ha sido incorporado a varias entrevistas estandarizadas y baterías para la evaluación del deterioro cognoscitivo y la demencia, como el *Cambridge Mental Disorders of the Elderly Examination* (CAMDEX) (Roth *et al.*, 1986), así como en su versión española que también incluye el Miniexamen Cognoscitivo (MEC) (Lopez Pousa *et al.*, 1990); la *Structured Interview for the diagnosis of Dementia of Alzheimer type, Multi-infarct dementia and dementias of other aetiology* (SIDAM) (Zaudig *et al.*, 1991), o como una de las pruebas incluidas en la batería de evaluación neuropsicológica utilizada en el *Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease* (CERAD) (Morris *et al.*, 1989).

Poco después de la aparición del Mini-Mental State Examination (MMSE), Lobo *et al.* publicaron dos influyentes artículos en los que presentaban la validación de la primera versión adaptada del MMSE a nuestro medio y que nombraron como Mini-Examen Cognoscitivo (MEC) (Lobo *et al.*, 1979; Lobo *et al.*, 1980). Según los autores, después de una amplia experiencia de dos años con distintas versiones del MMSE, aplicando el instrumento a cerca de un millar de pacientes en el Servicio de Psiquiatría del Hospital Universitario de Zaragoza, pudieron comprobar que la capacidad discriminativa del test se resentía al ser aplicado en esta población con bajo nivel educativo, probablemente similar al resto del territorio nacional (Lobo *et al.*, 1979). Por este motivo, preservando los ítems fundamentales, modificaron algunos de los que apenas tenían valor discriminativo, adaptándolos a nuestra realidad cultural (el ítem de cálculo pasó a ser de restas de 3 desde 30, eliminaron la posibilidad del deletreo de la palabra mundo al revés y modificaron la frase a repetir por un equivalente en su forma a la original). y añadieron dos ítems con mayor valor en este sentido, como el ítem de dígitos en orden inverso y el de semejanzas. Conservaron básicamente los mismos apartados del MMSE (orientación, fijación, concentración y cálculo, memoria y

lenguaje y construcción) e incluyeron el ítem de dígitos junto con las series de 3 en el apartado concentración y cálculo, y el de semejanzas en el de lenguaje y construcción. En los dos trabajos preliminares citados se obtuvieron unos coeficientes de fiabilidad test-retest similares a los obtenidos por el grupo de Folstein (0,87 en pacientes médicos y psiquiátricos ambulatorios, y 0,93 en pacientes psiquiátricos hospitalizados). El coeficiente de correlación con el WAIS, en pacientes médicos fue de 0,87 (CIV 0,77 y CIM 0,89), y de 0,80 (CIV 0,75 y CIM 0,82) y de 0,82 (CIV 0,83 y CIM 0,62) en pacientes psiquiátricos ambulatorios y hospitalizados, respectivamente.

La puntuación total del MMSE es de 30 puntos, y el punto de corte habitualmente utilizado es de 23/24, sobre todo en sujetos con 8 o más años de educación (Rovner *et al.*, 1987; Cockrell *et al.*, 1988). Sin embargo, muchos trabajos han mostrado fehacientemente que las puntuaciones del test varían de acuerdo con la edad y el nivel educativo, independientemente del estado médico del paciente (Malloy *et al.*, 1997). Muchos autores proponen normas de corrección o establecen valores de referencia de las puntuaciones en función de estas dos variables. En el caso del MEC, la puntuación total es de 35 puntos, aunque el punto de corte recomendado es también de 23/24. En un trabajo reciente Lobo *et al.* (1999) proponen la posibilidad de utilizar la versión de 30 puntos (MEC-30), quizás más útil para comparaciones internacionales, eliminando los dos ítems que fueron añadidos. Además, los autores refieren que “*las limitaciones del MEC son las mismas que las del MMSE*”, y ofrecen también datos normativos del rendimiento del MEC-30 por grupos de edad y nivel educativo (Lobo *et al.*, 1999)

1.5.2.8.2 Usos y aplicaciones del MMSE y el MEC.

Como ya ha sido referido, la utilización del MMSE ha trascendido a la mera detección del deterioro cognoscitivo asociado a las demencias siendo utilizado en otros ámbitos. De forma esquemática, y a modo de ejemplo, se describen a continuación las principales aplicaciones que han sido dadas al MMSE:

1. Aplicaciones clínicas:
 - a. Como ayuda al diagnóstico de demencia y deterioro cognoscitivo: cuando Folstein *et al.* (1975) diseñaron el MMSE su objetivo primordial fue elaborar un instrumento de ayuda al diagnóstico que fuese útil en la práctica clínica habitual. En este contexto el MMSE es ampliamente utilizado en la mayor parte de los países, tanto en el campo de la atención primaria como especializada, como herramienta diagnóstica complementaria para el diagnóstico de demencia, para su gradación y para monitorizar su progresión en poblaciones clínicas.
 - b. En la investigación clínica y terapéutica: referida principalmente al campo de las demencias, no obstante el empleo del MMSE se ha generalizado en la investigación al estudio de otros trastornos que cursan con deterioro o declive cognoscitivo, tales como las esquizofrenias (de Leon *et al.*, 1993; de Leon *et al.*, 1998; Ganguli *et al.*, 1998) y otros trastornos psiquiátricos como la depresión mayor (van Ojen *et al.*, 1995; Alpert *et al.*, 1995); trastornos neurológicos

como la esclerosis múltiple (Beatty *et al.*, 1990; Swirsky-Sachetti *et al.*, 1992), en el envejecimiento normal, para predecir el nivel intelectual en adultos (Farber *et al.*, 1988), el estudio de la inteligencia en poblaciones infantiles (Ouvrier *et al.*, 1993; Besson *et al.*, 1997), e incluso, en el caso del MEC, para la exploración de la memoria de trabajo en adultos (Pascual *et al.*, 2000), etc. En los estudios de eficacia y efectividad de los nuevos fármacos antidemenciales, el MMSE posee cierta utilidad, al poder monitorizar la progresión de la enfermedad, no obstante y en general son preferidos otros instrumentos más amplios y específicamente diseñados para la Enfermedad de Alzheimer, como la *Alzheimer's Disease Assessment Scale (ADAS)* (Rosen *et al.*, 1984; Mohs *et al.*, 1988).

Además de la investigación clínica tradicional, el MMSE es extensamente utilizado como marcador del deterioro cognoscitivo "in vivo", en pacientes que tras su muerte eran sometidos a estudios neuropatológicos. También han proliferado los trabajos con la modernas técnicas de neuroimagen en los que se comparan los hallazgos obtenidos con el deterioro cognoscitivo evaluado mediante el MMSE.

2. Aplicaciones comunitarias:

- a. El MMSE es la prueba de cribado o screening más ampliamente utilizada en los estudios epidemiológicos – transversales, de seguimiento, etc.; de prevalencia, incidencia, factores de riesgo, causalidad, etc. – acerca del deterioro cognoscitivo y las demencias en la población general. La mayoría de los estudios realizados y en vías de desarrollo, utilizan el MMSE como eje central de la evaluación del estado cognoscitivo. El MEC ha sido empleado en uno de los principales estudios epidemiológicos realizado sobre las demencias en España, el estudio Zaragoza, incluido en el EURODEM (Lobo *et al.*, 1995). En otros casos se ha empleado la traducción del MMSE incluida en el CAMDEX (muy semejante al MEC-30, excepto en el ítem de cálculo) (Manubens *et al.*, 1995) u otras traducciones (García García *et al.*, 2001).

CAPITULO 1

INTRODUCCIÓN: TABLAS Y FIGURAS.

Figura 1.1 Teoría de la transición demográfica

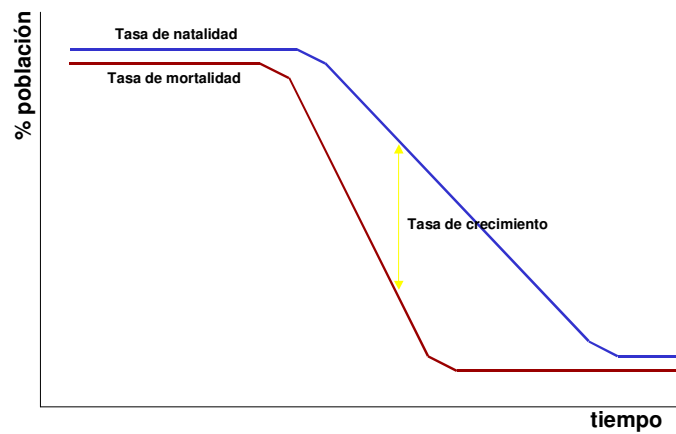


Figura 1.2 Transición demográfica en España (INE)

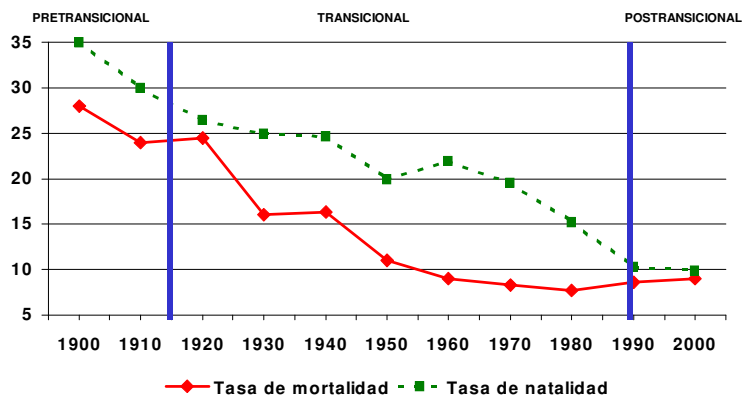


Figura 1.3 Países con mayor esperanza de vida al nacer en hombres. Año 2000. (OMS. Informe sobre la salud en el mundo 2001)

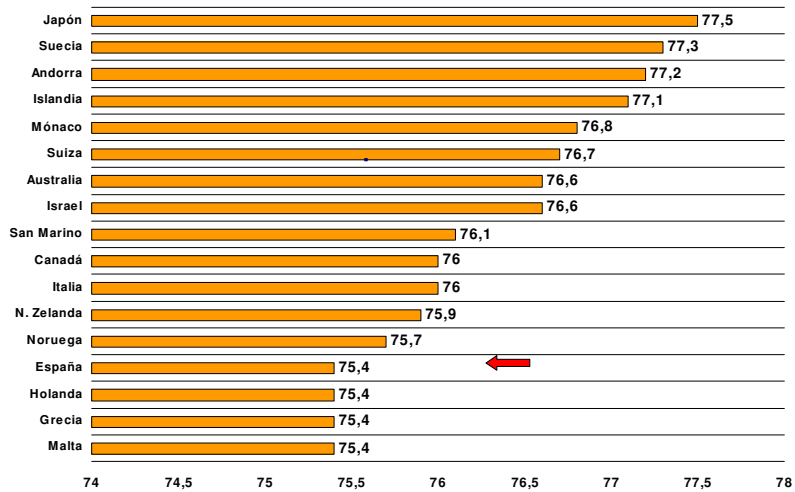


Figura 1.4 Países con mayor esperanza de vida al nacer en mujeres. Año 2000. (OMS. Informe sobre la salud en el mundo 2001)

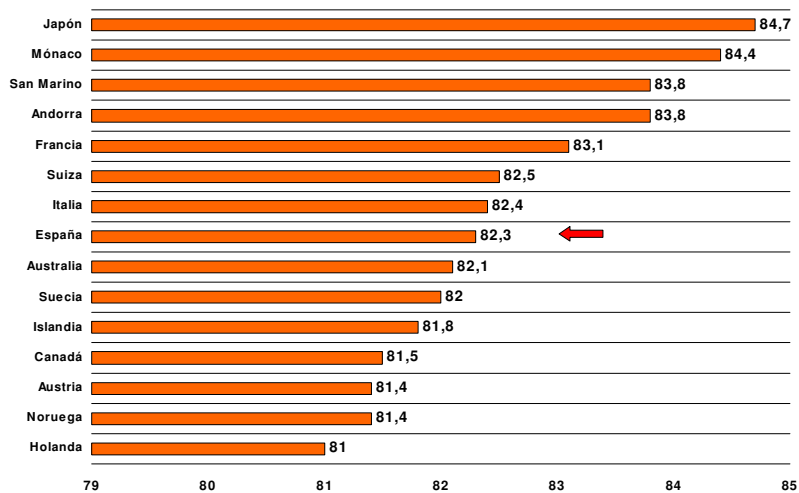


Tabla 1.1 Esperanza de vida al nacimiento en años (1975-1998). Total nacional y Castilla y León.

	1975	1980	1985	1990	1995	1998	Incremento 1975/85	Incremento 1985/95
España (E)								
Total	73,34	75,62	76,52	76,94	78,03	78,71		
Varones	70,40	72,52	73,27	73,40	74,44	75,25	+2,87	+1,17
Mujeres	76,19	78,61	79,69	80,49	81,63	82,16	+3,50	+1,94
Castilla y León (Cyl)								
Total	73,90	76,34	77,62	78,18	79,72	80,21		
Varones	71,14	73,49	74,65	74,88	76,30	76,69	+3,51	+1,65
Mujeres	76,70	79,20	80,62	81,56	83,24	83,87	+4,02	+2,62
Incremento Cyl - E								
Varones	0,74	0,97	1,38	1,48	1,86	1,44		
Mujeres	0,51	0,59	0,93	1,07	1,61	1,71		

Fuente: INE

Figura 1.5 Esperanza de vida al nacimiento en años. Total nacional y Castilla y León y por sexos (INE).

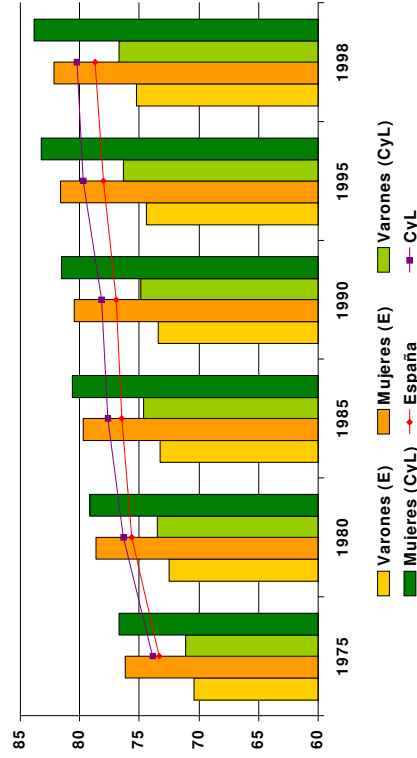


Tabla 1.2 Evolución del índice de fecundidad a nivel nacional y en las provincias de Castilla y León desde 1975.

	1975	1976	1977	1978	1979	1980	1981	1982	1983	1984	1985	1986	1987	1988	1989	1990	1991	1992	1993	1994	1995	1996	1997	1998	1999	2000P	2001P
Total Nacional	2,803	2,802	2,674	2,553	2,372	2,215	2,036	1,941	1,799	1,728	1,642	1,558	1,496	1,45	1,399	1,362	1,33	1,319	1,27	1,208	1,177	1,166	1,18	1,16	1,198	1,231	1,241
CYL	2,316	2,376	2,277	2,243	2,119	2,041	1,903	1,821	1,685	1,596	1,498	1,399	1,324	1,249	1,217	1,172	1,128	1,088	1,047	0,99	0,961	0,946	0,963	0,913	0,925	0,954	0,940
Avila	2,184	2,023	2,090	2,121	2,086	2,134	1,943	1,891	1,722	1,743	1,690	1,610	1,506	1,392	1,395	1,398	1,215	1,105	1,161	1,116	1,134	1,067	1,025	0,963	0,998	0,976	0,932
Burgos	2,552	2,592	2,397	2,232	2,017	1,891	1,786	1,694	1,632	1,441	1,422	1,378	1,301	1,304	1,249	1,189	1,129	1,128	1,110	1,027	0,957	1,001	1,028	0,979	1,043	1,074	1,051
León	2,087	2,190	2,138	2,158	2,092	2,006	1,918	1,837	1,709	1,648	1,496	1,399	1,282	1,205	1,159	1,103	1,076	1,016	0,948	0,896	0,871	0,853	0,886	0,852	0,836	0,855	0,861
Palencia	2,147	2,109	2,039	2,131	2,065	2,043	1,963	1,824	1,687	1,723	1,54	1,444	1,365	1,225	1,215	1,165	1,101	1,078	1,029	1,020	0,973	1,006	0,94	0,848	0,934	0,891	0,884
Salamanca	2,197	2,209	2,09	2,121	2,055	2,056	1,956	1,894	1,787	1,623	1,553	1,453	1,374	1,279	1,233	1,184	1,190	1,131	1,100	1,002	0,971	0,907	0,954	0,906	0,900	0,950	0,926
Segovia	2,616	2,612	2,478	2,343	2,396	2,216	2,127	2,013	1,858	1,704	1,729	1,474	1,393	1,345	1,359	1,324	1,302	1,263	1,172	1,152	1,161	1,149	1,196	1,068	1,083	1,086	1,115
Soria	1,875	2,045	2,074	1,984	1,915	1,772	1,755	1,705	1,622	1,531	1,526	1,495	1,381	1,303	1,282	1,229	1,170	1,134	1,160	1,038	1,107	1,023	0,967	1,096	0,983	1,153	1,066
Valladolid	2,688	2,85	2,625	2,553	2,291	2,138	1,904	1,795	1,595	1,548	1,404	1,279	1,246	1,171	1,136	1,082	1,067	1,041	1,007	0,981	0,930	0,930	0,948	0,887	0,926	0,975	0,983
Zamora	1,972	2,055	2,073	2,053	1,938	1,990	1,802	1,822	1,679	1,597	1,523	1,446	1,424	1,324	1,311	1,309	1,203	1,167	1,068	0,976	0,988	0,955	0,971	0,927	0,846	0,873	0,790

Figura 1.6 Evolución del índice de fecundidad a nivel nacional, en Castilla y León y Zamora desde 1975.

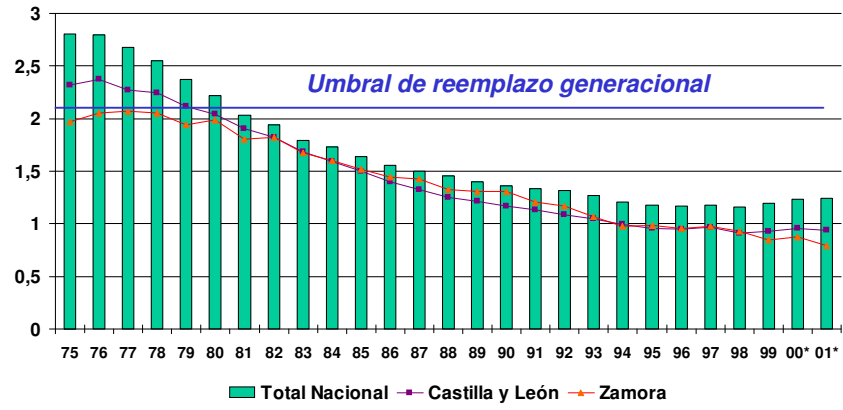


Figura 1.7 Evolución del número medio de hijos por mujer, 1970-1991. Varios países (Eurostat: Statistiques démographiques, 1994)

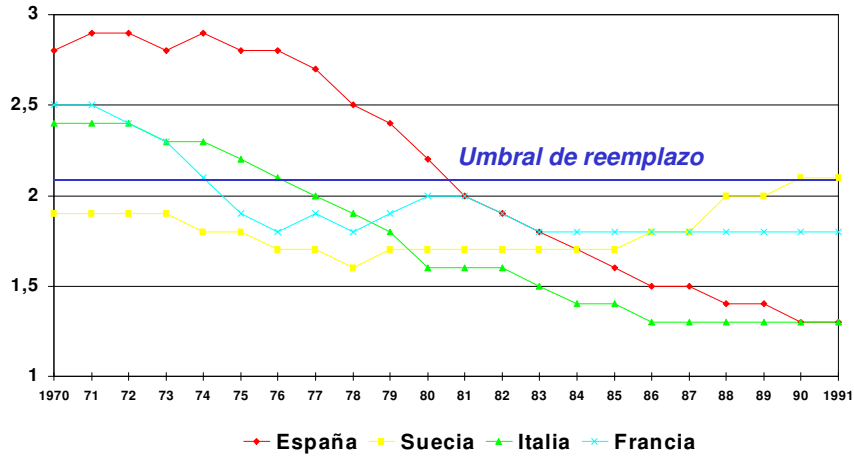


Figura 1.8 Pirámides de la población española correspondientes a los censos de 1900, 1960, 1991, y 2001 (INE, 2003)

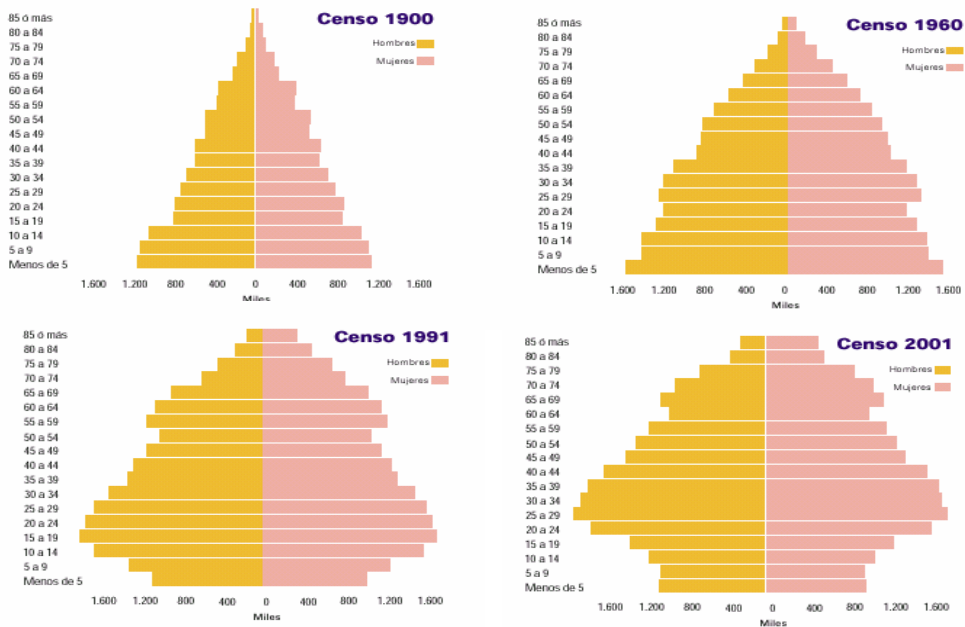


Tabla 1.3 Variaciones en la población de derecho según Censo 2001, Censo 1991 y Censo 1981 en Castilla y León, por provincias y a nivel nacional.

	Censo 2001	Censo 1991	Censo 1981	Variación absoluta		Variación relativa en porcentaje		
				Censo 1991/ Censo 1981	Censo 2001/ Censo 1991	Censo 1991/ Censo 1981	Censo 2001/ Censo 1991	
TOTAL NACIONAL	40.847.371	38.872.268	37.746.886	1.125.382	1.975.103	3.100.485	5,08	8,21
Castilla y León	2.456.474	2.545.926	2.577.105	-31.179	-89.452	-120.631	-1,21	-4,68
Ávila	163.442	174.378	178.997	-4.619	-10.936	-15.555	-2,58	-8,69
Burgos	348.934	352.772	363.474	-10.702	-3.838	-14.540	-2,94	-4,00
León	488.751	525.896	517.973	7.923	-37.145	-29.222	1,53	-5,64
Palencia	174.143	185.479	186.512	-1.033	-11.336	-12.369	-0,55	-6,63
Salamanca	345.609	357.801	368.055	-10.254	-12.192	-22.446	-2,79	-6,10
Segovia	147.694	147.188	149.286	-2.098	506	-1.592	-1,41	0,34
Soria	90.717	94.537	98.803	-4.266	-3.820	-8.086	-4,32	-8,18
Valladolid	498.094	494.207	489.636	4.571	3.887	8.458	0,93	1,73
Zamora	199.090	213.668	224.369	-10.701	-14.578	-25.279	-4,77	-11,27

Fuente: INE

Tabla 1.4 Evolución de la tasa bruta de natalidad por 1000 habitantes a nivel nacional y en Castilla y León.

	1975	1976	1977	1978	1979	1980	1981	1982	1983	1984	1985	1986	1987	1988	1989	1990	1991	1992	1993	1994	1995	1996	1997	1998	1999	2000P	2001P
Total Nacional	18,76	18,76	17,95	17,23	16,14	15,22	14,12	13,59	12,73	12,36	11,88	11,39	11,05	10,82	10,53	10,33	10,17	10,17	9,87	9,45	9,27	9,23	9,38	9,26	9,59	9,91	10,03
Ávila	12,05	11,22	11,55	11,74	11,63	12	11	10,91	10,22	10,5	10,32	10,03	9,63	9,05	9,06	9,09	8,05	7,4	7,83	7,64	7,84	7,44	7,2	6,79	7,04	6,9	6,6
Burgos	15,4	15,86	14,75	13,87	12,68	12	11,56	11,07	10,88	9,68	9,7	9,57	9,13	9,23	8,9	8,48	8,1	8,16	8,09	7,52	7,05	7,4	7,63	7,27	7,73	7,94	7,76
León	12,94	13,56	13,31	13,47	13,13	12,73	12,32	12,01	11,36	11,23	10,35	9,76	9,03	8,54	8,23	7,87	7,72	7,33	6,89	6,53	6,4	6,29	6,55	6,32	6,21	6,34	6,37
Palencia	12,63	12,62	12,44	13,1	12,96	13,06	12,74	12,16	11,51	11,92	10,96	10,37	9,79	8,85	8,76	8,39	7,97	7,85	7,53	7,48	7,16	7,4	6,94	6,24	6,86	6,49	6,42
Salamanca	13,02	13,19	12,51	12,82	12,52	12,62	12,14	12,06	11,54	10,76	10,42	9,9	9,59	9,02	8,74	8,44	8,55	8,3	8,15	7,52	7,4	6,96	7,38	7,06	7,03	7,46	7,26
Segovia	14,02	14,07	13,42	12,82	13,3	12,32	12,08	11,81	11,23	10,55	10,86	9,56	9,09	9	9,18	9,09	9,06	8,85	8,38	8,31	8,53	8,5	8,87	7,98	8,08	8,12	8,31
Soria	10,36	11,22	11,43	10,96	10,66	9,92	9,91	9,88	9,56	9,28	9,39	9,4	8,83	8,33	8,3	7,91	7,61	7,46	7,76	6,97	7,52	6,98	6,66	7,52	6,73	7,88	7,26
Valladolid	18,52	19,72	18,28	17,91	16,23	15,26	13,71	13,07	11,66	11,45	10,45	9,59	9,45	8,93	8,72	8,32	8,25	8,12	7,94	7,78	7,41	7,46	7,66	7,22	7,55	8	8,1
Zamora	11,23	11,66	11,76	11,65	11,11	11,41	10,44	10,65	10,08	9,67	9,39	8,98	8,94	8,94	8,28	8,26	7,82	7,53	6,95	6,44	6,56	6,41	6,55	6,29	5,77	5,98	5,42

Fuente: INE

Tabla 1.5 Evolución de la tasa bruta de mortalidad por 1000 habitantes a nivel nacional y en las provincias de Castilla y León.

	1975	1976	1977	1978	1979	1980	1981	1982	1983	1984	1985	1986	1987	1988	1989	1990	1991	1992	1993	1994	1995	1996	1997	1998	1999	2000P	2001P
Total Nacional	8,36	8,28	8,05	8,03	7,81	7,71	7,77	7,55	7,94	7,82	8,13	8,06	8,03	8,25	8,37	8,57	8,68	8,5	8,69	8,64	8,83	8,95	8,88	9,14	9,37	9	8,91
Ávila	9,62	9,09	9,31	9,04	8,55	7,68	8,56	8,09	8,26	8,63	9,05	9,29	9,33	9,53	9,82	10,39	10,52	10,23	10,33	11,08	11,38	11,37	11,43	12,43	11,89	10,99	11,12
Burgos	8,37	8,5	8,21	7,84	7,52	7,32	7,04	6,57	7,54	7,76	8,23	8,43	8,32	8,69	8,66	8,94	9,23	9,05	9,45	9,15	9,49	9,6	9,73	9,92	10,26	9,42	9,43
León	8,73	9,07	9,05	8,88	9,07	9,02	9,55	9	9,44	8,9	9,38	9,28	9,08	9,26	9,12	9,7	9,61	9,45	9,64	9,67	9,75	9,91	9,69	10,33	10,47	10,11	10,18
Palencia	9,77	9,71	9,75	9,54	9,7	9,3	9,68	9,2	9,23	8,94	9,78	9,45	9,44	8,98	9,54	10,04	10,07	10,09	10,94	9,8	10,2	10,83	10,31	11,04	11,42	10,86	10,38
Salamanca	8,85	9,01	8,48	8,59	8,36	8,12	8,01	7,86	9,04	8,79	9,11	8,9	8,8	9,52	9,56	9,85	10,15	9,84	10,18	9,89	10,19	10,42	10,45	10,97	11,06	10,81	10,85
Segovia	9,37	9,04	9,2	9,2	9,03	9,32	9,7	9,18	8,68	8,92	9,43	8,62	8,87	9,48	9,37	9,82	9,53	10,03	9,81	9,95	10,17	10,27	10,44	10,5	11,27	9,55	9,85
Soria	9,29	9,55	10,15	9,48	9,57	9,93	9,81	9,68	9,77	9,68	10,17	10,36	9,69	10,45	10,04	9,98	11,22	11,4	11,25	10,73	11,65	11,87	11,32	12,16	12,01	12,09	10,11
Valladolid	7,21	7,33	7,16	6,78	6,31	6,08	5,9	5,75	6,08	6,27	6,47	6,35	6,86	7,08	7,14	7,35	7,82	7,75	7,85	7,86	8,11	8,17	8,2	8,64	8,64	9,01	8,89
Zamora	10,07	9,83	10,11	10,22	9,7	9,92	10,54	9,78	10,93	10,53	11,08	10,65	10,2	10,82	10,83	11,91	11,93	12,1	11,44	11,68	12	12,01	11,91	12,17	13,25	11,47	10,94

Fuente: INE

Figura 1.9 Evolución de las tasas de natalidad y mortalidad en la provincia de Zamora y a nivel nacional desde 1975

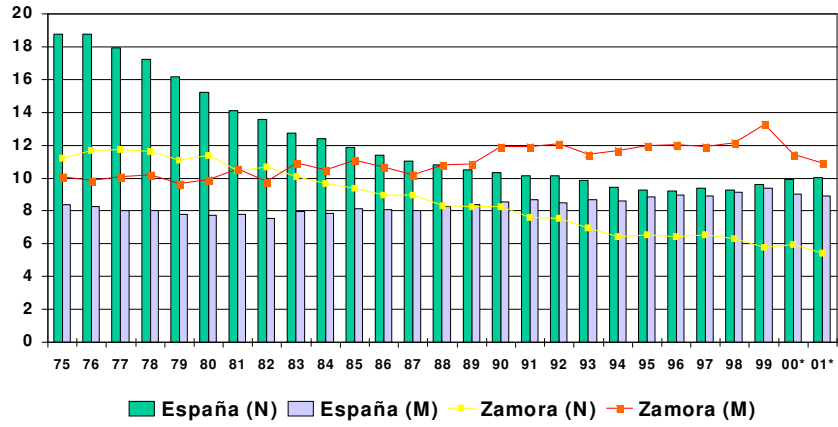


Tabla 1.6 Matrimonios, nacimientos, defunciones, crecimiento vegetativo y defunciones de menores de un año a nivel nacional, por Comunidades y en las provincias de Castilla y León según censo de 2001. Cifras relativas.

Comunidad Autónoma Provincias	Nupcialidad	Natalidad	Mortalidad	Crecimiento vegetativo	Defunciones en menores un año
TOTAL NACIONAL	5.12	10.03	8.91	1.12	3.45
ANDALUCIA	5.82	11.12	8.23	2.89	3.88
ARAGON	5.05	8.89	10.84	-1.95	4.62
ASTURIAS	4.85	6.59	11.29	-4.69	3.46
BALEARES	4.89	12.12	9.54	2.57	3.67
CANTABRIA	5.47	8.00	9.85	-1.85	1.65
CASTILLA - LA MANCHA	5.80	9.39	9.64	-.25	2.23
CASTILLA Y LEÓN	4.88	7.12	10.04	-2.92	1.99
Avila	5.52	6.60	11.12	-4.52	.00
Burgos	4.40	7.76	9.43	-1.67	1.88
León	4.06	6.37	10.18	-3.81	2.49
Palencia	4.79	6.42	10.38	-3.96	.89
Salamanca	5.27	7.26	10.95	-3.69	1.19
Segovia	7.27	8.31	9.85	-1.54	1.65
Soria	4.58	7.26	10.11	-2.85	1.52
Valladolid	5.21	8.10	8.89	-.79	3.26
Zamora	4.26	5.42	10.94	-5.52	1.85
CATALUÑA	4.96	10.44	9.19	1.25	2.72
COMUNIDAD VALENCIANA	5.59	10.27	9.28	.99	2.95
EXTREMADURA	5.17	9.12	9.21	-.09	2.24
GALICIA	4.33	7.12	10.37	-3.25	3.40
MADRID	4.79	11.48	7.52	3.96	4.62
MURCIA	5.70	13.14	8.08	5.07	4.14
NAVARRA	4.94	10.53	8.93	1.61	1.05
PAIS VASCO	4.81	8.60	8.72	-.12	3.66
RIOJA (LA)	5.47	8.93	9.25	-.33	1.68
CEUTA	4.01	13.26	5.53	7.74	.00
MELILLA	6.06	18.65	6.18	12.47	3.22

Fuente: INE . Nota.- Todas las tasas son por 1000 habitantes, menos las defunciones menores de un año que son por 1000 nacimientos.

Tabla 1.7 Proyección de la Población Española, de Castilla y León y Zamora. Porcentajes según grupos de edad y sexo a partir del censo de 1991

Año	España			Castilla y León			Zamora		
	Grupos de edad			Grupos de edad			Grupos de edad		
	0-14 años	15-64 años	> 65 años	0-14 años	15-64 años	> 65 años	0-14 años	15-64 años	> 65 años
1990	19,48	66,74	13,79	16,97	66,39	16,64	15,65	62,61	21,74
1991	18,76	67,13	14,11	16,30	65,59	18,11	15,10	62,64	22,26
1992	18,09	67,47	14,44	15,66	64,75	18,59	14,56	62,65	22,79
1993	17,45	67,76	14,79	15,03	65,90	19,07	14,05	62,62	23,33
1994	16,85	68,01	15,14	14,45	66,02	19,53	13,56	62,59	23,85
1995	16,30	68,19	15,51	13,89	66,11	20,00	13,10	62,50	24,40
1996	15,83	68,31	15,86	13,41	66,14	20,45	12,65	62,45	24,90
1997	15,44	68,35	16,21	12,99	66,12	20,89	12,26	62,36	25,38
1998	15,11	68,38	16,51	12,63	66,09	21,28	11,92	62,27	25,81
1999	14,87	68,35	16,78	12,35	66,01	21,64	11,66	62,12	26,22
2000	14,66	68,41	16,93	12,14	65,97	21,89	11,46	62,03	26,51
2001	14,58	68,35	17,07	12,01	65,92	22,07	11,32	62,01	26,67
2002	14,55	68,31	17,14	11,96	65,88	22,16	11,24	62,03	26,73
2003	14,57	68,21	17,22	11,97	65,80	22,23	11,21	62,03	26,76
2004	14,60	68,14	17,26	12,00	65,78	22,22	11,21	62,09	26,70
2005	14,66	68,06	17,28	12,01	65,79	22,20	11,25	62,11	26,64

Fuente: Elaboración propia a partir de los datos del INE

Figura 1.10 Proyección de la población española, de Castilla y León y Zamora. Porcentajes de población de 0-14 años a partir del censo de 1991 (INE).

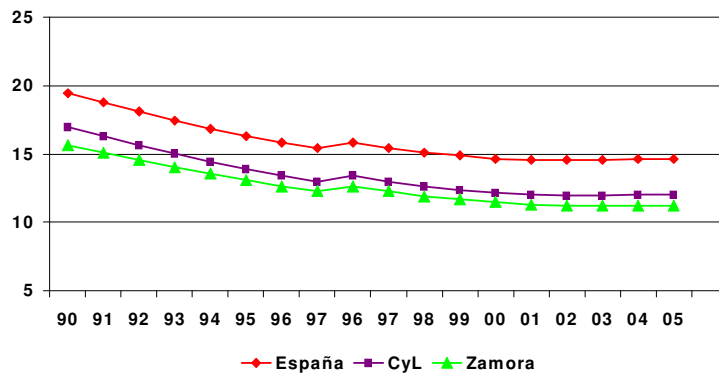


Figura 1.11 Proyección de la población española, de Castilla y León y Zamora. Porcentajes de mayores de 65 años a partir del censo de 1991 (INE).

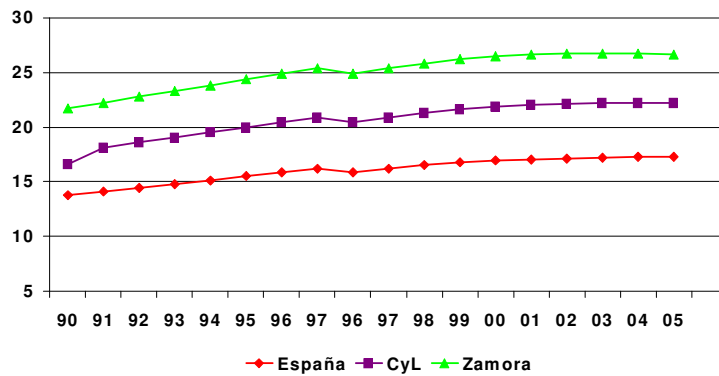


Tabla 1.8 Indicadores de envejecimiento a nivel nacional y en las provincias de Castilla y León según datos del censo de 1991 y 2001

	CENSO 1991						CENSO 2001					
	TE	IE	IL / S	IT	I Fritz	I Sundbarg	TE	IE	IL / S	IT	I Fritz	I Sundbarg
Total nacional	13,8	71,3	40,9	82,5	109,0	38,3 / 59,5	17,0	117,4	43,5	100,8	68,2	27,7 / 62,7
Castilla y León	17,7	104,6	43,3	80,0	100,0	35,4 / 73,9	22,7	189,6	47,1	93,9	60,6	24,4 / 79,7
Avila	20,4	122,5	43,5	83,3	104,4	37,2 / 86,4	25,9	208,1	48,9	86,2	65,6	27,2 / 91,3
Burgos	16,9	101,9	42,1	81,3	93,6	33,8 / 69,3	21,4	174,1	47,3	98,8	58,8	24,6 / 75,8
León	17,7	105,5	41,4	75,1	100,2	35,9 / 78,2	24,5	218,2	45,7	92,2	59,4	23,3 / 84,4
Palencia	17,9	104,3	42,4	78,4	96,8	36,0 / 73,1	22,6	189,1	47,9	86,1	59,4	23,9 / 76,6
Salamanca	18,4	110,5	44,9	77,9	104,7	35,2 / 76,2	23,2	192,0	48,1	94,2	63,1	25,1 / 81,8
Segovia	19,2	116,6	44,8	82,1	105,7	35,6 / 80,7	23,4	177,4	47,9	95,5	64,8	27,3 / 79,6
Soria	22,9	154,7	47,9	87,4	93,1	33,9 / 95,7	26,9	225,6	50,4	96,8	60,5	25,9 / 92,3
Valladolid	13,3	72,3	42,6	74,7	100,4	34,9 / 54,9	17,2	140,9	44,7	98,3	58,8	23,0 / 65,6
Zamora	21,8	139,6	44,9	80,2	100,9	36,2 / 96,4	28,1	255,0	48,2	87,9	62,3	24,8 / 99,9

Fuente: Elaboración propia a partir de los datos del censo de 1991 y 2001, según cifras del INE.

TE: tasa de envejecimiento: relación porcentual entre la población mayor de 65 años y la total; IE: índice de envejecimiento: relación porcentual entre la población mayor de 65 años y la de 0-14 años; IL/S: índice de longevidad / sobre-envejecimiento: relación porcentual entre la población mayor de 75 años y la mayor de 65 años; IT: índice de tendencia: relación porcentual entre la población de 0-4 años y la de 5-9 años; Índice de Fritz: proporción de la población de 0-20 años en base a la de 30-50, que se toma como base 100; Índice de Sundbarg: proporción que en base a la población de 15-50 años, que se toma como base 100, representan las poblaciones de 0-15 años y la de 50 años o más.

Tabla 1.9 Evolución de la población mayor de 65 años en España. 1900-2050 (en miles)

Años	España		Grupos de población		
	Absoluto	65 y más	65-79	80 y más	%+65
1900	18.618	968	853	115	5,2
1910	19.996	1.106	973	133	5,5
1920	21.390	1.217	1.074	143	5,7
1930	23.678	1.441	1.264	177	6,1
1940	25.878	1.690	1.467	223	6,5
1950	27.977	2.023	1.750	273	7,2
1960	30.529	2.505	2.136	369	8,2
1970	34.041	3.291	2.767	524	9,7
1981	37.683	4.237	3.512	725	11,2
1991	38.872	5.352	4.204	1.148	13,8
2001	40.847	6.964	5.379	1.585	17,1
2010	42.270	7.525	5.354	2.171	17,8
2020	43.356	8.562	6.084	2.478	19,7
2030	43.387	10.301	7.503	2.798	23,7
2040	42.791	12.351	8.998	3.353	28,9
2050	41.304	12.867	8.757	4.109	31,2

Fuente: Elaboración propia a partir de los datos del INE . De 1900 a 2001 los datos son reales; de 2010 a 2050 se trata de proyecciones.

Figura 1.12 Evolución de la población mayor de 65 años en España. 1900-2050 (en miles). Fuente: INE

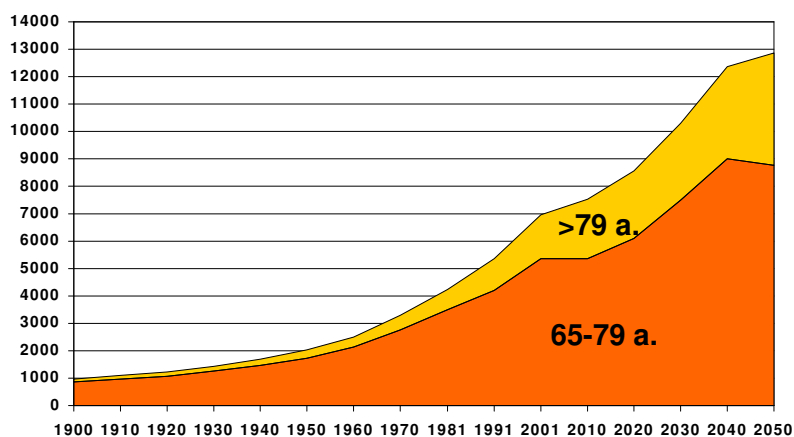


Tabla 1.9 Personas de 65 y más años con discapacidades según el tipo de deficiencia que las ha originado Encuesta sobre Deficiencias, discapacidades y estado de salud 1999 (Mod. INE, 2001)

	Personas con discapacidades	Tasa por 1000 habitantes de 65 y más años
TOTAL	2.072.652	322,11
Deficiencias mentales	227.542	35,36
Retraso mental profundo y severo	1.242	0,19
Retraso mental moderado	2.036	0,32
Retraso mental leve y límite	2.113	0,33
Demencias	127.406	19,80
Otros trastornos mentales	95.599	14,86
Deficiencias visuales	567.961	88,27
Deficiencias del oído	542.219	84,27
Deficiencias del lenguaje, habla y voz	31.733	4,93
Deficiencias osteoarticulares	757.413	117,71
Deficiencias del sistema nervioso	166.330	26,16
Algún tipo de parálisis	36.245	5,64
Trastornos de la coordinación de los movimientos	83.988	13,05
Otras	59.431	9,24
Deficiencias viscerales	208.715	32,44
Aparato respiratorio	39.262	6,10
Aparato cardiovascular	96.467	14,99
Aparato digestivo	11.388	1,77
Aparato genitourinario	20.626	3,21
Sistema endocrino-metabólico	44.969	6,99
Sistema hematopoyético e inmunitario	4.658	0,72
Otras deficiencias	474.703	73,77

Nota: una persona puede estar en más de una categoría de deficiencia.

Para cálculo de las tasas: proyecciones de población en base al Censo de Población de 1991, a 15 de mayo de 1999.

Tabla 1.10 Algunos cambios morfológicos, macroscópicos y microscópicos, durante el envejecimiento cerebral

MACROSCÓPICOS	MICROSCÓPICOS
Engrosamiento de las meninges	Depósito de material de "deshecho metabólico": lipofuscina, otros pigmentos lipídicos, cuerpos amiláceos , granos de hemosiderina y calcio.
Arteriosclerosis de los grandes troncos	Dilatación de los espacios perivasculares
Aumento de los surcos y adelgazamiento de las circunvoluciones cerebrales	Pérdida neuronal
Dilatación de los ventrículos	Aumento de la glía
Reducción de peso	Alteraciones dendríticas
	Degeneración axonal (esferoides)
	Degeneración neurofibrilar
	Degeneración granulovacuolar
	Placas neuríticas y amiloide

Tabla 1.11 Escala de Hachinski

Característica	Puntuación
Comienzo brusco	1
Deterioro escalonado	2
Curso fluctuante	1
Confusión nocturna	2
Conservación relativa de la personalidad	1
Depresión	1
Quejas somáticas	1
Incontinencia emocional	1
Historia previa de hipertensión arterial	1
Historia previa de ictus	2
Evidencia de arteriosclerosis asociada	1
Síntomas neurológicos focales	2
Signos neurológicos focales	2
<i>Puntuación total > 7: demencia multiinfarto</i>	
<i>Puntuación total < 4: demencia tipo Alzheimer</i>	

Tabla 1.12 Características fundamentales del síndrome demencial según los sistemas CIE-10 y DSM-IV

Característica	CIE-10	DSM-IV
Enfasis en la cualidad "global" del deterioro cognoscitivo	X	X
El trastorno de la memoria por sí sólo es insuficiente para el diagnóstico	X	X
Las alteraciones cognoscitivas representan un deterioro respecto al nivel previo de funcionamiento.	X	X
Ausencia de obnubilación de conciencia o delirium.	X	X
El trastorno es generalmente crónico o progresivo.	X	
Los criterios clínicos indicativos de demencia están presentes al menos durante seis meses	X	

Tabla 1.13 Características clínicas tradicionales de los principales grupos clásicos de demencias del anciano.

Tipo de demencia	Inicio	Progresión	Otras características
Demencia de Alzheimer	Gradual	Lenta	Deterioro continuo de la memoria y al menos otro dominio cognitivo, no explicado por otro trastorno neurológico o sistémico
Demencia vascular	Brusco	Escalonada	Coexistencia de trastornos de la marcha, labilidad emocional y evidencia clínica o en la neuroimagen de problemas cerebrovasculares
Demencia con cuerpos de Lewy	Gradual	Fluctuante	Alucinaciones visuales recurrentes, síntomas extrapiramidales, caídas repetidas, hipersensibilidad a los neurolépticos, delirios, otros tipos de alucinaciones, síncope o pérdidas transitorias del conocimiento.
Demencias frontotemporales	Insidioso	Lenta	Cambios en el comportamiento con pérdida de adecuación social, desinhibición, inflexibilidad y rigidez mental, hiperoralidad, comportamiento perseverantes, distraibilidad, pérdida de hábitos higiénicos, reducción en la emisión del lenguaje.

FIGURA 1.13 ALGORITMO PARA EL DIAGNÓSTICO DE DEMENCIA (GELDMACHER. 1996)

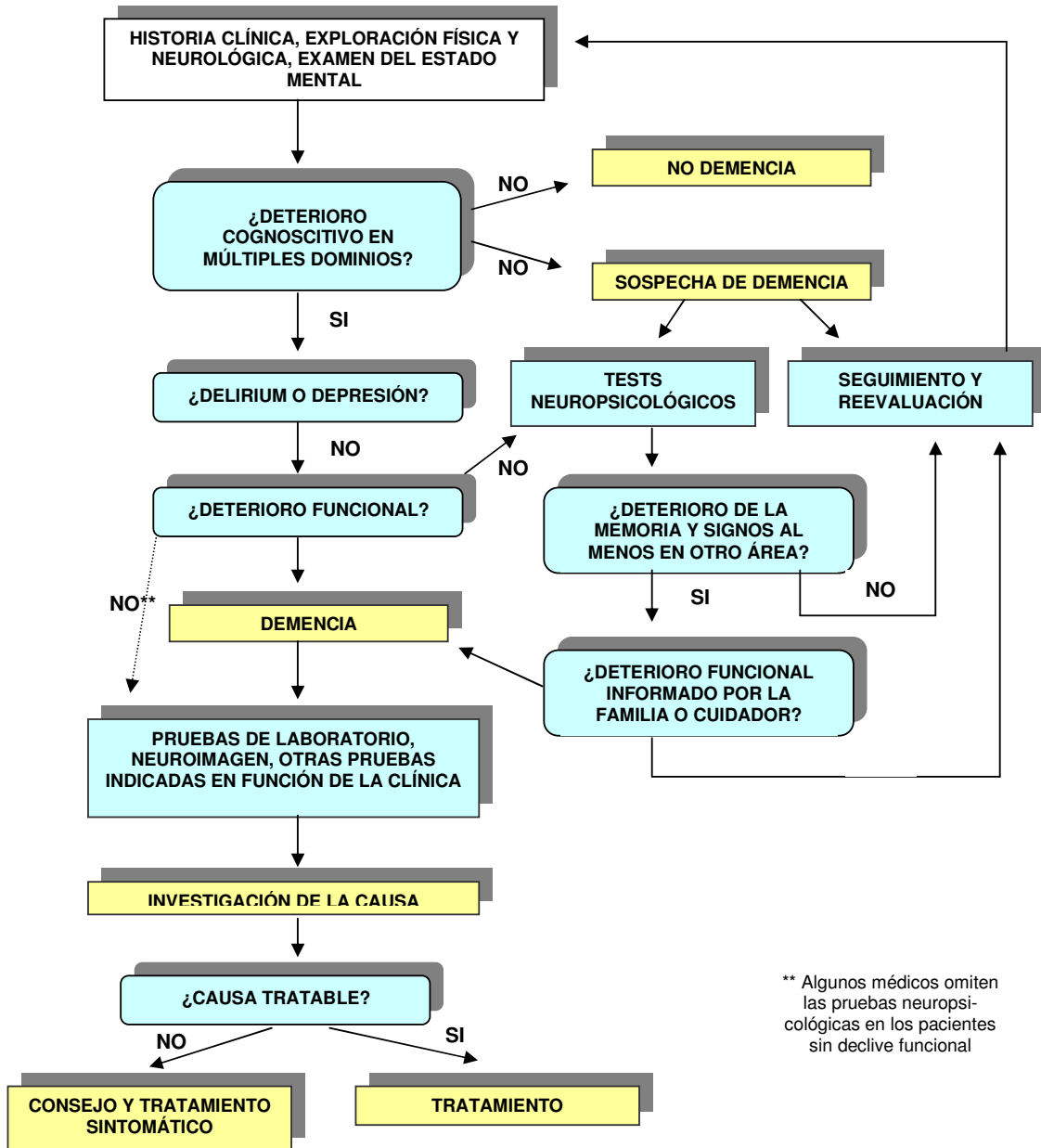


Figura 1.14 Relación entre el deterioro cognoscitivo leve y la Clinical Dementia Rating (Petersen, 2000).

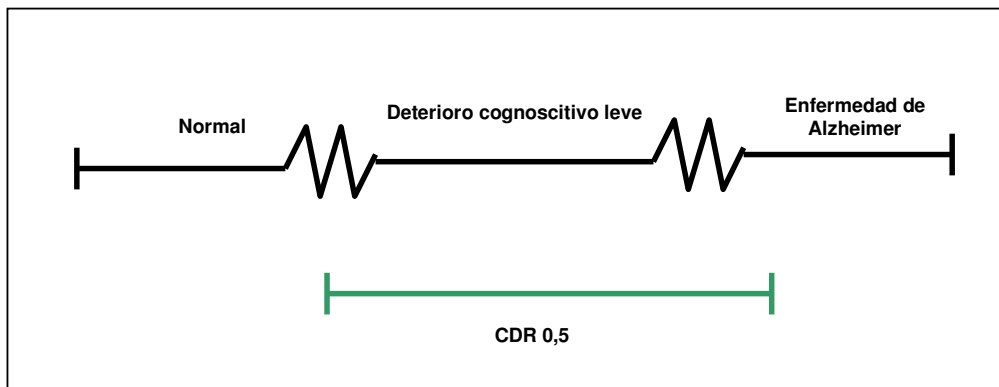


Tabla 1.14 Diagnóstico diferencial entre Pseudodemencia depresiva y Enfermedad de Alzheimer
(Wells, 1979 citado por Barcia Salorio *et al.*, 1998; Conde *et al.*, 1990b).

<i>Enfermedad de Alzheimer</i>	<i>Pseudodemencia depresiva</i>
Familia desconocedora de la enfermedad, las alteraciones pueden pasar mucho tiempo inadvertidas	Familia usualmente conocedora de la enfermedad, las alteraciones llaman pronto la atención de la familia
Inicio impreciso e insidioso	Inicio en un período de tiempo concreto y más agudo
Larga evolución	Corta evolución
Progresión lenta	Progresión rápida
Posible historia familiar de Alzheimer	Antecedentes familiares y personales depresivos
Quejas cognitivas vagas y escasas	Quejas subjetivas frecuentes y precisas
Indiferencia al fracaso, tendencia a minimizarlo, no busca ayuda	Angustia ante el fracaso, tendencia a magnificarlo y búsqueda de ayuda
Alteración afectiva fluctuante	Afectividad depresiva continua y estable
Frecuente agravamiento nocturno	Infrecuente agravamiento nocturno
Estabilidad en la progresión del déficit	Déficit cognitivo variable en el tiempo.
Conservación de funciones sociales al principio	Pérdida temprana de funciones sociales
Conducta congruente con la disfunción cognoscitiva	Conducta incongruente con la disfunción cognitiva
Olvido infrecuente de períodos o acontecimientos concretos	Olvido de períodos o acontecimientos concretos frecuente
Respuestas aproximadas y erróneas	Respuestas del tipo "no sé"
Mayor afectación de la memoria reciente	Afectación similar de memoria remota y reciente
Pérdida de atención y concentración	Conservación de atención y concentración
Rendimiento uniformemente bajo en pruebas cognoscitivas	Rendimiento desigual e inconsistente en tareas cognoscitivas de similar dificultad
Dificultad similar para el aprendizaje y recuerdo de información organizada y aleatoria	Utilizan las propiedades relacionales para el aprendizaje y recuerdo de información organizada
Discrepancia verbal-manipulativa en el WAIS	WAIS sin patrón típico
Inversión del ritmo sueño-vigilia	Despertar precoz
EEG lentificado. Ritmos delta y theta	EEG normal

Tabla 1.15 Algunas características clínicas diferenciales entre delirium, demencia, depresión y esquizofrenia modificado de (Meagher, 2001).

	Delirium	Demencia	Depresión	Esquizofrenia
Inicio	Agudo	Insidioso	Variable	Variable
Curso	Fluctuante	Progresivo	Variación diurna	Variable
Conciencia y orientación	Alteración de la conciencia; desorientación	Claridad de conciencia hasta estadios finales	Generalmente preservadas	Preservadas, el paciente puede estar perplejo en la fase aguda
Atención y memoria	Hipoprosxia; alteración de la memoria a corto plazo	Afectación de la memoria a corto plazo sin problemas graves de atención	Problemas de atención, pero memoria generalmente intacta	Problemas de atención, pero memoria generalmente preservada
Síntomas psicóticos	Frecuentes	Menos frecuentes	Síntomas psicóticos no muy frecuentes, congruentes con el ánimo.	Síntomas psicóticos complejos y prominentes
EEG	Anormal en el 80-90%; enlentecimiento difuso generalizado en el 80%	Anormal en el 80-90%	Generalmente normal	Generalmente normal

**Tabla 1.16 Clasificación de la Demencia Degenerativa Primaria
(Clasificación de Consenso Sueco, Gustafson, 1992).**

Con predominio cortical frontotemporal	Con predominio subcortical
Enfermedad de Pick	Enfermedad de Huntington
Degeneración del lóbulo frontal de tipo no Alzheimer	Parálisis supranuclear progresiva
Esclerosis lateral amiotrófica con demencia	Síndrome de Shy-Drager
Enfermedad de Alzheimer (EA) atípica	Atrofia multisistémica con demencia
Formas familiares infrecuentes	Gliosis subcortical progresiva
Otras formas	Enfermedad de Hallervorden-Spatz
	Otras formas
Con predominio cortical témporoparietal	Otros predominios o tipos de demencia
EA de inicio precoz	Enfermedad de Parkinson con demencia
EA de inicio tardío	Enfermedad con cuerpos de Lewy difusos
Síndrome de Down con EA	
Demencia traumática de tipo Alzheimer	
Otras formas	

Tabla 1.17 Clasificación de las demencias vasculares (Clasificación de Consenso Sueco, Gustafson, 1992).

<p>Demencia multi-infarto</p> <p>Múltiples y grandes infartos completos, corticales y subcorticales, generalmente con infartos incompletos perifocales</p>	<p>Cortical y subcortical</p> <p>Angiopatía hipertensiva y arteriosclerótica</p> <p>Angiopatía amiloide con hemorragias</p> <p>Enfermedad colágeno-vascular con demencia</p>
<p>Demencia por infarto estratégico</p> <p>Pocos infartos restringidos a regiones cerebrales funcionalmente importantes, la mayor parte subcorticales</p>	<p>Demencia isquémica-hipóxica</p> <p>Encefalopatía anóxica-isquémica difusa o restringida debida a vulnerabilidad selectiva</p> <p>Infarto incompleto de la materia blanca</p> <p>Infarto de zona límite</p>
<p>Enfermedad de pequeño vaso con demencia subcortical</p> <p>Enfermedad de Biswanger (encefalopatía arteriosclerótica subcortical o encefalopatía progresiva vascular subcortical): pequeños y múltiples infartos lacunares completos con grandes infartos incompletos perifocales.</p>	<p>Demencia hemorrágica</p> <p>Hemorragia traumática subdural</p> <p>Hemorragia subaracnoidea</p> <p>Hematoma cerebral</p>

Tabla 1.18 Clasificación de otras demencias secundarias (Clasificación de Consenso Sueco, Gustafson, 1992).

<p>Trastornos metabólicos</p>	<p>Infecciones</p> <p>Tales como: encefalitis por herpes simple, enfermedad de Creutzfeldt-Jacob, encefalitis por Borrelia con demencia, Parálisis general progresiva, SIDA, etc.</p>
<p>Trastornos nutricionales</p> <p>Tales como deficiencia de vitamina B12, enfermedades de tiroides y paratiroides, etc.</p>	<p>Tumores intracraneales</p>
<p>Intoxicaciones</p> <p>Tales como alcohol, solventes orgánicos, manganeso, metales, drogas y narcóticos, etc.</p>	<p>Traumatismo craneal</p>
	<p>Hidrocefalia</p>

Tabla 1.19. Trastornos metabólicos que pueden provocar demencia en adultos (Morris, 1996)

Trastorno	Patofisiología	Características clínicas
<i>Trastornos del metabolismo de los metales</i>		
Enfermedad de Wilson	Trastorno del metabolismo del cobre	Cirrosis hepática, problemas de memoria y deterioro cognoscitivo en el 6% de los pacientes.
Enfermedad de Hallervorden-Spatz	Exceso de depósito de pigmentos que contienen hierro en el cerebro	Demencia
Síndrome de Fahr	Exceso de depósito de calcio y hierro en el cerebro	Demencia
<i>Trastornos peroxisomales</i>		
Adrenomieloneuropatía	Acumulación patológica de ácidos grasos saturados de cadena muy larga en el cerebro, médula espinal y nervios periféricos	Espasticidad, debilidad, afectación de la sensibilidad vibratoria, disfunción miccional, insuficiencia suprarrenal, progresión lenta; deterioro de funciones ejecutivas y memoria en el 50% de los pacientes.
Adrenoleucodistrofia	Acumulación patológica de ácidos grasos saturados de cadena muy larga en el cerebro	Crisis comiciales, trastornos del comportamiento y psiquiátricos, progresión rápida. Demencia en casi todos los pacientes.
<i>Trastornos de las lipoproteínas</i>		
Xantomatosis cerebrotendinosa	Síntesis defectuosa de ácidos biliares.	Xantomas tendinosos, cataratas, demencia, espasticidad y debilidad piramidal, ataxia cerebelosa, crisis comiciales, neuropatía periférica, trastornos del comportamiento, trastornos psiquiátricos. Demencia que puede manifestarse en la infancia o hasta la 6ª década.
<i>Lipidosis de origen desconocido</i>		
Enfermedad de Kuf	Posible error en el metabolismo de membranas lisosómicas y aparato de Golgi	Epilepsia mioclónica progresiva, ataxia, trastornos del movimiento, trastornos del comportamiento, demencia.
Lipodistrofia membranosa	Desconocida	Quiistes óseos, fracturas patológicas, crisis comiciales, manía, demencia con deterioro de memoria, desorientación, desinhibición y perseveración.
<i>Trastornos mitocondriales</i>		
Encefalopatía mitocondrial con acidosis láctica y ACVs (MELAS)	Defecto en el coenzima NADH reductasa Q de la cadena respiratoria	ACVs, crisis comiciales, acidosis láctica, fibras ragged-red, intolerancia al ejercicio, debilidad en piernas, baja estatura, cefalea, sordera.
Epilepsia mioclónica con fibras rojas rotas (ragged-red) (MERRF)	Probable defecto combinado parcial de todos los complejos de la cadena respiratoria que precisan subunidades de DNA mitocondrial	Mioclónicas, crisis comiciales, ataxia, debilidad, talla baja, sordera, acidosis láctica, fibras rojas musculares rotas (ragged-red), demencia.
<i>Trastornos del almacenamiento lisosomal</i>		
Leucodistrofia metacromática	Deficiencia de arilsulfatasa A	Ataxia, síndrome piramidal, rigidez, atetosis, distonía, parálisis pseudobulbar, neuropatía periférica, desinhibición, desorganización, demencia con deterioro primario de memoria.
<i>Trastornos de los carbohidratos</i>		
Enfermedad de cuerpos de poliglucosano del adulto	Depósitos de polisacáridos en el SNC y axones de nervios periféricos.	Neuropatía periférica, signos piramidales, problemas esfinterianos, demencia.
Enfermedad de Lafora	Depósitos de poliglucosano en el cerebro.	Mioclónicas, epilepsia, demencia.
<i>Otros trastornos metabólicos</i>		
Enfermedad por inclusiones neuronales intranucleares hialinas	Depósitos hialinos	Coreoatetosis, disartria, ataxia, movimientos oculares anormales, demencia.
Síndrome de Mast	Desconocido. Autosómico recesivo en la comunidad Amish	Trastorno de la marcha, disartria, síndrome cerebeloso, síndrome piramidal, atetosis, demencia.

Tabla 1.20 Demencia sin signos motores prominentes y con signos motores prominentes

Demencia sin signos motores prominentes Enfermedad de Alzheimer Demencias frontotemporales Enfermedad de Creutzfeldt-Jakob y otras encefalopatías por priones
Demencia con signos motores prominentes Demencias con cuerpos de Lewy Enfermedad de Parkinson idiopática Parálisis supranuclear progresiva Degeneración gangliónica córtico-basal Hidrocefalia normotensiva Enfermedad de Huntington Demencia vascular

Tabla 1.21 Clasificación de las demencias según DSM-IV y CIE-10

Diagnósticos posibles de demencia según DSM-IV	Diagnósticos posibles de demencia según CIE-10
Demencia tipo Alzheimer De inicio precoz De inicio tardío	Demencia en la enfermedad de Alzheimer De inicio precoz De inicio tardío Atípica o mixta Sin especificación
Demencia vascular	Demencia vascular De inicio agudo Demencia multiinfarto Subcortical Mixta cortical y subcortical Otras demencias vasculares Demencia vascular sin especificación
Demencia debida a otras alteraciones médicas generales Demencia debida a VIH Demencia debida a traumatismo craneal Demencia debida a enfermedad de Parkinson Demencia debida a enfermedad de Huntington Demencia debida a enfermedad de Pick Demencia debida a enfermedad de Creutzfeldt-Jakob Demencia debida a otras alteraciones médicas generales	Demencia en enfermedades clasificadas en otro lugar Demencia en la enfermedad de Pick Demencia en la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob Demencia en la enfermedad de Huntington Demencia en la enfermedad de Parkinson Demencia en la enfermedad de inmunodeficiencia humana (VIH)
Demencia persistente inducida por sustancias	Demencia en enfermedades clasificadas en otro lugar
Demencia debida a etiologías múltiples	Demencia sin especificación
Demencia no especificada en otra parte	

Tabla 1.22 Resumen de los criterios CIE-10 para el diagnóstico de la Enfermedad de Alzheimer (OMS, 1994)

A. Los criterios generales de demencia (G1 a G4) deben darse.

G1. Todos y cada uno de los síntomas siguientes:

1) Deterioro de la memoria (sobre todo para la retención de nueva información). Incluye tanto al material verbal como no verbal. Debe ser objetivable y no basarse solo en quejas subjetivas, para lo que debe recurrirse a información de terceras personas o recurrir a pruebas neuropsicológicas.

Gravedad:

Deterioro leve: no suficiente como para interferir con las actividades cotidianas, no es incompatible con una vida independiente. Se afecta sobre todo el aprendizaje de nuevo material, conservándose en principio la memoria a medio y largo plazo.

Deterioro moderado: sólo se retiene el material muy bien aprendido o muy familiar. La información nueva sólo es retenida de forma ocasional y muy breve. Es incapaz de evocar información básica (lugar de residencia, actividades recientes, nombres de allegados). Serios problemas para mantener una vida autónoma. Pérdida intermitente del control esfinteriano en ocasiones.

Deterioro grave: persisten solo fragmentos aislados de información previamente aprendida. No reconoce a familiares cercanos. Es incapaz de funcionar sin estrecha supervisión. Gran deterioro del cuidado personal y pérdida del control esfinteriano vesical.

2) Déficit de la capacidad intelectual: deterioro del pensamiento y de la capacidad de procesamiento de información en relación al nivel previo de funcionamiento, manifestados por terceras personas o por los estudios neuropsicológicos.

Deterioro leve: interfiere con los rendimientos y actividades de la vida diaria sin llegar al extremo de hacer al individuo dependiente de los demás. Fallos en la realización de tareas más complicadas.

Deterioro moderado: incapaz de manejarse en la vida cotidiana, incluso en actividades como la compra o manejo de dinero, sin ayuda. En casa sólo puede realizar tareas sencillas. Reducción del interés por las cosas y actividades.

Deterioro grave: ausencia además de ideación inteligible.

G2. Ausencia de obnubilación de la conciencia durante un período de tiempo tal que impida la demostración del criterio A del delirium. Cuando se presenta con un delirium el diagnóstico debe ser aplazado.

G3. Deterioro del control emocional, motivación o un cambio del comportamiento social, con al menos uno de los siguientes: labilidad emocional, irritabilidad, apatía, embrutecimiento del comportamiento social.

G4. El criterio G1 debe estar presente al menos 6 meses, para evitar la confusión con estados reversibles como: hematoma subdural traumático, hidrocefalia normotensiva, lesiones difusas o focales cerebrales. Si el período de tiempo es menor, el diagnóstico puede ser sólo provisional.

B. Ausencia en los antecedentes, en la exploración clínica o en las exploraciones auxiliares, de una causa clínicamente diagnosticable de demencia (por ejemplo: enfermedad cerebrovascular, enfermedad de Huntington, hidrocefalia a presión normal), un trastorno sistémico (por ejemplo: hipotiroidismo, deficiencia de vit. B12 o ácido fólico, hipercalcemia) o abuso de alcohol o drogas.

**Tabla 1.23 Criterios DSM-IV para el diagnóstico de la Enfermedad de Alzheimer
(American Psychiatric Association, 1994)**

- A. La presencia de los múltiples déficit cognoscitivos se manifiesta por:
- (1) deterioro de la memoria (deterioro de la capacidad para aprender nueva información o recordar información aprendida previamente)
 - (2) una (o más) de las siguientes alteraciones cognoscitivas:
 - (a) afasia (alteración del lenguaje)
 - (b) apraxia (deterioro de la capacidad para llevar a cabo actividades motoras, a pesar de que la función motora está intacta).
 - (c) agnosia (fallo en el reconocimiento o identificación de objetos, a pesar de que la función sensorial está intacta)
 - (d) alteración de la ejecución (p. ej., planificación, organización, secuenciación y abstracción)
- B. Los déficit cognoscitivos en cada uno de los criterios A1 y A2 provocan un deterioro significativo de la actividad laboral o social y representan una merma importante del nivel previo de actividad.
- C. El curso se caracteriza por un inicio gradual y un deterioro cognoscitivo continuo.
- D. Los déficit cognoscitivos de los Criterios A1 y A2 no se deben a ninguno de los siguientes factores:
- (1) otras enfermedades del sistema nervioso central que provocan déficit de memoria y cognoscitivos (p. ej., enfermedad cerebrovascular, enfermedad de Parkinson, corea de Huntington, hematoma subdural, hidrocefalia normotensiva, tumor cerebral)
 - (2) enfermedades sistémicas que pueden provocar demencia (p. ej., hipotiroidismo, deficiencia de ácido fólico, vitamina B₁₂ y niacina, hipercalcemia, neurosífilis, infección por VIH)
 - (3) enfermedades inducidas por sustancias
- E. Los déficit no aparecen exclusivamente en el transcurso de un delirium.
- F. La alteración no se explica mejor por la presencia de otro trastorno del Eje I (p. ej., trastorno depresivo mayor, esquizofrenia).

Tabla 1.24 Criterios NINCDS-ADRDA para el diagnóstico de la Enfermedad de Alzheimer (McKhan et al., 1984)

<p>1. Los criterios para el diagnóstico clínico de Enfermedad de Alzheimer PROBABLE incluyen:</p> <p>La demencia es establecida por el examen clínico y documentada por el Mini-Mental State Examination, la escala de demencia de Blessed o alguna prueba similar, y confirmada por los tests neuropsicológicos.</p> <p>Existe un deterioro en 2 o más áreas cognitivas.</p> <p>Deterioro progresivo de la memoria y otras funciones cognitivas.</p> <p>No hay trastorno de la conciencia.</p> <p>Inicio entre los 40 y 90 años, más a menudo a partir de los 65 años.</p> <p>Ausencia de enfermedad sistémica o cerebral que justifique el deterioro progresivo de la memoria y la cognición.</p> <p>2. El diagnóstico de Enfermedad de Alzheimer PROBABLE se apoya por:</p> <p>Deterioro progresivo de funciones cognitivas específicas tales como lenguaje (afasia), habilidades motoras (apraxia) y percepción (agnosia).</p> <p>Deterioro de las actividades de la vida diaria y alteración de los patrones de comportamiento.</p> <p>Historia familiar de trastornos similares, sobre todo si hay confirmación neuropatológica.</p> <p>Resultados de las pruebas de laboratorio</p> <p>Punción lumbar normal.</p> <p>Patrón normal o inespecífico en el EEG, tal como incremento de la actividad de ondas lentas.</p> <p>Evidencia de atrofia cerebral en el TAC con progresión documentada en las observaciones seriadas.</p> <p>3. Otros hallazgos clínicos consistentes con el diagnóstico de PROBABLE Enfermedad de Alzheimer, después de la exclusión de otras causas de demencia son:</p> <p>Mesetas en el curso de la progresión de la enfermedad.</p> <p>Síntomas asociados de depresión, insomnio, incontinencia, delirios, ilusiones, alucinaciones, alteraciones en el comportamiento verbal, emocional o físico, trastornos sexuales y pérdida de peso.</p> <p>Otros problemas neurológicos en estos pacientes, especialmente en estadios más avanzados incluyen signos motores, como incremento del tono muscular, mioclonias o trastornos de la marcha.</p> <p>Crisis comiciales en estadios avanzados</p> <p>TAC normal para la edad.</p> <p>4. Hallazgos que hacen improbable o indeterminado el diagnóstico de Enfermedad de Alzheimer PROBABLE son:</p> <p>Inicio súbito.</p> <p>Signos neurológicos focales, tales como hemiparesias, pérdidas sensoriales, déficits en el campo visual, e incoordinación precozmente en el curso de la enfermedad.</p> <p>Crisis comiciales o trastornos de la marcha al inicio o muy precozmente en el curso de la enfermedad.</p> <p>5. Diagnóstico clínico de Enfermedad de Alzheimer POSIBLE:</p> <p>Puede ser realizado en base a un síndrome demencial, en ausencia de otros trastornos neurológicos, psiquiátricos o sistémicos suficientes para provocar demencia, y en presencia de variaciones en el inicio, presentación o curso clínico.</p> <p>Puede ser realizado en presencia de un segundo trastorno sistémico o cerebral suficiente para producir demencia, pero que no es considerado la causa de la demencia.</p> <p>Debe ser utilizado en los estudios de investigación cuando existe un déficit cognoscitivo único, gradual, grave y progresivo en ausencia de cualquier otra causa identificable.</p> <p>6. Criterios para el diagnóstico de Enfermedad de Alzheimer DEFINITIVA:</p> <p>Están presentes los criterios de Enfermedad de Alzheimer probable.</p> <p>Existe una evidencia histopatológica obtenida por biopsia o autopsia.</p> <p>7. Clasificación de la Enfermedad de Alzheimer en los estudios de investigación, especificando los rasgos que pueden diferenciar distintos subtipos:</p> <p>Agregación familiar.</p> <p>Inicio antes de los 65 años.</p> <p>Presencia de trisomía 21.</p> <p>Coexistencia de otras alteraciones relevantes como Enfermedad de Parkinson</p>

Tabla 1.25 Resumen comparativo de los criterios diagnósticos para la Enfermedad de Alzheimer: CIE-10, DSM-IV y NINCDS-ADRDA.

CIE-10	DSM-IV	NINCDS-ADRDA
<p>Deterioro objetivable de la memoria Déficit de la capacidad intelectual (deterioro del pensamiento y de la capacidad de procesar información) Ausencia de obnubilación de la conciencia Deterioro del control emocional, motivación o cambio en el comportamiento social Alteración al menos 6 meses Existencia de daño de otras funciones corticales altas como afasia, agnosia y apraxia. Ausencia en la exploración clínica o exploraciones auxiliares de otra causa de demencia</p>	<p>Desarrollo de múltiples déficits cognoscitivos. - Deterioro de la memoria - Al menos uno de los siguientes Afasia Apraxia Agnosia Alteración de funciones ejecutivas Curso con inicio gradual y deterioro cognoscitivo continuo Déficit suficientemente importante para interferir significativamente con el funcionamiento social y ocupacional Exclusión de otras causas de demencia</p>	<p>Demencia establecida por el examen clínico y documentada por pruebas objetivas. Déficits en dos o más áreas cognitivas Empeoramiento progresivo de la memoria y funciones cognitivas Sin trastorno de la conciencia Inicio entre los 40 y 90 años Ausencia de trastornos sistémicos o enfermedades cerebrales responsables de déficits en memoria y cognición El diagnóstico es apoyado por: - déficits progresivos en lenguaje (afasia), habilidades motoras (apraxia) y percepción (agnosia). - deterioro de las habilidades de la vida diaria y comportamiento. - resultados consistentes de las pruebas complementarias.</p>

Tabla 1.26 Resumen de los criterios clínicos de Lund y Manchester para el diagnóstico de demencia frontotemporal (Mod. de Serra-Mestres, 1995).

<p>Características diagnósticas principales</p> <p><i>Trastorno conductual</i></p> <ul style="list-style-type: none">Inicio insidioso y progresión lentaPérdida precoz de conciencia personalPérdida precoz de conciencia socialSignos precoces de desinhibiciónRigidez e inflexibilidad mentalHiperoralidadConducta estereotipada y perseveranteConducta de utilización (exploración incesante de objetos del entorno)Distracción, impulsividad y falta de persistenciaPérdida precoz del insight <p><i>Síntomas afectivos</i></p> <ul style="list-style-type: none">Depresión, ansiedad, labilidad, ideación suicida, etc.Hipocondría, preocupación somática raraIndiferencia y distanciamiento emocionalAmimia <p><i>Trastorno del lenguaje</i></p> <ul style="list-style-type: none">Reducción progresiva del hablaHabla estereotipadaEcolalia y perseveraciónMutismo tardío <p><i>Conservación de la orientación y la praxis</i></p> <p><i>Signos físicos</i></p> <ul style="list-style-type: none">Reflejos primitivos precocesIncontinencia precoz de esfínteresAcinesia, rigidez y temblores tardíosTensión arterial baja y débil <p><i>Investigaciones</i></p> <ul style="list-style-type: none">EEG normalNeuroimagen cerebral con anomalías predominantemente frontales y/o temporales anterioresNeuropsicología (insuficiencia en las pruebas de función frontal)Características diagnósticas de refuerzoInicio antes de los 65 años de edadAntecedentes familiares en un familiar de primer gradoParálisis bulbar, debilidad muscular, fasciculaciones (enfermedad de neurona motora) <p>Características diagnósticas de exclusión</p> <ul style="list-style-type: none">Inicio bruscoTraumatismo craneal relacionado con el inicio del cuadroAmnesia precoz graveDesorientación espacial precozApraxia grave precozLogoclonia con pérdida rápida del curso del pensamientoMioclónicasDéficits bulbares, corticales y medularesAtaxia cerebelosaCoreoatetosisEEG patológico en fases inicialesDéficit estructural o funcional predominantemente postcentral en la exploración, lesiones cerebrales multifocales en TAC o RMNPruebas de laboratorio indicativas de afectación cerebral por otros trastornos (esclerosis múltiple, sífilis, SIDA, encefalitis herpética, etc.) <p>Características de exclusión relativa</p> <ul style="list-style-type: none">Antecedentes personales de alcoholismo crónicoHipertensión mantenidaAntecedentes de vasculopatía (angina, claudicación)

Tabla 1.27 Algunos hitos históricos en el desarrollo de la epidemiología

Período	Autores	Perspectiva principal
Siglo XVII	Graunt, Ramazzini	Descripción básica de los patrones de mortalidad por enfermedad.
Siglo XVIII	Casal, Lind, Pott, Baker	Agentes causales específicos de enfermedades.
Principios del XIX	Villermé, Virchow, Farr, Chadwick, Engels	Etiología socio-ambiental. Idea holística.
Mitad del XIX	Semmelweiss, Snow, Holmes	Agentes transmisibles específicos.
Finales del XIX	Panum, Bud Pasteur y Koch	Teoría del germen, etiología específica.
Finales del XIX – principios del XX	Takaki, Goldberger, Funk Rehn et al. Galton y Pearson	Deficiencias nutricionales como causas específicas. Causas específicas de enfermedades nutricionales. Aparece la idea de genes específicos.
1920-1930	Frost, Greenwood y Sidenstricker	Modelo causal amplio: huésped, entorno, agente; enfermedades de masas.
1940-1950	Ryle	Influencia de los factores de riesgo sociales.
1950-1960	Doll, Hill, Wynder	Causas específicas múltiples de las enfermedades crónicas no transmisibles
1980-1990	Susser, Rose, Pearce, Krieger y otros	Enfasis en la causalidad social de la enfermedad, perspectiva poblacional

Tabla 1.28 Diversas definiciones del término epidemiología

Asociación Epidemiológica Internacional (1974)	“el estudio de los factores que determinan la frecuencia y distribución de las enfermedades en poblaciones humanas”
Jenicek (1982)	“un razonamiento y un método de trabajo objetivo, propuesto en medicina y otras ciencias de la salud, aplicado a la descripción de los fenómenos de la salud, a la explicación de su etiología y a la investigación de los métodos de intervención más eficaces”
Payne	“el estudio de la salud del hombre en relación con su medio”
	“ciencia encargada del estudio de los aspectos ecológicos que condicionan los fenómenos de salud y enfermedad en los grupos humanos, a fin de establecer sus causas, mecanismos de producción y los procedimientos tendientes a conservar, incrementar y restaurar la salud individual y colectiva”

Tabla 1.29 Ventajas y limitaciones de los estudios epidemiológicos observacionales

ESTUDIOS TRANSVERSALES	
Ventajas	Limitaciones
<p>Fáciles de ejecutar.</p> <p>Precisan poco tiempo y son poco costosos.</p> <p>Pueden ser estudiadas varias enfermedades y/o factores de riesgo a la vez.</p> <p>Útiles para enfermedades de larga duración y frecuentes en la colectividad.</p> <p>Resultados fácilmente generalizables.</p> <p>Útiles en planificación sanitaria y para la descripción de características de poblaciones.</p>	<p>No sirven para la investigación causal (por su diseño no es posible si la exposición precede a la enfermedad o viceversa)</p> <p>No es posible distinguir entre factores de riesgo y pronósticos de la enfermedad, que modifican la duración de la misma y no tienen que ser necesariamente de riesgo.</p> <p>No son útiles en enfermedades raras o de corta duración.</p> <p>Sesgos de información y selección</p>
ESTUDIOS DE CASOS Y CONTROLES	
Ventajas	Limitaciones
<p>Relativamente menos costosos que los estudios de cohortes.</p> <p>Corta duración.</p> <p>Permiten el estudio de enfermedades raras y con períodos de latencia prolongados.</p> <p>Permiten el análisis de varios factores de riesgo.</p> <p>Son fácilmente repetibles.</p>	<p>No estiman directamente la incidencia.</p> <p>Dificultad para constituir un grupo adecuado de control.</p> <p>Gran facilidad para introducir sesgos de selección e información y dificultad de control de factores de confusión.</p> <p>Dificultad para establecer la secuencia temporal entre la exposición y la enfermedad.</p> <p>El estudio del mecanismo de producción de la enfermedad y su historia natural es raramente posible.</p>
ESTUDIOS DE COHORTES	
Ventajas	Limitaciones
<p>Proporcionan una completa descripción de las consecuencias de la exposición, las tasas de progresión de la enfermedad y su historia natural.</p> <p>Estiman directamente la incidencia en expuestos y no expuestos.</p> <p>Estimaciones directas del cálculo de riesgos.</p> <p>Posibilitan el estudio de la multifectividad de una exposición para factores de riesgo y de protección.</p> <p>Menor posibilidad de sesgos.</p>	<p>Coste elevado, y gran consumo de tiempo.</p> <p>Requieren tamaños muestrales elevados.</p> <p>Difícil reproductibilidad.</p> <p>No sirven para el estudio de enfermedades raras.</p> <p>No sirven para el establecimiento de hipótesis nuevas sobre la etiología de la enfermedad.</p> <p>El paso del tiempo puede hacer los resultados irrelevantes o cambios en los métodos y criterios diagnósticos.</p> <p>Posibilidad de pérdidas en el seguimiento.</p>

Figura 1.15 Caracterización de las pruebas diagnósticas

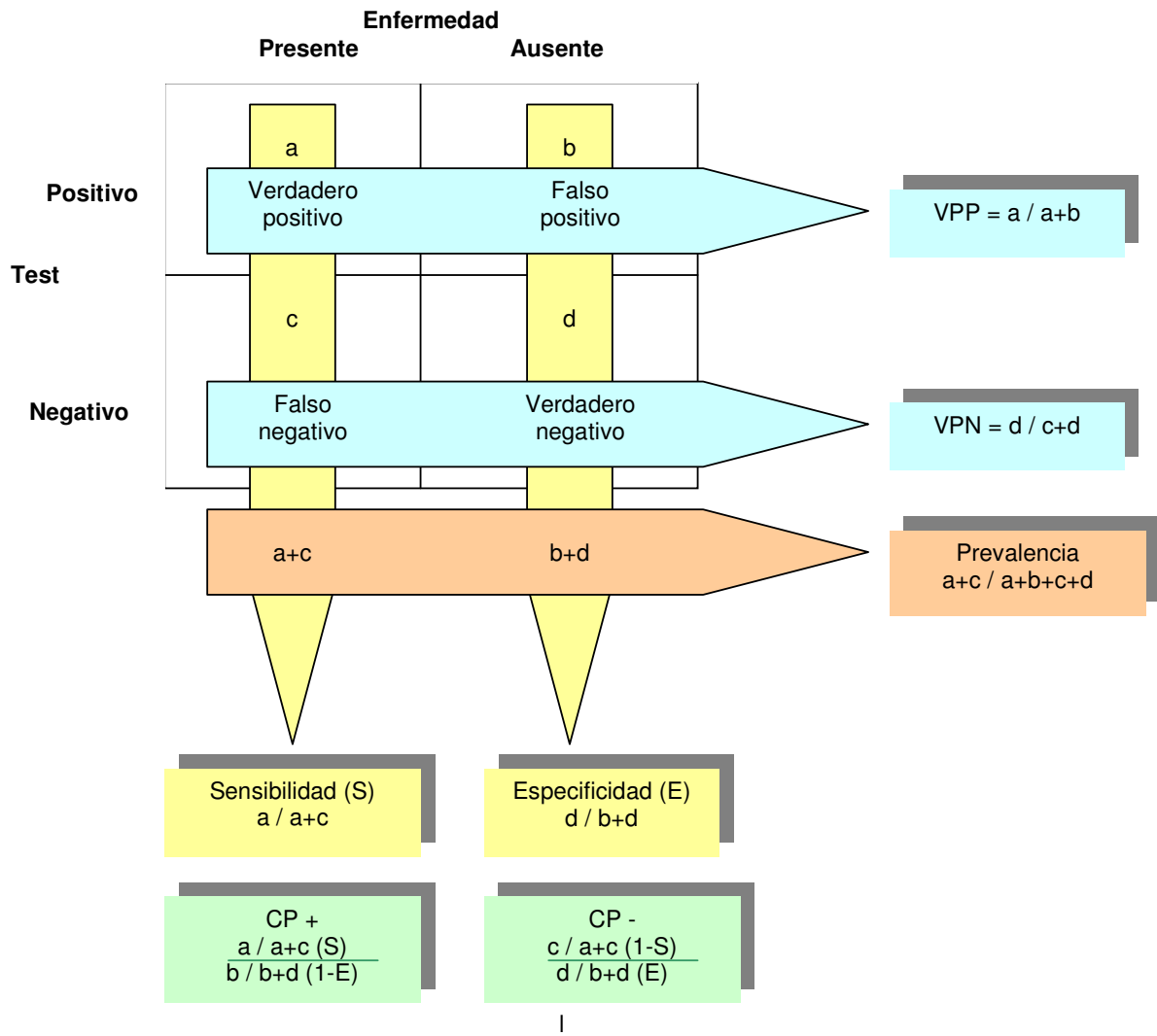


Tabla 1.30 Tests y escalas de evaluación cognoscitiva breves, utilizados para la detección o cribado (*screening*) de las demencias.

<i>Face-Hand Test</i>	Fink et al., 1952
<i>Information Test</i>	Roth y Hopkins, 1953
<i>Mental Status Questionnaire</i>	Kahn et al., 1960
<i>Mental Status Check List</i>	Lifshitz, 1960
<i>Information-Memory-Concentration Test</i>	Roth et al., 1966
<i>Mental Test Score</i>	Hodkinson, 1972
<i>Set Test</i>	Isaacs y Kenne, 1973
<i>Abreviated Mental Test Score (AMTS)</i>	Qureshi y Hodkinson, 1974
<i>Mini-Mental State Examination (MMSE)</i>	Folstein et al., 1975
<i>Mini-Examen Cognoscitivo (MEC)</i>	Lobo et al., 1975
<i>Short Portable Mental Status Questionnaire (SPMSQ)</i>	Pfeiffer, 1975
<i>Clifton Assessment Scale</i>	Pattie y Gilleard, 1975
<i>Cognitive Capacity Screening Examination</i>	Jacobs et al., 1977
<i>Shortened Stockton Rating Scale (SSRS)</i>	Gilleard y Pattie, 1977
<i>Short Orientation-Memory-Concentration Test</i>	Katzman et al., 1983
<i>Test del Reloj</i>	Goodglass y Kaplan, 1983
<i>Hasegawa Dementia Scale</i>	Tsai y Gao, 1989
<i>Iowa Screening Test</i>	Eslinger et al., 1985
<i>Short Test of Mental Status</i>	Kokmen et al., 1987
<i>Modified Mini-Mental State (3MS)</i>	Teng y Chui, 1987
<i>Early Assessment Self Inventory</i>	Horn et al., 1989
<i>Halifax Mental Status Scale</i>	Fisk, 1991
<i>Hopkins Verbal Learning Test (HVLT)</i>	Brandt, 1991
<i>Executive Interview</i>	Royall et al., 1992
<i>Test for Severe Impairment</i>	Albert y Cohen, 1992
<i>Cognitive Assessment Screening Test (CAST)</i>	Drachman et al., 1996
<i>East Boston Memory Test</i>	Gfeller y Horn, 1996
<i>7 Minute Screen</i>	Solomon et al., 1998
<i>Memory Impairment Screen</i>	Buschke et al., 1999
<i>Mini-Cog</i>	Borson et al., 2000
<i>Minnesota Cognitive Acuity Screen (MCAS)</i>	Knopman et al., 2000
<i>Short and Sweet Screening Instrument (SASSI)</i>	Belle et al., 2000

Tabla 1.31 Escala de Demencia de Blessed (Blessed et al., 1968)

ITEMS	Incapacidad		
	Total	Parcial	Ninguna
Actividades de la vida diaria			
1.- Incapacidad para realizar tareas domésticas	1	½	0
2.- Incapacidad para el uso de pequeñas cantidades de dinero	1	½	0
3.- Incapacidad para recordar listas cortas de elementos (compras, etc)	1	½	0
4.- Incapacidad para orientarse en casa	1	½	0
5.- Incapacidad para orientarse en calles familiares	1	½	0
6.- Incapacidad para valorar el entorno (reconocer si está en casa o en el hospital, discriminar entre parientes, médicos y enfermeras, etc.)	1	½	0
7.- Incapacidad para recordar hechos recientes (visitas de parientes o amigos, etc.)	1	½	0
8.- Tendencia a rememorar el pasado	1	½	0
Hábitos			
9.- Comer :			
a) Limpiamente, con los cubiertos adecuados			0
b) Desaliñadamente, sólo con la cuchara		1	
c) Sólidos simples (galletas)		2	
d) Ha de ser alimentado	3		
10.- Vestir			
a) Se viste sin ayuda			0
b) Fallos ocasionales (en el abotonamiento)		1	
c) Errores y olvidos en la secuencia de vestirse		2	
d) Incapaz de vestirse	3		
11.- Control de esfínteres:			
a) Normal			0
b) Incontinencia urinaria ocasional		1	
c) Incontinencia urinaria frecuente		2	
d) Dolor incontinencia	3		
Personalidad y conducta			
Sin cambios			0
12.- Retraimiento creciente	1		
13.- Egocentrismo aumentado	1		
14.- Pérdida de interés por los sentimiento de los otros	1		
15.- Afectividad embotada	1		
16.- Perturbación del control emocional (aumento de susceptibilidad e irritabilidad)	1		
17.- Hilaridad inapropiada	1		
18.- Respuesta emocional disminuida	1		
19.- Indiscreciones sexuales (de aparición reciente)	1		
20.- Falta de interés en las aficiones habituales	1		
21.- Disminución de la iniciativa o apatía progresiva	1		
22.- Hiperactividad no justificada	1		

Tabla 1.32 Information – Memory – Concentration Test – IMCT (Blessed, 1968)

Información

1. ¿Cuál es su nombre?
2. ¿Qué edad tiene?
3. Aproximadamente, ¿qué hora es? (Permitir margen de 1 hora)
4. ¿En qué parte del día estamos?
5. ¿Qué día de la semana estamos?
6. ¿Qué día es hoy?
7. ¿En qué mes estamos?
8. ¿En qué estación del año estamos?
9. ¿En qué año estamos?
10. ¿Cuál es el nombre de este lugar?
11. ¿En qué calle está este lugar?
12. ¿En qué ciudad estamos?
13. ¿En que tipo de lugar estamos?
14. ¿Quiénes son estas dos personas? (Reconocer dos personas cercanas) *

Memoria

Datos personales

15. ¿Cuál es su fecha de nacimiento?
16. ¿En qué lugar nació?
17. ¿En qué escuela estudió?
18. ¿En qué ha trabajado?
19. ¿Cómo se llama su esposa?
20. ¿En qué ciudad ha trabajado?
21. ¿Cómo se llama su jefe de trabajo?

Datos no personales

22. ¿En que año empezó la guerra civil? **
23. ¿En qué año terminó la guerra civil? **
24. ¿Cuál es el nombre del Rey?
25. ¿Cuál es el nombre del presidente del gobierno?

Repita la frase:

D. Antonio López, c/ Gran Vía, nº 42, Valencia

Concentración

26. Diga los meses del año en orden inverso
27. Cuento los números del 1 al 20
28. Cuento hacia atrás los números del 20 al 1
29. Dígame el nombre completo y la dirección anterior ****

- * Puntuar 1 punto por cada persona reconocida
** Puntuar ½ punto para un error de tres años en las fechas
*** Puntuar cada uno de los tres ítems de 0 a 2 puntos
**** Puntuar de 0 a 5 según cada dato recordado

Tabla 1.33 SHORT ORIENTATION – MEMORY – CONCENTRATION – SOMCT –
(Katzman, 1968)

ITEMS	Error máximo	Peso	Total
1.- ¿En qué año estamos?	1	x 4	4
2.- ¿En qué mes estamos?	1	X 3	3
Repita esta frase: D. Antonio López, c/ Gran vía, nº 42, Valencia			
3.- Aproximadamente ¿qué hora es? (Permitir un margen de una hora)	1	x 3	3
4.- Cuente hacia atrás de 20 a 1	2	x 2	4
5.- Diga los meses del año en orden inverso	2	x 2	4
6.- Repita la dirección anterior	5	x 2	10
Puntuación total		28	

Tabla 1.34 Mental Status Questionnaire – MSQ – (Khan, 1960)

1. ¿Cuál es el nombre de este lugar?
2. ¿Cuál es su dirección?
3. ¿Qué día es hoy?
4. ¿En qué mes estamos?
5. ¿En qué año estamos?
6. ¿Qué edad tiene?
7. ¿En qué mes nació?
8. ¿En qué año nació?
9. ¿Quién es ahora el presidente del gobierno?
10. ¿Quién fue el presidente anterior?

Tabla 1.35 Cuestionario breve de la función cognitiva (Test de Pfeiffer, versión española; SPMSQ-VE) Martínez de la Iglesia et al. (2001)

1. ¿Qué día es hoy? (Día, mes y año)
2. ¿Qué día de la semana es hoy?
3. ¿Dónde estamos ahora?
4. ¿Cuál es su número de teléfono? (4a. Si el sujeto no tiene teléfono, preguntar su dirección)
5. ¿Cuántos años tiene?
6. ¿Cuál es la fecha de su nacimiento (día, mes y año)?
7. ¿Quién es ahora el presidente del gobierno?
8. ¿Quién fue el anterior presidente del gobierno?
9. ¿Cuáles son los dos apellidos de su madre?
10. Vaya restando de 3 en 3 al número 20 hasta llegar a 0.

Número total de errores: _____

Instrucciones: haga las preguntas 1 a 10 de la lista y anote todas las respuestas. Haga la pregunta 4a sólo si el paciente no tiene teléfono. Anote el número total de errores tras realizar las 10 preguntas. Las respuestas han de darse sin ningún calendario, periódico, certificado de nacimiento o cualquier ayuda que refresque la memoria.

Deterioro leve: 3 y 4 errores

Deterioro moderado a grave: más de 4 errores

Tabla 1.36.1 Algunas pruebas neuropsicológicas específicas por áreas funcionales

1. ACTIVIDADES MENTALES BÁSICAS Y DE EJECUCIÓN Y CONTROL		
ORIENTACIÓN		
Orientación temporal	Temporal Orientation Test	Benton y cols., 1983
Orientación en persona, espacio y tiempo	Subtests del test Barcelona	Peña-Casanova 1990, 1991
Estimación del tiempo	Time Estimation Test	Benton y cols., 1964
ATENCIÓN Y/O CONCENTRACIÓN		
Atención sostenida	Continuous Performance Test (CPT)	Rosvold y cols., 1956
Atención y memoria inmediata verbales	Digit Span (Retención de Dígitos)	Wechsler, 1955
Atención y memoria inmediata no verbal	Corsi's Block-tapping board	Corsi, 1972
Atención verbal inmediata	Prueba de la "A"	Strub y Black, 1985
Atención sostenida y búsqueda visual	Concentration Endurance Test	Brickenkamp, 1981
Velocidad de procesamiento de la información y atención sostenida	Paced Auditory Serial Addition Test	Gronwall, 1977
EJECUCIÓN Y CONTROL		
Resistencia a la interferencia e inhibición de respuestas	Stroop Test	Stroop, 1935
	Trail Making Test	Reitan, 1955 (en 104520)
Conceptualización abstracta, flexibilidad en el uso de reglas y ajuste de respuesta	Wisconsin Card Sorting Test	Berg, 1948
Seriación motora gráfica	Alternancia gráfica	Luria, 1973
Producción o inhibición de respuestas ante estímulos diferentes	Go – no go Task	Luria, 1973
2. GNOSIAS.		
GNOSIAS. PRUEBAS VISUALES Y VISOMOTORAS		
Habilidad visomotora	Developmental Test of Visual-Motor Integration	Beery, 1967
Búsqueda visual de una figura en un fondo. Tarea perceptiva compleja.	Hidden Figures y Figures Ground Test	Poppelreuter, 1917
	Embedded Figures Test	Spreeen y Benton, 1969
Habilidad para reconocer caras. Tarea perceptiva compleja.	Facial Recognition Test	Benton y cols., 1983
Identificación de caras famosas	Abert's Famous Faces	Albert y cols., 1979
Reconocimiento y ordenación de figuras	Hooper Visual Organization Test	Hooper, 1958
Comparación y orientación de líneas	Judgment of Line Orientation Test	Benton y cols., 1983
Percepción y construcción de figuras.	Test Gestaltico Visomotor	Bender, 1955
GNOSIAS. PRUEBAS AUDITIVAS		
Reconocimiento de sonidos familiares.	Sound Recognition Test o Nonverbal Auditory Perception Test	Spreeen y Benton, 1963
Reconocimiento de ritmos	Seashore Test of Musical Talent	Seashore y cols., 1960
Lateralización del lenguaje e integridad funcional del lóbulo temporal y cuerpo calloso	Escucha dicótica	Broadbent, 1958
GNOSIAS. PRUEBAS TÁCTILES, TÁCTIL-VISUALES Y TÁCTIL-MOTORAS		
Identificación y denominación digital.	Finger Localization Test	Benton y cols., 1983
Reconocimiento táctil de la forma e imagen mental de un objeto.	Form Perception Test	Benton y cols., 1983
Reconocimiento táctil, memoria de formas y localización espacial.	Tactual Performance Test	Halstead, 1947
Umbral de discriminación entre dos puntos.	Two-point Discrimination Test	Weinstein, 1961

Tabla 1.36.2 Algunas pruebas neuropsicológicas específicas por áreas funcionales

3. ACTIVIDAD MOTORA, PRAXIAS Y CONSTRUCCIÓN		
PRUEBAS DE DOMINIO Y DESTREZA MANUAL		
Dominio manual en varias actividades.	Hand Performance Test	Annett, 1967
Velocidad motora y dominio manual.	The Edinburgh Inventory	Olfield, 1971
	Finger Tapping Test	Reitan, 1969
Destreza digital y manual.	Purdue Pegboard Test	Tiffin, 1968
PRUEBAS DE PRAXIAS		
Praxis ideomotora e ideatoria	Gestos simbólicos espontáneamente y en imitación.	Lezak, 1983
	Pruebas dinámicas de organización del acto motor de Luria	Christensen, 1979
Praxis oral y de las extremidades	Test of Oral and Limb Apraxia	Helm-Estabrooks, 1992
PRUEBAS CONSTRUCTIVAS		
Organización y planificación visoespacial.	Clock Drawing (Test del reloj)	Strub y Black, 1985
Planificación, secuencia y abstracción.	Porteus Maze Test	
	Prueba de cubos	WAIS
Habilidad visoconstructiva tridimensional.	Three-dimensional Block Construction	Benton y cols., 1983
Praxis constructiva compleja	Test de copia de una figura compleja	Rey, 1941; Osterrieth, 1944
	Copia de un cubo, una margarita, una bicicleta y una casa	Lezak, 1983
4. MEMORIA Y APRENDIZAJE		
Memoria y percepción visuales y habilidades visoconstructivas	Benton Visual Retention Test-Revised	Benton, 1974
Memoria y aprendizaje de palabras, recuerdo diferido	Rey Auditory-Verbal Learning Test	Rey, 1964
	Buschke Selective Reminding Test	Buschke, 1973
Memoria visual	California Verbal Learning Test	
	Test de copia de una figura compleja	Rey, 1941; Osterrieth, 1944
Aprendizaje y memoria no verbal	Rey Visual Design Learning Test	Rey, 1964
Repetición inmediata de frases	Sentence repetition	Spreen y Benton, 1991
Memoria verbal y visoespacial	Wechsler Memory Scale-Revised	Wechsler, 1987
5. LENGUAJE Y AFASIAS		
Afasia según criterios clásicos	Boston Diagnostic Aphasia Examination	Goodglass y Kaplan 1973, 1983
Formas más severas de afasia	Boston Assessment of Severe Aphasia	Helm-Stabrooks, 1992
Denominación de dibujos de objetos	Boston Naming Test	Goodglass y Kaplan, 1987
Comprensión auditiva de nombres de animales o cosas	Peabody Picture Vocabulary Test	Dunn y Dunn, 1981
Comprensión de órdenes complejas	Token Test	De Renzi y Vignolo, 1962
Estudio psicolingüístico del lenguaje oral, lectura y escritura	Psycholinguistic Assessment of Language Processing in Aphasia	Kay, Lesser y Coltheart, 1992
6. RAZONAMIENTO Y ABSTRACCIÓN		
Lectura y nivel cognitivo premórbido	North American Adult Reading Test	Nelson, 1978
Abstracción y formación de conceptos	Categories Test	Halstead, 1947
Abstracción y razonamiento visual	Matrices progresivas de Raven	Raven, 1938, 1947
Selección de objetos y formas	Object and Form Sorting Tasks	
Atención, concentración, cálculo y memoria	Sustracción seriada de sietes	
Modalidad oral y gráfica de la prueba de claves	Symbol Digit Modalities Test	

Tabla 1.37 Comparación de las principales escalas de actividades básicas de la vida diaria (ABVD) y actividades que evalúan (mod. Baztán et al., 1994)

	PULSES (1)	Indice de Katz (2)	Indice de Barthel (3)	Escala de autocuidado de Kenny (4)	Escala de Incapacidad Física de la Cruz Roja (5)	OARS (subescala AVD) (6)
Autocuidado						
Comer	-	+	+	+	-	+
Control de esfínteres	+	+	+	+	+	+
Usar el retrete	-	+	+	+	-	-
Arreglarse	-	-	+	-	-	+
Vestirse	-	+	+	+	-	+
Bañarse	-	+	+	+	-	+
Evaluación general del autocuidado	+				+	
Movilidad						
Trasladarse (sillón-cama)	+ / -	+	+	+ / -	+	+
Deambular	+	-	+	+	+	+
Subir y bajar escaleras	-	-	+	-	-	-
Silla de ruedas	+ / -	-	+	+ / -	-	-
Salir de casa	-	-	-	+	-	-

(1) Moskowitz et al., 1957; (2) Katz. et al., 1963; (3) Mahoney y Barthel, 1965; (4) Schoening et al., 1965; (5) 1972; (6) 1978

Tabla 1.38 Comparación de las principales escalas de actividades instrumentales de la vida diaria (AIVD) y actividades que evalúan (mod. Baztán et al., 1994)

	Escala de Lawton y Brody (1)	OARS-IADL (2)	PACE II-IADL (3)	OARS-IADL adaptado (4)	PGC-IADL adaptado (5)
Usar el teléfono	+	+	+	-	+
Hacer compras	+	+	+	+	-
Preparar la comida	+	+	+	+	-
Cuidar la casa	+	+	+	+	-
Lavar la ropa	+	-	-	-	-
Usar transportes	+	+	-	+	+
Manejar la medicación	+	+	-	-	+
Manejar el dinero	+	+	-	+	+

(1) Philadelphia Geriatric Center-Instrument Activities of Daily Living (PGC-IADL) Lawton y Brody, 1969; (2) Universidad de Duke, 1978; (3) Department of Health, Education and Welfare, EEUU, 1978; (4) Fillenbaum, 1985; (5) PAQUID, Barberger et al., 1992.

Tabla 1.39 Test del Informador (IQCODE) (Jorm y Korten, 1988; Morales et al. 1995)

<ol style="list-style-type: none"> 1. Reconocer las caras de las personas más íntimas (parientes, amigos) 2. Recordar los nombres de esas mismas personas. 3. Recordar las casas de esas personas (dónde o de qué viven, su cumpleaños, etc. 4. Recordar cosas sucedidas en los últimos meses (noticias, sucesos familiares) 5. Recordar lo que se habló en una conversación mantenida unos días antes. 6. Mantener una conversación sin olvidar lo que dijo poco minutos antes, o sin detenerse en medio de una frase, o sin olvidar lo que querían decir. 7. Recordar su propia dirección o su número de teléfono. 8. Recordar la fecha en que vive 9. Conocer el sitio de los armarios de su casa y dónde se guardan las cosas. 10. Saber dónde se encuentra una cosa que se dejó descolocada 11. Adaptarse a la situación cuando la rutina diaria se ve alterada (visitas, celebraciones, vacaciones, etc.) 12. Manejar los aparatos de la casa (teléfono, coche, lavadora, máquina de afeitar) 13. Aprender a manejar un aparato nuevo (lavadora, secador, tocadiscos, coche) 14. Recordar las cosas sucedidas recientemente 15. Aprender cosas nuevas en general 16. Recordar cosas que ocurrieron o que aprendió cuando era joven 17. Comprender el significado de palabras poco corrientes (prensa, TV, etc.) 18. Entender artículos de periódicos o revistas en los que está interesado 19. Seguir una historia en un libro, el cine, la radio o la televisión 20. Redactar cartas a parientes o amigos, o cartas de negocios 21. Recordar personas y hechos históricos (guerras, cambios políticos, líderes) 22. Tomar decisiones en cuestiones cotidianas (elegir vestido o comida) o de más trascendencia (vacaciones, inversiones, compras, etc.) 23. Manejar los asuntos financieros (pensión, bancos, impuestos, rentas, etc.) 24. Manejar el dinero para la compra (precios, cantidades, distancias) 25. Resolver problemas aritméticos cotidianos (tiempos, cantidades, distancias) 26. ¿Cree que su inteligencia ha cambiado algo durante los últimos 5 años?
<p>Puntuación: Ha mejorado mucho: 1; Ha mejorado poco: 2; Apenas ha cambiado: 3; Ha empeorado un poco: 4; Ha empeorado mucho: 5</p>

Tabla 1.40 CLINICAL DEMENTIA RATING – CDR (Hughes, 1982)

	Sujeto normal CDR 0	Demencia cuestionable CDR 0,5	Demencia ligera CDR 1	Dem. Moderada CDR 2	Dem. Grave CDR 3
Memoria	Sin pérdida de memoria ni olvidos	Trastorno leve de memoria; evocación parcial de los recuerdos, "olvidos benignos"	Pérdida moderada de la memoria, sobre todo para los recuerdos recientes, con repercusión en la vida diaria	Pérdida grave de memoria. Sólo se conserva el material fuertemente consolidado. Los recuerdos recientes se olvidan rápidamente	Pérdida grave de memoria. Solamente se conservan recuerdos fragmentados.
Orientación	Completamente orientado	Completamente orientado, aunque con ligeras dificultades para la orientación temporal	Algunas dificultades de orientación en el tiempo; orientado con respecto al lugar del examen; puede haber desorientación geográfica con respecto a otros lugares	Normalmente desorientado en tiempo y a menudo en espacio	Sólo orientado en relación a las personas.
Juicio, resolución de los problemas	Resuelve correctamente los problemas; juicio adecuado en relación a la capacidad de que disfrutaba en el pasado	Ligera alteración en la capacidad de resolución de problemas, semejanzas y diferencias.	Dificultad moderada para comprender problemas complejos; juicio social normalmente conservado	Alteración grave en la comprensión de problemas, semejanzas y diferencias. La valoración social está normalmente alterada	Incapaz de razonar o de resolver problemas.
Actividades sociales	Nivel de autonomía mantenido en el trabajo, negocios, compras y actividades sociales.	Si existe alteración, ésta es únicamente leve.	No puede realizar independiente estas actividades aunque todavía participe en algunas. Puede aparecer normal ante un observador superficial.	Incapaz de autonomía fuera de su domicilio.	
Actividades domésticas y pasatiempos	Se mantienen bien: la vida en casa, los pasatiempos y las actividades intelectuales.	Estas actividades se mantienen o sólo están ligeramente disminuidas.	Las actividades domésticas se hallan levemente disminuidas pero de forma evidente. Los trabajos difíciles y los pasatiempos complicados son abandonados.	Preservada la capacidad para trabajos sencillos; los centros de interés son muy limitados y la actividad poco sostenida.	Únicamente actividad funcional en su propia habitación.
Cuidados personales	Completa autonomía		Necesita estímulos ocasionalmente	Necesita ayuda para vestirse, lavarse y para mantener el aseo personal.	Necesita ayuda en los cuidados personales; a menudo hay incontinencia.

CAPÍTULO 2

2 JUSTIFICACIÓN, OBJETIVOS E HIPÓTESIS

2.1 JUSTIFICACIÓN PERSONAL DE LA TESIS

Como ya se desarrolló en la introducción, uno de los principales problemas sociosanitarios actuales – y que previsiblemente continuará a lo largo de este milenio casi recién estrenado – en la provincia de Zamora, y por extensión en España y la mayoría de los países desarrollados, es el desplazamiento de la pirámide poblacional hacia los grupos de edad más avanzada, con el incremento de las patologías específicas del anciano y una mayor demanda asistencial referida a este grupo de población. En este sentido, la provincia zamorana constituye uno de los mejores ejemplos de las consecuencias derivadas del envejecimiento poblacional, hecho este que durante el último lustro ha sido reiteradamente denunciado por los distintos agentes sociales, demandando una especial atención al problema y la implementación de soluciones al mismo.

Conscientes de esta necesidad, el equipo del Servicio de Psiquiatría del Hospital Provincial Rodríguez Chamorro de Zamora dirigido por el Dr. Manuel Angel Franco Martín, comenzó a desarrollar una serie de proyectos de investigación en el campo de la Gerontopsiquiatría y Psicogeriatría que culminaron con el inicio y desarrollo del proyecto de investigación para la *Valoración del Envejecimiento y Trastornos Psicogeriátricos en Ancianos Institucionalizados* en cuyo marco se encuadra esta tesis y la previamente defendida en este mismo lugar y dirigida también por el Prof. Conde López y el Dr. Franco Martín (Monforte, 2000).

Personalmente me incorporé al proyecto a principios del año 1997, cuando aún me encontraba realizando la especialización MIR en Psiquiatría en el Departamento de Psiquiatría del Hospital Universitario de Valladolid, dirigido por el Profesor Valentín J.M. Conde López, miembro fundador y expresidente, entre otras, de la Sociedad Española de Gerontopsiquiatría y Psicogeriatría. Gracias a la generosidad, interés y acicate de ambos, y a que en aquel momento realizaba una provechosa estancia en la Unidad de Psicogeriatría del Hospital Rodríguez Chamorro, tuve la oportunidad de participar en el trabajo de campo que iniciaba la segunda fase del estudio, realizando personalmente las entrevistas clínicas a todos los ancianos que fueron incluidos en esta segunda fase, y pude comprobar los aspectos y características no sólo médicas y asistenciales, sino también humanas del anciano institucionalizado.

Evidentemente, al ser Zamora mi provincia natal, me movía no sólo el interés científico sino también la necesidad de participar de alguna manera – aunque fuese pequeña mi aportación – en el estudio, conocimiento y difusión de uno de los principales problemas que afectaban a mis convecinos, y poder devolver con mi trabajo y el de mis compañeros una pequeña parte de todo aquello que uno nunca puede llegar a cuantificar y que siempre llevará consigo, ese legado que se recibe durante los años de infancia y adolescencia por parte de su tierra y quienes en ella habitan.

Una de mis principales preocupaciones fue en todo momento el que este ambicioso proyecto de investigación, y concretamente mi tesis doctoral, sirviese no sólo para que determinados profesionales pudiésemos optar al grado de Doctor en Medicina, sino que todo el trabajo realizado pudiese aportar algo al mejor conocimiento de la realidad de una generación de zamoranos, y por ende españoles, que vivieron en circunstancias mucho más difíciles que las nuestras, sin las oportunidades actuales, y a los que ahora nos correspondía agradecer sus esfuerzos y su tesón. Sin ellos este país no sería lo que ahora es, cuestión con demasiada frecuencia ignorada en estos tiempos, en los que los ancianos viven por lo general solos y olvidados, soportando con dignidad la etapa final de sus vidas, sin haber podido lograr probablemente muchos de los sueños que forjaron en su juventud. Espero por tanto que tanto la tesis previa referida, como ésta y las sucesivas que se realicen en el contexto de este proyecto, puedan aportar algo de provecho a las próximas generaciones de ancianos, entre las que en un futuro próximo se encontrarán también mis propios padres. Al fin y al cabo esta debe ser la principal preocupación de todo profesional médico. Como refiere el Prof. Laín Entralgo (Laín Entralgo, P., 1984) en su tratado de Antropología Médica: *“el saber del médico en cuanto médico no es un “puro saber”, un “saber por saber”; es un saber para curar, y sólo en el acto de curar – o de intentar curar – se constituye y se actualiza. El médico no es médico por conservar en su memoria lo que acerca de las enfermedades dicen los libros de patología, o acerca de su tratamiento o terapéutica, sino en tanto que diagnóstica y trata a un enfermo de carne y hueso”*.

2.2 OBJETIVOS

En el presente apartado del proyecto de investigación general ya referido, se pretenden conseguir los siguientes **objetivos generales**:

1. Determinar la prevalencia de demencia en general y de enfermedad de Alzheimer en una población de ancianos que viven en residencias de la provincia de Zamora.
2. Caracterizar los principales factores relacionados con la presencia de demencia y Enfermedad de Alzheimer en esta población.
3. Investigar las propiedades psicométricas, en esta población anciana institucionalizada, de la principal prueba de cribado o detección (*screening*) del deterioro cognoscitivo, en su adaptación española: el Miniexamen Cognoscitivo (MEC), en sus dos versiones de 13 y 11 ítems.

4. Investigar la relación entre la presencia de sintomatología depresiva, deterioro cognoscitivo y demencia.
5. Determinar la influencia del deterioro cognoscitivo en la mortalidad del anciano institucionalizado en la población de estudio.

En relación con cada uno de los objetivos generales citados se plantearon los siguientes **objetivos específicos**:

1. Respecto al primer objetivo de estimación de la prevalencia de demencia en general y de enfermedad de Alzheimer en la población de ancianos que viven en residencias de la provincia de Zamora:
 - a. *Estimar la prevalencia de demencia en general en la población institucionalizada de estudio corregida en función de los falsos negativos del test de cribado y de las pérdidas en el seguimiento, en los distintos estratos de edad, sexo y nivel educativo.*
 - b. *Estimar la prevalencia de Enfermedad de Alzheimer en la población institucionalizada de estudio corregida en función de los falsos negativos del test de cribado, en los distintos estratos de edad, sexo y nivel educativo.*
 - c. *Establecer la prevalencia de demencia en general y de sus principales subtipos en la muestra evaluada en la segunda fase.*
2. Respecto al segundo objetivo de caracterizar los principales factores relacionados con la presencia de demencia y Enfermedad de Alzheimer en esta población:
 - a. *Identificar las principales variables sociodemográficas y clínicas relacionadas con la presencia de demencia y Enfermedad de Alzheimer de entre las recogidas en el protocolo de evaluación, con especial atención a la influencia de la edad, sexo, y nivel educativo.*
 - b. *Estudiar la relación entre la presencia de niveles bajos de albúmina, como marcador del estado nutricional, y la presencia de demencia y Enfermedad de Alzheimer.*
 - c. *Estudiar la relación entre niveles bajos de vitamina B₁₂ y ácido fólico y la presencia de demencia y Enfermedad de Alzheimer.*
3. Respecto al tercer objetivo de investigación de las propiedades psicométricas del Mini-Examen Cognoscitivo (MEC), en sus dos versiones de 13 y 11 ítems (MEC-35 y MEC-30):

- a. *Evaluar la homogeneidad y consistencia interna del MEC-30 y MEC-35*
 - b. *Establecer la fiabilidad interobservador y test-retest del MEC-30 y MEC-35*
 - c. *Valorar la validez predictiva del MEC-30 y MEC-35 mediante la determinación de las características globales de la misma: sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y negativo, eficiencia y cocientes de probabilidad, para los distintos puntos de corte, así como mediante el empleo de curvas ROC.*
 - d. *Valorar la validez concurrente del MEC-30 y MEC-35 mediante su comparación con la escala de demencia de Blessed y el CAMCOG.*
 - e. *Valorar la validez convergente del MEC-30 y MEC-35 mediante su comparación con la impresión clínica global y las escalas de evaluación funcional utilizadas (Índice de Barthel y de Lawton).*
 - f. *Valorar la validez discriminante del MEC-30 y MEC-35 a través de su capacidad para diferenciar los casos de demencia, presencia de trastornos psiquiátricos y sujetos sin estos trastornos.*
 - g. *Valorar la validez factorial del MEC-30 y MEC-35.*
 - h. *Analizar las características de los ítems individuales del MEC, a través de la valoración de sus índices de dificultad, de discriminación y de validez.*
 - i. *Analizar la equivalencia y concordancia del MEC-30 y MEC-35 con el Mini-Mental State Examination (MMSE).*
4. Respecto al cuarto objetivo de investigación de la relación entre la presencia de sintomatología depresiva, deterioro cognoscitivo y demencia:
- a. *Estudiar la asociación entre sintomatología depresiva y demencia en presencia de los posibles factores de confusión relacionados.*
 - b. *Estudiar longitudinalmente la influencia de la sintomatología depresiva en la aparición de un deterioro cognoscitivo.*
5. Respecto al quinto objetivo acerca de la influencia del deterioro cognoscitivo en la mortalidad del anciano en la población de estudio:
- a. *Estudiar longitudinalmente la influencia del deterioro cognoscitivo en la mortalidad en presencia de diferentes factores de confusión relacionados*

2.3 HIPÓTESIS

En cuanto al primer objetivo, en relación con la estimación de la prevalencia de demencia y de Enfermedad de Alzheimer en la población anciana institucionalizada:

- La prevalencia de demencia en la población anciana institucionalizada es superior a la de la población general, que oscila en nuestro medio entre el 5% y el 9%, con cifras en torno al 25-30%.
- La Enfermedad de Alzheimer es la principal causa de demencia en la población anciana institucionalizada, representando aproximadamente la mitad de los casos. La segunda causa de demencia, al igual que en población general en nuestro medio, es la demencia vascular.
- La prevalencia de Enfermedad de Alzheimer en ancianos que viven en residencias se sitúa entre el 12% y 15%, calculado como el 50% de la prevalencia global.
- La prevalencia de demencia y Enfermedad de Alzheimer en la población anciana que vive en residencias, a diferencia de lo que ocurre en la población general, donde se duplica aproximadamente en cada estrato quinquenal de edad, no sigue un crecimiento exponencial en función de la edad, aunque sí se incrementa en estratos de mayor edad.
- La prevalencia de demencia y Enfermedad de Alzheimer en la población anciana institucionalizada es ligeramente mayor en mujeres.
- La prevalencia de demencia y Enfermedad de Alzheimer en la población de estudio es mayor en los estratos con menor nivel educativo.

En cuanto al segundo objetivo acerca de los factores relacionados con la presencia de demencia y Enfermedad de Alzheimer en esta población:

- La presencia de demencia y Enfermedad de Alzheimer se asocia con un incremento de la edad.
- La demencia y la Enfermedad de Alzheimer se asocian con un peor estado nutricional del anciano, con niveles bajos de proteínas y albúmina, independientemente de la edad.
- La demencia y la Enfermedad de Alzheimer en el anciano, se asocian con niveles bajos de vitamina B₁₂ y/o ácido fólico, independientemente del estado nutricional y la edad.

En relación con el tercer objetivo de investigación de las propiedades psicométricas del Mini-Examen Cognoscitivo en sus versiones de 13 y 11 ítems (MEC-35 y MEC-30):

- La consistencia interna y fiabilidad del MEC-35 y MEC-30 son adecuadas y similares a las de la versión original (Mini-Mental State Examination o MMSE), aunque la ausencia de criterios estandarizados de puntuación puede afectar a la fiabilidad del test.
- El MEC-35 y MEC-30 tienen una adecuada validez predictiva frente al criterio clínico, comportándose como un buen test de cribado, aunque los resultados se ven influenciados por factores tales como la edad, el nivel educativo y la presencia de trastornos psiquiátricos, debiéndose en estos casos modificar el punto de corte tradicional de 23/24.
- El MEC-35 y MEC-30 tienen una buena validez concurrente frente al CAMCOG y la escala de demencia de Blessed.
- La validez convergente del MEC-35 y MEC-30 frente a criterios de gravedad clínica y escalas de evaluación funcional es buena.
- El MEC-35 y MEC-30 presentan una buena validez discriminante a la hora de diferenciar sujetos con demencia, trastornos psiquiátricos de tipo depresivo y controles sin trastornos neuropsiquiátricos.
- La estructura factorial del MEC-35 y MEC-30 es básicamente unidimensional, no existiendo un modelo factorial uniforme, aunque existen soluciones factoriales válidas.
- Algunos de los ítems individuales del MEC, pero no todos, tienen una escasa capacidad discriminativa, dificultad y validez predictiva, y están influenciados por la edad y el nivel educativo del sujeto. Los dos ítems añadidos en el MEC-35 tienen un buen comportamiento en este sentido.
- Tanto el MEC-35 como el MEC-30 son equivalentes a la traducción en nuestro idioma del MMSE, aunque la concordancia en sus puntuaciones y puntos de corte es mejor entre el MEC-30 y el MMSE.

En cuanto al cuarto objetivo de investigación de la relación entre sintomatología depresiva, deterioro cognoscitivo y demencia:

- La demencia en el anciano se asocia transversalmente a una mayor frecuencia de sintomatología depresiva y depresión clínica, independientemente de las variables sociodemográficas y otras clínicas.
- La presencia de sintomatología depresiva en el anciano, supone un mayor riesgo de deterioro cognoscitivo a medio plazo.

Respecto al quinto y último objetivo, acerca de la influencia del deterioro cognoscitivo en la mortalidad del anciano institucionalizado:

- La presencia de deterioro cognoscitivo se asocia independientemente con un incremento de la mortalidad.

CAPÍTULO 3

3 POBLACIÓN, MATERIAL Y MÉTODOS

En este apartado se describirá el diseño general de la investigación y como se ha realizado. Hay autores que denominan esta parte como “material y métodos”, no obstante al tratarse de seres humanos y al haberse estudiado pacientes y sanos, es preferible denominarlo “población y métodos” (Argimón Pallás *et al.*, 1998).

3.1 POBLACIÓN

3.1.1 Introducción

La población inicial de esta tesis doctoral está constituida por 495 individuos de 65 o más años pertenecientes al proyecto de *Valoración del Envejecimiento y Trastornos Psicogeriátricos en Ancianos Institucionalizados*. Dicho proyecto pretendió incluir a todos los sujetos que residían en 1995 en centros geriátricos o gerontológicos de la provincia de Zamora, con la finalidad de estimar la prevalencia de trastornos depresivos y problemas de deterioro cognoscitivo y demencias, así como los factores relacionados con los mismos en esta población anciana institucionalizada. Finalmente, participaron sólo 7 centros, que aportaron los sujetos del estudio. Otra tesis doctoral se ha centrado en la investigación de los problemas depresivos en esta población (Monforte, 2000), quedando por tanto pendiente el estudio del deterioro cognoscitivo y las demencias.

En este trabajo se eligió como límite de edad los 65 años dado que ésta es la edad que la OMS considera como límite de la ancianidad o umbral de vejez, por ser éste el momento en que mayoritariamente las personas pasan a depender de los fondos de pensiones (Conde López *et al.*, 2000), además del interés comparativo con otros trabajos y debido a que este límite de edad es también importante en el caso de las demencias. No en vano los sistemas de clasificación diagnóstica fijan esta edad, en el caso de la enfermedad de Alzheimer por ejemplo, para establecer su inicio temprano o tardío (American Psychiatric Association, 1995).

En este apartado se describirán de forma resumida algunas de las características de la población anciana institucionalizada en la provincia de Zamora en el momento de inicio del estudio y un breve resumen de los centros geriátricos y/o gerontológicos participantes en el proyecto – ya que este aspecto ha sido ya descrito extensamente en la tesis realizada previamente por Monforte (2000) – para obtener una visión general del contexto en el que se desarrolló este trabajo. También se

abordarán las características principales de la población incluida para la valoración del deterioro cognoscitivo y demencias, que será descrita más detalladamente en el apartado de resultados.

3.1.2 Población anciana institucionalizada en la provincia de Zamora en 1995 y población objeto de estudio.

La población diana objeto del proyecto de *Valoración del Envejecimiento y Trastornos Psicogerítricos en Ancianos Institucionalizados*, como ya se comentó, estaba formada por todas aquellas personas que se encontraban ingresadas en 1995 en los centros geriátricos o gerontológicos en la provincia de Zamora. Se utilizó como fuente la *“Guía-Directorio de Centros para Personas Mayores. Volumen I: Residencias”* (INSERSO, 1995). En la Tabla 3.1 se resumen los datos poblacionales y la oferta de plazas residenciales en Castilla y León por provincias, así como la proporción o ratio de plazas residenciales en relación a la población mayor de 65 años. Como puede objetivarse la provincia de Zamora presentaba en esas fechas el porcentaje más alto de población envejecida de toda la Comunidad (24,67%), con una oferta total de plazas residenciales de 1828, en el año 1994, distribuidas en 30 centros, lo que suponía una ratio (número de plazas por cada cien personas mayores de 65 años) de 3,54, la segunda más baja de toda la comunidad, por detrás de León (ratio de 2,23). La distribución de estas plazas, así como el nombre de la residencia, su tipología, titularidad, servicios ofertados, condiciones de admisión y distribución de la oferta de plazas viene recogida en las Tablas 3.2, 3.3, 3.4 y 3.5, respectivamente.

Previamente al inicio de la investigación se había desarrollado un Estudio Piloto de mayo a julio de 1995 en cuatro instituciones residenciales, tres en la provincia de Zamora y una en la de Valladolid que se utilizó como grupo comparativo y que ya ha sido descrito en la tesis doctoral antes referida (Monforte, 2000).

Se envió una carta por correo a las 30 residencias de la provincia de Zamora, dirigida al director técnico de la misma, en la que se explicaban las características del estudio así como del interés, por parte de la Unidad de Psicogeriatría del Hospital Rodríguez Chamorro de Zamora, para la creación de una red de investigación e intervención psicogerítrica en ancianos institucionalizados, con el fin de mejorar e incrementar la calidad asistencial. Se invitaba a participar en el proyecto, asegurando la disponibilidad para ampliar la información que se considerase oportuna, facilitando la dirección y teléfono de contacto.

El hecho de utilizar como contacto inicial una carta por correo, y no de forma directa “puerta a puerta” se debió fundamentalmente a que por una parte no se deseaba que la propia presencia física del psiquiatra provocase un interés pasajero, ya que se buscaba una estabilidad de la red en el tiempo que permitiera efectuar intervenciones específicas a más largo plazo. Por otra parte permitía comprobar el grado de interés e implicación en la investigación clínica en Psicogeriatría y Gerontopsiquiatría y aseguraba que el estudio se completase de forma satisfactoria, dado que conllevaba un período de seguimiento de al menos un año. De las 30 residencias de la provincia en aquellos momentos, diez de ellas contactaron con el Servicio de Psiquiatría, pero sólo siete se comprometieron a participar finalmente en el proyecto. Hubiese sido deseable la participación de todas las instituciones residenciales de la provincia, no obstante la

población aportada por las siete residencias que participaron en el proyecto – un 23,3% del total de residencias – suponía el 39,7% (n = 726) del total de plazas residenciales (n = 1828) de la provincia (Tabla 3.1).

Para la valoración del deterioro cognoscitivo y demencias en este trabajo se han establecido los siguientes criterios de inclusión:

- *Tener 65 o más años.*
- *Vivir en la residencia.*
- *Estado general físico mínimamente suficiente como para permitir contestar a los cuestionarios y participar en las entrevistas.*
- *Disposición, conformidad y consentimiento a colaborar en el estudio de forma voluntaria.*

Las siete residencias participantes, cuya localización geográfica se muestra en la Figura 3.1, y los casos aportados por cada una de ella fueron los siguientes:

- ❖ **Residencia de la Tercera Edad** del IMSERSO en *Zamora* (actualmente Residencia Tercera Edad Los Tres Arboles - cuya titularidad es de la Gerencia Territorial de Servicios Sociales de Zamora; Consejería de Sanidad y Bienestar Social, Junta de Castilla y León-), con 138 casos.
- ❖ **Residencia Virgen del Canto** en *Toro* (Excma. Diputación Provincial de Zamora), con 61 casos.
- ❖ **Centro Residencial San Torcuato** en *Villalarbo -Zamora-* (Privada), con 69 casos.
- ❖ **Hotel Residencia San Gregorio** en *Zamora* (Privada), con 80 casos.
- ❖ **Residencia 3ª Edad Clínica Geriátrica Ciudad de Benavente** en *Benavente -Zamora-* (Privada), con 48 casos.
- ❖ **Residencia 3ª Edad Los Rosales** en *Moraleja del Vino -Zamora-* (Privada), con 68 casos.
- ❖ **Residencia Sagrada Familia** en *Villardecievros -Zamora-* (Hermanas de la Caridad -O.N.G.-), con 31 casos.

Un total de 495 individuos fueron incluidos en un principio según estos criterios, representando un 68,2% de la población de las siete residencias (n = 726) y un 27,1% del total de la población diana (n = 1.828). Los límites de edad oscilaban entre los 65 y 99 años, con una edad media de 81,8 (DT 6,9). De todos ellos, 327 (66,1%) eran mujeres y los 168 restantes (33,9%) varones. Respecto al estado civil, existía un predominio de viudos (50,3%) y solteros (28,9%), siguiéndoles los casados (18%), separados o divorciados y célibes (2,8% en total). El 79,2% tenían únicamente estudios primarios – finalizados o no – un 9,7% no tenía estudios y un 11,1% estudios

superiores, secundarios o universitarios. El 13,3% (n = 66) había residido previamente en otras instituciones similares.

Como se desarrollará posteriormente en el apartado referido al diseño del estudio, éste se desarrolló en dos fases entre las cuales se realizó un seguimiento. De los 495 ancianos referidos, únicamente en 402 casos (81,2%) fue posible practicar la prueba de cribado utilizada para valorar la presencia de deterioro cognoscitivo en este estudio, el Mini-Examen Cognoscitivo (MEC). Tras la realización del muestreo aleatorio secuencial – que será descrito en la metodología – se obtuvo una muestra en la que se iba a desarrollar la segunda fase del estudio (Figura 3.2). Dicha muestra estaba formada por 300 residentes de los cuales 106 fueron pérdidas, por lo que los restantes 194 constituyen la muestra específica de la segunda fase sobre los que se realizó la evaluación clínica y el diagnóstico psiquiátrico. La Tabla 3.6. muestra la evolución por residencias de la población objeto de estudio. El análisis de las pérdidas se efectuará de forma más extensa en la parte dedicada a los resultados.

Por lo tanto la población de la segunda fase del estudio quedó conformada por una muestra representativa de la población de la primera fase de 194 ancianos, cuyos límites de edad oscilaron entre los 67 y los 99 años, siendo la edad media de 82 años (DT 6,4). Respecto a la distribución por sexos, el 64,9% eran mujeres (n = 126) y el 35,1% varones (n = 68). El 50,5% estaban viudos, solteros el 31,4% y casados el 16,5%; apenas había casos de convivencia en pareja (1%) o de separados o divorciados (0,5%). El nivel educativo era representativo de las generaciones rurales del primer tercio de siglo en nuestro país, con un 10,3% de casi analfabetos (es decir escriben y leen con dificultad) y un 84,5% que referían tener estudios primarios – finalizados o no – solamente 5 ancianos tenían estudios secundarios y otro tanto una diplomatura o licenciatura. Respecto al nivel económico, sólo un 4,2% refería tener problemas serios en este sentido y el 30,9% vivía desahogadamente. En el 85,1% de los casos se trataba del primer ingreso en una residencia. El resto de variables sociodemográficas y clínicas analizadas en ambas fases, y su descripción por cada una de las residencias, se presentarán en la parte de resultados.

3.2 MATERIAL Y MÉTODOS

3.2.1 Introducción

El carácter académico de una tesis doctoral exige comentar y justificar detalladamente el material y procedimientos metodológicos utilizados (Carreras Panchón *et al.*, 1994). Sin embargo, la descripción del material y metodología utilizados en este proyecto de investigación han sido ampliamente expuestos en otra tesis presentada en esta misma Universidad referida al estudio de los problemas depresivos en esta población institucionalizada (Monforte, 2000). Tal como se ha referido previamente, uno de los objetivos del proyecto de investigación denominado *Valoración del Envejecimiento y Trastornos Psicogeriátricos en Ancianos Institucionalizados* fue el desarrollo de trabajos de investigación sobre la depresión, deterioro cognoscitivo y demencia, y las relaciones entre ambos. Por este motivo solamente se resumirán las características de los protocolos de investigación utilizados, comentando únicamente las cuestiones más pertinentes en relación a esta tesis, y tratando con mayor extensión los principales aspectos del diseño del proyecto de investigación,

fundamentalmente en lo referente a este estudio, así como los métodos bibliográficos y estadísticos concretos utilizados. Finalmente, al desarrollarse el estudio en dos fases, parece oportuno desarrollar los distintos apartados en consonancia y en el orden determinado por las mismas.

3.2.2 Material y métodos clínicos.

3.2.2.1 Protocolos utilizados

3.2.2.1.1 Primera fase

En la primera fase del estudio se aplicó un sencillo protocolo (ver Anexos) con los datos básicos de filiación, algunas variables sociodemográficas – *edad, sexo, estado civil, escolaridad, el tiempo de internamiento o vida asilar* y si era o no su *primer ingreso residencial* – y clínicas. Entre estas últimas se recogió de forma dicotómica la existencia o no de una *enfermedad somática concomitante aguda, crónica y/o irreversible*, especificando el tipo o tipos de patologías en el recuadro correspondiente (ver Anexos). Por *enfermedad somática concomitante aguda* se entendió aquel proceso morboso intercurrente, normalmente de breve duración, y cuyo objetivo principal de tratamiento es la curación, o al menos el control clínico de la sintomatología. Por *enfermedad somática concomitante crónica*, se entiende aquellos “trastornos orgánicos o funcionales que obligan a una modificación del modo de vida del paciente, y que han persistido o es probable que persistan durante largo tiempo” (Sierra López *et al.*, 1991b). Finalmente, se estableció la cualidad de *irreversible* para valorar aquella situación clínica que repercutía de forma especialmente negativa en el pronóstico en cuanto a supervivencia o a la capacidad funcional y calidad de vida. A pesar del entrenamiento previo de los facultativos de las residencias, en el desarrollo de la recogida de los datos se comprobó que el término “irreversible” se prestaba frecuentemente a confusiones, teniendo el equipo investigador algunas consultas por parte de los médicos de las instituciones residenciales para encuadrar una determinada enfermedad en su carácter “crónico” o “irreversible”. Por ello, y a pesar de ser incluido este ítem en la segunda fase del proyecto, y con la finalidad de evitar sesgos y equívocos, a la hora de realizar el estudio estadístico sólo se ha considerado la existencia de enfermedad somática concomitante aguda y crónica.

En referencia a los antecedentes personales psiquiátricos se recogió la presencia o no de *antecedentes personales de tratamiento psiquiátrico* y la existencia o no de *enfermedad psiquiátrica actual*, así como su categorización según las clasificaciones vigentes, CIE-10 (Organización Mundial de la Salud, 1994) y DSM-IV (American Psychiatric Association, 1995). Finalmente, en los ítems *tratamiento somático actual* y *tratamiento psiquiátrico actual*, se registró, también de forma dicotómica, su presencia o ausencia en el momento de la evaluación, especificando los distintos tipos de fármacos a través de sus nombres comerciales.

Además en esta primera fase se utilizaron como métodos de detección, cribado o *screening* dos instrumentos para la medida de la depresión – la Escala de Depresión Geriátrica o *Geriatric Depression Scale* (GDS) (Brink *et al.*, 1982; Yesavage *et al.*, 1983), y la Escala Autoaplicada para la Depresión de Zung-Conde o *Self-rating*

Depression Scale (SDS) (Zung, 1965; Conde *et al.*, 1970a; Conde *et al.*, 1970b) – dos instrumentos para la medida del deterioro cognoscitivo – el Mini-Examen Cognoscitivo (MEC) (Lobo *et al.*, 1979) y la Escala de Demencia de Blessed (Blessed *et al.*, 1968) – y un instrumento de medida de las Actividades Básicas de la Vida Diaria (ABVD) – el Índice de Barthel (Mahoney *et al.*, 1965).

3.2.2.1.2 Fase de seguimiento

En la fase de seguimiento del estudio se aplicó otro protocolo (ver Apéndice), constituido también por los datos básicos de filiación y datos más específicos relacionados con el seguimiento del anciano. Un primera variable se refiere a la situación del residente en el momento de la evaluación, estableciéndose tres situaciones: *permanece en la residencia, ha abandonado la misma o ha fallecido*. También se recogieron los *ingresos hospitalarios*, en el periodo comprendido entre la fecha de cumplimentación de la primera fase del estudio y el momento en que se realiza el protocolo de seguimiento, y se cualificó el *tipo de ingreso hospitalario* según fuera por enfermedades somáticas, psiquiátricas o ambas; especificando la causa y número de días de ingreso (estancias hospitalarias). Las *estancias hospitalarias totales* se correspondieron con los días totales que permaneció el anciano fuera de la residencia por estar ingresado en un hospital, cuyo número se corresponde con la suma de las estancias de cada ingreso.

3.2.2.1.3 Segunda fase

En la segunda fase del estudio se aplicaron dos protocolos presentados en los anexos, cuyos datos fueron recogidos de forma ciega y casi simultánea, o con un intervalo de tiempo aproximado de 24 horas, por un mismo psicólogo y psiquiatra. A continuación se resumen brevemente ambos protocolos.

3.2.2.1.3.1 Protocolo del psicólogo

Consta de los datos básicos de filiación del paciente incluyen el *nombre* y dos *apellidos*, nombre de la *residencia* y la fecha de cumplimentación del protocolo. Como se desarrollará en el apartado referido al diseño del estudio, el psicólogo utilizó los siguientes instrumentos de evaluación en relación con la depresión y el deterioro cognoscitivo:

- Escala de Depresión Geriátrica - *Geriatric Depression Scale* (GDS) - (Brink *et al.*, 1982; Yesavage *et al.*, 1983).
- Escala Autoaplicada para la Depresión de Zung-Conde - *Self-rating Depression Scale* (SDS) - (Zung, 1965; Conde *et al.*, 1970a; Conde *et al.*, 1970b).
- Mini-Examen Cognoscitivo (MEC) (Lobo *et al.*, 1979)
- Escala de Demencia de Blessed - *Dementia Rating Scale* (DRS) - (Blessed *et al.*, 1968)

- Índice de Barthel (IB) (Mahoney *et al.*, 1965) para la medida de las actividades básicas de la vida diaria (ABVD)
- Índice de Lawton (IL) (Lawton *et al.*, 1969) para la medida de las actividades instrumentales de la vida diaria (AIVD)
- Subescala Social de la *Older Americans Research and Service Center Instrument (OARS)* versión institucionalización (Duke University Center for the Study of Ageing and Human Development., 1978).

3.2.2.1.3.2 Protocolo del psiquiatra

Está constituido por los siguientes apartados: filiación, evaluación sociodemográfica, antecedentes familiares, antecedentes personales, diagnóstico psiquiátrico, exploración física y exploraciones complementarias. En los anexos se describen y definen cada una de las variables utilizadas en el protocolo. A continuación se enumeran brevemente las mismas.

Los datos de filiación son los que se han referido en el caso del psicólogo. Las variables sociodemográficas recogidas fueron las siguientes: *edad, sexo, estado civil, hijos, escolaridad, dependencia económica, nivel económico, lugar de crianza, lugar de residencia, creencias religiosas, con quién se crió, tiempo de internamiento o vida asilar*, si era o no su *primer ingreso residencial y frecuentación de visitas*. En el caso de los antecedentes familiares, se consideraron tres bloques o apartados: *antecedentes psiquiátricos, somáticos y de conducta suicida*, determinando en cada caso el *familiar afectado*. Los antecedentes psiquiátricos se recogieron en función de los grandes apartados elaborados en la CIE-10 (Organización Mundial de la Salud, 1994), y los antecedentes somáticos en función de los aparatos y sistemas afectados.

Los antecedentes personales de interés fueron: *antecedentes personales de tratamiento psiquiátrico, diagnóstico psiquiátrico previo, ingresos psiquiátricos previos, tratamiento ambulatorio por equipo de salud mental, tiempo transcurrido desde la última revisión psiquiátrica, tratamiento psiquiátrico actual y tipo de psicofármaco, intentos de suicidio previos, tiempo transcurrido desde el último intento de suicidio, enfermedad somática concomitante, tipo de la misma y si esta es aguda, crónica o irreversible, tratamiento de las patologías somáticas concomitantes y su tipo, hábitos y dependencias*. Respecto a la patología psiquiátrica previa se utilizaron también las grandes secciones de la CIE-10. En el caso del tratamiento psiquiátrico se clasificaron los psicofármacos por grupos convencionales (Azanza, J. R., 1995) posibilitando la anotación del nombre comercial del fármaco y dosis diaria en un apartado destinado para tal propósito. En el caso del resto de fármacos se utilizó el agrupamiento propuesto por Clasificación Anatómica del Catálogo de Especialidades Farmacéuticas del Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos (Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos, 1998). También se evaluó la presencia de consumo y/o dependencia de sustancias, incluyendo tabaco, alcohol, drogas (hachís, marihuana, cocaína, etc.) y fármacos.

El diagnóstico psiquiátrico se recogió con las siguientes variables: *diagnóstico psiquiátrico CIE-10 y DSM-IV, impresión clínica global (general, de depresión, de deterioro y de necesidad de tratamiento) y puntuación CAMCOG*. Como se referirá en

el apartado referido al diseño del estudio el psiquiatra realizó el diagnóstico de los distintos trastornos depresivos así como de los procesos demenciales según criterios DSM-IV (American Psychiatric Association, 1995), aunque se codificaron también según la CIE-10 (Organización Mundial de la Salud, 1994). El diagnóstico de demencia mixta se realizó en los casos en los que existía un patrón de deterioro cognoscitivo compatible con una Enfermedad de Alzheimer junto historia de accidentes cerebrovasculares que presumiblemente afectaban a los procesos cognoscitivos superiores (Bowler *et al.*, 1997).

Como herramientas auxiliares para el diagnóstico – que se realizó tras la integración de todos los datos recogidos en el protocolo, la historia clínica del paciente, así como las exploraciones realizadas – y también para facilitar la replicabilidad del estudio, se confeccionó un modelo de entrevista (ver Anexos) con algunas secciones de la entrevista semiestructurada incluida en el sistema SCAN, Cuestionarios para la Evaluación Clínica en Neuropsiquiatría - *Schedules for Clinical Assessment in Neuropsychiatry* - (Organización Mundial de la Salud, 1993). Además, y para el mismo fin, en la valoración cognoscitiva se aplicó la batería CAMCOG - *Cambridge Cognitive Examination* -, perteneciente a la entrevista CAMDEX - *Cambridge Mental Disorders of the Elderly Examination* - (Roth *et al.*, 1986; Llinás Reglá *et al.*, 1991).

Como instrumento de evaluación de la gravedad de la situación clínica del paciente se empleó la escala de Impresión Clínica Global (ICG) elaborada por W. Guy en 1976. (Bech *et al.*, 1993). La ICG consta de un único ítem que valora la gravedad a través de una escala de tipo Likert de intensidad creciente que va desde 1 normal o no enfermo, hasta 7, entre los enfermos más graves (Bobes *et al.*, 2002). Teniendo en cuenta las limitaciones y la artificialidad de la subdivisión, se desglosó la ICG general o global del anciano, y la teóricamente correspondiente a la gravedad de la depresión (ICG específica de depresión) y de demencia (ICG específica de demencia) con el fin de realizar una aproximación independiente a ambas.

En consonancia con el proceso habitual de diagnóstico en neuropsiquiatría se habilitó un apartado para la exploración física en aquellos casos en que se consideró necesario, incluyéndose en la misma como datos principales la medición de la *tensión arterial*, el estado de los *reflejos osteotendinosos*, *reflejos plantares*, la existencia de *hemiparesia*, *trastornos de la marcha*, *tremor*, *rigidez* u *otros datos de interés*. Estos datos no sirvieron más que de apoyo al diagnóstico y no fueron incluidos en los análisis estadísticos.

En último lugar, se completaron una serie de exploraciones complementarias en todos los ancianos de la muestra con la finalidad de identificar y excluir causas secundarias de procesos depresivos y/o demenciales. En los casos en que estas pruebas fueron patológicas fue comunicado inmediatamente al personal médico de la residencia para realizar las medidas terapéuticas oportunas. Las pruebas de laboratorio que se realizaron en todos los ancianos fueron las siguientes: *glucosa*, *urea*, *creatinina*, *ácido úrico*, *proteínas totales*, *albúmina*, *bilirrubina total* (y si estaba elevada *bilirrubina conjugada* y *no conjugada*), *GOT*, *GPT*, *GGT*, *CPK*, *calcio*, *sodio*, *potasio*, *CDT* (transferrina deficiente en carbohidratos), *ácido fólico*, *vitamina B12*, *TSH* *suero* (y si esta se encontraba fuera de los rangos normales se determinaban *T3* y *T4*), *hematíes*, *hemoglobina*, *hematocrito*, *VCM*, *HCM*, *CHCM*, *RDW-CV*, *RDW-SD*, *plaquetas*, *PDW*, *VPM*, *P-LCR*, *leucocitos*, *% neutrófilos*, *% linfocitos*, *% monocitos*, *% eosinófilos*, *% basófilos*, *VSG*, *TPHA* y *RPR*. Todas las analíticas fueron realizadas por

el Servicio de Análisis Clínicos del Hospital Rodríguez Chamorro y sus rangos de normalidad se presentan en la Tabla 3.7. Se valoró también la posibilidad de realizar un TAC craneal a todos los ancianos, pero debido a su coste elevado y por no considerarlo imprescindible para el diagnóstico, se rechazó este estudio. De todas formas alguno de los ancianos disponía previamente de la prueba.

Como ya se comentó, el protocolo del psiquiatra, como herramienta de apoyo al diagnóstico, incluyó parte del SCAN (*Schedules for Clinical Assessment in Neuropsychiatry*) y la parte del examen cognitivo o CAMCOG (*Cambridge Cognitive Examination*) incluido en la entrevista del CAMDEX (*Cambridge Mental Disorders of the Elderly Examination*). A continuación se repasan brevemente algunas características de ambos.

El sistema SCAN, Cuestionarios para la Evaluación Clínica en Neuropsiquiatría - *Schedules for Clinical Assessment in Neuropsychiatry* - (Organización Mundial de la Salud, 1993;Vázquez-Barquero *et al.*, 1993), es un instrumento de evaluación psiquiátrica que surge de la necesidad de incrementar la fiabilidad y replicabilidad del proceso diagnóstico en psiquiatría, al igual que otras entrevistas clínicas estandarizadas que han sido citadas en la introducción. Consiste en un conjunto de instrumentos semiestructurados destinados a *evaluar, medir y clasificar* la psicopatología y los comportamientos relacionados con los principales trastornos psiquiátricos del adulto, con el objetivo fundamental de evitar la varianza de información y de criterio. Además está preparado para la elaboración computarizada de diagnósticos CIE-10, DSM-III-R y/o DSM-IV. No parece pertinente desarrollar con profundidad cada una de las características y propiedades de este instrumento. Además, el lector puede encontrar esta información en la bibliografía citada, pero sí merece la pena recordar que el sistema consta de cuatro componentes: la entrevista SCAN, el Glosario de definiciones diferenciales, el programa informático CATEGO5 y el CAPSE, o versión informatizada del Sistema SCAN.

La entrevista SCAN se compone de tres elementos: PSE-10 (Décima versión del Present State Examination), IGC (Item Group Checklist) y CHS (Clinical History Schedule). El PSE-10 (Examen del Estado Clínico Actual) tiene dos partes, la primera con 15 secciones y 657 ítems y una segunda parte del PSE-10 contiene 10 secciones con un total de 396 ítems:

- Sección 0: Hoja inicial del SCAN e ítems sociodemográficos.
- Sección 1: Introducción y visión general.
- Sección 2: Salud Física.
- Sección 3: Preocupaciones, tensión, etc..
- Sección 4: Pánico, ansiedad y fobias.
- Sección 5: Síntomas obsesivos.
- Sección 6: Afectividad e ideación depresivas.
- Sección 7: Pensamiento, concentración, energía e intereses.

- Sección 8: Funciones corporales.
- Sección 9: Trastornos de la conducta alimentaria.
- Sección 10: Humor e ideación expansivos.
- Sección 11: Consumo de alcohol.
- Sección 12: Consumo de sustancias psicoactivas diferentes del alcohol.
- Sección 13: Interferencia con las actividades debida a los síntomas de la Parte I y factores que influyen en la forma de manifestarse.
- Sección 14: Despistaje de los ítems de la Parte II.
- Sección 15: Problemas del lenguaje durante la exploración.
- Sección 16: Trastornos de la percepción diferentes de las alucinaciones.
- Sección 17: Alucinaciones.
- Sección 18: Descripción subjetiva de trastornos del pensamiento y experiencias de reemplazo de la voluntad.
- Sección 19: Delirios.
- Sección 20: Alteración y/o deterioro cognitivo.
- Sección 21: Ítems referentes a la actividad motora y a la conducta.
- Sección 22: Afectividad.
- Sección 23: Alteraciones del lenguaje.
- Sección 24: Alteración social.

En este proyecto de investigación se seleccionaron las secciones 1, 3, 6, 7, 8, 13, 20 y 22 del PSE-10 que, a modo de guía, sirvieran al entrevistador para uniformizar la entrevista, escogiendo aquellos ítems necesarios para establecer diagnósticos en función los actuales sistemas clasificatorios (CIE-10 y DSM-IV) (ver Anexos).

De la Sección 1 (*Inicio de la entrevista*), se seleccionaron los ítems necesarios para poder diagnosticar *trastornos de la adaptación* (ítems 1.88-1.96 y 1.99). De la Sección 3 (*Preocupaciones, tensión, etc.*) los *ítems de despistaje* que valoran las preocupaciones, la tensión nerviosa o muscular y la serenidad ante los problemas (ítems 3.1-3.4), unos *ítems inespecíficos* que valoran dolores tensionales localizados, inquietud, fatigabilidad, sensibilidad al ruido e irritabilidad (ítems 3.5-3.9) y otros *ítems especiales* que evalúan síntomas no psicóticos, pero que pueden plantear dificultades

de diagnóstico diferencial, como ideas simples de referencia, suspicacia, despersonalización y celos no delirantes (ítems 3.10-3.13). La Sección 6 (*Afectividad e ideación depresivas*) donde se exploran específicamente los trastornos depresivos, se incluyó en su totalidad. En la Sección 7 (*Pensamiento, concentración, energía, intereses*), que sirve para valorar tanto la esfera afectiva como cognitiva, se incluyó un primer ítem de despistaje, que evalúa, en general, la función cognitiva (ítem 7.1) y algunos que evalúan síntomas específicos, como la pérdida de concentración, la sensación subjetiva de pensamiento ineficaz, la pérdida de intereses, la sensación subjetiva de enlentecimiento, la pérdida de energía o impulso y la sensación de que las tareas diarias le sobrepasan (ítems 7.2-7.7). De la Sección 8 (*Funciones corporales*) se seleccionaron aquellos ítems que exploran la disminución del apetito y el aumento o pérdida de peso (ítems 8.5-8.7), los trastornos del sueño (ítems 8.9-8.15) y las disfunciones sexuales y la pérdida de libido asociada a depresión (ítems 8.20 y 8.21). En la Sección 13 (*Interferencia con las actividades debida a los síntomas de la Parte I y factores que influyen en su forma de manifestarse*) solamente se incluyó el ítem 13.3 (Interferencia debida a preocupaciones, tensión, etc.), el 13.7 (Interferencia debida a alteraciones del pensamiento, concentración, energía, intereses) y el 13.8 (Interferencia debida a trastornos de las funciones corporales), ya que el resto ya había sido incluido en otras secciones. Finalmente, se exploran una serie de factores que influyen en la manifestación de los síntomas como duelo (ítem 13.18), migración (ítem 13.21), acontecimiento vital (ítem 13.22) y privación social (ítem 13.23) u otros (13.24).

La Sección 20 (*Alteración y/o Deterioro Cognitivo y Lista de Comprobación: Alteraciones Cognitivas Leves*) consta de un ítem inicial de despistaje, en el que se valora la evidencia de alteración o deterioro cognitivo (ítem 20.1) y posteriormente se obtiene la información subjetiva general sobre déficits de la memoria - problemas de memoria descritos subjetivamente, adopción de estrategias para compensar los déficits de memoria, olvido del nombre de personas allegadas, desorientación estando cerca de casa y olvidos más serios - (ítems 20.2-20.6). A continuación se incluyen, en la entrevista SCAN, una serie de ítems de exploración cognitiva, como los dedicados al "Mini Examen Cognoscitivo-MEC", (ítems 20.7-20.22); a la exploración del lenguaje, (ítems 20.23-20.30); a otros tests cognitivos, (ítems 20.31-20.47), y a la capacidad de abstracción a través de los refranes (ítems 20.48-20.53). Este grupo de ítems (20.7-20.53) no han sido seleccionados para la entrevista clínica ya que están incluidos en el CAMCOG, que también fue utilizado. Posteriormente, se valoran una serie de parámetros de observación referidos al nivel de conciencia (ítems 20.54-20.62) y acerca del curso evolutivo - duración del deterioro cognitivo, comienzo temprano o tardío, edad a la que comenzó - e historia clínica reciente - pauta del deterioro cognitivo, ataques isquémicos transitorios, deterioro de la memoria, deterioro intelectual, deterioro del cuidado personal - (ítems 20.77-20.84). No fueron seleccionados ítems destinados al análisis de los cambios de la personalidad (ítems 20.85-20.87), las posibles causas o patologías asociadas a la demencia (ítems 20.88-20.108) o los que examinan una serie de síntomas en demencias leves (ítems 20.110-20.114), al estar recogidos en parte en los antecedentes personales del protocolo. En todo caso ante la sospecha de causas secundarias de demencia se contaba también con la información del médico de la residencia y el historial clínico del paciente.

Para terminar, en la Sección 22 (*Afectividad*) que abarca anomalías de la esfera afectiva, evidentes por lo general a lo largo de la entrevista, se incluyeron todos

los ítems (ítems 22.1-22.10). También se diseñó una hoja de recogida de datos en la que el entrevistador anotaba la presencia (puntuación 1) o ausencia (puntuación 0) del ítem concreto explorado (ver Anexos).

Como ya se desarrolló en la introducción el CAMDEX - *Cambridge Mental Disorders of the Elderly Examination* - (Roth *et al.*, 1986), es un instrumento estandarizado que permite establecer el diagnóstico clínico de los tipos más frecuentes de demencia, a través de la información recogida tanto del propio paciente como de un familiar o cuidador. Ha sido traducido y adaptado a nuestro medio por Llinás Reglá *et al.* (1991). Consta de ocho secciones (Lopez Pousa *et al.*, 1990; Llinás Reglá *et al.*, 1991; Llinás Reglá *et al.*, 1995):

- Sección A: es una entrevista psiquiátrica estructurada en la que se valoran los antecedentes personales y familiares, así como el estado mental actual del paciente.
- Sección B: está formada por una minibatería neuropsicológica, el CAMCOG - *Cambridge Cognitive Examination* - con 67 ítems en la versión española (60 en la versión original), y que incluye todos los ítems del *Mini-Mental State Examination* (Folstein y cols., 1975), el *Mini-Examen Cognoscitivo* (Lobo y cols., 1979), y algunos ítems de la Escala de Demencia de Blessed y del *Abbreviated Mental Test*. Esta sección ha sido utilizada en la presente tesis como complemento a la sección 20 del SCAN, con el fin de ayudar a realizar el diagnóstico. Los problemas y dificultades referentes a la utilización de este instrumento en la muestra seleccionada serán comentados en apartado dedicado al diseño del estudio.
- Sección C: se trata de registrar de forma estandarizada algunos de los principales aspectos psicopatológicos que se han objetivado en el transcurso de la entrevista con el paciente.
- Sección D: esta parte está dedicada al registro de la exploración clínica y neurológica básicas.
- Sección E: se utiliza para anotar los principales datos analíticos y radiológicos.
- Sección F: se registran los fármacos que utiliza el paciente y el tiempo de tratamiento con cada uno de ellos.
- Sección G: hoja en blanco para anotaciones libres por parte del entrevistador.
- Sección H: es una entrevista estructurada al familiar o cuidador principal en la que se investigan los antecedentes personales y familiares, la presencia de síntomas depresivos, de deterioro cognoscitivo, paranoides, cambios en la personalidad y situación funcional del paciente.

En el presente proyecto de investigación sólo se utilizó el CAMCOG (es decir la sección B del CAMDEX) y las puntuaciones de cada ítem se recogieron en una hoja

diseñada específicamente para facilitar su recogida y su posterior introducción en una base de datos (ver Anexos).

3.2.2.2 Estructura y desarrollo general del proyecto de investigación.

Esta tesis, como ya se ha explicado anteriormente, forma parte de un proyecto clínico-asistencial y de investigación más amplio acerca de la evaluación y seguimiento de los trastornos depresivos y demenciales en ancianos institucionalizados, así como para la creación de una red asistencial y de investigación en los centros residenciales en relación con estas patologías. Este proyecto fue denominado de *Valoración del Envejecimiento y Trastornos Psicogeriátricos en Ancianos Institucionalizados*. El inicio del mismo se inició a finales del año 1994, planteándose como un diseño en doble fase (Figura 3.3), aunque con algunas variaciones respecto a los habitualmente utilizados.

Se consideró pertinente dedicar tiempo y esfuerzo a este estudio dada la importancia y magnitud de las patologías relacionadas con el envejecimiento en la provincia de Zamora, que como ya se ha comentado en la introducción posee una de las tasas más altas de población anciana de toda la Comunidad de Castilla y León y del país, y ante la conveniencia de un abordaje especializado de los problemas depresivos y las demencias, dos de los trastornos más prevalentes en este sector de la población.

3.2.2.2.1 Delimitación y formulación del problema, de los objetivos generales y revisión bibliográfica

De forma previa al diseño del estudio se prestó atención a la delimitación y formulación del problema, es decir la existencia de una población muy envejecida en la provincia, parte de ella institucionalizada y previsiblemente con una alta tasa de trastornos depresivos y demenciales que aconsejaban la elaboración de una red de investigación y asistencial específica. Se realizó una extensa revisión bibliográfica y de los documentos relativos al tema, procurando seleccionar en lo posible los trabajos más importantes, así como los que fuesen más pertinentes en relación con el entorno específico donde se iba a realizar el estudio, intentando en lo posible obtener datos aportados por autores u organismos españoles. No obstante, gran parte de la bibliografía específica hubo de ser obtenida de revistas internacionales, dado que en nuestro país las fuentes bibliográficas a menudo están dispersas y son de difícil acceso. En este sentido, una de las fuentes de mayor utilidad fue el Índice Médico Español (IME). También se realizó una investigación en bibliotecas locales como la Biblioteca Pública de Zamora o a través de los documentos aportados por la Diputación de Zamora. Algunas otras fuentes de documentación locales y/o regionales utilizadas fueron el IMSERSO, el Instituto Nacional de Estadística (INE) o la Consejería de Sanidad y Bienestar Social de la Junta de Castilla y León. Estos aspectos serán abordados más ampliamente en el apartado referido a los métodos bibliográficos utilizados.

Se trataba en un primer momento de valorar la factibilidad y pertinencia del proyecto de investigación, así como determinar los aspectos que se iban a abordar en relación a los trastornos de interés. Un primer objetivo general fue la estimación de la

prevalencia del deterioro cognoscitivo, demencias y trastornos depresivos en la población anciana institucionalizada de la provincia, con la finalidad de valorar la situación y justificar las medidas asistenciales así como la creación de una red coordinada con el Servicio de Psiquiatría. Además se pretendía valorar y validar unos instrumentos sencillos de detección de la depresión y/o deterioro cognoscitivo que permitiesen con su empleo sistemático realizar la detección de los individuos de riesgo. Por estos motivos se planteó el estudio en dos fases.

La estimación de la prevalencia de demencia en la población puede ser abordada al menos mediante tres tipos de diseños epidemiológicos: a) se pueden evaluar directamente todos los miembros de la población, lo que es demasiado trabajoso y caro; b) se puede estudiar una muestra representativa de la población, lo que reduce el coste pero también la precisión; o c) se puede clasificar previamente a los sujetos mediante un test de cribado – es decir una estimación de la probabilidad de presentar el trastorno, en este caso una demencia – y posteriormente realizar un muestreo aleatorio estratificado en el que se seleccionarán los individuos que serán más ampliamente examinados, este último método – o diseño en dos fases – es considerado como el método más coste-eficiente al “filtrar” la muestra de forma más efectiva (Khachaturian *et al.*, 2000). Los estudios epidemiológicos en doble fase se han utilizado a menudo en el contexto de la investigación de las demencias debido a la relativa baja prevalencia de la enfermedad y el alto coste de los procedimientos necesarios para el diagnóstico de las mismas (Zhou *et al.*, 2000). Además de la estimación de la prevalencia de la demencia, este tipo de diseño es también utilizado en la fase previa de estudios longitudinales de incidencia, en los que tras una estimación basal, la investigación es repetida posteriormente durante varios años para estimar la incidencia de la enfermedad y los factores de riesgo asociados (Gao *et al.*, 2000a). Finalmente, los estudios en doble fase han sido también utilizados para valorar la precisión o exactitud relativa de diferentes instrumentos de cribaje o detección (*screening*) (Zhou *et al.*, 2000).

En la Figura 3.3 se representa el procedimiento general en este tipo de estudios en doble fase. En un primer momento se selecciona una población de estudio o una muestra representativa de la misma y se clasifica en función de un test de cribado o *screening* obteniendo una proporción de resultados positivos (Q) y otra de negativos (Q'). De los sujetos positivos en el test se selecciona de forma aleatoria una proporción (p_1) y de los negativos otra, del mismo modo (p_2). Ambas muestras son sometidas a una evaluación clínica y los individuos nuevamente clasificados en función de la misma. La proporción de verdaderos positivos en esta segunda fase que presentaban un resultado positivo en el test constituye el valor predictivo de resultado positivo de la prueba (VPP), y la proporción de verdaderos negativos con el test positivo ($VPP' = 1 - VPP$) serán falsos positivos. Del mismo modo la proporción de negativos en la segunda fase procedentes de la muestra que dio negativa en la prueba se corresponderá con el valor predictivo de resultado negativo (VPN) y su complementario ($VPN' = 1 - VPN$) serán falsos negativos (Muñoz Rodríguez, 2000).

A pesar de su buena relación coste-efectividad el problema de la estimación de la prevalencia de demencia mediante este tipo de diseño en doble fase en el caso de poblaciones envejecidas, como es el caso de este proyecto de investigación, es la influencia de las pérdidas en la segunda fase del estudio, máxime si se tiene en cuenta el tiempo transcurrido en este caso entre las dos fases. Merece la pena recordar que las pérdidas de la segunda fase corresponden a individuos en los que se realizó el

muestreo y que no podrán ser evaluados ni diagnosticados. La mayor parte de las pérdidas serán debidas a la mortalidad de los individuos en cuestión, como será analizado con posterioridad, dado que se trata de una población envejecida y en este caso con una esperable alta prevalencia de demencia y otras enfermedades crónicas. Es probable que este grupo de sujetos que fueron muestreados presentasen resultados positivos en el MEC (compatibles con deterioro cognoscitivo) y una alta proporción de ellos una demencia, lo que puede llevar a infraestimar la prevalencia de la misma, además de los índices de eficacia del MEC. Este sesgo de selección debido a las pérdidas en el seguimiento no puede evitarse en el diseño del estudio. Es en cierto sentido similar al que se ha denominado sesgo de *verificación* (Ransohoff *et al.*, 1978; Reid *et al.*, 1995), y complica el análisis estadístico de los datos ya que las diferentes técnicas de análisis asumen el muestreo aleatorio en estratos. El no tener en cuenta este hecho en el análisis de los datos puede provocar una estimación sesgada de la prevalencia (Zhou *et al.*, 1999; Gao *et al.*, 2000b).

3.2.2.2 Estudio piloto

De forma previa al inicio del estudio se realizó un *estudio piloto*, en el se aplicó el protocolo de la primera fase del estudio (ver Anexos) para realizar una prueba y adelantar los principales aspectos y problemas – por ejemplo en relación con la necesidad de un entrenamiento específico de las personas que iban a administrar los tests y escalas – así como una idea de los posibles resultados de la primera fase. Algunos de los resultados del estudio piloto fueron presentados previamente (Franco *et al.*, 1995). Uno de los problemas detectados fue que una de las residencias, la de la Virgen del Canto de Toro – perteneciente a la Diputación Provincial de Zamora – y que aportaba 32 casos (un 16,98% del total de la muestra) contaba con un grupo nada despreciable de pacientes con diagnósticos de trastornos psiquiátricos de tipo psicótico de larga evolución y/o retrasos mentales leves-moderados, muchos de ellos no muy documentados, y que venían residiendo en la misma desde hacía entre quince y veinte años. Este grupo de pacientes poseía unas características distintas al perfil general del anciano institucionalizado, tanto desde el punto de vista sociodemográfico como clínico, aportando probablemente cierta varianza a los resultados y posiblemente introduciendo un cierto factor de sesgo. De todos modos se decidió mantener una perspectiva lo más real posible de la situación y mantener en el estudio a este grupo.

3.2.2.3 Selección de la población de estudio, elaboración de protocolos y comunicación por correo.

Como ya se expuso en el apartado referido a la población de estudio, a través de la “*Guía-Directorio de Centros para Personas Mayores. Volumen I: Residencias*” (INSERSO, 1995) se comprobó que la oferta de plazas residenciales en 1994 en la provincia ascendía a 1828 personas repartidas en 30 residencias (Tabla 3.1). A este respecto, merece la pena recordar que la forma de obtención de estos datos suele ser a través de una encuesta realizada a las propias residencias, junto con los informes aportados por las Consejerías de Sanidad y Servicios Sociales de las CCAA y Diputaciones Forales Vascas. Estos datos presentan a veces ciertas variaciones difíciles de explicar. Por ejemplo, en el proceso de documentación de la presente tesis, a través del portal que el IMSERSO mantiene en Internet (http://www.seg-social.es/imserso/mayores/docs/i0_maydest0.html) se obtuvieron las cifras

correspondientes a Enero de 2001, para actualizar los datos de 1994, y comprobar la evolución comparativa de las ratios entre plazas residenciales y población anciana en las distintas Comunidades Autónomas (CCAA), y que son presentados conjuntamente en la Tabla 3.8. Los datos referidos a 2001 fueron extraídos de la publicación “Las personas mayores en España. Informe 2002”, publicada por el IMSERSO en 2003. Como puede comprobarse en la tabla, tanto los porcentajes de plazas públicas y privadas y las ratios del número de plazas residenciales por 100 personas de 65 o más años, son muy variables. La tendencia general es que este tipo de recursos sean principalmente privados, con un incremento moderado de la ratio referida en los años analizados. En concreto la Comunidad de Castilla y León mantiene tanto en 1994 como en el 2001 la segunda ratio más alta a nivel nacional, sólo superada por La Rioja, con el mayor incremento a nivel nacional en el período citado. Sin embargo, en algunas de las CCAA se objetiva un decremento de las ratios difícil de explicar, por lo que es posible que existan algunos errores en la transcripción de algunos de los datos y/o la información aportada por los organismos competentes o las encuestas no sean completamente exactas.

De todas maneras en el caso de la provincia de Zamora se tomaron estos datos de 1994 como válidos y por tanto se envió una carta por correo a las 30 residencias dirigida al director técnico de la misma, en la que se explicaba la naturaleza del estudio así como se informaba del interés que existía, desde la Unidad de Psicogeriatría, en la creación de una red de investigación e intervención psicogeriátrica en ancianos institucionalizados, con el fin de tener un conocimiento más preciso de la situación clínica e intentar mejorar la calidad asistencial de este colectivo. En la carta se invitaba a participar en el proyecto se informaba de la dirección y teléfono de contacto del Servicio de Psiquiatría y de la disponibilidad del mismo para ampliar la información que se considerase oportuna. Sólo diez de las residencias se pusieron en comunicación con los responsables del estudio. Siete de ellas son las finalmente participaron en el proyecto de investigación, constituyendo la población anciana institucionalizada objeto de estudio.

3.2.2.2.4 Primera fase

Tras la selección de la población de estudio se procedió al *entrenamiento del personal* que iba a cumplimentar los protocolos de la primera fase. Para ello se mantuvieron varias reuniones para informar más ampliamente de la naturaleza, objetivos, calendario y diseño general del proyecto, así como de las características y formas de administración de los instrumentos que se iban a aplicar en la primera fase del estudio. Hubiera sido aconsejable obtener diversos índices de fiabilidad entre los diferentes profesionales que administraron los tests, no obstante se eligieron pruebas sencillas (como es el caso del Mini-Examen Cognoscitivo - MEC) que han demostrado su fiabilidad y validez incluso al ser administradas por personal no sanitario, y en la mayoría de los casos la aplicación se realizó por parte del médico de la residencia.

Los protocolos empleados en la *primera fase* (ver Anexos) fueron administrados por el propio personal del centro – la trabajadora social en una residencia y los médicos de las mismas en el resto –. Cuando los profesionales del centro no podían administrar el protocolo por falta de tiempo, se utilizaron entrevistadores pertenecientes al Servicio de Psiquiatría. Además se procuró que

existiese un contacto fluido vía telefónica con el Servicio de Psiquiatría para aclarar posibles dudas u obtener otro tipo de información de su interés.

Se establecieron una serie de *criterios de inclusión* escasamente restrictivos, salvo en lo referente al estado físico general, mínimamente adecuado como para permitir contestar a los cuestionarios y participar en las entrevistas, intentando así incrementar la fiabilidad de la información obtenida, pero principalmente tratando de respetar en lo posible la situación vital del paciente, que en muchos de estos casos era prácticamente “terminal”.

Los ancianos participantes habían sido previamente informados por parte del personal técnico de la institución que iba a efectuar el protocolo, de la naturaleza, objetivos y fundamento del estudio, así como de la estricta confidencialidad a la que estarían sometidos los datos. Como es de suponer algunos de los participantes no estaban en condiciones de dar su consentimiento explícito para participar en el estudio, sin embargo al tratarse de un trabajo observacional, prácticamente sin ningún tipo de intervención, y contando con la aprobación del director de la residencia y la familia, se creyó suficiente para su inclusión.

Además durante esta primera fase se obtuvieron los datos principales acerca de las características de las residencias participantes, que ya fueron extensamente descritas previamente (Monforte, 2000)

Se obtuvieron en esta fase 502 protocolos válidos, aunque, como ya se refirió en el apartado acerca de la población de estudio, 495 casos reunían los criterios de inclusión establecidos en este estudio, y a 402 se les pudo administrar el MEC, como se describirá posteriormente.

El protocolo de seguimiento se cumplimentó en el caso de todos los ancianos entrevistados en la primera fase ($n = 502$). Como ya se refirió se trataba de analizar la situación del anciano en el momento de la evaluación (permanece en la residencia, ha abandonado la misma o ha fallecido) y también los ingresos hospitalarios y su tipo (por enfermedades somáticas, psiquiátricas o ambas), las estancias hospitalarias generadas y una estimación del gasto sanitario. Este último tipo de datos económicos no serán analizados en la presente tesis.

3.2.2.2.5 Muestreo

Como fue ya descrito en la tesis previa realizada por Monforte (2000), a partir de los resultados de las escalas de evaluación – GDS, SDS y MEC – obtenidos en la primera fase ($n = 502$), se establecieron seis grupos en función de los puntos de corte establecidos genéricamente para las escalas utilizadas y que pretendían ser estudiadas, en relación con el deterioro cognoscitivo y la depresión, en esta población:

- Grupo 1: individuos con depresión positiva psicométricamente en la Escala de Depresión Geriátrica (*Geriatric Depression Scale*, GDS): $GDS \geq 11$.

- Grupo 2: individuos con depresión negativa psicométricamente en la Escala de Depresión Geriátrica (*Geriatric Depression Scale*, GDS): $GDS < 11$.
- Grupo 3: individuos con depresión positiva psicométricamente en la Escala Autoaplicada para la Depresión de Zung-Conde (*Self-rating Depression Scale*, SDS): $SDS \geq 47$.
- Grupo 4: individuos con depresión negativa psicométricamente en la Escala Autoaplicada para la Depresión de Zung-Conde (*Self-rating Depression Scale*, SDS): $SDS < 47$.
- Grupo 5: individuos con deterioro cognoscitivo negativo psicométricamente en el Mini-Examen Cognoscitivo (MEC): $MEC \geq 24$.
- Grupo 6: individuos con deterioro cognoscitivo positivo psicométricamente en el Mini-Examen Cognoscitivo (MEC): $MEC < 24$.

A continuación se realizó un *muestreo aleatorio secuencial*, mediante la preparación de un listado aleatorio de los seis grupos, seleccionando a un individuo de cada tres - es decir, el 1, 4, 7, 11, 13... -, en cada uno de los seis listados. Se obtuvo, así, una muestra de 312 ancianos – un 62,2% de la población de estudio – a los que, en principio, se iba a entrevistar en una segunda fase. Se pretendió obtener una muestra final suficiente, calculando unas pérdidas aproximadas de un tercio, debido a la alta mortalidad previsible en este tipo de población tan envejecida. De dicha muestra formada por 312 residentes, 113 fueron pérdidas (36,2%) y los 199 restantes constituyeron la población específica de la segunda fase que fue entrevistada. En la presente tesis, de los 502 ancianos evaluados en la primera fase, 495 cumplían los criterios de inclusión, de los que 402 tenían completo el MEC, por lo que fueron éstos los elegidos como población de estudio. De esta población, se seleccionaron en el muestreo 300, de los que 106 fueron pérdidas, restando 194 ancianos que fueron evaluados clínicamente en la segunda fase (Figura 3.2 y Tabla 3.6).

En cuanto al *análisis de las pérdidas* la causa principal, como es de suponer dado el tiempo transcurrido entre la primera y segunda fase, fue el fallecimiento del anciano ($n = 66$) (Tabla 3.6). Además, en 16 de los casos no fue posible realizar la segunda entrevista y valoración clínica, debido a déficits sensoriales muy severos o deterioro físico y/o cognoscitivo muy graves que hacían imposible una mínima comunicación con el anciano. Tres residentes negaron su participación en alguna parte de esta fase, uno en la extracción de la muestra de sangre para la realización de la analítica, otro en la entrevista con el psicólogo, y el tercero rehusó su contribución a la segunda fase. Finalmente, hubo 21 individuos que habían abandonado la residencia antes de iniciarse esta segunda fase.

3.2.2.2.6 Segunda fase

Los objetivos generales la *segunda fase* fueron determinar la prevalencia de la depresión y/o deterioro cognoscitivo y demencias en los ancianos institucionalizados en la provincia de Zamora, así como estudiar las características psicométricas de una

serie de instrumentos para la valoración de la depresión y el deterioro cognoscitivo ampliamente utilizados en la población general.

Como se refleja en la Figura 3.4, se concertó una cita con los responsables de la residencia que amablemente prepararon las entrevistas con los ancianos. Se optó por el desplazamiento de los entrevistadores a las residencias, situadas en distintos lugares de la provincia y en la capital, ya que las valoraciones en el entorno habitual del anciano ofrecen resultados más fiables tanto desde el punto de vista cognoscitivo como funcional. En términos generales la segunda fase constó de tres apartados:

- Entrevista clínica y exploración por parte de un mismo psiquiatra para establecer un diagnóstico.
- Exploración psicométrica por parte de un mismo psicólogo.
- Realización de un estudio analítico.

El psiquiatra y el psicólogo aplicaron dos protocolos, que han sido denominados como “*Protocolo del Psiquiatra*” y “*Protocolo del Psicólogo*”, y descritos en el apartado de material y métodos del estudio. Ambos protocolos fueron cumplimentados por los dos mismos profesionales y prácticamente de forma simultánea en el tiempo. El hecho de que fueran siempre los mismos entrevistadores, unido al empleo de una entrevista semiestructurada y el uso de criterios diagnósticos operativos pretendían reducir en lo posible la variabilidad y los errores inherentes a la práctica clínica y los métodos de medida. Además, ninguno de los entrevistadores tenía conocimiento de los resultados individuales de la primera fase del estudio. El psicólogo no poseía información acerca de la historia clínica del anciano, ni de su diagnóstico. Por el contrario el psiquiatra tenía acceso a esta información que se utilizó junto con la entrevista clínica y la exploración realizada con el CAMCOG para emitir un juicio clínico provisional y la impresión clínica global. Otro aspecto de interés fue el asegurar el “ciego” entre ambos investigadores; ni el psiquiatra ni el psicólogo tenían información de los resultados obtenidos por el otro.

Como ya se adelantó, todos los ancianos fueron entrevistados y evaluados por el psiquiatra y el psicólogo, en un intervalo de tiempo aproximado de 24 horas, al tratarse esta segunda fase de un estudio de corte transversal, e impidiendo así que variasen, en lo posible, las condiciones médico-psicológicas del entrevistado, cuestión que es frecuente en este tipo de población envejecida. La extracción de sangre para la realización de la analítica se efectuó en un intervalo no superior a 48-72 horas.

Merece la pena comentar a continuación algunas cuestiones metodológicas en relación con esta segunda fase que no lo han sido anteriormente, o en otro caso se ha hecho de forma demasiado breve. Es posible que el protocolo de recogida de datos sociodemográficos y clínicos en el “*protocolo del psiquiatra*” fuese demasiado extenso, e incluyese algunas variables de escaso interés en relación con los objetivos del estudio. Por tanto, por motivos de tiempo y para evitar el cansancio del entrevistado sólo con los datos de este protocolo – ya que la entrevista con el psiquiatra se desarrollaba en una sola sesión que se procuró no fuese mayor de una hora – se acordó que el médico de la residencia rellenase antes de la entrevista la mayoría de los apartados, que fueron posteriormente comprobados por el psiquiatra, y corregidos, aclarados o comprobados con el historial clínico y con el paciente si era preciso. De

todos modos algunos de los ítems no fueron recogidos de forma sistemática al entenderse que no aportaban demasiada información; este es el caso de las cuestiones acerca de *con quién se crió o las creencias religiosas*. Alguna otra cuestión tampoco fue sistemáticamente analizada por los mismos motivos y además porque su formulación generaba confusiones (a pesar de haber sido entregada la definición de las variables al médico de la residencia), como es el caso de *la irreversibilidad de la enfermedad somática crónica concomitante*, como se comentó previamente.

En cuanto a la recogida de los *antecedentes familiares psiquiátricos*, se objetivó de forma generalizada una falta de información por parte de los familiares de los ancianos, a la hora de la elaboración de la historia clínica realizada al ingreso por el médico de la residencia. Esta cuestión dificultó en muchos casos conocer los trastornos psiquiátricos específicos padecidos por los miembros de la familia a través del historial clínico del anciano. Al no realizarse entrevistas con familiares, la otra única fuente de información al respecto era el propio anciano; sin embargo, como ocurre en la práctica clínica habitual, las respuestas solían ser vagas, imprecisas y escasamente fiables en gran parte de los casos, y por supuesto carentes de validez en los pacientes con deterioro cognoscitivo. Para obviar en parte este problema se recogieron los antecedentes a través su agrupación según las grandes secciones de la CIE-10 (Organización Mundial de la Salud, 1994). Respecto a los *antecedentes personales psiquiátricos* el problema planteado anteriormente era menor al existir más información en el historial clínico del paciente. No obstante, merece la pena recordar que la evolución de la nosología psiquiátrica en el tiempo, la profusión de diferentes diagnósticos que suelen darse en algunos pacientes, la evolución temporal de los mismos, y en otros casos el desconocimiento por parte del propio paciente o la familia del tipo de trastorno o patología padecida – cuestión aún frecuente en nuestros días y sujeta a diversas causas, desde el estigma asociado al trastorno mental a la falta de información por parte de los médicos y psiquiatras, entre otras, y cuyo análisis desborda este trabajo – entre otras cuestiones, hicieron aconsejable la recogida de la información, como en el caso anterior, en función de los grandes apartados del capítulo V (F) referido a los trastornos mentales y del comportamiento de la CIE-10 (Organización Mundial de la Salud, 1994).

Otra cuestión importante referida al “protocolo del psiquiatra” se relaciona con la utilización del CAMCOG. Aunque este instrumento ha sido ampliamente utilizado en nuestro país con buenos resultados (Lopez Pousa *et al.*, 1990; Llinás Reglá *et al.*, 1991; Llinas Regla *et al.*, 1995; Lozano-Gallego *et al.*, 1999), no deja de ser una prueba algo larga y un tanto complicada en el caso de ancianos con muy bajo nivel cultural – como en la población de este estudio – poco habituados a la realización de tareas cognitivas, con dificultades en muchos casos de lecto-escritura o pruebas en las que es necesario la utilización de lápiz y papel, no ya sólo por los déficits sensorio-motrices, sin por simple falta de hábito y necesidad, como generalmente ocurría en la primeros dos tercios del siglo XX en el mundo rural español.

Además, la necesidad de realizar de forma previa una entrevista, en principio abierta y posteriormente semiestructurada, complicaba aún más el problema de alargar demasiado la evaluación, ya que se intentó en todos los casos no superar el tiempo de una hora, al estimar que este tiempo era ya suficiente para provocar cansancio en el anciano. Por estos motivos, considerando que la validación del CAMCOG no era uno de los objetivos de este trabajo, y tras comprobar en las tres primeras residencias que ciertos ítems eran peor aceptados, tolerados o contestados

de forma errónea casi sistemáticamente – quizás por el bajo nivel cultural del grupo y no por el estado cognoscitivo del individuo en cuestión – algunos de éstos, no fueron administrados y puntuados con un 9 – según indica el manual del instrumento – en la mayoría de los casos restantes.

En concreto, tras emplear el CAMCOG en los ancianos de las tres primeras residencias evaluadas (Villaralbo, Villardeciervos y Benavente) se comprobó que ciertos ítems presentaban especiales dificultades en relación al nivel cultural y de información de los entrevistados:

- El *ítem 138* consiste en mostrar e identificar una serie de objetos cuya fotografía aparece en el material gráfico administrado con la prueba. Estos objetos son un zapato, una máquina de escribir, un tipo de balanza o peso – poco frecuente en nuestro medio – una maleta, un barómetro y una lamparita de mesa. La mayoría de los ancianos eran incapaces de identificar la máquina de escribir, la balanza, el barómetro o la lamparita. Es comprensible que los ancianos, procedentes en general del medio rural y con un nivel cultural bajo – como queda reflejado en la descripción de la población y la muestra de esta segunda fase – tuviesen dificultades para identificar una máquina de escribir, un instrumento que no había formado parte de su vida cotidiana. Muchos de ellos confundían la balanza o el barómetro con un reloj, al disponer ambos de una esfera numerada, y al ser objetos poco frecuentes en su medio cultural, y debido a que el modelo de balanza tampoco es frecuente en nuestro país, aunque sí lo sea posiblemente en el mundo anglosajón. Los problemas con la lamparita son más difíciles de explicar aunque posiblemente también tengan un mismo origen.
- Los *ítems 146 y 147* consisten en recordar estos objetos presentados en el ítem 138, y por razones obvias muchos de los ancianos también tenían problemas con los mismos.
- Los *ítems 148-153* consisten en el recuerdo de información remota. Es posible que el tipo de información que contienen sea en algunos casos muy poco familiar para el grupo generacional al que pertenecen los ancianos estudiados. Por un lado, la población de estudio pertenecía aproximadamente a las generaciones nacidas entre 1900 y 1930 y la mayoría apenas había podido finalizar sus estudios primarios, por lo que les resultaba complicado recordar detalles de acontecimientos ocurridos antes de su nacimiento o cuando eran todavía unos niños, como es el caso del año de inicio de la Primera Guerra Mundial. Por otro lado, merece la pena recordar el aislamiento que vivió nuestro país en las décadas posteriores a la Guerra Civil, por lo que es comprensible que muchos de los ancianos fuesen incapaces de referir el nombre del jefe de los alemanes durante la Segunda Guerra Mundial o el nombre del trasatlántico que se hundió en su primer viaje al chocar con un iceberg; como es evidente, estas cuestiones serían fácilmente contestadas por un anciano perteneciente a la cultura anglosajona.

- Respecto a los ítems de recuerdo de información reciente (*ítems 154-157*), aunque bien adaptados a nuestro medio, es preciso recordar que gran parte de los ancianos, una vez más en relación con su entorno cultural, no poseían hábitos regulares de lectura y por tanto no utilizaban demasiado la prensa, aunque este tipo de carencia era suplida por la televisión. No obstante, parte de los entrevistados tenían también problemas en este sentido.
- El *ítem 170*, de restas desde 100 de 7 en 7, contenido en el MMSE, y modificado por Lobo *et al.* en el MEC (Lobo *et al.*, 1979), por el de restas desde 30 de 3 en 3, supone un grado de dificultad importante en el medio en el que se realizó el estudio, por los motivos ya comentados.
- Los ítems referidos a la evaluación de la praxis, en forma de la copia de tres figuras de dificultad creciente (*ítems 164-166*) también suponían un problema y además consumían un tiempo importante. La copia de los dos pentágonos es una prueba que entraña especial dificultad para las personas con bajo nivel cultural, muy poco acostumbradas a escribir, dibujar e incluso utilizar el papel y el lápiz. Otras dificultades añadidas se refieren a la alta frecuencia de ancianos con problemas motrices, sobre todo a nivel de motricidad fina. Es muy probable que, al ser los dibujos de complejidad creciente, el individuo que tuviese problemas con el primero (el clásico dibujo de los dos pentágonos) no fuese capaz de realizar el último (una casa en tres dimensiones).
- Los *ítems 171 y 178* se refieren a la escritura de un nombre y una dirección en un sobre, y al recuerdo diferido de la misma, respectivamente. La mayoría de los ancianos no estaban acostumbrados a escribir cartas y muchos de ellos escribían con dificultad, por lo que les resultaba muy molesta la prueba, y en ocasiones se disculpaban amablemente y se sentían incómodos al no realizarla bien pues les costaba admitir que apenas sabían escribir. Este hecho posiblemente repercutía en el resto de la entrevista, por lo que estos dos ítems fueron en la mayoría de las ocasiones omitidos.
- El *ítem 184* se refiere al reconocimiento de 6 objetos – unas gafas de pasta, un zapato de mujer, un maletín, una taza y un platito, un teléfono y una pipa – por medio de fotografías en blanco y negro tomadas desde ángulos inusuales. La mayoría de los ancianos fueron incapaces de nombrar todos los objetos, incluso los que tuvieron mayores puntuaciones globales en el CAMCOG.

De todas formas, en los objetivos de este trabajo no se contemplaba la valoración de la utilidad del CAMCOG ni el examen de sus características psicométricas, utilizándose la prueba únicamente como ayuda en la exploración del estado mental del participante. Por este motivo no se estudiarán en profundidad todos estos problemas planteados previamente.

En cuanto al “protocolo del psicólogo”, merece la pena recordar que la evaluación de la situación funcional mediante las escalas de actividades de la vida diaria (AVD) supone en general la recogida de información mediante la observación directa, ya sea de forma inmediata o durante un espacio de tiempo prefijado previo a la utilización del instrumento en el que se confirma la cumplimentación de la actividad. Por motivos fundamentalmente de tiempo y pragmáticos, se adoptó una metodología de evaluación retrospectiva (durante la última semana), en la que se valoró la cumplimentación “media” del ítem evaluado, en el caso de existir una gran variabilidad se valoraba la “mejor cumplimentación” para dicho período temporal. Al emplear el marco temporal retrospectivo de una semana se asumen los posibles sesgos de recuerdo y subjetividad fruto de la interferencia de la memoria y el juicio subjetivo del evaluador, intentando minimizar dicho problema mediante el entrenamiento de los médicos y cuidadores en el uso del instrumento y las especificaciones metodológicas ya comentadas.

También merece tener en cuenta el hecho de que la valoración tanto de las actividades básicas de la vida diaria (ABVD) y de las actividades instrumentales de la vida diaria (AIVD) depende de factores tales como la motivación, las variaciones del estado afectivo, de la capacidad cognoscitiva y del entorno social del anciano. Si un sujeto vive en un medio protegido, como por ejemplo una residencia, existirá cierta tendencia a ir abandonando las AIVD, por lo que su valoración en este tipo de medio refleja escasamente la situación funcional del anciano. Asimismo la valoración social del anciano en el entorno residencial está muy determinada también por el medio residencial. Por estos y otros motivos, en la presente tesis, no se utilizaron en los análisis los resultados de la OARS. No obstante, cabe citar que los datos referidos a valoración funcional y social fueron obtenidos por el psicólogo a través de una entrevista con el médico de la residencia o el personal auxiliar encargado de la atención del anciano, siendo, en cualquier caso, posteriormente revisados los resultados con el médico de la residencia.

Finalmente, las pruebas complementarias analíticas que se realizaron a los ancianos evaluados en la segunda fase fueron las siguientes: glucosa, urea, creatinina, ácido úrico, proteínas totales, albúmina, bilirrubina total (y si estaba elevada bilirrubina conjugada y no conjugada), GOT, GPT, GGT, CPK, calcio, sodio, potasio, CDT (transferrina deficiente en carbohidratos), ácido fólico, vitamina B₁₂, TSH sérica (y si esta se encontraba fuera de los rangos normales se determinaban T3 y T4), hematíes, hemoglobina, hematocrito, VCM, HCM, CHCM, RDW-CV, RDW-SD, plaquetas, PDW, VPM, P-LCR, leucocitos, % neutrófilos, % linfocitos, % monocitos, % eosinófilos, % basófilos, VSG, TPHA y RPR. Su realización aportó datos de interés para identificar procesos que pudieran dar lugar tanto a trastornos depresivos como de deterioro cognoscitivo – demencias y depresiones secundarias – y que pudieran ser abordados desde el punto de vista terapéutico. Además, algunos de estos parámetros permiten la investigación de algunos factores posiblemente relacionados con los trastornos demenciales y la Enfermedad de Alzheimer, como pueden ser, por ejemplo, el incremento de TSH – dado que hay estudios que relacionan algunas demencias con la presencia de un hipotiroidismo subclínico (Ganguli *et al.*, 1996) – o la disminución de vitamina B₁₂ y/o ácido fólico (Crystal *et al.*, 1994; Metz *et al.*, 1996; Larner *et al.*, 1999; Eastley *et al.*, 2000; Meins *et al.*, 2000; Wang *et al.*, 2001), entre otros factores.

Estas pruebas fueron realizadas por el Servicio de Análisis Clínicos del Hospital Provincial “Rodríguez Chamorro” de Zamora, sin que presentaran ninguna

característica distintiva, en cuanto a metodología y resultados se refiere, de las efectuadas al resto de pacientes ingresados, tanto psiquiátricos como de otras unidades. Para la determinación de la normalidad de las diferentes pruebas se ha utilizado como límites o puntos de corte los que venían establecidos en el propio informe, y que son aportados directamente por el laboratorio (Tabla 3.7).

Todas las entrevistas clínicas de esta segunda fase fueron realizadas por el doctorando que suscribe, y tras la realización del diagnóstico provisional, al no disponer de los datos analíticos durante la entrevista, se realizó una revisión de cada uno de los diagnósticos, a la vista de los mismos, para descartar causas secundarias de demencia, elaborando así el juicio diagnóstico provisional (Figura 3.5).

3.2.2.2.7 Tabulación de los datos y elaboración de la base de datos

A continuación se procedió a la introducción de los datos de las variables recogidas en las dos fases del estudio en una base de datos para lo que se utilizó el programa VISUAL dBASE v. 5.5. Este programa apenas se usa en la actualidad, al estar diseñado más específicamente para sistemas operativos ya en desuso como el Windows 3.1, aunque es capaz de trabajar en Windows 95 o 98. Al tratarse de un proyecto de investigación amplio, en el que se iban a estudiar distintos aspectos que serían recogidos en varios estudios se decidió introducir en la base de datos prácticamente todas las variables utilizadas en ambas fases. Este proceso resultó finalmente en 476 campos (muchas de las variables fueron manejadas de forma dicotómica para facilitar su análisis). Este hecho, junto con la disponibilidad del programa referido por parte del Servicio de Psiquiatría del Hospital Rodríguez Chamorro, determinó la elección de este programa de base de datos, ya que es uno de los únicos que se emplean a nivel de informática personal que permite elaborar tablas de más de 255 campos. Quedó así pues configurada una base de datos con 495 registros (es decir el número de individuos que configuraron la población de estudio) y 476 campos cada uno, lo que puede dar idea de la complejidad, extensión y dificultad que suponía para el posterior manejo de los datos desde el punto de vista estadístico.

Además, el funcionamiento del VISUAL dBASE v. 5.5. provocaba problemas con el sistema operativo Windows 98, al no estar diseñado para este entorno, con continuas interrupciones del programa, al realizar determinadas tareas de filtro y otros impedimentos. Por lo tanto para la presente tesis se prefirió transportar y dividir la base de datos original al sistema de base de datos más utilizado en la actualidad por usuarios personales y con entornos Windows 98, perteneciente a la familia Office97 de Microsoft, es decir Access97, ya que además de tener un funcionamiento adecuado, presentaba características ideales a la hora de realizar consultas y dividir la población original en grupos que luego serían analizados por el programa estadístico SPSS. El problema, como ya se ha referido es que la exportación de uno a otro sistema fue imposible de forma directa. En primer lugar porque el Access 97 no permite la utilización de tablas de más de 255 campos, y en segundo lugar por la falta de compatibilidad directa entre ambos sistemas. Se decidió dividir entonces la base de datos original en tres partes correspondientes a los datos de los protocolos de las dos fases y el seguimiento, los correspondientes a los resultados de los tests y escalas de evaluación utilizadas en ambas fases y los datos del estudio analítico. El proceso fue realizado por el doctorando en los equipos informáticos que la Fundación INTRAS

dispone en Valladolid – dirigida por el Dr. Franco Martín – a la que debo agradecer su disponibilidad. Debido a los problemas de funcionamiento del VISUAL dBASE v. 5.5. en los equipos informáticos, se convirtió en un proceso tedioso que consumió varias semanas, y cuyos detalles no es pertinente precisar. Finalmente, tras varios ensayos pudo realizarse casi de forma “artesanal”, a través de conversiones a formatos de bases de datos intermedios – otras versiones de DBASE principalmente – lo que aseguró también la compatibilidad posterior con la versión utilizada de SPSS, el programa estadístico utilizado para el análisis de los datos.

Aunque previamente se había realizado otro trabajo en el mismo proyecto de investigación, sólo habían sido corregidos los datos y variables utilizadas en el mismo, por lo que fue preciso comprobar y corregir algunos errores cometidos en el proceso de introducción de los datos en algunos de los campos que serían utilizados en esta tesis. Como ya se ha referido, todo este proceso – además del de elaboración de la base de datos previa e introducción de los datos – consumió un tiempo nada despreciable que retrasó aún más la finalización de esta tesis.

3.2.3 Métodos bibliográficos

Aunque desde el punto de vista histórico la escritura ha sido el testimonio fundamental sobre el que se ha levantado el conocimiento (Carreras Panchón *et al.*, 1994), se asiste hoy en día al desarrollo casi vertiginoso de otras fuentes de información en diferentes soportes, principalmente el magnético y óptico, en consonancia con el auge de las modernas aplicaciones informáticas, de realidad virtual, imagen, Internet, etc.

Las facilidades que brinda la denominada “sociedad de la información” – y de la “informática” podría también afirmarse – han provocado la proliferación de documentos de todo tipo, cuya calidad a menudo no está suficientemente contrastada. Hace no demasiados años el proceso de búsqueda y recopilación de una extensa lista de referencias bibliográficas constituía en si mismo una tarea digna de todo encomio. Sin embargo, hoy en día la asombrosa eficacia de los modernos sistemas de búsqueda y el reducido coste de algunos – como por ejemplo el Medline, que es gratuito a través de Internet – hace que esta tarea esté casi al alcance de cualquiera.

Por el contrario si el investigador pretende ser exhaustivo en la búsqueda de material bibliográfico se encontrará rápidamente con una ingente cantidad de referencias de aspecto similar, pero seguramente de muy diferente valor. El incremento en la exhaustividad de una búsqueda bibliográfica conlleva reducir su precisión y la identificación de artículos menos relevantes, por lo que debiera mantenerse un equilibrio entre el nivel de exhaustividad y su precisión. Así la dificultad estriba en la selección del material de investigación más innovador, mejor diseñado y analizado, las mejores y más recientes revisiones que contengan información y crítica objetivas (Herranz, 1988). No es un proceso fácil, y no sólo para el principiante. Incluso se han elaborado guías prácticas para la selección de los trabajos más relevantes y de mejor calidad, sin tener que revisar a fondo todos los artículos proporcionados por la búsqueda bibliográfica. Tal es el caso del famoso y tan citado método descrito por Sackett *et al.* en su obra *Epidemiología Clínica* y titulado *Cómo leer una revista clínica* (Sackett *et al.*, 1989), u otras más centradas en los aspectos metodológicos (Greenhalgh, 1997), o las que se emplean para llevar a cabo la búsqueda y selección

de los trabajos incluidos en las revisiones sistemáticas que propugna la Medicina Basada en Pruebas o en la "Evidencia" (Oxman, 1994; Dickersin *et al.*, 1994).

3.2.3.1 Métodos bibliográficos de revisión y búsqueda de información

La descripción de cada uno de los aspectos relacionados con la lectura crítica de la bibliografía científica desborda los objetivos de esta tesis. No obstante, para este proceso se ha seguido el método sugerido por Sackett *et al.* (1984). Básicamente la selección de los artículos debe responder a una serie de preguntas clave que se efectúan de forma secuencial: 1) tras observar el título ¿es interesante o útil?, si no lo es debe abandonarse su lectura; 2) mirar los autores, ¿existe algún motivo para descartar su trabajo?; 3) leer el resumen, ¿es válido?; 4) ¿los resultados son utilizables para el propósito que se persigue?. La siguiente etapa será la lectura crítica de la metodología, formulando una serie de preguntas clave en función de los objetivos planteados en el trabajo, por ejemplo en el caso de la valoración de una prueba diagnóstica debe existir una comparación ciega o independiente de la prueba con un patrón oro; si se trata de aprender sobre el curso clínico o factores pronósticos de un trastorno o enfermedad, debe existir una cohorte de individuos correctamente confeccionada; si se quiere investigar la etiología de una enfermedad debe existir una demostración de la relación causal (con todo lo que implican los criterios de causalidad); finalmente, si se trata de valorar la eficacia de una intervención terapéutica, deberá existir un ensayo clínico con asignación aleatoria de los grupos de estudio. Una vez pasados estos filtros, deben verificarse el resto de apartados: objetivos y razonamiento del estudio, métodos, análisis de los datos y forma de presentación, juicio sobre las conclusiones, errores y sesgos, y formas en las que el estudio podría haberse mejorado (Gómez de la Cámara, 1998b)

Pero el primer proceso a realizar es la selección de las fuentes – en el sentido de documentos, obras o materiales que sirven de información o de inspiración a un autor (Real Academia Española de la Lengua., 1992)– de las que obtener la información necesaria para la documentación y discusión del trabajo de investigación. Clásicamente se dividen las fuentes en: a) *primarias*, que contienen aquellos documentos en los que se encuentra la información original, tal y como la quiso transmitir el autor (artículos originales, tesis doctorales, monografías, etc.); b) *secundarias*, que describen y contienen la información de los documentos primarios, generalmente ordenados como fuentes de documentación (revistas de resúmenes, índices, bases de datos, etc.); y c) *terciarias*, que constituyen un tercer nivel, en el que los documentos secundarios se convierten ellos mismos en objeto de estudio, constituyendo "bibliografías de bibliografías" (Carreras Panchón *et al.*, 1994). De todos modos cabe recordar que dentro de la categoría de fuentes terciarias también se suelen incluir por ejemplo fuentes con estructura de secundarias pero que proporcionan información original, tales como enciclopedias o diccionarios.

Una de las fuentes secundarias más útiles para este trabajo ha sido el portal que la Librería Nacional de Medicina de los EEUU ofrece en Internet para el acceso a MEDLINE, con referencias desde el año 1966, y PreMedline, cuyos registros aún no han sido incluidos en MEDLINE. Este sistema de búsqueda en línea (*online*), denominado *PubMed* (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/>) ha sustituido prácticamente a los sistemas en CD-ROM, ya que, entre otros aspectos, el acceso es gratuito, la eficiencia de los sistemas de búsqueda es aceptable, dispone de sistemas de ayuda y

de la posibilidad de acceso al MeSH (*Medical Subjects Headings*) – un Thesaurus jerarquizado – y puede accederse al artículo completo en línea mediante un solo clic, en algunos casos también de forma gratuita. Otro aspecto de interés y particularmente útil del sistema *PubMed* es la posibilidad de acceder en cada referencia a una lista de artículos relacionados (*related articles*).

El MEDLINE, versión informatizada de tres índices impresos, el más importante de los cuales es el *Index Medicus*, recoge los datos bibliográficos básicos de unas 3800 revistas médicas y es gratuito en Internet desde 1997. De forma resumida la búsqueda puede hacerse por palabras clave o descriptores incluidos en el MeSH – el Thesaurus jerarquizado de MEDLINE – que pueden combinarse mediante operadores lógicos o “booleanos”. Una lista de los principales descriptores, de forma aislada o en combinación, utilizados en MEDLINE para esta tesis se presenta en la Tabla 3.9.

Existen publicaciones acerca de las estrategias de búsqueda, basadas en filtros metodológicos, para obtener artículos con una mínima calidad metodológica. Otra base de datos clásica, aunque menos utilizada, es el EMBASE, que procede de la *Excerpta Medica*, iniciada en 1947, fruto del trabajo de un grupo de médicos holandeses para la recopilación y divulgación de la bibliografía científica en lengua inglesa. EMBASE incluye unas 3800 revistas de unos 70 países y cubre prácticamente todos los aspectos relacionados con la biomedicina, y va incorporando nuevas tendencias en investigación, como la medicina basada en la evidencia o farmacoeconomía. Una característica importante es que un 80% de su contenido tiene un resumen exhaustivo que puede en algunos casos sustituir al documento original (Ramos, 1999). No obstante, mientras que MEDLINE y EMBASE incluyen citas desde 1966 y 1974, respectivamente, sus versiones originales impresas *Index Medicus* y *Excerpta Medica* lo hacen desde 1879 y 1948, por lo que en determinadas ocasiones es preciso recurrir a las mismas.

En el campo de la psicología se ha consultado la base de datos PsycINFO, que contiene información de más de 1500 revistas relacionadas con la psicología y las ciencias afines. En lo referente a revistas en castellano además del MEDLINE se ha utilizado el Índice Médico Español (IME). El IME contiene las referencias de las revistas médicas publicadas en España desde 1971. Incluye cerca de 175000 registros y fue creado por el Instituto de Estudios Documentales e Históricos sobre la Ciencia de la Universidad de Valencia. El acceso a través de Internet es restringido, aunque su versión en CD-ROM ha sido consultada para esta tesis.

Otra base de datos consultada en Internet ha sido TESEO (<http://www.mec.es/teseo/>), producida por el Centro de Proceso de Datos del Ministerio de Educación y Ciencia que contiene las referencias bibliográficas y un resumen, estructurado de forma desigual, de las tesis doctorales realizadas en las universidades españolas desde 1976.

Con el auge de la medicina basada en pruebas o en la evidencia, y debido a la dificultad de selección de la información médica, se han desarrollado fuentes terciarias, en las que se seleccionan – con criterios explícitos y con una valoración crítica y comentarios de un experto o un revisor – artículos previamente publicados en la bibliografía. El *ACP Journal Club* recoge artículos relacionados con la medicina interna y la revista *Evidence-Based Medicine* añade también artículos de medicina general, pediatría, psiquiatría, cirugía y ginecología. En estas publicaciones se

selecciona con gran rigor metodológico los mejor de lo publicado en las revistas más importantes. Otro instrumento de utilidad es el *Science Citation Index* o Índice de Citas Científicas, y su versión electrónica *Scisearch*, que permite identificar los documentos en los que un determinado artículo ha sido citado con posterioridad.

Finalmente, las listas de referencias bibliográficas de los artículos más relevantes constituyen otra fuente útil de información. Este proceso, denominado popularmente en anglosajón *pearling* o búsqueda de perlas, aunque lento, permite identificar posibles artículos de relevancia que pueden haber escapado al proceso más o menos sistemático de búsqueda bibliográfica.

3.2.3.2 Recursos en Internet

Mención aparte merece el trabajo de búsqueda y documentación en Internet. La “autopista” de la información a menudo se convierte en algo caótico, desordenado y confuso, donde circulan gran cantidad de trabajos escasamente documentados y fiables. De todas formas Internet es un gran almacén donde pueden obtenerse en ocasiones libros descatalogados, trabajos históricos de difícil adquisición, publicaciones y datos de organismos oficiales o de otro tipo, o documentos y artículos originales publicados en revistas o en las fuentes secundarias. Todo esto puede obtenerse a través de los servidores de las propias editoriales o mediante buscadores generales o específicos. En las Tablas 3.10.1, 3.10.2, 3.10.3 y 3.10.4, se recogen algunos de los portales de Internet, de los que se ha obtenido información de utilidad para esta tesis.

3.2.4 Métodos estadísticos

Hasta hace pocos años el proceso de organización, recopilación, presentación y análisis de los datos de un estudio clínico resultaba una labor extremadamente dificultosa y fuera del alcance de muchos investigadores clínicos. Pero en la actualidad, la amplia disponibilidad de las modernas aplicaciones informáticas ha facilitado en sobremanera estos procesos y ha permitido el desarrollo y utilización de técnicas de análisis estadístico cada vez más complejas – y muchas veces fuera del alcance de la comprensión para un clínico con conocimientos estadísticos medios – desarrolladas por matemáticos y estadísticos expertos. Merece la pena recordar que, como afirmaba William W. Rozeboom en 1960, la teoría de la probabilidad y de la inferencia estadística no significan lo mismo para diferentes profesionales. Por ejemplo, para un matemático se trata de una forma de intrincado cálculo formal, en el que otras cuestiones tales como la significación empírica que subyace a los términos y proposiciones empleadas tienen menor relevancia. Para un filósofo se trata de un desconcertante misterio cuya justificación y clarificación conceptual se resiste a la intuición del pensamiento filosófico. Sin embargo para el científico experimental se trata de una herramienta de investigación por medio de la que una gran e inmanejable cantidad de datos puede ser “refinada” en forma de un producto más fácilmente asimilable para el “cuerpo” de la ciencia. Pero esta cuestión deja a menudo al investigador a merced de herramientas construidas por una disciplina formal altamente tecnificada, por lo que es bastante probable que no se cuestione los procedimientos que aplica. De hecho uno no necesita conocer los principios que subyacen a una complicada herramienta para hacer un uso efectivo de la misma. Todas estas

cuestiones dejan al investigador en una posición vulnerable frente a los errores de interpretación por parte de aquellos que desarrollan estos instrumentos, por no mencionar los peligros de seleccionar herramientas inapropiadas, hacer mal uso de ellas, etc. Además, como “los comportamientos una vez ejercitados tienden a cristalizar en hábitos y eventualmente en tradiciones”, no debería extrañar que ciertos rituales en lo referente al procesamiento de datos acaben por mantenerse más por costumbre que por una razón (Rozeboom, 1960).

Los modernos paquetes estadísticos, al alcance del usuario medio, permiten realizar en minutos lo que antes precisaba días y meses de complicados cálculos. Incluso determinados procedimientos apenas se empleaban dada su complejidad. Por ejemplo, el *Análisis de Componentes Principales* – utilizado hoy en día como un primer paso en el *Análisis Factorial* (Norman y Streiner, 1996) – fue introducido por Pearson en 1901 y desarrollado por Hotelling en 1933, pero su aplicación práctica – como en el caso de muchas otras técnicas multivariantes – no se llevó a cabo hasta que se dispuso de los medios informáticos necesarios (Almenara Barrios *et al.*, 1998). De todos modos, el hecho de que el investigador clínico medio disponga de las potentes herramientas que proporcionan los paquetes estadísticos modernos supone un arma de doble filo, pues por un lado permite acceder de forma relativamente sencilla a la realización de pruebas y cálculos muy complejos, pero por otro lado, merece la pena recordar que estos paquetes estadísticos no aseguran de ningún modo que los procedimientos elegidos sean correctos desde el punto de vista metodológico, por lo que el inexperto – y menudo poco versado en cuestiones relacionadas con la metodología estadística y los procedimientos matemáticos subyacentes a las mismas – investigador clínico puede caer en la tentación de recurrir a este tipo de herramientas sin disponer de los fundamentos básicos necesarios, y por tanto caer en errores importantes y conclusiones falsas. Ejemplos a menudo frecuentes pueden ser el utilizar pruebas paramétricas sin haber comprobado previamente si las variables siguen una distribución normal, confundir en el análisis variables cuantitativas con variables ordinales (como ocurre en el caso de las escalas de evaluación conductual con categorías de tipo Likert (Bech *et al.*, 1993)), emplear el test de la chi-cuadrado en tablas de contingencia con valores esperados menores de 5 sin las correcciones oportunas, o utilizar técnicas multivariantes como el análisis de componentes principales sin disponer de al menos 5 individuos por variable (Norman y Streiner, 1996).

Este tipo de errores descritos, que se deben a la inexperiencia y falta de conocimientos del investigador, pueden ser evitados por medio del asesoramiento de técnicos estadísticos experimentados – cuestión también a menudo complicada debido a la común falta de conocimientos médicos y epidemiológicos de los mismos – . Pero existen otros problemas, derivados también en parte de la facilidad con que hoy en día pueden ser manipulados los datos estadísticos con su tratamiento informatizado, que no dependen ya de la inexperiencia ni del desconocimiento, sino al contrario, y que constituyen una de las fuentes principales de propagación de resultados incorrectos en la comunidad científica. Este proceso, denominado por James L. Mills como “*tortura de los datos*”, parte del hecho de que “*si uno tortura sus datos lo suficiente, ellos le dirán cualquier cosa que quiera oír*”. La tortura de los datos “*como cualquier otra forma de tortura, no deja marcas incriminatorias cuando se realiza cuidadosamente, y al igual que otras formas de tortura puede ser difícil de probar incluso cuando existe una evidencia incriminatoria*” (Mills, 1993). Existen dos formas

principales de “tortura de los datos”, una que el autor denomina “oportunista”, en la que el investigador únicamente analiza detenidamente los datos hasta que obtiene algún resultado “significativo” y posteriormente idea una hipótesis biológicamente plausible y adecuada para dicha situación. La otra forma, que denomina “procustea” – en honor al ladrón griego Procusto, que hacía ajustar a sus víctimas a la longitud de su cama, estirando o acortando sus piernas – se realiza decidiendo la hipótesis que será probada y haciendo que los datos encajen en dicha hipótesis. En el primer caso, la “tortura oportunista”, se parte del hecho de que la probabilidad de encontrar un resultado significativo aumenta en relación directa al número de pruebas independientes de significación realizadas. Por ejemplo, un valor de p de 0,05 significa que hay un 5% de probabilidad de encontrar una relación estadísticamente significativa por mero azar (error tipo I), o en otras palabras que existe una probabilidad del 95% de concluir que no hay diferencias cuando realmente no las hay. Si se realizan dos comparaciones independientes con un nivel de significación del 95%, esta probabilidad disminuye al 90% (resultado de multiplicar 0,95 por 0,95), en el caso de realizar 20 pruebas la probabilidad es sólo del 36% ($0,95^{20}$). Por este motivo se debe prestar especial atención a la plausibilidad biológica o a los datos previos que soporten las conclusiones de un determinado estudio. Del mismo modo deberían indicarse en los estudios el número de comparaciones que fueron realizadas, limitando además éstas a las cuestiones o hipótesis planteadas – cuestión en parte comentada en el apartado referido a objetivos e hipótesis –. El segundo tipo de tortura de los datos o “procustea”, puede realizarse de varias maneras. Por ejemplo, pueden redefinirse las características de la exposición al factor de riesgo de forma que se favorezca la fortaleza de la asociación; pueden eliminarse del estudio los sujetos que no soporten la hipótesis a confirmar; los resultados pueden ser agrupados, divididos o eliminados para obtener los efectos deseados; o se pueden modificar los rangos de las pruebas de laboratorio con el mismo fin. Por este motivo deben explicarse de forma clara las causas de exclusión o las pérdidas de los sujetos de estudio, la clasificación de la situación de exposición o enfermedad debe tener sentido, los rangos de valores de laboratorio deben ser los habituales y los subgrupos de análisis han de ser convincentes (Mills, 1993).

Tanto desde el punto de vista del diseño como en su ejecución, el presente estudio presenta muchos de los problemas y limitaciones comunes a trabajos realizados con poblaciones ancianas, con importantes pérdidas en el seguimiento y por tanto dificultad para generalizar los resultados. Estas cuestiones serán analizadas en el capítulo de resultados y las limitaciones en el dedicado a análisis y discusión. Por otra parte se ha pretendido que la gran cantidad de variables recogidas no influenciase los análisis, evitando así torturas oportunistas, y procurando en lo posible centrar el estudio en lo clínicamente relevante y metodológicamente posible.

En cuanto a los métodos estadísticos concretos empleados, a continuación se enumeran los principales, sin perjuicio de que en la exposición de resultados se haga referencia concreta a los mismos, ya que pareció más pertinente y comprensible relacionar y justificar en cada caso el método o técnica, que prolongar innecesariamente este apartado o incluir en un anexo los programas y sus fundamentos, que además, se encuentran suficientemente justificados en la bibliografía consultada.

En los análisis descriptivos de variables categóricas u ordinales se utilizan tablas de frecuencias absolutas y proporciones, y en el caso de su representación gráfica

diagramas de barras, líneas o sectores, principalmente. En el caso de variables continuas se emplean sobre todo medidas de concentración o localización, como la media aritmética, y medidas de dispersión, como la desviación típica, rango, etc. Para la representación gráfica de las variables continuas se utilizan histogramas, diagramas de cajas, o gráficos de dispersión a la hora de representar la relación entre dos variables.

En el análisis inferencial de variables cuantitativas se ha empleado el test de la t de Student en el caso de existir dos grupos de comparación independientes, previa comprobación de la normalidad de la variable mediante el test de Kolmogorov-Smirnov, aunque en el caso de muestras suficientemente grandes – y dada la robustez de la prueba – se admiten ciertas desviaciones de la normalidad. Si los dos grupos de comparación no eran independientes se utilizó el test de la t para datos apareados. En el caso de importantes desviaciones de la normalidad se utilizaron métodos no paramétricos equivalentes a la prueba de la t, como la U de Mann-Whitney en el caso de grupos independientes, o la prueba de Wilcoxon cuando los datos eran apareados. En el caso de existir más de dos grupos de comparación se utilizó el análisis de la varianza (ANOVA) de un solo factor junto con comparaciones múltiples a posteriori como el test de Duncan. En el mismo caso de no cumplirse las condiciones de aplicación del ANOVA, como por ejemplo con varianzas no homogéneas, se recurrió al análisis de la varianza no paramétrico de Kruskal-Wallis.

En el análisis inferencial de variables categóricas independiente se utilizó la prueba de la χ^2 cuando al menos el 80% de las casillas de la tabla de contingencia tenían valores esperados superiores a 5. Además, en el caso de variables dicotómicas y con un valor esperado en una casilla inferior a 5 pero superior a 2. se usó la corrección de Yates. En este mismo caso de tablas 2x2, pero con las frecuencias esperadas en una o más casillas muy pequeñas se utilizó la prueba exacta de Fisher. Cuando se trataba de variables categóricas emparejadas dicotómicas se utilizó la prueba de McNemar.

Cuando se pretendía valorar la relación entre una variable dependiente dicotómica y diferentes variables independientes, cualitativas o cuantitativas, se recurrió a modelos multivariantes de regresión logística, junto con la prueba de Hosmer-Lemeshow para evaluar la bondad de ajuste. También en este caso se estimaron las odds ratio para un intervalo de confianza del 95%. También se utilizó el riesgo relativo, junto con sus intervalos de confianza del 95%, como medida de asociación entre variables, cuando fue preciso.

En la estimación de la prevalencia de demencia en la población de estudio a partir de los resultados de la evaluación clínica realizada en la segunda fase se utilizaron diferentes estimadores propuestos por Gao et al. (2000), y que serán ampliamente explicados en el capítulo de resultados.

En el estudio de las propiedades psicométricas del Mini-Examen Cognoscitivo (MEC), en sus versiones de 35 y 30 puntos, se utilizó el coeficiente α de Cronbach para valorar la consistencia interna de la prueba. En los análisis de fiabilidad se emplearon el coeficiente de correlación intraclase y el coeficiente kappa – también se utilizaron éstos para valorar la concordancia entre el MEC, en sus dos versiones, y el MMSE – . En el caso de la validez predictiva se calcularon para diferentes puntos de corte, los índices de sensibilidad, especificidad, valores predictivos de resultado

positivo y negativo, los porcentajes de mal clasificados y la eficiencia, así como los cocientes de probabilidad (*likelihood ratio*) positivo y negativo. Además se calcularon las curvas ROC, así como el área bajo la curva y su significación estadística en relación con una curva hipotética de una prueba sin valor diagnóstico. En el caso de comparaciones de las áreas bajo la curva de diferentes pruebas se utilizó el método propuesto por Hanley y McNeil (Hanley *et al.*, 1983). En el estudio de la asociación entre el MEC y otros instrumentos de cribado del deterioro cognoscitivo en las demencias, se utilizaron los coeficientes de correlación de Pearson o de Spearman, en el caso de no seguir una distribución normal las variables.

En el estudio de la validez factorial del MEC se realizó mediante el análisis de componentes principales con posterior rotación ortogonal (varimax), empleando para la extracción de los factores tanto el clásico criterio de Kaiser (autovalor uno) como el test de la pendiente de Catell, o gráfico de autovalores. Previamente se comprobó la adecuación muestral mediante la inspección de la matriz de correlaciones y de la matriz de la anti-imagen (similar a la de correlaciones parciales), las comunalidades, así como utilizando el test de esfericidad de Bartlett y la medida de adecuación muestral de Kaiser-Meyer-Olkin (KMO).

3.3 CONSIDERACIONES BIOÉTICAS

En el ejercicio de su función investigadora todo médico, psiquiatra, al igual que todo profesional sanitario, debe atenerse a los principios éticos generales para la protección de las personas objeto de investigación formulados en las declaraciones e informes internacionales tales como la Declaración Universal de los Derechos Humanos, proclamada por la Asamblea general de las Naciones Unidas en 1948; el Informe Belmont sobre los principios éticos y recomendaciones para la protección de las personas objeto de investigación, adoptado por la Comisión Nacional para la protección de personas objeto de la experimentación médica y de la conducta en los Estados Unidos en 1978; la Declaración de Helsinki de 1964, adoptada por la Asamblea Médica Mundial, y sus sucesivas revisiones (de Abajo, 2001); la Declaración de Hawai, adoptada por la Asamblea General de la Asociación Mundial de Psiquiatría en 1977, la Declaración de Madrid aprobada por la Asociación Mundial de Psiquiatría en 1996 así como el Código de Ética y Deontología Médica, entre otros. Sin ánimo de ser exhaustivo, de estas declaraciones, informes y normas derivan una serie de principios generales como son los de *autonomía* o respeto por las personas y protección de los más vulnerables; el de *beneficencia* u obligación primero de no hacer daño, de extremar los beneficios y minimizar los posibles riesgos; el de *justicia* o de equilibrio y forma justa de distribuir los beneficios y cargas derivadas de la investigación; y el de *no-maleficencia* u obligación de tener siempre como objetivo el mejorar lo ya existente, es decir los beneficios de lo nuevo deben ser mayores. Los principios éticos generales referidos conllevan una serie de requerimientos básicos: el del *consentimiento informado*, basado en los pilares de la información, comprensión y voluntariedad; el de *confidencialidad*, como un aspecto más del respeto a la persona; el de *evaluación riesgo-beneficio* o justificación de la investigación sobre la base de una adecuada relación riesgo/beneficio, con una evaluación sistemática de los mismos y de las posibles alternativas; y el referido a la *selección de los sujetos*, como aplicación del principio de justicia en los procedimientos y consecuencias de la selección de los mismos (Mújica J., 1999; Sánchez-Caro *et al.*, 2003).

Todos los participantes en el estudio fueron informados previamente de la naturaleza, objetivos y fundamento del estudio, de la estricta confidencialidad a la que estarían sometidos los datos, de la voluntariedad de su participación y la posibilidad de retirar su consentimiento en cualquier momento sin dar explicación alguna. Esta información fue proporcionada por parte del personal técnico de la institución que iba a efectuar el protocolo, generalmente los médicos de la misma, los cuales conocían de forma rigurosa el proyecto de investigación a través de diversas reuniones que tuvieron con el equipo investigador. Además se dio la posibilidad de desplazar a la residencia a un investigador del equipo para ampliar y detallar aún más la información a los ancianos participantes en el estudio. En el caso de aquellos participantes que no estaban en condiciones de dar su consentimiento explícito para participar en el estudio, y al tratarse de un trabajo meramente observacional, sin apenas ningún tipo de intervención, se consideró suficiente la aprobación del responsable de la residencia y de la familia, procurando no obstante extremar el respeto a su situación y causarle las mínimas molestias posibles. Aunque los criterios de inclusión no fueron restrictivos, se consideró que el anciano debía de tener un estado general físico y mental suficiente para contestar a los cuestionarios y participar en las entrevistas.

La realización de las entrevistas se efectuó en la misma residencia, procurando causar las menores molestias posibles al anciano, permitiendo en todo momento que éste tuviese la opción de no contestar, si ese era su deseo, a las preguntas del entrevistador. Se intentó no prolongar demasiado la recogida de información para evitar el cansancio excesivo del anciano, aunque si éste manifestaba expresamente su cansancio se daba la posibilidad de continuar al día siguiente. En el caso de la extracción de las muestras analíticas también se realizó en la misma residencia, y como parte del chequeo médico anual ordinario. Cuando se objetivaba algún tipo de alteración analítica relevante, ésta información era inmediatamente transmitida al médico o responsable de la residencia para adoptar las medidas oportunas.

Finalmente, merece recordar que el objetivo básico de este proyecto de investigación fue el de disponer de la información necesaria y suficiente, acerca de los problemas relacionados con el deterioro cognoscitivo, demencias y depresivos del anciano que vive en residencias, y de los instrumentos empleados para la detección de estos problemas, con la finalidad última de detectar las posibles necesidades y mejorar las condiciones asistenciales, tanto de los propios participantes en el estudio, como de otros ancianos institucionalizados.

CAPÍTULO 3

POBLACIÓN, MATERIAL Y MÉTODOS: TABLAS Y FIGURAS.

Tabla 3.1 OFERTA DE PLAZAS RESIDENCIALES EN 1.994 EN LA COMUNIDAD AUTÓNOMA DE CASTILLA Y LEÓN POR PROVINCIAS

(Guía-Directorio de Centros para Personas Mayores, INSERSO, 1995)

Provincia	Población			Titularidad Pública		Titularidad Privada		Total	
	Total	>65 años	%	Centros	Plazas	Centros	Plazas	Plazas	Ratio
ÁVILA	170.065	35.292	20,75	4	376	19	1.338	1.714	4,86
BURGOS	350.820	64.861	18,49	11	1.665	21	1.636	3.301	5,09
LEÓN	520.228	103.198	19,84	8	669	27	1.636	2.305	2,23
PALENCIA	183.443	35.251	19,22	7	568	20	1.484	2.052	5,82
SALAMANCA	356.002	77.871	21,87	10	770	33	2.564	3.334	4,28
SEGOVIA	145.284	31.628	21,77	11	938	9	507	1.445	4,57
SORIA	93.957	21.704	23,10	9	903	8	525	1.428	6,58
VALLADOLID	495.506	65.937	13,31	6	879	63	2.739	3.618	5,49
ZAMORA	209.541	51.703	24,67	3	308	27	1.520	1.828	3,54
CASTILLA Y LEÓN	2.524.846	487.445	19,31	69	7.076	227	13.949	21.025	4,31

Tabla 3.2 OFERTA DE PLAZAS RESIDENCIALES EN 1.994 EN LA PROVINCIA DE ZAMORA (1)

(Fuente: Guía-Directorio de Centros para Personas Mayores, INSERSO, 1995)

LUGAR	NOMBRE	TIPOLOGIA	TITULAR	P.R.V	P.R.A	P.R.N.D	P.E.D	SERVICIOS	CONDICIONES DE ADMISION
ALCAÑICES	VIRGEN DE LA SALUD	VALIDOS	CARITAS DIOCESANAS	71	0	0	0	Residenciales, sanitarios, terapia ocupacional y animación.	Mayores de 65 años, sin enfermedad infectocontagiosa, psíquica o alcoholismo, ni estar imposibilitado.
BENAVENTE	CIUDAD DE BENAVENTE	MIXTA	PRIVADA	19	45	0	20	Residenciales, médico, ATS, podólogo, fisioterapeuta, gerontólogo, asistente social, animación sociocultural, terapia ocupacional, peluquería, transporte adaptado y servicio religioso.	Mayores de 60 años, aceptar el reglamento del centro.
BENAVENTE	NTRA. SRA. DE LA PIEDAD Y SAN JOSE	MIXTA	ORDEN RELIGIOSA	0	0	110	0	Servicios residenciales.	Mayores de 65 años.
BENEGILES	TERCERA EDAD	VALIDOS	PRIVADA	12	0	0	0		
CORESES	MORELLA	MIXTA	PRIVADA	0	0	26	0		
CORESES	EL MOLINO	MIXTA	PRIVADA	19	19	0	0	Residenciales, médico, terapia ocupacional y animación, peluquería, servicio religioso.	Mayores de 65 años, pensionistas de la Seguridad Social.
FERMOSELLE	CONCHITA REGOJO	VALIDOS	CARITAS DIOCESANAS DE ZAMORA	0	0	100	0	Servicios residenciales.	Mayores de 65 años.
FUENTESAUCO	FUNDACION MARCELINA DEL VALLE	VALIDOS	FUNDACION MARCELINA DEL VALLE	38	0	0	0	Residenciales, médico, ATS, rehabilitación, asistente social, terapia ocupacional, actividades socio culturales, recreativas y religiosas.	Válidos mayores de 65 años sin enfermedad infecto-contagiosa o invalidante, preferentemente pobres o con problemas familiares.
MORALEJA DEL VINO	LOS ROSALES	MIXTA	PRIVADA	0	70	0	0	Residenciales, médico, rehabilitación, terapia ocupacional y animación,	Edad mínima 65 años.
POZOANTIGUO	MARIA DOLORES	MIXTA	PRIVADA	0	0	10	0		

P.R.V.: Plazas residenciales de válidos; P.R.A.: Plazas residenciales de asistidos; P.R.N.D.: Plazas residenciales no definidas; P.E.D.: Plazas de estancia diurna

Tabla 3.3 OFERTA DE PLAZAS RESIDENCIALES EN 1.994 EN LA PROVINCIA DE ZAMORA (2)

(Fuente: Guía-Directorio de Centros para Personas Mayores, INSERSO, 1995)

LUGAR	NOMBRE	TIPOLOGÍA	TITULAR	P.R.V	P.R.A	P.R.N.D	P.E.D	SERVICIOS	CONDICIONES DE ADMISIÓN
TABARA	TERCERA EDAD	VALIDOS	PRIVADA	7	0	0	0		
TORO	LOS GALANES	MIXTA	PRIVADA	0	0	8	0		
TORO	NTRA. SRA. DE BEGOÑA II	MIXTA	PRIVADA	0	0	10	0		
TORO	CIUDAD DE TORO	MIXTA	GESTORA RESIDENCIAL, S.L.	0	0	102	0		
TORO	VIRGEN DEL CANTO	MIXTA	DIPUTACIÓN PROVINCIAL DE ZAMORA	0	0	100	0	Residenciales, médico y enfermería, rehabilitación, terapia ocupacional, actividades socioculturales, animación comunitaria y servicio religioso.	Prioridad personas necesitadas por motivos económicos, salud e incapacidad.
TORO	EL HOGAR	VALIDOS	PRIVADA	8	0	0	0		
TORO	VIRGEN DE BEGOÑA I	MIXTA	PRIVADA	9	3	0	0	Residenciales, asistencia médica y social, juegos de ocio y entretenimiento.	Aceptar régimen interno.
VEZDEMARBAN	EL NIDO	MIXTA	PRIVADA	0	0	10	0		
VILLALPANDO	LA INMACULADA	MIXTA	PATRONATO	63	10	0	0	Residenciales, médico, rehabilitación, terapia ocupacional, animación y viajes y excursiones.	Mayores de 65 años o de menos, con necesidad apremiante de recibir atención.
VILLAMARIN DE CAMPOS	MATIAS ALONSO	VALIDOS	AYUNTAMIENTO	52	0	0	0	Servicios residenciales y servicio médico.	Pensionistas de la Seguridad Social.
VILLARALBO	CENTRO ASISTENCIAL SAN TORCUATO	MIXTA	PRIVADA	14	50	0	10	Residenciales, asistencia médica, ATS, rehabilitación, terapia ocupacional, animación sociocultural, biblioteca y servicio religioso.	Solicitud de ingreso.
VILLARDECIEVROS	SAGRADA FAMILIA	VALIDOS	ORDEN RELIGIOSA	0	0	88	0		Personas válidas y no tener enfermedad infecto-contagiosa o mental.
ZAMORA	LA ESTACION	MIXTA	PRIVADA	0	0	25	0	Residenciales, servicios médicos, rehabilitación y animación.	

P.R.V.: Plazas residenciales de válidos; P.R.A.: Plazas residenciales de asistidos; P.R.N.D.: Plazas residenciales no definidas; P.E.D.: Plazas de estancia diurna

Tabla 3.4 OFERTA DE PLAZAS RESIDENCIALES EN 1.994 EN LA PROVINCIA DE ZAMORA (3)

(Fuente: Guía-Directorio de Centros para Personas Mayores, INSERSO, 1995)

LUGAR	NOMBRE	TIPOLOGÍA	TITULAR	P.R.V	P.R.A	P.R.N.D	P.E.D	SERVICIOS	CONDICIONES DE ADMISION
ZAMORA	INSERSO DE ZAMORA	MIXTA	ADMÓN DE LA SEGURIDAD SOCIAL	0	0	156	0	Servicios residenciales, asistencia sanitaria, podología, peluquería y estancias temporales.	Mayores de 60 años. No padecer enfermedad infecto-contagiosa u otra que requiera hospitalización. Conducta que no dificulte la convivencia.
ZAMORA	TERCERA EDAD	VALIDOS	PRIVADA	0	19	0	0	Servicios residenciales.	No padecer enfermedad mental.
ZAMORA	REINA DE LA PAZ	MIXTA	ORDEN RELIGIOSA	0	0	222	0	Servicios residenciales.	Mayores de 60 años, preferencia personas mayor necesidad.
ZAMORA	HOTEL RESIDENCIA SAN GREGORIO	MIXTA	PRIVADA	0	0	178	40	Servicios residenciales, servicio médico, rehabilitación, animación, podología, peluquería, unidad médico-geriátrica, cafetería, terapia ocupacional, programas de estancias temporales, hogar de día y capilla.	Personas jubiladas.
ZAMORA	PIA UNION DE MARIA INMACULADA	MIXTA	OBISPADO	0	0	40	0		Mujeres mayores de 65 años.
ZAMORA	AMOR DE DIOS	VALIDOS	ORDEN RELIGIOSA	105	0	0	0		Religiosas ancianas y familiares.
ZAMORA	RESIDENCIA SAN TORCUATO	VALIDOS	PRIVADA	10	0	0	0	Servicios Residenciales.	Personas válidas.

P.R.V.: Plazas residenciales de válidos; P.R.A.: Plazas residenciales de asistidos; P.R.N.D.: Plazas residenciales no definidas; P.E.D.: Plazas de estancia diurna

Tabla 3.5 PRINCIPALES CARACTERÍSTICAS DE LAS RESIDENCIAS EN LAS QUE SE DESARROLLÓ EL ESTUDIO

LUGAR	NOMBRE	TIPOLOGIA	TITULAR	P.R.V	P.R.A	P.R.N.D	P.E.D	SERVICIOS	CONDICIONES DE ADMISION
BENAVENTE	CIUDAD DE BENAVENTE	MIXTA	PRIVADA	19	45	0	20	Residenciales, médico, ATS, podólogo, fisioterapeuta, gerontólogo, asistente social, animación sociocultural, terapia ocupacional, peluquería, servicio atención integral diurna, transporte adaptado y servicio religioso.	Mayores de 60 años, aceptar el reglamento del centro.
MORALEJA DEL VINO	LOS ROSALES	MIXTA	PRIVADA	0	70	0	0	Residenciales, Servicio médico, rehabilitación, terapia ocupacional y animación.	Edad mínima 65 años.
TORO	VIRGEN DEL CANTO	MIXTA	DIPUTACION PROVINCIAL DE ZAMORA	0	0	100	0	Residenciales, médico y enfermería, rehabilitación, terapia ocupacional, actividades socioculturales, animación comunitaria y servicio religioso.	Prioridad personas necesitadas por motivos económicos, salud e incapacidad.
VILLARALBO	CENTRO ASISTENCIAL SAN TORCUATO	MIXTA	PRIVADA	20	50	0	10	Residenciales, asistencia médica, ATS., rehabilitación, terapia ocupacional, animación sociocultural, biblioteca y servicio religioso.	Solicitud de ingreso.
VILLARDECIERVOS	SAGRADA FAMILIA	VALIDOS	ORDEN RELIGIOSA	0	0	88	0		Personas válidas y no tener enfermedad infecto-contagiosa o mental.
ZAMORA	INSERSO DE ZAMORA	MIXTA	ADMON DE LA SEGURIDAD SOCIAL	0	0	156	0	Residenciales, asistencia sanitaria, podología, peluquería y estancias temporales.	Mayores de 60 años. No padecer enfermedad infecto-contagiosa u otra que requiera hospitalización. Conducta que no dificulte la convivencia.
ZAMORA	HOTEL RESIDENCIA SAN GREGORIO	MIXTA	PRIVADA	0	0	178	40	Residenciales, servicio médico, rehabilitación, animación, podología, peluquería, unidad médico-geriátrica, cafetería, terapia ocupacional, programas de estancias temporales, hogar de día y capilla	Personas jubiladas.

P.R.V.: Plazas residenciales de válidos; P.R.A.: Plazas residenciales de asistidos; P.R.N.D.: Plazas residenciales no definidas; P.E.D.: Plazas de estancia diurna

Tabla 3.6 Distribución de la población de estudio por residencias: primera fase, pérdidas y segunda fase.

Residencia	Plazas Totales		Primera Fase		Muestreo Secuencial		Éxitus		Pérdidas		Segunda Fase	
	n	%	n	%	n	%*	n	%*	n	%*	n	%*
IMERSO	156		137	34,1	95	69,3	19	13,9	10	7,3	29	21,2
TORO	100		44	10,9	42	95,5	10	22,7	4	9,1	14	31,8
VILLARALBO	70		33	8,2	27	81,8	3	9,1	6	18,2	9	27,3
SAN GREGORIO	178		76	18,9	53	69,7	15	19,7	11	14,5	26	34,2
BENAVENTE	64		29	7,2	25	86,2	3	10,3	1	3,5	4	13,8
MORALEJA	70		53	13,2	37	69,8	8	15,1	8	15,1	16	30,2
VILLARDECIERVOS	88		30	7,5	21	70,0	8	26,7	-	-	8	26,7
TOTAL	726		402	100	300	74,6	66	16,4	40	9,9	106	26,3
												48,3

* Porcentaje sobre la población de la primera fase en cada residencia.

Tabla 3.7 RANGOS DE NORMALIDAD Y CARACTERÍSTICAS DE LAS PRINCIPALES PRUEBAS ANALÍTICAS EFECTUADAS

PARÁMETRO ANALÍTICO	RANGO DE NORMALIDAD	PARÁMETRO ANALÍTICO	RANGO DE NORMALIDAD
Hematíes	4.6 - 6.2 x 10 ⁶ /mm ³	Glucosa	60 - 120 mg/dl
Hemoglobina	14 - 18 g/dl	Urea	15 - 55 mg/dl
Hematocrito	42 - 52 %	Creatinina	0.6 - 1.6 mg/dl
VCM	80 - 100 fL	Acido úrico	4.5 - 8.2 mg/dl
HCM	27 - 31 pg	Proteínas totales	6 - 8.3 g/dl
CHCM	32 - 37 %	Albúmina	3.5 - 5 g/dl
RDW-CV	11 - 16 %	Bilirrubina total	0.1 - 1.3 mg/dl
RDW-SD	37 - 54 fL	GOT (ASAT)	5 - 40 U/l
Plaquetas	150 - 400 x 10 ³ /mm ³	GPT (ALAT)	5 - 40 U/l
Leucocitos	4 - 10 x 10 ⁶ /μL	GGT	13 - 86 U/l
% Neutrófilos	60 - 75 %	CPK	10 - 180 U/l
% Linfocitos	20 - 30 %	Calcio	8.5 - 10.6 mg/dl
% Monocitos	3 - 8 %	Sodio	135 - 145 mEq/l
% Eosinófilos	0.5 - 3 %	Potasio	3.5 - 5 mEq/l
% Basófilos	0 - 1 %	Acido fólico	3.1 - 12.4 ng/ml
TSH suero	0.5 - 5 mcU/ml	Vitamina B12	223 - 1132 pg/ml
TPHA	Negativo	R.P.R.	Negativo

Tabla 3.8 EVOLUCIÓN DE LA OFERTA DE PLAZAS RESIDENCIALES Y SU RELACIÓN CON LA POBLACIÓN MAYOR DE 65 AÑOS EN 1994 Y 1999, POR COMUNIDADES AUTÓNOMAS (Guía-Directorio de Centros para Personas Mayores. IMSERSO, 1995; Las personas mayores en España. Informe 2002. IMSERSO, 2003)

Comunidad Autónoma	Población > 65 años				Titularidad privada (Pr) / Titularidad pública o concertados (Pu)						Ratio * y % de Incremento	
	1994		2001		1994		2001		1994	2001	1994	2001
	Total	%	Total	%	Centros	Plazas	% Pr/Pu	Centros	Plazas	% Pr/Pu	Ratio*	Ratio*
Andalucía	878.486	12.43	1.090.315	14.73	251 / 83	13.909 / 6.694	67.51 / 32.49	571 / 76	15.028 / 11.487	56.88 / 43.32	2.35	2.55
Aragón	229.271	19.34	259.926	21.66	128 / 36	5.449 / 3.210	62.93 / 37.07	183 / 28	8.161 / 2.251	78.38 / 21.62	3.78	4.10
Asturias	198.075	18.24	234.478	21.81	87 / 21	3.514 / 2.329	60.14 / 39.86	146 / 45	5.100 / 2.666	65.67 / 34.33	2.95	3.39
Baleares	103.203	14.21	128.269	14.60	20 / 23	1.236 / 2.007	38.11 / 61.89	16 / 11	1.331 / 866	60.58 / 39.42	3.14	1.78
Canarias	149.650	9.80	212.850	11.95	28 / 19	1.965 / 1.458	57.41 / 42.59	0 / 111	0 / 4.635	0 / 100	2.29	2.39
Cantabria	86.657	16.46	103.039	19.17	26 / 4	2.054 / 723	73.96 / 26.04	27 / 18	2.952 / 931	76.02 / 23.98	3.20	3.91
Castilla-La Mancha	287.702	17.33	352.285	20.07	11 / 37	6.784 / 2.780	70.93 / 29.07	77 / 128	8.110 / 5.530	59.46 / 40.54	3.32	4.00
Castilla y León	487.445	19.31	563.194	22.71	227 / 69	13.949 / 7.076	66.34 / 33.66	372 / 167	18.514 / 9.995	65.02 / 34.98	4.31	5.22
Cataluña	937.082	15.32	1.107.727	17.41	623 / 121	25.795 / 7.725	76.95 / 23.05	488 / 563	25.696 / 16.258	61.25 / 38.75	3.58	3.92
Com. Valenciana	551.152	14.09	704.967	16.77	150 / 45	7.899 / 3.431	69.72 / 30.28	16 / 151	11.487 / 7.641	43.32 / 53.45	2.06	2.14
Extremadura	174.140	16.38	206.065	19.20	37 / 34	2.224 / 2.052	52.01 / 47.99	44 / 35	3.279 / 2.551	56.24 / 43.76	2.46	2.94
Galicia	469.205	17.25	568.782	20.81	55 / 22	5.110 / 2.016	71.71 / 28.29	66 / 48	6.983 / 3.528	66.44 / 33.57	1.52	1.93
La Rioja	48.715	18.40	53.972	19.35	20 / 5	1.530 / 616	71.30 / 28.70	19 / 8	1.938 / 779	71.33 / 28.67	4.41	5.29
Madrid	635.190	12.59	794.797	14.79	170 / 23	8.846 / 5.577	61.33 / 38.67	216 / 104	10.420 / 11.729	47.06 / 52.94	2.27	2.93
Murcia	134.958	12.67	170.628	14.33	20 / 9	1.582 / 1.057	59.95 / 40.05	16 / 24	1.484 / 2.091	50.42 / 58.99	1.96	1.81
Navarra	84.777	16.18	101.075	18.17	43 / 12	2.884 / 651	81.58 / 18.42	150 / 16	5.946 / 1.256	73.34 / 26.66	4.17	4.85
País Vasco	293.333	14.03	370.370	17.62	87 / 52	5.395 / 3.461	60.92 / 39.08	150 / 91	5.946 / 6.249	48.76 / 51.24	3.02	3.45
Ceuta	6.800	9.21	8.059	10.65	1 / 1	52 / 62	45.61 / 54.39	0 / 3	0 / 104	0 / 100	1.68	1.34
Melilla	5.874	8.84	7.021	10.21	0 / 2	0 / 236	0 / 100	1 / 1	140 / 90	60.87 / 39.13	4.02	3.60
Total Nacional	5.761.715	14.68	7.037.553	17.12	2.084 / 618	110.177 / 53.161	67.45 / 32.55	2.530 / 1.628	125.194 / 89.962	58.19 / 41.82	2.83	3.19

* Nº de plazas por 100 personas mayores de 65 años

Tabla 3.9 Algunos de los términos utilizados para la búsqueda de referencias bibliográficas en MEDLINE.

Términos generales de búsqueda y de combinación mediante operadores lógicos.			
80 and over	Epidemiology	Housing for the elderly	Sensitivity
Aged	Epidemiologic Methods	Geriatric nursing	Specificity
Aged-elderly	Epidemiologic Research	Home nursing	Validity
Elderly	Design	Nursing home	Reliability
Frail elderly	Epidemiologic Research	Homes for the aged	Predictive Value of Tests
Impaired elderly	Design Follow-Up	Institutionalization	Severity of Illness Index
Institutionalized elderly	Epidemiologic studies	Residential care for elderly people	Barthel index
Older people	Incidence	Residential homes	ADL
	Prevalence		Daily Activities
Alzheimer's disease	Cohort Studies	Psychiatric Status Rating	Activities of Daily Living
Alzheimer Disease	Case-Control Studies	Scales [statistics & numerical data]	[classification] [psychology]
[classification] [diagnosis]	Longitudinal studies (elderly)	Scales of measures	Functional assesment
Alzheimer Disease	Prospective Studies	Mental Tests	Functional status
[epidemiology] [pathology]	Retrospective Studies	Screening tests	Disability
	Two-phase studies	Rating scales	Disability evaluation
Cognition [physiology]	Two-stage studies	Geriatric assesment	Blessed
Cognition Disorders		Rating scales	OARS
[epidemiology] [pathology]	Bias (Epidemiology)	Neuropsychological tests	Lawton
Cognitive deterioration	Confounding Factors (Epidemiology)	Psychiatric Status Rating Scales	Mental status assessment
Cognitive function	Logistic Models	Neuropsychological assessment	MMSE
Cognitive impairment	Factor analysis	Mental Status Schedule	Mini-Mental State Examination
Cognitive decline	Multivariate Analysis		MEC
Cognitive assessment	Odds Ratio		
Cognitive screening	Confidence Intervals	Depression [epidemiology]	
Dementia	Diagnosis	Psychiatric disorders	
Dementia [classification] [diagnosis]	Diagnosis, Differential		
Dementia [epidemiology] [pathology]	Prognosis	Culture	
Dementia, senile	Risk Factors	Cross-Cultural Comparison	
	Smoking [epidemiology]	Educational Status	
Age-associated memory impairment	Serum Vitamin B12	Survival analysis	
Mild cognitive impairment	Serum Folate	Survival Rate	
Mental impairment (elderly)		Mortality	
Memory disorders (elderly)			
Memory Disorders [epidemiology]			

Tabla 3.10.1 Principales recursos utilizados en Internet.

Recurso	Dirección en Internet	Comentarios
<i>Datos estadísticos y otros datos de interés acerca de los mayores y el envejecimiento</i>		
Instituto Nacional de Estadística	http://www.ine.es	Disponibilidad de gran parte de la información elaborada por el Instituto. Posibilidad de elaborar tablas con los datos seleccionados, etc.
	http://www.un.org/esa/population/migration.htm	Documento elaborado por las Naciones Unidas acerca de los movimientos migratorios como forma de reemplazo generacional
Guía de Recursos para las Personas Mayores	http://www.jcyl.es/jcyl/csbs/gss/stpmdp/guia_mayores	Publicación de la Gerencia de Servicios Sociales de la Junta de Castilla y León, disponible <i>online</i>
Anuario estadístico de la Junta de Castilla y León	http://www.jcyl.es/jcyl/ceh/dqe/anuario	
GERIATRICAS.COM	http://www.geriaticas.com	Portal de las organizaciones geriátricas
<i>Bases de datos</i>		
Entrez-Pubmed	http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi	Acceso al sistema PubMed de la National Library of Medicine (MEDLINE)
IME	http://www.bdcsic.csic.es:8084/IME/BASIS/ime/imewww/docu/SF	Índice Médico Español.
PsycINFO	http://www.apa.org/psycinfo	
TESEO	http://www.mcu.es/TESEO/teseo.html	Base de datos de Tesis doctorales españolas.
Medscape	http://www.medscape.com/px/urlinfo	Excelente portal con base datos propia y publicación de artículos a texto completo de diferentes especialidades médicas y con acceso a MEDLINE.
CSIC	http://www.csic.es/cbic/bases.htm	Bases de datos del CSIC.
CINDOC: Centro de Documentación e Información Científica del CSIC	http://www.cindoc.csic.es	Acceso limitado a diferentes bases de datos elaboradas por este organismo: ICYT, ISOC, ISOC-DC, IME, CIRBIC, DATRI
Healthlinks	http://healthlinks.washington.edu/databases	Información de acceso a múltiples bases de datos relacionadas con la salud.
Combined Health Information Database (CHID)	http://chid.nih.gov/simple/simple.html	Acceso a bibliografía seleccionada acerca de diferentes enfermedades entre ellas la Enfermedad de Alzheimer

Tabla 3.10.2 Principales recursos utilizados en Internet.

Recurso	Dirección en Internet	Comentarios
<i>Bibliotecas</i>		
Facultad de Psicología de la Universidad Complutense de Madrid	http://www.ucm.es/BUCM/psi/0500.htm	Contiene múltiples enlaces a recursos y bases de datos de psicología, psiquiatría y medicina.
Biblioteca Nacional de Ciencias de la Salud	http://www.isciii.es/c17/c17.html	Contiene el catálogo colectivo de las publicaciones periódicas de las 17 bibliotecas de ciencias de la salud en España.
Biblioteca de la Universidad de Adelaida	http://www.library.adelaide.edu.au/guide/med/menthealth/scales.html	Contiene referencias de escalas de evaluación psiquiátrica algunas de ellas disponibles <i>online</i> .
<i>Publicaciones médicas periódicas</i>		
	http://www.freemedicaljournals.com	Directorio de revistas médicas (más de 970) gratuitas a texto completo por Internet
Departamento de Neurociencia y Neurología de la Universidad Kuopio (Finlandia)	http://www.uku.fi/neuro/linkspysy.htm	Enlaces a revistas de psiquiatría, neurología y geriatría
Psiquiatría.com	http://www.psiquiatría.com	Portal en español relacionado con la psiquiatría, congresos virtuales en psiquiatría, revista <i>online</i> de psiquiatría, etc.
Amedeo	http://www.amedeo.com/medicine/ad.htm	Disponibilidad de artículos seleccionados de diferentes publicaciones relacionadas con la medicina y la neurología y psiquiatría en particular, con enlaces a diferentes revistas de interés.
Doyma	http://db.doyma.es/cgi-bin/wdbcgi.exe/doyma/home.home	Contiene un motor de búsqueda del fondo editorial de 80 revistas médicas. Entre otras: Neurología, Medicina Clínica, Atención Primaria, Revista Española de Geriatría y Gerontología, Actas Españolas de Psiquiatría, Psiquiatría Biológica, Revista Clínica Española, etc.
British Medical Journal	http://bmj.com http://bmj.com/searchall	Contiene un sistema de búsqueda avanzada, con posibilidad de acceso a texto completo de los artículos de la revista. Además puede realizarse la búsqueda a través de múltiples revistas, entre otras Brain, Journal of Cognitive Neuroscience, Journal of Neurophysiology, Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences, Journal of Neuroscience, Proceedings of the National Academy of Sciences, Science, Age and Ageing, International Journal of Epidemiology, Journal of Epidemiology and Community Health, American Journal of Geriatric Psychiatry, American Journal of Psychiatry, British Journal of Psychiatry, Journal of Neurology, Neurosurgery, & Psychiatry, Psychiatric Bulletin, etc.
Revista Española de Salud Pública	http://www.msc.es/revistas/home.htm	Disponibilidad gratuita a texto completo de los últimos volúmenes.

Tabla 3.10.3 Principales recursos utilizados en Internet.

Recurso	Dirección en Internet	Comentarios
<i>Recursos de Psicología</i>		
Asociación Americana de Psicología	http://psych.hanover.edu/Krantz/journal.html	Directorio de publicaciones periódicas en psicología
	http://www.apa.org/journals/	Revistas editadas por la Asociación Americana de Psicología
	http://baldwin.apa.org:88/journals/search.html	Buscador de tablas de contenidos y resúmenes de la mayoría de los artículos que aparecen en las revistas de la Asociación Americana de Psicología
	http://psych.hanover.edu/Krantz/journal.html	Índice bastante completo de revistas electrónicas de psicología, conferencias y otras publicaciones periódicas
	http://www.psycline.org/journals	Enlaces a más de 1600 revistas de psicología y ciencias sociales en varios idiomas.
	http://www.clas.ufl.edu/users/gthursby/psijournals.htm	Revistas de psicología, electrónicas e impresas, listadas alfabéticamente y por títulos.
	http://www.cop.es/tests/testseditados.htm	Acceso a diferentes portales que contienen los catálogos de los tests editados en España.
<i>Sociedades</i>		
Sociedad Española de Psiquiatría	http://www.sepsiquiatria.org http://www.sepsiquiatria.org/sepsiquiatria/pubcient.htm	Además de diversos enlaces a diferentes áreas de interés tiene un servicio de documentación bibliográfica denominado INFOR-SEP con posibilidad de petición de publicaciones.
Sociedad Española de Neurología	http://www.seneurologia.org/neuro.htm	
Sociedad Española de Geriatría y Gerontología	http://www.segg.es	
Sociedad Española de Medicina Familiar y Comunitaria	http://www.semfyec.es	
American Psychiatric Association	http://www.psych.org	
American Psychological Association	http://www.apa.org	

Tabla 3.10.4. Principales recursos utilizados en Internet.

Recurso	Dirección en Internet	Comentarios
<i>Organismos</i>		
OMS	http://www.who.int/whr/2001/main/sp/index.htm	Informe para la salud en el mundo 2001
Mayores	http://imfersomayores.csic.es	Portal elaborado por el Ministerio de Trabajo y Asuntos Sociales junto con el CSIC que contiene en formato pdf documentos y libros de gran interés, así como información estadística y sobre residencias de ancianos, bibliografía, investigación, legislación, entre otros aspectos.
Naciones Unidas	http://www.un.org/esa/population/unpop.htm	Informe sobre migraciones de reemplazo como solución ante la disminución y el envejecimiento de las poblaciones.
Los mayores	http://www.msc.es/insalud/mayores/mayores.htm	Página del Ministerio de Sanidad con enlaces de interés para personas mayores y publicaciones al respecto.
Ministerio de Sanidad y Consumo	http://www.msc.es	
<i>Otros recursos útiles</i>		
	http://www.neuroguide.com/neurojour.html	Índice de recursos disponibles en neurociencias en Internet.
<i>Multilingual Glossary of technical and popular medical terms in nine European Languages</i>	http://allserv.ruq.ac.be/~rvdstich/eugloss/welcome.html	Proyecto comisionado por la Comisión Europea y realizado por el Instituto Heymans de Farmacología, con un glosario de términos médicos populares y científicos en nueve idiomas europeos
AGREE	http://www.agreecollaboration.org	Colaboración internacional para mejorar la calidad y efectividad de las guías de práctica clínica
Fisterra.com	http://www.fisterra.com	Múltiples recursos para los profesionales de atención primaria, desde revistas, cursos de metodología y estadística, herramientas estadísticas, etc.
Enfermedad de Alzheimer	http://neurologia.rediris.es/neurologia/bole1.htm http://imfersomayores.csic.es/basisbwdocs/documentos/docudatosest.htm http://www.un.org/esa/population/publications/aging99/aging99.htm	Información y direcciones de recursos en castellano sobre la Enfermedad de Alzheimer. Enlaces a diferentes libros relacionados con el envejecimiento Datos y gráficos acerca del envejecimiento de la población proporcionados por las Naciones Unidas.

Figura 3.1 Localización geográfica de las siete residencias participantes en el estudio

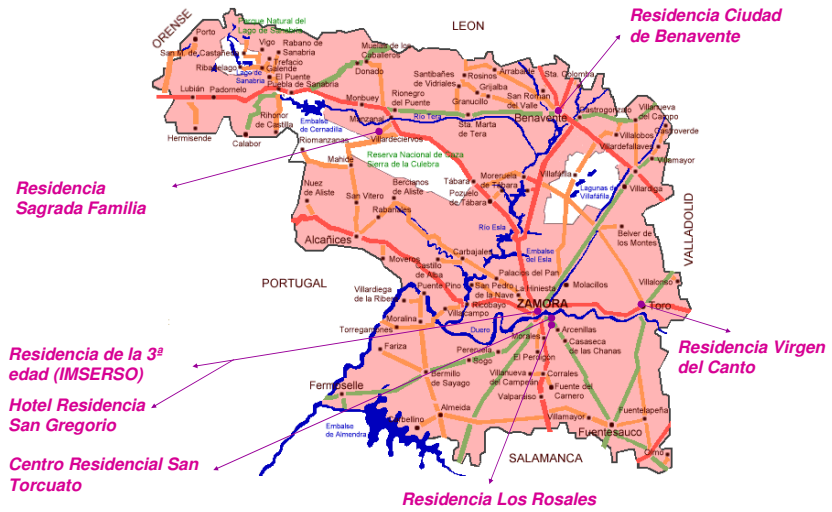


FIGURA 3.2 DESCRIPCIÓN GENERAL DE LAS FASES Y LA POBLACIÓN DE ESTUDIO

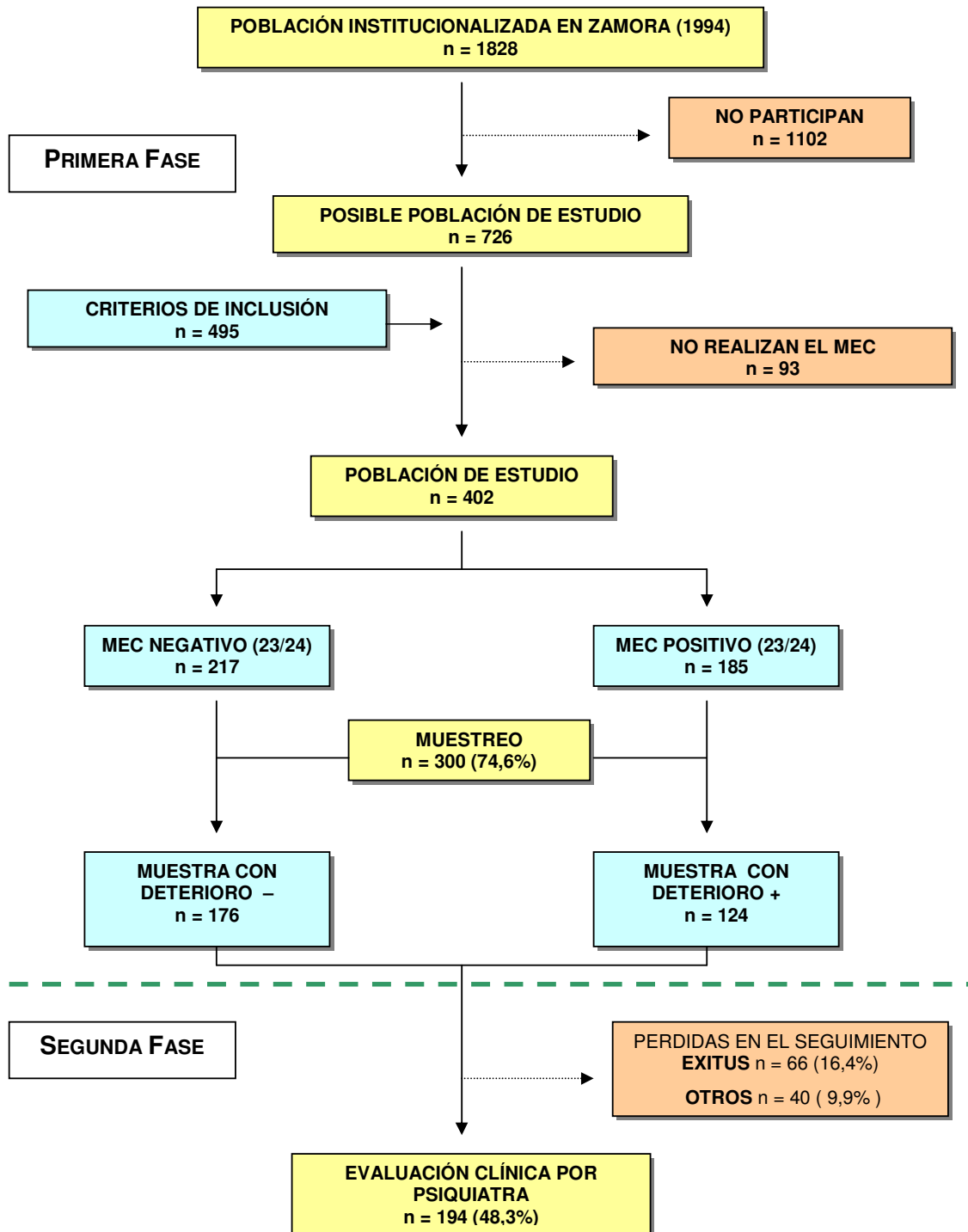


FIGURA 3.3 ESQUEMA DEL DISEÑO GENERAL DE LOS ESTUDIOS EN DOS FASES

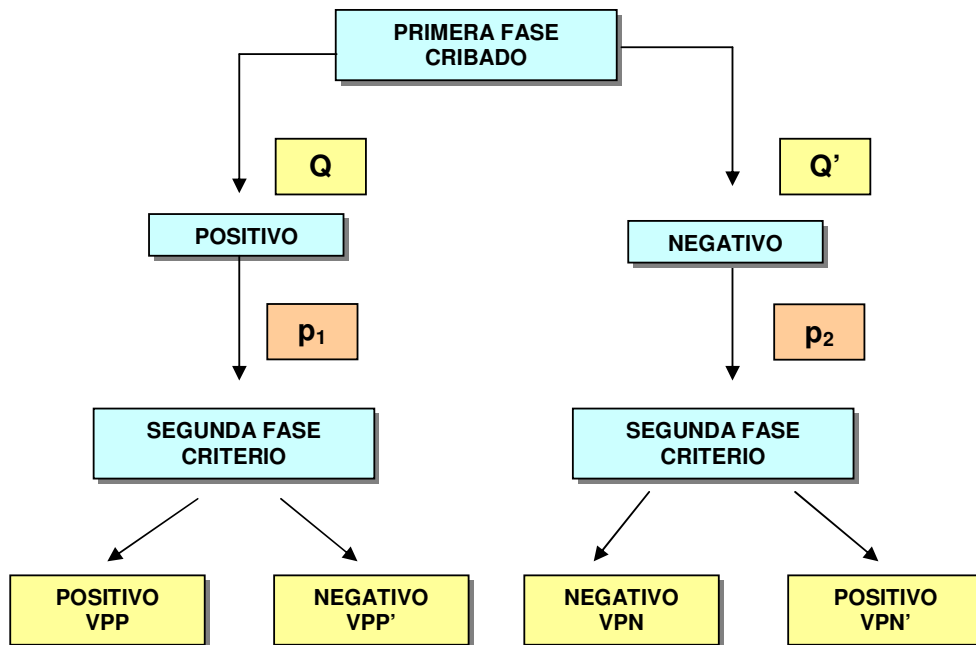


FIGURA 3.4 ESQUEMA DEL DISEÑO DEL PROYECTO DE INVESTIGACIÓN

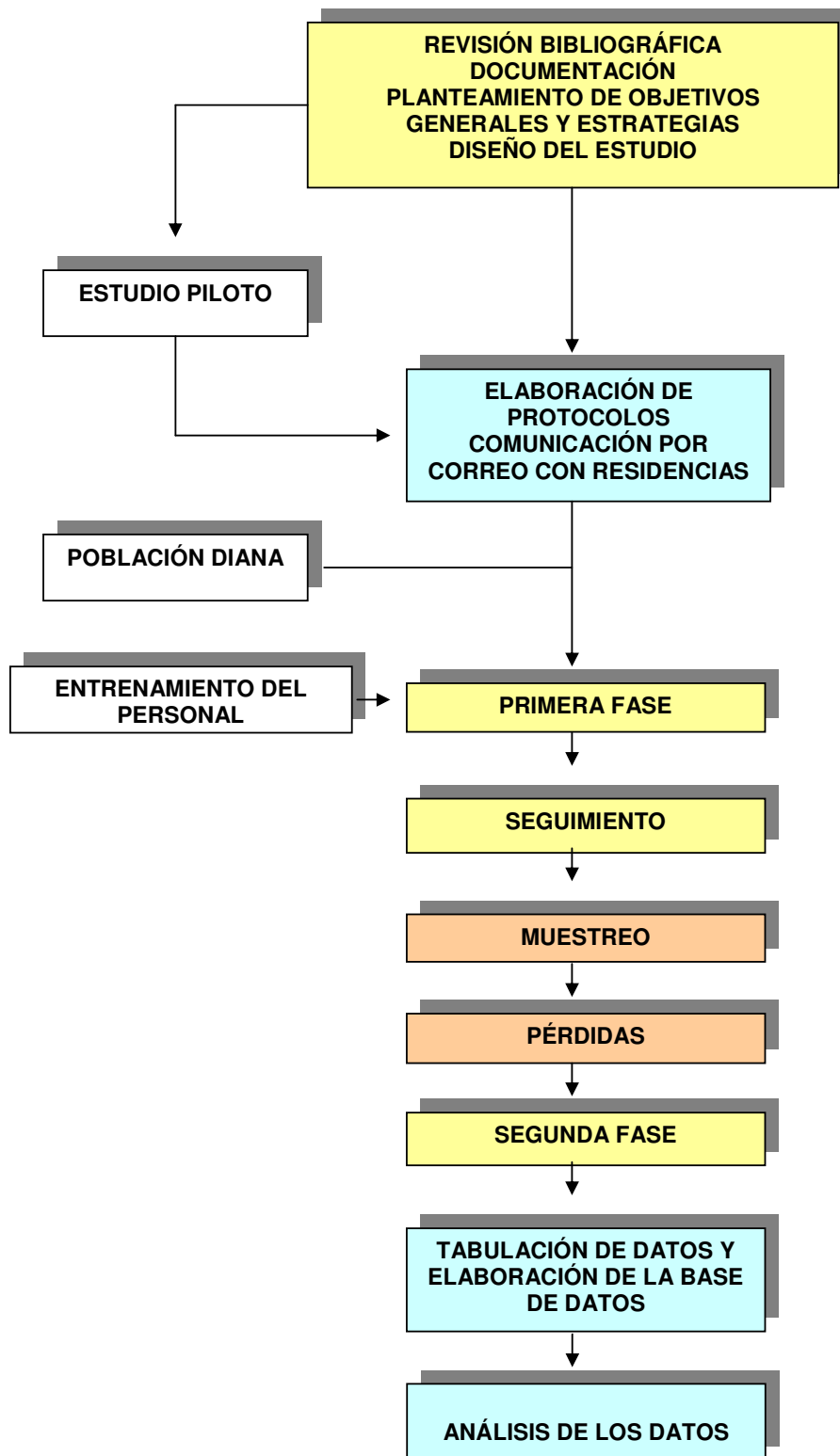
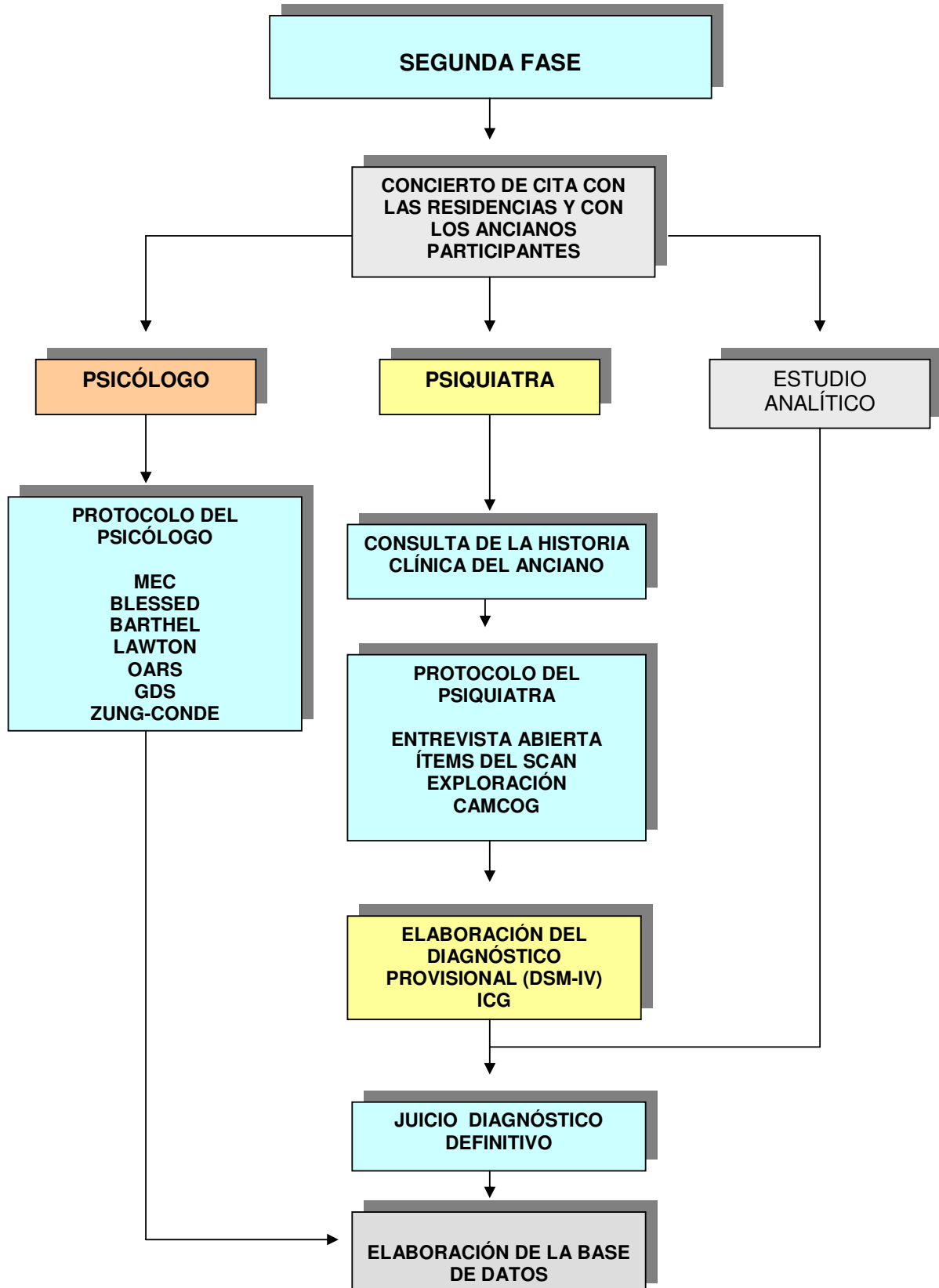


FIGURA 3.5 DIAGRAMA DEL DESARROLLO DE LA SEGUNDA FASE



CAPÍTULO 4

4 RESULTADOS

4.1 DESCRIPCIÓN GENERAL DE LA POBLACIÓN DE ESTUDIO.

A continuación se presentan los resultados descriptivos de la población en la que se completó el cribado de la primera fase, para el estudio del deterioro cognoscitivo y la demencia (n = 402).

4.1.1 Variables sociodemográficas

En la Tabla 4.1 se describen las principales variables sociodemográficas recogidas en el protocolo de la primera fase y los datos comparativos entre cada una de las siete residencias que participaron en el estudio.

La *edad media de la población de estudio* fue de 81,5 años (DT 6,9). Según la distribución por grupos quinquenales de edad, los porcentajes más elevados correspondieron a los grupos entre 80 y 84 años (29,1%) y de 85 a 89 años (26,4%). No hubo diferencias significativas entre las medias de edad en las distintas residencias ($p = 0,242$), ni tampoco en el caso de los porcentajes de los grupos de edad entre los 75 y 89 años. Algunos de los grupos no pudieron ser analizados, debido al bajo número de valores esperados en algunas casillas de las tablas de contingencia.

Respecto al *sexo*, como era de esperar por la mayor esperanza de vida de la mujer, había un predominio de mujeres (65,4%) sobre los varones (34,6%). Tampoco se objetivaban diferencias significativas en la distribución de ambos sexos entre las distintas residencias ($p = 0,583$). Más de la mitad de los sujetos habían perdido a su cónyuge (51,7%), y un porcentaje nada despreciable permanecía soltero (26,9%). La mayoría (79,9%), no tenía más que estudios primarios, finalizados o no, y el 9,5% apenas sabían leer y/o escribir. Solamente el 10,7% tenía estudios secundarios, una diplomatura o universitarios. Es de destacar que la proporción de analfabetos o casi analfabetos fue muy alto en la residencia de Toro, perteneciente a la Diputación Provincial de Zamora – instituciones estas encargadas tradicionalmente de la beneficencia y asistencia psiquiátrica, hasta que se inició el proceso de reforma impulsado por la ley General de Sanidad de 1986 – y en la existía una considerable proporción de pacientes con problemas psiquiátricos de larga evolución. El 81,8% de

los individuos de esta residencia que participaron en el estudio, permanecían en la misma por un período superior a los 5 años, con un rango de tiempo de ingreso entre los 6 y 47 años, y una moda de 18 años. Por el mismo motivo, en esta residencia el porcentaje de solteros (70,5%) fue muy superior al resto. También en las residencias de Moraleja y Villardeciervos, en un entorno rural y con la mayoría de residentes pertenecientes a ambos pueblos, el nivel educativo era inferior al resto. Los mayores porcentajes de estudios secundarios y/o universitarios correspondían a residencias de ubicación o influencia urbanas.

4.1.2 Variables clínicas

Las variables clínicas recogidas en el sencillo protocolo de la primera fase se presentan, distribuidas por residencias, en la Tabla 4.2. La mayoría de los participantes en el estudio no presentaban *patologías agudas*, en el momento de la evaluación realizada en la primera fase, que pudieran afectar a los resultados de los instrumentos de evaluación empleados. Sin embargo, el 85,6% presentaba algún tipo de *patología crónica* y el 80,6% empleaba algún tipo de fármacos para su tratamiento, como puede esperarse de una población tan envejecida.

Existían diferencias significativas entre los porcentajes de pacientes en *tratamiento somático* entre las distintas residencias que venían determinadas por las características de las mismas (Tabla 4.2). Por ejemplo, en la residencia de Villardeciervos, al ser exclusivamente de válidos, el porcentaje de pacientes con enfermedades somáticas crónicas y tratamientos somáticos era aproximadamente la mitad que en el resto, exceptuando la de Toro, con características particulares en este sentido. En este último centro, casi el 60% de los participantes en el estudio tenía *antecedentes de tratamiento psiquiátrico* y el 63,6% estaba diagnosticado de un trastorno psiquiátrico. Otra de las residencias, de titularidad privada, poseía también un alto porcentaje de casos psiquiátricos y pacientes en tratamiento con psicofármacos (el 75,9%), con una mayor presencia de trastornos depresivos, según muestran las puntuaciones medias de las escalas de evaluación para la depresión que fueron utilizadas.

No se objetivaron diferencias significativas en las puntuaciones medias del Mini-Examen Cognoscitivo (MEC) (Lobo *et al.*, 1979) utilizado en la primera fase, entre los participantes de las diferentes residencias ($p = 0,114$). La puntuación media fue de 23,2 (DT 7,2), en el límite del punto de corte habitualmente utilizado en la prueba (23/24).

Sí existían diferencias en las puntuaciones medias tanto en el caso de la subescala funcional de la Escala de Demencia de Blessed (Dementia Rating Scale, DRS) como en el Índice de Barthel, expresando así el diferente nivel funcional de los ancianos de estudio.

Una vez más la única residencia de válidos presentaba los índices más altos en este sentido. También en la residencia pública del IMSERSO los participantes poseían un buen estado funcional (Tabla 4.3).

La puntuaciones medias de las escalas de depresión utilizadas muestran también diferencias significativas entre las distintas residencias, con puntuaciones medias por encima del punto de corte (10/11) en la Escala de Depresión Geriátrica (GDS) en tres de las residencias (San Gregorio, Benavente y Moraleja), y en la escala de Zung-Conde para la depresión sólo en la de Benavente (Tabla 4.3).

4.2 DESCRIPCIÓN DE LA MUESTRA EVALUADA EN LA SEGUNDA FASE

4.2.1 Variables sociodemográficas

La *edad media* de la muestra evaluada en la segunda fase ($n = 194$) fue de 82 años (DT 6,4), sin diferencias significativas entre las residencias ($p = 0,058$). La edad media en hombres fue de 81,1 (DT 6,8) y de 82,5 (DT 6,2) en mujeres, sin diferencias significativas entre ambos ($p = 0,156$). Como se refleja en la Tabla 4.4.1 la distribución por grupos etarios quinquenales fue similar a la de la población de estudio, aunque en el análisis de las pérdidas y la comparación entre los individuos de ambas fases, se expondrán más extensamente las diferencias.

Respecto al *sexo*, el 64,9% eran mujeres y el 35,1% varones, sin diferencias significativas en la distribución por residencias. Como en el caso de la primera fase, predominaban los viudos (50,5%), el 31,4% permanecían solteros – principalmente a expensas de las residencias de Toro y Villardeciervos – y el 16,5% estaban casados. El 94,8% tenían un *nivel de estudios* primarios o inferior, con el 10,3% de casi analfabetos – a expensas sobre todo de la residencia de Toro, por los motivos que ya fueron comentados – y sólo el 5,2% con estudios secundarios o universitarios.

El 62,4% de los ancianos no tenían hijos. La distribución de este porcentaje fue diferente entre las residencias, con dos de ellas en las que las cifras se mostraban igualadas y en el resto predominaban ampliamente los ancianos sin hijos (Tabla 4.4.2). El mayor porcentaje en este caso, correspondía a la residencia de Toro, en consonancia con la presencia de ancianos institucionalizados de muy larga evolución y de las razones médicas ya comentadas. En dicha residencia la mitad de los ancianos apenas recibía visitas, junto con la de Villardeciervos. En el resto, predominaban las visitas semanales (Tabla 4.4.2).

Desde el punto de vista económico, la mayoría de los ancianos dependía de sí mismos para su subsistencia, excepto en la residencia de Toro, en la que existían además otras fuentes de financiación. De todos modos, el 95,8% de los participantes definía su *situación económica* como suficiente o ajustada, y sólo el 4,2% como insuficiente, predominando éstos en dos de las residencias de carácter privado (Tabla 4.4.2).

4.2.2 Variables clínicas

Según las variables clínicas recogidas en el protocolo de la segunda fase, el 17,6% de la muestra *tenía antecedentes familiares psiquiátricos* (Tabla 4.5.1). Aunque la investigación con detalle de este apartado resultó problemática, debido a las características clínicas y socioculturales de la muestra y a no poder disponer de un informador de la familia, ni de otras fuentes. Sólo en cuatro casos se informó de antecedentes familiares de trastornos mentales orgánicos (F00-F09, CIE-10), antecedentes de alcoholismo en tres casos, de esquizofrenia en uno, de trastornos del humor en diez, de trastornos neuróticos en cinco y de retraso mental en dos, ambos en la residencia de Toro.

El 33,5% del total de la muestra tenía *antecedentes personales de tratamiento psiquiátrico*, sobre todo en el caso de las residencias de Toro (57,1%) y de Benavente (57,1%). Sin embargo, del total de ancianos con ingresos psiquiátricos (el 8,8%), esta última residencia representaba una de las proporciones más bajas (4,8%), mientras que la residencia de Toro presentaba la proporción más alta (21,4%), seguida de la de

Moraleja (14,3%) y San Gregorio (11,1%). En cuanto al diagnóstico psiquiátrico principal, en aquellos con antecedentes personales psiquiátricos, predominaban los trastornos del humor o afectivos (15,5% en total), en todas las residencias, excepto en la de Toro, con proporciones más altas de pacientes diagnosticados de retraso mental (17,9%) y trastornos de la personalidad (14,3%). Los trastornos neuróticos ocupaban el segundo lugar entre los antecedentes personales psiquiátricos (5,1%) y las esquizofrenias y trastornos relacionados el tercero (3,6%). El resto de trastornos y su distribución se presenta en la Tabla 4.5.1. Llama la atención que solamente 6 de los ancianos en total (3,1%) estuviesen previamente diagnosticados de trastornos mentales orgánicos. Cabe recordar que la recogida de los datos clínicos y antecedentes psiquiátricos se realizó, bien por los propios facultativos de las residencias – todas excepto dos disponían de personal médico propio – o con los historiales médicos de los ancianos. Como posteriormente se expondrá un porcentaje mucho mayor fue diagnosticado de demencia en la evaluación clínica, por lo que parece que este tipo de trastorno puede estar infradiagnosticado.

El 3,6% de los ancianos tenía antecedentes de intentos de suicidio. Aunque porcentualmente existían diferencias significativas entre las residencias, los pacientes con intentos de suicidio previos estaban repartidos por casi todas ellas, excepto en la de Villardeciervos (Tabla 4.5.1).

El tipo de tratamiento psicofarmacológico más comúnmente empleado en el momento de realizarse la evaluación de la segunda fase, eran los antidepresivos (18,6%) – sobre todo en la residencia de Benavente, con el 28,6% – con una proporción similar de hipnóticos (18%) y ansiolíticos (16%), por lo que es probable que las benzodiazepinas sean el fármaco más utilizado. Sólo en dos de las residencias había ancianos en tratamiento con eutimizantes (tres casos), y el empleo de fármacos anticolinérgicos fue muy escaso (sólo en tres casos). El 13,9% se encontraba en tratamiento con antipsicóticos, aunque este porcentaje se distribuye sobre todo en dos de las residencias: la de Toro, donde el 39,3% tenía algún fármaco antipsicótico y la de San Gregorio, con el 29,6% (Tabla 4.5.1); sin embargo, en esta última el empleo de hipnóticos era inferior a la media, por lo que puede inducirse que los antipsicóticos pudieran emplearse en este sentido. Cabe recordar que el bajo porcentaje de pacientes en tratamiento con fármacos anticolinérgicos, así como la distribución más o menos uniforme del resto de fármacos, junto con el predominio de antidepresivos (probablemente de última generación y con muy escasos efectos anticolinérgicos) aseguran en cierta medida que el tratamiento psicofarmacológico no se comporte como un factor de confusión a la hora de evaluar el deterioro cognoscitivo.

En consonancia con la edad tan avanzada de la población, el 91,8% de la muestra evaluada presentaba algún tipo de *patología somática* (Tabla 4.5.2), principalmente problemas cardiovasculares (55,2%), reumatológicos (36,6%) – entre los que se incluía las patologías de tipo artrósico, de ahí el alto porcentaje – neurológicos (32%), oftalmológicos (31,4%), digestivos (28,4%) y del sistema endocrino (26,8%), con diferencias significativas en la distribución de estas patologías entre las distintas residencias, excepto en el caso de los problemas neurológicos que se distribuían de forma más uniforme. El 85,6% presentaba algún tipo de *patología somática crónica*. En el caso de la residencia de Villardeciervos, al ser exclusivamente de válidos, existía un menor porcentaje de patologías somáticas (Tabla 4.5.2). El 83% tenía al menos algún fármaco para el tratamiento de su patología somática (Tabla 4.5.3); el 38,9% tenía 4 o más fármacos prescritos, el 14,4% tenía sólo un fármaco, el 23,7% dos fármacos y el 16% tres. La media de fármacos fue de 2,6 (DT 2,1), con diferencias significativas entre las residencias, quizás debido al peso de la residencia de San Gregorio, con una media de 3,4 fármacos y de la de Villardeciervos, que al tener menor frecuencia de patologías, sólo tenía una media de 0,5. La media del resto

de las residencias se aproximaba a la media global. Hubo una mayor frecuencia de empleo de fármacos para el aparato cardiovascular (54,1%), digestivo y metabolismo (34,5%) y locomotor (26,3%).

Respecto a los principales parámetros analíticos utilizados, el 20,9% de los ancianos presentaba glucemias en rango patológico (glucemia basal > 120 mg/dl; n = 191); el 40,1% mostraba un posible síndrome anémico (definido por un n° de hemáties + cifras de hemoglobina + hematocrito por debajo del rango normal; n = 192); en 5 casos se objetivó una hipertransaminasemia (GOT+GPT > 40; n = 191); un posible hipertiroidismo en 12 casos (n = 190) e hipotiroidismo en 6 (n = 190); presentaron cifras de vitamina B₁₂ por debajo del rango normal (223 pg/ml) un 6,2% de los ancianos (n = 191) y en dos casos, ambos diagnosticados en la evaluación como demencias, se objetivó una serología compatible con una lúes (RPR y TPHA positivos). En ninguno de los casos estos problemas analíticos se asociaron significativamente con la presencia de deterioro cognoscitivo evaluado mediante el MEC con el punto de corte de 23/24.

Todas las puntuaciones medias de las *escalas* utilizadas en la segunda fase diferían significativamente entre las residencias (Tabla 4.6). Por ejemplo, en el caso del MEC, en sus versiones de 35 y 30 puntos (MEC-35 y MEC-30, respectivamente), las menores puntuaciones medias correspondían a la residencia de Toro (MEC-35: 14,9 y MEC-30: 13,8). Aunque las puntuaciones del MEC se ven influenciadas por el nivel educativo, las diferencias no pueden ser únicamente explicadas por el menor nivel cultural de los ancianos de esta residencia, ya que también en el caso de las escalas de valoración funcional, las menores puntuaciones medias correspondían a la misma (subescala funcional de la DRS: 5,9; Índice de Barthel: 64,8). Como se puede observar en la Tabla 4.7, en la que se enumeran los diagnósticos emitidos en la evaluación clínica de la segunda fase, la residencia de Toro presentaba uno de los mayores porcentajes de demencias (46,43%), aunque por debajo de la de San Gregorio (59,26%), y muy semejante a las de Benavente y Moraleja (ambas con el 42,86%). Sin embargo, en la residencia de Toro existía una alta proporción de pacientes con retraso mental (32,14%), que apenas sabían leer y escribir, y con esquizofrenias u otros trastornos psicóticos relacionados (17,86%). Es probable que esta última cuestión afectase a las puntuaciones del MEC y demás escalas.

En cuanto a los trastornos de tipo depresivo – depresión mayor, distimias o trastornos adaptativos con estado de ánimo depresivo – oscilaban entre el 12,12% (residencia de IMSERSO) y el 42,86% (residencia de Benavente). En la Tabla 4.8 se esquematiza la distribución de los trastornos psiquiátricos en cada uno de los dos sexos. Los trastornos depresivos predominaban claramente en mujeres (28,57% frente a 17,65% en varones). Sin embargo, la proporción de demencias era sólo ligeramente mayor en las mujeres (37,30% frente a 33,82% en varones). Aunque los casos diagnosticados como demencias de tipo Alzheimer sí eran más frecuentes en mujeres (20,63% frente al 11,76%), en los varones existía un mayor porcentaje de posibles demencias mixtas (10,29% frente a 3,96% en mujeres). Nueve ancianos (4,6%) presentaban causas secundarias de demencia: cinco con demencia debida a Enfermedad de Parkinson, dos con demencia por lúes – como se comprobó en la serología – uno con posible demencia por sustancias (paciente en tratamiento con corticoides, antipsicóticos, anticolinérgicos, etc., en el contexto de una enfermedad respiratoria crónica grave) y otro caso de demencia en el contexto de un hipertiroidismo franco. También existía un porcentaje nada desdeñable (6,19%) de posibles casos de deterioro cognoscitivo leve, demencia cuestionable o deterioro cognoscitivo relacionado con la edad, según DSM-IV. Sin embargo, debido a la falta aún de una definición y acuerdo nosológico acerca de todos estos términos y si son o no equivalentes – como ya se expuso en el Capítulo 1 – no han sido incluidos en los

análisis como demencias. Otro tanto puede decirse del controvertido término de pseudodemencia depresiva. Ciertamente, se encontró una alta prevalencia de trastornos de tipo depresivo, y al menos en cuatro casos se asociaban con un posible deterioro cognoscitivo. Estos casos figurarán únicamente como depresiones.

4.3 ANÁLISIS DE LAS PÉRDIDAS Y REPRESENTATIVIDAD DEL MUESTREO

La metodología empleada en este estudio presenta varias limitaciones que serán abordadas en el capítulo dedicado a análisis y discusión de los resultados. De todos modos, es importante tener en cuenta que tanto las dificultades encontradas a la hora de plantear el diseño como en el desarrollo del estudio son frecuentes en este tipo de trabajos esencialmente clínicos, y hacen que en muchas ocasiones se planteen problemas metodológicos que implican que lo teóricamente deseable se convierta en lo clínica y pragmáticamente posible.

Además, la población de estudio representa muy probablemente las condiciones reales de los ancianos que viven en el medio residencial, con las dificultades comunes que plantea su situación. Los dos principales problemas a tener en cuenta, desde el punto de vista metodológico a la hora de establecer inferencias desde la muestra evaluada clínicamente a la población de estudio, son el alto porcentaje de pérdidas, dado el tiempo transcurrido entre las dos fases – aproximadamente de 15 meses – y la representatividad del muestreo. Por tanto, se analizan a continuación detalladamente estos aspectos.

4.3.1 Pérdidas en la primera fase

Como ya se expuso en el capítulo 6 de descripción de la población y los métodos y en la Figura 6.6, en la que se esquematiza la evolución de la población de estudio, de los 495 ancianos de 65 años o más años incluidos en la primera fase, únicamente 402 (81,2%) pudieron ser evaluados con el Mini-Examen Cognoscitivo (MEC) (Lobo *et al.*, 1979), bien porque rehusaron hacer la evaluación o porque su estado clínico impidió la realización de la misma.

En la Tabla 4.9 puede comprobarse que no existen diferencias significativas entre ambos grupos – los 402 que constituyen la población de estudio y los 93 que no realizaron el MEC – en cuanto a edad media, distribución de los porcentajes globales en los distintos grupos de edad – aunque el porcentaje de ancianos de 85 o más años es superior en el grupo de pérdidas en la primera fase – sexo o nivel educativo. Respecto a las variables clínicas evaluadas en el protocolo de la primera fase (Tabla 4.10) tampoco existen diferencias en cuanto a la distribución de enfermedades somáticas, agudas, crónicas o tratamientos somáticos. Sin embargo, los 93 ancianos en los que no pudo completarse el cribado mediante el MEC difieren significativamente en cuanto a porcentajes de trastornos y tratamientos psiquiátrico. El 49,5% de las pérdidas de la primera fase tenían antecedentes de tratamiento psiquiátrico previo, el 77,4% tenía un trastorno psiquiátrico en el momento de la evaluación y el 68,8% estaba en tratamiento psiquiátrico en esos momentos, frente al 27,1%, 42,5% y 40,8% respectivamente en la población de estudio (n = 402).

De los 93 ancianos que no pudieron ser evaluados con el MEC, en noventa y uno (97,8%) se había completado la subescala funcional de Escala de Demencia de Blessed (Dementia Rating Scale, DRS) y en noventa y dos (98,9%) del Índice de Barthel, permitiendo así una aproximación funcional de los mismos. En el primer caso,

el 86,8% de los ancianos tenían puntuaciones superiores a 3 en la DRS, y el 75,8% mayores que 9. Estos dos puntos de corte son los utilizados en población institucionalizada psiquiátrica mayor de 65 años, para indicar deterioro cognoscitivo y deterioro cognoscitivo grave o demencia, respectivamente (Hernández Fleta, 1991). En el segundo caso, según los puntos de corte propuestos para el Índice de Barthel (Bobes *et al.*, 2002), el 53,3% era totalmente dependiente (puntuación < 20), el 23,9% presentaba una dependencia moderada-grave (puntuación: 20-55), el 17,4% una dependencia leve (puntuación \geq 60) y sólo el 5,4% era totalmente independiente (puntuación = 100). Aunque ninguno de los dos instrumentos son especialmente útiles para el cribado del deterioro cognoscitivo, los datos presentados permiten inferir que la mayoría de los ancianos en los que no se administró el MEC presentaban una situación funcional incompatible con la realización de la prueba, más de dos tercios en tratamiento con psicofármacos, posiblemente en el contexto de un trastorno cerebral orgánico como por ejemplo un delirium y/o una demencia grave.

4.3.2 Representatividad del muestreo

Para el muestreo aleatorio secuencial general del proyecto de investigación se seleccionaron 6 grupos según los resultados y los puntos de corte de las dos escalas de depresión y el MEC. Parece oportuno por lo tanto comprobar la representatividad de la muestra obtenida en el caso del estudio del deterioro cognoscitivo. En las Tablas 4.11 y 4.12 se muestra la comparación de los participantes seleccionados ($n = 300$) y los no incluidos en la segunda fase del estudio ($n = 102$) respecto a las principales variables sociodemográficas, clínicas y de resultado de los instrumentos de medición utilizados. Como puede comprobarse en cuanto a las principales variables sociodemográficas que pueden relacionarse con las demencias, la media de edad era significativamente mayor en el grupo no seleccionado en el muestreo (82,8 años; DT 6,6 frente a 81,1 años; DT 6,9), posiblemente a expensas de las diferencias entre los porcentajes del estrato de 85-89 años, aunque no alcanzase rango de significación estadística. Las comparaciones de los restantes grupos quinquenales de edad tampoco ofrecen diferencias significativas, por lo que parece que la selección sí fue representativa respecto a estos grupos etarios. Tampoco existen diferencias significativas respecto al sexo ni al nivel educativo (Tabla 4.11).

Respecto a las variables clínicas recogidas en el protocolo de la primera fase, no existen diferencias significativas excepto en lo referente a la presencia de un trastorno psiquiátrico en el momento de la evaluación, con un porcentaje ligeramente mayor en el grupo no seleccionado, aunque los porcentajes de pacientes en tratamiento psiquiátrico eran similares (Tabla 4.12). Los sujetos no seleccionados presentaban una puntuación significativamente menor en el MEC realizado en la primera fase (20,8; DT 7,9, frente a 24,0; DT 6,7), sin embargo el nivel funcional entre ambos grupos era similar como así lo reflejan las puntuaciones medias del Índice de Barthel (Tabla 4.12). Las diferencias en las puntuaciones medias del MEC – y por tanto el teórico mayor deterioro cognoscitivo en el grupo no seleccionado – pueden deberse a la mayor edad media de los sujetos no seleccionados en el muestreo, dada la relación inversa entre la edad y dicha puntuación. Aunque no puede descartarse que existiese en el grupo no seleccionado un mayor porcentaje de individuos con deterioro cognoscitivo asociado a una demencia, el nivel funcional similar entre ambos grupos no apoyaría este hecho.

4.3.3 Pérdidas en la segunda fase

Como se presentó en el capítulo tercero dedicado a población y métodos, la primera fase del estudio se desarrolló entre los meses de noviembre de 1995 y abril de 1996; y la segunda fase de agosto de 1997 a enero de 1998 (Monforte, 2000). Debido al período de seguimiento prolongado y al tiempo transcurrido entre ambas fases del estudio (un año y nueve meses aproximadamente), así como a las características sociodemográficas y clínicas de la población, era de esperar un porcentaje elevado de pérdidas en la segunda fase. De hecho de los 300 sujetos seleccionados en el muestreo sólo se pudo realizar la evaluación clínica y demás exploraciones y mediciones de la segunda fase, en 194 casos (64,7% de los seleccionados y 48,3% de la población de estudio). El análisis comparativo de ambos grupos – quienes completaron la segunda fase y las pérdidas en la misma ($n = 106$; el 26,4% de la población de estudio) – pone de manifiesto que la edad media de las pérdidas era significativamente mayor (83 años frente a 80,1 años), a expensas de porcentajes significativamente mayores en los dos últimos grupos etarios quinquenales, a partir de los 84 años (Tabla 4.13). Además las puntuaciones medias tanto en el MEC realizado en la primera fase como en el Índice de Barthel, eran significativamente menores, lo que pone de manifiesto que este grupo presentaba un mayor deterioro cognoscitivo y peor nivel funcional (Tabla 4.14). Por otra parte, el 62,3% de las pérdidas fueron por fallecimiento (Tabla 6.6). En la Tabla 4.15 se describen las principales causas de muerte en este grupo, principalmente problemas respiratorios y/o cardiovasculares – insuficiencia cardiovascular y/o respiratoria (28,8%), cardiopatía isquémica (9,1%), neumonía o infecciones respiratoria (9,1%), como causas más frecuentes – accidente cerebrovascular (16,7%) o procesos sépticos (6,1%). Dos casos murieron por suicidio.

En su conjunto estos datos permiten inferir que la probabilidad de presentar una demencia pudiera ser mayor en el grupo de las pérdidas. Este grupo no pudo ser evaluado y diagnosticado clínicamente en la segunda fase, por lo que su exclusión pudo provocar una infraestimación de la prevalencia de demencia. Este sesgo de verificación se intentará corregir estimativamente por diversos métodos como se abordará en el apartado dedicado a los resultados de la prevalencia de demencia en la población de estudio. Sin embargo, el resto de variables sociodemográficas y clínicas – sexo, nivel educativo, presencia de enfermedad somática aguda y/o crónica, tratamientos somáticos, trastornos psiquiátricos o tratamientos psicofarmacológicos – presentan una distribución similar en ambos grupos (Tablas 4.13 y 4.14), lo que asegura en cierta medida la representatividad al respecto de la muestra evaluada clínicamente en la segunda fase y que completó la misma.

4.3.4 Representatividad de la muestra en la que se realizó la evaluación clínica (verificación) respecto al grupo de la población de estudio que no fue evaluado clínicamente

En este punto, y como resumen global del apartado, se analizan las diferencias, respecto a las variables sociodemográficas y clínicas, entre el grupo de la población de estudio que no fue evaluado clínicamente ($n = 208$; 51,7% de la población de estudio) – ya sea por no ser incluido en el muestreo o por pérdidas en el seguimiento – y la muestra en la que se realizó la evaluación clínica (muestra de verificación) y el diagnóstico psiquiátrico en la segunda fase del estudio ($n = 194$; 48,3% de la población de estudio).

Como se objetiva en la Tabla 4.16 la edad media del grupo no evaluado clínicamente era significativamente mayor (82,9 años vs. 80,1 años; $p < 0,001$). En el

análisis por grupos de edad se comprueba que los porcentajes de ancianos en los grupos de edad de 75-79 y 80-84 eran significativamente mayores en la muestra de verificación clínica. Por el contrario, a partir de los 85 años los porcentajes eran significativamente mayores en el grupo no evaluado. Esta cuestión ya ha sido analizada en el punto anterior, y es debido a las pérdidas en la población seleccionada en el muestreo para ser incluida en la segunda fase. Parece lógico que dado el largo periodo transcurrido entre las dos fases (un año y nueve meses, aproximadamente), las pérdidas fuesen mayores en los grupos de edades más avanzadas. Este hecho debe ser tenido en cuenta a la hora de estimar la prevalencia de demencia, ya que al incrementarse ésta con la edad, la probabilidad del trastorno será mayor en este grupo de mayor edad. Al mismo tiempo las mayores pérdidas en los grupos etarios a partir de los 85 años conlleva una sobrerrepresentación relativa de grupos de menor edad, en este caso entre los 75-84 años.

En consonancia con lo referido en el párrafo anterior las puntuaciones medias de las prueba de evaluación del deterioro cognoscitivo de la primera fase – MEC, Escala de demencia de Blessed e Índice de Barthel – fueron significativamente peores en el grupo en el que no se realizó la evaluación clínica (Tabla 4.17). Parece congruente que la mayor mortalidad ocurriese entre los individuos con mayor deterioro y peor estado funcional. Además, el funcionamiento de estos instrumentos está influido por la edad, y merece recordar que la edad media de este grupo era mayor. Sin embargo no existen diferencias en cuanto al resto de variables sociodemográficas (Tabla 4.16) – sexo, estado civil y nivel educativo – y clínicas (Tabla 4.17) – enfermedades somáticas y psiquiátricas, tratamientos somáticos y psicofarmacológicos –. Este hecho asegura en parte la representatividad de la muestra evaluada clínicamente respecto a la población de estudio.

4.4 ESTIMACIÓN DE LA PREVALENCIA DE DEMENCIA EN LA POBLACIÓN DE ESTUDIO

En el capítulo tercero de población, material y métodos, se abordaron los posibles métodos generales para el estudio de la prevalencia de las demencias, así como las características, ventajas y limitaciones de los estudios en dos fases al respecto, y como éstos son considerados como uno de los métodos con mejor coste-eficiencia (Khachaturian *et al.*, 2000) en el contexto de la investigación de las demencias, debido a la relativa baja prevalencia de la enfermedad en poblaciones generales y el alto coste de los procedimientos necesarios para el diagnóstico de las mismas (Zhou *et al.*, 2000). Además, se expuso brevemente, un tipo específico de sesgo, el de secuencia (*work-up bias*) – denominado en ocasiones como sesgo de verificación (*verification bias*) – que se produce cuando el resultado del test o prueba, ya sea positivo o negativo, influye en el subsiguiente proceso clínico o secuencia que determinará el diagnóstico de la enfermedad (Ransohoff *et al.*, 1978; Reid *et al.*, 1995). Como puede suponerse, este tipo de sesgo es relativamente frecuente en estudios en doble fase, en los que tras la aplicación de la prueba diagnóstica o de cribado no todos los individuos reciben o tienen la misma probabilidad de recibir o verificar el diagnóstico clínico, que constituye el patrón oro o *gold standart*.

Además, las propiedades psicométricas de la prueba de cribado utilizada en la primera fase y el tipo de población de referencia a la que se ciñe el estudio – dado que el funcionamiento de la prueba no es el mismo en diferentes poblaciones – añaden otra fuente de error en la estimación de la prevalencia desde la muestra evaluada clínicamente en la segunda fase, a la población de estudio. Llegados a este punto, cabe recordar las recomendaciones metodológicas propuestas por Hy y Keller (2000) tras un meta-análisis de 21 estudios de prevalencia de demencia de tipo Alzheimer,

para reducir la variabilidad de los resultados de los estudios de prevalencia: utilizar métodos diagnósticos operativos para determinar el nivel de gravedad; presentar las proporciones por grupos de gravedad, raza, sexo, grupos de edad, las tasas de demencia de Alzheimer pura y mixta por separado y corregir los resultados para los falsos negativos en los diseños en dos fases (Hy *et al.*, 2000). Siguiendo en parte estas recomendaciones, la aproximación a la estimación de la prevalencia en la población de estudio en este trabajo, se realizará de forma global para el conjunto de las demencias probables y para los casos etiquetados como Enfermedad de Alzheimer. En ambos casos, se estimarán las proporciones por estratos de edad, nivel educativo y sexo. Además en todos estos casos se realiza una corrección para los falsos negativos de la prueba de cribado, en un intento de reducir al máximo el error derivado de la misma.

En el caso de estudios en doble fase existen diversos métodos para corregir las cifras de prevalencia teniendo en cuenta los falsos negativos de la prueba de cribado, pudiendo realizarse fácilmente a través de una simple regla de tres. No obstante, varios autores han demostrado que el estimador insesgado de la prevalencia de demencia en la población de estudio (Figura 6.2) puede formularse de la siguiente forma (Muñoz Rodríguez, 2000):

$$P = VPP \times Q + VPN' \times Q'$$

*siendo P la prevalencia; VPP la proporción de verdaderos positivos (o valor predictivo de resultado positivo del test) en la muestra de la segunda fase sometida a la evaluación clínica; Q la proporción de clasificados como positivos en el test de cribado administrado en la primera fase; VPN' la proporción de resultados positivos clasificados por el test como negativos o falsos negativos, según los resultados de la verificación clínica en la segunda fase; Q' la proporción de clasificados como negativos por el test de cribado administrado en la primera fase. VPP y VPN' serían respectivamente la prevalencia del trastorno en la muestra de verificación clínica, dentro de los clasificados como positivos por el test y de los clasificados como negativos, respectivamente.

El error estándar de dicho estimador puede obtenerse a través de la siguiente fórmula:

$$EE (P) = \sqrt{1/N \times (Q \times Q' \times (VPP \times VPN')^2 + Q / p_1 \times VPP \times VPP')}$$

* siendo N el nº de individuos de la población de estudio (o la muestra seleccionada de la población diana); p₁ la proporción de sujetos seleccionados en el muestreo para ser evaluados clínicamente y con un resultado positivo en el test de cribado de la primera fase; VPP' la proporción de falsos positivos, o proporción de sujetos sin el trastorno clasificados como positivos por el test de cribado en la primera fase.

Por otra parte, el diseño de este trabajo, a la hora de estimar la prevalencia, adolece también de otro problema común en ocasiones a los estudios de seguimiento en dos fases. En el prolongado tiempo transcurrido entre el cribado y la evaluación clínica – aproximadamente 15 meses – con una población institucionalizada tan envejecida, con una alta prevalencia de enfermedades crónicas y probablemente de demencias, es de prever que en un alto porcentaje de los seleccionados para la evaluación clínica, ésta no pudiese realizarse, bien sea por mortalidad o por cambios en el estado clínico que imposibilitasen dicha evaluación, violando así las condiciones establecidas en el muestreo. Parece lógico considerar que parte de estos casos en los que no pudo obtenerse la respuesta en la segunda fase presentasen una demencia. Este tipo de sesgo no pudo ser corregido en el diseño del estudio, por razones obvias. No obstante hay métodos estadísticos para intentar estimar tanto la incidencia (Gao *et al.*, 2000a) como la prevalencia (Gao *et al.*, 2000b) en presencia de este sesgo de verificación. Con objeto de dar una estimación lo más aproximada posible a la prevalencia real de demencia en la población de estudio se utilizarán, además de los habituales, diversos métodos propuestos en un reciente artículo por Gao *et al.* (2000) que se resumen a continuación.

El modelo general asume que en la primera fase, N sujetos son muestreados de forma aleatoria simple de la población diana, y la información es recogida para los N individuos del estudio en un conjunto de características X . Este último puede ser un vector que contenga información como edad, sexo, etc. u otros predictores relacionados con la enfermedad de interés. Los N sujetos son posteriormente estratificados en S estratos a los que llamaremos I_1, \dots, I_s , basados en los valores de X . El número total de sujetos en los respectivos estratos son etiquetados como N_1, \dots, N_s . En la segunda fase n_s sujetos son muestreados de los N_s del estrato s utilizando un muestreo aleatorio estratificado. El estado de enfermedad se representa por y_{si} , el individuo i -ésimo del estrato s , con $y_{si} = 1$ cuando el individuo tiene la enfermedad – en este caso una demencia – y cuando no es calificado como enfermo $y_{si} = 0$. El interés radica en la estimación de la prevalencia de la enfermedad en la población de la que los N sujetos son muestreados.

Antes de pasar a describir cada uno de los métodos para estimar la prevalencia es preciso advertir que el presente estudio no cumple todas las asunciones del modelo general. Hubiese sido deseable poder contar con una muestra aleatoria de toda la población institucionalizada de la provincia de Zamora. Sin embargo, únicamente fue posible obtener la participación de siete residencias – un 23,3% del total – que suponían el 39,7% ($n = 726$) del total de plazas residenciales ($n = 1828$) de la provincia (Tabla 3.1). Una vez aplicados los criterios de inclusión definidos en el capítulo 3º, se incluyeron 495 sujetos, aunque la población de este estudio quedó conformada por 402 individuos – en los que pudo realizarse el MEC – un 55,4% de la población de las siete residencias ($n = 726$) y un 22% del total de la población diana ($n = 1.828$). (Figura 3.1). No obstante, como ya fue descrito en el análisis de las pérdidas, estos 402 ancianos no diferían en cuanto a las principales variables sociodemográficas de aquellos en los que no pudo realizarse la prueba de cribado. Por tanto, la estimación de la prevalencia de demencia puede ser únicamente referida de forma aproximada a la población de las siete residencias participantes. De todos modos, con fines únicamente comparativos, metodológicos y de discusión de los problemas que supone la estimación de la prevalencia de demencia en los estudios de dos fases se utilizarán los indicadores propuestos por Gao et al. (2000) que se resumen a continuación:

Estimación de la prevalencia de demencia en un muestreo en dos fases sin tener en cuenta la no respuesta en la segunda fase:

- **Tipo de estimador ponderado:** este estimador también es designado como procedimiento de estandarización directa y asume que los sujetos dentro de cada estrato son homogéneos y que se ha utilizado un muestreo aleatorio en cada uno de ellos. La fórmula utilizada para este estimador es la siguiente (1):

$$\hat{P}_{wt} = \frac{1}{N} \sum_{s=1}^S \sum_{i=1}^{n_s} \frac{N_s}{n_s} y_{si}$$

Este estimador ponderado puede no funcionar adecuadamente cuando el evento o enfermedad es raro y además no utiliza ningún tipo de información adicional recogida en la primera fase del estudio.

- **Tipo de estimador modelado (*modelling type*):** es preferible utilizar este estimador en los casos en que la enfermedad es rara y en situaciones en las que dentro de cada estrato hay pocos o ningún caso.

Sea X_{si} un conjunto de covariables recogidas en la primera fase, disponibles para los N sujetos (p. ej. edad, sexo, puntuaciones de las pruebas

cognoscitivas, etc.). Sea $\text{Prob}(y_{si} = 1) = p_{si}$ o probabilidad de que un individuo tenga la enfermedad. Para el modelo de enfermedad se asume generalmente un modelo de regresión logística (2):

$$\log \frac{p_{si}}{1 - p_{si}} = X_{si}\beta$$

donde β es un vector de $p \times 1$ parámetros. Si β es conocido, entonces el promedio de las probabilidades de enfermedad predichas por el modelo, constituyen un estimador insesgado de la prevalencia de la enfermedad. Sin embargo, en la práctica habitual la estimación de β se realiza a partir de la muestra. Así se obtiene un estimador de máxima verosimilitud $\hat{\beta}$, y la estimación de la prevalencia de la enfermedad se obtiene posteriormente utilizando el promedio de probabilidades predichas de enfermedad. En este caso el estimador es generalmente sesgado (3):

$$\hat{p}_{\text{model}} = \frac{1}{N} \sum_{s=1}^S \sum_{i=1}^{N_s} \frac{1}{1 + e^{-X_{si}\hat{\beta}}}$$

Estimación de la prevalencia de demencia en un muestreo en dos fases teniendo en cuenta la no respuesta en la segunda fase:

En este caso se considera que en los estratos $1, \dots, s$ existen N_1, \dots, N_s sujetos, de los que n_1, \dots, n_s son muestreados, pero sólo r_1, \dots, r_s son evaluados clínicamente. Por tanto se asume que $r_s < n_s$, para alguno de los s estratos, es decir hay una falta de respuesta en la segunda fase. Este modelo puede ser conceptualizado como un muestreo en tres fases, consistiendo la tercera en un muestreo de Bernoulli con un mecanismo de respuesta desconocido. Así, en esquema, las tres fases serían las siguientes:

- Fase I: muestreo aleatorio simple de N sujetos de la población diana y estratificaciones.
- Fase II: muestreo aleatorio estratificado de n_1, \dots, n_s sujetos de los estratos $1, \dots, S$, respectivamente.
- Fase III: muestreo de Bernoulli, el i -ésimo sujeto en el s -ésimo estrato tiene una probabilidad θ_{si} de respuesta.

En este contexto los estimadores de la prevalencia de la enfermedad pueden ser establecidos de una forma similar que en el muestreo en dos fases pero teniendo en cuenta un nivel más de aleatorización. Podrían entonces utilizarse dos diferentes modelos de aproximación, uno modela la probabilidad de respuesta y otro la de enfermedad.

Sean R_{si} una variable aleatoria binaria de respuesta definida para los n sujetos muestreados, con $R_{si} = 1$ para el caso de respuesta y $R_{si} = 0$ en el caso de no existir respuesta; $s = 1, \dots, S$, y $i = 1, \dots, n_s$.

- **Estimador de tipo ponderado y ajustado:** una forma habitual en la práctica es utilizar un modelo ponderado sin ajustar, es decir ignorando los n_s sujetos muestreados y utilizando únicamente los r_s verdaderamente evaluados (4):

$$\hat{p}_{\text{unadjusted}} = \frac{1}{N} \sum_{s=1}^S \sum_{i=1}^{r_s} \frac{N_s}{r_s} y_{si}$$

Sin embargo, esta aproximación puede producir una estimación sesgada de la prevalencia si la no respuesta dentro de cada estrato no es completamente aleatoria.

Sea $\Pr(R_{si}=1) = \theta_{si}$. Utilizando un estimador de tipo Horvitz-Thompson ajustado para la no respuesta, puede obtenerse la prevalencia ajustada (5):

$$\hat{p}_{\text{wtadj}} = \frac{1}{N} \sum_{s=1}^S \frac{N_s}{n_s} \sum_{i=1}^{r_s} \frac{y_{si}}{\theta_{si}}$$

Asumiendo que R_{si} e y_{si} son independientes, este estimador es insesgado en el caso de conocer los mecanismos responsables de los datos perdidos. Sin embargo, en la práctica esta cuestión es desconocida.

Para obtener la probabilidad estimada de respuesta, puede utilizarse la noción de un modelo de respuesta. Para construir este modelo de respuesta, pueden utilizarse un conjunto de covariables obtenidas de la primera fase del estudio, es decir X , para modelar la probabilidad de respuesta a la segunda fase. El modelo utilizado con más frecuencia en este caso es el de regresión logística, en el que las respuestas son dicotomizadas en dos categorías: respondedores y no respondedores. El modelo logístico utilizado para estimar el parámetro α es el siguiente (6):

$$\log \frac{\text{Prob}(R_{si}=1)}{\text{Prob}(R_{si}=0)} = X_{si} \alpha$$

La probabilidad estimada de respuesta sería:

$$\hat{\theta}_{si} = \frac{1}{1 + e^{-X_{si} \alpha}}$$

que puede ser utilizada en vez de θ_{si} en la fórmula (5).

Según Gao et al. (2000), este estimador de tipo ponderado y ajustado puede ser aplicado en la mayoría de estudios comunitarios en los que los tamaños muestrales no son suficientemente grandes para realizar una posterior estratificación.

- **Estimador de “tipo regresión” (*regression type*):** Gao et al. (2000) proponen este tipo de estimador, que utiliza el mismo modelo de respuesta que el estimador ponderado y ajustado (5), y el mismo modelo de enfermedad que en el caso del estimador modelado (3). En ambos casos se utilizan modelos de regresión logística ya sea para la respuesta o para la enfermedad. En el primer caso los “respondedores” contribuyen directamente a la estimación de la prevalencia y el resto de individuos al peso. En el segundo caso, se usan los “respondedores” para obtener el modelo de enfermedad, pero cada sujeto contribuye a la prevalencia a través de un conjunto de covariables en el modelo de predicción. Ambos estimadores dependen de la correcta especificación de

los modelos de enfermedad o de respuesta. Este estimador de “tipo regresión” queda formulado como sigue (6):

$$\hat{p}_{\text{reg}} = \frac{1}{N} \sum_{s=1}^S \sum_{i=1}^{N_s} \hat{p}_{si} + \frac{1}{N} \sum_{s=1}^S \frac{N_s}{n_s} \sum_{i=1}^{r_s} \frac{y_{si} - \hat{p}_{si}}{\hat{\theta}_{si}} = \hat{p}_{\text{model}} + \hat{p}_{\text{wtadj}} - \frac{1}{N} \sum_{s=1}^S \frac{N_s}{n_s} \sum_{i=1}^{r_s} \frac{\hat{p}_{si}}{\hat{\theta}_{si}}$$

En la Tabla 4.18 se presentan los resultados de la estimación de la prevalencia de demencia por grupos de edad, nivel educativo y sexo, utilizando los diferentes tipos de estimadores presentados anteriormente. La estimación directa de la prevalencia global ofrece el menor porcentaje (22,89%) y debido a lo referido con anterioridad este resultado debe interpretarse como sesgado. La corrección realizada teniendo en cuenta los falsos negativos del MEC, resulta en un porcentaje mayor (27,12%). Con este estimador se obtienen los mismos resultados que en el caso del estimador que ha sido denominado ponderado y no ajustado, obtenido con la fórmula (4), en cada grupo de edad, nivel educativo y sexo y porcentaje total. Sin embargo, los estimadores que tienen en cuenta la no respuesta a la segunda fase, tanto el que ha sido denominado como ponderado y ajustado (5) y el de tipo regresión (6) arrojan cifras de prevalencia sensiblemente mayores, con un 40,58% y 37,47%, respectivamente. Es probable que el estimador más equilibrado sea este último y refleje mejor la prevalencia global de demencia teniendo en cuenta tanto el modelo de enfermedad como de respuesta. No obstante, en el caso particular de este estudio, y debido a que el estimador de tipo regresión depende a su vez de los estimadores denominados como modelado y ponderado y ajustado, puede arrojar resultados sesgados al no cumplirse totalmente las asunciones del modelo en que se basan los mismos. Por este motivo, aún con el riesgo de infraestimar la prevalencia real de demencia es preferible en este caso utilizar la simple estimación corregida para los resultados falsos negativos, o el estimador ponderado y no ajustado, ya que ambos parecen equivalentes. Pero siempre teniendo en cuenta que ambos suponen una aproximación a la baja de la prevalencia real. En la Tabla 4.19 se muestra la estimación de la prevalencia de demencias de todos los tipos y de Enfermedad de Alzheimer, corregidas para falsos negativos, por grupos de edad, nivel educativo y sexo, con sus respectivos intervalos de confianza al 95%. En el caso de las demencias en general, el mayor valor del intervalo de confianza, de 31,06% es aún inferior al porcentaje obtenido con el estimador de tipo regresión, ajustado para la falta de respuesta en la segunda fase (37,47%). Por tanto, aunque este último pueda estar sesgado, proporciona una aproximación a la prevalencia real de demencia en la población de estudio.

Continuando con los datos que muestra la Tabla 4.19, puede afirmarse que la prevalencia de demencia varía en los diferentes estratos de edad y nivel educativo. En el primer caso, el incremento no es exponencial con la edad, como cabría esperar si se tratase de un estudio en población general, pero sí en los más ancianos fundamentalmente a partir de los 80 años. Los porcentajes en los diferentes grupos quinquenales de edad, desde los 65 años son: 10,71; 21,90; 24,71; 24,41; 31,05 y 43,14. Esta cuestión será analizada con posterioridad en el siguiente capítulo. Sí parece existir una relación entre la prevalencia de demencia y el nivel educativo con mayores cifras en el grupo de analfabetos o casi analfabetos (41,81%), seguido por el grupo con estudios primarios, finalizados o no (26,16%) y con menores cifras en el grupo que tenía estudios secundarios y/o universitarios (23,45%). Finalmente, respecto al sexo, la proporción es ligeramente mayor en mujeres (27,07%) que en varones (25,77%).

Respecto a los casos etiquetados como demencia de Alzheimer, la prevalencia global estimada es del 12,96% (IC 95% 9,57%-16,34%). Al igual que en el caso anterior no existe en general un incremento exponencial con la edad, pero sí a partir

de los 75 años. También en este caso las mayores cifras corresponden al grupo de sujetos con menor nivel educativo, no existiendo apenas diferencias en los otros dos grupos, con porcentajes ligeramente mayores en el grupo de estudios secundarios/universitarios, que en el de estudios primarios, aunque también con un rango más amplio en estos últimos. La prevalencia de enfermedad de Alzheimer en mujeres casi duplica a la de varones, con el 15,42% (IC 95% 10,75%-20,09%) en el primer caso y el 8,52% (IC 95% 4,23%-12,81%), en el segundo.

4.5 FACTORES RELACIONADOS CON LA PRESENCIA DE DEMENCIA Y ENFERMEDAD DE ALZHEIMER

Para la valoración de los factores relacionados con la presencia de trastornos demenciales según el diagnóstico clínico transversal realizado en la segunda fase, se procedió en primer lugar a un análisis univariado, en el que se incluyeron algunas de las principales variables identificadas en estudios previos según la revisión de la bibliografía, y que ya han sido enumerados en el primer capítulo. Se incluyeron las siguientes variables: edad, sexo, nivel educativo, presencia de enfermedades somáticas crónicas y sus subtipos, presencia de problemas depresivos, presencia de niveles elevados de TSH, glucemias en rango diabético, alteraciones analíticas en las cifras de vitamina B₁₂ y ácido fólico, y presencia de hipoproteinemia e hipoalbuminemia, cifras de hemoglobina y hematocrito, y presencia de un posible síndrome anémico (definido por un nº de hematíes + cifras de hemoglobina + hematocrito por debajo del rango normal). Tanto la edad, la presencia de sintomatología depresiva en la GDS y escala de Zung-Conde para la depresión y los parámetros analíticos se analizaron de forma continua y categórica, teniendo en cuenta los puntos de corte utilizados en las escalas de depresión y los del laboratorio que realizó las analíticas, que en todos los casos fue el mismo, y que han sido presentados en la Tabla 3.7 del capítulo 3. Es preciso aclarar que en los valores proporcionados por el laboratorio respecto a las cifras séricas de vitamina B₁₂, se refiere como un valor bajo cuando ésta es inferior a 179 pg/ml, indeterminado si las cifras están entre 179 y 223 pg/ml, y normal por encima de éste último, por lo que utilizarán ambos puntos de corte. Para la comparación de las medias de las variables continuas, en los grupos con y sin demencia, se utilizó la t de Student, al ser la n suficiente y ser ésta una prueba robusta que admite incluso pequeñas desviaciones de la normalidad cuando la muestra es suficientemente grande. Las variables categóricas se compararon con la prueba de χ^2 empleando la corrección por continuidad de Yates en el caso de variables dicotómicas.

En las Tablas 4.20.1 y 4.20.2 se comparan el grupo de pacientes con demencia y los ancianos sin demencia, respecto a las variables reseñadas. Como puede observarse la edad media de los ancianos con demencia era ligeramente mayor (83,1 años frente a 81,3) con diferencias cercanas al rango de significación estadística ($p = 0,07$). El análisis por grupos de edad de 10 en 10 años mostró también la tendencia al incremento de las proporciones de demencias con la edad, con porcentajes superiores de demencias en el grupo de mayor edad y con un p-valor cercano también al límite de significación ($p = 0,075$). Los porcentajes de demencias son ligeramente superiores en mujeres, al contrario que en los varones, aunque sin diferencias significativas entre ambos. También se objetivan diferencias en los porcentajes en relación con el nivel educativo, con predominio del porcentaje de demencias en analfabetos, al contrario de lo que ocurre en sujetos con estudios secundarios y/o universitarios, aunque sin diferencias significativas. Los porcentajes de enfermedades somáticas agudas, crónicas y sus subtipos fueron similares en ambos grupos, demenciados y no

demenciados, sin diferencias significativas, excepto, como es lógico, en el caso de enfermedades neurológicas.

La asociación transversal entre la presencia de sintomatología depresiva y demencia se valoró a través de las escalas de depresión administradas en la segunda fase (GDS y escala para la depresión de Zung-Conde). La puntuación media en la GDS era significativamente mayor, y por encima del punto de corte habitual, en los pacientes con demencia (12,97 frente a 10,93; $p = 0,019$). En el caso de la escala de Zung-Conde, también se obtiene una puntuación media mayor pero sin diferencias significativas en este caso. Categorizando las puntuaciones de ambas escalas según los puntos de corte recomendados, en la GDS 0-10 (normal), 11-14 (depresión moderada) y 15-30 (depresión severa), y en la de Zung-Conde mayor o igual a 47 (Ramos Brieva, 1986; Monforte, 2000), se observa que el porcentaje de ancianos con sintomatología depresiva severa en la GDS es sensiblemente mayor en el grupo de demencias, aunque las diferencias en los tres grupos (normales, depresión moderada y severa) no son significativas. También el porcentaje de sujetos con depresión según la escala de Zung-Conde es muy superior en los pacientes con demencia (40% frente a 26,6%) y cerca del nivel de significación estadística ($p = 0,077$).

En la Tabla 4.20.2 se muestran los resultados de los parámetros de laboratorio que según los trabajos revisados pueden relacionarse con la presencia de demencia. Dichos parámetros se analizan como variables continuas y también según los puntos de corte proporcionados por el laboratorio, dicotomizando los resultados en normales y anormales. Los pacientes con demencia presentaban cifras medias significativamente más bajas de proteínas totales y albúmina. También las cifras de vitamina B₁₂ y ácido fólico eran más bajas aunque no significativas. No obstante, las proporciones de ancianos con hipoproteinemia, hipoalbuminemia, disminución de ácido fólico o éste conjuntamente con la vitamina B₁₂ (utilizando los puntos de corte de 179 y 223 pg/ml), sí mostraron diferencias significativas entre el grupo de demencias y el grupo control. La disminución aislada de B₁₂ por debajo de 223 pg/ml y 179 pg/ml resultó casi tres y cinco veces respectivamente más frecuente en el grupo con demencia, aunque las diferencias no alcanzaron el nivel de significación estadística. También en los ancianos con demencia se observaron niveles medios más altos de TSH y una mayor proporción de sujetos con niveles por encima del rango normal, indicando una posible asociación entre un hipotiroidismo subclínico y demencia, sin embargo, las diferencias tampoco fueron significativas. Ni los niveles medios séricos de glucemia o la presencia de hiperglucemia en el rango diabético mostraron relación con la presencia de demencia. Tampoco las cifras medias de hemoglobina o del hematocrito mostraron diferencias significativas. Aunque la proporción de ancianos con cifras por debajo de los rangos establecidos de hemoglobina, hematocrito y número de hematíes, fue mayor en el grupo con demencia (44,3% frente a 37,7%) las diferencias no fueron significativas. Cabe recordar que en los valores proporcionados por el laboratorio respecto a las cifras séricas de vitamina B₁₂, se cita como valor indeterminado las cifras entre 179 y 223 pg/ml, y valores normales por encima de este último. Debido a la posibilidad de que el valor de 179 pg/ml pueda definir mejor la verdadera deficiencia tisular de la vitamina, se analizó también este punto de corte. Aunque las proporciones diferían aún más en los dos grupos, con y sin demencia, las diferencias tampoco fueron significativas, probablemente debido a una insuficiencia muestral. Sin embargo, las cifras medias de hemoglobina eran muy semejantes y no diferían significativamente entre los sujetos con vitamina B₁₂ baja y normal, en uno y otro punto de corte. Las cifras medias de hemoglobina eran considerablemente mayores en los ancianos con ácido fólico por debajo del punto de corte recomendado (16,9 mg/dl frente a 13,6 mg/dl) aunque tampoco alcanzaron el rango de significación estadística.

Los resultados del análisis univariado comparando el grupo de pacientes con demencia de tipo Alzheimer (n = 34) y sin demencia (n = 124), utilizando las mismas variables que en el caso anterior, se muestran en las Tablas 4.21.1 y 4.21.2. En este caso la media de edad era significativamente mayor en los pacientes con enfermedad de Alzheimer (85,1 frente a 81,3 años; p = 0,003), mostrando también diferencias significativas las distribuciones porcentuales de ambos grupos, con mayores porcentajes de EA en los ancianos de 85 o más años y un incremento porcentual con la edad. Al igual que en el caso anterior la proporción de mujeres y de analfabetos con EA era superior, al contrario que en el caso de los varones y sujetos con estudios secundarios y/o universitarios, en los que predominaban los casos sin EA, aunque en ambos casos las diferencias no fueron significativas. Tampoco se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas en los porcentajes de enfermedades somáticas agudas, crónicas y sus subtipos en ambos grupos. Merece reseñar que el porcentaje de pacientes con enfermedades traumatológicas y EA fue muy superior, y cercano al nivel de significación estadística (23,5% frente al 9,7%; p = 0,063), reflejando probablemente la alta frecuencia de complicaciones traumatológicas en estos pacientes.

En este caso no se observaron diferencias significativas entre ambos grupos en las puntuaciones medias de las escalas de depresión ni en los porcentajes de depresión psicométrica según los puntos de corte habitualmente empleados. No obstante, la proporción de sujetos severamente deprimidos según la GDS (puntuación 15-30) y deprimidos según la escala de Zung-Conde (puntuación de 47-80) fue mayor en los dos casos.

Respecto a los parámetros de laboratorio, como puede observarse en la Tabla 4.21.2, sólo las cifras medias de albúmina fueron significativamente menores en el grupo de EA, con porcentajes significativamente mayores de ancianos con hipoalbuminemia en este grupo. Sin embargo, los porcentajes de ancianos con disminución de vitamina B₁₂ tanto en el punto de corte de 223 pg/ml como en el de 179 pg/ml, fueron significativamente mayores en el grupo con EA, al igual que ocurría al analizar la disminución de vitamina B₁₂ en ambos puntos de corte, junto con la de ácido fólico.

Por tanto, en esta muestra de ancianos institucionalizados tanto la edad, como la sintomatología depresiva y la presencia de hipoalbuminemia, hipovitaminosis B₁₂ y disminución de ácido fólico parecen asociarse con la presencia de demencia en general y Enfermedad de Alzheimer en particular. Al tratarse de un estudio en población institucionalizada, el estudio de ciertos marcadores de riesgo relacionados con la demencia y la enfermedad de Alzheimer, tales como edad, sexo o nivel educativo, puede proporcionar resultados sesgados al distribuirse éstos probablemente de forma diferente que en la población general. Sin embargo, si pueden ser estudiada la influencia de otros factores, como en este caso la presencia de hipoalbuminemia, hipovitaminosis B₁₂ y/o niveles bajos de ácido fólico, así como la presencia de sintomatología depresiva. De todos modos al existir posibles variables de confusión asociadas tanto al factor de interés como al efecto, es preciso emplear técnicas multivariantes para tener en cuenta el efecto conjunto de todas ellas.

4.5.1 Hipoalbuminemia, demencia y Enfermedad de Alzheimer.

La cifra de albúmina sérica puede ser interpretada como un índice nutricional, junto con otras medidas antropométricas (peso, talla, índice de masa corporal, pliegue cutáneo, etc.) y biológicas (prealbúmina, proteína C reactiva, proteínas totales, colesterol, etc.) La asociación entre hipoalbuminemia – no se estudiará la presencia

de hipoproteïnemia ya que ésta es menos específica en este sentido y aquella está incluida en ésta – y tanto demencia en general como enfermedad de Alzheimer en particular, es posible que únicamente refleje la alteración nutricional que frecuentemente acompaña a los procesos demenciales. Sin embargo, al no poder disponer de otras medidas antropométricas, únicamente se analizará si la presencia de hipoalbuminemia se asocia efectivamente con la demencia en general o la Enfermedad de Alzheimer en particular, o en ambos casos está influida por factores de confusión tales como la edad, dado que los ancianos con demencia tienen una edad media superior. Desde otro punto de vista equivaldría a valorar si la hipoalbuminemia detectada se relaciona con el envejecimiento o parece una consecuencia más específica del propio proceso demencial. Sobre los 185 ancianos en los que se disponía de determinaciones analíticas de las cifras de albúmina sérica, se realizó un análisis de regresión logística estimativo por eliminación o hacia atrás, en el que la variable dependiente fue la presencia o ausencia de demencia y las variables independientes en el modelo máximo, la presencia o no de hipoalbuminemia, el sexo y la edad categorizada por su mediana. En el modelo final se comprueba que el sexo no es una variable de confusión al no variar apenas la odds ratio (OR) de la variable “hipoalbuminemia si/no” con su exclusión. Sin embargo, la eliminación de la edad sí provoca una variación de la odds ratio con un incremento del 5% (de 2,8868 a 3,039). De todos modos el criterio empleado más comúnmente para valorar si existe confusión, es la variación de la odds ratio en más del 10%, por lo que la edad puede también ser eliminada del modelo, y concluir, como se presenta en la Tabla 4.22 que en la muestra estudiada, los ancianos con hipoalbuminemia presentan una posibilidad casi 3 veces mayor de demencia que los que no presentan cifras bajas de albúmina, (OR = 3,04 IC 95% 1,57-5,89; p = 0,002), independientemente de la edad aunque ésta también influya significativamente en la presencia de demencia

En el caso de la valoración de la hipoalbuminemia en los pacientes con Enfermedad de Alzheimer y sin demencia (n = 149), se realizó el mismo análisis que en el caso anterior, y de la misma manera la eliminación del sexo del modelo apenas influyó la OR de hipoalbuminemia. En este caso, se comprueba aún mejor que la edad no influye en la presencia de hipoalbuminemia, con una variación de la OR de apenas el 2,3% (incremento desde 3,53 a 3,61), por lo que puede ser eliminada del modelo y concluir que los ancianos con hipoalbuminemia en esta muestra presentan una posibilidad de demencia de tipo Alzheimer 3,6 veces mayor (OR = 3,61; IC 95% 1,57-8,27; p = 0,003), independientemente de la edad, aunque ésta también se asocia significativamente, y de forma más importante que en caso anterior, con la EA (Tabla 4.22).

4.5.2 Vitamina B₁₂ y ácido fólico, demencia y enfermedad de Alzheimer.

La medida de las concentraciones séricas de vitamina B₁₂ es la prueba más utilizada para detectar la deficiencia tisular. En el presente estudio, utilizando los puntos de corte proporcionados por el laboratorio, tanto la presencia de esta deficiencia como la de ácido fólico parecen estar asociados con el diagnóstico de demencia y de Enfermedad de Alzheimer. Sin embargo, la incidencia de este tipo de deficiencias vitamínicas se incrementa con la edad y puede guardar relación con el estado nutricional del anciano, que como se ha mostrado en el apartado anterior, es peor en los pacientes con demencia. Por este motivo será necesario comprobar que la asociación entre hipovitaminosis B₁₂ o disminución de ácido fólico es independiente de la existencia de factores de confusión. Se utilizaron varios modelos de regresión logística estimativos en el que la variable dependiente fue la presencia o ausencia ya sea de demencia o de Enfermedad de Alzheimer. Como variables independientes se utilizaron en cada modelo la disminución de las cifras séricas de vitamina B₁₂, teniendo

en cuenta los dos puntos de corte proporcionados por el laboratorio de 223 pg/ml y 179 pg/ml, la disminución de ácido fólico y la disminución de uno u otro parámetro (B_{12} o ácido fólico). Estas variables fueron contempladas como modelos diferentes para evitar problemas de colinealidad. En todos los modelos se introdujeron la edad, categorizada por su mediana, la presencia de hipoalbuminemia, como marcador del estado nutricional y el sexo, como posibles factores de confusión. Los resultados se resumen en la Tabla 4.23.

En el caso de la asociación entre demencias en general e hipovitaminosis B_{12} utilizando el punto de corte de 223 pg/ml, el sexo fue eliminado del modelo al no mostrarse como factor de confusión, sin embargo la eliminación secuencial de la edad y la hipoalbuminemia sí provocaron una variación sustancial (mayor del 10%) de la odds ratio, por lo que fueron mantenidas. Como se observa en la Tabla 4.23 los ancianos con hipovitaminosis B_{12} utilizando el punto de corte de 223 pg/ml presentan una odds ratio de demencia de 1,73, cuando se tiene en cuenta la edad y la presencia de hipoalbuminemia, no obstante el valor del coeficiente de regresión no es significativo. Resultados similares se obtienen con un punto de corte de 179 pg/ml, comportándose también la edad y la hipoalbuminemia como factores de confusión – al contrario que el sexo – y con una odds ratio de 3,37 en el caso de hipovitaminosis, pero tampoco el coeficiente de regresión es significativo. Aunque en el análisis univariado la disminución de ácido fólico se mostró significativamente asociado a la presencia de demencia, el análisis de regresión logística muestra que la odds ratio varía más de un 10% al eliminar tanto la edad como la hipoalbuminemia, por lo que ambas se comportan como factores de confusión – no así el sexo – y al incluirlas en el modelo el coeficiente de regresión de la variable disminución de ácido fólico no es significativo, con una odds ratio de 2,83 y un intervalo de confianza demasiado amplio.

Cuando se analiza la disminución conjunta de vitamina B_{12} con un punto de corte de 223 pg/ml, o de ácido fólico, las variables edad y presencia de hipoalbuminemia también se comportan como factores de confusión – no así el sexo – con una asociación próxima al nivel de significación estadística ($p = 0,07$) con la presencia de demencia, y una odds ratio de 2,42. En el mismo caso, pero utilizando el punto de corte de 179 pg/ml para definir la hipovitaminosis B_{12} la odds ratio se incrementa sensiblemente (3,25), con un valor del coeficiente de regresión significativo ($p = 0,03$) como muestra la Tabla 4.23. Por tanto puede concluirse que tanto edad, hipoalbuminemia, hipovitaminosis B_{12} y disminución de ácido fólico se asocian entre sí y también con la presencia de demencia. Es posible que exista un factor nutricional común relacionado con las demencias y el envejecimiento y que la disminución de vitamina B_{12} y ácido fólico se relacione con el mismo, aunque este factor no explicaría totalmente la relación de este tipo de hipovitaminosis con la demencia.

En la Tabla 4.24 se resumen los resultados de los mismos análisis que en el caso anterior pero utilizando como variable dependiente la presencia o ausencia de Enfermedad de Alzheimer (EA). En ninguno de los modelos de regresión el sexo se comportó como variable de confusión respecto a la hipovitaminosis B_{12} , disminución de ácido fólico o ambos. Sin embargo, la edad y la presencia de hipoalbuminemia fueron también incluidos en todos los modelos como factores relacionados tanto con la presencia de EA como con la variable de interés. No obstante, la variación del coeficiente de regresión en el caso de emplear para la disminución de la vitamina B_{12} sérica el punto de corte de 179 pg/ml variaba solamente un 7% al incluir la variable hipoalbuminemia. De todos modos se decidió incluir ésta en el modelo, al ser significativa e influir notablemente en el resto de modelos. Tanto al incluir la hipoalbuminemia en este caso como al no hacerlo, el coeficiente de la variable hipovitaminosis B_{12} resultó significativo. La posibilidad de EA en este caso es 7 veces mayor en los pacientes con disminución de la cifra sérica de vitamina B_{12} por debajo

de 179 pg/ml, independientemente de la edad y la presencia de una hipoalbuminemia, que también influyen, aunque en menor medida en la variable dependiente. En el resto de los modelos los coeficientes de regresión de la variable de interés – hipovitaminosis B₁₂ utilizando el punto de corte de 223 pg/ml, disminución de ácido fólico, o uno u otro – no fueron significativos.

4.5.3 Sintomatología depresiva y demencia.

En el análisis univariado realizado se comprobó que la puntuación media en la escala GDS para la depresión era significativamente mayor en los pacientes con demencia en relación con los demenciados, aunque esta asociación no se mantiene al analizar los casos de Enfermedad de Alzheimer frente al resto de ancianos sin demencia. También el porcentaje de sujetos con depresión psicométrica según la escala de Zung-Conde era superior, y cercano al nivel de significación estadística, en los pacientes con demencia en general.

Para valorar la influencia de la demencia en la presencia de sintomatología depresiva y los posibles factores de confusión en dicha asociación se utilizaron modelos de regresión logística estimativos introduciendo como variables independientes en el modelo máximo la edad, el sexo, el nivel educativo y la presencia o ausencia de demencia y Enfermedad de Alzheimer, respectivamente. Como variables dependientes se utilizaron la presencia o no de depresión psicométrica moderada-severa a través de la escala GDS (punto de corte 10/11), la presencia o no de depresión severa en la GDS (punto de corte 14/15) o mediante la escala de Zung-Conde para la depresión según el punto de corte de 46/47. Los índices de bondad de ajuste mostraron la validez de los modelos.

Al valorar la asociación entre depresión psicométrica en una u otra escala con la presencia de demencia en general, se comprobó que en ninguno de los tres modelos de regresión el sexo o el nivel educativo se comportaban como factores de confusión, por lo que fueron eliminados de los modelos finales. Por el contrario fue preciso mantener la edad como variable de confusión. Como se refleja en la Tabla 4.25, la presencia de demencia incrementa la posibilidad de sintomatología depresiva moderada-severa y severa evaluada a través de la GDS con los puntos de corte habitualmente utilizados. Sin embargo, en ninguno de los dos casos el coeficiente de regresión de la variable demencia es significativo, aunque el p-valor sí está cerca del rango de significación estadística, sobre todo en el modelo que incluye como variable dependiente la presencia de sintomatología severa (punto de corte 14/15), con un p-valor de 0,056. Por el contrario, la presencia de demencia incrementa de forma independiente casi al doble la posibilidad de depresión psicométrica según la escala de Zung-Conde, ajustando por edad como variable de confusión.

En la Tabla 4.26.1 se resumen los modelos de regresión para estimar la influencia de Enfermedad de Alzheimer en la presencia de depresión psicométrica según la GDS, con los dos puntos de corte utilizados en el caso anterior, y según la escala de Zung-Conde. Respecto a la GDS, en el primer modelo fue preciso mantener la edad, el sexo y el nivel educativo como factores de confusión, y en el segundo sólo el sexo. El coeficiente de regresión de la variable presencia de Enfermedad de Alzheimer no fue significativo en los dos casos. Algo parecido ocurría en el modelo que incluía como variable dependiente la presencia de depresión en la escala de Zung-Conde, comportándose aquí la edad como factor de confusión.

Sin embargo, la demencia vascular o mixta incrementan la posibilidad de depresión moderada-severa según la GDS 2,61 veces, ajustando por sexo y nivel

educativo, que en este caso se comportan como variables de confusión; y 3,41 veces la presencia de depresión severa según la GDS. En el mismo caso, empleando como variable dependiente la presencia de depresión psicométrica en escala de Zung-Conde, sólo el sexo se comporta como variable de confusión, y la presencia de demencia vascular o mixta también incrementa la posibilidad de depresión, aunque el coeficiente de regresión en este caso no es significativo (Tabla 4.26.2). Por tanto en esta población la presencia de demencia vascular o mixta incrementa ostensiblemente la posibilidad de presentar sintomatología depresiva según las escalas utilizadas, a diferencia de lo que ocurre en la Enfermedad de Alzheimer, aunque en este caso también es posible que exista cierta asociación entre ambas variables.

Esta cuestión fue analizada a través de la prevalencia transversal de trastorno de tipo depresivo, según el diagnóstico realizado en la segunda fase, en los principales tipos de demencia (fueron excluidos 4 casos de demencias secundarias). Efectivamente la prevalencia de un trastorno depresivo en la demencia de tipo Alzheimer era del 14,7% (5 de 34 casos), en la demencia vascular del 33,3% (5 de 15 casos), en la demencia mixta del 33,3% (4 de 12 casos) y en la demencia secundaria a enfermedad de Parkinson del 40% (2 de 5 casos). No pudo compararse la significación estadística de estos porcentajes debido al bajo número de casos en cada subtipo. La comparación entre los porcentajes de depresión clínica en la EA y en demencias vasculares y mixtas en conjunto, no arrojó diferencias significativas ($\chi^2 = 2,953$; $p = 0,086$), aunque el p-valor si fue cercano al nivel de significación estadística, que probablemente pudiera obtenerse incrementando el tamaño muestral. La proporción de pacientes con depresión clínica en el grupo de demencias en general fue similar al del grupo de ancianos sin demencia y sin diferencias significativas entre ambos (24,3% y 25% respectivamente, $\chi^2 = 0$; $p = 1$). El porcentaje de trastornos depresivos en los pacientes con Enfermedad de Alzheimer fue menor que en los ancianos sin demencia, aunque no hubo diferencias significativas entre ambos (14,7% frente a 25%, respectivamente, $\chi^2 = 1,607$; $p = 0,21$); en las demencias vasculares o mixtas el porcentaje fue superior, aunque tampoco se objetivaron diferencias significativas (33,3% frente a 25%; $\chi^2 = 0,791$; $p = 0,37$).

4.6 PROPIEDADES PSICOMÉTRICAS DEL MINI-EXAMEN COGNOSCITIVO (MEC)

4.6.1 Fiabilidad

4.6.1.1 Consistencia interna

Para el análisis de la consistencia interna se utilizó en primer lugar el coeficiente α de Cronbach. Con posterioridad, el estudio factorial permitirá hacer asunciones acerca de la unidimensionalidad del test. Esta cuestión será analizada en un apartado posterior, ya que como ha sido comentado la consistencia interna de un test no deja de ser más que un apartado de su validez de constructo.

En el caso de la población de estudio ($n = 402$) a la que se le aplicó el MEC en la primera fase, las correlaciones entre cada ítem con la puntuación total corregida (eliminando el valor del ítem en cuestión), oscilaron entre 0,20 y 0,63. Los ítems con menores correlaciones con la puntuación total corregida fueron: orden de tres pasos (0,20), nominación (0,21), memoria de evocación (0,27) y memoria de fijación (0,30). El α de Cronbach estandarizado fue de 0,78 en el caso del MEC-35 y de 0,75 en el del

MEC-30. En ninguno de los casos α mejoró eliminando alguno de los ítems (Tabla 4.27).

Respecto la muestra en la que se realizó la evaluación clínica ($n = 194$), y al igual que en el caso anterior, las correlaciones entre cada ítem y la puntuación total corregida oscilaron entre 0,18 y 0,69. Los ítems con menores correlaciones fueron: orden de tres pasos (0,18), repetición de la frase y memoria de fijación (ambos 0,27), memoria de evocación (0,29) y nominación (0,31). Tanto en el caso del MEC-35 como en el del MEC-30, aplicados en la segunda fase, el coeficiente α fue bueno y prácticamente igual al de la primera fase (0,78 y 0,74 respectivamente). En ninguno de los casos la consistencia interna mejoró con la eliminación de algún ítem (Tabla 4.28). En el análisis por sexos en el caso del MEC-35 se objetiva un coeficiente α ligeramente menor en mujeres (0,76) que en varones (0,81), al igual que ocurre con el MEC-30 (0,71 en mujeres y 0,77 en varones). Las diferencias, sin embargo se acrecientan si se analiza la consistencia interna por niveles de educación, tanto en el MEC-35, como el MEC-30: en el caso de individuos analfabetos el coeficiente α es de 0,67 y 0,58, respectivamente; en sujetos con estudios primarios α es igual a 0,77 y 0,74, respectivamente; y en el grupo de estudios secundarios/universitarios α igual a 0,31 y 0,47, respectivamente. Por tanto la consistencia interna del test u homogeneidad de los ítems, puede variar ostensiblemente en relación al nivel educativo. No obstante, hay que precisar que en el grupo con mayor nivel educativo, en ambas versiones del MEC, el rango de puntuaciones era menor que en los otros dos grupos, y en tres de los ítems (memoria de fijación, nominación y repetición de la frase), la desviación estándar era 0. Esta cuestión puede haber afectado al resultado de α .

4.6.1.2 Fiabilidad test-retest

Una aproximación al análisis de la fiabilidad test-retest puede realizarse en el grupo de ancianos en los que se descartó el diagnóstico de demencia y algún trastorno psiquiátrico en la segunda fase. En este caso, las puntuaciones totales del MEC-35 y MEC-30, deberían, en teoría, mantenerse más o menos estables en las mediciones realizadas en la primera y segunda fases. De todos modos el tiempo transcurrido entre ambas pruebas (aproximadamente 15 meses) y el hecho de que fuesen realizadas por diferentes observadores puede sesgar los resultados.

Setenta y tres de los sujetos evaluados en la segunda fase no presentaban trastornos demenciales ni problemas psiquiátricos. Es preciso aclarar que aunque se diagnosticaron 70 casos de demencias, 48 casos de trastornos depresivos, 11 casos de retraso mental y 9 de trastornos psicóticos, en 17 casos coexistían al menos dos diagnósticos – principalmente trastornos depresivos asociados a demencias – con lo que el número final de pacientes sin demencia u otros trastornos psiquiátricos evaluados en la segunda fase fue de $194 - [(70+48+11+9)-17] = 73$. Las puntuaciones totales del MEC-35 realizado en la primera y segunda fases en estos casos seguían una distribución normal (Z de Kolgomorov-Smirnov = 0,941; $p = 0,339$, en el primer caso y $Z = 0,760$; $p = 0,611$, en el segundo). La puntuación media del MEC-35 de la primera fase fue de 27,45 (DT = 5,2) y en la segunda de 25,05 (DT = 5,58), con una caída por tanto de 2,4 puntos, y diferencias significativas entre ambas (t para medidas repetidas = 4,531; $p < 0,001$). La correlación entre ambas medidas fue de 0,65 ($p < 0,001$), sin embargo el coeficiente de correlación intraclase fue inferior (CCI = 0,59; IC 95% 0,34-0,75; $p < 0,001$) mostrando sólo una concordancia moderada, aunque significativa, entre ambos momentos, en este grupo de ancianos. Sin embargo, la variabilidad entre ambas mediciones, como ya se ha comentado, no puede sólo achacarse al instrumento de medición.

En el caso del MEC-30, la diferencia entre las puntuaciones medias en la primera y segunda fase fue de 2,23 puntos, a favor de la primera, con diferencias también significativas entre ambas y un coeficiente de correlación intraclase ligeramente inferior (CCI = 0,56; IC 95% 0,28-073; $p < 0,001$).

4.6.1.3 Fiabilidad interobservador

Al estar el MEC incluido en el CAMCOG, puede valorarse la fiabilidad interobservador en el grupo de ancianos que tenían completos todos los ítems del MEC en la valoración realizada por el psiquiatra frente a la valoración realizada por el psicólogo, con un intervalo de tiempo no superior a 24 horas. En 80 casos se pudo contar con las puntuaciones del MEC incluido en el CAMCOG. Dieciocho casos (22,5%) pertenecían a la residencia de IMSERSO, 6 a la de Toro (7,5%), 12 a la de Villaralbo (15%), 13 a la de S. Gregorio (16,3%), 14 (17,5%) a la de Benavente, 8 (10%) a la de Moraleja y 9 (11,3%) a la de Villardeciervos. La edad media del grupo fue de 82,2 años (DT 5,5); el 37,5% eran varones y el 62,5% mujeres. El 90% tenía estudios primarios, 2 sujetos eran analfabetos y 6 tenían estudios secundarios y/o universitarios. El 35% fue diagnosticado como demencia probable, el 8,7% como demencia cuestionable o deterioro cognoscitivo leve, el 18,8% presentaba como diagnóstico principal un trastorno depresivo, el 2,5% otro tipo de trastorno psiquiátrico, y el 35% restante no presentaba trastornos psiquiátricos.

Aunque el coeficiente de correlación entre las puntuaciones totales fue muy bueno (0,92), mostrando así una excelente relación lineal entre ambas administraciones del test, las puntuaciones medias totales de la prueba administrada por el psicólogo y psiquiatra diferían significativamente, siendo de 21,8 (DT 5,9), en el primer caso y de 25,1 (DT 5,3), en el segundo ($p < 0,001$). De todos modos, acuerdo interobservador entre ambas puntuaciones totales, evaluado mediante el coeficiente de correlación intraclase (CCI), que fue también excelente (0,78). El problema es que el psiquiatra tendía a puntuar más alto que el psicólogo en la prueba. Para valorar si las diferencias radicaban en determinados ítems, se analizó el acuerdo entre los dos observadores en cada uno de los mismos. Para los ítems policotómicos, como medida de acuerdo, se calculó el CCI, y en los dicotómicos el índice kappa. Los resultados se resumen en la Tabla 4.29. Según los criterios de interpretación de ambos estadísticos (García *et al.*, 1995; Prieto *et al.*, 1998), seis de los ítems presentaban una alta o muy alta fiabilidad interobservador, entre 0,75 y 1, de mayor a menor estos ítems eran: nominación, cálculo, memoria de fijación, orientación temporal, concentración (dígitos) y repetición de la frase. El resto presentaba una fiabilidad buena, entre 0,61 y 0,70, excepto el ítem de lectura, que presentaba una baja fiabilidad (kappa = 0,27), con mayores puntuaciones medias en el caso de la administración realizada por el psiquiatra. Además del ítem de lectura, otros mostraban también diferencias en las puntuaciones medias en ambas administraciones, excepto en el caso de los ítems de memoria de fijación, nominación y repetición de la frase. En todos los demás casos el psiquiatra tendía a otorgar mayores puntuaciones que el psicólogo (Tabla 4.29).

4.6.2 Validez

4.6.2.1 Validez de criterio

4.6.2.1.1 Validez predictiva

En la Tabla 4.30 se presentan la sensibilidad (S), especificidad (E), valores predictivos de resultado positivo y negativo (VPP y VPN), proporción de falsos positivos y negativos (FP y FN), porcentajes de mal clasificados y bien clasificados (eficiencia), así como los cocientes de probabilidad positivo y negativo (CP+ y CP-) del MEC-35 y el MEC-30, para diferentes puntos de corte. En el caso del MEC-35, con el punto de corte tradicionalmente utilizado de 23/24, se obtiene una excelente sensibilidad (92,9%) a costa de una especificidad baja (46,8%), con el 34% de FP y un 36,6% de mal clasificados. La especificidad con este punto de corte, es sensiblemente menor en el caso del MEC-30 (27,4%).

En el caso de utilizar el MEC-35 como prueba de cribado en esta población el mejor punto de corte es de 21/22 (S= 90%; E= 67,7%; VPP= 61,2%; VPN= 92,3%) con un 24,2% de mal clasificados y una eficiencia del 75,8%. Al emplear el punto de corte de 20/21 se obtiene la misma eficiencia, la proporción de FN es casi del doble que con el punto de corte de 21/22 (6,7% frente a 3,6%, respectivamente). Respecto al MEC-30 se obtienen valores ligeramente inferiores con el punto de corte 18/19 (S= 87,1%; E= 66,1%; VPP= 59,2%; VPN = 90,1%), con el 26,2% de mal clasificados, mejorando ligeramente la sensibilidad con el punto de corte 19/20 (91,4%) pero a expensas de una menor especificidad (61,3%) y con un ligero incremento de los mal clasificados (27,8%). La mejor eficiencia de la prueba en este caso se obtiene con el punto de corte 16/17, sin embargo la sensibilidad (72,9%) es demasiado baja para una prueba de cribado.

El problema del MEC en esta población es la alta proporción de FP y su baja especificidad. Por este motivo se analizaron individualmente los casos de falsos positivos obtenidos con el MEC-35 utilizando el punto de corte habitualmente recomendado de 23/24. Los resultados se resumen en las Tablas 4.31.1, 4.31.2 y 4.31.3, agrupados por residencias. Los FP se distribuían uniformemente en las siete residencias objeto de estudio. La comparación de los casos falsos positivos con los verdaderos negativos (VN) mediante un análisis univariado (Tablas 4.32.1 y 4.32.2) muestra que la proporción de mujeres en el grupo de FP era significativamente mayor (75,8% frente al 50%; $p = 0,005$), al contrario que en el caso de los varones en los que se invierten las proporciones (24,2% en el grupo de FP y 50% en el grupo de VN). También existe un porcentaje significativamente mayor de pacientes con trastornos psiquiátricos de tipo psicótico y retrasos mentales (18,2% en los FP y ninguno en los VN; $p = 0,002$), aunque de los 12 casos en este grupo, 9 correspondían a retrasos mentales (13,6% en los FP y ningún caso en los VN), por lo que probablemente las diferencias se deban a los casos con este último trastorno. En cuanto al nivel educativo también se objetivaron diferencias significativas entre las proporciones de ambos grupos, con un porcentaje significativamente mayor de sujetos analfabetos en el grupo de FP (16,7% en el grupo de FP y ninguno en los VN; $p = 0,003$), y una proporción de sujetos con estudios secundarios/universitarios significativamente menor (1,5% en los FN y 12,1 en los VN; $p = 0,025$). La puntuación media en ambas escalas de depresión administradas en la segunda fase – GDS y Zung-Conde – era también significativamente mayor en el grupo de FP. La puntuación media en la GDS fue de 11,8 en el grupo de FP, y de 9,2 en los VN ($p = 0,013$). En el caso de la escala de Zung-Conde las puntuaciones medias fueron de 42,8 y 37,4, respectivamente ($p = 0,009$). Utilizando los puntos de corte habituales en ambas escalas, 10/11 en la GDS, y 46/47 en la escala de Zung-Conde (Monforte, 2000), y dicotomizando los resultados según la presencia o ausencia de depresión psicométrica, se observa también una proporción significativamente mayor de casos de depresión en el grupo de FP. El 53% de los FP presentaban puntuaciones mayores que el punto de corte en la GDS, frente al 34,5% de los VN ($p = 0,038$) y el 34,8% frente al 17,2%, respectivamente, en la escala de Zung-Conde ($p = 0,044$). Aunque no se obtuvieron diferencias significativas, también los FP mostraban mayores porcentajes de trastornos de tipo depresivo en el diagnóstico clínico realizado en la segunda fase (27,3% frente a 22,4%). También el grupo de FP presentaba un mayor porcentaje de ingresos psiquiátricos previos (7,6%

frente a 6,9%), antecedentes de tratamiento psiquiátrico (30,3% frente a 24,1%), tratamiento actual con fármacos antipsicóticos (10,6% frente al 8,2%) y ansiolíticos/hipnóticos (33,3% frente al 32,8%), así como casos etiquetados como posible deterioro cognoscitivo leve (13,6% frente al 5,2%), aunque ninguno de éstos alcanzó el rango de significación estadística.

En el grupo de FP se observó una mayor proporción de sujetos con enfermedades somáticas agudas (13,6% frente al 5,2%), glucemias en rango diabético (24,2% frente a 19,6%), posible síndrome anémico en la analítica (39,4% frente a 35,7%), cifras de vitamina B₁₂ por debajo del rango inferior (4,5% frente a 3,4%) y TSH incrementada (3% frente a 1,8%), pero en ninguno de los casos las diferencias fueron significativas. La edad media de ambos grupos fue muy similar y ni ésta ni las proporciones por grupos de edad mostraron diferencias significativas. El resto de variables analizadas, tales como la presencia de enfermedades somáticas crónicas y sus tipos – incluyendo la presencia de problemas sensoriales de tipo oftalmológico u otorrinolaringológico – tratamientos somáticos y sus subtipos, resto de tratamientos psicofarmacológicos y número de fármacos con los que el anciano estaba en tratamiento, o presencia de otras alteraciones analíticas, tampoco ofrecieron resultados significativos. Como es lógico, las puntuaciones medias del MEC-35, fueron significativamente menores en el caso de los FP (18,9 frente a 22,3; $p < 0,001$). En cambio, las puntuaciones medias de la escala de demencia Blessed (2,3 en los FP frente a 1,4), al igual que el índice de Barthel (85 en los FP frente a 92,1) y la impresión clínica global (3,45 en los FP frente a 3,50) no mostraron diferencias significativas entre ambos grupos, por lo que es de suponer que el estado funcional general del grupo de falsos positivos no era peor que en el grupo del VN.

Parece por tanto que la presencia de trastornos psiquiátricos, fundamentalmente un retraso mental, así como problemas de tipo depresivo, un bajo nivel educativo y el sexo femenino, se asocian con la alta tasa de falsos positivos en esta población y afectan a los valores predictivos del MEC-35, especialmente la especificidad. Para evaluar y cuantificar la influencia de cada una de estas variables de forma independiente sobre la posibilidad de presentar un resultado falso positivo con el punto de corte 23/24 en el MEC-35, se procedió a un análisis de regresión logística, en el que la variable dependiente tomó el valor 1 en caso de falso positivo y 0 en caso de verdadero negativo. Como variables independientes se introdujeron aquellas significativas en el análisis univariado excepto la presencia o no de retraso mental debido a la alta correlación de la misma con el hecho de ser analfabeto. La presencia de sintomatología depresiva en la GDS se asignó mediante 3 categorías, utilizando los puntos de corte habituales (Monforte, 2000): 0 normal (GDS de 0-10), 1 moderadamente deprimido (GDS 11 a 14) y 2 severamente deprimido (GDS 15 a 30), siendo la categoría de referencia la primera. En el caso del nivel educativo la categoría de referencia fue la primera (analfabeto). Los resultados, que se resumen en la Tabla 4.33, muestran el coeficiente de regresión (β), la significación estadística, la odds ratio ($\text{Exp}(\beta)$) y el intervalo de confianza al 95%. El hecho de ser mujer incrementa 3,3 veces la probabilidad de ser un falso positivo. El nivel de estudios primarios o secundarios y/o universitarios, reducen la posibilidad de ser un falso positivo, al presentar ambos un coeficiente de regresión negativo y una odds ratio menor de 1. Un sujeto analfabeto presenta 2,8 veces mayor probabilidad (1/0,3562) de ser un falso positivo que un anciano con estudios primarios, y 34,3 veces mayor (1/0,0292) que uno con estudios secundarios y/o universitarios. La presencia de sintomatología depresiva severa en la GDS incrementa la probabilidad de ser falso positivo 3,5 veces, y la de sintomatología depresiva moderada en 1,3 veces aproximadamente, aunque en este último caso el resultado no es significativo. Por tanto una mujer analfabeta con sintomatología depresiva severa en la GDS tiene casi 400 veces mayor probabilidad de presentar un resultado falso positivo en el MEC-35, con el punto de corte 23/24,

que un varón con estudios secundarios y/o universitarios y sin depresión según la GDS.

Se calcularon los valores de sensibilidad, especificidad y proporción de mal clasificados en distintos puntos de corte, excluyendo del análisis los sujetos analfabetos, con trastornos psiquiátricos y ambos a la vez (Tabla 4.34). Los resultados muestran una mejoría sustancial de la especificidad del test y un incremento de su eficiencia en todos los casos. Con el MEC-35, utilizando el mejor punto de corte de 21/22, y eliminando del análisis ambos grupos se obtiene una sensibilidad del 90,2% y una sustancial mejoría de la especificidad de la prueba (78,8%) y una reducción del 8% de mal clasificados (16,3%). En el mismo caso, con el MEC-30 y el mejor punto de corte de 18/19, se obtiene una sensibilidad similar (86,9%) y una especificidad también del 78,8%, con el 17,7% de mal clasificados. Por lo tanto el bajo nivel educativo de la población de estudio y la alta prevalencia de trastornos psiquiátricos son los principales factores que determinan el alto porcentaje de falsos positivos y la baja especificidad del test. Si además se incluyen como demencias los casos etiquetados de deterioro cognoscitivo leve, la especificidad del MEC-35 en el punto de corte 21/22 mejora al 82,4%, a costa de una menor sensibilidad (82,2%), con un porcentaje de mal clasificados del 17,7%. En el punto de corte 23/24 se obtienen una sensibilidad del 90,4% y una especificidad del 63,2%, con el 22,7% de mal clasificados. En este último caso, con el MEC-30, y el punto de corte 18/19, mejora poco la especificidad (79,4%) y empeora la sensibilidad notablemente (76,7%), sin embargo con el punto de corte de 20/21 la sensibilidad es del 90,4% y la especificidad del 64,7%, con el 22% de mal clasificados.

Para evaluar, el rendimiento diagnóstico del MEC en sus dos versiones, se calcularon las curvas ROC y las áreas bajo la curva (ABC) del MEC-35, MEC-30 y la escala de demencia de Blessed. Los resultados para los dos primeros se presentan conjuntamente en la Figura 4.1. En ambos casos el ABC es más que aceptable y significativamente mejor que la diagonal que representa un test sin valor diagnóstico. El valor del ABC del MEC-30 fue de 0,844 (EE = 0,028; IC 95% 0,788-0,899) y el del MEC-35 de 0,835 (EE = 0,029; IC 95% 0,779-0,891). En la Figura 4.2 se representa la curva ROC en el caso de la escala de demencia de Blessed, con un peor rendimiento diagnóstico que ambas versiones del MEC (ABC = 0,793; EE = 0,034; IC 95% 0,725-0,860) aunque también significativo. Cuando se excluyen los sujetos analfabetos y los que presentan trastornos depresivos y otros trastornos psiquiátricos el rendimiento diagnóstico del MEC mejora notablemente en ambas versiones como se refleja en la Figura 4.3 (MEC-30: ABC = 0,915 IC95% 0,870-0,961; MEC-35: ABC = 0,908 IC95% 0,861-0,955). En el caso de la escala de demencia de Blessed también se objetivó una ligera mejoría como muestra la Figura 4.4 (ABC = 0,845 IC95% 0,778-0,913).

La comparación entre las ABC de dos pruebas diagnósticas realizadas en una misma muestra de sujetos puede realizarse mediante el método propuesto por Hanley y McNeil (Hanley *et al.*, 1983), formulando el problema como un contraste de la hipótesis nula de igualdad de las dos ABC, utilizando el estadístico z:

$$z = (ABC_A - ABC_B) / \sqrt{EE_A^2 + EE_B^2 - r EE_A EE_B}$$

*siendo ABC el área observada, EE el error estándar del ABC y r la correlación entre ABC_A y ABC_B. El cálculo de r exige el cálculo de la media de las correlaciones parciales de las dos pruebas en sanos y enfermos y la media de ambas ABCs, trasladando los resultados a una tabla elaborada por los autores.

En el caso de la comparación entre las áreas bajo la curva del MEC-35 y MEC-30 el valor calculado de z es 0,3, por lo que al nivel de significación del 5% ($z_{\alpha/2} = 1,96$; $z < z_{\alpha/2}$) se acepta la hipótesis nula de igualdad entre las dos áreas. En el caso de las ABC del MEC-35 y la escala de Blessed las diferencias tampoco son significativas ($z = 1,06$; $p > 0,05$) ni en el del MEC-30 y la escala de Blessed ($z = 1,31$; $p > 0,05$), aunque los resultados se acercan más al rango de significación estadística.

4.6.2.1.2 Validez concurrente

Se estableció la validez concurrente del MEC-35 y MEC-30 frente a la escala de demencia de Blessed en los 192 ancianos evaluados clínicamente en la segunda fase en los que se completó dicha escala, mediante el coeficiente de correlación de Spearman, al no seguir las puntuaciones de la escala de Blessed una distribución normal. Además, se calcularon también los coeficientes de correlación entre MEC-35 y MEC-30 con la puntuación total del CAMCOG, en los 38 ancianos en los que se completó este último. En este caso se utilizó el coeficiente de correlación de Pearson, al comprobarse la normalidad de las puntuaciones totales de los tres instrumentos, en este caso. En la Tabla 4.35 se presentan los resultados totales y agrupados por intervalos de edad, sexo y nivel educativo. La correlación global entre el MEC y la escala de demencia de Blessed fue de -0,55 y -0,57 en las versiones de 35 y 30 puntos, respectivamente, ambas significativas ($p < 0,001$). La correlación es negativa al tener un sentido opuesto las puntuaciones. Analizando los resultados por sexos, se mantiene la similitud entre los índices de correlación entre la escala de Blessed y el MEC-35 y MEC-30, aunque los resultados son mejores en mujeres (-0,62 y -0,63, respectivamente) que en los varones (-0,41 y -0,43, respectivamente). Por grupos etarios quinquenales las correlaciones son también similares, excepto en el grupo de 65-69 años, que son bajas y no significativas; y en el de mayores de 89 años, que son sensiblemente mejores que en el resto. Cabe destacar al respecto que en el primer quinquenio existían muchos menos individuos que en el resto ($n = 11$), lo que pudo afectar a los resultados. Finalmente, en relación con el nivel educativo tampoco fueron significativas las correlaciones en el caso de los individuos analfabetos ni los que tenían estudios secundarios/universitarios, aunque en este último caso los índices fueron mayores y es preciso tener en cuenta también el escaso número de individuos del grupo ($n = 10$) a la hora de valorar el resultado.

Las correlaciones entre el MEC administrado por el psicólogo en la segunda fase, en sus dos versiones, y el CAMCOG administrado por el psiquiatra, en los 38 ancianos en los que este último se realizó de forma completa, mostró unos resultados similares y mucho mejores que con la escala de demencia de Blessed (Tabla 4.35), siendo en el caso del MEC-35 de 0,77 y de 0,76 en el del MEC-30. Apenas se apreciaron diferencias entre varones y mujeres, con mejores resultados en los grupos de edad menores de 80 años. No pudieron obtenerse datos en el grupo de mayores de 89 años, al no existir un n suficiente, al igual que en el grupo de analfabetos. Las correlaciones en el grupo de ancianos con estudios primarios fueron similares a las globales, y las obtenidas con los sujetos de mayor nivel educativo deben interpretarse con cautela al existir solamente 4 sujetos en el estrato.

4.6.2.2 Validez de constructo

4.6.2.2.1 Validez convergente

Como ya fue referido en el capítulo primero, la validez convergente puede establecerse a través de correlaciones entre diferentes métodos para medir el mismo

constructo. Con todas las limitaciones que supone una valoración subjetiva transversal, una aproximación a la validez convergente del MEC en este trabajo puede obtenerse a través de la correlación entre las puntuaciones del instrumento y la impresión clínica global (ICG) de la gravedad de la demencia, que fue realizada en la segunda fase de evaluación clínica. Los coeficientes de correlación de Spearman, tanto en el caso del MEC-35 como en el del MEC-30, frente a la ICG, fueron de -0,59 y -0,61, respectivamente, ambos significativos ($p < 0,001$). Los resultados fueron similares en varones (-0,61 y -0,62, respectivamente) y en mujeres (-0,62 y -0,66, respectivamente). También por grupos de edad todas las correlaciones fueron significativas, excepto en el grupo de 65-69 años en el que se obtuvieron correlaciones muy bajas (-0,04 y -0,02, respectivamente), aunque como ya fue referido este grupo contaba con pocos sujetos ($n = 11$). En el resto de grupos etarios los resultados, para el MEC-35 y MEC-30, fueron: 70-74 años: -0,59 y -0,58; 75-79 años: -0,83 y -0,84; 80-84 años: -0,52 y -0,54; 85-89 años: -0,65 y -0,67; 90 o más años: -0,68 y -0,72. Asimismo, en el grupo de sujetos analfabetos, las correlaciones fueron muy bajas (0,09 y 0,05, respectivamente). En los ancianos con estudios primarios fueron de -0,68 y -0,69 ($p < 0,001$), y en el grupo de estudios secundarios/universitarios tampoco fueron significativas, aunque mucho mejores que en el grupo de analfabetos (-0,50 y -0,55, respectivamente), no obstante, este grupo sólo aportó 10 de los sujetos de estudio..

Por otra parte también es de suponer que las escalas de valoración funcional evalúen en cierta medida la afectación provocada por el proceso demencial, debiendo mostrar una relación lineal con las puntuaciones del MEC, lo que puede aportar una prueba indirecta de su validez convergente. No obstante, la población evaluada en el presente estudio mostraba una alta prevalencia de enfermedades crónicas, con la consiguiente afectación funcional que estas conllevan. Por este motivo se investigó la correlación entre ambas versiones del MEC y las escalas de valoración funcional de Barthel y Lawton, además de en el grupo total (192 de los ancianos tenían completas las escalas funcionales), en los pacientes diagnosticados de demencia.. Al no seguir las puntuaciones del índice de Barthel y Lawton una distribución normal, se utilizó el coeficiente de correlación de Spearman.

La correlación entre el MEC-35 y el índice de Barthel (IB) fue de 0,47 ($p < 0,01$) y con el índice de Lawton (IL) de 0,52 ($p < 0,01$). Con el MEC-30 se obtuvieron correlaciones similares y significativas, de 0,48 y 0,53, respectivamente. La correlación entre las dos escalas funcionales fue lógicamente superior (0,74). Las correlaciones fueron similares con el IB en mujeres (0,46 y 0,48, con MEC-35 y MEC-30) y en varones (0,46 y 0,45, respectivamente), y ligeramente mejores en mujeres con el IL (0,58 y 0,59 frente a 0,53 y 0,54 en varones). Se objetivó también un incremento sustancial de los coeficientes de correlación en función de los grupos de edad tomados de 10 en 10 años. Así en el grupo de 65-74 años las correlaciones de ambas versiones del MEC con el índice de Barthel no fueron significativas (0,28 y 0,24), y se incrementaron notablemente en los otros dos grupos, con coeficientes de 0,47 y 0,49 en el de 75-84 años, y de 0,56 y 0,55 en los de 85 o más años. Las correlaciones con el índice de Lawton no mostraron tantas diferencias con la edad y fueron significativas en todos los casos. En el grupo de 65-74 años los coeficiente de correlación fueron de 0,48 y 0,52; en el de 75-84 años de 0,46 y 0,49; con resultados mejores en los mayores de 84 años, de 0,59 y 0,56.

Al analizar las correlaciones por estratos de nivel educativo, se obtuvieron bajas correlaciones en el grupo de analfabetos ($n = 20$) tanto para el IB como con el IL, con ambas versiones del MEC. Para el IB los coeficientes fueron de 0,09 y 0,17 con el MEC-35 y MEC-30, respectivamente, y con el IL de 0,16 y 0,19. En el grupo con estudios primarios los coeficientes fueron significativos, de 0,54 en ambos casos con

el IB, y de 0,55 y 0,56 con el IL. En el grupo con estudios superiores tampoco se obtuvieron resultados significativos, aunque las correlaciones fueron superiores en el caso del IB (0,51 en el caso del MEC-35 y 0,58 en el del MEC-30) que en el del IL (0,14 en ambos casos), no obstante en este grupo sólo había 10 casos.

Finalmente, en el grupo de pacientes con demencia las correlaciones entre las puntuaciones del MEC-35 y el MEC-30 y las escalas de evaluación funcional fueron también significativas, aunque con menores coeficientes que en el grupo total. En concreto, con el IB ($n = 69$) las correlaciones fueron de 0,37 y 0,38 ($p < 0,01$ en ambos casos) con el MEC-35 y MEC-30; y con el IL ($n = 70$) 0,34 y 0,36, respectivamente ($p < 0,01$ en ambos casos). En el grupo de ancianos con demencia de Alzheimer, a pesar de contener menos sujetos ($n = 34$), las correlaciones fueron mayores y también significativas, en torno a 0,40 en todos los casos.

4.6.2.2 Validez discriminante

Al ser el MEC un instrumento de evaluación del deterioro cognoscitivo, las puntuaciones medias de la prueba deben diferir entre distintos grupos clínicos, en los que el deterioro de las funciones superiores debe ser diferente. Es decir, la prueba debe ser capaz de diferenciar sujetos normales, de pacientes con demencia, y también pacientes con trastornos psiquiátricos. Esta cuestión valora, en el contexto clínico, la validez discriminante del test – o grado en que divergen las mediciones de diferentes rasgos por un determinado método – y supone un argumento más de su utilidad práctica. Para el análisis de estas diferencias se dividió la muestra evaluada clínicamente en la segunda fase en cuatro grupos atendiendo al diagnóstico psiquiátrico principal: demencia probable, trastornos depresivos, otros trastornos psiquiátricos y sujetos “normales”. Se compararon las puntuaciones medias de los mismos tanto en el caso del MEC-35 como en el del MEC-30 mediante un ANOVA unifactorial, al cumplirse la asunción de la homogeneidad de las varianzas (prueba de Levene = 0,558, $p = 0,644$ en el caso del MEC-35; y 0,713, $p = 0,545$, en del MEC-30).

En la Tabla 4.36 se presentan los resultados del análisis. Como puede observarse, en el caso de ambas versiones del MEC, las puntuaciones medias eran muy inferiores en el caso de pacientes con demencia ($n = 70$; puntuación media en el MEC-35 = 15,7; MEC-30 = 13,8) en relación a los que padecían trastornos depresivos ($n = 27$; MEC-35 = 22,9; MEC-30 = 20) o no presentaban trastornos psiquiátricos ($n = 85$; MEC-35 = 24,6; MEC-30 = 21,4), con diferencias significativas entre las mismas. Las puntuaciones medias de los 12 sujetos que fueron agrupados como portadores de “otros trastornos psiquiátricos” fueron similares o inferiores a las de los pacientes con demencia (MEC-35 = 14,9; MEC-30 = 13,7). Cabe precisar en este último caso que 9 de los sujetos presentaban un posible retraso mental (8 de ellos pertenecientes a la residencia de Toro) y 3 eran posibles esquizofrenias o trastornos psicóticos relacionados. En el análisis “*post hoc*” o a posteriori, mediante el Test de Duncan, para intentar precisar más las diferencias entre los grupos se formaron claramente dos grupos con diferencias significativas con ambas versiones del MEC: el primero formado por los pacientes con demencia y “otros trastornos psiquiátricos”, con bajas puntuaciones medias y sin diferencias significativas entre ambas; y el segundo formado por los pacientes con trastornos depresivos y los sujetos sin trastornos psiquiátricos, con puntuaciones medias mayores en el MEC y sin diferencias entre las mismas.

Al ser incluidos en el grupo de demencias los 12 ancianos etiquetados como demencia cuestionable (CDR = 0,5) o deterioro cognoscitivo leve – incluidos como normales en el caso anterior – tanto el MEC-35 como el MEC-30 siguieron

discriminando perfectamente entre sujetos con demencia y normales o con problemas depresivos. Si bien es cierto que las puntuaciones medias del grupo de pacientes con demencia fueron ligeramente mayores que en el análisis previo (MEC-35 = 16,6, DT = 5,4; MEC-30 = 14,6, DT = 4,8), el Test de Duncan, en ambas versiones del MEC, continuó mostrando diferencias significativas entre los individuos depresivos y normales por un lado, y los pacientes con demencia y otros trastornos psiquiátricos por otro, sin diferencias significativas entre éstos últimos.

4.6.2.2.3 Validez factorial

El análisis de la validez factorial del MEC en las dos fases del estudio, y en sus dos versiones, se realizó mediante el análisis de componentes principales con posterior rotación ortogonal (VARIMAX), empleando para la extracción de los factores tanto el clásico criterio de Kaiser (autovalor uno) como el test de la pendiente de Catell, o gráfico de autovalores. Previamente se comprobó la adecuación muestral mediante la inspección de la matriz de correlaciones y de la matriz de la anti-imagen (similar a la de correlaciones parciales), las comunalidades, así como utilizando el test de esfericidad de Bartlett y la medida de adecuación muestral de Kaiser-Meyer-Olkin (KMO). La existencia de subítems dicotómicos en el MEC podría hacer más adecuada la utilización de matrices de correlación tetracóricas, no obstante, se utilizó el modelo clásico al ser los ítems dicotómicos solamente cuatro. Algunos estudios acerca de la validez factorial del MMSE utilizan rotaciones oblicuas (PROMAX), aunque éstas son más difíciles de interpretar y rompen la asunción de incorrelación entre los factores. El punto de corte utilizado para la inclusión de los ítems en un determinado factor suele ser el de 0,40, sin embargo este valor crítico no deja de ser arbitrario y no tiene en cuenta el tamaño muestral, por lo que se calculó éste mediante la aproximación que proponen Norman y Streiner (1996) y que utiliza la significación estadística del mismo. Estos autores, cuando el tamaño de la muestra es superior a 100, recomiendan utilizar el nivel de significación del 1% multiplicado por dos (5,152) y dividido por la raíz cuadrada de $N-2$. En el caso de ítems factorialmente complejos – que cargan fuertemente sobre dos o más factores – se incluyó en el factor cuyo valor de coordenada fue mayor. Tanto en la población de estudio como en la muestra de evaluación clínica de la segunda fase, el número de sujetos fue mayor de 100, con una razón individuo/variable analizada ampliamente superior a 5, lo que aseguraba la viabilidad del análisis respecto al tamaño muestral.

Debido a que el MEC de la segunda fase fue administrado en todos los casos por el mismo evaluador, se considera más fiable, por lo que se presenta sólo éste, aunque también se analizaron los resultados del MEC utilizado en la primera fase, ya que en teoría, al tratarse de una población muy similar y utilizarse los mismos métodos, los resultados no deberían variar demasiado, cuestión esta que, sin embargo, no pudo confirmarse.

En las Tablas 4.37 y 4.38, se muestran respectivamente, en el caso del MEC-35 realizado en la segunda fase, las matrices de correlaciones con su significación estadística, y de la anti-imagen, con el valor del test de medida de la adecuación muestral (KMO) en la diagonal principal. Como puede comprobarse la anti-imagen de la correlación (similar a la matriz de correlación parcial) muestra, al contrario que la matriz de correlaciones, gran cantidad de valores bajos lo que sugiere la validez del modelo factorial. También el test de esfericidad de Bartlett con una $p < 0,001$ apoya que la matriz de correlación se diferencia significativamente de la matriz unidad. Finalmente, como puede comprobarse en la diagonal principal de la Tabla 4.38, el valor KMO de cada ítem es en todos los casos superior a 0,60 (valor considerado por Kaiser como mediocre), lo que asegura la pertinencia de su inclusión en el análisis, no

debiendo eliminarse ninguno. La medida de adecuación muestral KMO global fue de 0,823. Las comunalidades o colectividades son mayores de 0,60 en ocho de los ítems, y de los cinco restantes, cuatro (cálculo, concentración, lectura y dibujo) están en torno a 0,50, y el ítem de semejanzas, con el menor valor, en 0,42. Este hecho viene a apoyar la existencia de un cierto grado de correlación entre las variables incluidas en el modelo.

Para decidir sobre el número de factores a considerar se calcularon los autovalores iniciales y el porcentaje de la varianza inducida por cada uno de los posibles factores. En la Tabla 4.39 se reproducen los resultados de la segunda fase. Siguiendo estrictamente el criterio de Kaiser, el número óptimo sería de 4 factores que retienen el 55,6% de la varianza, aunque también el autovalor del quinto componente está muy próximo a uno. El gráfico de pendiente (Figura 5.5) del MEC-35 administrado en la segunda fase, muestra que existe un cambio de la pendiente con estabilización de la misma precisamente a partir del quinto factor. Por tanto, atendiendo a ambos criterios, se propone una solución de 5 factores, que explican el 63% de la varianza, y que, una vez realizada la rotación ortogonal, se representa en la Tabla 4.40, junto con las cargas de los ítems en cada uno de los factores (solamente los valores superiores a 0,10) y el porcentaje de varianza del que es responsable cada factor: El valor crítico para la asignación de los ítems a un factor, calculado según el método expuesto previamente ($5,152$ dividido entre la raíz cuadrada de $N-2$) es de 0,37.

- El *primer factor*, una vez efectuada la rotación, explica el 18,5% de la varianza, e incluye los ítems de restas de 3 desde 30, repetición de dígitos en orden inverso, semejanzas, lectura, escritura y dibujo. En este caso ninguno de los ítems alcanzaba un valor crítico en otros factores. En relación a las características de los ítems podría ser denominado como lenguaje y concentración.
- En *segundo factor* explica el 14,4% de la varianza. Los ítems con mayores cargas factoriales en el mismo son los de orientación en tiempo, espacio y repetición de la frase. Este último ítem incluye fundamentalmente componentes mnésicos y de lenguaje y no parece muy adecuada su inclusión en este grupo. Atendiendo a las dos primeros, el factor será denominado como orientación.
- El *tercer factor* es responsable del 12,1% de la varianza una vez efectuada la rotación. Netamente incluye los ítems de fijación o registro y nominación. Ambos incluyen también componentes mnésicos y de lenguaje, pero también requieren en gran medida un componente atencional, por lo que el factor será denominado como atención.
- El *cuarto factor* explica el 9,8% de la varianza. Incluye solamente el ítem de memoria, aunque también los ítems de orientación en tiempo y de la serie de 3, tienen cargas superiores a 0,3 en el mismo. Será denominado como memoria.
- El *quinto factor* explica el 8,2% de la varianza, y está formado únicamente por la orden de tres pasos, por lo que puede denominarse como praxis ideomotora.

Como ya fue referido, siguiendo estrictamente el criterio de Kaiser, se habría configurado una solución de 4 factores. En este caso los ítems de orientación en tiempo y espacio se configuran como factores complejos, con cargas significativas en tres de los factores.

En las Tablas 4.41 y 4.42, se muestran respectivamente, en el caso del MEC-30, las matrices de correlaciones con su significación estadística, y de la anti-imagen, con el valor del test de medida de la adecuación muestral (KMO) en la diagonal principal. Como puede comprobarse la anti-imagen de la correlación (similar a la matriz de correlación parcial) muestra, al contrario que la matriz de correlaciones, gran cantidad de valores bajos lo que sugiere la validez del modelo factorial. El test de esfericidad de Bartlett con una $p < 0,001$ viene también a apoyar que la matriz de correlación se diferencia significativamente de la matriz unidad. Las comunalidades fueron en todos los casos mayores de 0,60, excepto con el ítems de restas de 3 en 3 desde 30 (0,49) y los de lectura (0,52) y copia de los pentágonos (0,59). Finalmente, como puede comprobarse en la diagonal principal de la Tabla 4.42, el valor KMO de cada ítem es en todos los casos superior a 0,60, lo que asegura la pertinencia de su inclusión en el análisis, no debiendo eliminar ninguna. La medida de adecuación muestral KMO global fue de 0,781.

Como en el caso anterior, para decidir sobre el número de factores a considerar se calcularon los autovalores y el porcentaje de la varianza inducida por cada uno de los componentes. En la Tabla 4.43 se reproducen los resultados. Siguiendo el criterio de Kaiser, el número óptimo sería de 4 factores que retienen el 60% de la varianza, sin embargo el autovalor del quinto factor está muy próximo a 1. En el gráfico de pendiente (Figura 5.6), aunque a simple vista el decrecimiento de la pendiente parece más estable y continuado a partir del segundo factor (indicando la posibilidad de una solución de 2 factores), parece existir también un cambio de la pendiente a partir del quinto factor. Por tanto, atendiendo a ambos criterios, se propone una solución de 5 factores, que explican el 68,5% de la varianza, y que una vez realizada la rotación ortogonal, se representan en la Tabla 4.44, junto con las cargas de los ítems en cada uno de los factores (solamente los valores superiores a 0,10) y el porcentaje de varianza del que es responsable cada factor:

- El *primer factor* explica el 21,42% de la varianza una vez efectuada la rotación, y los ítems con cargas más elevadas en el mismo son los de orientación en tiempo y en espacio, el de restas de 3 en 3 desde 30, y el de lectura – que se comporta como un ítem complejo al cargar también en el segundo factor –. También el ítem de memoria es complejo con una carga superior a 0,37 en éste y el cuarto factor. Se trata de un factor fundamentalmente de orientación y concentración.
- El *segundo factor* explica el 13,65% de la varianza. Los ítems con mayores cargas en el mismo son los de escritura y dibujo, aunque también el de lectura tiene una carga superior a 0,37. Los dos primeros ítems requieren un componente psicomotor (Abraham *et al.*, 1994), y el primero y tercero, de lenguaje, por lo que será denominado como lenguaje y componente psicomotor.
- El *tercer factor* explica el 12,82% de la varianza. Los ítems con mayores cargas, al igual que en el caso del MEC-35, son los de memoria de fijación y nominación, por lo que también será denominado como atención.
- El *cuarto factor* explica el 10,46% de la varianza y se compone de los ítems de memoria de evocación – aunque este también carga en menor medida en el primer factor – y la orden entre pasos, por lo que será denominado como memoria y praxis ideomotora.
- El *quinto factor* explica el 10,20% de la varianza y está formado por el ítem de repetición de la frase. Será denominado como lenguaje-repetición

4.6.3 Análisis de los subítems individuales

En la Tabla 4.45 se muestran las puntuaciones medias de cada ítem del MEC, por grupos de edad, sexo y nivel educativo. Además, con la finalidad de analizar el funcionamiento individual de los ítems del MEC se calcularon para cada uno de ellos los siguientes índices:

- a) *Índice de dificultad* del ítem o proporción de sujetos que aciertan el ítem en relación a los que han intentado resolverlo.
- b) *Índice de discriminación* del ítem o correlación entre las puntuaciones de los sujetos en un determinado ítem y sus puntuaciones en el test, que informa de la capacidad del ítem de discriminar entre los sujetos que puntúan alto o bajo en el test
- c) *Índice de validez* del ítem o correlación del mismo con el criterio, que se calculó en función de las diferencias en las puntuaciones medias de cada ítem en el grupo de pacientes con demencia y sin demencia y los valores predictivos de cada uno de los ítems.

A la vista de los resultados de las Tablas 4.45, 4.46 y 4.47, pueden extraerse algunas conclusiones:

- Los ítems con menores índices de dificultad fueron por este orden los de memoria de fijación, nominación y repetición de la frase. Los dos primeros fueron contestados correctamente en más del 90% de los ancianos con demencia, y el tercero en prácticamente el 89% de estos casos. Analizados éstos por grupos de edad, sexo y nivel educativo, los porcentajes de respuestas correctas siguen siendo muy altos en todos los grupos, lo que refleja que estas variables no afectan prácticamente a la dificultad de los mismos.
- Existe un segundo grupo de tres ítems: semejanzas o abstracción, orden de tres pasos y lectura, con una dificultad media, que son contestados correctamente por casi la mitad de los ancianos. No obstante, en los tres casos hay grandes diferencias entre los grupos de pacientes con y sin demencia a favor de este último. En ninguno de los casos hay diferencias en cuanto a grupos de edad o sexo; sin embargo, los ítems de semejanzas y lectura sí parecen estar más influenciados por el nivel educativo. Sólo un 15% de los ancianos analfabetos contestan correctamente al ítem de semejanzas y el 5% al ítem de lectura.
- Hay un tercer grupo de ítems formado por los de orientación en tiempo y espacio, cálculo, dígitos y escritura que presentan globalmente una dificultad media-alta, y como en el caso anterior, los porcentajes de respuestas correctas son mucho menores en los individuos con demencia. Todos estos ítems parecen también estar muy influenciados por el nivel educativo con mayores porcentajes de respuestas correctas a medida que se incrementa éste. Tanto los ítems de orientación espacial como el de cálculo presentan mayor dificultad en las mujeres. Es posible que en segundo caso, y dado que este ítem está muy influenciado por la capacidad aritmética, las mujeres en este tipo de población, predominantemente rural y de bajo nivel cultural, presenten un menor entrenamiento en este sentido.

- Dos de los ítems presentaban una alta dificultad: memoria de evocación y dibujo. El funcionamiento en ambos fue progresivamente peor en estratos de edad más avanzados. Es posible que en el caso del ítem de memoria este hecho refleje el deterioro cognoscitivo asociado al envejecimiento, ya que no parece estar afectado por el nivel educativo. Sin embargo, el ítem del dibujo, aunque presenta la misma tendencia en cuanto a la edad, sí presenta una influencia clara en relación con el nivel educativo. Curiosamente, en el caso del ítem de memoria de evocación, las mujeres presentaron una mayor dificultad, quizás debido a la influencia comentada de la edad (la edad media de las mujeres era algo mayor) y al mayor porcentaje de demencias en las mismas (67,1% frente a 32,9%).
- Todos los ítems presentaron una correlación significativa con la puntuación total del MEC. Sin embargo, los índices de discriminación fueron muy inferiores en los tres ítems de menor dificultad: memoria de fijación, nominación y repetición de la frase. Además, la orden de tres pasos presentó también una baja discriminación. Los ítems con mejor discriminación fueron los de orientación en tiempo y espacio y cálculo, con correlaciones superiores a 0,7. Esto es probablemente debido en parte a su mayor carga sobre la puntuación total de la prueba. El resto de ítems mostraron correlaciones aceptables, entre 0,4 y 0,6, con la puntuación total, aunque en el caso del ítem de memoria de evocación la correlación fue también menor en las mujeres (0,3), al igual que los ítems de lenguaje, cálculo y dígitos en los sujetos con menor nivel educativo. La discriminación de los ítems de fijación y repetición de la frase no fue significativa en el caso de los ancianos sin demencia.
- Las puntuaciones medias de los ítems de orientación en tiempo y espacio, cálculo y memoria de evocación fueron significativamente peores en las mujeres. Además, en relación con la tendencia ya comentada, el ítem de memoria de evocación presentó diferencias significativas en los diferentes estratos de edad, con una disminución progresiva de las puntuaciones medias a partir de los 70 años. También existieron diferencias significativas en cuanto al nivel educativo en los ítems de orientación espacial, cálculo, dígitos, nominación, semejanzas, lectura, escritura y orden de tres pasos. En todos ellos excepto el último, las puntuaciones medias presentaban una relación directa con el nivel educativo.
- En cuanto al índice de validez de cada ítem frente al criterio, todos, excepto los de nominación y repetición de la frase, mostraron puntuaciones medias significativamente peores en los pacientes con demencia. En la Tabla 4.48 se muestra la sensibilidad, especificidad, y áreas bajo la curva ROC de cada uno de los ítems. Los ítems de memoria de fijación, nominación y repetición de la frase mostraron unos índices de sensibilidad inaceptables (a pesar de su alta especificidad) y áreas bajo la curva que no diferían de la diagonal, y por tanto sin valor diagnóstico. En cuanto a los demás ítems, los de orientación en tiempo y espacio y cálculo mostraron los mejores resultados. Los dos ítems añadidos por Lobo et al. en el MEC-35, mostraron unos valores aceptables y comparables al resto.

4.6.4 Equivalencia y concordancia entre MEC-35, MEC-30 y MMSE

La primera adaptación del MMSE a nuestro país realizada por Lobo et al. (Lobo et al., 1979) supuso la introducción de algunas modificaciones, así como una variación

del rango de puntuaciones de la prueba entre 0 y 35 puntos, a diferencia del test original, con una puntuación máxima de 30 puntos. Por este motivo, hay autores que defienden que ambas pruebas son sustancialmente diferentes, por lo que no podrían ser aplicadas indistintamente. Recientemente, Lobo et al. han propuesto la utilización de la versión sin los dos ítems añadidos en el MEC-35, para su mejor comparación con los estudios que emplean el MMSE (Lobo *et al.*, 1999). Parece pertinente por tanto investigar si el MEC-35 y el MEC-30 son equivalentes a la traducción literal del MMSE a nuestro idioma. Al estar las tres versiones del MMSE incluidas en el CAMCOG se seleccionaron, entre los ancianos evaluados en la segunda fase por el psiquiatra, aquellos que tenían completos todos los ítems de las tres pruebas, para el estudio de esta cuestión. No se utilizó el MEC administrado por la psicólogo debido a que no se trataba de valorar la fiabilidad de los dos evaluadores – que por otra parte no era buena, como ya se ha comprobado – y sólo se disponía del MMSE incluido en el CAMCOG.

Un total de 74 sujetos tenían completos los ítems en el CAMCOG que permitían extraer las puntuaciones totales del MEC-35, MEC-30 y MMSE. La edad media fue de 82,4 años (DT 5,6), con representación de todos los grupos quinquenales de edad: 65-69 años: 4,1%, 70-74 años: 6,8%; 75-79 años: 16,2%, 80-84 años: 28,4%, y >89 años: 4,1%. El 60,8% eran mujeres y el 39,2% varones. La gran mayoría se incluía en el nivel educativo de estudios primarios (89,2%), con sólo 2 casos de analfabetos y 6 con estudios secundarios y/o universitarios. El 93,2% tenían una enfermedad somática concomitante y el 54,1% fue diagnosticado de un trastorno psiquiátrico. Veinticinco ancianos (33,8%) fueron etiquetados como demencia – doce de los cuales presentaban una EA – 21 como un trastorno depresivo (28,4%), que en 14 de los casos era el diagnóstico principal, y dos casos tenían un trastorno de tipo psicótico. Ninguno de los ancianos presentaba un retraso mental. La ICG global media era de 3,4 (enfermedad leve-moderada), la de la escala de Blessed también de 3,4 y el índice de Barthel medio fue de 85,7, indicando así una afectación funcional o dependencia ligera.

La puntuación media del MEC-35 incluido en el CAMCOG, administrado por el psiquiatra, fue de 25,3 (DT 5,3), la del MEC-30 21,5 (DT 4,8) y la del MMSE de 20,5 (DT 4,7). Para investigar la diferencia entre la puntuación media del MEC-30 y el MMSE se utilizó la prueba de Wilcoxon, al no seguir las puntuaciones de ambas una distribución normal. La puntuación media del MEC-30 fue significativamente mayor que la del MMSE ($Z = -4,723$; $p < 0,001$). Sin embargo, dado que estas pruebas son utilizadas para categorizar al paciente según un punto corte, se compararon, para ambas, las proporciones de sujetos clasificados como portadores de un deterioro cognoscitivo según el punto de corte habitualmente recomendado de 23/24 mediante la prueba de McNemar, al no ser los dos grupos independientes. Según el MEC-30 el 63,5% de los ancianos de este grupo presentaba un deterioro cognoscitivo, y en el caso del MMSE la proporción era del 71,6%. Aunque las diferencias entre ambos no fueron significativas, se aproximaron al límite de significación ($p = 0,07$).

Debido al mayor rango de puntuaciones del MEC-35 en relación con el MMSE, es previsible que existiesen diferencias entre sus puntuaciones medias. Por este motivo, y al igual que en el caso anterior se dicotomizaron sus puntuaciones según el punto de corte habitualmente recomendado, de 23/24 y se compararon los resultados mediante la prueba de McNemar. La prevalencia de deterioro cognoscitivo psicométrico según este punto de corte, en el caso del MEC-35 fue del 29,7%, y según el MMSE del 71,6%, con diferencias significativas entre ambos ($\chi^2 = 29,032$; $p < 0,001$). Parece por tanto que en este punto de corte el MEC-35 y el MMSE establecen prevalencias de deterioro cognoscitivo sustancialmente diferentes.

Para la valoración de la concordancia entre MEC-35 y MEC-30 y el MMSE se calculó el coeficiente de correlación intraclase (CCI). En la comparación del MEC-35 con el MMSE se utilizaron las puntuaciones tipificadas de ambos al presentar diferentes escalas de medida. El CCI entre las puntuaciones tipificadas del MEC-35 y el MMSE fue de 0,932 (IC 95% 0,894-0,957). Por grupos de edad los CCI fueron de 0,760 (65-74 años), 0,954 (75-84 años) y 0,916 (> 84 años). La concordancia global del MEC-30 con el MMSE fue similar (CCI 0,930; IC 95% 0,809-0,967), con peores resultados también en los grupos de menor edad (0,803 en 65-74 años; 0,954 en 75-84 años y 0,907 en >84 años).

Como ya fue referido, el clínico no suele utilizar estos instrumentos de forma continua, por lo que para la valoración de la concordancia en los diferentes puntos de corte puede utilizarse el índice kappa. Los resultados de la comparación entre el MEC-35 y MMSE, y MEC-30 y MMSE se presentan en las Tablas 4.49 y 4.50, respectivamente. En las tablas se muestran resaltados los valores de kappa mayores de 0,60, a partir de los cuales se estima que la concordancia es alta, tanto con los criterios de Landis y Koch como con los de Fleiss (Landis *et al.*, 1977; García *et al.*, 1995). Como puede observarse la concordancia entre el MEC-35 y el MMSE es solamente de 0,287 con el punto de corte 23/24. Sin embargo, el índice kappa se incrementa a 0,755 con el punto de corte 26/27 en el MEC-35, precisándose en general valores de corte 3-4 puntos mayores en el MEC-35 respecto al MMSE para una buena concordancia entre ambos. El MEC-30 muestra una mejor concordancia con el MMSE en el punto de corte habitual de 23/24 (kappa = 0,755) y mejora levemente con el punto de corte 22/23 en el MMSE (kappa = 0,763). Ambas pruebas muestran buenas concordancias con los mismos puntos de corte por debajo del de 23/24, aunque en general los resultados son mejores si se utiliza un punto más en el MEC-30. Por ejemplo, las concordancias oscilan entre 0,836 y 0,863 cuando el punto de corte en el MMSE es de 20/21 y en el MEC-30 de 21/22, en el primer caso, y 18/19 y 19/20, respectivamente, en el segundo.

Pero quizás el mejor indicador de la equivalencia de las dos versiones del MEC y el MMSE, es la comparación de sus valores predictivos para el diagnóstico de demencia. Para este análisis se compararon las curvas ROC y las áreas bajo la curva (ABC) en el caso del MEC-30 y MMSE y en del MEC-35 y MMSE. En los tres casos las ABCs son significativas y muy semejantes: 0,917 para el MEC-35 (EE = 0,030; IC 95% 0,858-0,976), 0,905 para el MMSE (EE = 0,034; IC 95% 0,839-0,971) y 0,926 para el MEC-30 (EE = 0,029; IC 95% 0,868-0,983). La comparación de las ABCs (Hanley *et al.*, 1983) no alcanzó el rango de significación estadística tanto en el caso del MEC-35 y MMSE ($z = 0,350$; $p > 0,05$) como en el del MEC-30 y MMSE ($z = 0,619$; $p > 0,05$). Es posible que el hecho de que las ABCs sean mejores que en el grupo general sea debido a que en este caso no se incluyen la mayoría de los sujetos responsables de falsos positivos, como por ejemplo sujetos analfabetos y con retraso mental.

4.7 INFLUENCIA DE LA SINTOMATOLOGÍA DEPRESIVA EN EL DETERIORO COGNOSCITIVO

Diversos estudios de seguimiento han puesto de manifiesto que la presencia de sintomatología depresiva en el anciano se relaciona con un peor estado cognoscitivo y un mayor riesgo de desarrollar un deterioro cognoscitivo (Parmelee *et al.*, 1991; Geerlings *et al.*, 2000), aunque también existen controversias al respecto (Vilalta-Franch *et al.*, 1998). Para valorar este aspecto se seleccionaron todos los sujetos sin deterioro cognoscitivo en la primera fase según el MEC-30, utilizando el punto de corte de 23/24, que como se ha demostrado previamente presenta una buena concordancia

con el MMSE – sensiblemente mejor que en el caso del MEC-35 – con un índice kappa de 0,755. Se valoró la incidencia de deterioro cognoscitivo a los 15 meses según el MEC-30 administrado en la segunda fase – utilizando el mismo punto de corte de 23/24 – en dos grupos de sujetos:

- Depresión psicométrica en la GDS (puntuación total 11-30): DP+GDS / sin depresión según la GDS (puntuación total 0-10) DP-GDS.
- Depresión psicométrica en la escala de Zung-Conde (puntuación total 47-80): DP+SDS / sin depresión en la escala de Zung-Conde (puntuación total 0-46): DP-SDS.

Se seleccionaron 87 casos evaluados en la segunda fase, sin deterioro cognoscitivo según el MEC-30 según el punto de corte referido. Al comparar los grupos DP+GDS y DP-GDS no se objetivaron diferencias significativas en cuanto a la distribución por sexos, nivel educativo, presencia de enfermedades somáticas crónicas o agudas, antecedentes de tratamiento psiquiátrico, tratamientos somáticos, psicofarmacológicos, puntuación media en el MEC-30 o en la escala de Barthel. El grupo DP+GDS tenía una edad media significativamente menor (78 años frente a 81 años $t = -2,166$; $p = 0,03$). Respecto a los grupos DP+SDS y DP-SDS tampoco existían diferencias significativas en las mismas variables, ni respecto a la edad media, aunque en el primer grupo también era inferior (78,3 y 80,3 años, respectivamente). Sin embargo, la puntuación media en la escala de Barthel fue significativamente peor en el grupo de depresión psicométrica según la escala de Zung-Conde (79,3 frente a 94,6; $t = -2,70$; $p = 0,013$).

Las puntuaciones medias del MEC-30 administrado en la segunda fase no presentaron diferencias significativas ni en el grupo DP+GDS / DP-GDS ni en el DP+SDS / DP-SDS. La incidencia de deterioro cognoscitivo en el grupo DP+GDS fue del 63,6% y en el grupo DP-GDS del 70,4%. El riesgo relativo de deterioro cognoscitivo a los 15 meses en relación a la presencia de depresión psicométrica en la GDS fue de 0,9 (IC 95% 0,7-1,2), no significativo al incluir el intervalo de confianza el valor 1. La incidencia de deterioro cognoscitivo en el grupo DP+SDS fue del 70% y en el grupo DP-SDS del 68,7%, con un riesgo relativo de 1,02 (IC 95% 0,73-1,42), que al igual que en el caso anterior no es significativo. Por tanto la presencia de depresión psicométrica en la GDS y en la escala de Zung-Conde para la depresión no se asocia con la presencia de deterioro cognoscitivo en el MEC-30 a los 15 meses.

4.8 MORTALIDAD Y DETERIORO COGNOSCITIVO EN LA POBLACIÓN DE ESTUDIO

De los 402 ancianos de 65 o más años evaluados en la primera fase mediante el MEC, 90 habían muerto durante el período de seguimiento de 15 meses. Se analizó la influencia del deterioro cognoscitivo en la mortalidad mediante un modelo de regresión logística estimativo incluyendo como variable dependiente la mortalidad y como variables independientes la presencia o no deterioro cognoscitivo en el MEC-30 empleado en la primera fase dicotomizado según el punto de corte habitual de 23/24, así como otras variables que pudieran comportarse como factores de confusión tales como la edad, sexo, nivel educativo, presencia de enfermedades somáticas agudas, crónicas o depresión psicométrica en la escala GDS.

En el análisis univariado se comprueba que el 26,6% de los varones ($n = 37$) fallecieron y el 20,2% de las mujeres ($n = 53$), sin diferencias significativas entre

ambos ($\chi^2 = 1,832$; $p = 0,176$). Tampoco se objetivan diferencias significativas en cuanto al nivel educativo: fallecen el 15,8% de los analfabetos, el 22,4% de los ancianos con estudios primarios y el 27,9% con estudios secundarios y/o universitarios ($\chi^2 = 1,747$; $p = 0,417$). En cuanto a la presencia de enfermedades somáticas, el 25,5% de los fallecidos presentaba una enfermedad somática aguda y el 21,9% no ($\chi^2 = 0,151$; $p = 0,697$); el 23,5% de los éxitos presentaba una enfermedad somática crónica y el 15,5% no ($\chi^2 = 1,408$; $p = 0,235$). Tampoco se observan diferencias significativas entre fallecidos y no fallecidos en cuanto a las proporciones de antecedentes personales psiquiátricos (17,4% frente a 24,2%; $\chi^2 = 1,741$; $p = 0,187$); trastornos psiquiátricos en el momento de la evaluación (20,5% frente a 23,8%; $\chi^2 = 0,454$; $p = 0,501$), tratamientos psiquiátricos (23,2% frente a 21,8%; $\chi^2 = 0,036$; $p = 0,849$) o somáticos (23,8% frente a 16,7%; $\chi^2 = 1,438$; $p = 0,231$). Respecto a las variables cuantitativas, el grupo de éxitos presentaba una edad media significativamente mayor (83,7 frente a 80,9 años; $t = -3,434$; $p = 0,001$), una puntuación media en el MEC-30 significativamente peor (18,6 frente a 20,8 puntos; $t = 3,056$; $p = 0,002$), al igual que en la escala de Blessed (5,28 frente a 3,44 puntos; $t = -3,186$; $p = 0,002$), y un peor estado funcional según el índice de Barthel (72,8 frente a 84,2 puntos; $t = 3,365$; $p = 0,001$).

De los 402 sujetos evaluados en la primera, sólo 368 tenían completa la escala de depresión GDS. En este grupo se contabilizaron 78 muertes (21,2%). La puntuación media en la GDS fue significativamente mayor en el grupo de fallecidos (13,2 frente a 10,6; $t = -3,098$; $p = 0,002$). La proporción de ancianos con depresión psicométrica en la GDS (punto de corte 10/11) fue significativamente mayor en el caso de fallecimiento (28% frente a 15%; $\chi^2 = 8,489$; $p = 0,004$). Respecto al resto de variables cualitativas, sexo, nivel educativo, presencia de enfermedad somática aguda o crónica, antecedentes personales psiquiátricos, enfermedad psiquiátrica actual, tratamiento somático o psiquiátrico, tampoco se apreciaron diferencias significativas entre fallecidos y no fallecidos. Al igual que en el caso anterior la edad media de los que fallecieron fue significativamente mayor (83,5 frente a 80,6 años; $t = -3,263$; $p = 0,001$), y las puntuaciones en el MEC-30 significativamente peores (19,6 frente a 21,2; $t = 2,229$; $p = 0,026$), al igual que en la escala de Blessed (4,17 frente a 3,02; $t = -2,422$; $p = 0,016$), y en el índice de Barthel (76,8 frente a 85,9; $t = 2,687$; $p = 0,008$).

En el primer modelo multivariante acerca de la influencia del deterioro cognoscitivo en la mortalidad de esta población de ancianos, no se incluyó la presencia de sintomatología depresiva debido a que esto suponía la pérdida de 12 casos de éxitos, que no habían completado las escalas de depresión. Sin tener en cuenta esta variable, se comprobó que ni el nivel educativo, ni la presencia de una enfermedad somática aguda o crónica se comportaban como variables de confusión. Todos los índices de bondad de ajuste mostraron la validez del modelo, que quedó constituido por la presencia o no de deterioro cognoscitivo en el MEC-30 – según el punto de corte de 23/24 – el sexo y la edad categorizada por su mediana (82 años). En la Tabla 4.51 se resumen los resultados. Como puede comprobarse la posibilidad de morir a los 15 meses es aproximadamente dos veces mayor en los ancianos que presentaban un deterioro cognoscitivo, independientemente de la edad y el sexo. También los coeficientes de regresión de la variable sexo y edad fueron significativos. Por tanto un varón de más de 82 años con deterioro cognoscitivo según el MEC-30 tiene casi 7 veces mayor posibilidad de morir en ese período que una mujer menor de 82 años sin deterioro cognoscitivo.

El segundo modelo se utilizó para comprobar si la depresión en la GDS se comportaba como variable de confusión, e incluyó a los 368 ancianos que habían completado las escalas de depresión. Se introdujeron las mismas variables, junto con

la puntuación en la GDS categorizada según el punto de corte habitual (10/11). Se comprobó que ni el nivel educativo o la presencia de una enfermedad somática aguda o crónica se comportaban como factores de confusión. Tampoco al eliminar del modelo la variable presencia de depresión en la GDS, se producía una variación sustancial del coeficiente de regresión de la variable deterioro cognoscitivo. En concreto dicho coeficiente experimentaba una variación del 7,7%, valor inferior al 10% que es el habitualmente utilizado para estimar que existe un efecto de confusión. Sin embargo, en este grupo de ancianos la odds ratio de la variable deterioro cognoscitivo fue menor que en el caso anterior (1,65; IC 95%: 0,94-2,89), y con un coeficiente de regresión no significativo, aunque cercano al límite de significación ($\beta = 0,5011$; $p = 0,079$). Esto es probablemente debido a que los 12 ancianos fallecidos, que no completaron las escalas de depresión, presentaban un deterioro cognoscitivo. De hecho la puntuación media en el MEC-30 de estos casos era de 12,2, con un rango de puntuaciones entre 7 y 16 puntos. En definitiva, puede afirmarse que la presencia de depresión en la GDS parece no comportarse como factor de confusión de cara a valorar la relación entre deterioro cognoscitivo y mortalidad, y que las conclusiones obtenidas en el primer modelo de regresión, en el que no se incluyó la variable depresión, son válidas.

CAPÍTULO 4

RESULTADOS: TABLAS Y FIGURAS.

Tabla 4.1 Descripción de las principales variables sociodemográficas en la población de estudio (n= 402) recogidas en el protocolo de la primera fase por residencias

	IMERSO n = 137			TORO n = 44			VILLARALBO n = 33			SAN GREGORIO n = 76			BENAVENTE n = 29			MORALEJA n = 53			VILLARDECIEVOS n = 30			TOTAL n = 402			p*
	media	DT	%	media	DT	%	media	DT	%	media	DT	%	media	DT	%	media	DT	%	media	DT	%	media	DT	%	
Edad media	82,4	6,5		79,7	8,2		79,9	7,1		82,0	6,2		81,2	4,7		81,9	7,6		80,4	7,6		81,5	6,9		0,242**
Grupos de edad	n	%		n	%		n	%		n	%		n	%		n	%		n	%		n	%		
65-69	4	2,9		6	13,6		3	9,1		1	1,3		1	3,4		4	7,5		2	6,7		21	5,2		***
70-74	15	10,9		5	11,4		4	12,1		11	14,5		2	6,9		8	15,1		6	20,0		51	12,7		***
75-79	25	18,2		10	22,7		7	18,2		12	15,8		5	17,2		4	7,5		5	16,7		68	16,9		0,538
80-84	36	26,3		9	20,5		11	33,3		25	32,9		13	44,8		16	30,2		7	23,3		117	29,1		0,327
85-89	41	29,9		10	22,7		7	21,2		20	26,3		8	27,6		14	26,4		6	20,0		106	26,4		0,891
> 89	16	11,7		4	9,1		1	3,0		7	9,2		-	-		7	13,2		4	13,3		39	9,7		***
Sexo																									
Varón	56	40,9		12	27,3		10	30,3		24	31,6		8	27,6		18	34,0		11	36,7		139	34,6		0,583
Mujer	81	59,1		32	72,7		23	69,7		52	68,4		21	72,4		35	66,0		19	63,3		263	65,4		
Estado civil																									
Soltero	35	25,5		31	70,5		7	21,2		13	17,1		4	13,8		8	15,1		10	33,3		108	26,9		
Casado	29	21,2		-	-		8	24,2		14	18,4		6	20,7		17	32,1		1	3,3		75	17,7		
Viudo	70	51,1		12	27,3		18	54,5		45	59,2		19	65,5		26	49,1		18	60,0		208	51,7		
Otros	3	2,2		1	2,3		-	-		4	5,3		-	-		2	3,8		1	3,3		11	2,7		
Nivel educativo																									
Sin estudios	9	6,6		15	34,1		1	3,0		6	7,9		1	3,4		3	5,7		3	10,0		38	9,5		
Primarios	122	89,1		27	61,4		21	63,6		50	65,8		25	86,2		50	94,3		26	86,7		321	79,9		
Otros	6	4,4		2	4,5		11	33,3		20	26,3		3	10,3		-	-		1	3,3		43	10,7		

* Contraste de hipótesis entre los porcentajes o medias en su caso, de las diferentes residencias

**Dado que existen diferencias significativas entre las varianzas de los grupos, no puede efectuarse un análisis de la varianza de un factor (ANOVA), por lo que se recurre a su equivalente no paramétrico o prueba de Kruskal-Wallis, que muestra que no existen diferencias significativas entre las residencias respecto a la media de edad en la primera fase.

*** No se cumplen las condiciones para efectuar el contraste de hipótesis debido al bajo número de esperados en algunas de las casillas.

Tabla 4.2 Descripción de las principales variables clínicas en la población de estudio (n = 402) recogidas en el protocolo de la primera fase por residencias

	IMERSO n = 137		TORO n = 44		VILLARALBO n = 33		SAN GREGORIO n = 76		BENAVENTE n = 29		MORALEJA n = 53		VILLARDECIERVOS n = 30		TOTAL n = 402		p*
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	
Enfermedad somática aguda	19	13,9	2	4,5	4	12,1	16	21,1	-	-	10	18,9	-	-	51	12,7	**
Enfermedad somática crónica	135	98,5	32	72,7	32	97,0	60	78,9	28	96,6	44	83,0	13	43,3	344	85,6	**
Tratamiento somático actual	117	85,4	26	59,1	30	90,9	63	82,9	26	89,7	49	92,5	13	43,3	324	80,6	< 0,001 ***
Antecedentes de tratamiento psiquiátrico	31	22,6	26	59,1	10	30,3	16	21,1	14	48,3	11	20,8	1	3,3	109	27,1	< 0,001 ***
Enfermedad psiquiátrica actual	46	33,6	28	63,6	14	42,4	35	46,1	21	72,4	22	41,5	5	16,7	171	42,5	< 0,001 ***
Tratamiento psiquiátrico actual	45	32,8	22	50,0	17	51,5	34	44,7	22	75,9	21	39,6	3	10,0	164	40,8	< 0,001 ***

* Contraste de hipótesis entre los porcentajes de las diferentes residencias.

** No se cumplen las condiciones para efectuar el contraste de hipótesis debido al bajo número de esperados en algunas de las casillas.

*** Diferencias significativas entre los porcentajes de las diferentes residencias (p < 0,05).

Tabla 4.3 Comparación de las puntuaciones medias de los instrumentos de evaluación en la población de estudio (n = 402) recogidas en el protocolo de la primera fase por residencias

	IMERSO n = 137		TORO n = 44		VILLARALBO n = 33		SAN GREGORIO n = 76		BENAVENTE n = 29		MORALEJA n = 53		VILLARDECIERVOS n = 30		TOTAL n = 402		p*
	media	DT	media	DT	media	DT	media	DT	media	DT	media	DT	media	DT	Media	DT	
MEC-35 (n=402)	24,3	6,7	22,8	7,5	25,2	5,3	22,5	7,6	21,0	6,3	21,8	8,4	23,2	7,6	23,2	7,2	0,114 **
ESCALA DE BLESSED (n=401)	2,9	3,3	4,0	4,2	3,6	3,9	5,1	5,6	4,2	5,2	5,7	4,6	1,4	1,8	3,9	4,4	<0,001 **
I. de BARTHEL (n=402)	91,4	15,7	70,2	27,3	72,3	32,3	78,2	28,0	77,8	26,4	71,3	30,8	95,0	6,7	81,7	25,5	<0,001 **
GDS (n=368)	10,4	5,9	8,5	6,1	9,0	4,8	14,1	6,9	14,7	6,4	13,6	7,0	9,1	6,3	11,2	6,5	<0,001 ***
Depresión de Zung -Conde (n=367)	39,6	8,6	39,4	8,8	34,5	8,6	44,1	9,4	47,7	7,6	46,7	9,0	38,8	9,8	41,2	9,5	<0,001 ***

* Contraste de hipótesis entre los porcentajes de las diferentes residencias.

** Dado que existen diferencias significativas entre las varianzas de los grupos, no puede efectuarse un análisis de la varianza de un factor (ANOVA), por lo que se recurre a su equivalente no paramétrico o prueba de Kruskal-Wallis

*** ANOVA

Tabla 4.4.1 Descripción de las principales variables sociodemográficas en la muestra de estudio (n= 194) recogidas en el protocolo de la segunda fase por residencias.

	IMERSO n = 66		TORO n = 28		VILLARALBO n = 18		SAN GREGORIO n = 27		BENAVENTE n = 21		MORALEJA n = 21		VILLARDECIERVOS n = 13		TOTAL n = 194		p*
	media	DT	media	DT	media	DT	media	DT	media	DT	media	DT	media	DT	media	DT	
Edad media	83,6	6,1	78,5	7,6	82,3	5,2	82,0	6,6	82,3	4,1	80,7	7,1	82,1	7,0	82,0	6,4	0,058 ***
Grupos de edad	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	**
65-69	2	3,0	6	21,4	1	5,6	1	3,7	-	-	1	4,8	-	-	11	5,7	
70-74	4	6,1	4	14,3	1	5,6	2	7,4	1	4,8	3	14,3	3	23,1	18	9,3	
75-79	8	12,1	3	10,7	1	5,6	8	29,6	2	9,5	6	28,6	1	7,7	29	14,9	
80-84	21	31,8	10	35,7	7	38,9	6	22,2	13	61,9	5	23,8	4	30,8	66	34,0	
85-89	20	30,3	3	10,7	7	38,9	8	29,6	5	23,8	2	9,5	3	23,1	48	24,7	
> 89	11	16,7	2	7,1	1	5,6	2	7,4	-	-	4	19,0	2	15,4	22	11,3	
Sexo	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	0,169
Varón	27	40,9	10	35,7	5	27,8	5	18,5	6	28,6	7	33,3	8	61,5	68	35,1	
Mujer	39	59,1	18	64,3	13	72,2	22	81,5	15	71,4	14	66,7	5	38,5	126	64,9	
Estado civil	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	**
Soltero	17	25,8	23	82,1	5	27,8	3	11,1	2	9,5	5	23,8	6	46,2	61	31,4	
Casado	14	21,2	-	-	3	16,7	3	11,1	5	23,8	6	28,6	1	7,7	32	16,5	
Viudo	32	48,5	5	17,9	10	55,6	21	77,8	14	66,7	10	47,6	6	46,2	98	50,5	
Otros	3	4,5	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	3	1,5	
Nivel educativo	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	**
Sin estudios	4	6,1	12	42,9	1	5,6	-	-	1	4,8	1	4,8	1	7,7	20	10,3	
Primarios	61	92,4	14	50,0	16	88,9	23	85,2	18	85,7	20	95,2	12	92,3	164	84,5	
Otros	1	1,5	2	7,1	1	5,5	4	14,8	2	9,5	-	-	-	-	10	5,2	

* Contraste de hipótesis entre los porcentajes o medias en su caso, de las diferentes residencias

** No se cumplen las condiciones para efectuar el contraste de hipótesis debido al bajo número de esperados en algunas de las casillas.

*** Dado que existen diferencias significativas entre las varianzas de los grupos, no puede efectuarse un análisis de la varianza de un factor (ANOVA), por lo que se recurre a su equivalente no paramétrico o prueba de Kruskal-Wallis.

Tabla 4.4.2 Descripción de las principales variables sociodemográficas en la muestra de estudio (n= 194) recogidas en el protocolo de la segunda fase por residencias.

	IMERSO n = 66		TORO n = 28		VILLARALBO n = 18		SAN GREGORIO n = 27		BENAVENTE n = 21		MORALEJA n = 21		VILLARDECIEVOS n = 13		TOTAL n = 194		p*	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%		
Hijos																		
SI	26	39,4	4	14,3	6	33,3	16	59,3	11	52,4	6	28,6	4	30,8	73	37,6		
NO	40	60,6	24	85,7	12	66,7	11	40,7	10	47,6	15	71,4	9	69,2	121	62,4		0,020
Frecuencia de visitas																		
Semanal	26	39,4	4	14,3	10	55,6	15	55,6	7	33,3	6	28,6	2	15,4	70	36,1		**
Quincenal	7	10,6	-	-	1	5,6	6	22,2	1	4,8	-	-	1	7,7	16	8,2		
Mensual	15	22,7	4	14,3	4	22,2	3	11,1	5	23,8	7	33,4	1	7,7	39	20,1		
Cada 2-6 meses	13	19,7	6	21,4	2	11,1	2	7,4	6	28,6	4	19,0	8	61,5	41	21,2		
Mayor 6 meses	5	7,6	14	50,0	1	5,6	1	3,7	2	9,5	4	19,0	1	7,7	28	14,4		**
Dependencia económica																		
Propia	62	93,9	1	3,6	12	66,7	23	85,2	15	71,4	17	81,0	12	92,3	142	73,2		**
Cónyuge/hijos	4	6,1	-	-	1	5,6	3	11,1	2	9,5	-	-	-	-	10	5,2		
Propia y otras	-	-	27	96,4	5	27,7	1	3,7	4	19,1	4	19,0	1	7,7	42	20,6		**
Nivel de satisfacción económico																		
Suficiente	2	3,0	28	100,0	4	22,2	11	40,7	4	19,0	9	42,9	2	15,4	60	30,9		
Ajustado	64	97,0	-	-	11	61,1	15	55,6	14	66,7	11	52,4	11	84,6	126	64,9		
Insuficiente	-	-	-	-	3	16,7	1	3,7	3	14,3	1	4,8	-	-	8	4,2		**

* Contraste de hipótesis entre los porcentajes o medias en su caso, de las diferentes residencias

** No se cumplen las condiciones para efectuar el contraste de hipótesis debido al bajo número de esperados en algunas de las casillas.

Tabla 4.5.1 Descripción de las variables clínicas recogidas en el protocolo de la segunda fase en la muestra de estudio (n= 194) por residencias.

	IMSERO n = 66		TORO n = 28		VILLARALBO n = 18		SAN GREGORIO n = 27		BENAVENTE n = 21		MORALEJA n = 21		VILLARDECIERVOS n = 13		TOTAL n = 194		P*
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	
Antecedentes familiares psiquiátricos	7	10,6	9	32,1	3	16,7	8	29,6	1	4,8	5	23,8	1	8,3	34	17,6	**
Ingresos psiquiátricos previos	3	4,5	6	21,4	1	5,6	3	11,1	1	4,8	3	14,3	-	-	17	8,8	**
Intentos de suicidio previos	1	1,5	1	3,6	1	5,6	2	7,4	1	4,8	1	4,8	-	-	7	3,6	0,01
Antecedentes de tratamiento psiquiátrico	17	25,8	16	57,1	4	22,2	9	33,3	12	57,1	6	28,6	1	7,7	65	33,5	0,004
Tipo de trastorno psiquiátrico (a.p.)	-	-	1	3,6	-	-	-	-	4	19,0	1	4,8	-	-	6	3,1	
F00-09 T.M. orgánicos	1	1,5	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	0,5	
F10-19 T. M sustancias	2	3,0	2	7,1	-	-	2	7,4	-	-	1	4,8	-	-	7	3,6	
F20-29 Esquizofrenias	12	18,2	1	3,6	3	16,7	4	14,8	6	28,6	3	14,3	1	7,7	30	15,5	
F30-39 T. Afectivos	2	3,0	2	7,1	-	-	3	11,1	2	9,5	1	4,8	-	-	10	5,1	
F40-49 T. neuróticos	-	-	4	14,3	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	4	2,1	
F60-69 T. personalidad	-	-	5	17,9	1	5,6	-	-	-	-	-	-	-	-	6	3,1	
F70-79 Retraso mental	-	-	1	3,6	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	0,5	
F90-99 T. com. infancia	-	-	1	3,6	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	0,5	
Tipo de tratamiento psiquiátrico actual	20	23,0	13	44,9	10	11,5	13	14,9	17	19,5	11	12,6	3	3,4	87	44,8	0,002
Ansiolíticos	9	13,6	-	-	5	27,8	4	14,8	8	38,1	4	19,0	1	7,7	31	16,0	**
Antipsicóticos	3	4,5	11	39,3	3	16,7	8	29,6	-	-	2	9,5	-	-	27	13,9	**
Hipnóticos	4	6,1	10	35,7	4	22,2	3	11,1	7	33,3	5	23,8	2	15,4	35	18,0	**
Psicotónicos	1	1,5	1	3,6	1	5,6	-	-	3	14,3	-	-	-	-	6	3,1	**
Antidepresivos	13	19,7	3	10,7	4	22,2	6	22,2	6	28,6	4	19,0	-	-	36	18,6	**
Eutimizantes	2	3,0	1	3,6	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	3	1,5	**
Anticolinérgicos (correctores)	1	1,5	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	3	1,5	**
Otros	3	4,5	1	3,6	2	11,1	-	-	1	4,8	-	-	1	7,7	8	4,1	**

* Contraste de hipótesis entre los porcentajes o medias en su caso, de las diferentes residencias

** No se cumplen las condiciones para efectuar el contraste de hipótesis debido al bajo número de esperados en algunas de las casillas.

Tabla 4.5.2 Descripción de las variables clínicas recogidas en el protocolo de la segunda fase en la muestra de estudio (n= 194) por residencias.

	IMERSO n = 66		TORO n = 28		VILLARALBO n = 18		SAN GREGORIO n = 27		BENAVENTE n = 21		MORALEJA n = 21		VILLARDECIERVOS n = 13		TOTAL n = 194		P*
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	
Enfermedad somática actual	65	98,5	22	78,6	17	94,4	26	96,3	21	100,0	17	81,0	10	76,9	173	91,8	**
Cardiovascular	50	75,8	12	42,9	12	66,7	17	63,0	9	42,9	5	23,8	2	15,4	107	55,2	<0,001
Respiratorio	10	15,2	6	21,4	3	16,7	2	7,4	2	9,5	4	19,0	1	7,7	28	14,4	**
Digestivo	22	33,3	9	32,1	10	55,6	4	14,8	6	28,6	3	14,3	1	7,7	55	28,4	0,022
Endocrino	33	50,0	7	25,0	2	11,1	6	22,2	-	-	4	19,0	-	-	52	26,8	<0,001
Neurológico	19	28,8	5	17,9	8	44,4	12	44,4	8	38,1	7	33,3	3	23,1	62	32,0	0,326
Hematológico	9	13,6	2	7,1	-	-	-	-	2	9,5	-	-	-	-	13	6,7	**
Renal	4	6,1	-	-	-	-	-	-	-	-	1	4,8	-	-	5	2,6	**
Reumatológico ^a	42	63,6	4	14,3	2	11,1	10	37,0	10	47,6	1	4,8	2	15,4	71	36,6	<0,001
Dermatológico	4	6,1	4	14,3	-	-	2	7,4	-	-	1	4,8	-	-	11	5,7	**
Ginecológico	5	7,6	-	-	5	27,8	1	3,7	2	9,5	-	-	1	7,7	14	7,2	**
Urológico	14	21,2	2	7,1	3	16,7	5	18,5	2	9,5	-	-	5	38,5	31	16,0	**
Traumatológico	1	1,5	6	21,4	6	33,3	4	14,8	4	19,0	3	14,3	-	-	24	12,4	**
Oftalmológico	46	69,7	4	14,3	3	16,7	2	7,4	4	19,0	2	9,5	-	-	61	31,4	<0,001
ORL	13	19,7	2	7,1	2	11,1	3	11,1	4	19,0	2	9,5	-	-	26	13,4	**
Neoplasias	2	3,0	3	10,7	1	5,6	1	3,7	1	4,8	-	-	-	-	8	4,1	**
Infeccioso	-	-	1	3,6	1	5,6	-	-	-	-	-	-	-	-	2	1,0	**
Otra	-	-	1	3,6	-	-	-	-	1	4,8	-	-	1	7,7	3	1,5	**
Enfermedad somática aguda	4	6,1	3	10,7	-	-	4	14,8	2	9,5	2	9,5	4	30,8	19	9,8	**
Enfermedad somática crónica	59	89,4	21	75,0	15	83,3	26	96,3	21	100,0	19	90,5	5	38,5	166	85,6	**

^a Incluye artrosis.

* Contraste de hipótesis entre los porcentajes o medias en su caso, de las diferentes residencias

** No se cumplen las condiciones para efectuar el contraste de hipótesis debido al bajo número de esperados en algunas de las casillas.

Tabla 4.5.3 Descripción de las variables clínicas recogidas en el protocolo de la segunda fase en la muestra de estudio (n= 194) por residencias.

	IMERSO n = 66		TORO n = 28		VILLARALBO n = 18		SAN GREGORIO n = 27		BENAVENTE n = 21		MORALEJA n = 21		VILLARDECIEVOS n = 13		TOTAL n = 194		P*
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	
Tratamiento somático actual	60	90,9	19	67,9	16	88,9	24	88,9	18	85,7	18	85,7	6	46,2	161	83,0	**
Cardiovascular	43	65,2	14	50,0	11	61,1	15	55,6	9	42,9	12	57,1	1	7,7	105	54,1	0,013
Respiratorio	8	12,1	4	14,3	4	22,2	2	7,4	-	-	5	23,8	-	-	23	11,9	**
Digestivo/Metab.	25	37,9	9	32,1	10	55,6	10	37,0	5	23,8	6	28,6	2	15,4	67	34,5	0,277
S. nervioso	10	15,2	4	14,3	3	16,7	6	22,2	9	42,9	4	19,0	1	7,7	37	19,1	**
Hematológico	4	6,1	2	7,1	2	11,1	2	7,4	2	9,5	2	9,5	-	-	14	7,2	**
Dermatológico	-	-	-	-	-	-	1	3,7	-	-	-	-	-	-	1	0,5	**
Genitourinario	5	7,6	1	3,6	-	-	1	3,7	-	-	-	-	1	7,7	8	4,1	**
Hormonal	12	18,2	-	-	-	-	3	11,1	-	-	-	-	2	15,4	17	8,8	**
Apto. locomotor	19	28,8	2	7,1	4	22,2	16	59,3	6	28,6	3	14,3	1	7,7	51	26,3	<0,001
Orgs. sentidos	14	21,2	3	10,7	3	16,7	1	3,7	1	4,8	-	-	-	-	22	11,3	**
Antiparasitario	2	3,0	-	-	-	-	1	3,7	-	-	-	-	-	-	3	1,5	**
Antineoplásico	-	-	-	-	-	-	-	-	1	4,8	-	-	-	-	1	0,5	**
Otro	-	-	2	7,1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	2	1,0	**
Número total de fármacos	10	15,1	2	7,2	2	11,1	1	3,7	3	14,3	5	23,8	5	38,5	28	14,4	**
1	14	21,2	4	14,3	4	22,2	9	33,3	9	42,9	5	23,8	1	7,7	46	23,7	
2	12	18,2	6	21,4	3	16,7	4	14,8	2	9,5	4	19,0	-	-	31	16,0	
3	24	36,4	7	25,0	7	38,9	10	37,0	4	19,0	4	19,0	-	-	56	28,9	
>3																	
Número medio de fármacos	2,8	1,7	2,4	2,3	3,4	2,6	3,1	2,0	2,4	1,9	2,5	2,3	0,5	0,7	2,6	2,1	0,001

* Contraste de hipótesis entre los porcentajes o medias en su caso, de las diferentes residencias

** No se cumplen las condiciones para efectuar el contraste de hipótesis debido al bajo número de esperados en algunas de las casillas.

*** Dado que existen diferencias significativas entre las varianzas de los grupos, no puede efectuarse un análisis de la varianza de un factor (ANOVA), por lo que se recurre a su equivalente no paramétrico o prueba de Kruskal-Wallis.

Tabla 4.6 Comparación de las puntuaciones medias de los instrumentos de evaluación en la muestra de estudio (n = 194) recogidas en el protocolo de la segunda fase por residencias

	IMERSO n = 66		TORO n = 28		VILLARALBO n = 18		SAN GREGORIO n = 27		BENAVENTE n = 21		MORALEJA n = 21		VILLARDECIERVOS n = 13		TOTAL n = 194		p*
	media	DT	media	DT	media	DT	media	DT	media	DT	media	DT	media	DT	media	DT	
MEC-35	22,8	6,9	14,9	6,1	22,3	7,5	19,8	6,2	20,8	6,1	19,9	4,2	21,0	4,9	20,6	6,7	<0,001 ***
MEC-30	19,8	5,6	13,8	5,4	19,8	6,2	16,4	5,0	18,3	5,8	17,3	3,6	18,7	3,9	18,0	5,6	<0,001 ***
ESCALA DE BLESSED	2,0	4,5	5,9	4,9	4,5	4,2	5,3	5,1	3,9	3,4	4,2	4,8	1,7	3,3	3,7	4,7	0,002 ***
Índice de BARTHEL	88,6	24,9	64,8	31,2	74,4	34,7	80,4	25,3	79,0	23,7	70,0	36,7	98,8	2,2	80,3	28,9	<0,001 **
GDS	9,3	6,5	13,6	5,4	12,1	4,8	12,0	6,0	14,0	6,5	12,7	6,9	9,8	6,6	11,4	6,4	0,014 ***
Depresión de Zung-Conde	37,0	8,9	43,6	8,7	40,1	7,4	44,6	11,3	46,5	7,8	44,1	9,0	43,6	8,6	41,5	9,6	<0,001 ***

* Contraste de hipótesis entre los porcentajes de las diferentes residencias.

** Dado que existen diferencias significativas entre las varianzas de los grupos, no puede efectuarse un análisis de la varianza de un factor (ANOVA), por lo que se recurre a su equivalente no paramétrico o prueba de Kruskal-Wallis

*** ANOVA

Tabla 4.7 Distribución de demencias y otros trastornos psiquiátricos en las diferentes residencias que participaron en el estudio.

Muestra de evaluación clínica (n = 194)

	IMERSO n = 66		TORO n = 28		VILLARALBO n = 18		SAN GREGORIO n = 27		BENAVENTE n = 21		MORALEJA n = 21		VILLARDECIERVOS n = 13	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Demencia	7	10,61	9	32,14	1	5,56	9	33,33	2	9,52	3	14,29	3	23,08
Alzheimer	5	7,58	-	-	3	16,67	3	11,11	1	4,76	3	14,29	-	-
Vascular	2	3,03	4	14,29	-	-	2	7,41	3	14,29	1	4,76	-	-
Mixta	2	3,03	-	-	-	-	2	7,41	3	14,29	2	9,52	-	-
Secundaria	16	24,24	13	46,43	4	22,22	16	59,26	9	42,86	9	42,86	3	23,08
Otros trastornos psiquiátricos	8	12,12	7	25,00	4	22,22	9	33,33	9	42,86	8	38,10	3	23,08
T. depresivos	-	-	9	32,14	1	5,56	-	-	-	-	1	4,76	-	-
Retraso mental	1	1,52	5	17,86	-	-	1	3,70	-	-	1	4,76	1	7,69

Tabla 4.8 Distribución de demencias, sus subtipos y otros trastornos psiquiátricos en la muestra de evaluación clínica.

	Mujeres (n = 126)		Varones (n = 68)		Total (n = 194)	
	n	%	n	%	n	%
Demencia						
Alzheimer	26	20,63	8	11,76	34	17,53
Vascular	10	7,93	5	7,35	15	7,73
Mixta	5	3,96	7	10,29	12	6,19
Secundaria	6	4,76	3	4,41	9	4,64
TOTAL	47	37,30	23	33,82	70	36,08
Demencia cuestionable (DCL)	6	4,76	6	8,82	12	6,19
Otros trastornos psiquiátricos						
Trastornos depresivos	36	28,57	12	17,65	48	24,74
Retraso mental	8	6,35	3	4,41	11	5,67
Trastornos psicóticos	7	5,56	2	2,94	9	4,64
TOTAL	51	40,48	25	36,76	76	39,18

Tabla 4.9 Comparación de las variables sociodemográficas de la población de estudio y las pérdidas en la primera fase (sin Mini-Examen Cognoscitivo)

	Población de estudio (n= 402)		Pérdidas primera fase (n=93)		p
	media	DT	media	DT	
Edad Media	81,53	6,87	82,85	7,42	0,100
	n	%	n	%	p
Intervalos de edad					0,080
65-69	21	5,2	6	6,5	0,638
70-74	51	12,7	6	6,5	0,090
75-79	68	16,9	12	12,9	0,334
80-84	117	29,1	32	34,4	0,315
85-89	106	26,4	20	21,5	0,332
> 89	39	9,7	17	18,3	0,019*
Sexo					0,533
Mujeres	263	65,4	64	68,8	
Hombres	139	34,6	29	31,2	
Nivel Educativo					0,871
Sin estudios	38	9,5	10	10,8	
Estudios Primarios	321	79,9	72	77,4	
Estudios Secundarios o Universitarios	43	10,6	11	11,8	

* diferencias significativas (p< 0,05)

Tabla 4.10 Comparación de las variables clínicas de la población de estudio y las pérdidas en la primera fase (sin Mini-Examen Cognoscitivo)

	Población de estudio (n= 402)		Pérdidas primera fase (n=93)		p
	n	%	n	%	
Enfermedad somática aguda.	51	12,7	17	18,3	0,158
Enfermedad somática crónica.	344	85,6	75	80,6	0,235
Tratamiento somático actual	324	80,6	77	82,8	0,626
Tratamiento psiquiátrico previo	109	27,1	46	49,5	< 0,001*
Trastorno psiquiátrico actual	171	42,5	72	77,4	< 0,001*
Tratamiento psiquiátrico actual	164	40,8	64	68,8	< 0,001*

* diferencias significativas (p< 0,05)

Tabla 4.11 Comparación de las variables sociodemográficas entre el grupo seleccionado en el muestreo y los no incluidos

	Muestra seleccionada (n= 300)		Grupo no seleccionado (n=102)		p
	media	DT	media	DT	
Edad Media	81,11	6,93	82,75	6,55	0,038*
	n	%	n	%	p
Intervalos de edad					0,455
65-69	18	6,0	3	2,9	0,230
70-74	40	13,3	11	10,8	0,504
75-79	53	17,7	15	14,7	0,491
80-84	88	29,3	29	28,4	0,862
85-89	72	24,0	34	33,3	0,065
> 89	29	9,7	10	9,8	0,968
Sexo					0,431
Mujeres	193	64,3	70	68,6	
Hombres	107	35,7	32	31,4	
Nivel Educativo					0,906
Sin estudios	28	9,3	10	9,8	
Estudios Primarios	241	80,3	80	78,4	
Estudios Secundarios o Universitarios	31	10,4	12	11,8	

* diferencias significativas (p< 0,05)

Tabla 4.12 Comparación de las variables clínicas y de resultado de los instrumentos de medición entre el grupo seleccionado en el muestreo y los no incluidos

	Muestra seleccionada (n= 300)		Grupo no seleccionado (n=102)		p
	n	%	n	%	
Enfermedad somática aguda.	35	11,7	16	15,7	0,292
Enfermedad somática crónica.	259	86,3	85	83,3	0,456
Tratamiento somático actual	243	81,0	81	79,4	0,726
Tratamiento psiquiátrico previo	82	27,3	27	26,5	0,866
Trastorno psiquiátrico actual	119	39,7	52	51,0	0,046*
Tratamiento psiquiátrico actual	118	39,3	46	45,1	0,306
	media	DT	media	DT	p
MEC 1ª fase	24,02	6,72	20,78	7,93	< 0,001*
Índice de Barthel 1ª fase	82,25	25,42	79,90	25,96	0,423

* diferencias significativas ($p < 0,05$); MEC: Mini-Examen Cognoscitivo

Tabla 4.13 Comparación de las principales variables sociodemográficas entre la muestra que completó la segunda fase del estudio y los que no pudieron ser evaluados.

	Muestra evaluada en la segunda fase (n= 194)		Pérdidas en la segunda fase (n=106)		p
	media	DT	media	DT	
Edad Media	80,08	6,44	83,00	7,43	0,001*
	n	%	n	%	p
Intervalos de edad					<0,001*
65-69	14	7,2	4	3,8	0,230
70-74	25	12,9	15	14,2	0,758
75-79	41	21,1	12	11,3	0,033*
80-84	68	35,1	20	18,9	0,003*
85-89	37	19,1	35	33,0	0,007*
> 89	9	4,6	20	18,9	<0,001*
Sexo					0,763
Mujeres	126	64,9	67	63,2	
Hombres	68	35,1	39	36,8	
Nivel Educativo					0,733
Sin estudios	20	10,3	8	7,5	
Estudios Primarios	154	79,4	87	82,1	
Estudios Secundarios o Universitarios	20	10,3	11	10,4	

* diferencias significativas (p< 0,05)

Tabla 4.14 Comparación de las variables clínicas y de resultado de los instrumentos de medición entre la muestra que completó la segunda fase del estudio y los que no pudieron ser evaluados.

	Muestra evaluada en la segunda fase (n= 194)		Pérdidas en la segunda fase (n=106)		p
	n	%	n	%	
Enfermedad somática aguda.	23	11,9	12	11,3	0,890
Enfermedad somática crónica.	168	86,6	91	85,8	0,857
Tratamiento somático actual	158	81,4	85	80,2	0,791
Tratamiento psiquiátrico previo	55	28,4	27	25,5	0,593
Trastorno psiquiátrico actual	79	40,7	40	37,7	0,613
Tratamiento psiquiátrico actual	74	38,1	44	41,5	0,568
	media	DT	media	DT	p
MEC 1ª fase	24,94	6,44	22,33	6,92	0,001*
Índice de Barthel 1ª fase	85,31	23,47	76,65	27,89	0,007*

* diferencias significativas ($p < 0,05$); MEC: Mini-Examen Cognoscitivo

Tabla 4.15 Descripción de las causas principales atribuidas de muerte y agrupadas por sistemas, en el grupo de ancianos seleccionados en el muestreo, en los que no se pudo completar la segunda fase.

Causa principal de muerte	n	%
Sistema Cardiovascular y Respiratorio		
Cardiopatía isquémica	6	9,1
Insuficiencia cardiaca congestiva	4	6,1
Insuficiencia/parada cardiorespiratoria	19	28,8
Neumonía / Infección respiratoria	6	9,1
Tromboembolismo pulmonar	1	1,5
Edema agudo de pulmón	1	1,5
Sistema neurológico		
Accidente Cerebrovascular Agudo	11	16,7
Sistema digestivo		
Angiodisplasia de colon	1	1,5
Hemorragia digestiva	1	1,5
Sistema renal		
Insuficiencia renal	3	4,5
Neoplasias		
Utero	1	1,5
Próstata	1	1,5
Vesícula biliar	1	1,5
Hígado	1	1,5
Otras		
Sepsis	4	6,1
Fallo multiorgánico	3	4,5
Suicidio	2	3,1
TOTAL	66	100

Tabla 4.16 Comparación entre la población de estudio que no fue evaluada en la 2ª fase y la muestra en la que se completó la evaluación clínica, en función de las variables sociodemográficas recogidas en el protocolo de la 1ª fase

	Población no evaluada clínicamente (n= 208)		Muestra evaluada clínicamente en la 2ª fase (n=194)		p
	media	DT	media	DT	
Edad Media	82,9	7,0	80,1	6,44	<0,001*
	n	%	n	%	p
Intervalos de edad					<0,001*
65-69	7	3,4	14	7,2	0,131
70-74	26	12,5	25	12,9	1,000
75-79	27	13,0	41	21,1	0,041*
80-84	49	23,6	68	35,1	0,015*
85-89	69	33,2	37	19,1	0,002*
> 89	30	14,4	9	4,6	0,002*
Sexo					0,847
Mujeres	137	65,9	126	64,9	
Hombres	71	34,1	68	35,1	
Estado civil					0,345
Soltero	49	23,6	59	30,4	
Casado	38	18,3	37	19,1	
Viudo	116	55,8	92	47,4	
Otros	5	2,4	6	3,1	
Nivel Educativo					0,838
Sin estudios	18	8,7	20	10,3	
Estudios Primarios	167	80,3	154	79,4	
Estudios Secundarios o Universitarios	23	11,1	20	10,3	

* diferencias significativas (p< 0,05)

Tabla 4.17 Comparación entre la población de estudio que no fue evaluada en la 2ª fase y la muestra en la que se completó la evaluación clínica, en función de las variables clínicas recogidas en el protocolo de la 1ª fase

	Población no evaluada clínicamente (n= 208)		Muestra evaluada clínicamente en la 2ª fase (n=194)		p
	n	%	n	%	
Enfermedad somática aguda.	28	13,5	23	11,9	0,629
Enfermedad somática crónica.	176	84,6	168	86,6	0,572
Tratamiento somático actual	166	79,8	158	81,4	0,679
Tratamiento psiquiátrico previo	54	26,0	55	28,4	0,590
Trastorno psiquiátrico actual	92	44,2	79	40,7	0,477
Tratamiento psiquiátrico actual	90	43,3	74	38,1	0,296
	media	DT	media	DT	p
MEC 1ª fase	21,57	7,46	24,94	6,44	<0,001*
Escala de Blessed	4,57	4,80	3,08	3,67	<0,001*
Índice de Barthel 1ª fase	78,25	26,94	85,31	23,48	0,005*

* diferencias significativas (p< 0,05); MEC: Mini-Examen Cognoscitivo

Tabla 4.18 Estimación de la prevalencia de demencia según grupos de edad, nivel educativo y sexo; con corrección para falsos negativos y pérdidas en la segunda fase del estudio. Comparación de distintos métodos de estimación explicados en el texto.

	Alteración Cognitiva 2ª FASE				Estimación de casos según Alteración Cognitiva 1ª FASE*				Prevalencia de demencia en la población de estudio según distintos estimadores**						
	Presente (n = 131) Sin demencia		Ausente (n = 63) Sin demencia		Presente (n = 185) Sin demencia		Ausente (n = 217) Sin demencia		Prevalencia estimada para FN	Pmt	Pvt	Puadj	Pwtadj	Prt	
Edad (años)															
65-69	6	2	3	0	6,75	2,25	12,00	0,00	10,71%	10,71%	33,58%	10,71%	20,63%	6,03%	
70-74	8	4	5	1	10,67	5,33	29,17	5,83	10,46%	21,90%	35,55%	21,90%	39,13%	36,43%	
75-79	6	14	9	0	7,20	16,80	44,00	0,00	24,71%	24,71%	29,34%	24,71%	36,36%	32,30%	
80-84	25	15	23	3	36,25	21,75	52,19	6,81	18,59%	24,41%	36,73%	24,41%	42,83%	39,26%	
85-89	15	19	13	1	22,94	29,06	50,14	3,86	27,41%	31,05%	43,60%	31,05%	45,63%	44,56%	
>=90	6	11	5	0	9,18	16,82	13,00	0,00	43,14%	43,14%	66,47%	43,14%	65,04%	62,78%	
Total	66	65	58	5	92,98	92,02	200,50	16,50	22,89%	27,12%	36,53%	27,12%	40,58%	37,47%	
Nivel Educativo															
Sin estudios	11	7	1	1	17,11	10,89	5,00	5,00	28,65%	41,81%	43,44%	35,33%	41,81%	65,04%	45,53%
Estudios primarios	52	53	46	3	71,81	73,19	165,22	10,78	22,80%	26,16%	45,19%	38,22%	26,16%	72,52%	43,80%
Estudios Secundarios	3	5	11	1	4,50	7,50	28,42	2,58	17,44%	23,45%	32,71%	37,11%	23,45%	54,00%	33,77%
Total	66	65	58	5	93,42	91,58	198,64	18,36							
Sexo															
Varones	16	19	29	4	20,57	24,43	82,61	11,39	17,57%	25,77%	46,11%	37,51%	25,77%	69,03%	41,57%
Mujeres	50	46	29	1	72,92	67,08	118,90	4,10	25,51%	27,07%	42,91%	38,00%	27,07%	70,48%	44,30%
Total	66	65	58	5	93,49	91,51	201,51	15,49							

* Se incluyen decimales al tratarse de un cálculo estimado. De otro modo los resultados de la prevalencia estimada podrían no coincidir.

** Estimación de la prevalencia de demencia: a) sin tener en cuenta la no respuesta en la segunda fase: prevalencia estimada; prevalencia con corrección para falsos negativos; Pwt: estimador ponderado; Pmt: estimador de tipo modelado; b) teniendo en cuenta la no respuesta en la segunda fase: Puadj: estimador ponderado no ajustado; Pwtadj: estimador ponderado y ajustado; Prt: estimador de tipo "regresión" (ver texto).

Tabla 4.19 Estimación de las prevalencias de demencia y de Enfermedad de Alzheimer corregidas para falsos negativos, por grupos de edad, nivel educativo y sexo.

	DEMENCIA DE TODOS LOS TIPOS			DEMENCIA DE ALZHEIMER		
	Prevalencia	EE (P)	IC 95%	Prevalencia	EE (P)	IC 95%
Edad (años)						
65-69	10,71%	0,0656	0%-23,57%	4,76%	0,0449	0%-13,56%
70-74	21,90%	0,0428	13,50%-30,29%	11,55%	0,0169	8,23%-14,87%
75-79	24,71%	0,0362	17,62%-31,79%	8,82%	0,0312	2,71%-14,94%
80-84	24,41%	0,0380	16,96%-31,86%	10,91%	0,0277	5,48%-16,34%
85-89	31,05%	0,0418	22,86%-39,25%	21,58%	0,0487	12,04%-31,13%
>=90	43,14%	0,0773	27,99%-58,28%	37,04%	0,1104	15,39%-58,68%
Nivel Educativo						
Sin estudios	41,81%	0,0858	25,00%-58,63%	37,72%	0,0827	21,50%-53,93%
Estudios primarios	26,16%	0,0221	21,83%-30,48%	10,32%	0,0185	6,70%-13,95%
Estudios Secundarios	23,45%	0,0479	14,06%-32,84%	12,98%	0,0427	4,61%-21,36%
Sexo						
Varones	25,77%	0,0274	20,40%-31,14%	8,52%	0,0219	4,23%-12,81%
Mujeres	27,07%	0,0271	21,75%-32,39%	15,42%	0,0238	10,75%-20,09%
Total	27,12%	0,0201	23,17%-31,06%	12,96%	0,0173	9,57%-16,34%

EE (P): error estándar de la prevalencia

Tabla 4.20.1 Análisis univariado de factores relacionados con la presencia de demencia en la segunda fase (n = 194).

	Grupo con demencia (n = 70)	Grupo sin demencia (n = 124)	Estadístico	p
	media	media	t	
Edad	83,1	81,3	-1,824	0,070
Puntuación escala GDS	12,97	10,93	-2,377	0,019
Puntuación escala Zung-Conde	43,0	40,7	-1,609	0,109
	%	%	χ^2	
Grupos de edad (10 años)			5,167	0,075
65-74 años	10,0%	16,9%		
75-84 años	42,9%	51,6%		
> 84 años	47,1%	31,5%		
Sexo			0,105	0,745
Varón	32,9%	36,3%		
Mujer	67,1%	63,7%		
Nivel educativo			1,812	0,404
Analfabeto	12,9%	8,9%		
Primarios	84,3%	84,7%		
Secundarios/universitarios	2,9%	6,5%		
Enfermedad somática aguda	10,0%	9,7%	0	1
Enfermedad somática crónica	90,0%	83,1%	1,226	0,268
Cardiovascular	58,6%	53,2%	0,323	0,570
Respiratoria	14,3%	14,5%	0	1
Digestiva	24,3%	30,6%	0,605	0,437
Endocrina	24,3%	28,2%	0,182	0,670
Neurológica	44,3%	25,0%	6,792	0,009
Hematológica	10,0%	4,8%	1,170	0,279
Reumatológica	28,6%	41,1%	2,524	0,112
Traumatológica	17,1%	9,7%	1,663	0,197
Oftalmológica	24,3%	35,5%	2,109	0,146
ORL	11,4%	14,5%	0,150	0,699
Depresión en la GDS			3,088	0,214
No depresión (GDS 0-10)	45,7%	55,6%		
Moderada (GDS 11-14)	12,9%	15,3%		
Severa (GDS 15-30)	41,4%	29,0%		
Depresión en Zung-Conde (pc 47)	40,0%	26,6%	3,125	0,077

Tabla 4.20.2 Análisis univariado de factores relacionados con la presencia de demencia en la segunda fase. Parámetros analíticos.

	Grupo con demencia	Grupo sin demencia -	Estadístico	p
Variables continuas	media	media	t	
Glucemia (n = 191)	101,6	106,7	1,013	0,312
Proteínas totales (n = 190)	6,7	6,9	2,081	0,039
Albúmina (n = 185)	3,7	3,9	2,109	0,038
TSH (n = 190)	1,93	1,76	-0,809	0,420
Vitamina B ₁₂ (n = 191)	530,5	688,1	1,356	0,177
Acido fólico (n = 191)	5,33	5,66	1,064	0,289
Hemoglobina (n = 192)	14,1	13,7	0,677	0,499
Hematocrito (n = 192)	41,8	42,9	-1,023	0,307
Variables categóricas	%	%	χ²	
Hiperglucemia >120 mg/dl	18,8%	22,1%	0,124	0,725
Hipoproteinemia	14,5%	5,0%	4,017	0,045
Hipoalbuminemia	42,6%	19,7%	10,138	0,001
Elevación de TSH	4,4%	2,5%	-	-
Disminución de B ₁₂ (<223 pg/ml) ^a	10,1%	4,1%	1,806	0,179
Disminución de B ₁₂ (<179 pg/ml) ^b	7,2%	1,6%	2,497	0,101
Disminución de ácido fólico	11,6%	3,3%	3,860	0,031
Disminución de B ₁₂ ^a o fólico	21,7%	7,4%	7,019	0,008
Disminución de B ₁₂ ^b o fólico	18,8%	4,9%	8,046	0,005
Posible síndrome anémico	44,3%	37,7%	0,551	0,458

Tabla 4.21.1 Análisis univariado de factores relacionados con la presencia de demencia de tipo Alzheimer (EA) en la segunda fase (n = 158).

	Grupo con EA (n = 34)	Grupo sin demencia (n = 124)	Estadístico	p
	Media	Media	t	
Edad	85,1	81,3	2,978	0,003
Puntuación escala GDS	11,2	10,6	0,517	0,606
Puntuación escala Zung-Conde	41,9	40,7	0,622	0,535
	%	%	χ^2	
Grupos de edad (10 años)			12,450	0,002
65-74 años	8,8%	16,9%		
75-84 años	26,5%	51,6%		
> 84 años	64,7%	31,5%		
Sexo			1,419	0,234
Varón	23,5%	36,3%		
Mujer	76,5%	63,7%		
Nivel educativo			-	-
Analfabeto	14,7%	8,9%		
Primarios	79,4%	84,7%		
Secundarios/universitarios	5,9%	6,5%		
Enfermedad somática aguda	14,7%	9,7%	0,277	0,599
Enfermedad somática crónica	85,3%	83,1%	0,002	0,960
Cardiovascular	52,9%	53,2%	0	1
Respiratoria	5,9%	14,5%	1,103	0,294
Digestiva	23,5%	30,6%	0,355	0,551
Endocrina	23,5%	28,2%	0,107	0,743
Neurológica	23,5%	25,0%	0	1
Hematológica	5,9%	4,8%	-	-
Reumatológica	35,3%	41,1%	0,175	0,676
Traumatológica	23,5%	9,7%	3,463	0,063
Oftalmológica	26,5%	35,5%	0,610	0,435
ORL	5,9%	14,5%	1,103	0,294
Depresión en la GDS			0,331	0,847
No depresión (GDS 0-10)	55,9%	55,6%		
Moderada (GDS 11-14)	11,8%	15,3%		
Severa (GDS 15-30)	32,4%	29,0%		
Depresión en Zung-Conde (pc 47)	32,4%	26,6%	0,159	0,656

Tabla 4.21.2 Análisis univariado de factores relacionados con la presencia de demencia de tipo Alzheimer (EA) en la segunda fase. Parámetros analíticos.

	Grupo con EA	Grupo sin demencia	Estadístico	p
Variables continuas	Media	Media	t	
Glucemia (n = 157)	100,4	106,7	-0,925	0,356
Proteínas totales (n = 156)	6,65	6,89	-1,633	0,105
Albumina (n = 149)	3,66	3,86	-2,817	0,006
TSH (n = 155)	2,03	1,76	1,052	0,295
Vitamina B ₁₂ (n = 155)	428,3	688,1	-1,574	0,117
Acido fólico (n = 191)	5,38	5,66	-0,682	0,496
Hemoglobina (n = 156)	13,5	13,7	-0,656	0,513
Hematocrito (n = 156)	41,7	42,9	-1,061	0,290
Variables categóricas	%	%	χ²	
Hiperglucemia >120 mg/dl	18,2%	22,1%	0,064	0,801
Hipoproteinemia	6,1%	5,0%	-	-
Hipoalbuminemia	46,9%	19,7%	8,417	0,004
Elevación de TSH	3,0%	2,5%	-	-
Disminución de B ₁₂ (<223 pg/ml) ^a	18,2%	4,1%	5,824	0,013
Disminución de B ₁₂ (<179 pg/ml) ^b	15,2%	1,6%	8,087	0,005
Disminución de ácido fólico	6,1%	3,3%	-	-
Disminución de B ₁₂ ^a o fólico	24,2%	7,4%	5,937	0,015
Disminución de B ₁₂ ^b o fólico	21,2%	4,9%	6,980	0,007
Posible síndrome anémico	47,1%	37,7%	0,620	0,431

Tabla 4.22 Hipoalbuminemia, demencia y Enfermedad de Alzheimer. Resultados del modelo de regresión logística.

Variables	β	Significación	Exp (β)	IC 95%	
				Límite inferior	Límite superior
Demencia e hipoalbuminemia (n = 185)					
Hipoalbuminemia (sí/no)	1,0601	0,002	3,04	1,57	5,89
Enfermedad de Alzheimer e hipoalbuminemia (n = 149)					
Hipoalbuminemia (sí/no)	1,2823	0,0025	3,61	1,57	8,27

Tabla 4.23 Disminución de vitamina B₁₂, ácido fólico, y demencia . Resultados de los modelos de regresión logística.

Variables	β	Significación	Exp (β)	IC 95%	
				Límite inferior	Límite superior
Demencia e hipovitaminosis B ₁₂ (n = 185): punto de corte 223 pg/ml ^a					
Hipovitaminosis B ₁₂ si/no	0,5472	0,40	1,73	0,48	6,16
Edad según mediana (83 años)	0,6361	0,053	1,89	0,99	3,60
Hipoalbuminemia si/no	0,5472	0,002	2,86	1,45	5,60
Demencia e hipovitaminosis B ₁₂ (n = 185): punto de corte 179 pg/ml ^b					
Hipovitaminosis B ₁₂ si/no	1,2163	0,17	3,37	0,59	19,36
Edad según mediana (83 años)	0,6352	0,05	1,89	1	3,56
Hipoalbuminemia si/no	1,0512	0,002	2,86	1,45	5,63
Demencia y disminución de ácido fólico(n = 185): punto de corte 3,1 ng/ml					
Disminución de ácido fólico si/no	1,0386	0,12	2,83	0,78	10,29
Edad según mediana (83 años)	0,6574	0,04	1,93	1,03	3,63
Hipoalbuminemia si/no	1,0112	0,004	2,75	1,39	5,42
Demencia y disminución de ácido fólico o vitamina B ₁₂ ^a (n = 185)					
Disminución de ácido fólico o vitamina B ₁₂ ^a si/no	0,8822	0,07	2,42	0,94	6,23
Edad según mediana (83 años)	0,5571	0,09	1,75	0,91	3,34
Hipoalbuminemia si/no	0,9993	0,004	2,72	1,37	5,37
Demencia y disminución de ácido fólico o vitamina B ₁₂ ^b (n = 191)					
Disminución de ácido fólico o vitamina B ₁₂ ^b si/no	1,1798	0,03	3,25	1,12	9,46
Edad según mediana (83 años)	0,5846	0,07	1,79	0,45	3,41
Hipoalbuminemia si/no	0,9942	0,004	2,70	1,36	5,36

Tabla 4.24 Disminución de vitamina B₁₂ ácido fólico y Enfermedad de Alzheimer (EA). Resultados de los modelos de regresión logística.

Variables	β	Significación	Exp (β)	IC 95%	
				Límite inferior	Límite superior
EA e hipovitaminosis B ₁₂ (n = 149): punto de corte 223 pg/ml ^a					
Hipovitaminosis B ₁₂ si/no	1,1224	0,11	3,07	0,77	12,19
Edad según mediana (83 años)	1,2253	0,008	3,41	1,37	8,46
Hipoalbuminemia si/no	1,2503	0,005	3,49	1,44	8,45
EA e hipovitaminosis B ₁₂ (n = 149): punto de corte 179 pg/ml ^b					
Hipovitaminosis B ₁₂ si/no	1,9641	0,04	7,13	1,14	44,71
Edad según mediana (83 años)	1,2472	0,007	3,48	1,52	8,55
Hipoalbuminemia si/no	1,2400	0,007	3,46	1,41	8,46
EA y disminución de ácido fólico (n = 149): punto de corte 3,1 ng/ml					
Disminución de ácido fólico si/no	0,2557	0,80	1,29	0,18	9,06
Edad según mediana (83 años)	1,3804	0,002	3,98	1,64	9,64
Hipoalbuminemia si/no	1,2556	0,005	3,51	1,47	8,40
EA y disminución de ácido fólico o vitamina B ₁₂ ^a (n = 149)					
Disminución de ácido fólico o vitamina B ₁₂ ^a si/no	0,9138	0,12	2,49	0,78	7,99
Edad según mediana (83 años)	1,2195	0,009	3,39	1,36	8,42
Hipoalbuminemia si/no	1,2339	0,006	3,43	1,42	8,31
EA y disminución de ácido fólico o vitamina B ₁₂ ^b (n = 149)					
Disminución de ácido fólico o vitamina B ₁₂ ^b si/no	1,2644	0,06	3,54	0,96	12,99
Edad según mediana (83 años)	1,2418	0,007	3,46	1,41	8,50
Hipoalbuminemia si/no	1,2207	0,007	3,39	1,39	8,26

Tabla 4.25 Depresión psicométrica y demencia. Resultados de los modelos de regresión logística (n = 194).

Variables	β	Significación	Exp (β)	IC 95%	
				Límite inferior	Límite superior
Depresión moderada-severa en la escala GDS (punto de corte 10/11)					
Demencia si/no	0,5481	0,0799	1,73	0,94	3,19
Edad según mediana (83 años)	-0,7818	0,0096	0,46	0,25	0,83
Depresión severa en la escala GDS (punto de corte 14/15)					
Demencia si/no	0,6201	0,053	1,86	0,99	3,48
Edad según mediana (83 años)	-0,4015	0,204	0,67	0,36	1,24
Depresión en la escala de Zung-Conde (punto de corte 46/47)					
Demencia si/no	0,6893	0,034	1,99	1,05	3,77
Edad según mediana (83 años)	-0,4397	0,173	0,64	0,34	1,21

Tabla 4.26.1 Depresión psicométrica y Enfermedad de Alzheimer . Resultados de los modelos de regresión logística (n = 158).

Variables	β	Significación	Exp (β)	IC 95%	
				Límite inferior	Límite superior
Depresión moderada-severa en la escala GDS (punto de corte 10/11)					
Demencia tipo Alzheimer si/no	-0,0735	0,866	0,93	0,40	2,18
Edad según mediana (83 años)	-0,4779	0,187	0,62	0,30	1,26
Estudios primarios / analfabeto	-1,9323	0,005	0,14	0,04	0,56
Estudios superiores / analfabeto	-1,1160	0,228	0,33	0,05	2,01
Sexo mujer / varón	0,8147	0,031	2,26	1,08	4,73
Depresión severa en la escala GDS (punto de corte 14/15)					
Demencia tipo Alzheimer si/no	0,0422	0,921	1,04	0,45	2,40
Sexo mujer / varón	1,0157	0,016	2,76	1,21	6,29
Depresión en la escala de Zung-Conde (punto de corte 46/47)					
Demencia tipo Alzheimer si/no	0,4087	0,351	1,50	0,64	3,55
Edad según mediana (83 años)	-0,4228	0,260	0,66	0,31	1,37

Tabla 4.26.2 Depresión psicométrica y Demencia vascular+demencia mixta . Resultados de los modelos de regresión logística (n = 151).

Variables	β	Significación	Exp (β)	IC 95%	
				Límite inferior	Límite superior
Depresión moderada-severa en la escala GDS (punto de corte 10/11)					
Demencia vascular o mixta si/no	0,9603	0,037	2,61	1,06	6,45
Estudios primarios / analfabeto	-1,6344	0,018	0,20	0,05	0,75
Estudios superiores / analfabeto	0,1167	0,913	1,12	0,14	9,12
Sexo mujer / varón	0,8682	0,019	2,38	1,15	4,92
Depresión severa en la escala GDS (punto de corte 14/15)					
Demencia vascular o mixta si/no	1,2262	0,007	3,41	1,39	8,36
Estudios primarios / analfabeto	-0,1940	0,750	0,82	0,25	2,72
Estudios superiores / analfabeto	1,5740	0,101	4,83	0,73	31,70
Sexo mujer / varón	0,9865	0,015	2,68	1,21	5,95
Depresión en la escala de Zung-Conde (punto de corte 46/47)					
Demencia vascular o mixta si/no	0,7341	0,106	2,08	0,86	5,07
Sexo mujer / varón	0,8730	0,031	2,39	1,08	5,30

Tabla 4.27 Consistencia interna del MEC aplicado en la población de estudio de la primera fase (n = 402)

Ítems del MEC	Puntuación media si se elimina el ítem	Varianza si se elimina el ítem	Correlación ítem-total corregida	α si el ítem es eliminado
Orientación temporal	19,6169	35,9177	,6278	,6816
Orientación espacial	18,9925	40,0872	,5622	,6958
Fijación	20,6542	46,2816	,2973	,7308
Cálculo	20,6294	33,5306	,5063	,7202
Dígitos inversa	21,6393	41,9020	,4384	,7140
Memoria evocación	22,4204	45,9600	,2716	,7344
Nominación	21,3582	49,9212	,2105	,7385
Repetición frase	22,2811	50,0579	,3543	,7365
Semejanzas	21,8682	45,9851	,4193	,7203
Orden tres pasos	20,6119	48,2031	,1986	,7396
Lectura	22,5348	48,2843	,4570	,7268
Escritura	22,8408	48,1691	,4670	,7261
Dibujo	22,9403	48,6648	,4339	,7289

Tabla 4.28 Consistencia interna del MEC aplicado en la muestra de evaluación clínica (n = 194)

Ítems del MEC	Puntuación media si se elimina el ítem	Varianza si se elimina el ítem	Correlación ítem-total corregida	α si el ítem es eliminado
Orientación temporal	17,4794	31,2353	,5791	,6930
Orientación espacial	17,1701	32,6911	,6936	,6734
Fijación	17,6392	43,4650	,2731	,7356
Cálculo	18,4639	29,8251	,4989	,7220
Dígitos inversa	19,1804	37,1124	,4076	,7194
Memoria evocación	19,9485	40,8056	,2892	,7323
Nominación	18,6134	44,2176	,3133	,7378
Repetición frase	19,6237	44,4535	,2731	,7394
Semejanzas	19,3351	39,4675	,4951	,7129
Orden tres pasos	18,3918	42,3535	,1829	,7426
Lectura	20,0876	41,8731	,5106	,7226
Escritura	20,3299	43,1134	,3881	,7313
Dibujo	20,4175	43,4983	,3956	,7331

Tabla 4.29 Fiabilidad interobservador del Mini-Examen Cognoscitivo (n = 80)

Items	Psicólogo Media (DT)	Psiquiatra Media (DT)	Fiabilidad interobservador**	p***
Orientación en tiempo	3,30 (1,7)	3,63 (1,6)*	0,86 (0,77-0,91)	< 0,001
Orientación en espacio	3,56 (1,2)	4,24 (1,1)*	0,69 (0,15-0,87)	< 0,001
Fijación	2,93 (0,5)	2,94 (0,3)	0,89 (0,83-0,93)	< 0,001
Cálculo	2,33 (2,1)	2,58 (1,8)*	0,92 (0,87-0,95)	< 0,001
Concentración	1,59 (1,4)	2,15 (1,0)*	0,77 (0,32-0,90)	< 0,001
Memoria	0,58 (1,0)	0,81 (0,9)*	0,64 (0,48-0,76)	< 0,001
Nominación	1,99 (0,1)	1,99 (0,1)	1	< 0,001
Repetición frase	0,98 (0,2)	0,96 (0,2)	0,75 (0,65-0,84)	< 0,001
Semejanzas	1,30 (0,8)	1,56 (0,6)*	0,60 (0,40-0,73)	< 0,001
Orden tres pasos	2,22 (0,9)	2,56 (0,9)*	0,68 (0,46-0,81)	< 0,001
Lectura	0,55 (0,5)	0,96 (0,2)*	0,27 (0,08-0,46)	0,16
Escritura	0,26 (0,4)	0,38 (0,5)*	0,71(0,51-0,90)	< 0,001
Dibujo	0,2 (0,4)	0,3 (0,5)*	0,70 (0,48-0,92)	< 0,001

* diferencias significativas entre ambas puntuaciones medias.

** en el caso de los ítems dicotómicos se calcula el índice kappa, en el resto el coeficiente de correlación intraclase.

*** corresponde a la significación del estadístico de fiabilidad.

Tabla 4.30 Valores predictivos del MEC-35 y MEC-30 respecto al diagnóstico de demencia probable.

Punto de corte	S (%)	E (%)	VPP (%)	VPN (%)	%FP	%FN	% MC	% BC	CP+	CP-
MEC-35										
18/19	67,1	81,5	67,1	81,5	32,9	18,5	23,8	76,2	3,63	0,40
19/20	72,9	76,6	63,8	83,3	36,2	16,7	24,7	75,3	3,12	0,35
20/21	81,4	72,6	62,6	87,4	37,4	12,6	24,2	75,8	2,97	0,26
21/22	90,0	67,7	61,2	92,3	38,8	7,7	24,2	75,8	2,79	0,15
22/23	92,9	56,5	54,6	93,3	45,4	6,7	30,4	69,6	2,14	0,13
23/24	92,9	46,8	49,6	92,1	50,4	7,9	36,6	63,4	1,75	0,15
24/25	95,7	41,1	47,9	94,4	52,1	5,6	39,1	60,9	1,62	0,10
25/26	98,6	37,9	47,3	97,9	52,7	2,1	40,2	59,8	1,59	0,04
26/27	98,6	30,6	44,5	97,4	55,5	2,6	44,8	55,2	1,42	0,05
27/28	100,0	25,8	43,2	100,0	56,8	0	47,4	52,6	1,35	0
MEC-30										
15/16	64,3	85,5	71,4	80,9	28,6	19,1	22,2	77,8	4,43	0,42
16/17	72,9	80,6	68,0	84,0	32	16	22,2	77,8	3,76	0,34
17/18	80,0	71,8	61,5	86,4	38,5	13,6	25,2	74,8	2,84	0,28
18/19	87,1	66,1	59,2	90,1	40,8	9,9	26,2	73,8	2,57	0,20
19/20	91,4	61,3	57,1	92,7	42,9	7,3	27,8	72,2	2,36	0,14
20/21	94,3	49,2	51,2	93,8	48,8	6,2	34,6	65,4	1,86	0,12
21/22	95,7	38,7	46,9	94,1	53,1	5,9	40,7	59,3	1,56	0,11
22/23	95,7	31,5	44,1	92,9	55,9	7,1	45,3	54,7	1,40	0,14
23/24	98,6	27,4	43,4	97,1	56,6	2,9	46,9	53,1	1,36	0,05
24/25	100,0	21,0	41,7	100,0	58,3	0	50,5	49,5	1,27	0

S : sensibilidad; E: especificidad; VPP: valor predictivo de resultado positivo; VPN: valor predictivo de resultado negativo; FP: falsos positivos; FN: falsos negativos; MC: mal clasificados; BC: bien clasificados (eficiencia); CP+ cociente de probabilidad positivo; CP-: cociente de probabilidad negativo.

Tabla 4.31.1 Descripción de los falsos positivos del MEC-35 tomando el punto de corte tradicional de 23/24

Residencia	DATOS SOCIODEMOGRÁFICOS*			TESTS / ESCALAS DE EVALUACIÓN**			EVALUACIÓN PSIQUIÁTRICA / ANTECEDENTES SOMÁTICOS / IMPRESIÓN CLÍNICA GLOBAL ***		OBSERVACIONES		
	Edad	Sexo	Nivel educativo	MEC-35	GDS	Zung- Conde	Blessed	Barthel		Diagnóstico psiquiátrico	Enfermedad somática
IMERSO											
1	90	V	Primarios	20	3	30	0	100	-	CV, OFT, ORL	2
2	92	M	Primarios	18	0	28	0	100	-	CV, END, OFT, ORL	3
3	89	V	Primarios	23	7	29	0	100	-	CV, END, NRL, REU, OFT	2
4	88	M	Primarios	21	15	50	8,5	80	-	REU, GINE	3
5	78	V	Primarios	15	4	28	0	100	-	CV, END, HEM, REU,	4
6	83	M	Primarios	19	9	34	0	100	-	CV, DIG, END, REN, REU, OFT	3
7	69	M	Analfabeto	19	11	44	0	100	-	DIG, END, REU, GINE, OFT	3
8	84	M	Analfabeto	18	18	52	0	100	-	CV, REU, DERM	3
9	77	M	Primarios	23	23	51	0	100	-	DIG, OFT	3
10	75	M	Primarios	16	5	27	0	85	T. Depresivo	NRL, REU, OFT	3
11	83	M	Primarios	22	9	45	0,5	85	-	CV, REU, OFT	4
12	84	M	Primarios	22	4	35	0	100	-	CV, DIG, END, REU, OFT	4
13	84	M	Primarios	21	8	34	0	100	-	END, REU, OFT	3
14	81	M	Primarios	23	17	45	0	100	-	CV, NRL, REU, OFT	4
15	88	M	Primarios	22	9	42	0	100	-	CV, END, REU, OFT, ORL	3
16	88	M	Primarios	19	15	39	0,5	95	-	CV, END, REU, OFT	3
17	86	M	Primarios	23	9	41	0	100	-	CV, REU, OFT	4
18	92	V	Primarios	22	5	25	0	100	-	CV, END, DERM, OFT	4
19	94	V	Primarios	13	21	56	13,5	10	T. Depresivo	DIG, NRL, URO, OFT	4
20	99	M	Primarios	20	4	36	0,5	95	-	CV, REU, OFT	4

* V: varón; M: mujer

** Puntuaciones totales: MEC-35: Mini-Examen Cognoscitivo; GDS: Escala de Depresión Geriátrica; Zung-Conde: Escala de depresión de Zung-Conde; Blessed: Escala de demencia de Blessed; Barthel: Índice de Barthel.

*** Aparatos o sistemas: CV: cardiovascular; RES: respiratorio; DIG: digestivo; END: endocrino; NRL: neurológico; HEM: hematológico; REN: renal; REU: reumatológico; GINE: ginecológico; URO: urológico; TRM: traumatológico; OFT: oftalmológico; ORL: otorrinolaringológico; NEO: neoplasia; INFEC: infeccioso.

Tabla 4.31.2 Descripción de los falsos positivos del MEC-35 tomando el punto de corte tradicional de 23/24

Residencia	SOCIODEMOGRÁFICOS*			TESTS / ESCALAS DE EVALUACIÓN**					EVALUACIÓN PSIQUIÁTRICA / ANTECEDENTES SOMÁTICOS / IMPRESIÓN CLÍNICA GLOBAL ***			OBSERVACIONES
	Edad	Sexo	Nivel educativo	MEC-35	GDS	Zung-Conde	Blessed	Barthel	Diagnóstico psiquiátrico	Enfermedad somática	ICG global	
TORO												
21	81	M	Primarios	13	10	38	3,5	85	T. Psicótico	DIG	4	Extrapiramidalismo farmacol. Enfermedad somática aguda
22	69	V	Analfabeto	13	14	54	6	80	Retraso mental	CV, RESP, DIG	4	Enfermedad somática aguda
23	68	V	Analfabeto	9	13	28	2	60	-	END, NRL	5	
24	69	M	Analfabeto	8	14	40	1	95	-		5	
25	71	M	Analfabeto	16	5	31	1	100	Retraso mental		4	
26	81	V	Analfabeto	14	19	51	6	10	Retraso mental	CV, RESP, DIG, END, REU, DERM, UIRO, TRM	6	Enfermedad somática grave
27	80	M	Analfabeto	8	17	56	4	100	Retraso mental		4	Extrapiramidalismo farmacol.
28	81	M	Analfabeto	7	16	43	5	85	Retraso mental		4	
29	86	M	Analfabeto	15	13	36	5	65	Retraso mental	CV, NRL	4	
30	81	M	Primarios	17	13	45	3	75	Retraso mental	CV, RESP, END, OFT, ORL	5	Dificultades sensoriales graves
31	86	M	Primarios	19	12	38	6,5	75	Retraso mental	TRM	4	Extrapiramidalismo farmacol.
32	84	M	Primarios	22	1	33	0	100	-	DIG, TRM, INFEC	3	
VILLARALBO												
33	74	M	Primarios	23	16	38	6,5	80	-	CV, DIG, REU	3	
34	85	M	Primarios	18	8	32	1,5	100	-	CV, END, NRL, GINE	4	
35	83	M	Analfabeto	22	8	38	1	95	-	DIG, REU, GINE	2	
36	87	M	Primarios	17	10	46	5	85	-	CV, RESP, DIG, OFT, ORL	2	Dificultades sensoriales graves
37	68	M	Primarios	15	13	44	6	95	Retraso mental	CV, NRL	2	
38	81	M	Primarios	23	19	44	0,5	100	T. Depresivo	CV, DIG,	3	
39	85	M	Primarios	13	17	54	10,5	25	T. Depresivo	CV, DIG, NRL, ORL, INFEC	3	
S. GREGORIO												
40	74	M	Primarios	21	21	62	1,5	100	T. psicótico	CV, END	5	
41	72	M	Primarios	20	10	47	6	20	-	REU	5	Enfermedad somática grave
42	88	M	Primarios	21	15	59	0	85	DCL	CV, REU, OFT	4	
43	85	M	Primarios	19	9	43	0,5	90	DCL	CV, DIG, REU, DERM, NEO	4	Enfermedad somática grave

Tabla 4.31.3 Descripción de los falsos positivos del MEC-35 tomando el punto de corte tradicional de 23/24

Residencia	DATOS SOCIODEMOGRÁFICOS*		TESTS / ESCALAS DE EVALUACIÓN**				EVALUACIÓN PSIQUIÁTRICA / ANTECEDENTES SOMÁTICOS / IMPRESIÓN CLÍNICA GLOBAL ***		OBSERVACIONES			
	Edad	Sexo	Nivel educativo	MEC-35	GDS	Zung-Conde	Blessed	Barthel		Diagnóstico psiquiátrico	Enfermedad somática	ICG global
BENAVENTE												
44	80	M	Primarios	15	19	51	1	100	T. Depresivo	RESP, REU, ORL	2	Dificultades sensoriales graves
45	82	M	Primarios	16	22	57	5	20	T. Depresivo, DCL	NRL, REU	6	Artritis reumatoide grave
46	80	M	Secund./Univers.	23	11	39	5	35	T. Depresivo	CV, DIG, REU, TRM, OFT	5	
47	82	M	Primarios	23	18	54	2	90	T. Depresivo	CV, OFT	4	
48	86	M	Primarios	23	10	51	5	85	DCL	REU, GINE		
49	80	M	Primarios	15	21	50	4,5	95	T. Depresivo	CV, NRL, TRM	4	Enfermedad somática aguda
MORALEJA												
50	85	M	Primarios	22	19	52	3	90	T. Depresivo		2	
51	67	M	Primarios	21	15	39	3	100	T. Psicótico	DIG	4	Antipsicóticos y anticolinérgicos
52	75	M	Primarios	22	7	35	2	90	DCL	END, NRL	2	Dificultades sensoriales graves
53	82	M	Primarios	22	19	52	1	100	T. Depresivo	NRL	3	
54	84	M	Primarios	20	5	44	3,5	95	DCL	NRL, REU	2	
55	73	M	Primarios	23	7	35	0,5	35	-	RES, END	1	
56	75	V	Primarios	23	5	30	0	100	-	RES	1	
57	78	M	Primarios	21	14	47	0	100	T. Depresivo	DIG, OFT, ORL	3	Dificultades sensoriales graves
58	84	M	Primarios	19	19	60	6	25	T. Depresivo	END, DERM	4	Enfermedad somática aguda
VILLARDE CIERVOS												
59	74	V	Primarios	22	3	41	0	95	T. Depresivo	URO, TRM, INFEC	3	
60	73	M	Primarios	16	23	65	4	100	T. Depresivo	REU	3	
61	84	V	Primarios	23	7	37	0	100	DCL	DIG, URO	3	Enfermedad somática aguda
62	80	V	Primarios	22	5	31	0	100	DCL	URO	2	
63	86	V	Primarios	20	3	36	0,5	100	DCL	NRL	5	
64	82	M	Primarios	22	15	50	0	100	-	CV, GINE	2	Enfermedad somática aguda
65	70	V	Primarios	22	10	46	0	100	-	NRL	3	Enfermedad somática aguda
66	91	V	Primarios	22	16	50	0	100	T. Depresivo	URO	4	Enfermedad somática aguda

Tabla 4.32.1 Posibles variables asociadas con los resultados falsos positivos en el MEC-35, utilizando el punto de corte tradicional (23/24)

Variables	Falsos positivos (n = 66)	Verdaderos negativos (n = 58)	Valor del test	p
Edad media	81,2	81,6	t = -0,341	0,734
ICG global medio	3,45	3,50	t = -0,252	0,802
Puntuación media en la GDS	11,8	9,2	t = 2,519	0,013
Puntuación media en la Zung-Conde	42,8	38,4	t = 2,638	0,009
Puntuación media en el Blessed	2,3	1,4	t = 1,737	0,085
Puntuación media en el Barthel	85,0	92,1	t = -1,775	0,078
Grupos de edad			$\chi^2 = 2,10$	0,835
65-69	9,1%	7,3%		
70-74	12,1%	10,5%		
75-79	9,1%	12,1%		
80-84	37,9%	38,7%		
85-89	22,7%	22,6%		
>= 90	9,1%	8,9%		
Sexo				
Varón	24,2%	50,0%	$\chi^2 = 7,78$	0,005
Mujer	75,8%	50,0%		
Nivel educativo			$\chi^2 = 15,13$	0,001
Analfabeto	16,7%	-	$\chi^2 = 8,65$	0,003
Estudios primarios	81,8%	87,9%	$\chi^2 = 0,48$	0,488
Estudios secundarios/universitarios	1,5%	12,1%	$\chi^2 = 4,08$	0,025
Enfermedad somática crónica	78,8%	87,9%	$\chi^2 = 1,24$	0,265
Cardiovascular	47,0%	60,3%	$\chi^2 = 1,71$	0,191
Respiratoria	10,6%	19,0%	$\chi^2 = 1,13$	0,288
Digestiva	28,8%	32,8%	$\chi^2 = 0,08$	0,777
Endocrina	27,3%	29,3%	$\chi^2 = 0,003$	0,959
Neurológica	24,2%	25,9%	$\chi^2 = 0$	1
Reumatológica	40,9%	41,4%	$\chi^2 = 0$	1
Traumatológica	9,1%	10,3%	$\chi^2 = 0$	1
Oftalmológica	34,8%	36,2%	$\chi^2 = 0$	1
ORL	10,6%	19,0%	$\chi^2 = 1,13$	0,288
Enfermedad somática aguda	13,6%	5,2%	$\chi^2 = 1,65$	0,198

Tabla 4.32.2 Posibles variables asociadas con los resultados falsos positivos en el MEC-35, utilizando el punto de corte tradicional (23/24)

Variables	Falsos positivos (n = 66)	Verdaderos negativos (n = 58)	Valor del test	p
Alteraciones analíticas				
Glucemias en rango diabético	24,2%	19,6%	$\chi^2 = 0,19$	0,696
Posible síndrome anémico	39,4%	35,7%	$\chi^2 = 0,05$	0,818
Hipovitaminosis B ₁₂	4,5%	3,4%	$\chi^2 = 0$	1
Disminución de TSH	4,5%	7,1%	$\chi^2 = 0,05$	0,702
Aumento de TSH	3,0%	1,8%	-	-
Depresión psicométrica				
GDS ≥ 11	53,0%	34,5%	$\chi^2 = 4,3$	0,038
Zung-Conde ≥ 47	34,8%	17,2%	$\chi^2 = 4,04$	0,044
Tipo de trastorno psiquiátrico				
Trastorno Depresivo	27,3%	22,4%	$\chi^2 = 0,173$	0,678
Otros (retraso mental, t. psicóticos)	18,2%	-	$\chi^2 = 9,69$	0,002
Ingresos psiquiátricos previos	7,6%	6,9%	$\chi^2 = 0$	1
Antecedentes de tratamiento psiquiátrico	30,3%	24,1%	$\chi^2 = 0,32$	0,571
Tratamiento psicofarmacológico actual				
Antipsicóticos	10,6%	8,6%	$\chi^2 = 0,005$	0,945
Ansiolíticos/ Hipnóticos	33,3%	32,8%	$\chi^2 = 0$	1,0
Antidepresivos	15,2%	19,0%	$\chi^2 = 0,106$	0,745
Deterioro cognoscitivo leve	13,6%	5,2%	$\chi^2 = 1,65$	0,198

Tabla 4.33 Análisis de regresión logística de los falsos positivos en el MEC-35 con el punto de corte tradicional (23/24). Grupo sin demencia (n = 124).

Variables	β	Significación	Exp (β)	IC 95%	
				Límite inferior	Límite superior
Sexo (mujer/varón)	1,1822	,0038	3,2614	1,4659	7,2562
Nivel educativo		,0007			
Primarios / analfabeto	-1,0321	,0030	,3562	,1803	,7039
Superiores / analfabeto	-3,5336	,0028	,0292	,0029	,2951
Depresión psicométrica en GDS		,0447			
Moderada (11-14) / normal (0-10)	,2467	,6460	1,2798	,4466	3,6675
Severa (15-30) / normal (0-10)	1,2540	,0127	3,5043	1,3074	9,3926

Tabla 4.34 Sensibilidad (S), especificidad (E) y proporción de mal clasificados del MEC-35 y MEC-30 respecto al diagnóstico de demencia probable, excluyendo los sujetos analfabetos, con trastornos psiquiátricos o ambos.

Punto de corte	Sujetos con estudios primarios o superiores (n = 174)			Sujetos sin trastornos psiquiátricos (n = 155)			Ambos grupos (n = 141)		
	S (%)	E (%)	% MC	S (%)	E (%)	% MC	S (%)	E (%)	% MC
MEC-35									
18/19	63,9	87,6	20,7	67,1	89,4	20,6	63,9	92,5	19,9
19/20	70,5	83,2	21,3	72,9	84,7	20,6	70,5	88,8	19,1
20/21	80,3	78,8	20,7	81,4	78,8	20,0	80,3	82,5	18,4
21/22	90,2	73,5	20,7	90,0	75,3	18,1	90,2	78,8	16,3
22/23	93,4	61,9	27,0	92,9	63,5	28,4	93,4	67,5	21,3
23/24	93,4	51,3	33,9	95,7	47,1	31,0	93,4	57,5	26,9
24/25	95,1	45,1	37,4	98,6	44,7	31,0	95,1	50,0	30,5
MEC-30									
15/16	62,3	91,2	19,0	64,3	94,1	19,4	62,3	96,3	18,4
16/17	70,5	86,7	19,0	72,9	88,2	18,7	70,5	91,3	17,7
17/18	78,7	78,8	21,3	80,0	80,0	20,0	78,7	85,0	17,7
18/19	86,9	72,6	22,4	87,1	74,1	20,0	86,9	78,8	17,7
19/20	91,8	67,3	24,1	91,4	69,4	20,6	91,8	73,8	18,4
20/21	95,1	54,0	31,6	94,3	56,5	26,5	95,1	60,0	24,8
21/22	96,7	42,5	38,5	95,7	44,7	32,3	96,7	47,5	31,2

S : sensibilidad; E: especificidad; VPP: valor predictivo de resultado positivo; VPN: valor predictivo de resultado negativo; FP: falsos positivos; FN: falsos negativos; MC: mal clasificados; BC: bien clasificados (eficiencia); CP+ cociente de probabilidad positivo; CP-: cociente de probabilidad negativo.

Tabla 4.35 Índices de correlación entre el MEC-35 y MEC-30 y la escala de demencia de Blessed y CAMCOG por grupos de edad, sexo y nivel educativo.

	MEC-35		MEC-30	
	Escala de Blessed (n=192)	CAMCOG (n = 38)	Escala de Blessed (n=192)	CAMCOG (n = 38)
Edad				
65-69	-,126	1,00**	-,164	1,00**
70-74	-,525*	,906	-,510*	,889
75-79	-,585**	,996**	-,644**	,983**
80-84	-,466**	,771**	-,528**	,739**
85-89	-,557**	,728*	-,503**	,661*
> 89	-,804**	-	-,843**	-
Sexo				
Varón	-,406**	,797**	-,430**	,778**
Mujer	-,618**	,807**	-,629**	,805**
Educación				
Analfabeto	-,340	-	-,391	-
Primarios	-,585**	,733**	-,595**	,743**
Superior	-,439	,959*	-,472	,986*
TOTAL	-,549**	,767**	-,569**	,757**

* $p < 0,05$; ** $p < 0,01$. En el caso de la escala de Blessed se utiliza el coeficiente de correlación de Spearman, al no seguir esta última una distribución normal. En el caso del CAMCOG se utiliza el coeficiente de correlación de Pearson, ya que tanto MEC y CAMCOG siguen una distribución normal. Los contrastes de normalidad se realizan con la Z de Kolmogorov-Smirnov.

Tabla 4.36 Capacidad discriminativa del MEC-35 y MEC-30 entre diferentes grupos diagnósticos.

	n	Media	DT	IC 95%		F	p (global y post hoc)	
MEC-35						43,7	< 0,001	
Demencias	70	15,7	5,2	14,5	16,9	}	p=0,580	} p<0,05
Otros T. psiquiátricos	12	14,9	4,4	12,1	17,7			
Trastornos depresivos	27	22,9	5,1	20,9	24,9			
Normales	85	24,6	5,4	23,5	25,8	}	p=0,223	
Total	194	20,6	6,7	19,6	21,5			
MEC-30						44,8	< 0,001	
Demencias	70	13,8	4,5	12,7	14,9	}	p=0,929	} P<0,05
Otros. T. psiquiátricos	12	13,7	3,4	11,6	15,8			
Trastornos depresivos	27	20,0	3,9	18,5	21,6			
Normales	85	21,4	4,4	20,4	22,3	}	p=0,264	
Total	194	17,9	5,6	17,2	18,8			

Tabla 4.37 Matriz de correlaciones del MEC-35 de la segunda fase (n = 194)

	Orientación en tiempo	Orientación en espacio	Fijación	Serie de 3	Dígitos	Memoria	Nominación	Repetición frase	Similitudes	Orden tres pasos	Lectura	Escritura	Dibujo
O. en tiempo	1,000												
O. en espacio	,659**	1,000											
Fijación	,269**	,420**	1,000										
Serie de 3	,398**	,202**	,158*	1,000									
Dígitos	,239**	,237**	,073	,327**	1,000								
Memoria	,239**	,250**	,008	,180**	,129*	1,000							
Nominación	,262**	,281**	,359**	,147*	,131*	,129*	1,000						
Repetición frase	,251**	,378**	,126*	,102	,108	-,002	,096	1,000					
Similitudes	,293**	,437**	,211**	,364**	,306**	,186**	,257**	,169**	1,000				
Orden 3 pasos	,163*	,121*	,123*	,038	,118	,172**	,057	,137*	,112	1,000			
Lectura	,347**	,498**	,097	,342**	,335**	,154*	,196**	,169**	,317**	,078	1,000		
Escritura	,175**	,288**	,093	,273**	,312**	,153*	,113	,096	,238**	,169**	,280**	1,000	
Dibujo	,275**	,322**	,069	,234**	,292**	,145*	,084	,108	,248**	,073	,338**	,351**	1,000

* p<0,05
** p<0,01

Tabla 4.38 Matriz de correlación de la anti-imagen del MEC-35 de la segunda fase, con medida de la adecuación muestral en la diagonal principal (Test de Kaiser-Meyer-Olkin)

	Orientación en tiempo	Orientación en espacio	Fijación	Serie de 3	Dígitos	Memoria	Nominación	Repetición frase	Similitudes	Orden tres pasos	Lectura	Escritura	Dibujo
O. en tiempo	,788												
O. en espacio	-,484	,790											
Fijación	-,935E-02	-,608E-02	,742										
Serie de 3	-,191	-,655E-02	-,406E-02	,873									
Dígitos	,732E-02	-,104	,380E-02	-,152	,875								
Memoria	-,812E-02	-,104	,114	-,468E-02	4,260E-03	,799							
Nominación	-,771E-02	-,891E-02	-,296	4,398E-02	-,255E-02	-,713E-02	,788						
Repetición frase	-,121E-02	-,281	-,989E-03	5,407E-02	1,212E-02	,118	1,159E-02	,762					
Similitudes	5,995E-02	-,109	-,731E-02	-,173	-,105	-,596E-02	-,120	-,246E-02	,892				
Orden 3 pasos	-,441E-03	7,097E-02	-,945E-02	8,381E-02	-,670E-02	-,149	3,475E-02	-,112	-,384E-02	,657			
Lectura	8,307E-02	-,256	7,316E-02	-,101	-,118	1,247E-02	-,717E-02	9,298E-03	-,515E-02	-,262E-03	,885		
Escritura	-,103	-,308E-02	-,136E-02	8,388E-03	-,135	-,412E-02	-,176E-02	7,248E-03	-,283E-02	-,128	-,647E-02	,839	
Dibujo					-,115	-,307E-02	4,746E-02	2,226E-03	-,657E-02	2,690E-02	-,150	-,229	,860

Tabla 4.39 Autovalores del MEC-35 realizado en la segunda fase (n = 194)

Componente	Autovalores iniciales		
	Total	% de la varianza	% acumulado
1	3,817	29,358	29,358
2	1,316	10,121	39,480
3	1,067	8,209	47,688
4	1,029	7,918	55,606
5	,959	7,379	62,986
6	,789	6,066	69,052
7	,739	5,683	74,734
8	,681	5,240	79,974
9	,649	4,990	84,964
10	,619	4,765	89,729
11	,549	4,223	93,953
12	,510	3,926	97,879
13	,276	2,121	100,000

Tabla 4.40 Estructura factorial del MEC-35 administrado en la segunda fase.

Solución de cinco factores

	Factor 1	Factor 2	Factor 3	Factor 4	Factor 5
Series de 3	,481	,268	,171	,305	-,267
Dígitos	,701				
Semejanzas	,447	,235	,350	,196	
Lectura	,555	,373		,150	-,152
Escritura	,724				,275
Dibujo	,667	,138			
O. en tiempo	,192	,643	,269	,379	
O. en espacio	,384	,695	,252	,268	
Repetición frase		,803		-,268	,244
Fijación		,140	,809	-,109	,125
Nominación			,783	,124	
Memoria				,880	,182
Orden 3 pasos	,102	,105		,169	,877
Varianza (%)	18,53	14,37	12,14	9,80	8,15

Tabla 4.41 Matriz de correlaciones del MEC-35 de la segunda fase (n = 194)

	Orientación en tiempo	Orientación en espacio	Fijación	Serie de 3	Memoria	Nominación	Repetición frase	Orden tres pasos	Lectura	Escritura	Dibujo
O. en tiempo	1,000										
O. en espacio	,659	1,000									
Fijación	,269	,420	1,000								
Serie de 3	,398	,250	,158	1,000							
Memoria	,239	,281	,008	,180	1,000						
Nominación	,262	,281	,359	,147	,129	1,000					
Repetición frase	,251	,378	,126	,102	-,002	,096	1,000				
Orden 3 pasos	,163	,121	,123	,038	,172	,057	,137	1,000			
Lectura	,347	,498	,097	,342	,154	,196	,169	,078	1,000		
Escritura	,175	,288	,093	,273	,153	,113	,096	,169	,280	1,000	
Dibujo	,275	,322	,069	,234	,145	,084	,108	,073	,338	,351	1,000

Tabla 4.42 Matriz de correlación de la anti-imagen del MEC-30 de la segunda fase, con medida de la adecuación muestral en la diagonal principal (Test de Kaiser-Meyer-Olkin)

	Orientación en tiempo	Orientación en espacio	Fijación	Serie de 3	Memoria	Nominación	Repetición frase	Orden tres pasos	Lectura	Escritura	Dibujo
O. en tiempo	,784										
O. en espacio	-,477	,756									
Fijación	-,9237E-02	-,811E-02	,713								
Serie de 3	-,173	-,124	-,977E-02	,870							
Memoria	-,7802E-02	-,118	,110	-,5717E-02	,766						
Nominación	-,6776E-02	-,741E-02	-,307	1,727E-02	-,7941E-02	,763					
Repetición frase	-,1153E-02	-,291	-,200E-02	5,306E-02	,116	9,076E-03	,730				
Orden 3 pasos	8,750E-03	-,102	5,677E-02	-,9579E-02	6,718E-02	2,769E-02	-,112	,640			
Lectura	9,734E-02	-,102	7,409E-02	-,136	9,242E-03	-,8411E-02	9,310E-03	-,1229E-02	,837		
Escritura	-,9030E-02	-,102	-,1168E-02	-,149	-,4375E-02	-,2691E-02	7,962E-03	-,141	-,8509E-02	,777	
Dibujo		-,5901E-02	1,405E-02	-,2488E-02	-,3529E-02	3,548E-02	1,800E-03	1,583E-02	-,172	-,253	,827

Tabla 4.43 Autovalores del MEC-30 realizado en la primera fase (n = 194)

Componente	Autovalores iniciales		
	Total	% de la varianza	% acumulado
1	3,270	29,728	29,728
2	1,253	11,390	41,119
3	1,063	9,663	50,781
4	1,019	9,260	60,041
5	,934	8,495	68,536
6	,752	6,834	75,370
7	,674	6,130	81,500
8	,666	6,058	87,558
9	,549	4,995	92,553
10	,530	4,821	97,374
11	,289	2,626	100,000
12	3,270	29,728	29,728
13	1,253	11,390	41,119

Tabla 4.44 Estructura factorial del MEC-30 administrado en la segunda fase.

Solución de cinco factores

	Factor 1	Factor 2	Factor 3	Factor 4	Factor 5
O. en tiempo	,746		,234	,131	,194
O. en espacio	,770	,199	,204		,301
Series de 3	,623	,276		-,107	
Lectura	,559	,432			,105
Escritura		,805		,193	
Dibujo	,267	,717			
Fijación			,831		,134
Nominación	,235		,765		-,105
Memoria	,536			,540	-,466
Orden 3 pasos		,160	,106	,868	,183
Repetición frase	,272			,150	,833
Varianza (%)	21,42	13,65	12,82	10,46	10,20

Tabla 4.45 Puntuaciones medias de los items del MEC por grupos de edad, sexo, nivel educativo y diagnóstico de demencia.

	Orientación temporal	Orientación espacial	Fijación	Cálculo	Dígitos inversa	Memoria evocación	Nominación	Repetición frase	Semejanzas	Orden tres pasos	Lectura	Escritura	Dibujo
Edad						*	*						
65-69	2,27	2,82	2,91	1,82	1,36	0,45	1,73	0,82	1,00	2,00	0,36	0,18	0,27
70-74	3,44	3,33	3,00	2,39	1,00	1,33	2,00	0,94	1,28	2,28	0,44	0,22	0,22
75-79	3,03	3,45	2,90	1,79	1,31	,79	1,97	0,97	1,31	2,17	0,52	0,38	0,10
80-84	3,18	3,47	2,95	2,36	1,64	,58	2,00	0,92	1,27	2,20	0,53	0,23	0,14
85-89	3,23	3,50	2,94	1,85	1,29	,37	1,98	0,96	1,10	2,13	0,46	0,21	0,15
> 89	2,59	3,14	2,73	2,09	1,18	,45	1,73	0,91	1,27	2,14	0,32	0,09	0,04
Sexo													
Varón	3,49	3,72	2,94	3,12	1,50	0,82	1,94	0,94	1,26	2,29	0,50	0,26	0,16
Mujer	2,86*	3,21*	2,90	1,54**	1,31	0,49*	1,94	0,93	1,20	2,10	0,45	0,21	0,13
Educación		**		**	**		*		**	**	**	*	
Analfabeto	2,35	2,55	2,85	1,05	0,55	0,65	1,80	0,90	0,85	1,55	0,10	0,00	0,00
Primarios	3,14	3,37	2,92	2,09	1,42	0,62	1,95	0,93	1,19	2,31	0,47	0,24	0,14
Superior	3,35	4,35	3,00	3,15	1,90	0,50	2,00	1,00	1,85	1,65	0,80	0,35	0,25
Demencia													
SI	1,86**	2,56**	2,79*	1,06**	1,00**	0,34**	1,91	0,89	0,93**	1,93**	0,31**	0,10**	0,03**
NO	3,77	3,85	2,99	2,68	1,59	0,76	1,96	0,96	1,39	2,30	0,56	0,30	0,20

* p < 0,05; ** p < 0,01

Tabla 4.46 Índices de dificultad de los items del MEC por grupos de edad, sexo, nivel educativo y diagnóstico de demencia (porcentajes de sujetos que contestan correctamente cada ítem).

	Orientación temporal	Orientación espacial	Fijación	Cálculo	Dígitos inversa	Memoria evocación	Nominación	Repetición frase	Semejanzas	Orden tres pasos	Lectura	Escritura	Dibujo
Edad													
65-69	0	18,2	90,9	18,2	36,4	0	72,7	81,8	27,3	36,4	36,4	18,2	27,3
70-74	44,4	22,2	100	33,3	22,2	27,8	100	94,4	50	44,4	44,4	22,2	22,2
75-79	24,1	27,6	96,6	27,6	37,9	10,3	96,6	96,6	58,6	48,3	51,7	37,9	10,3
80-84	24,2	27,3	98,5	33,3	45,5	6,1	100	92,4	51,5	43,9	53	22,7	13,6
85-89	31,3	18,8	97,9	22,9	33,3	6,3	97,9	95,8	41,7	45,8	45,8	20,8	14,6
> 89	13,6	50	90,9	27,3	27,3	4,5	81,8	90,9	54,5	40,9	31,8	9,1	4,5
Sexo													
Varón	29,4	29,4	97,1	47,1	41,2	14,7	95,6	94,1	50	51,5	50	26,5	16,2
Mujer	23	16,7	96,8	18,3	34,1	4,8	95,2	92,9	48,4	40,5	45,2	20,6	12,7
Educación													
Analfabeto	0	0	90	0	10	10	80	85	15	30	5	0	0
Primarios	28	20,7	97,6	29,9	37,2	8,5	97	93,9	50,6	47	49,4	23,8	14,6
Superior	30	70	100	60	80	0	100	100	90	30	90	50	30
Demencia													
SI	11,4	4,3	92,9	5,7	22,9	5,7	92,9	88,6	28,6	31,4	31,4	10	2,9
NO	33,1	30,6	99,2	41,1	44,4	9,7	96,8	96	60,5	51,6	55,6	29,8	20,2
TOTAL	25,3	21,1	96,9	28,4	36,6	8,2	95,4	93,3	49	44,3	46,9	22,7	13,9

Tabla 4.47 Índices de discriminación de los ítems del MEC por grupos de edad, sexo, nivel educativo y diagnóstico de demencia (coeficientes de correlación de cada ítem con la puntuación total).

	Orientación temporal	Orientación espacial	Fijación	Cálculo	Dígitos inversa	Memoria evocación	Nominación	Repetición frase	Similitudes	Orden tres pasos	Lectura	Escritura	Dibujo
Edad													
65-69	,817**	,875**	,352	,721*	,864**	,145	,778**	,412	,938**	-,048	,840**	,487	,616*
70-74	,687**	,830**	-	,731**	,593**	,426	-	,399	,560*	,157	,519*	,582*	,711*
75-79	,735**	,825**	,317	,736**	,612**	,436*	,294	-,226	,614**	,214	,698**	,549**	,400*
80-84	,701**	,791**	,150	,751**	,503**	,479**	-	,294*	,566**	,377**	,488**	,393**	,301*
85-89	,622**	,696**	,243	,701**	,611**	,343*	,163	,290*	,603**	,420**	,466**	,380**	,478**
> 89	,784**	,516*	,501*	,752**	,389	,499*	,618*	,338	,487*	,545**	,541**	,275	,363
Sexo													
Varón	,723**	,802**	,255*	,699**	,606**	,552**	,341**	,263*	,590**	,434**	,567**	,498**	,540*
Mujer	,692**	,737**	,298**	,680**	,565**	,304**	,311**	,283**	,619**	,243**	,592**	,404**	,406**
Educación													
Analfabeto	,727**	,904**	,366	,147	,219	,474*	,327	,402	,677**	,342	,340	-	-
Primarios	,688**	,706**	,250**	,707**	,531**	,472**	,270**	,238**	,562**	,345**	,507**	,421**	,433*
Superior	,674*	,494	-	,413	,138	,846**	-	-	-,406	,764*	,406	-,035	,190
Demencia													
SI	,651**	,841**	,384**	,470**	,425**	,140	,362**	,361**	,477**	,257*	,498**	,368**	,253*
NO	,574**	,627**	,148	,714**	,624**	,480**	,287**	,135	,569**	,294**	,547**	,386**	,417**
TOTAL	,712**	,763**	,279**	,716**	,565**	,413**	,319**	,272**	,594**	,335**	,567**	,435**	,434**

Se utiliza el coeficiente de correlación de Spearman

* correlación significativa al nivel 0,05; ** correlación significativa al nivel 0,01

Tabla 4.48 Índices de validez frente al criterio de cada uno de los ítems del MEC y áreas bajo la curva ROC (ABC)

	Punto de corte	Sensibilidad (%)	Especificidad (%)	ABC
Orientación temporal	3/4	75,7	68,5	0,788**
Orientación espacial	3/4	68,5	71,0	0,767**
Fijación	2/3	7,1	99,2	0,532
Cálculo	3/4	91,4	44,4	0,705**
Dígitos inversa	2/3	77,1	44,4	0,620**
Memoria evocación	1/2	91,4	26,6	0,604*
Nominación	1/2	7,1	96,8	0,520
Repetición frase	0/1	11,4	96,0	0,537
Semejanzas	1/2	71,4	60,5	0,652**
Orden tres pasos	2/3	68,6	51,6	0,620**
Lectura	0/1	68,6	55,6	0,621**
Escritura	0/1	90,0	29,8	0,599*
Dibujo	0/1	97,1	20,2	0,587*

* p < 0,05; ** p < 0,01

Tabla 4.49. Concordancia entre MEC-35 y MMSE. Valores de los índices kappa en los diferentes puntos de corte

MEC-35	MMSE							
	18/19	19/20	20/21	21/22	22/23	23/24	24/25	25/26
20/21	0,544	0,407	0,308	0,201	0,132	0,104	0,052	0,038
21/22	0,730	0,565	0,427	0,293	0,196	0,156	0,079	0,057
22/23	0,826	0,716	0,624	0,435	0,300	0,241	0,125	0,091
23/24	0,806	0,754	0,657	0,508	0,355	0,287	0,151	0,111
24/25	0,610	0,740	0,749	0,630	0,495	0,407	0,222	0,164
25/26	0,459	0,555	0,600	0,781	0,776	0,660	0,388	0,294
26/27	0,351	0,475	0,557	0,722	0,763	0,755	0,438	0,388
27/28	0,318	0,433	0,560	0,720	0,758	0,749	0,481	0,427

Tabla 4.50. Concordancia entre MEC-30 y MMSE. Valores de los índices kappa en los diferentes puntos de corte

MEC-30	MMSE							
	18/19	19/20	20/21	21/22	22/23	23/24	24/25	25/26
18/19	0,820	0,646	0,504	0,387	0,264	0,211	0,109	0,079
19/20	0,863	0,750	0,597	0,459	0,318	0,256	0,134	0,098
20/21	0,696	0,825	0,776	0,605	0,474	0,389	0,211	0,155
21/22	0,607	0,778	0,836	0,759	0,605	0,504	0,283	0,211
22/23	0,421	0,562	0,656	0,725	0,658	0,651	0,363	0,322
23/24	0,351	0,475	0,557	0,722	0,763	0,755	0,438	0,388
24/25	0,256	0,353	0,464	0,660	0,749	0,734	0,504	0,438
25/26	0,159	0,224	0,302	0,449	0,560	0,667	0,534	0,541

Tabla 4.51 Mortalidad y deterioro cognoscitivo según el MEC-30 realizado en la primera fase (punto de corte 23/24). Resultados del análisis de regresión logística (n = 402).

Variables	β	Significación	Exp (β)	IC 95%	
				Límite inferior	Límite superior
Deterioro cognoscitivo sí / no	0,6530	0,019	1,92	1,12	3,31
Edad según mediana (82 años)	0,7578	0,003	2,13	1,30	3,49
Sexo: varón / mujer	0,5088	0,049	1,66	1,002	2,76

Figura 4.1 Curvas ROC y áreas bajo la curva (ABC) del MEC-35 y MEC-30

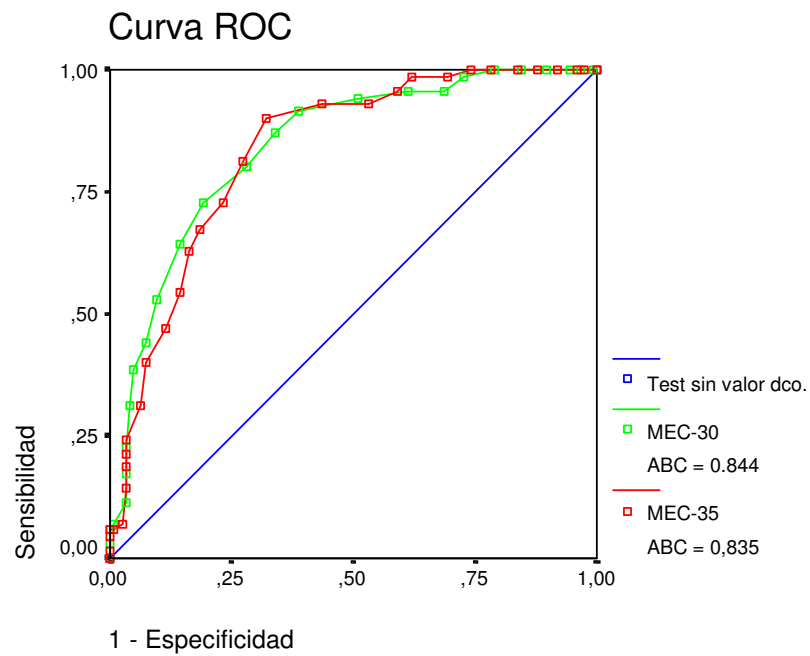


Figura 4.2 Curva ROC y área bajo la curva (ABC) de la escala de demencia de Blessed.

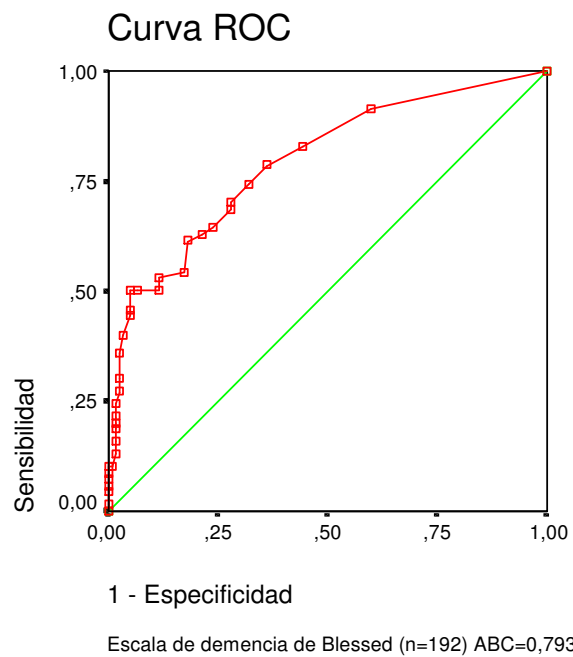


Figura 4.3. Curvas ROC y área bajo la curva (ABC) del MEC-35 y MEC-30 excluyendo sujetos analfabetos y con trastornos psiquiátricos

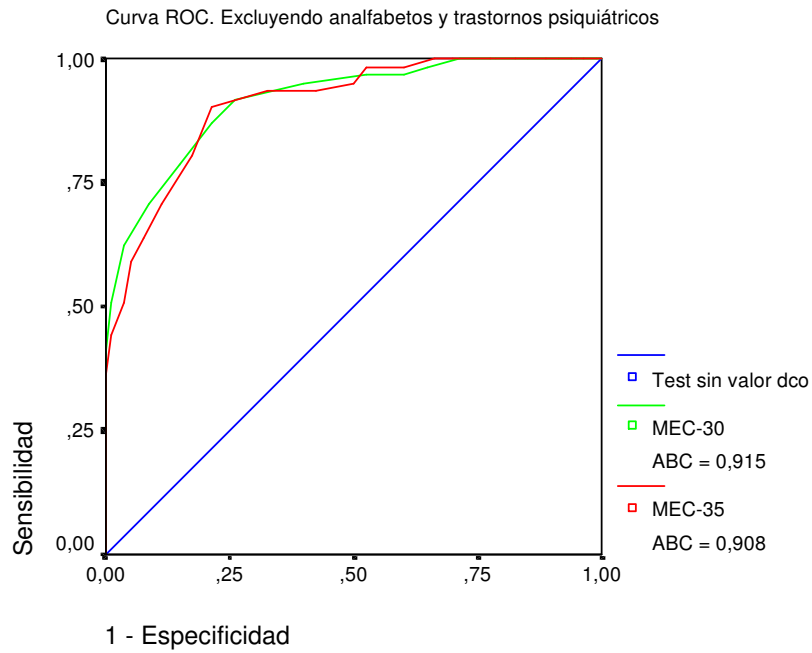


Figura 4.4. Curvas ROC y área bajo la curva (ABC) de la escala de demencia de Blessed excluyendo sujetos analfabetos y con trastornos psiquiátricos

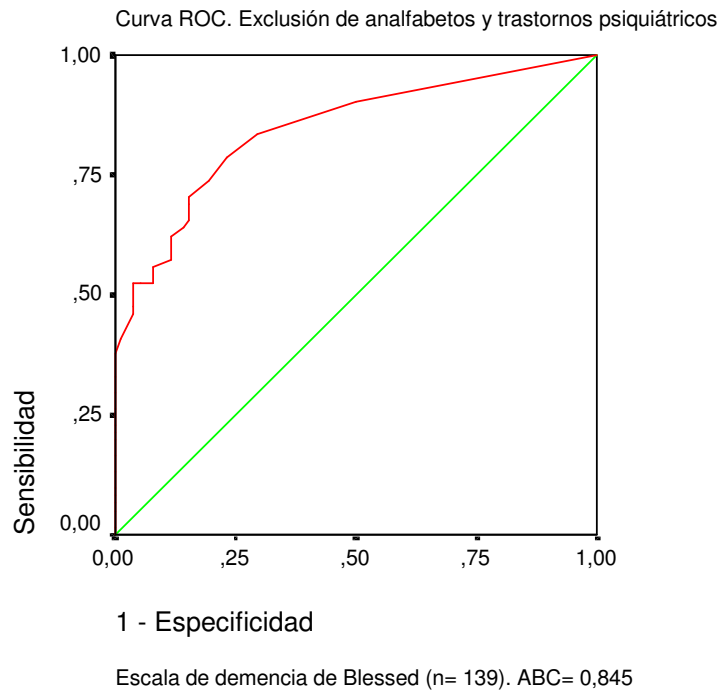


Figura 4.5 Gráfico de pendiente de autovalores del MEC-35 de la segunda fase (n = 194)

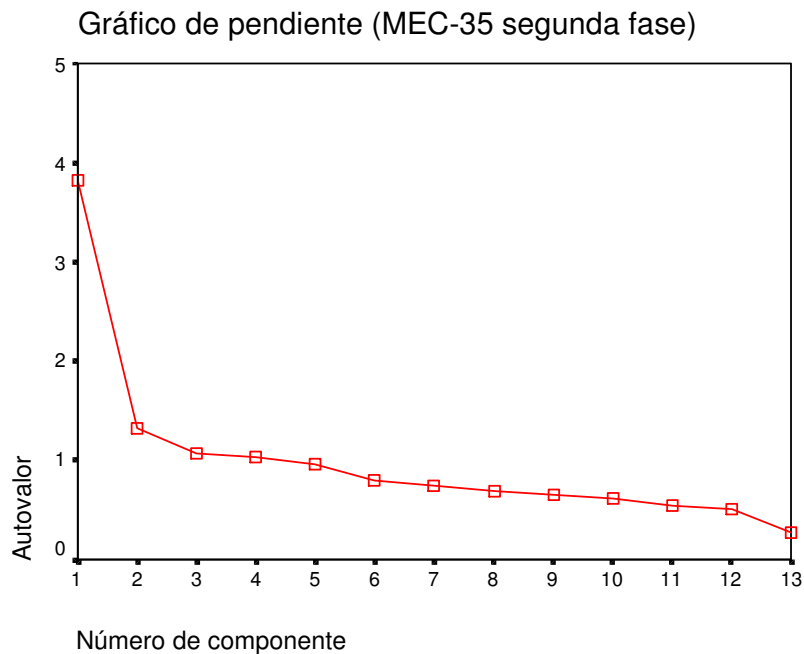
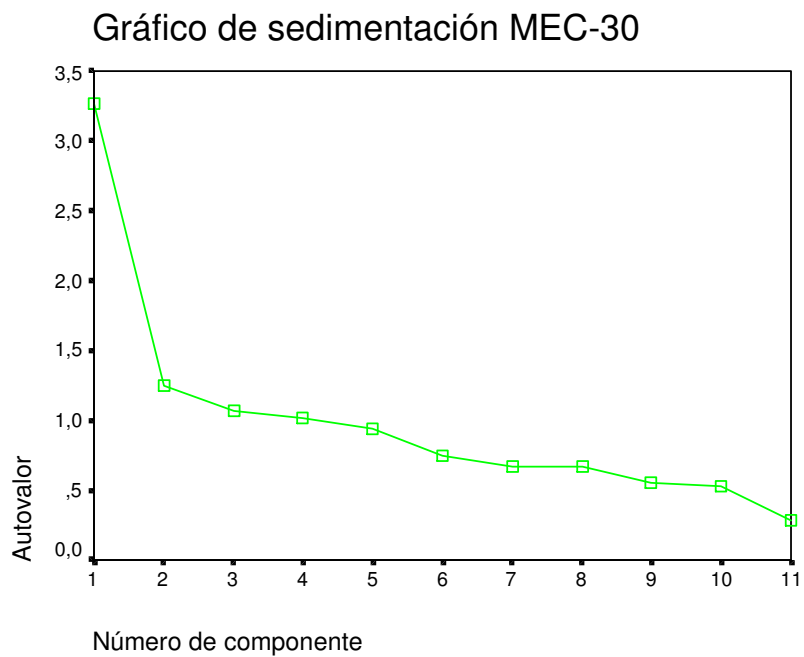


Figura 4.6 Gráfico de pendiente de autovalores del MEC-30 de la segunda fase (n = 194)



CAPÍTULO 5

5 ANÁLISIS Y DISCUSIÓN

5.1 CARACTERÍSTICAS SOCIODEMOGRÁFICAS Y CLÍNICAS DE LA POBLACIÓN INSTITUCIONALIZADA GERIÁTRICA OBJETO DE ESTUDIO

5.1.1 Características sociodemográficas

Aunque la población objeto de estudio ($n = 402$) solamente represente a siete de las residencias de ancianos de la provincia de Zamora, y en el momento de iniciarse este trabajo constituyese aproximadamente el 56% de las plazas totales de dichas residencias, y el 22% de la población en instituciones geriátricas en dicha provincia, la descripción de sus principales características puede establecer un perfil aproximado del anciano que vive en residencias en este medio.

El porcentaje de mujeres duplica al de varones, como es de esperar en estas poblaciones ancianas, dada la mayor esperanza de vida de las mujeres, y que se cifraba, en Castilla-León y 1995, en 83 años, frente a 76 años, en varones, en el mismo período (Tabla 1.1).

La edad media se sitúa en torno a los 82 años, con menores porcentajes en el grupo quinquenal de 65-69 años, e incremento progresivo hasta alcanzar un pico en los 80-84 y 85-89 años, con descenso brusco a partir de esta edad. El grupo de mayores de 89 años es el menor tras el primero, debido a la mayor mortalidad a estas edades. No obstante, es previsible que debido al progresivo incremento de la esperanza de vida (Fernández Córdón, 1998), como ya fue ampliamente comentado en el primer capítulo, este brusco descenso a partir de los 89 años se suavice en próximas décadas. El hecho de que no existan diferencias significativas entre las distintas residencias objeto de estudio respecto al sexo y edad, aunque unas sean de válidos y otras de válidos y asistidos, permite por un lado constatar la estabilidad de los resultados, y por otro, agrupar los sujetos para su análisis conjunto.

Prácticamente la mitad de los ancianos institucionalizados estaban viudos y aproximadamente un 30%, solteros. Además, casi dos tercios no tenían hijos. Es muy probable que las condiciones de soledad y abandono sean de los principales motivos para el ingreso del anciano en una institución residencial, junto con los problemas de

tipo clínico. Aunque se hará referencia a este aspecto en el análisis de las variables clínicas, cabe recordar que según los puntos de corte propuestos para el Índice de Barthel (Bobes *et al.*, 2002), la puntuación media de la escala en todas las residencias, y en ambas fases del estudio era superior a 60 (nivel de dependencia leve). En los dos casos la moda era de 100 y la mediana 95. Es posible por tanto que el estado funcional del anciano no sea más que un factor de segundo orden a la hora de solicitar el ingreso en una residencia. Este hecho es confirmado por otros estudios (Aguero-Torres *et al.*, 2001)

El bajo nivel educativo del anciano que vive en residencias en la provincia de Zamora representa en cierta medida al de la población general en el mismo medio y su entorno, con poblaciones ancianas pertenecientes a generaciones nacidas en el primer cuarto del siglo pasado, que padecieron los avatares de la Guerra Civil y sus consecuencias, y con escasas posibilidades de formación académica. Sólo un 10,7% de los ancianos evaluados en la primera fase tenían estudios secundarios y/o universitarios. En la muestra de la segunda fase el porcentaje era sólo del 5,2%. Aproximadamente el 10%, en ambas fases, apenas sabían leer y escribir y entre un 80-85% tenían únicamente estudios primarios, finalizados o no. La proporción de analfabetos fue mayor en la residencia de Toro, perteneciente a la Diputación Provincial de Zamora, en la existía una considerable proporción de pacientes con problemas psiquiátricos de larga evolución. El 81,8% de los individuos de esta residencia que participaron en el estudio, permanecían en la misma por un período superior a los 5 años, con un rango de tiempo de ingreso entre los 6 y 47 años, y una moda de 18 años. También en las residencias de Moraleja y Villardeciervos, en un entorno rural y con la mayoría de residentes pertenecientes a ambos pueblos, el nivel educativo era inferior al resto. Los mayores porcentajes de estudios secundarios y/o universitarios correspondían a residencias privadas y de ubicación o influencia urbanas.

En otra Tesis Doctoral realizada en tres instituciones geriátricas de la ciudad de Soria a finales de los 90, también se comprobó que el 85% de los ancianos encuestados tenían una escolaridad mínima y sólo un 11% estudios superiores (Flecha Martínez, 1997). También en un estudio epidemiológico acerca del deterioro cognoscitivo en ancianos internados en 16 centros socio-sanitarios de la ciudad de Barcelona, se comprobó que el 73,4% tenían estudios primarios o sólo sabían leer y escribir, el 23% eran analfabetos y sólo el 3,6% tenían estudios medios y superiores (Boada *et al.*, 1995a). Estas proporciones son muy similares a las encontradas por los mismos autores al estudiar, con una metodología similar, al colectivo de ancianos usuarios de centros sociales y de ocio para jubilados de diferentes barrios de Barcelona, con el mismo porcentaje de analfabetos y sólo el 4,7% de ancianos con estudios superiores (Boada *et al.*, 1995b). El nivel educativo de los ancianos en el medio rural es aún inferior. Así, en un estudio de prevalencia de demencia en mayores de 60 años, residentes en un medio rural también de Castilla-León, se comprobó que el 11,4% de los participantes eran analfabetos, el 59,4% sabían sólo leer y escribir, el 28,7% tenían estudios primarios, y sólo el 0,5% estudios medios o superiores (Vega *et al.*, 2002). Hubiese sido preferible respecto al nivel educativo – y dada su influencia en las puntuaciones del MMSE y MEC, como han demostrado numerosos estudios (Anthony *et al.*, 1982; Jorm *et al.*, 1988; O'Connor *et al.*, 1989; Uhlmann *et al.*, 1991; Crum *et al.*, 1993; Fratiglioni *et al.*, 1993; Pi *et al.*, 1994; Weiss *et al.*, 1995; Malloy *et al.*, 1997; Black *et al.*, 1999) – contar con un número mayor de casos de individuos

con estudios secundarios y/o universitarios, a fin de poder establecer comparaciones y sopesar la influencia de este factor en la prueba, así como para establecer normas de corrección precisas al respecto, como han realizado otros autores (Lobo *et al.*, 1999). Sin embargo, la proporción encontrada es la que realmente se presenta en las residencias de ancianos de la región. Merece la pena recordar que la generación que es objeto de estudio corresponde a los nacidos aproximadamente entre principios del siglo XX hasta los años 30. En este período la gran mayoría de la población de nuestro país pertenecía al medio rural, el grado de analfabetismo era muy elevado y el nivel educativo general bajo. Además, los individuos menos ancianos vivieron en su juventud las consecuencias de la Guerra Civil Española (1936-1939). La gran mayoría apenas finalizó sus estudios primarios y tampoco desarrollaron posteriormente las habilidades de lecto-escritura convenientemente, lo cual es comprensible al existir otro tipo de necesidades más primarias, perentorias y prioritarias. Por ejemplo, a nadie se le hubiese ocurrido en la gran mayoría de los municipios rurales de la zona en aquella época solicitar un presupuesto para una biblioteca municipal. Finalmente, en lo que se refiere a la provincia de Zamora – una zonal tradicional y eminentemente agrícola y mal comunicada – la población se distribuía en zonas rurales, con poco contacto con centros urbanos más poblados, y por supuesto sin las posibilidades actuales que brindan los medios de transporte y de comunicación.

Por otra parte, una idea del olvido y aislamiento que sufren nuestros ancianos, viene reflejada por el hecho de que aproximadamente el 35% de los incluidos en la muestra de evaluación clínica, apenas recibía visitas. Personalmente pude comprobar como ésta era una de las quejas más frecuentes en los ancianos; sin embargo, es interesante reseñar que otros aspectos, como los económicos, no representaban para ellos una importante preocupación.

5.1.2 Características clínicas

El 85% de los ancianos, en ambas fases, presentaban algún tipo de enfermedad somática crónica, con una distribución semejante en todas las residencias, excepto en la de Villardeciervos, con un porcentaje menor, al ser ésta solamente de válidos. Una proporción similar, entre un 80-83%, precisaba algún tipo de tratamiento para su patología somática. Casi el 40% de los evaluados en la segunda fase estaban en tratamiento con cuatro o más fármacos por estos problemas.

Las enfermedades somáticas más frecuentes afectaban al sistema cardiovascular (55,2% de los casos), y con menor frecuencia presentaban problemas reumatológicos (incluyendo artrosis en este grupo), neurológicos, oftalmológicos, digestivos o endocrinos. El 41 % de los entrevistados en la primera fase estaban en tratamiento con psicofármacos. En la segunda fase el porcentaje era similar, del 45%. En este último caso, el tratamiento psicofarmacológico más frecuente era con antidepresivos (18,6%), aunque las proporciones de hipnóticos (18%) y ansiolíticos (16%) eran similares, por lo que es probable que las benzodiacepinas fuera el tratamiento más frecuente. El 13,9% se encontraba en tratamiento con antipsicóticos, aunque este porcentaje se distribuye sobre todo en dos de las residencias: la de Toro, donde el 39,3% tenía algún fármaco antipsicótico y la de San Gregorio, con el 29,6% (Tabla 4.5.1); sin embargo, en esta última el empleo de hipnóticos era inferior a la media, por lo que puede inducirse que los antipsicóticos pudieran emplearse en este sentido.

Respecto a los trastornos psiquiátricos en la muestra evaluada clínicamente en la segunda fase, llama la atención que solamente 6 de los ancianos en total (3,1%) estuviesen previamente diagnosticados de trastornos mentales orgánicos, cuando los casos de demencia ascendían a más del 36% del total (Tabla 4.8). Cabe la posibilidad de que se cometiesen errores en la recogida de los antecedentes personales, aunque estos datos fueron directamente aportados por los propios facultativos de las residencias – todas excepto dos disponían de personal médico propio – o a través de los historiales médicos de los ancianos.

Por el contrario, el porcentaje de antecedentes de trastornos afectivos, un 16%, difería bastante menos de los casos diagnosticados como tales (un 25% aproximadamente, incluyendo trastornos depresivos mayores, trastornos distímicos y adaptativos). Hay estudios que muestran que las demencias no son muchas veces detectadas al ingreso en instituciones residenciales (Andersson *et al.*, 1992; Huang *et al.*, 2003). Es muy probable que, al igual que ocurre en el entorno comunitario, las demencias estén infradiagnosticadas, y se atribuyan los problemas cognoscitivos de los ancianos al propio proceso del envejecimiento.

Esta cuestión no es novedosa. Como ya ha sido referido en el primer capítulo, se ha constatado que un alto porcentaje de demencias no es correctamente detectado, tanto por parte de los familiares de los pacientes como por los médicos (Ross *et al.*, 1997). A nivel de la atención primaria, hay autores que ha comprobado que aproximadamente tres cuartos de los ancianos con deterioro cognoscitivo moderado-severo, que acudían regularmente a las consultas, no poseían en su historial clínico ninguna referencia previa de dicho deterioro (Callahan *et al.*, 1995). Estudios recientes en nuestro país confirman que aproximadamente el 70% de los casos de demencia no son detectados correctamente (Zunzunegui Pastor *et al.*, 2003). Los mismos profesionales médicos, tanto de atención primaria como especializada, estiman en un 50% y un 33%, respectivamente, la posible “cifra oculta” de pacientes con deterioro cognoscitivo que no son diagnosticados ni tratados por el sistema sanitario (Sociedad Española de Neurología *et al.*). Entrevistas realizadas a familiares de pacientes con demencia incipiente muestran que, en general, tienden a achacar los cambios y problemas incipientes en su estado funcional al propio proceso del envejecimiento más que a una enfermedad, a no ser repercutan de forma importante en la vida familiar o en la economía de la familia. Por otro lado, los mismos pacientes con demencia tienden a culpar de sus dificultades a la edad y no suelen consultar al médico de atención primaria por este motivo (Ilfie, 1997).

Respecto a la distribución por sexo de los trastornos demenciales, y al igual que ocurre en la población general, son ligeramente más frecuentes en mujeres, probablemente en relación con la mayor edad media de este grupo (82,5 años) en relación a los varones (81,1 años). Los estudios en poblaciones generales no encuentran grandes diferencias en las prevalencias entre hombres y mujeres, aunque las cifras son mayores en varones hasta los 75 años y a partir de aquí al contrario. (Hofman *et al.*, 1991; Lobo *et al.*, 2000). Sin embargo, en este tipo de población residencial, como muestra la Figura 5.1, en la que se comparan los porcentajes de diagnósticos de demencia por grupos de edad y sexo, se rompe esta tendencia, aunque en los dos últimos grupos quinquenales la proporción de mujeres sea mayor. Cabe recordar que la población residencial no tiene por qué representar en sus características sociodemográficas principales a la población general, por lo que las relaciones con posibles marcadores de riesgo es más difícil de establecer. De todos

modos, esta cuestión junto a la distribución de las demencias por grupos de edad y nivel educativo serán abordadas más detalladamente en el apartado dedicado al análisis estimativo de la prevalencia de demencia en la población de estudio.

Al igual que ocurre en la población general (Lobo *et al.*, 2001), la demencia de Alzheimer es la más frecuente en el entorno residencial, representando casi la mitad de los casos de demencias (48,8%). El diagnóstico de enfermedad de Alzheimer fue más frecuente mujeres que en varones – también como en poblaciones generales (Launer *et al.*, 1999) – sin embargo en este último caso se realizaron más diagnósticos de demencia mixta (Figura 5.2). A este respecto, cabe recordar la dificultad para diferenciar subtipos puros de Enfermedad de Alzheimer, casos puramente vasculares o mixtos, máxime si el juicio diagnóstico debe hacerse de forma transversal. En ocasiones existe gran dificultad en la clínica para atribuir la responsabilidad del trastorno demencial únicamente a factores cerebrovasculares. No en vano los estudios neuropatológicos confirman que existe un alto porcentaje de pacientes con demencia en los que coexisten problemas vasculares y lesiones típicas de la EA (Knopman *et al.*, 2001), si bien las lesiones vasculares son también frecuentes en individuos no demenciados (Crystal *et al.*, 2000) y además aún no se conoce en qué medida los factores vasculares relacionados con el envejecimiento contribuyen a la patogenia de la EA (Aguero-Torres *et al.*, 2000). Aunque ni CIE-10 ni DSM-IV (Tabla 1.21), recogen específicamente y de forma aislada esta categoría, ni existen criterios validados aún, el diagnóstico de demencia mixta no ha resuelto del todo el problema, siendo difícil discriminar clínicamente y neuropsicológicamente estos casos en los que coexiste un patrón de deterioro cognoscitivo sugerente de EA y problemas cerebrovasculares (Bowler *et al.*, 1997), confundiendo con frecuencia con demencias vasculares (Gold *et al.*, 1997).

La segunda causa de demencia fue la vascular, con casi un 25% de los casos, con una proporción muy similar y sin diferencia significativa en hombres y mujeres (Figura 5.2). Las demencias etiquetadas como mixtas representaron el 17% y las secundarias el 13%. Entre estas últimas, merece recordar que cinco de los nueve casos (7% del total de demencias) estaban diagnosticados de Enfermedad de Parkinson. Varios trabajos han referido la frecuente coexistencia de esta entidad con la EA, sugiriendo posibles mecanismos etiopatogénicos comunes (Villareal *et al.*, 1998). Hay autores que encuentran una proporción relativa de demencias debidas a enfermedad de Parkinson en población general del 6% (Ott *et al.*, 1995), muy similar a la de este trabajo en población institucionalizada. Otros estudios en población general estiman aproximadamente que el 25% de los pacientes con Enfermedad de Parkinson tienen una demencia (Aarsland *et al.*, 1996) y que la incidencia de demencia en la Enfermedad de Parkinson se asocia con edad más avanzada, mayor gravedad de los síntomas neurológicos, mayor duración de la enfermedad de Parkinson, mayor discapacidad y sexo masculino (Hughes *et al.*, 2000). En el presente estudio la proporción de varones con demencia asociada a una Enfermedad de Parkinson era sólo ligeramente mayor a la de mujeres (2,9% frente a 2,4%).

Otro de los casos referidos como secundarios presentaba un hipertiriodismo franco, tanto desde el punto de vista clínico, como en la analítica, por lo que el deterioro cognoscitivo objetivado fue atribuido a este problema. En otro caso, se trataba de una enfermedad respiratoria crónica obstructiva grave en tratamiento con corticoides, antipsicóticos, anticolinérgicos y otros fármacos; con unas cifras de TSH indetectables en la analítica – probablemente debido al tratamiento con corticoides – y

niveles de T_4 en el límite de la normalidad. Aunque no es posible determinar en qué medida la enfermedad médica fuese la responsable del deterioro cognoscitivo, fue finalmente relacionado éste con el tratamiento. Los dos casos diagnosticados de demencia por lúes, presentaban un deterioro cognoscitivo junto con una serología reagínica (RPR) y treponémica (TPHA) positivas. Hay autores que no recomiendan el uso rutinario de la serología luética para descartar causas secundarias de demencia (Patterson *et al.*, 1999) o las consideran opcionales (Chui *et al.*, 1997), no obstante, a la vista de estos resultados, consideramos que, en nuestro medio, este tipo de pruebas conservan aún su justificación.

Respecto a la estimación de la gravedad de la demencia empleando la Impresión Clínica Global (ICG), el 22,9% de los casos fue considerado como marcada, gravemente enfermo o entre los más graves. El 47,1% de los casos se catalogó como en el límite o leves y otro 30% como moderados. Cabe recordar que puede existir un sesgo de selección al respecto, ya que los casos de ancianos con un deterioro tan severo que no permitiese la evaluación psicométrica en la primera fase, no fueron incluidos. Además, es probable que un porcentaje sustancial de las pérdidas en el seguimiento presentasen un peor estado clínico, ya que, como ha sido comprobado, mostraban un deterioro cognoscitivo más severo, según sus puntuaciones en el MEC.

La presencia de demencia en general, no se asoció con porcentajes significativamente mayores de enfermedades cardiovasculares (58,6% en los casos de demencia frente a 53,2% en los casos sin demencia; $p = 0,570$), reumatológicas o degenerativas articulares (28,6% frente a 41,1%; $p = 0,112$), digestivas (24,3% frente a 30,6%; $p = 0,437$), endocrinas (24,3% frente a 28,2%; $p = 0,670$), oftalmológicas (24,3% frente a 35,5%; $p = 0,146$), traumatológicas (17,1% frente a 9,7%; $p = 0,197$), respiratorias (14,3% frente a 14,5%; $p = 1$), otorrinolaringológicas (11,4% frente a 14,5%; $p = 0,699$), hematológicas (10% frente a 4,8%; $p = 0,231$), dermatológicas (5,7% frente a 5,6%; $p = 1$), o de otro tipo; pero sí con una proporción significativamente mayor de problemas etiquetados en general como neurológicos (44,3% frente a 25%; $p = 0,009$). El 53% de los pacientes con demencia estaba en tratamiento psicofarmacológico, frente al 40% de los pacientes no demenciados, aunque las diferencias no alcanzaron el rango de significación estadística ($p = 0,125$). El 26% de los casos recibía tratamiento con ansiolíticos o hipnóticos, el 21% con antipsicóticos y otro tanto con antidepresivos.

El número medio total de fármacos fue ligeramente mayor en los pacientes con demencia, pero sin diferencias significativas con los ancianos no demenciados (2,8 frente a 2,5; $p = 0,259$). El 25,7% de los pacientes con demencia presentaron al menos un ingreso hospitalario en el período de seguimiento previo a la evaluación clínica de la segunda fase (aproximadamente 15 meses). En los pacientes sin demencia, evaluados en la segunda fase, el porcentaje fue menor (20,2%) aunque las diferencias entre ambos grupos no fueron significativas ($p = 0,475$). En el grupo de pacientes con al menos un ingreso, también la media del número de días de estancia hospitalaria fue superior en los pacientes con demencia (17,9 días, DT 15,4 frente a 13,4 días, DT 11,3) aunque las diferencias – utilizando pruebas de contraste no paramétricas – no fueron significativas ($p = 0,325$).

5.2 PREVALENCIA DE DEMENCIA EN LA POBLACIÓN DE ESTUDIO

Prácticamente no existen estudios publicados en nuestro entorno acerca de la prevalencia de demencias en instituciones geriátricas. Como muestra, se realizó una búsqueda en Medline en agosto de 2003 utilizando como descriptores los siguientes: "dementia" AND "prevalence" AND ("nursing home" OR "homes for the elderly" OR "institutionalized elderly" OR "institutionalization") AND spa[Language], y "dementia" AND "prevalence" AND ("nursing home" OR "homes for the elderly" OR "institutionalized elderly" OR "institutionalization") AND (Spain OR Spanish); los resultados arrojaron apenas 5 artículos, y ninguno de ellos trataba específicamente el tema. Por este motivo, en la discusión se revisarán estudios realizados en población general, a nivel internacional y en España, así como trabajos acerca de la prevalencia de demencia en instituciones residenciales que se ocupan del cuidado de ancianos con demencia a nivel internacional, aunque en estos casos existen limitaciones comparativas, debido fundamentalmente a cuestiones culturales y relacionadas con la asistencia sociosanitaria. Por ejemplo, el término *nursing homes*, o clínica o asilo de ancianos, utilizado en el medio anglosajón, no es exactamente lo que en nuestro país se denominaría como una residencia para ancianos no válidos, aunque también están destinadas a proporcionar asistencia a los ancianos sin patologías agudas o que no precisan atención hospitalaria intensiva, pero por otra parte presentan patologías que no hacen apropiada su estancia en el domicilio habitual. Aunque suelen estar separadas del entorno hospitalario, en otras ocasiones están localizadas en hospitales u otro centro sanitario. Otros términos para designar este tipo de instituciones son los de *health centres*, *havens*, *manors*, *homes for the aged*, *nursing centres*, *care centres*, *continuing care centres*, *living centers* o *convalescent centres*, pero no existe acuerdo en que estos términos sean sinónimos y designen centros con las mismas características. Otro término es de *residential home*, que designaría centros más semejantes a las aquí llamadas residencias de válidos, aunque también podrían denominarse *homes for the aged*, entre otros. De todos modos, también se revisarán algunos datos acerca de prevalencia de demencias en nuestro medio obtenidos de fuentes diversas con fines comparativos con los resultados de este estudio.

5.2.1 Estudios de prevalencia de demencias en población general

En la Tabla 5.1 se presentan algunos de los principales estudios de prevalencia de demencias en población general, ordenados por países o regiones. Aunque en alguno de los casos se incluyen estudios realizados en España – conjuntamente con otros estudios europeos – la revisión de los mismos se hará de forma aislada.

Las cifras de prevalencia varían entre los diferentes trabajos y zonas geográficas. En países asiáticos, como en los estudios presentados realizados en China, India y Japón, las cifras de prevalencia en mayores de 65 años oscilan entre un 3-6% aproximadamente, aunque una reciente revisión de estudios epidemiológicos en estas zonas, muestra mayores oscilaciones en las cifras. Por ejemplo, en los 5 estudios japoneses seleccionados entre 1982 y 1999, la prevalencia se sitúa entre 4,8% a un 7,2%; en China, con 8 estudios entre 1981 y 1999, entre 0,5% y 7,8%; en Corea, con 3 estudios entre 1994 y 1998, las cifras están entre 6,8% y 10,8%; y en India con 2 estudios entre 1996 y 1998 entre 1,4 y 3,4% (Suh *et al.*, 2001). La baja prevalencia de demencias encontrada en el *Indo-US study* (1,4%), realizado en el

norte de la India en población rural es explicada por los autores por la baja esperanza de vida de esta población, la corta supervivencia asociada a la enfermedad y/o la diferente distribución de los factores de riesgo y protección en relación con poblaciones con mayor prevalencia de demencias (Chandra *et al.*, 1998).

En Europa y EEUU, las cifras de prevalencia de demencias en mayores de 65 años, en los estudios presentados en la Tabla 5.1, están entre un 2-9% aproximadamente, sin incluir algún estudio antiguo con importantes diferencias metodológicas como el de Nielsen en Dinamarca que cita una prevalencia del 18,5%. De todos modos, en la revisión realizada por Hofman *et al.* (1991) incluida en la Tabla 5.1, de 12 estudios en 8 regiones europeas realizados o publicados entre 1980-1990, con metodologías comparables, en doble fase y criterios DSM-III, un tamaño muestral suficiente, incluyendo también pacientes institucionalizados y no institucionalizados, se obtienen unas cifras de prevalencia por grupos de edad en varones de 1,6 (60-64 años); 2,2 (65-69 años); 4,6 (70-74 años); 5,0 (75-79 años); 12,1 (80-84 años); 18,5 (85-89 años); 32,1 (90-94 años) y 31,6 (95-99 años); y en mujeres: 0,5 (60-64 años); 1,1 (65-69 años); 3,9 (70-74 años); 6,7 (75-79 años); 13,5 (80-84 años); 22,8 (85-89 años); 32,2 (90-94 años) y 36,0 (95-99 años) (Hofman *et al.*, 1991). Los autores no encuentran grandes diferencias en las prevalencias entre hombres y mujeres, aunque las cifras son mayores en varones hasta los 75 años y a partir de aquí al contrario. En ambos sexos las cifras aproximadamente se duplican en cada quinquenio hasta los 95 años, al igual que los porcentajes globales. Este hecho había sido previamente comunicado en una revisión de 47 estudios de prevalencia de demencias realizados entre 1945 y 1985 (Jorm *et al.*, 1987). Curiosamente las prevalencias globales de ambos trabajos fueron similares, a pesar de que este último incluía también estudios no europeos, con mucha mayor variabilidad en la definición de caso y diversidad metodológica. En concreto, por los quinquenios antes referidos y hasta los 95 años, en el estudio de Hofman *et al.* (1991) fueron en porcentajes: 1,0; 1,4; 4,1; 5,7; 13,0; 21,6 y 32,2. En el de Jorm *et al.* (1987): 0,7; 1,4; 2,8; 5,6; 10,5; 20,8 y 38,6.

Existe por tanto una amplia variación en las cifras de prevalencia de las demencias aportadas por diferentes estudios. Entre los factores responsables pueden citarse de forma resumida, algunos de los siguientes:

- a) Problemas derivados de la definición de caso y ausencia de un punto de corte o umbral que pueda determinar si un paciente está o no demenciado (Brayne, 1993; Hy *et al.*, 2000).
- b) Insuficiente fiabilidad y validez de los criterios diagnósticos estandarizados (Erkinjuntti *et al.*, 1997), que pueden provocar amplias variaciones de las tasas de demencias.
- c) Baja fiabilidad en general del diagnóstico clínico transversal, así como los problemas que plantean los estudios de seguimiento – altas tasas de pérdidas, de selección de las cohortes, al no existir un punto de corte exacto y fiable que permita separar las demencias leves de los procesos de deterioro cognoscitivo relacionados con el envejecimiento (Lopez de Munain, 1997) –

- d) Carencia, de momento, de marcadores clínicos o biológicos patognomónicos, específicos y sensibles, que posibiliten el diagnóstico etiológico in vivo.
- e) Variabilidad de métodos y criterios neuropatológicos, y a veces la inexplicable falta de correlación entre la clínica y neuropatología en las demencias (Schmitt *et al.*, 2000;Crystal *et al.*, 2000;Esiri *et al.*, 2001).
- f) Otros factores, tales como estructura etaria de la población, de distribución de factores de riesgo y de protección, etc. (Chandra *et al.*, 1998).

Además, cabe recordar que los estudios de prevalencia se han llevado a cabo utilizando una gran variedad de métodos de muestreo, herramientas de detección o *screening* y definiciones de caso (Brayne, 1993). La utilización de casos hospitalarios supone un importante sesgo de selección y el estudio de toda la población es prácticamente imposible. Por este motivo han cobrado popularidad los estudios en doble fase, en los que se realiza una primera valoración de una muestra representativa de la población objeto de estudio con una herramienta adecuada de detección o *screening* – generalmente por parte de personal entrenado, no necesariamente sanitario – y posteriormente, en una segunda fase, los casos positivos y una proporción de los negativos son sometidos a un proceso diagnóstico, realizado por uno o varios clínicos experimentados. Merece la pena recordar que este tipo de estudios están, entre otros factores, determinados por la prueba de detección, cribado o *screening*, empleada en la primera fase. Estas pruebas, en su mayor parte, suelen ser poco sensibles en los casos de demencias leves, además de los problemas referidos para la definición de caso en estas situaciones, y debido a la necesidad de evaluar individuos con amplios rangos intelectuales, están sujetas a los efectos techo y suelo.

Por otra parte, existen múltiples factores que afectan a su validez y fiabilidad, además de los generales de los tests psicométricos, y que se comportan como factores de confusión afectando a las puntuaciones, como por ejemplo los cambios relacionados con el envejecimiento normal, los efectos del sexo, el nivel educativo, las diferencias culturales y lingüísticas, los problemas sensoriales (principalmente visuales y auditivos), los estados y condiciones que afectan a la alerta, atención, motivación o velocidad de procesamiento de la información (como problemas depresivos, medicaciones de todo tipo, etc.), los problemas y enfermedades que provocan deterioros de la esfera psicomotriz, etc. (Ganguli, 1997;Chandra *et al.*, 1998;Morris *et al.*, 1999).

La aplicación de un test en un momento dado está así influenciada por muchos más factores que la mera presencia o no de la enfermedad o proceso de interés, y en el caso del deterioro cognoscitivo relacionado con las demencias lo ideal es analizar el cambio de las puntuaciones a través de varias evaluaciones, ya que la función cognoscitiva medida solamente en dos puntos temporales conlleva importantes restricciones en las inferencias que puedan realizarse, debido a la dificultad de distinguir un cambio real de variaciones aleatorias o de la regresión de las puntuaciones hacia la media. Los intervalos entre las mismas deben ser lo suficientemente largos, en relación con la historia natural de la enfermedad, como para evidenciar algún tipo de cambio, pero también suficientemente cortos como para

permitir múltiples mediciones dentro del período de estudio y minimizar así las pérdidas en la muestra, sobre todo por enfermedades y mortalidad (Morris *et al.*, 1999). Tampoco esta cuestión es un objeto de acuerdo, variando ampliamente entre los estudios que realizan varias evaluaciones en el tiempo.

También en el caso de los estudios de cohortes o de incidencia las características y funcionamiento psicométrico del test y los factores que afectan a éste son determinantes. Por ejemplo, se sabe que un bajo nivel educativo se asocia con peores puntuaciones en estos instrumentos, y viceversa (Kittner *et al.*, 1986) – aparte de la hipótesis, aún controvertida, de que el nivel educativo en si mismo se asocia con la demencia de Alzheimer (Moritz *et al.*, 1993;Schmand *et al.*, 1997;Letenneur *et al.*, 2000), ya sea en relación con la teoría de la reserva cerebral o de otros mecanismos (Carnero-Pardo, 2000) – por este motivo los individuos con bajo nivel educativo pueden ser mal catalogados como demencias por el test y excluidos de la cohorte de riesgo – ya que en este tipo de estudios se realiza el seguimiento de individuos sin la enfermedad en cuestión en el momento de su inclusión – y en el caso contrario los pacientes con demencia y un alto nivel educativo pueden ser catalogados como normales por la prueba y excluidos de la evaluación diagnóstica. Estas mismas cuestiones, por razones obvias, pueden también provocar una infra o sobreestimación de la asociación entre el nivel educativo y la demencia en este estudio.

Otro factor que merece la pena comentar, es que parece haber discrepancias geográficas y culturales, tanto en las tasas como en los distintos factores de riesgo de las demencias – más allá de lo explicado por las distintas metodologías utilizadas – que posiblemente se relacionen con verdaderas diferencias en la incidencia, en la supervivencia y mortalidad tras el inicio de la enfermedad, y en la estructura etaria de las poblaciones estudiadas (Suh *et al.*, 2001). Por ejemplo, en estudios europeos y de los EEUU más del 50% de las demencias del anciano son debidas a la Enfermedad de Alzheimer, y sólo un 10-30% se relacionan con causas vasculares. Sin embargo, en las poblaciones asiáticas la demencia vascular es la causa principal. En estudios de incidencia realizados en Japón, la demencia vascular es responsable del 40-60% de todas las demencias. Esto podría deberse a factores genéticos y/o ambientales, pero también es posible que el diagnóstico de demencia vascular esté infraestimado en los estudios con poblaciones de raza caucásica, o que al comparar ambos tipos de población se introduzca un sesgo al presentar diferentes tasas de enfermedad vascular. Este último problema puede también ocurrir en estudios con poblaciones afro-americanas, con mayor frecuencia de patología hipertensiva y cerebrovascular, con lo que es de esperar cifras mayores de demencias vasculares y mixtas (van Duijn, 1996). También resultan, al menos, intrigantes los resultados de algún estudio, como los realizados en Nigeria, en que no se encontraron ni placas seniles ni ovillos neurofibrilares en varias series autópsicas realizadas en ancianos (Winker *et al.*, 1997). En una reciente revisión de 25 estudios de incidencia y prevalencia realizados en Japón, Korea, China, Nigeria, India, Europa y EEUU (5, 3, 8, 2, 2 y 5 estudios, respectivamente), se objetivó un cambio temporal en la prevalencia de demencias y sus principales subtipos en los países asiáticos. La demencia vascular era más prevalente que la de Alzheimer en los años 80, sin embargo las proporciones se invierten en los estudios realizados en los años 90. En el país africano, la demencia tiene una baja prevalencia, con predominio de la de Alzheimer. En la India, con sólo dos estudios analizados, los resultados difieren ampliamente y son contradictorios. En

Europa y los EEUU, los resultados son consistentes con un predominio de la demencia de Alzheimer (Suh *et al.*, 2001).

Para finalizar este apartado, merece la pena recordar las recomendaciones metodológicas de un meta-análisis de 21 estudios de prevalencia de demencia de Alzheimer en poblaciones caucásicas, para reducir la variabilidad de los resultados de los estudios de prevalencia en el futuro: utilizar métodos diagnósticos operativos para determinar el nivel de gravedad; presentar las proporciones por grupos de gravedad, raza, sexo, grupos de edad, las tasas de demencia de Alzheimer pura y mixta por separado y corregir los resultados para los falsos negativos en los diseños en dos fases (Hy *et al.*, 2000), cuestión ésta que no se realiza en todos los casos y que es básica, dados los problemas metodológicos comentados en los tests de cribado o screening y las diferencias entre los mismos.

5.2.2 Estudios de prevalencia de demencias en España

Como ya fue referido en la introducción, en la revisión de Lobo *et al.* (2000) de 11 estudios europeos de prevalencia de demencias en la población general – tres de ellos en España – publicados en la década de los 90, y realizados con metodologías comparables – la mayoría en dos fases – incluyendo 31.032 individuos de 65 o más años, se estimó la prevalencia global en un 6,4%. Las cifras por grupos de edad confirman que el porcentaje de ancianos con demencia se duplica aproximadamente cada 5 años, y que a partir de los 75 años el porcentaje de mujeres con demencia es mayor. Entre los estudios realizados en España cabe destacar dos de los incluidos en la revisión previamente comentada. El primero, publicado en los *Archives of General Psychiatry*, por Lobo *et al.* (1995), se llevó a cabo en Zaragoza con un diseño en dos fases. Los autores seleccionaron una muestra representativa de la población general de 65 o más años, estratificada por edad y sexo – que incluyó también una pequeña proporción de pacientes institucionalizados – de los que 1080 completaron la primera fase de cribado (un 95,2% de los seleccionados) mediante el Mini-Examen Cognoscitivo (MEC) y la Geriatric Mental State Schedule (GMS). El 78,8% de los individuos tenían como máximo estudios primarios. Los casos probables de demencia y un número aleatorio similar de los casos negativos fueron entrevistados en la segunda fase realizada aproximadamente 2 meses después. El 92% de los seleccionados (324 individuos) completaron la segunda fase, con el examen ciego por parte de tres psiquiatras empleando los mismos instrumentos de la primera – MEC y GMS – y una entrevista psiquiátrica estándar, realizando los diagnósticos según criterios DSM-III-R. Las prevalencias de demencia por grupos quinquenales fueron similares a las de los estudios europeos comentados: 0,7% (65-69 años); 3,0% (70-74 años); 4,7% (75-79 años); 11,5% (80-84 años); 14,6% (85-89 años) y 30,0% (90 años y más). El 81,4% de los casos fueron catalogados por la GMS como moderados o graves. No se objetivaron diferencias entre sexos ni tampoco en el caso de demencias de Alzheimer, con una prevalencia de 4,3% (similar también a la de otros estudios europeos). Un 0,6% fue diagnosticado de demencia multiinfarto y otro porcentaje similar como otras demencias. Los autores también investigaron la presencia de depresión y otros trastornos psiquiátricos, así como los coeficientes de validez de las pruebas de cribado (Lobo *et al.*, 1995).

Otro de los estudios comentados fue realizado en Pamplona por Manubens *et al.* (1995) y publicado en *Neuroepidemiology*. El diseño también se realizó en dos

fases e incluyó pacientes institucionalizados, aunque el tiempo transcurrido desde la selección de la muestra poblacional y el estudio provocó la existencia de un número considerable de pérdidas, diferentes en los distintos estratos de edad, lo que resta cierta representatividad a los resultados. La muestra poblacional de estudio estratificada por edad y sexo para su seguimiento en 1989, incluyó a 1367 individuos de 70 años o más (el 57,7% de la muestra poblacional inicial) a los que se administró el CAMDEX en su versión española (y que incluye también el MEC dentro de su parte de valoración cognoscitiva o CAMCOG). En 1991, fue posible contactar con 1127 ancianos (82,4%), de los que obtuvo información de su estado cognoscitivo, bien directamente mediante la aplicación de nuevo del CAMDEX (90,4%) o a través de la información de la familia e historias médicas. Todos los sujetos con una puntuación en el CAMCOG menor de 74, fueron seleccionados en la segunda fase para la evaluación clínica por un neurólogo por medio de un protocolo diagnóstico estándar, que se realizó en el 96,9% de los casos, obteniéndose el diagnóstico según criterios DSM-III-R. No se evaluaron en esta segunda fase individuos con el test negativo para deterioro cognoscitivo, con lo que los resultados no pudieron ser corregidos en función de las propiedades psicométricas del test. En aquellos a los que no se pudo administrar el test de cribado en la primera fase (9,6%) y los que no pudieron ser evaluados por el neurólogo en la segunda fase, a pesar de tener la prueba de cribado positiva ($n = 12$), el diagnóstico se hizo de forma indirecta. La prevalencia de demencias por grupos de edad, ponderando el peso relativo de cada sexo en la población total de referencia, fue de 6,3% (72-74 años); 11,8% (75-79 años); 17,3% (80-84 años); 25,6 (85-89 años) y 34,7 (90-91 años). El 61,3% de todos los casos prevalentes fueron diagnosticados como Enfermedad de Alzheimer, el 13,4% demencias vasculares, el 12,9% demencias mixtas, el 8,2% demencias secundarias y el 4,1% no especificadas (Manubens *et al.*, 1995). Como puede objetivarse las cifras por grupos de edad comparables son sensiblemente superiores a las del primer estudio comentado. Es posible que esta cuestión tenga que ver con las diferencias metodológicas entre los mismos. En un estudio transversal, realizado también en Pamplona en población general, sobre una muestra representativa de 393 individuos de más de 64 años, la prevalencia de demencia según DSM-III fue del 8,9% (Perez Gomez *et al.*, 1992).

En otro estudio en dos fases, realizado en 8 municipios de Gerona, con 1581 individuos mayores de 69 años, se administró el MEC como prueba de cribado al 92,4% de los mismos ($n = 1460$). Todos los individuos con la prueba positiva para deterioro cognoscitivo (con el punto de corte habitual 23/24), a los que no se pudo administrar la prueba y un número similar y representativo de casos negativos, fueron entrevistados por un psicólogo clínico y un médico utilizando el CAMDEX en su versión española. Completaron esta segunda fase un 89,45% de los seleccionados. El diagnóstico se realizó en base a los resultados de la prueba y los resultados de la prevalencia fueron corregidos para los falsos negativos del MEC. La prevalencia/año global de demencias fue del 16,3%, y con la corrección en función de la sensibilidad y especificidad del MEC un 15,5%. Por grupos de edad, los resultados también fueron superiores a los del estudio de Lobo *et al.*: 8,3% (70-74 años); 16,8% (75-79 años); 25,0% (80-84 años); 32,6% (85-89 años) y 54,3% (90 y más años) (Vilalta-Franch *et al.*, 2000). También la prevalencia de Enfermedad de Alzheimer (6,6%) y la de demencias vasculares (6,2%) fue superior, y sin diferencias significativas entre las mismas, lo que no concuerda con la mayoría de los trabajos realizados en nuestro medio. En un estudio piloto previo con 244 individuos de 65 o más años, los resultados globales son incluso superiores en los grupos de mayor edad (Lopez Pousa *et al.*,

1995). En este estudio piloto los autores proporcionan datos acerca del nivel educativo; un 57,9% de los casos tenía menos de 7 años de asistencia a la escuela. Sin embargo, en el estudio de referencia no citan estos datos. Es posible que el CAMDEX, cuyos resultados están influenciados por el nivel educativo entre otras variables, tienda a sobreestimar los casos de demencia, en relación con la evaluación realizada por un clínico experimentado. Otras cuestiones referentes a la aplicación de la escala de valoración cognitiva CAMCOG en población anciana en nuestro país, serán abordadas al hacer referencia a la metodología de este trabajo. De todos modos otro estudio realizado en una localidad catalana también encuentra cifras elevadas de demencia en mayores de 65 años (14,9%) (Pi *et al.*, 1996). Otro trabajo transversal con una muestra representativa de la población de Salt (Gerona), de 354 sujetos mayores de 64 años que utilizó la traducción española del Mini-Mental State Examination (MMSE) encontró también una alta prevalencia de deterioro cognoscitivo del 26,6% (Tomas *et al.*, 1991).

Coria *et al.* (1993), realizaron también un estudio en 2 fases en Turégano (Segovia) con una primera etapa de cribado de toda la población de 40 y más años de edad (476 individuos, un 94,6% del total) con la versión española del test de Hodkinson. De los 24 sujetos restantes se obtuvo información con la escala de Blessed en 21 casos. Todos los individuos con deterioro psicométrico fueron entrevistados en la segunda fase por un neurólogo con un instrumento estandarizado (n=57), realizando los diagnósticos de demencia y sus subtipos según criterios DSM-III-R, así como deterioro de la memoria relacionado con la edad. La prevalencia de demencias en mayores de 64 años fue del 5,2% (3,8% de tipo Alzheimer, 0,9% multiinfarto y 0,5% secundarias) (Coria *et al.*, 1993)

Merece la pena también comentar el estudio realizado en Toledo por García García *et al.* (2001). Desde el punto de vista metodológico se trata también de un estudio en dos fases. En la primera fase se seleccionaron por muestreo estratificado 3937 sujetos de 65 o más años – incluyendo sujetos institucionalizados – el 81,7% (n = 3214) de los cuales fueron evaluados con la versión española del MMSE, empleando distintos puntos de corte según el nivel educativo. En la segunda fase se seleccionaron de forma aleatoria un 40% de los individuos que puntuaron por debajo de los puntos de corte y un 8% de los que lo hicieron por encima. En total 472 (85,5% de los seleccionados) fueron sometidos a la evaluación por un geriatra o psiquiatra con una entrevista estándar y se les administró el CAMCOG por un psicólogo. No obstante, se incluyeron en el análisis final 3156 individuos en la primera fase y 500 en la segunda. A los sujetos calificados como demencia se les ofreció realizar pruebas analíticas complementarias, TAC y RMN. Los diagnósticos de demencia fueron establecidos por consenso tras analizar todas las pruebas, según criterios DSM-III-R, y según los de la NINCDS-ADRDA y NINCDS-AIREN para la demencia de tipo Alzheimer y vascular, respectivamente. La prevalencia global de demencia fue del 7,6%, y de forma corregida para los resultados falsos negativos de la prueba de cribado 8%. Por grupos de edad los porcentajes fueron: 1% (65-69 años); 2,9% (70-74 años); 9,1% (75-79 años, 10,9% con la corrección para falsos negativos); 16,8% (80-84 años); y 23,4% (85 años y más). La prevalencia de Enfermedad de Alzheimer (EA) fue del 4,6% y de demencias vasculares del 1,8% (2,2% corregida para falsos negativos). Ajustando los datos por edad, sexo, nivel educativo y ámbito rural o urbano, sólo la primera variable alcanzó una significación estadística. La EA fue más prevalente en mujeres e individuos con bajo nivel educativo (García García *et al.*,

2001). Como puede objetivarse las cifras aportadas por este estudio se acercan más a las comentadas en primer lugar, de Lobo et al. (1995). En la Tabla 5.2 se presenta un resumen de las cifras de prevalencia de demencias aportadas por los estudios presentados y otros realizados en España.

5.2.3 Estudios de prevalencia de demencias en ancianos institucionalizados

La prevalencia de demencia en el ámbito residencial es lógicamente mayor que en la comunidad. Hay estudios que estimaban en 1:5 la razón entre la prevalencia de demencias en ancianos no institucionalizados frente a los institucionalizados (Adolfsson *et al.*, 1981). De todos modos, las cifras de prevalencia aportadas por diferentes trabajos a nivel internacional presentan amplias variaciones, también por razones metodológicas, pero en muchas ocasiones sobre todo por la variedad de ámbitos y sistemas asistenciales en los que se incluye el anciano institucionalizado.

En un estudio de prevalencia de demencias en ancianos institucionalizados residentes en Suecia, realizado hace más de dos décadas, que incluyó 36 casas para ancianos (*homes for the aged*), un hospital "mental", 4 centros somáticos de larga estancia (*somatic long-stay wards*) 21 clínicas o asilos de ancianos (*nursing homes*) y 3 clínicas médicas de agudos (*acute medical clinic*), con un total de 3523 ancianos de 65 o más años, se comprobó que la prevalencia de demencia global oscilaba entre el 24,8 y el 35,2%, según el criterio de la escala de evaluación utilizada. La frecuencia de demencias fue mayor en el hospital "mental" (62,7%) y menor en las casas para ancianos (17,1%), con cifras medias en las clínicas o asilos de ancianos (56,3%) (Adolfsson *et al.*, 1981). Sin embargo, en otro estudio posterior realizado también en Suecia en diferentes tipos de centros para ancianos – sin incluir ya ni hospitales ni clínicas médica de agudos – pero utilizando la misma escala de evaluación, se encuentra una prevalencia global de demencia del 50%, con una proporción mucho mayor de ancianos con demencia en relación con el estudio previo, tanto en las casas para ancianos (53%) como en las clínicas o asilos de ancianos (83%) (Sandman *et al.*, 1996). Este ejemplo muestra como los cambios asistenciales pueden influenciar también las cifras de prevalencia. De hecho en Suecia se produjo una reforma de la asistencia sanitaria a los ancianos en 1992 (Sandman *et al.*, 1996).

En EEUU, estudios recientes en clínicas o asilos de ancianos (*nursing homes*) cifran la prevalencia de demencia entre el 26% (O'Brien *et al.*, 2001b) y el 50% (Magaziner *et al.*, 2000), en ancianos de 65 o más años. Otros estudios realizados en el Reino Unido, incluyendo también centros tales como casas residenciales (*residential home*) u hospitales de larga estancia, encuentra cifras de trastornos demenciales en esta población en torno al 60% (Matthews *et al.*, 2002).

Sin embargo, en nuestro país las cifras parecen ser menores. Por ejemplo, en el estudio ENERA, coordinado por Gil Gregorio en 1999, sobre una población de 6000 ancianos con una edad media de 82 años, ingresados en 89 residencias de todo el territorio nacional, se comprobó que aproximadamente entre el 25-30% padecían una demencia (Voces, 1999). Otro trabajo realizado por la Consejería de Sanidad y Bienestar Social de la Junta de Castilla y León, basado en 4099 encuestas a domicilio, cifró la prevalencia de demencias en mayores de 55 años en el 7,1% en esta CCAA.

La prevalencia en los centros residenciales de la región se estimó en el 31,5% (Diario Médico, 1999). Entre los trabajos publicados acerca de la prevalencia de demencias en la población residencial, sólo se ha encontrado una tesis doctoral realizada por Jover Martínez en 1995, en la Universidad de Alicante, pero solamente estudia 157 ancianos adscritos a una única residencia, por lo que es más difícil aún generalizar sus resultados (Jover Martínez, 1995).

5.2.4 Prevalencia de demencia en la población de estudio

La prevalencia global estimada de demencia en la población de este estudio coincide con la de los dos últimos trabajos referidos en el apartado anterior, realizados en nuestro país. Según nuestros resultados la prevalencia global de demencia se sitúa entre el 27,12% (IC 95% 23,17%-31,06%), en caso de utilizar el estimador con corrección para los falsos negativos del test de cribado, y el 37,47% cuando se realiza una corrección en función de las pérdidas que no pudieron ser sometidas a la verificación clínica. Por grupos de edad, en todos los casos excepto en el del grupo de 65-69 años – por la menor mortalidad de este grupo – las prevalencias fueron sensiblemente mayores al hacer la corrección para las pérdidas. (Figura 5.3). Como es lógico estas cifras son bastante mayores que las obtenidas en población general anciana en nuestro medio, con una prevalencia aproximadamente entre el 5 y 9%. Así la razón de prevalencias aproximada entre comunidad y residencias sería de 1:5.

No obstante, aunque en población general la prevalencia de demencia es similar a la de los países de nuestro entorno, en el medio residencial las cifras son sensiblemente menores que en los estudios citados realizados fuera de nuestro país, que como ya se comentó, se sitúan en torno al 50%. Es posible que las diferencias metodológicas y en el modelo asistencial del paciente anciano sean responsables de parte de las divergencias, pero otras cuestiones como las socioculturales pueden también influir notablemente. Por ejemplo, en un estudio realizado en un área básica de salud de Barcelona, constituida por 9 municipios de predominio rural, se encontró que aproximadamente el 90% de los pacientes con demencia permanecían en su medio familiar y sólo el 10% residían en instituciones de larga estancia (Espinás *et al.*, 1997). Sin embargo, en medios de influencia anglosajona se estima que más del 25% de los casos de demencias están institucionalizados (Preston, 1986). Tradicionalmente nuestro país, y en su conjunto los países mediterráneos, mantienen redes de apoyo natural en las que la familia juega un importante papel, a diferencia de otros países y regiones, y posiblemente con una mayor implicación en el cuidado y soporte al anciano por parte de otros miembros de la familia. Esta circunstancia es mucho más evidente en medios con gran influencia rural, mientras que en medios urbanos la situación irá probablemente cambiando en éstos y años venideros, debido a los importantes cambios en los estilos de vida que están acaeciendo en nuestra sociedad y cultura, con lo que previsiblemente la prevalencia de demencias en residencias pueda incrementarse en el futuro.

Desde una perspectiva clínica y asistencial la situación diferencial entre el medio comunitario y el residencial debe ser tenida en cuenta a la hora de planificar y desarrollar las políticas sanitarias, ya que éstas no deben enfocarse únicamente desde los datos que proporcionan los estudios comunitarios. Por otra parte, es necesario monitorizar de forma continuada la situación sociosanitaria y asistencial del anciano institucionalizado en diferentes lugares y momentos temporales, para así detectar los

previsibles cambios y adecuar los recursos y actuaciones al perfil y necesidades del momento.

La prevalencia de Enfermedad de Alzheimer (EA) corregida para falsos negativos en la prueba de cribado, se sitúa cerca del 13%, también superior a la de estudios realizados en España en poblaciones generales, que obtienen cifras en torno al 4,5% (Lobo *et al.*, 1995;García García *et al.*, 2001), y en trabajos realizados en poblaciones rurales en Castilla y León (Vega *et al.*, 2002). De hecho, y al igual que ocurre en la población general, la EA es la principal causa de demencia, constituyendo casi el 48% de todos los casos de la enfermedad, tanto en la población de estudio como en la muestra de verificación clínica. En ésta última, la demencia vascular representó aproximadamente el 21% de los casos, la demencia mixta el 17% y las demencias secundarias el 13%. Estas proporciones son similares a las de estudios en residencias de ancianos a nivel internacional (Rovner *et al.*, 1986), y a las de algunos de los revisados previamente, realizados en nuestro país en población general. Por ejemplo, según los datos de los estudios de López-Pousa *et al.* (1995) y de Vilalta-Franch *et al.* (2000) realizados ambos en una población rural de Gerona, aproximadamente el 41% de los casos de demencia correspondían a una EA, y entre el 12-18% fueron etiquetadas como demencias mixtas; sin embargo la proporción de demencias vasculares era mayor, en torno al 38-41%. En los trabajos de Lobo *et al.* (1995) y Manubens *et al.* (1995) la proporción de casos con EA se situaba entre el 78% y el 61%, respectivamente (aunque en el último la edad de inclusión era de 70 años y en el primero de 65), y las demencias vasculares entre el 12% y el 13%, respectivamente. En el estudio de Manubens *et al.* (1995) los casos de demencias mixtas representaban el 13% y las secundarias el 8%. En el estudio Toledo, sin embargo la proporción de casos de EA representaba el 58%, y los casos vasculares el 28%, aproximadamente (García García *et al.*, 2001). Finalmente, en el estudio de Coria *et al.* (1993), realizado en una población rural de Castilla y León, los casos con EA representaban el 69% y las demencias multi-infarto y secundarias el 15% cada una. Dos cuestiones pueden aventurarse acerca de la comparación de estas distribuciones; la primera es que parece que el reparto de demencias en la población de residencias de ancianos es semejante al de la población general, aunque en algunos casos las proporciones de EA pueden ser superiores, a expensas de otros tipos de demencias. Esta cuestión puede ser debida a la menor representación de casos de EA leves y moderados en residencias de ancianos, aunque también es posible que en medios de procedencia rural las proporciones de demencias vasculares sean algo mayores – disminuyendo así también las frecuencias relativas de EA – como así lo muestran algunos de los estudios citados, lo que pudiera explicarse por el menor control preventivo de factores de riesgo cardiovasculares en estas poblaciones en el pasado.

Como ha sido referido previamente la mayoría de estudios muestran que la prevalencia de demencia aproximadamente se duplica en cada quinquenio de edad, a partir de los 65 años (Jorm *et al.*, 1987;Hofman *et al.*, 1991;Lobo *et al.*, 1995;Manubens *et al.*, 1995;Lobo *et al.*, 2000). En el presente estudio esta tendencia se objetiva principalmente a partir de los 80 años y fundamentalmente en el caso de la EA (Tabla 4.19 y Figura 5.3). El que las prevalencias de demencia y de EA no se incrementen exponencialmente con la edad en esta población, al igual que ocurre en la población general ya ha sido observado en otros trabajos (Matthews *et al.*, 2002) y se explica fácilmente por el hecho de que la estructura etaria de la población

residencial no tiene por que ser representativa de la población general, y que en el hecho de ingresar en una residencia no actúa como factor determinante la edad cronológica del anciano. No obstante, la edad sí se relaciona con la presencia demencia, incluso en este tipo de población, tal y como será abordado en el apartado siguiente.

En relación con el sexo la prevalencia de demencias en general es ligeramente mayor en mujeres, con porcentajes del 27% si se utiliza el estimador corregido para falsos negativos en la prueba de cribado, y de hasta el 44% utilizando el mejor estimador – denominado aquí como de “tipo regresión” – que tiene en cuenta la falta de respuesta en la segunda fase (Tabla 4.18 y Figura 5.4). En varones, con los mismos estimadores, se obtienen unos porcentajes del 26% y 42%, aproximadamente. Esta cuestión se asemeja también a lo que ocurre en la población general, según la mayoría de los trabajos revisados, con prevalencias ligeramente superiores en mujeres (Manubens *et al.*, 1995;Lopez Pousa *et al.*, 1995;Pi *et al.*, 1996;Vilalta-Franch *et al.*, 2000;García García *et al.*, 2001), tanto en España como en otras regiones europeas (Lobo *et al.*, 1992;Lobo *et al.*, 2000). Sin embargo, la diferencia entre sexos sí fue importante en el caso de los ancianos con EA, con una prevalencia aproximadamente del 9% en varones y del 15% en mujeres (Tabla 4.19 y Figura 5.4). Estas diferencias pueden ser explicadas por el mayor porcentaje – algo más del doble – de demencias filiadas como mixtas en los varones (Tabla 4.8). Sin embargo, otros factores pueden también influenciar los resultados, tales como las diferencias en la supervivencia entre hombres y mujeres (Lobo *et al.*, 2000;Fratiglioni *et al.*, 2000), con mayor esperanza de vida en estas últimas, como ha sido analizado en el primer capítulo. Lógicamente, y al incrementarse la prevalencia de demencia – fundamentalmente de la de tipo Alzheimer – con la edad, es de esperar una mayor prevalencia en mujeres. Hay estudios que concluyen que la mayor proporción de mujeres con EA es debida a esta cuestión, y no a otros factores relacionados específicamente con el sexo (Hebert *et al.*, 2001).

No obstante, otro factor que puede estar implicado en estas diferencias parece ser el nivel educativo (Letenneur *et al.*, 2000). Sin entrar en discusiones acerca de los posibles mecanismos involucrados, que ya han sido extensamente revisados en otros trabajos (Gilleard, 1997;Carnero-Pardo, 2000;Martínez Lage *et al.*, 2001) – y que pueden estar relacionados con la capacidad de reserva cerebral y la densidad sináptica en la corteza de asociación (Katzman, 1993), o como postulan otros autores, con una mayor probabilidad de pequeñas lesiones vasculares en sujetos con menor nivel educativo, debido a estilos de vida menos saludables (Del Ser *et al.*, 1999) – así como los posibles sesgos metodológicos (Moritz *et al.*, 1993;Fratiglioni, 1996;Geerlings *et al.*, 1999) y controversias, diferentes trabajos han puesto de manifiesto que existe asociación entre un bajo nivel educativo y una mayor prevalencia de demencia de Alzheimer. Esta cuestión se objetiva también en este estudio, con una prevalencia de EA aproximadamente 3 veces mayor en los ancianos sin estudios (37,72%), en relación a aquellos con estudios primarios, finalizados o no (10,32%) o los que tenían estudios secundarios y/o universitarios (12,98%), según se muestra en la Tabla 4.19 y las Figuras 5.5 y 5.6. Este tema ha sido también evaluado en otros trabajos. Por ejemplo, en un análisis de los datos del estudio EURODEM, se comprobó que la asociación entre EA y un bajo nivel educativo se producía sólo en mujeres y no en varones (Letenneur *et al.*, 2000). Como posibles explicaciones, los autores valoraron la posibilidad de que el nivel educativo de las mujeres fuera inferior, que se produjesen

sesgos debido a la influencia del nivel educativo en las pruebas de cribado empleadas – como en el caso del presente estudio – o la presencia de otros posibles factores de confusión no identificados, relacionados con un mayor riesgo de demencia, tales como el nivel socioeconómico u otros factores y sus efectos a lo largo del desarrollo cerebral. A continuación se analizarán desde el punto de vista inferencial los factores relacionados con la presencia de demencia y de Enfermedad de Alzheimer en la muestra de evaluación clínica, volviendo a hacer referencia a estos factores – edad, sexo y nivel educativo – y también otros, quizás con una mayor validez, dada la metodología transversal utilizada en este trabajo.

5.3 FACTORES RELACIONADOS CON LA PRESENCIA DE DEMENCIA Y ENFERMEDAD DE ALZHEIMER

Merece la pena recordar que el presente estudio no fue diseñado específicamente para la detección de factores de riesgo, cuestión ésta que hubiese sido más adecuada investigar de forma prospectiva en una población general, y no en este tipo de población institucionalizada, a caballo entre las poblaciones clínica y general, y con una distribución de factores de riesgo, tanto sociodemográficos como clínicos diferente. En el caso de haber pretendido identificar factores de riesgo específicos relacionados con la demencia, depresión o deterioro cognoscitivo en ancianos que viven en residencias, debería haberse contado en todo caso con un grupo comparativo, representativo de la población general, y la muestra de ancianos ser representativa de la población anciana institucionalizada. Por este motivo, la mayoría de factores relacionados con las demencias en este trabajo deben ser considerados como característicos de la población de estudio y no deberían tomarse como representativos de la población anciana en general. De todos modos, en algunos casos los resultados obtenidos en esta población sí pueden ser válidos para la formulación de hipótesis, que por supuesto, deben ser confirmadas en futuros trabajos.

El hecho de que la prevalencia de demencias en general no se vea sometida a un incremento progresivo en los diferentes estratos de edad, tal y como se observa en prácticamente la mayoría de los estudios epidemiológicos al respecto, realizados en poblaciones generales – y como ya fue comentado en el apartado anterior – es fácilmente explicado por las mismas cuestiones que se comentan en el párrafo previo. En general, el hecho de ingresar en una residencia no se ve influenciado de forma determinante por la edad cronológica del anciano, más allá del límite de edad que propone la propia institución. Otros factores son probablemente los determinantes, tales como por ejemplo la ausencia de familia o cuidadores o que las deficiencias alcancen un nivel particular, cuya tolerancia es propia de cada individuo y la familia, entre otros múltiples factores, tanto médicos, psiquiátricos y sociales (Adolfsson *et al.*, 1981; Matthews *et al.*, 2002). Por este motivo la distribución de los diferentes estratos de edad en estas instituciones no tiene por qué ser igual a la de la población no institucionalizada (Matthews *et al.*, 2002), con lo que no constituyen un medio muy apropiado para el estudio de la asociación entre edad y demencia. Sin embargo, en el análisis univariado comparativo entre el grupo con demencia ($n = 70$) y sin demencia ($n = 124$), evaluados en la segunda fase, la edad media era cerca de 2 años mayor, y los porcentajes de ancianos con demencia se incrementaban considerablemente con la edad, a diferencia del grupo sin demencia (Tabla 4.20.1). En ambos casos, las diferencias se encontraban cercanas al límite de significación estadística ($p = 0,07$). Es

probable que las pérdidas, ocurridas en sujetos con mayor edad, y probablemente con más casos de demencia fuesen las responsables de que no se alcanzase este umbral de significación. La asociación entre demencia y edad es más evidente en el caso de la Enfermedad de Alzheimer (EA) con una edad media significativamente mayor en el grupo con EA ($n = 34$) y también diferencias significativas entre las proporciones de casos en los diferentes grupos de edad (Tabla 4.21.1). Además la edad, tal y como se abordará posteriormente, se comportaba como variable de confusión – y por tanto asociada a la variable de dependiente e independiente de interés – en prácticamente todos los modelos logísticos estimativos planteados, tanto en el caso de las demencias en general como en la EA. De todos modos, es comúnmente aceptado que la edad es un factor – o más propiamente “marcador” – de riesgo de las demencias y de la EA en particular y esta cuestión, como ya se ha referido, ha sido mejor estudiada y demostrada con otro tipo de diseños, fundamentalmente estudios de cohortes.

Algo similar ocurre con el sexo y el nivel educativo, factores éstos extensamente estudiados aunque aún controvertidos, respecto a su posible papel etiopatogénico en las demencias y EA. De todos modos, cabe recordar que en el análisis univariado presentado en los resultados (Tablas 4.20.1 y 4.21.1) ninguno de estos factores parecía asociarse significativamente con la presencia de demencia o EA, aunque la proporción de mujeres en ambos casos era mayor en el grupo con demencia (67,1% frente a 63,7%) y sobre todo en el grupo con EA (76,5% frente a 63,7%); y en referencia al nivel educativo, también en ambos casos, la proporción de analfabetos era también considerablemente mayor en estos grupos, al contrario que lo que ocurría en el estrato de estudios secundarios y/o universitarios. No obstante, el bajo número de individuos en este último grupo no permitió realizar algunos de los análisis inferenciales. Además, hubiese sido más recomendable diferenciar en el protocolo de la segunda fase, dentro del grupo de estudios primarios, aquellos que sólo sabían leer y escribir, de los que habían finalizado este nivel. Esto hubiese permitido valorar mejor este factor, ya que dentro del nivel de estudios primarios no dejan de agruparse sujetos un tanto heterogéneos.

Ni la presencia de enfermedades somáticas agudas, crónicas y sus principales subtipos, glucemias en rango diabético, problemas hematológicos en el hemograma o tiroideos, en función de las cifras de TSH, se asociaron a la presencia de demencia o EA, aunque en este último caso las cifras medias de TSH y los porcentajes de sujetos con elevación de la TSH, eran mayores en los grupos con demencia y EA, frente al grupo sin demencia. Esta última cuestión también ha sido debatida en el pasado, postulando algunos autores que el hipotiroidismo subclínico puede ser un factor de riesgo de demencia y/o deterioro cognoscitivo (Ganguli *et al.*, 1996). En el presente estudio esta posible asociación no ha podido ser confirmada.

Sin embargo otros factores tales como la presencia de hipoproteinemia, hipoalbuminemia, hipovitaminosis B₁₂ y/o disminución de ácido fólico si parecen asociarse con la presencia de demencia, y sobre todo de EA (Tablas 4.20.2 y 4.21.2). Al contrario de lo que ocurre con factores como la edad, el sexo o el nivel educativo, el diseño de este estudio sí permite valorar de forma más consistente la influencia de estos parámetros en las demencias, al disponer de un grupo de control comparativo adecuado. Por este motivo, a continuación se analizarán con más detalle estos temas.

5.3.1 Hipoalbuminemia, demencia y Enfermedad de Alzheimer.

La presencia de niveles bajos de proteínas séricas en los pacientes con demencia y EA es, al fin y al cabo, el resultado de las cifras bajas de albúmina detectadas, al ser ésta última la principal fracción proteica del suero. En este trabajo se ha demostrado que la hipoalbuminemia se asocia tanto con la demencia en general, y sobre todo con la EA, independientemente de la edad y el sexo. En concreto la presencia de hipoalbuminemia supone una posibilidad casi 3 veces mayor de demencia (OR = 2,86; IC 95% 1,47-5,65, $p = 0,002$) y 3,6 veces mayor de EA (OR = 3,61; IC 95% 1,57-8,27, $p = 0,003$). Esta asociación no puede ser entendida como que la disminución de la albúmina sérica sea un factor de riesgo de la enfermedad, sino más bien como una consecuencia asociada a su desarrollo, y probablemente – como se discutirá a continuación – como un factor a tener en cuenta en su progresión.

La albúmina sérica es un marcador más del estado nutricional del anciano, junto con las medidas antropométricas habituales, tales como el peso, talla, índice de masa corporal, pliegue cutáneo, etc., y otros parámetros biológicos, como las proteínas totales, prealbúmina, colesterol, proteína C-reactiva, orosomucoide, etc. Por tanto, la disminución de proteínas totales y albúmina sérica en los pacientes con demencia y sobre todo con EA, puede estar reflejando un peor estado nutricional en estos sujetos, en relación con los ancianos sin demencia. De hecho en una tesis doctoral realizada en nuestro país, se comprobó que la albúmina era el mejor parámetro bioquímico predictor de desnutrición en una muestra de 337 pacientes hospitalizados, mayores de 65 años (Laporta Martín, 2000). Esta circunstancia se ve también reforzada por la disminución de otros micronutrientes, como la vitamina B₁₂ y ácido fólico en el grupo de ancianos con demencia. De todos modos, esta cuestión se abordará más ampliamente en el próximo apartado.

Hubiese sido importante incluir en el protocolo de este estudio medidas antropométricas y otros parámetros nutricionales. Sin embargo, y a pesar de las limitaciones metodológicas, parece demostrarse de forma consistente que los ancianos con demencia y EA tienen un peor estado nutricional que los ancianos no demenciados, independientemente de su edad y sexo. En un trabajo, realizado en nuestro país, que investigó la presencia de malnutrición calórico-proteica en 131 ancianos residentes en instituciones geriátricas y 97 ancianos ingresados en hospitales de larga estancia, a través de medidas antropométricas y parámetros analíticos (colesterol total, proteínas totales, albúmina, prealbúmina y transferrina), se comprobó una prevalencia de malnutrición del 9,1% en el primer grupo y del 50,5%, en el segundo. El 74% de los pacientes con malnutrición calórico-proteica presentaban una demencia (Esteban Perez *et al.*, 2000). Estudios internacionales realizados en pacientes institucionalizados estiman que entre el 12% y el 50% de los pacientes con demencia presentan problemas de malnutrición. La frecuencia es mayor en los pacientes con EA que en los que presentan una demencia vascular (Akner *et al.*, 2001). En el caso del presente trabajo el 42,6% de los ancianos con demencia y el 46,9% de los caso de EA, presentaban una hipoalbuminemia (Tablas 4.20.2 y 4.21.2).

Este hecho es compatible con los estudios que muestran que los pacientes con EA presentan una importante pérdida de peso, tanto en los primeros estadios de la enfermedad, a pesar de tener una adecuada ingesta – no en vano la pérdida de peso está incluida en los criterios diagnósticos de demencia de la NINCDS-ADRDA – y

posteriormente, a lo largo de la misma (Gillette-Guyonnet *et al.*, 2000). El origen de este problema es probablemente multifactorial. Entre las posibles hipótesis planteadas se citan desde la degeneración de las estructuras del lóbulo temporal medial – implicadas tanto en los procesos mnésicos como en el comportamiento alimentario – hasta alteraciones biológicas diversas, como la disminución de factores orexigénicos – por ejemplo el neuropéptido Y o la noradrenalina – o alteraciones en receptores cerebrales de colecistoquininas, endorfinas o serotonina, todos ellos implicados en el comportamiento alimentario y la saciedad y que se reducen en el envejecimiento (Selhub *et al.*, 2000). De todos modos ninguna de éstas explicaciones ha sido demostrada. Además de los problemas de alimentación que se puedan presentar, en los estadios finales de la enfermedad suele ser frecuente la pérdida de apetito, cuestión que contribuye aún más a la pérdida de peso. En los mecanismos responsables de la anorexia del anciano con EA pueden participar desde problemas sensoriales en gusto y olfato, disminución del apetito en relación con los cambios citados en los receptores cerebrales de endorfinas, serotonina o colecistoquininas, cambios en las concentraciones de neurotransmisores, y por supuesto los propios problemas neuropsiquiátricos y psicopatológicos relacionados con la enfermedad (Gillette-Guyonnet *et al.*, 2000). Aunque la pérdida de peso y los problemas nutricionales pueden ser específicos de la enfermedad, lo cierto es que el envejecimiento en si mismo y la presencia de otras enfermedades crónicas, conllevan también un riesgo de malnutrición – y una mayor morbi-mortalidad – con muchos factores que se solapan con los referidos anteriormente. Entre las posibles explicaciones biológicas de la malnutrición del anciano se citan mecanismos relacionados con la restricción energética, los cambios sensoriales, en el tracto gastrointestinal, en la composición corporal, en la actividad física, en las funciones neuropsicológicas, así como la presencia de componentes capaces de modificar la biodisponibilidad de los micronutrientes ingeridos, como por ejemplo el consumo de múltiples fármacos (Polidori, 2003). El problema a dilucidar en el futuro es si los problemas nutricionales del anciano con demencia suponen un mecanismo causal en el desarrollo de los procesos neurodegenerativos o son una consecuencia de los mismos, aunque ambas explicaciones pueden tener cabida. Lo cierto es que la asociación entre problemas nutricionales y demencia está sujeta a múltiples factores de confusión. Por ejemplo, en una reciente evaluación del estudio PAQUID – un estudio de cohortes prospectivo acerca del envejecimiento normal y patológico llevado a cabo en Francia – se comprobó que el consumo de pescado disminuía significativamente la incidencia de demencia. Sin embargo, el efecto protector del consumo semanal de pescado fue parcialmente explicado por el mayor nivel educativo de los consumidores regulares del mismo (Barberger-Gateau *et al.*, 2002). Por otra parte, cada vez es más evidente que los factores de riesgo vascular y de aterosclerosis están implicados en la EA, con todo lo que ello supone de cara a evaluar la influencia de una adecuada nutrición a lo largo de la vida, cuestión ésta cuya discusión desborda los objetivos de la presente tesis. Además, los mismos problemas comentados al hacer referencia a los estudios de prevalencia de las demencias – de definición de caso, de identificación de los problemas subclínicos, de los métodos de evaluación, etc. – pueden ser aplicados en los estudios observacionales.

En definitiva, cualquiera que sea la dirección de la asociación entre el estado nutricional y la demencia, debe considerarse la posibilidad de elaborar dietas específicas y administrar regularmente suplementos dietéticos en este tipo de

pacientes. El tipo de intervención específica a realizar debería evaluarse a través de ensayos clínicos randomizados a gran escala, en los que lógicamente la relación riesgo-beneficio es baja (Akner *et al.*, 2001). Existen estudios abiertos en este sentido realizados en nuestro país, que demuestran que la adición de suplementos nutricionales a pacientes institucionalizados con EA reduce su morbi-mortalidad al año de seguimiento (Gil Gregorio *et al.*, 2003). Muchos de los estudios de intervención se han centrado fundamentalmente en los efectos de los micronutrientes, como se discutirá brevemente en el siguiente apartado, dado que estas sustancias pueden tener un papel etiopatogénico específico. A continuación, y en referencia a los hallazgos de este estudio acerca de la asociación entre demencia y EA con cifras bajas de vitamina B₁₂ y ácido fólico, se discutirán brevemente algunas de estas cuestiones.

5.3.2 Vitamina B₁₂ y ácido fólico, demencia y Enfermedad de Alzheimer.

Un adecuado estado nutricional parece ser uno de los factores que juega un papel protector en la EA. Hay autores que sugieren que el estrés oxidativo y el acúmulo de radicales libres pueden estar implicados tanto en el inicio como en la progresión de la enfermedad al acelerar el proceso de degeneración neuronal; otros citan que la evidencia actual es suficiente para afirmar que el estrés oxidativo juega un importante papel en las demencias y la EA (Polidori, 2003). Incluso se ha postulado, que al igual que ocurre en modelos animales – en los que la restricción energética se asocia a un incremento en la esperanza de vida – se produce en el organismo un proceso de restricción de energía como protección frente al estrés oxidativo y la producción de radicales libres, lo que provocaría una cierta defensa ante las patologías degenerativas ligadas al proceso del envejecimiento (Nourhashémi *et al.*, 2000). Sin embargo, todas estas cuestiones distan mucho aún de estar aclaradas y las opiniones son dispares. Los principales antioxidantes en la dieta humana son el ascorbato o vitamina C, los tocoferoles (vitamina E), los carotenoides (presentes en proteínas como las LDL o HDL), los flavonoides (presentes en muchas frutas, vegetales o bebidas como el té, vino o cerveza, etc.), ácido lipóico, las ubiquinonas, cuya forma principal en humanos es la denominada coenzima Q, y algunos minerales (Gómez-Cabrera *et al.*, 2003). Hay trabajos que encuentran una relación entre la alta ingesta de antioxidantes y una disminución del riesgo de EA (Polidori, 2003). Así lo demuestra, por ejemplo, una reciente evaluación de los datos del estudio Rotterdam – un estudio de cohortes prospectivo llevado a cabo en mayores de 55 años, con una población inicial de 7043 participantes – en el que fueron evaluados periódicamente 5395 participantes no institucionalizados sin demencia con un seguimiento medio de 6 años. Los autores encontraron que la alta ingesta de vitaminas C y E se asociaba con una menor incidencia de EA, ajustando los resultados por sexo, edad, nivel educativo, consumo de alcohol, tabaquismo y uso de suplementos dietéticos (Engelhart *et al.*, 2002). Concluyen que son necesarios ensayos clínicos randomizados y controlados para evaluar esta posible relación causal. Sin embargo los estudios de intervención no han logrado demostrar esta disminución del riesgo (Luchsinger *et al.*, 2003). Esta aparente discordancia puede explicarse por el hecho de que cuando ya están presentes los síntomas de la enfermedad la proporción de neuronas afectadas sea demasiado alta y la intervención sea ya tardía (Polidori, 2003).

Otros micronutrientes tales como la vitamina B₁₂, B₆ o folato, también parecen comportarse como factores de riesgo previos a la presencia de un deterioro

cognoscitivo en el anciano (Gonzalez-Gross *et al.*, 2001). De forma muy resumida, merece recordar el trabajo pionero de Goodwin *et al.* (1983) en el que se demostró la estrecha relación entre el peor funcionamiento en tests cognoscitivos de memoria y abstracción (escala de memoria de Wechsler y Test de categorías de Halstead-Reitan) y deficiencias subclínicas en varias vitaminas (vitamina C, B₁₂, riboflavina y folato) y minerales, en 260 sujetos no institucionalizados mayores de 60 años (Goodwin *et al.*, 1983). Desde entonces muchos otros estudios han puesto de relieve esta asociación, como así es presentado en varias excelentes revisiones (Selhub *et al.*, 2000; Nourhashémi *et al.*, 2000; Gonzalez-Gross *et al.*, 2001). Incluso en estudios longitudinales con confirmación neuropatológica, como el estudio Nun – iniciado en 1991 en una congregación de 678 monjas entre 75 y 102 años, con similares factores ambientales y estilos de vida – se ha confirmado la relación inversa entre los niveles de ácido fólico y el grado de atrofia en el neocórtex (Snowdon *et al.*, 2000).

En este trabajo, la proporción de ancianos con hipovitaminosis B₁₂, según los dos puntos de corte proporcionados por el laboratorio, de 223 pg/ml y 179 pg/ml, era superior en los pacientes con demencia y EA, aunque sólo en este último caso alcanzó el límite de significación estadística. El 10,1% y el 7,2% de los pacientes con demencia presentaban cifras de vitamina B₁₂ por debajo de los dos límites referidos, respectivamente, frente al 4,1% y el 1,6%, en los ancianos sin demencia. En los pacientes con EA las proporciones eran mayores, con el 18,2% y el 15,2%, respectivamente. Sin embargo, la proporción de sujetos con disminución de ácido fólico de forma aislada fue superior en los pacientes con demencia, que en los que presentaban una EA (11,6% y 6,1% frente al 3,3% en los ancianos sin demencia). Las proporciones de individuos con disminución de uno u otro micronutriente, vitamina B₁₂ o ácido fólico, fue algo superior en el grupo con EA, con el 24,2% si se utilizaba en punto de corte de 223 pg/ml para la vitamina B₁₂ y el 21,2% con el punto de corte de 179 pg/ml, frente al 21,7% y 18,8%, respectivamente en los pacientes con demencia en general. En todos los casos las diferencias con los porcentajes en los pacientes sin demencia fueron significativas, con el 7,4% y 4,9% según el primer o segundo punto de corte para la vitamina B₁₂. La introducción en los modelos de regresión logística de la edad, el sexo y las cifras de albúmina sérica permitió valorar la influencia de estas variables en las cifras de vitamina B₁₂ y ácido fólico. En todos los modelos la edad y la presencia de hipoalbuminemia se comportaron como variables de confusión asociadas tanto a la demencia y EA por un lado y a las variables independientes cuyo efecto se pretendía estimar (hipovitaminosis B₁₂ según los dos puntos de corte, disminución de ácido fólico o ambas). Esta cuestión parece lógica ya que por un lado estos micronutrientes son un reflejo del estado nutricional del anciano, y por otro tienden a disminuir en edades seniles y tardoseniles (Selhub *et al.*, 2000). En referencia a esta última cuestión merece la pena recordar que la prevalencia de gastritis atrófica con hipoclorhidria o aclorhidria se incrementa con la edad. Por ejemplo en el estudio de Framingham la prevalencia de este trastorno fue del 24% entre los 60-69 años y del 37% por encima de los 80 años. Las consecuencias de la gastritis atrófica incluyen cambios en el vaciamiento gástrico y disminución de factor intrínseco. Sin embargo, sólo en los casos muy severos la secreción de factor intrínseco está suficientemente afectada como para limitar la absorción de vitamina B₁₂, aunque sí se ve limitada su biodisponibilidad en estos casos. La causa puede ser un defecto en la liberación de la vitamina de las proteínas alimenticias y péptidos debido a la menor secreción ácida y digestión por la pepsina. Otro factor potencial es el sobrecrecimiento bacteriano en estómago e intestino proximal, con consumo de la vitamina por los microorganismos.

También el incremento del pH en el estómago puede limitar la absorción de ácido fólico en el estómago (Selhub *et al.*, 2000).

En los modelos multivariantes de regresión logística destaca la influencia de la hipovitaminosis B₁₂, por debajo de 179 pg/ml (límite éste que seguramente refleja una verdadera deficiencia tisular), con un incremento de 7 veces de la posibilidad de presentar una EA (OR = 7,13; IC 95% 1,14-44,71; p = 0,04), independientemente de la edad y la presencia de hipoalbuminemia, como marcador nutricional. En estos dos casos también los coeficientes de regresión fueron significativos, con una odds ratio de 3,5, tanto en el caso de los sujetos mayores de 83 años, como en los que presentaban hipoalbuminemia. En el resto de modelos (Tabla 4.24) en los que se utilizó la vitamina B₁₂, el ácido fólico o ambos para estimar la presencia de una EA, los coeficientes de regresión no fueron significativos. En el caso de las demencias en general ocurrió algo similar excepto cuando se utilizó como variable independiente la presencia de hipovitaminosis B₁₂ por debajo de los 179 pg/ml o la disminución de ácido fólico. La posibilidad de demencia en este caso fue 3,3 veces mayor, independientemente de la edad y la hipoalbuminemia. Merece la pena recordar que la incidencia de deficiencia de cianocobalamina se incrementa con la edad y que la utilización de su nivel sérico como marcador de deficiencia tisular es a menudo complicado. Sin embargo, según algunos trabajos, niveles séricos entre los 150-250 pmol/L, equivalentes a 203-339 pg/ml, pueden ya indicar la existencia de una deficiencia tisular (Metz *et al.*, 1996). Por tanto puede concluirse que la hipovitaminosis B₁₂ por debajo de 179 pg/ml se asocia con una posibilidad 7 veces mayor de demencia de Alzheimer, independientemente de la edad y el estado nutricional del anciano, en esta población. Como ya ha sido referido la posible dirección causal de esta asociación no puede determinarse con seguridad con este diseño transversal. Sin embargo, a continuación se revisarán algunos estudios que pueden arrojar algo de luz sobre el asunto.

En un estudio de cohortes prospectivo realizado en Suecia, se realizó un seguimiento durante tres años a 370 ancianos mayores de 75 años, sin demencia y sin tratamientos con vitamina B₁₂ o ácido fólico. Para valorar la deficiencia de cianocobalamina se utilizaron dos puntos de corte de 150 pmol/L y 250 pmol/L – equivalentes a 203 y 339 pg/ml, respectivamente – y la deficiencia de ácido fólico con puntos de corte de 10 y 12 nmol/L. El riesgo relativo de demencia o EA no se incrementó significativamente cuando se valoraron las deficiencias aisladas de estas vitaminas, en sus diferentes puntos de corte. Sin embargo, el riesgo relativo de EA se incrementó significativamente al doble en los casos de disminución de folato o B₁₂, en cualesquiera de los puntos de corte elegidos. Los autores sugieren que tanto el folato como la cianocobalamina pueden estar implicados en el desarrollo de la EA, aunque el poder del estudio pudo no ser suficiente para detectar un pequeño efecto (Wang *et al.*, 2001). Otro trabajo de seguimiento a cinco años, en una cohorte de 410 sujetos entre 75 y 85 años, utilizando un punto de corte de 150 pg/ml (110 pmol/L) encontró una incidencia similar de demencia en general entre éstos y aquellos con niveles normales de la vitamina. Sin embargo, el pequeño número de casos de EA incidentes no permitió evaluar específicamente ésta última (Crystal *et al.*, 1994). Estudios con diseño de casos y controles encuentran también asociación entre la deficiencia de cianocobalamina y EA – con odds ratio de 4,3 (Clarke *et al.*, 1998) – así como con la gravedad del déficit cognoscitivo (Levitt *et al.*, 1992) y con la presencia de alteraciones psicopatológicas y comportamentales en estos casos (Meins *et al.*, 2000). Incluso estudios de intervención con vitamina B₁₂ han mostrado cierta mejoría en funciones de

fluencia verbal y lenguaje en pacientes con demencia, aunque sin llegar a revertir la enfermedad (Eastley *et al.*, 2000). Estos datos, junto con los ya referidos previamente del estudio Nun, acerca de la correlación inversa entre el grado de atrofia el córtex cerebral y el nivel de folato sérico (Snowdon *et al.*, 2000), permiten aventurar que estos dos micronutrientes, junto con otros antioxidantes, pueden jugar un importante papel tanto en el inicio como en la progresión de las demencias y la EA en particular.

De forma muy resumida, la hipótesis más extendida en la actualidad acerca de los posibles mecanismos implicados en el deterioro cognoscitivo mediado por estas dos vitaminas parte del hecho de una alteración en los mecanismos de metilación del tejido cerebral, en los que están implicadas ambas. En los estados de carencia de ácido fólico y/o cianocobalamina se produce una incapacidad para la metilación de homocisteína, con un acúmulo intracelular de S-adenosilhomocisteína y menor producción de S-adenosilmetionina (también implicada en los trastornos de tipo depresivo). La homocisteína plasmática es un marcador muy fiable de la deficiencia tisular de estas vitaminas. Es frecuente su incremento con la edad y hay estudios epidemiológicos que la relacionan con un incremento del riesgo de enfermedad vascular oclusiva, ictus y trombosis, así como con disfunción cognoscitiva en trastornos de tipo depresivo y con la demencia de tipo Alzheimer (Selhub *et al.*, 2000).

No obstante, como ya se ha referido, deben realizarse estudios de seguimiento y de intervención a gran escala en poblaciones de riesgo para valorar el verdadero efecto de estos y otros factores nutricionales en las demencias (Gonzalez-Gross *et al.*, 2001), y si influyen en su etiopatogenia y en qué medida, en la progresión de estos trastornos, en su pronóstico, o son sólo consecuencia de los procesos de envejecimiento y neurodegeneración de los organismos, aunque también cabe la posibilidad de que todas estas cuestiones tengan cabida al mismo tiempo.

5.4 PROPIEDADES PSICOMÉTRICAS DEL MINI-EXAMEN COGNOSCITIVO

5.4.1 Fiabilidad.

5.4.1.1 Consistencia interna.

Como ya se comentó en el apartado 1.5.1.5, la consistencia interna u homogeneidad de un instrumento de evaluación, informa del grado en el que los diferentes ítems se relacionan entre sí, evalúan un dominio similar, y por tanto sus puntuaciones pueden acumularse en una puntuación global – en realidad se asemeja a la validez de contenido, por lo que hay autores que la incluyen en este concepto, y otros como prueba de la validez de constructo (Salvador Carulla *et al.*, 2000) – . Cuanto mayor es la homogeneidad de la prueba mayor fiabilidad o reproducibilidad posee. Uno de los métodos para estimar la consistencia interna es el cálculo del promedio de todas las correlaciones entre cada ítem y la puntuación total del test o coeficiente α de Cronbach. Un coeficiente $\alpha > 0,8$ se considera excelente, $>0,7$ bueno y $< 0,4$ malo (Gifford *et al.*, 1999).

En la Tabla 5.3 se muestran varios estudios que proporcionan datos acerca de la consistencia interna del Mini-Mental State Examination (MMSE). Por ejemplo, Foreman (1987), en una muestra mixta de 66 ancianos hospitalizados con demencia, delirium o sin patología cognoscitiva, obtiene un coeficiente alfa de 0,96 (Foreman, 1987). Korner et al. (1996), estudian un grupo de 20 pacientes ambulatorios remitidos por quejas de memoria, con una edad media de 78,5 años y un nivel educativo medio; 16 pacientes tenían criterios DSM-III-R de probable demencia de tipo Alzheimer. Comparan diferentes coeficientes de validez y homogeneidad del MMSE, CAMCOG y ADAS. En el caso del MMSE el coeficiente α de Cronbach fue de 0,91 – en comparación con 0,97 para la puntuación total del CAMCOG, aunque los coeficientes de los diferentes grupos de subtests del CAMCOG oscilaron entre 0,52 y 0,91, y en el ADAS 0,98 – . Calculan también otros coeficientes de homogeneidad, como el de Loevinger, que da una idea cuantitativa de la estructura jerárquica de los ítems – en el que el MMSE obtiene un coeficiente de 0,77 frente a 0,75 del ADAS – y los coeficientes de homogeneidad de Mokken, que también informan de la estructura jerárquica de los ítems pero de forma individual, en los que el MMSE obtuvo coeficientes aceptables entre 0,56 y 0,93, mientras que en el ADAS existió una mayor dispersión (0,27-1), lo que indica una menor unidimensionalidad (Korner *et al.*, 1996), de todas formas el número de sujetos incluidos limita en parte los resultados.

En otro estudio de Braekhus et al. (1992) utilizan una traducción al noruego del MMSE, con alguna pequeña modificación (en vez de “estado” se utiliza “región” y en vez de “condado”, “parte del país”), además utilizaron el deletreo de la palabra WORLD al revés en vez de las series de 7 (aunque como ya se comentará parece que ambos ítems no son equivalentes, lo que puede sesgar los resultados del estudio). Evaluaron 831 pacientes con una edad media de 81,5 años y un nivel cultural bajo-medio – descartando de forma previa 19 pacientes que puntuaron 0 en el MMSE – divididos en tres grupos, uno de pacientes hospitalarios, otro de pacientes bajo supervisión en alguna institución y el último de pacientes ambulatorios. Obtuvieron un coeficiente α de Cronbach de 0,86, frente a 0,92 en una versión corta que proponen (Braekhus *et al.*, 1992).

Respecto a las traducciones del MMSE en nuestro país, en el estudio de Bermejo et al. (1999) sobre 79 ancianos mayores de 64 años – el 35,4% con demencia – utilizando una versión con el ítem de la serie de siete (MMSE1) y otra con el deletreo de la palabra MUNDO al revés (MMSE2) junto con el Mini-Examen Cognoscitivo (MEC), obtienen unos coeficientes α de Cronbach de 0,85 para el MMSE1, y de 0,87 para el MMSE2 y el MEC (Bermejo *et al.*, 1999).

En nuestro estudio con población residencial, la consistencia interna del MEC en sus dos versiones fue buena, tanto al analizar los resultados de la primera como los de la segunda fase. Aunque inferior a la del trabajo citado de Bermejo et al. (1999) fue parecida a la de los estudios presentados en la Tabla 5.3 realizados con el MMSE en población general. Los coeficientes α de Cronbach fueron muy similares en todos los casos, con valores estandarizados de 0,78 para el MEC-35 tanto en la primera, como en la segunda fase, y de 0,75 y 0,74 para el MEC-30, respectivamente. Ciertos ítems mostraron de forma consistente en ambos casos, una menor correlación con la puntuación total (nominación, memoria de fijación, memoria de evocación y la orden de tres pasos, junto con la repetición de la frase, sólo en la segunda fase), aunque en ningún caso la consistencia interna mejoró eliminando alguno de los ítems. El hecho

de que la consistencia interna fuera más elevada en los varones con ambas versiones del test, puede relacionarse con la observación de que la consistencia interna variaba ampliamente con el nivel educativo. Tanto en el caso de los sujetos analfabetos como en de los que tenían estudios superiores el coeficiente α fue inferior, sobre todo en estos últimos, quizás debido al menor rango de puntuaciones. De todos modos esta cuestión ha sido también observada en otros trabajos. Merece la pena recordar varios factores deben de tenerse en cuenta a la hora de interpretar los resultados de la homogeneidad del MMSE y el MEC mediante el coeficiente α de Cronbach: a) es posible que los niveles del coeficiente α varíen según los años de educación, por ejemplo en una muestra con sólo educación primaria fue de 0,65, mientras que en el caso de 8 o más años de educación era de 0,54; b) en muestras comunitarias la mayoría de los individuos contestan correctamente la mayor parte de los ítems, lo que reduce el rango de puntuaciones y disminuye la probabilidad de obtener altos coeficientes alfa, por lo que serán mayores en poblaciones clínicas, en las que existe mayor variabilidad; c) dado que el MMSE y el MEC intentan medir diferentes procesos cognoscitivos, de forma intencionada se creó una cierta heterogeneidad de los ítems, por lo que en este caso no sería deseable la unidimensionalidad del test, y por tanto menores niveles de α (Tombaugh *et al.*, 1992).

5.4.1.2 Fiabilidad test-retest.

En el estudio original de validación del MMSE realizado por Folstein *et al.* sobre dos muestras clínicas heterogéneas de 132 y 137 individuos (muestra A: 29 casos con demencia, 10 con trastornos depresivos con deterioro cognoscitivo, 30 con trastornos afectivos y 63 ancianos sanos; y muestra B: 9 casos con demencia, 31 con depresión, 14 casos de manía, 24 individuos con esquizofrenia, 32 con trastornos de personalidad y abuso de tóxicos y 27 con neurosis), los autores evalúan la fiabilidad test-retest a las 24 horas, en 22 pacientes depresivos con una edad media de 41,2 años, obteniendo un coeficiente de correlación significativo de 0,89, y sin diferencias significativas entre las puntuaciones de ambas administraciones, utilizando la prueba de Wilcoxon. En otros 23 pacientes clínicamente estables y una edad media de 74,1 años, con demencia, depresión o esquizofrenia, y deterioro cognoscitivo, la correlación entre dos administraciones de la prueba en el período de 28 días tampoco mostró diferencias significativas, y fue de 0,99 (Folstein *et al.*, 1975).

En otro estudio posterior en pacientes clínicos, Anthony *et al.* (1982) readministran el MMSE a 76 de los 97 sujetos de estudio, en el plazo de 24 horas, obteniendo un coeficiente de fiabilidad de 0,85 en 58 pacientes sin demencia o delirium, de 0,90 en 12 pacientes demenciados y de 0,56 en 7 pacientes con delirium. Los autores concluyen que la baja fiabilidad test-retest de la prueba en los pacientes con delirium era debida a la inherente fluctuación de esta condición médica (Anthony *et al.*, 1982). Jorm *et al.* (1991), en 57 pacientes clínicos y ambulatorios con demencia, evalúan la fiabilidad test-retest del MMSE y del IQCODE (*Informant Questionnaire on Cognitive Decline in the Elderly*) realizando dos aplicaciones de los mismos en un intervalo de 1-15 días, obteniendo una correlación de 0,79 para el MMSE y de 0,96 para el IQCODE. Ambas pruebas mejoraron significativamente su puntuación en el retest, achacando esta cuestión los autores a la mejoría de algunos de los pacientes con delirium o al efecto del aprendizaje (Jorm *et al.*, 1991).

Molloy et al. (1991) evalúan la fiabilidad de una versión estandarizada del MMSE en comparación con la versión tradicional en 48 ancianos institucionalizados – a 22 se les administró el MMSE y a 26 la versión estandarizada – con un rango de edad de 60-95 años y diversas patologías (Enfermedad de Alzheimer, problemas cerebrovasculares, artritis y osteoporosis), pero estabilizados clínicamente. Se excluyeron los pacientes con patologías agudas, con afasia o problemas auditivos, los que tomaban fármacos que afectaban a las funciones cognitivas, con problemas de comportamiento, los que no entendían el inglés y aquellos a los que se les había administrado previamente el MMSE. El test fue administrado por 11 estudiantes de gerontología asignados de forma aleatoria. Cada individuo fue evaluado en tres ocasiones con una semana de intervalo y cada evaluador administró la prueba a 4-6 individuos en dos ocasiones y a 4-6 diferentes sujetos en una ocasión. En este estudio se calculó el coeficiente de correlación intraclase (CCI), que como se refirió previamente en el primer capítulo, es un estimador mejor que el simple coeficiente de correlación, al tener también en cuenta los acuerdos entre los evaluadores. El CCI con la versión tradicional del MMSE osciló entre 0,69 y 0,78, al comparar la primera y segunda mediciones, y esta última con la tercera, respectivamente. La versión estandarizada – que difería de la versión tradicional en que se establecían normas concretas de administración y puntuación – obtuvo coeficientes de 0,90 y 0,89, respectivamente. El hecho de que no se encontrasen diferencias significativas entre las puntuaciones en las tres administraciones fue interpretado como que no existía ningún efecto derivado del aprendizaje (Molloy *et al.*, 1991). Sin embargo, en un análisis de la variación de las puntuaciones medias del MMSE en un período de dos semanas, en un grupo de pacientes con demencia de Alzheimer que participaban en un ensayo clínico multicéntrico (n total = 1648), Dorayswamy y Kaiser (2000) encuentran diferencias estadísticamente significativas entre las dos visitas, con una ligera mejoría en la segunda ($0,2 \pm 2,1$ puntos), que atribuyen al efecto del aprendizaje, a fluctuaciones cognitivas, efecto del error u otros factores (Doraiswamy *et al.*, 2000).

En un estudio comunitario en dos fases para investigar la prevalencia de demencia en mayores de 75 años (n = 2302), O'Connor et al. (1989) valoraron la fiabilidad test-retest del MMSE, con una primera aplicación por entrevistadores no expertos, y una segunda fase en una muestra de 481 individuos en los que se realizó el diagnóstico clínico por parte de psiquiatras y se aplicó el CAMDEX – en el que se incluye una versión completa del MMSE, excepto el ítem de deletreo de la palabra WORLD al revés –. El intervalo entre las dos fases fue de 2-3 meses, mayor que en los estudios citados anteriormente. Obtienen una correlación entre las puntuaciones de ambas aplicaciones de 0,84 (0,63 en sujetos normales y 0,83 en pacientes con delirium o demencia). Además, valoraron el grado de acuerdo en los ítems individuales de la prueba por medio del índice kappa, dicotomizando los ítems. El rango de acuerdo se situó entre 0,28 y 0,80 con una media de 0,58. Los ítems con menor acuerdo fueron en este orden: estación (0,28), mes (0,30), los tres ítems de praxis (media de 0,33), día de la semana (0,48) y año (0,50). Además los individuos normales mostraron de forma significativa mejores puntuaciones en la segunda administración (puntuación media de 20 en comparación con 22,3 en la segunda fase), circunstancia que atribuyen principalmente a la diferencia de experiencia de los entrevistadores de la primera y segunda fases, y al hecho de que en esta última el MMSE se administró en el seno del CAMDEX, lo que pudo provocar los problemas al establecer las

comparaciones (O'Connor *et al.*, 1989). En la Tabla 5.3 se resumen, junto con otros, los estudios citados.

Otros trabajos también investigan la fiabilidad test-retest del MMSE con intervalos mayores de tiempo que los descritos previamente. Por ejemplo, Olin y Zelinski (1991) y Mitrushina y Satz (1991) evaluaron la estabilidad del test a los 12 meses en ancianos sin deterioro cognoscitivo y no objetivaron diferencias significativas entre las puntuaciones de ambos momentos. Sin embargo, ambos obtienen unos coeficientes de correlación menores de 0,5, un valor sustancialmente menor que el de los estudios que usan intervalos más cortos de administración. Olin y Zelinski (1991) atribuyen este hecho a varios problemas psicométricos, incluyendo el efecto de la regresión a la media, el método para investigar la atención/concentración – por el problema de la falta de equivalencia entre las series de sietes y el deletreo de la palabra WORLD al revés – y la falta de criterios explícitos estandarizados de puntuación para la copia del pentágono (Olin *et al.*, 1991), aunque pueden existir muchas otras variables que pueden afectar a la estabilidad del test a lo largo del tiempo (Olin *et al.*, 1991; Mitrushina *et al.*, 1991). En otro estudio que investigó la evolución de las puntuaciones del MMSE al cabo de cinco años en una amplia muestra de ancianos no demenciados, mayores de 65 años y residentes en la comunidad, como parte del programa PAQUID – un estudio de cohortes prospectivo acerca del envejecimiento normal y patológico llevado a cabo en Francia entre 1988-92 – se comprobó que existía un ligero decremento de las mismas, que se relacionaba con la edad al comienzo del estudio y el nivel educativo, aunque este último se relacionaba más con la puntuación media del test que con el cambio a lo largo del tiempo (Jacqmin-Gadda *et al.*, 1997).

Respecto al MEC, el primer estudio publicado por Lobo *et al.* (1979) se realizó en 100 pacientes con enfermedades médicas y una edad media de 55 años (DT 16), comparados con 50 controles, con una distribución por sexos y edad similar. La fiabilidad test-retest, con un día de intervalo, mediante el coeficiente de correlación, fue de 0,87. En un segundo estudio (Lobo *et al.*, 1980) se realizó en 100 pacientes psiquiátricos ambulatorios (edad media de 46 años), 23 pacientes hospitalizados (edad media de 45 años) y 50 controles (edad media de 46 años). Los pacientes ambulatorios presentaban fundamentalmente problemas afectivos, neuróticos y trastornos de la personalidad. Sólo en dos casos se trataba de demencias. Los pacientes hospitalizados presentaban fundamentalmente trastornos afectivos y psicóticos. Tanto en el grupo de pacientes ambulatorios como hospitalizados el MEC presentó una excelente fiabilidad, con un coeficiente de correlación de 0,87 en el primer caso y de 0,93 en el segundo.

Más recientemente, Lobo *et al.* (1999) realizaron una revalidación y normalización del MEC, esta vez en una amplia muestra de población general geriátrica en el contexto del estudio Zaragoza, ya comentado en el apartado referido a la epidemiología de las demencias. Además de la versión original de 13 ítems con una puntuación máxima de 35 (MEC-35) analizaron la validez de la versión de 11 ítems con una puntuación máxima de 30 puntos (MEC-30), al no incluir los dos ítems añadidos inicialmente en la adaptación del instrumento, y más similar al MMSE. De la muestra poblacional seleccionada 1080 sujetos completaron la primera fase de cribado (95,2%) y 324 la segunda fase de evaluación clínica (92% de los seleccionados). El coeficiente kappa ponderado de fiabilidad test-retest del MEC-35 fue de 0,64 y el del MEC-30 de 0,63.

En la presente tesis, el análisis de las puntuaciones medias tanto del MEC-35, como del MEC-30, en los pacientes evaluados clínicamente en la segunda fase, sin demencia ni trastornos psiquiátricos ($n = 73$), muestra una reducción significativa de 2,4 y 2,23 puntos a los 15 meses, respectivamente, a diferencia del estudio citado de Olin y Zelinski (1991), con un intervalo de tiempo similar, aunque también en este caso en el 18% de los casos se redujo la puntuación del MMSE al menos en dos puntos. En el trabajo de Mitrushina y Satz (1991), sobre 122 sujetos sin patología neurológica, el 29% presentaron una reducción de las puntuaciones del MMSE de 2 o más puntos, y en el 13% se incrementaron en la misma cantidad, a los dos años. Sin embargo, la correlación entre ambas mediciones fue superior en nuestro estudio que en los dos citados, con un coeficiente de correlación de 0,65 en el caso del MEC-35, frente a 0,34 y 0,23 – según fuera la administración del ítem de atención – en el estudio de Olin y Zelinski (1991), y de 0,45 y 0,50, al año y dos años, en el estudio de Mitrushina y Satz (1991). No obstante, la correlación fue inferior a la de los estudios referidos de Lobo et al. de 1979 y 1980, con un día de intervalo. De todos modos el mejor estadístico para valorar el grado de acuerdo en este caso es el coeficiente de correlación intraclase (CCI). La concordancia según este último fue moderada, tanto en el caso del MEC-35 como en del MEC-30, con valores del CCI muy similares de 0,59 y 0,56, respectivamente. Estos CCI son algo inferiores a los del estudio citado de Molloy et al. (1991), aunque el intervalo de tiempo entre las mediciones fue mayor en nuestro estudio.

Como se abordará posteriormente, a pesar de su sencillez de aplicación, el MMSE y el MEC están sometidos a diversas fuentes de variabilidad en la práctica clínica habitual, que deben ser estudiadas en profundidad en futuros estudios. La importante caída de las puntuaciones observada en el plazo de 15 meses pudiera en parte explicarse por las diferencias de edad de los sujetos de estudio en ambos momentos, sin embargo como se citó previamente en el estudio PAQUID sólo se objetivó una ligera disminución de las puntuaciones en sujetos no demenciados al cabo de 5 años (Jacqmin-Gadda *et al.*, 1997). También en un estudio de seguimiento de la población adulta (18 o más años de edad) de una de las ramas del Epidemiologic Catchment Area (ECA), realizado en Baltimore, que valoró la evolución de la puntuación total del MMSE y los factores relacionados con el declive o deterioro cognoscitivo, en el período comprendido entre la evaluación basal, en 1981, y la tercera valoración, en 1993, casi 12 años después ($n = 1488$). La disminución media de las puntuaciones del MMSE, a los 11,5 años, fue de 1,41 puntos (IC al 95%: 1,29-1,52). Aunque la disminución fue común a todos los grupos de edad, fue significativamente mayor en los sujetos de edades más avanzadas y con menos de 9 años de escolarización, incluso después de realizar ajustes por edad, sexo, raza, y funcionamiento cognoscitivo basal (Lyketsos *et al.*, 1999).

También debe contarse con la posibilidad de que la disminución de las puntuaciones del MEC y el MMSE no sea homogénea en todo el rango de puntuaciones del test, por lo que podría variar según el tipo y características de la población estudiada. Por ejemplo, en un trabajo de seguimiento en 299 pacientes con probable o posible Enfermedad de Alzheimer (criterios NINCDS-ADRDA) los autores utilizaron, en vez de la sustracción de las puntuaciones, dos modelos de regresión, uno utilizando el método de los mínimos cuadrados y otro en los que incluían datos principales de cada paciente, obteniendo los mejores predictores lineales no sesgados como estimación de la tasa de cambio cognoscitivo. Además, mediante la utilización

de modelos de regresión lineal múltiple exploraron la relación entre las pendientes de la regresión y posibles predictores tales como nivel de demencia, edad de inicio de la demencia, duración, sexo, años de educación y neuropatología característica de demencia con cuerpos de Lewy vs. EA (Galasko *et al.*, 2000). En el caso del MMSE obtuvieron una relación curvilínea, con disminución de la pendiente de la regresión en el caso de puntuaciones más altas (> 22) y puntuaciones más bajas (< 15 , y especialmente < 10). Esto quiere decir que la puntuación de los pacientes disminuye de forma relativamente lenta en el rango de puntuaciones superior, de forma más rápida en el rango medio y vuelve a ser más lenta hacia la mitad del rango inferior de puntuaciones del test. Este patrón de cambio evidencia que el MMSE tiene un efecto “techo” y “suelo”.

De todas formas deben contemplarse otros motivos a la hora de valorar el importante descenso de la puntuaciones del MEC en el plazo de 15 meses, tales como la alta prevalencia de problemas médicos en esta población institucionalizada y el bajo nivel cultural, así como cuestiones generales en relación con la evaluación longitudinal en el caso de los tests psicométricos, entre otros aspectos (Olin *et al.*, 1991). No obstante la circunstancia que más pudo influenciar los resultados fue que en la primera fase los evaluadores, aunque entrenados y medianamente expertos, pudieron ser menos estrictos a la hora de administrar el test, que la psicólogo que realizó las evaluaciones en la segunda fase. Esta cuestión será también abordada a continuación, pero cabe recordar que la falta de criterios explícitos estandarizados de puntuación afecta a la fiabilidad del test, como así se demuestra en el estudio citado de Molloy *et al.* (1991) en que compararon la fiabilidad test-retest del MMSE añadiendo a la versión tradicional normas concretas de administración y puntuación, mejorando en este caso ostensiblemente la fiabilidad.

5.4.1.3 Fiabilidad interobservador.

Folstein *et al.* (1975) obtienen un coeficiente de fiabilidad interobservador a las 24 horas de 0,83 en pacientes con síntomas depresivos ($n = 19$). En el estudio descrito previamente al hacer referencia a la fiabilidad test-retest de O'Connor *et al.* (1989), estos autores valoraron la fiabilidad interobservador a través de varias entrevistas grabadas y valoradas por un grupo de expertos, y obtienen valores del índice kappa entre 0,85 y 1 para los diferentes ítems del MMSE (media de 0,97). El hallazgo de que el segundo menor valor de kappa fuera para el ítem del pentágono fue achacado a la falta de un criterio específico de puntuación para este ítem (O'Connor *et al.*, 1989). El coeficiente de correlación intraclase para diferentes observadores en el estudio ya citado de Molloy *et al.* (1991) fue en caso del MMSE de 0,69 al comparar las puntuaciones de la semana 1 y 2, y de 0,78 para las semanas 2 y 3. Estos coeficientes mejoraron en el caso de la versión estandarizada del MMSE a 0,90 y 0,89 respectivamente (Tabla 5.3).

En la valoración de la fiabilidad interobservador del MEC-35 en este trabajo, se comparó la administración realizada por el psicólogo, con los resultados obtenidos en el CAMCOG por el psiquiatra en los 80 casos evaluados en la segunda fase que tenían completos los ítems del MEC incluido en el CAMCOG. Ambos evaluadores no conocían en ese momento los resultados del otro y la evaluación se realizó con un intervalo no superior a 24 horas. El coeficiente de correlación entre las puntuaciones totales fue muy bueno (0,92), mostrando así una excelente relación lineal entre ambas

administraciones del test, y el acuerdo interobservador entre ambas puntuaciones totales, evaluado mediante el coeficiente de correlación intraclase (CCI), que fue también bueno (0,78), sin embargo las puntuaciones medias totales de la prueba administrada por el psicólogo y psiquiatra diferían significativamente (21,8 en el primer caso y 25,1 en el segundo; $p < 0,001$). Se comprobó que en general el psiquiatra tendía a puntuar más alto que el psicólogo en la prueba.

Para valorar si las diferencias radicaban en determinados ítems, se analizó el acuerdo entre los dos observadores en cada uno de los mismos, utilizando en los ítems policotómicos como medida de acuerdo el CCI, y en los dicotómicos el índice kappa. Según los criterios de interpretación de ambos estadísticos (García *et al.*, 1995; Prieto *et al.*, 1998), seis de los ítems presentaban una alta o muy alta fiabilidad interobservador, entre 0,75 y 1, de mayor a menor estos ítems eran: nominación, cálculo, memoria de fijación, orientación temporal, concentración (dígitos) y repetición de la frase. El resto presentaba una fiabilidad buena, entre 0,61 y 0,70, excepto el ítem de lectura, que presentaba una baja fiabilidad ($kappa = 0,27$), con mayores puntuaciones medias en el caso de la administración realizada por el psiquiatra (Tabla 4.29). El problema con este ítem radica en que muchos de los ancianos evaluados, al leer la frase no comprendían bien la orden, y lo más frecuente es que la repitiesen verbalmente, lo que descartaba problemas en la lectura. En este caso, el psicólogo se ceñía de forma estricta a las indicaciones de la prueba y la puntuaba como cero, mientras que el psiquiatra volvía a explicarle al paciente que debía hacer lo que se citaba en la frase leída, incluso más de una vez si se consideraba necesario. En realidad este ítem además de valorar groseramente la capacidad lectora, evalúa la comprensión, y la capacidad de seguir la orden escrita. No obstante, al no existir una normativa específica de aplicación del MEC o del MMSE, queda sujeto a la valoración del entrevistador, y si debe de ser puntuado de forma estricta o no. Es posible que en el ámbito de la aplicación clínica deba intentarse sobre todo que el anciano comprenda la intención de la prueba, ya que en otro caso pueden incrementarse los falsos positivos.

Además del ítem de lectura, otros mostraban también diferencias en las puntuaciones medias en ambas administraciones, excepto en el caso de los ítems de memoria de fijación, nominación y repetición de la frase. En todos los demás casos el psiquiatra tendía a otorgar mayores puntuaciones que el psicólogo. Es posible que en la mayoría de los casos este hecho se corresponda con los problemas derivados de la falta de una normativa específica para la administración de la prueba ((Gimenez-Roldan *et al.*, 1997), o en menor medida por los efectos del aprendizaje, la actitud del paciente ante la evaluación, el que ésta sea realizada en el contexto de una entrevista flexible, o se haga tras la administración – sin apenas diálogo, explicaciones o maniobras para incrementar en lo posible la atención y la motivación – de varios tests de forma consecutiva. También puede influir el hecho de administrarse los ítems en diferente secuencia, y conjuntamente con los demás ítems del CAMCOG, algunos de ellos de mayor dificultad. Este hecho puede facilitar las respuestas o estimular la atención del anciano, en unos casos, o provocar cansancio y disminución de la atención y concentración en otros. No obstante, las pequeñas variaciones en algunos ítems sean probablemente debidas a fluctuaciones aleatorias en el rendimiento del anciano en uno u otro momento y la forma de abordar la entrevista con el mismo. Es posible que el entrevistador experimentado pueda lograr “exprimir” al máximo la reserva cognitiva del anciano, en algunos casos. No en vano tratados clásicos acerca

de las cuestiones relacionadas con la entrevista en psicogeriatría y gerontopsiquiatría, recomiendan por ejemplo sentarse al lado del anciano, tocarle con las manos, u otras tácticas, para mejorar y mantener su nivel de atención y rendimiento.

Otra cuestión debatida es qué debe hacerse en el caso de que algunos de los ítems no sean contestados. La no respuesta no indica invariablemente que el individuo no sea capaz de realizar la prueba correctamente y hay estudios que muestran que hasta un 13% de los sujetos pueden ser clasificados de forma diferente con el MMSE dependiendo de los criterios empleados en estos casos. De todas formas en los estudios epidemiológicos se recomienda puntuar las no respuestas como errores (Fillenbaum *et al.*, 1988).

Como conclusiones en relación a la fiabilidad del MEC, puede establecerse que al igual que el MMSE, el test posee una buena consistencia interna, fiabilidad test-retest a medio plazo, e interobservador a corto plazo, aunque no está exento de influencias tales como el aprendizaje, cambios en las condiciones clínicas del sujeto – al igual que otras pruebas –, o posibles factores de confusión tales como la edad o el nivel educativo. Algunos ítems pueden influir negativamente en la fiabilidad y consistencia interna del test, probablemente debido a la falta de criterios estandarizados de puntuación. La estabilidad de la prueba a largo plazo también puede verse influenciada por múltiples factores, además de los ya comentados, por lo que los pequeños cambios en las puntuaciones deben ser interpretados con cautela, descritos en la encuesta o sistema de registro de información, en las observaciones finales y de la prueba, e interpretados en su contexto clínico.

5.4.2 Validez.

5.4.2.1 Validez de criterio.

Como ya se refirió con anterioridad la validez de criterio resulta de comparar la prueba con el “patrón oro”. En ocasiones el patrón oro puede ser demasiado caro, invasivo, peligroso, o poco útil desde el punto de vista clínico, al no poder disponer de él en los primeros estadios de la enfermedad, como ocurre con el estudio neuropatológico del cerebro postmortem en el diagnóstico de las demencias. Por estos motivos, el criterio suele ser sustituido por el diagnóstico clínico estandarizado u otro instrumento de medición previamente validado. En el caso de la validez concurrente la comparación entre el instrumento objeto de estudio y el criterio se hace en el mismo momento temporal, y en el de la validez predictiva en dos momentos temporales distintos, aplicando primero el instrumento y posteriormente el “patrón oro” y estimando el poder del primero para predecir el segundo.

5.4.2.1.1 Validez predictiva

Los métodos estadísticos utilizados para establecer la relación empírica entre el test y el criterio, basados en estudios de correlaciones y regresiones, proporcionan en el contexto médico-clínico un indicador de validez demasiado genérico, ya que lo que interesa al clínico es comprobar si las clasificaciones realizadas con el test son o no adecuadas y en que grado, de los diferentes tipos de errores cometidos por el test

en la clasificación y de su importancia, por lo que es necesario un análisis más detallado que la mera estimación de una correlación. La *sensibilidad* (S) del MMSE y el MEC se refiere a su capacidad para identificar correctamente los individuos con deterioro cognoscitivo (verdaderos positivos/número total de casos con deterioro) en relación a los criterios aceptados generalmente como de referencia o patrón oro (*gold standard*), como por ejemplo: DSM-III-R, DSM-IV, NINCDS-ADRDA, juicio clínico, etc. Por el contrario, la *especificidad* (E) se refiere a la capacidad del MMSE y el MEC para identificar correctamente los individuos sin deterioro cognoscitivo (verdaderos negativos/número total de individuos sin deterioro).

Uno de los usos más frecuentes del MMSE y el MEC es el de la detección del deterioro cognoscitivo asociado a las demencias en la población general por lo que resulta importante saber hasta que punto un resultado positivo o negativo del test predicen la presencia o no de tal deterioro, lo que se conoce como *valor predictivo de la prueba o probabilidad postprueba*. Por ejemplo, si alguien obtiene en el MEC una puntuación de 22, ¿cuál es la probabilidad de que exista un deterioro o una demencia?. El *valor predictivo positivo* (VPP) es la probabilidad de que en el caso de una prueba positiva se tenga la enfermedad (VP/VP+FP), y el *valor predictivo negativo* (VPN) la probabilidad de que siendo la prueba negativa el paciente este libre de la enfermedad (VN/VN+FN). Los valores predictivos dependen de la sensibilidad y especificidad de la prueba y de la prevalencia de la enfermedad (P) en la población de estudio o probabilidad previa o preprueba (porcentaje de individuos que en un momento dado tienen la enfermedad, es decir VP+FN/VP+FN+VN+FP).

Además, los datos de la sensibilidad y especificidad pueden utilizarse para calcular el *cociente de probabilidad* (CP) o *verosimilitud* (*likelihood ratio*), que es la razón entre la probabilidad de un resultado de la prueba en pacientes con la enfermedad y en individuos sin ella, y que puede ser de utilidad para interpretar una puntuación del MEC o el MMSE para un individuo de una población en particular (p. ej. comunidad, hospital), conocida la prevalencia del deterioro cognitivo o demencia en la población. Expresa el número de veces que es más (o menos) probable que se encuentre un resultado en individuos enfermos en comparación con sanos. Cuanto más se aleja de 1 a infinito en el caso del CP+ (S/1-E), o de 1 a 0 en el CP- (1-S/E) mejor información aporta la prueba. Algunos otros indicadores que pueden establecerse son la *razón predictiva positiva y negativa*, la *eficiencia* (proporción de casos bien clasificados en relación al total de evaluados) o el *rendimiento* (casos no detectados en relación al total de casos).

5.4.2.1.1 Estudios de validez predictiva del MEC y el MMSE.

El primer estudio publicado acerca de la sensibilidad y especificidad del MMSE, extensamente comentado en la bibliografía posterior, fue realizado por el grupo de Folstein en el Hospital Johns Hopkins (Anthony *et al.*, 1982). En el mismo, se estudiaron 97 pacientes mayores de 20 años, 23 de los cuales (24%) fueron diagnosticados de demencia o delirium según criterios DSM-III (lo que constituye una limitación a la generalización de los resultados por la diferencia con los del DSM-III-R). Con el punto de corte recomendado de 23/24 obtuvieron una sensibilidad del 87% y una especificidad del 82%. El problema fue la alta proporción de falsos positivos objetivada (39,4%). Entre estos 13 pacientes los autores valoraron la influencia de la edad, sexo, nivel educativo y raza en los valores de la sensibilidad y especificidad,

objetivando una especificidad sensiblemente inferior en los individuos con un bajo nivel educativo y aquellos mayores de 60 años. Además, el grupo de sujetos con menor nivel educativo (octavo grado o menor) presentaban un peor funcionamiento en los ítems de orientación temporal, cálculo y atención y copia de una figura, aunque no pudieron comprobarse estas diferencias en todos los ítems por la insuficiencia muestral. De todos modos estos hechos llevaron a los autores a replantearse diferentes posibilidades de modificación del MMSE, en razón de sus puntos de corte, eliminando alguno de los ítems problemáticos o simplificando los ítems más difíciles, para mejorar la especificidad de la prueba. Estudiaron las dos primeras posibilidades pero ninguna de las mismas mejoró significativamente la especificidad, sin reducir concomitantemente la sensibilidad. Como se comentará posteriormente muchos estudios han centrado su atención en las influencias y limitaciones del MMSE en relación con la edad y sobre todo el nivel educativo, cuestión además que se complica aún más al relacionarse estos dos factores con el propio proceso de deterioro cognoscitivo, pero merece la pena recordar al menos que la propuesta final de este estudio fue la posibilidad de modificar algunos de los ítems en el caso de individuos de menor nivel educativo o mayor edad, cuestión que al fin y al cabo fue abordada por Lobo *et al.* con el MEC (Lobo *et al.*, 1979). Por otra parte, el último hecho a destacar fue que el ítem de copia de una figura fue el que mostró más problemas en los individuos con peor nivel educativo, pero este hecho pudo estar relacionado con la presencia de individuos con retraso mental en este grupo y que no habían sido previamente detectados (Anthony *et al.*, 1982).

En las Tablas 5.4.1 y 5.4.2 se resumen 25 estudios realizados hasta el año 2000 inclusive – algunos de los más antiguos fueron incluidos en una revisión previa (Tombaugh *et al.*, 1992) – que utilizaron el punto de corte tradicional (23/24) y poseen datos acerca de la sensibilidad y especificidad del MMSE, y en determinados casos de sus valores predictivos. No pretende ser una revisión sistemática ni crítica o selectiva en cuanto a la calidad metodológica de los trabajos, además debido a las diferencias metodológicas, y para facilitar la comparación de los datos, sólo se han recogido un número limitado de variables. La descripción detallada de cada uno de los estudios desborda este trabajo. De todos modos como puede objetivarse existen grandes variaciones en los niveles de sensibilidad y especificidad y valores predictivos del MMSE. Esta cuestión puede deberse a varios factores: por una parte los criterios utilizados para el diagnóstico no son iguales (por ejemplo, no es lo mismo utilizar criterios DSM-III, DSM-III-R o el CAMDEX), por otro lado las muestras y poblaciones son heterogéneas, algunas de ellas clínicas, con mayor espectro de gravedad en relación a las demencias, otras con demencias específicas como la Enfermedad de Alzheimer, y otras son comunitarias, en las que la prevalencia de la demencia es mucho menor (y como ya se ha referido el valor predictivo depende de la prevalencia), finalmente algunos de los estudios, aunque dan datos para el punto de corte tradicional, muestran mejores resultados de sensibilidad y especificidad con otros puntos de corte (O'Connor *et al.*, 1989; Clarke *et al.*, 1991; Feher *et al.*, 1992; Kukull *et al.*, 1994; Monsch *et al.*, 1995; Wind *et al.*, 1997; Flicker *et al.*, 1997; Heun *et al.*, 1998).

Como puede objetivarse la sensibilidad del test en los diferentes estudios se incrementa al hacerlo el nivel de deterioro cognoscitivo medido con el MMSE (Black *et al.*, 1990; Clarke *et al.*, 1991). También parece incrementarse la sensibilidad en las muestras hospitalarias en relación a las muestras comunitarias, probablemente debido a la sobrerrepresentación en el primer caso de pacientes con deterioro moderado y

severo. El instrumento parece tener mayor validez predictiva en el caso de muestras heterogéneas de pacientes con demencia (Borson *et al.*, 2000). Los estudios realizados sobre muestras más homogéneas de pacientes con EA, muestran de forma generalizada menores porcentajes de sensibilidad, con cifras del 20% en uno de los estudios (Pfeffer *et al.*, 1987), y en el resto de los casos oscilando entre el 44% y el 89% con el punto de corte tradicional (Fisk *et al.*, 1987; Huff *et al.*, 1987; Knopman *et al.*, 1989; Reed *et al.*, 1989; Galasko *et al.*, 1990; Monsch *et al.*, 1995). Sin embargo, la especificidad en la mayor parte de los casos fue cercana al 100%. Es posible que la elección del punto de corte pueda ser en cierta medida responsable de los bajos niveles de sensibilidad de la prueba (Monsch *et al.*, 1995).

En una primera aproximación a la validez de criterio del MEC, Lobo *et al.* (1980) estudiaron de forma indirecta la sensibilidad y especificidad de la prueba en 100 pacientes psiquiátricos ambulatorios (edad media de 46 años) con problemas afectivos, neuróticos y trastornos de la personalidad y dos casos de demencias; y 23 pacientes hospitalizados (edad media de 45 años) y fundamentalmente con trastornos afectivos y psicóticos. Con un punto de corte de 27/28 y utilizando como criterio de deterioro cognoscitivo la impresión clínica tras una entrevista semiestructurada, únicamente encontraron dos falsos negativos (4%) y ningún falso positivo (Lobo *et al.*, 1980).

Más recientemente, Lobo *et al.* (1999) realizaron una revalidación y normalización del MEC, esta vez en una amplia muestra de población general geriátrica en el contexto del estudio Zaragoza, ya comentado en el apartado referido a la epidemiología de las demencias. Además de la versión original de 13 ítems con una puntuación máxima de 35 (MEC-35) analizaron la validez de la versión de 11 ítems con una puntuación máxima de 30 puntos (MEC-30), al no incluir los dos ítems añadidos inicialmente en la adaptación del instrumento, y más similar al MMSE. De la muestra poblacional seleccionada 1080 sujetos completaron la primera fase de cribado (95,2%) y 324 la segunda fase de evaluación clínica (92% de los seleccionados). La sensibilidad, utilizando el mejor punto de corte de 23/24, fue de 89,8% tanto en el caso del MEC-35 como con el MEC-30. Las especificidades en ambos casos fueron de 83,9% y 75,1%, respectivamente. Los cocientes de máxima verosimilitud positivos (CP+) fueron de 5,5 y 3,6, respectivamente; y los porcentajes de mal clasificados fueron superiores en el caso del MEC-30 (22,6%) frente al MEC-35 (15,2%). No obstante, en el caso del MEC-30 con el punto de corte 22/23 mejoraba la especificidad (80,8%) sin afectar a la sensibilidad, el CP+ (4,7) y el porcentaje de mal clasificados (17,7%). Con el empleo de curvas ROC, las áreas bajo la curva del MEC-35 y MEC-30 fueron muy similares (0,93 y 0,92, respectivamente).

En nuestro estudio la especificidad de ambas versiones del MEC utilizando el punto de corte de 23/24, es sensiblemente inferior a los resultados de Lobo *et al.* (1999) en población general, pero más en consonancia con los trabajos de Folstein *et al.* (1985), Black *et al.* (1990), Clarke *et al.* (1991) o Flicker *et al.* (1997), que encuentran también bajas especificidades con el MMSE (Tablas 5.4.1 y 5.4.2). A pesar de obtenerse una excelente sensibilidad tanto con el MEC-35 como con el MEC-30, de 92,9% y 98,9%, respectivamente, la especificidad fue sólo del 46,8% en el primer caso y del 27,4% en el segundo. Muy pocos pacientes con demencia se “escapan” con este punto de corte, pero en el caso de obtener un resultado positivo la probabilidad de tener verdaderamente una demencia es baja, en torno al 50% (VPP del 49,6% en el caso del MEC-35 y del 43,4% en el del MEC-30), no superando así a la mera

clasificación realizada con una moneda. Por este motivo, en caso de utilizar este punto de corte sería absolutamente necesario complementar el test con otro tipo de instrumentos más específicos.

En el caso de utilizar el MEC-35 como prueba de cribado en esta población el mejor punto de corte global es de 21/22, con una buena sensibilidad y una especificidad aceptable para una prueba de cribado (S= 90%; E= 67,7%; VPP= 61,2%; VPN= 92,3%) con un 24,2% de mal clasificados, una eficiencia del 75,8% y un CP+ es de 2,79. Al emplear el punto de corte de 20/21 se obtiene la misma eficiencia y un mejor CP+ (2,97), la proporción de FN es casi del doble que con el punto de corte de 21/22 (6,7% frente a 3,6%, respectivamente). Respecto al MEC-30 se obtienen valores ligeramente inferiores con el punto de corte 18/19 (S= 87,1%; E= 66,1%; VPP= 59,2%; VPN = 90,1%; CP+ = 2,57), con el 26,2% de mal clasificados, mejorando ligeramente la sensibilidad con el punto de corte 19/20 (91,4%) pero a expensas de una menor especificidad (61,3%) y con un ligero incremento de los mal clasificados (27,8%). La mejor eficiencia de la prueba en este caso se obtiene con el punto de corte 16/17, sin embargo la sensibilidad (72,9%) es demasiado baja para una prueba de cribado.

Sin embargo, el rendimiento diagnóstico general de ambas versiones del MEC fue bueno, como lo demuestra el análisis de las curvas ROC y las áreas bajo la curva (ABC) representadas en la Figura 4.1. El valor del ABC del MEC-30 fue de 0,844 (EE = 0,028; IC 95% 0,788-0,899) y el del MEC-35 de 0,835 (EE = 0,029; IC 95% 0,779-0,891), con un mejor rendimiento diagnóstico que la escala de demencia de Blessed (ABC = 0,793; EE = 0,034; IC 95% 0,725-0,860; Figura 4.2), aunque sin diferencias significativas. Esta cuestión confirma de forma indirecta que los valores predictivos del MEC en esta población están muy influenciados por el punto de corte utilizado. Además, es muy probable que los puntos de corte puedan variar en función de distintas características de los ancianos incluidos en nuestro estudio, tales como la edad, sexo, nivel educativo o la presencia de trastornos psiquiátricos.

En la Tabla 5.5 se muestran algunos estudios de validez predictiva del MMSE con muestras exclusivamente formadas por pacientes neurológicos y psiquiátricos. En general, la sensibilidad del MMSE es baja (21%-76%). Puede que sea debido, según los autores, a una mayor representación de los ítems verbales en el MMSE; y por otra parte, a que la prueba es poco sensible al daño del hemisferio derecho, lo que provocaría un mayor número de falsos negativos (Dick *et al.*, 1984; Schwamm *et al.*, 1987). Además, los ítems del lenguaje son demasiado simples para detectar defectos leves (Tsai *et al.*, 1979; Dick *et al.*, 1984; Schwamm *et al.*, 1987; Galasko *et al.*, 1990). Otros autores opinan que la heterogeneidad de los pacientes neurológicos y psiquiátricos hace difícil identificar el deterioro cognitivo (Chandler *et al.*, 1988; Faustmen *et al.*, 1990). También hay mucha variabilidad entre los valores predictivos de resultado positivo (31%-90%, en los estudios presentados). Las Tablas 5.4.1, 5.4.2 muestran que la composición del grupo control es un factor importante para determinar la especificidad. Hay dos estudios que obtienen menores valores de especificidad cuando son introducidos pacientes psiquiátricos en el grupo de comparación (Folstein *et al.*, 1985; Davous *et al.*, 1987). Davous *et al.* (1987) obtienen una especificidad del 100% con un grupo control formado por pacientes con trastornos neurológicos o funcionales y sólo del 82% si era con pacientes psiquiátricos. Folstein *et al.* (1985) llega a una conclusión similar con una muestra comunitaria; la especificidad fue del 62% en ancianos sin un diagnóstico clínico y de un 46% en un grupo mixto de pacientes residentes en la comunidad y diagnosticados de algún

trastorno tipificado en el DSM-III. Además, como se analizará a continuación, las características sociodemográficas de la muestra también afectan a los niveles de especificidad.

5.4.2.1.1.2 Variables que influyen la validez predictiva del MEC.

Como ya se ha referido, en el caso del MMSE, el punto de corte habitualmente utilizado de 23/24, sobre todo en sujetos con 8 o más años de educación (Rovner *et al.*, 1987; Cockrell *et al.*, 1988). Sin embargo, la gran mayoría de trabajos han mostrado que las puntuaciones del MMSE varían de acuerdo con la edad y el nivel educativo, independientemente del estado médico del paciente (O'Connor *et al.*, 1989; Uhlmann *et al.*, 1991; O'Connor *et al.*, 1991; Weiss *et al.*, 1995; Malloy *et al.*, 1997). Muchos autores proponen normas de corrección o establecen valores de referencia de las puntuaciones en función de estas dos variables. En nuestro estudio no fue posible establecer normas específicas de puntuación en función de los estratos de edad o nivel educativo, al presentar los grupos extremos muy pocos casos y tratarse además de una población institucionalizada con ciertas características diferenciales respecto a la población general, por lo que además hubiese sido poco útil. Sin embargo, sí se analizaron las causas del alto porcentaje de falsos positivos y la baja especificidad del MEC-35 a la hora de aplicar el punto de corte de 23/24.

El análisis individual de los casos falsos positivos por residencias mostró que se distribuían uniformemente en las siete residencias objeto de estudio (Tablas 4.31.1, 4.31.2 y 4.31.3), lo que descarta la presencia de sesgos de selección al respecto, además de la distribución similar en los distintos centros de la mayoría de las variables analizadas, como ya fue demostrado en los primeros apartados de este capítulo. El análisis univariado entre los casos falsos positivos (FP) y verdaderos negativos (VN), presentado en las Tablas 4.32.1 y 4.32.2, mostró que la edad media de ambos grupos fue muy similar y ni ésta ni las proporciones por grupos de edad mostraron diferencias significativas. Además, en el grupo de ancianos sin trastornos psiquiátricos y sin demencia, con 70 o más años ($n = 81$) las medias de edad no mostraban diferencias significativas en el ANOVA unifactorial, en los diferentes grupos de edad ($F = 0,754$; $p = 0,558$), ni en el caso de los varones ($n = 35$; $F = 0,494$; $p = 0,740$) ni en el de las mujeres ($n = 46$; $F = 0,971$; $p = 0,434$), lo que indica que las puntuaciones del MEC-35 en sujetos sin deterioro cognoscitivo no varían significativamente en relación a la edad. Como se representa en la Figura 5.7, que muestra la dispersión de las puntuaciones del MEC-35 y su recta de regresión, en relación con la edad en este grupo, existe una ligera tendencia a la disminución de las puntuaciones con el incremento de la edad, pero la parte proporcional de la varianza explicada por la edad, a través del coeficiente de determinación, es sólo del 2,6% ($r^2 = 0,0263$).

No existe acuerdo unánime acerca de la influencia aislada de la edad en la puntuación del MMSE. Para algunos no es demasiado importante; hay autores que cifran la varianza explicada por la edad en apenas un 2% (Fillenbaum *et al.*, 1988), al igual que en nuestro caso; sin embargo, según otros trabajos la influencia es mucho mayor (7%) (Ylikoski *et al.*, 1992). Por ejemplo, en un grupo de 194 voluntarios sanos entre 40 y 89 años, con un rango de años de educación de 13-16 – en los que se descartó la presencia de traumatismos craneales con pérdida de conciencia, ACVs, crisis comiciales previas, hipertensión, diabetes, insuficiencia cardíaca, anomalías tiroideas, terapia electroconvulsiva previa, problemas de sueño, comas previos,

trastornos psiquiátricos, abuso de drogas o toma de medicaciones psicótropas – se comprobó que las puntuaciones del MMSE, administrado en una ocasión, disminuían en relación a la edad de los sujetos. Así, entre los 40-49 años los puntos de corte del cuartil superior e inferior fueron 30 y 29, respectivamente; de los 50-59 años, 60-69 y 70-79, 30 y 28; y de los 80-89 años, 29 y 26. Los autores recomiendan el menor cuartil como punto de corte (Bleecker *et al.*, 1988). De todos modos, la selección de la población de estudio no es ni mucho menos semejante a la mayoría de la población anciana.

En otro trabajo realizado sobre 532 ancianos de 85 o más años de edad, residentes en la comunidad, con más de 4 años de educación, en los que se excluyó la presencia de un trastorno neurológico o psiquiátrico, los autores confirman algunos de los hallazgos anteriores con un punto de corte de 26 para el menor cuartil en el grupo de 80-89 años; sin embargo, las diferencias entre los grupos de edad en la mediana y rango de las puntuaciones, así como en los puntos de corte para el mayor (29 en todos los casos) y menor cuartil (entre 25 y 26) fueron mínimas, por lo que, según los autores, la edad por sí misma no parece limitar demasiado el uso del MMSE (Heeren *et al.*, 1990). Por el contrario, un estudio local de seguimiento de 9 años de una cohorte de 2106 ancianos de 75 o más años, en el que se establecieron normas de puntuación del MMSE en los sujetos sin demencia por grupos de edad, sexo y nivel educativo, mostró una mayor disminución de las puntuaciones con la edad de lo referido. Por ejemplo en mujeres, a la edad de 75 años la puntuación osciló entre 21 y 29 (percentil 10 y 90, respectivamente), y a los 95 años, entre 10 y 27 (Dufouil *et al.*, 2000).

Parece haber mayor acuerdo acerca de la problemática que plantea la influencia del nivel educativo sobre las puntuaciones de la prueba. Los sujetos con un alto grado educativo, a pesar de presentar un deterioro cognoscitivo pueden no ser detectados por la prueba de cribado, e inversamente aquellos con un bajo grado sin demencia es frecuente que sean clasificados como portadores de un deterioro cognoscitivo. Varios ítems del MMSE están influenciados por el nivel educativo del sujeto, de tal forma que el grado de dificultad no es el mismo en los casos en que este factor varía. Este hecho repercute en la puntuación total de la prueba. En un análisis de los datos del estudio ECA (*Epidemiologic Catchment Area*) Crum *et al.* (1993) proporcionaron datos normativos para el MMSE en relación a la edad y el nivel educativo, en una muestra de 18.056 sujetos con 18 o más años de edad. Los autores obtuvieron una correlación significativa entre las puntuaciones del MMSE, la edad y los años de escolarización; además, comprobaron que el mayor grado de variabilidad de las puntuaciones del MMSE se concentraba en los grupos de edad más avanzada y con más bajo nivel educativo, e incluso dentro de un mismo estrato de edad el MMSE variaba apreciablemente entre los diferentes grupos de educación. Por ejemplo, en los sujetos de 85 y más años y el menor nivel educativo (0-4 años) la mediana del MMSE era 20, y 28 en el mayor grado educativo para el mismo grupo de edad. En concreto, en los grupos de edad mayores de 65 años, los cuartiles inferior y superior, en los diferentes grupos educativos fueron respectivamente: 0-4 años de escolarización: 19-25 (65-69 años); 19-24 (70-74 años); 18-24 (75-79 años); 16-23 (80-84 años); 15-23 (85 o más años); 5-8 años de escolarización: 24-29(65-69 años); 24-28 (70-74 años); 22-28 (75-79 años); 22-27 (80-84 años); 21-27 (85 o más años); 9-12 años de escolarización: 27-29 (65-69 años); 26-29 (70-74 años); 25-29 (75-79 años); 23-28 (80-84 años); 23-28 (85 o más años); grado mayor de escolarización: 28-30 (65-69

años); 27-29 (70-74 años); 27-29 (75-79 años); 26-29 (80-84 años); 25-29 (85 o más años) (Crum *et al.*, 1993). En una revisión de los datos aportados por este estudio fueron propuestos distintos puntos de corte: 19, en el caso de 0-4 años de educación; 23, para aquellos entre 5-8 años; 27, en el caso de 9-12 años; y 29, para aquellos con educación superior (Cummings, 1993). Aunque la posible inclusión de pacientes con demencia limita en parte la validez de los resultados (Monsch *et al.*, 1995), estos datos indican la conveniencia de ajustar las puntuaciones del MMSE y el punto de corte, en caso de un bajo nivel educativo, aunque no hay acuerdo acerca de si el peor funcionamiento de la prueba en casos de bajo nivel educativo se debe o no al funcionamiento sesgado del test (Anthony *et al.*, 1982; Jorm *et al.*, 1988). Ylikoski *et al.* (1992), en un estudio realizado en Finlandia, analizaron los datos de los pacientes sin demencia (n = 446) por medio de métodos no paramétricos para ajustar los diferentes niveles educativos por grupos de edad, obtuvieron los siguientes puntos de corte, según el nivel educativo bajo o alto, respectivamente: en el grupo de 75 años: 25 y 26; en el de 80 años: 23 y 26; y en el de 85 años: 22 y 23 (Ylikoski *et al.*, 1992). Katzman *et al.* (1988) en un estudio epidemiológico del deterioro cognoscitivo y demencias, en dos fases, realizado en Shanghai, utilizaron una versión china del MMSE para evaluar los efectos del nivel educativo en 5055 sujetos de 55 o más años. Comprobaron que el efecto de la edad y el nivel educativo podían ser corregidos en los sujetos con algún tipo de escolarización a través de la estratificación de los resultados o métodos no paramétricos específicos aplicados en la fase de cribado. Propusieron un punto de corte de 24 para aquellos sujetos con un grado medio de escolarización o superior; de 21 en el caso de escolarización elemental y de 18 para los no escolarizados (Katzman *et al.*, 1988). Otros autores proporcionan tablas para ajustar las puntuaciones del MMSE en los diferentes rangos de edad y nivel educativo. Por ejemplo, en un individuo de 80 años y 7 de escolarización, la puntuación debería incrementarse en un punto; y en el caso de la misma edad con 18 años de nivel educativo, restarse un punto (Monsch *et al.*, 1995). Sin embargo, hay trabajos que muestran que el ajuste de las puntuaciones de la prueba en función de la edad y el nivel educativo puede incrementar considerablemente el porcentaje de falsos negativos y afectar a la sensibilidad de la prueba, por lo que en estudios epidemiológicos es preferible utilizar las puntuaciones no ajustadas (O'Connor *et al.*, 1991; Cossa *et al.*, 1997; Ostrosky-Solis *et al.*, 2000). Además es posible que los puntos de corte para diferentes niveles educativos o las técnicas de ajuste de las puntuaciones en estos casos no sean universalmente aplicables, dado que el funcionamiento del MMSE puede variar entre diferentes grupos culturales y diferentes países (Fratiglioni *et al.*, 1993).

Estudios realizados en nuestro país, muestran que tanto las puntuaciones de las traducciones españolas del MMSE como del Mini-Examen Cognoscitivo (MEC) están influenciadas por la edad y el nivel educativo (Pi *et al.*, 1994; Gonzalez Moneo *et al.*, 1997; Manubens *et al.*, 1998; Escribano Aparicio *et al.*, 1999; Gómez Isla *et al.*, 1993; Calero *et al.*, 2000), y que la disminución del punto de corte mejora el rendimiento de la prueba en grupos con un nivel educativo bajo. Hay autores que han desarrollado normalizaciones de las puntuaciones de la prueba en función de la edad y el nivel educativo (Manubens *et al.*, 1998). Otros recomiendan variar los puntos de corte en casos de bajo nivel educativo; por ejemplo, en un estudio de validación de la versión del MMSE incluida en la versión española del CAMCOG (Linás Reglá, J., Vilalta Franch, J., y López Pousa, S., 1991) – aunque en este caso se utilizó la frase a repetir “no sí ni no ni peros”, y no la incluida en el CAMCOG, que es la del MEC: “en un trigal había cinco perros” – Escribano-Aparicio *et al.* (1999) proponen modificar los

puntos de corte según el nivel educativo a: 17/18 en analfabetos; 20/21 en individuos sin estudios; y 23/24 en sujetos con estudios; así como el punto de corte global a 19/20, que al parecer muestra una mejor concordancia con el punto de corte tradicional del MEC (23/24) (Vinyoles Bargalló *et al.*, 2002). Otros autores opinan – en relación a lo ya comentado previamente – que la modificación del punto de corte en la fase de cribado de los estudios epidemiológicos puede provocar también importantes sesgos (Bermejo *et al.*, 1999).

En cuanto al nivel educativo en nuestro estudio también se objetivaron diferencias significativas en las proporciones entre los FP y VN en el análisis univariado, con un porcentaje significativamente mayor de sujetos analfabetos en el grupo de FP (16,7% en el grupo de FP y ninguno en los VN; $p = 0,003$), y una proporción de sujetos con estudios secundarios/universitarios significativamente menor (1,5% en los FN y 12,1% en los VN; $p = 0,025$).

Otra variable que influyó sustancialmente la presencia de falsos positivos fue el sexo, con un proporción de mujeres en el grupo de FP significativamente mayor (75,8% frente al 50%; $p = 0,005$). Existen escasos estudios respecto a la influencia aislada de esta variable, aunque también otros autores encuentran en casos de demencia de Alzheimer que el funcionamiento en el MMSE puede ser distinto en hombres y mujeres (Buckwalter *et al.*, 1993). Otro estudio realizado en población comunitaria de 60 o más años, también encuentra que el sexo influye significativamente las puntuaciones del MMSE, aunque de forma insustancial, siendo responsable sólo del 0,4% de la varianza (Fillenbaum *et al.*, 1988). También en otro trabajo realizado en Italia en una población sin deterioro cognoscitivo, entre 20 y 79 años, se objetiva que las puntuaciones del MMSE se reducen en el caso de mujeres con mayor edad y bajo nivel educativo (Grigoletto *et al.*, 1999). En nuestro medio, Pi *et al.* (1994), utilizando la versión española del MMSE incluida en el CAMDEX con el punto de corte de 23/24, en una población comunitaria de 65 o más años, comprueban también el peor funcionamiento en la prueba por parte de las mujeres tanto en los análisis univariados como con métodos multivariantes. Sin embargo, explican esta cuestión por las influencias de las otras variables sociodemográficas estudiadas (edad, ocupación y nivel de estudios). En nuestro trabajo las mujeres presentaban una mayor edad media (82,5 años frente a 81,1 en varones), una mayor proporción de problemas de tipo depresivo, de retraso mental y otros trastornos psiquiátricos, aunque las diferencias con los varones en todos estos casos y en del nivel educativo no eran significativas, por lo que estos factores no explican de forma aislada la asociación encontrada con los resultados falsos positivos. En población general, parece que las diferencias entre varones y mujeres o no son significativas o son poco importantes. En el resto de los casos es posible que los factores culturales en un sentido genérico, así como los factores educativos e intelectivos, entre otros – como por ejemplo las habilidades o capacidad lectora (Weiss *et al.*, 1995) – puedan tener cierta influencia (Uhlmann *et al.*, 1991; Tombaugh *et al.*, 1992; Malloy *et al.*, 1997).

Respecto a la influencia en los falsos positivos de trastornos psiquiátricos se comprobó que un porcentaje significativamente mayor de pacientes con trastornos psiquiátricos de tipo psicótico y retrasos mentales (18,2% en los FP y ninguno en los VN; $p = 0,002$), aunque de los 12 casos en este grupo, 9 correspondían a retrasos mentales (13,6% en los FP y ningún caso en los VN), por lo que probablemente las diferencias se deban a los casos con este último trastorno.

También las puntuaciones medias en ambas escalas de depresión administradas en la segunda fase – GDS y Zung-Conde – eran significativamente mayores en el grupo de FP (GDS = 11,8 en los FP, y 9,2 en los VN; $p = 0,013$; Zung-Conde = 42,8 y 37,4, respectivamente; $p = 0,009$), indicando una mayor presencia de sintomatología depresiva que pudo influenciar los resultados. Con los puntos de corte habituales en ambas escalas, 10/11 en la GDS, y 46/47 en la escala de Zung-Conde (Ramos Brieva, 1986; Monforte, 2000), se observó también una proporción significativamente mayor de casos de depresión en el grupo de FP (53% en los FP, frente al 34,5% en los VN con la GDS; $p = 0,038$; y 34,8% frente al 17,2%, respectivamente, con la escala de Zung-Conde; $p = 0,044$). Aunque no se obtuvieron diferencias significativas, también los FP mostraban mayores porcentajes de trastornos de tipo depresivo en el diagnóstico clínico realizado en la segunda fase (27,3% frente a 22,4%), un mayor porcentaje de ingresos psiquiátricos previos (7,6% frente a 6,9%), antecedentes de tratamiento psiquiátrico (30,3% frente a 24,1%), tratamiento actual con fármacos antipsicóticos (10,6% frente al 8,2%) y ansiolíticos/hipnóticos (33,3% frente al 32,8%). Como ya se ha referido previamente, la presencia de problemas psiquiátricos en el grupo control influencia notablemente la especificidad del test (Folstein *et al.*, 1985; Davous *et al.*, 1987).

La presencia de falsos positivos en el MEC-35, con el punto de corte tradicional no mostró asociación con el resto de variables analizadas, tales como la existencia de enfermedades somáticas agudas y crónicas y sus subtipos generales – junto con problemas sensoriales de tipo oftalmológico u otorrinolaringológico – tratamientos somáticos y sus subtipos, resto de tratamientos psicofarmacológicos y número de fármacos con los que el anciano estaba en tratamiento, o presencia de alteraciones analíticas. Tampoco mostraron un peor estado funcional, como así fue reflejado por el análisis de las puntuaciones medias de la escala de demencia Blessed (2,3 en los FP frente a 1,4), el índice de Barthel (85 en los FP frente a 92,1) y la impresión clínica global (3,45 en los FP frente a 3,50).

Puede concluirse a la vista de estos hechos que la presencia de trastornos psiquiátricos, fundamentalmente un retraso mental, así como problemas de tipo depresivo, un bajo nivel educativo y el sexo femenino, se asocian con la alta tasa de falsos positivos en esta población y afectan a los valores predictivos del MEC-35, fundamentalmente a la especificidad. En el análisis multivariante realizado acerca de la influencia conjunta e independiente de cada una de estas variables sobre la posibilidad de presentar un resultado falso positivo (Tabla 4.33). se comprobó que hecho de ser mujer incrementa 3,3 veces la probabilidad de un falso positivo. Un sujeto analfabeto presenta 2,8 veces mayor probabilidad de ser un falso positivo que un anciano con estudios primarios, y 34,3 veces mayor que uno con estudios secundarios y/o universitarios. La presencia de sintomatología depresiva severa en la GDS incrementa la probabilidad de ser falso positivo 3,5 veces, y la de sintomatología depresiva moderada en 1,3 veces aproximadamente. Por tanto una mujer analfabeta con sintomatología depresiva severa en la GDS tiene casi 400 veces mayor probabilidad de presentar un resultado falso positivo en el MEC-35, con el punto de corte 23/24, que un varón con estudios secundarios y/o universitarios y sin depresión según la GDS.

La influencia de todos estos factores en el valor predictivo del MEC fue comprobada calculando la sensibilidad, especificidad y proporción de mal clasificados en distintos puntos de corte, excluyendo esta vez del análisis los sujetos analfabetos,

con trastornos psiquiátricos y ambos a la vez (Tabla 4.34). Los resultados muestran una mejoría sustancial de la especificidad del test y un incremento de su eficiencia en todos los casos. Con el MEC-35, utilizando el mejor punto de corte de 21/22, y eliminando del análisis ambos grupos se obtiene una sensibilidad del 90,2% y una sustancial mejoría de la especificidad de la prueba (78,8%) y una reducción del 8% de mal clasificados (16,3%). En el mismo caso, con el MEC-30 y el mejor punto de corte de 18/19, se obtiene una sensibilidad similar (86,9%) y una especificidad también del 78,8%, con el 17,7% de mal clasificados. Al excluir los sujetos analfabetos, los que presentaban trastornos depresivos y otros trastornos psiquiátricos el rendimiento diagnóstico del MEC-35 y MEC-30, evaluado a través de curvas ROC, mejoró notablemente con un ABC de 0,91, en el primer caso y de 0,92, en el segundo, similares a los valores encontrados por Lobo *et al.* (1999) (Figura 4.3). También con la escala de demencia de Blessed se objetivó una mejoría con un ABC de 0,85 (Figura 4.4), por lo que ésta escala probablemente también se vea afectada por estas variables.

Otras variables sociodemográficas que se ha informado que afectan a las puntuaciones del MMSE, aunque de forma menos consistente han sido la raza o etnia, nivel socioeconómico u ocupación y clase social (O'Connor *et al.*, 1989; O'Connor *et al.*, 1991; Murden *et al.*, 1991; Frisoni *et al.*, 1993; Buckwalter *et al.*, 1993; Bohnstedt *et al.*, 1994; Freidl *et al.*, 1996; Black *et al.*, 1999). En el caso de poblaciones de raza negra o de origen hispano, parece que el MMSE tiende a sobreestimar el posible deterioro cognoscitivo – estos sujetos tienen aproximadamente 1,24 veces mayor probabilidad de ser clasificados como demencias – por lo que es posible que en estos casos deba valorarse la posibilidad de bajar el punto de corte de la prueba (Bohnstedt *et al.*, 1994).

Merece la pena recordar que el problema de la baja especificidad y el alto porcentaje de falsos positivos, es común a la mayoría de las pruebas de detección o cribado de las demencias, aunque sean más completas y complejas. Por ejemplo en un estudio realizado en nuestro país en población general sobre 602 ancianos mayores de 69 años, utilizando como criterio diagnóstico de demencia el CAMDEX, se comprobó que la especificidad del CAMCOG oscilaba entre el 49 y el 74%, según el punto de corte elegido, con porcentajes de mal clasificados entre el 22 y el 35%, e influencias notables en las puntuaciones con la edad, sexo (con puntuaciones significativamente menores en mujeres) y un menor nivel educativo. Los autores concluyen que el CAMCOG no es un instrumento más eficaz que el MEC o el MMSE en la detección de los casos de demencia (Lozano-Gallego *et al.*, 1999)

El contexto en el que es aplicada la prueba, además de los factores comentados anteriormente, también determinará el punto de corte óptimo. Por ejemplo, los puntos de corte utilizados en el contexto clínico – en el que existe mayor probabilidad de que un paciente dado tenga una demencia – al ser utilizados en el contexto comunitario pueden dar lugar a una mayor cifra de falsos positivos (Malloy *et al.*, 1997). Por ejemplo, un estudio en dos fases realizado en pacientes residentes en la comunidad e institucionalizados de 75 o más años ($n = 1810$), encontró con el punto habitual de corte (23/24) un 25% de falsos positivos, atribuidos principalmente a enfermedades somáticas (36%) y trastornos psiquiátricos (24%) (Grut *et al.*, 1993). Las puntuaciones del MMSE pueden tener diferentes significados en diferentes tipos de pacientes, ya sea con enfermedades médicas o psiquiátricas, por lo que deben de

ser interpretadas – al igual que otro tipo de pruebas complementarias – en el contexto de toda la información clínica disponible (Patten *et al.*, 1993).

También han sido propuestos distintos puntos de corte para el MMSE en función de la gravedad de la demencia. En el caso concreto del estudio ECA, se clasificó la gravedad del deterioro en tres niveles: 24-30 = no deterioro; 18-23= deterioro cognitivo leve; y 0-17= deterioro cognitivo severo (Tombaugh *et al.*, 1992). Estudios europeos han utilizado también otros puntos de corte en relación con la detección del deterioro cognoscitivo: 26-30 = no deterioro; 22-25 = limítrofe; y <22 deterioro evidente (Launer *et al.*, 1993). En un estudio realizado en Suecia sobre 224 pacientes con demencia se analizaron los puntos de corte del MMSE en función de la gravedad de la demencia, utilizando la *Clinical Dementia Rating Scale* (CDR) (Reisberg *et al.*, 1982) y criterios DSM-III-R (American Psychiatric Association, 1992). Los autores objetivaron que los mejores puntos de corte eran los siguientes: <15 en el caso de demencias moderadas y graves y 18-27 en los casos de demencias leves o cuestionables. Una puntuación entre 15-18 podía incluir casos leves y moderados de demencia (Forsell *et al.*, 1992). Parece comúnmente aceptado que en el caso de la detección precoz de la Enfermedad de Alzheimer, deben incrementarse los puntos de corte para minimizar los falsos negativos. Por ejemplo hay estudios que proponen incrementar el punto de corte habitual en dos o tres puntos en estos casos (Blecker *et al.*, 1988; Kukull *et al.*, 1994; Monsch *et al.*, 1995). No existe por tanto un acuerdo acerca de los diferentes puntos de corte a utilizar en función de la gravedad del deterioro cognoscitivo asociado a la demencia. En nuestro estudio se empleó como criterio de gravedad la impresión clínica global (ICG). De forma meramente informativa y sin pretender establecer puntos de corte, en la Tabla 5.6 se presentan las principales medidas de centralización y dispersión tanto para el MEC-35, como el MEC-30 excluyendo los ancianos con trastornos psiquiátricos en los que no se diagnosticó una demencia (n = 128), en función de los distintos grupos de gravedad, según el ICG, agrupando los casos “en el límite” y leves, los moderados y marcados, y los graves y “entre los más graves”. Como puede observarse, con el MEC-35, en los casos sin demencia, la mediana es de 26 y el rango intercuartil – que contiene al 50% de los sujetos – se sitúa entre 22-30; en los casos limítrofes y leves la mediana es de 21 y el rango intercuartil, entre 18,8 y 24; en los casos moderados y marcadamente enfermos, la mediana es 14 y el rango intercuartil entre 10 y 18,8; en los casos graves la mediana es 7 y el rango intercuartil entre 5 y 12,8. Con el MEC-30 los valores de la mediana se sitúan entre 3-4 puntos por debajo en los dos primeros grupos de gravedad, un punto y medio por debajo en el tercero, y son idénticos en el último grupo, con un rango intercuartil muy similar en este último caso, probablemente debido al efecto “suelo” del test. La representación gráfica de estas medidas se realiza en la Figura 5.8 mediante gráficos de caja. Como puede observarse los valores inferiores del rango intercuartil en los dos últimos grupos de gravedad, a pesar de la diferencia en la puntuación total entre el MEC-35 y MEC-30, es muy similar, a diferencia de lo que ocurre en los dos primeros grupos.

Otras de las limitaciones que tradicionalmente han sido atribuidas al MMSE – y comunes en la mayoría de tests breves de valoración del estado mental – es su efecto techo o dificultad para detectar los casos leves de demencia (Malloy *et al.*, 1997) y su relativa insensibilidad a los procesos que cursan con un daño del hemisferio derecho (Tombaugh *et al.*, 1992). Galasko *et al.* (1990) propusieron elevar el punto de corte para detectar los casos de demencia leve o incipiente, a expensas de sacrificar la

especificidad de la prueba. Otros autores, más recientemente, han estudiado la capacidad del MMSE para detectar precozmente los casos de Enfermedad de Alzheimer. Por ejemplo, Chen et al. (2000) en un estudio prospectivo comunitario, en una muestra aleatoria de 1422 ancianos mayores de 64 años, con evaluaciones bianuales durante 10 años, en las que se empleó el MMSE y una batería neuropsicológica incluida en el CERAD, identificaron los casos incidentes de demencia, especialmente de tipo Alzheimer, y compararon el funcionamiento de los instrumentos en aquellos individuos que desarrollaron una demencia en el seguimiento (fase presintomática) y los que permanecían sin demencia. Comprobaron que las medidas de memoria eran las que mejor discriminaron entre ambos grupos, y que el MMSE – posiblemente debido a la sencillez de los ítems de recuerdo diferido – mostraba peores resultados. Los autores recomiendan complementar el MMSE con otros tests en estos casos. Por ejemplo la adicción al MMSE del test del recuerdo diferido de la lista de palabras incrementaba su poder discriminativo en un 10%, y en el caso de añadir además el *Trailmaking Test B*, en un 13%. Por tanto, según los autores, la efectividad del MMSE para detectar los casos presintomáticos de demencia de Alzheimer puede ser incrementada añadiendo pruebas de memoria diferida y que valoran funciones ejecutivas (Chen *et al.*, 2000). En otro estudio de seguimiento de dos años en 165 pacientes remitidos desde atención primaria para investigación de posibles problemas de memoria, se valoró la utilidad del MMSE para predecir la aparición de una Enfermedad de Alzheimer, comparando su funcionamiento en 29 casos con probable EA en el seguimiento y 98 sin demencia mediante un modelo de regresión logística. Los autores comprobaron que una puntuación de la prueba ≤ 24 era la que mejor discriminaba a ambos grupos, con sólo un 4% de falsos positivos. El cociente de probabilidad positivo fue aproximadamente de 8, indicando así la utilidad del test para predecir la aparición de una EA en caso de resultado positivo (o que incrementa en 8 veces la odds preprueba en caso de resultado positivo). De todos modos el cociente de probabilidad negativo fue sólo de 0,7, por lo que un resultado negativo de la prueba no descarta la posibilidad de aparición de una EA, lo que limita su valor como instrumento de cribado o diagnóstico predictivo en estos casos (Tierney *et al.*, 2000). Otros estudios informan de la superioridad de otros instrumentos como la sección de memoria del CAMCOG, sobre el MMSE en el caso de ser utilizado para la detección precoz de la EA, y muestran que el MMSE no predice casos incidentes mejor que la edad (Schmand *et al.*, 2000). El diseño de este estudio no permitió valorar estos aspectos. Aunque se realizó el diagnóstico de deterioro cognoscitivo leve en algunos casos, debido al diseño de tipo transversal y a la ausencia de criterios específicos válidos y fiables para este diagnóstico, sería demasiado aventurado etiquetar con cierta seguridad estos casos sin una confirmación longitudinal.

5.4.2.1.2 Validez concurrente

El MMSE ha sido comparado con muchos otros tests que miden el deterioro cognoscitivo, y viceversa, muchas de las pruebas elaboradas con posterioridad han incluido entre sus estudios de validación la validez concurrente con el MMSE, al convertirse éste en el estándar de los tests breves de detección del deterioro cognoscitivo y las demencias. Los estudios iniciales de validación del MMSE utilizaron como criterio comparativo de validez la escala de inteligencia de Wechsler (WAIS). Por ejemplo, Folstein et al. (1979) utilizaron un grupo reducido y heterogéneo de pacientes clínicos (7 pacientes con demencia, 8 con depresión y deterioro cognoscitivo, 8 con depresión, 2 con esquizofrenia y 1 con neurosis) para establecer la validez

concurrente del MMSE con el WAIS obteniendo una correlación con el CI verbal de 0,78 y de 0,66 con el CI manipulativo. Otro estudio posterior en una muestra de 72 pacientes psiquiátricos con un rango de edad de 23-66 años, obtiene correlaciones más modestas con la escala de Wechsler revisada (WAIS-R), la correlación con el CI verbal fue de 0,41 y con el manipulativo de 0,42 (Faustman *et al.*, 1990). De todos modos, hay discrepancias entre diferentes autores acerca de la capacidad del WAIS para detectar un daño cerebral difuso, y más concretamente para diferenciar trastornos psiquiátricos “orgánicos” y no orgánicos, además de la influencia del nivel educativo y cultural del sujeto (Lishman, 1997).

El primer estudio de validación del MEC (Lobo *et al.*, 1979) fue realizado sobre 100 pacientes con enfermedades médicas y una edad media de 55 años (DT 16), comparados con 50 controles con una distribución por sexos y edad similar. La validez concurrente frente al WAIS, en una muestra de 14 pacientes, mostró una correlación de 0,87, y frente al test de matrices de Raven, en una muestra de 24 pacientes, de 0,58. En un segundo estudio publicado por el mismo grupo (Lobo *et al.*, 1980), en 100 pacientes psiquiátricos ambulatorios, con edad media de 46 años, que presentaban sobre todo problemas afectivos, neuróticos y trastornos de la personalidad, y sólo dos casos de demencias; y 23 pacientes hospitalizados con edad media de 45 años, y fundamentalmente con trastornos afectivos y psicóticos, se comprobó una correlación con la puntuación total del WAIS de 0,80 en 16 de los pacientes ambulatorios y de 0,82 en 20 de los pacientes hospitalizados.

Otro estudio, realizado en nuestro país, en 95 sujetos de 60-93 años con un bajo nivel educativo, la mayoría viviendo en instituciones residenciales (72.6%) y el resto pertenecientes a una consulta neurológica de demencias, analizó la validez concurrente del MEC-35 frente a diversos tests neuropsicológicos (test de memoria verbal, test de retención visual de Benton, test de vocabulario de Boston, test de praxias visoconstructivas, prueba de fluidez verbal, test de praxias o alternancias motoras de Luria y test de tarjetas de Wisconsin) (Calero *et al.*, 2000). El MEC correlacionó significativamente con todos los tests excepto con los de fluidez verbal y el de tarjetas de Wisconsin.

Otros tests neuropsicológicos han sido también comparados con el MMSE. Por ejemplo, Faustman *et al.* (1990) objetivan una modesta correlación – aunque estadísticamente significativa – del MMSE con la batería de Luria-Nebraska en 90 varones con trastornos psiquiátricos ($r = -0,44$), sin embargo ambos tests fueron administrados con varias semanas de intervalo, lo que puede limitar el valor de los resultados (Faustman *et al.*, 1990). En un grupo de 122 sujetos de 57-85 años, residentes en la comunidad y sin deterioro cognoscitivo Mitrushina y Satz (1991) investigaron la correlación del MMSE con una amplia batería neuropsicológica en tres momentos distintos con intervalos de un año. Además del MMSE utilizaron una forma abreviada del WAIS-R, la escala de memoria de Wechsler, el *Rey Auditory Verbal Learning Test* – un test de memoria que consiste básicamente en la presentación de una lista de palabras que el sujeto debe recordar – el *Trail Making Test* – una prueba de función ejecutiva que requiere una correcta capacidad de análisis espacial, control motor, capacidad de atención y concentración y capacidad para cambiar el foco de atención entre las alternativas – la Figura Compleja de Rey – una prueba de memoria y capacidad perceptiva – y el *Boston Naming Test* – un test de lenguaje muy utilizado que consiste básicamente en la nominación de una serie de dibujos –. La mayoría de las correlaciones, en los tres momentos del estudio, fueron moderadas pero

significativas (entre 0,21 y 0,48), excepto en el caso de la copia del diseño complejo de Rey, la medida de confrontación del *Boston Naming Test* y algunos subtests del WAIS-R (Mitrushina *et al.*, 1991). Estos mismos autores (Mitrushina *et al.*, 1994) realizaron otro estudio similar en 156 pacientes sanos, con edades entre 57 y 85 años, para valorar la validez concurrente de tres de los ítems del MMSE: la serie de sietes, el recuerdo de las tres palabras y la copia de los pentágonos. Como criterio utilizaron los tests neuropsicológicos previamente referidos, y de nuevo obtuvieron bajas correlaciones, aunque significativas. La mayor correlación de la serie de sietes fue de 0,34 con el subtest de aritmética del WAIS-R, el ítem de copia de los pentágonos obtuvo la mayor correlación con una medida de memoria visual inmediata (0,35) y con la copia de la figura compleja de Rey (0,30), y el ítem de recuerdo de las tres palabras mostró unas correlaciones entre 0,25 y 0,42 con los distintos componentes del *Rey Auditory Verbal Learning Test*. Los autores concluyen que aunque la puntuación global del MMSE es útil en la detección del deterioro cognoscitivo asociado a la demencia, el funcionamiento de los ítems individuales debe ser interpretado con cautela (Mitrushina *et al.*, 1994).

Giordani *et al.* (1990) investigaron la validez concurrente de las diferentes secciones del MMSE frente a una batería neuropsicológica – formada por el WAIS-R, la escala de memoria de Wechsler, el *Boston Naming Test*, la tarea de copia de la figura compleja de Rey y un test de fluencia verbal – en 51 pacientes de 51-84 años con probable demencia de Alzheimer según los criterios NINCDS-ADRDA. A diferencia del estudio citado anteriormente de Mitrushina y Satz (1991) las correlaciones de la puntuación total del MMSE con estos tests neuropsicológicos oscilaron entre 0,54 y 0,89, siendo la mayor con la escala de memoria de Wechsler. Con el CI total del WAIS-R obtuvieron una correlación de 0,84, con el CI verbal de 0,81 y con el CI manipulativo de 0,60. Las mayores correlaciones de las diferentes secciones del MMSE fueron las siguientes: orientación con el ítem de orientación de la escala de memoria de Wechsler (0,90); registro con el recuerdo de dígitos de la escala de memoria de Wechsler (0,62); atención y cálculo con el ítem de control mental de la escala de memoria de Wechsler (0,79); recuerdo con el ítem de memoria lógica de la escala de memoria de Wechsler (0,52); lenguaje con el CI verbal (0,73) y, finalmente, la copia del polígono con la copia de la figura compleja de Rey (0,76). Los autores concluyen en que el MMSE evalúa una amplia gama de dominios cognoscitivos de forma válida, por lo que es un instrumento de gran utilidad diagnóstica – dada la reducida necesidad de medios y tiempo que precisa – aunque las diferentes subsecciones de la prueba no deben utilizarse como medidas altamente específicas de los procesos cognoscitivos o memoria (Giordani *et al.*, 1990)..

Un estudio realizado en 287 ancianos con edades comprendidas entre 60 y 100 años, 37 de ellos con demencia, evaluó la validez de varios tests neuropsicológicos – el *Word List Learning Test* de 8 ítems, que incluye tareas de memoria inmediata y a corto plazo y de reconocimiento; el test de fluencia verbal, mediante la nominación de nombres de pila y animales y considerado una prueba de función del lóbulo frontal; el *Trail Making Test* y el test del laberinto, que evalúa funciones psicomotoras – del MMSE, la Escala de Demencia de Blessed, la Escala de Deterioro Global (GDS) y dos entrevistas ya comentadas, la *Comprehensive International Diagnostic Interview* (CIDI) – una entrevista estructurada para el diagnóstico de trastornos afectivos, esquizofrenia y trastornos de ansiedad – y la *Structured Interview for the Diagnosis of Dementia of the Alzheimer Type, Multi-Infarct Dementia and Dementias of Other Aetiology* (SIDAM)

– una entrevista semiestructurada que incluye el MMSE y la escala de Hachinski. Los autores compararon el poder de discriminación de estos instrumentos entre sujetos con demencia y no demenciados a través del análisis de sus curvas ROC (*receiver operating characteristics*). El área bajo la curva (ABC) para el MMSE (0,99) fue la mejor de todas, ningún test neuropsicológico superó al MMSE o a la SIDAM. El mejor test neuropsicológico en este sentido fue el test de fluencia verbal para la categoría de animales (ABC = 0,89) (Heun *et al.*, 1998).

Chen *et al.* (2000), en un trabajo ya comentado, realizaron también un análisis comparativo de las curvas ROC de diferentes tests neuropsicológicos y el MMSE, que fueron empleados en el estudio MoVIES (*Monongahela Valley Independent Elders Survey*), realizado en Pensilvania. Se trata de un estudio prospectivo epidemiológico en la comunidad, en una muestra aleatoria por grupos de edad en mayores de 65 años (n = 1422), para la identificación de los casos incidentes de demencia, especialmente de tipo Alzheimer, con valoraciones bianuales durante 10 años. En las evaluaciones se empleó el MMSE y una batería neuropsicológica incluida en el CERAD (Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease) formada por los siguientes: listado de palabras de 10 ítems (*10-item Word List*), recuerdo de una historia (*Story Recall*), *Trailmaking Tests A y B*, fluencia de categorías (*Category Fluency*), la versión de 15 ítems del *Boston Naming Test*, el test de praxis del CERAD y el test del reloj. La medición del área bajo la curva (ABC) se utilizó para valorar la exactitud o precisión diagnóstica de cada prueba, respecto a los casos incidentes de demencia de tipo Alzheimer en comparación con los individuos que permanecían no demenciados en ese período (de los 1295 individuos en riesgo de demencia al inicio del estudio, 153 desarrollaron una demencia de Alzheimer y 46 otros tipos de demencias, según criterios DSM-III-R). La mejor discriminación entre casos y controles entre todos los tests neuropsicológicos la obtuvo el subtest de recuerdo diferido de una lista de palabras del *10-item Word List* (ABC=0,806), seguido por el otro subtest de la prueba, consistente en el aprendizaje al tercer intento de la lista de palabras (ABC=0,787). El MMSE obtuvo una ABC significativamente menor de 0,726. Los autores concluyen que en el caso de los primeros estadios de la demencia de Alzheimer, las pruebas de memoria son las más discriminativas entre individuos presintomáticos y los que permanecen no demenciados. De todos modos el MMSE, no obtuvo una mala puntuación en comparación con los tests neuropsicológicos, y el estudio puede tener limitaciones debido a los criterios estrictos de selección, el alto grado relativo de educación de los individuos seleccionados (al menos 6 años de educación) y el hecho de incluir solamente a los pacientes con enfermedad de Alzheimer (Chen *et al.*, 2000).

Respecto de la validez de las pruebas neuropsicológicas como criterio, siguen siendo válidas en la actualidad las reflexiones de la Academia Americana de Neurología, citadas en la introducción de esta tesis, al referir que "*Ninguno de los tests neuropsicológicos ha demostrado tener una validez diagnóstica consistente. Algunos tests distinguen con seguridad entre dos o tres enfermedades cuando son evaluadas muestras de pacientes con estas enfermedades, pero no hay estudios que hayan mostrado que los tests neuropsicológicos posean un valor predictivo cuando son evaluados pacientes con una amplia variedad de trastornos... Los tests neuropsicológicos han demostrado tener una alta validez para distinguir entre rendimiento normal y anormal pero tienen muy poca capacidad para distinguir entre diferentes causas de deterioro del rendimiento*" (Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology., 1996)

En una línea similar al estudio citado con anterioridad, es decir la valoración de la utilidad del MMSE como test de detección, cribado o *screening* en las demencias incipientes, Ritchie y Fuhrer (1992) compararon el MMSE con el *Test de Iowa* – una prueba basada en tres subtests de la Batería de Benton, de orientación, retención y fluencia verbal, que ha mostrado una buena discriminación entre ancianos normales y poblaciones clínicas con demencia leve – y un cuestionario aplicado a un informador desarrollado por el primer autor, el *Détérioration Cognitive Observée* (DECO) – una escala tipo Likert de 19 ítems que valora cambios en el comportamiento por parte del familiar o cuidador –. De los 275 ancianos – 69 residentes en instituciones psicogerátricas y el resto en la comunidad – mayores de 65 años, 120 fueron diagnosticados de demencia leve o moderada según criterios DSM-III-R a través de una entrevista clínica estandarizada y el grado de gravedad mediante las directrices proporcionadas por el Clinical Dementia Rating (CDR) (Hughes *et al.*, 1982). Los análisis fueron realizados en 247 individuos (37 varones y 120 mujeres) que completaron las tres pruebas. Comprobaron mediante un análisis de la varianza de cada instrumento por nivel de demencia (normal, leve, moderado) que en todas ellas existían diferencias significativas entre las puntuaciones medias, lo que sugiere que cada test era capaz de diferenciar entre los tres niveles de deterioro cognoscitivo. El análisis de las áreas bajo la curva, como en el estudio anterior, mostró mejores resultados en el MMSE que en el *Test de Iowa* en los tres casos comparados: normal/demencia: 0,94 y 0,90; normal/demencia leve: 0,87 y 0,82; normal/demencia moderada: 0,99 y 0,96, respectivamente, con diferencias significativas a favor del MMSE en el primer y tercer caso. Respecto al DECO, mostró también una exactitud o precisión similar, sin diferencias significativas con el MMSE. A pesar de que los tres tests – con contenidos y contexto teórico muy distinto – mostraron un excelente poder discriminativo, tanto el MMSE como del *Test de Iowa* parecen funcionar mejor en los casos de demencia moderada que en los casos más leves o incipientes. Además, los autores comprobaron que utilizando este procedimiento estadístico de comparación de curvas ROC – en el que los resultados representan la probabilidad de que el test clasifique correctamente correctamente a los sujetos en función del criterio, a lo largo de los diferentes puntos de corte – no existían diferencias en la discriminación de los tres tests en función del nivel educativo de los sujetos, contrariamente a estudios previos en los que se objetivaba un número mayor de falsos positivos con el MMSE en individuos con menor nivel educativo. Esta contradicción aparente la achacan más a la elección del punto de corte que al contenido del test (Ritchie *et al.*, 1992a).

Otros muchos estudios se han realizado comparando el MMSE con tests de detección, cribado o *screening* en las demencias. La descripción de los mismos desborda ampliamente este trabajo, no obstante merece recordar los trabajos que Roth, Tomlinson y Blessed publicaron en 1966 en 37 pacientes, y en 1968 sobre una muestra más amplia de 60 pacientes. En ambos trabajos demostraron una correlación significativa entre el número de placas seniles en el estudio anatomopatológico y dos pruebas breves para la cuantificación del “grado de deterioro intelectual y de la personalidad” en pacientes con demencia, una subescala funcional, también denominada Escala de Demencia de Blessed (DRS) (Tabla 1.31) – que se basaba en una serie de ítems para determinar la competencia del paciente en diversas actividades de la vida personal, doméstica y social – y el Test de Información-Memoria-Concentración (IMC) (Tabla 1.32) – que valoraba el funcionamiento del paciente en una serie de sencillos tests que evaluaban la orientación, memoria remota, reciente y concentración – (Roth *et al.*, 1966; Blessed *et al.*, 1968). Dado que estas

escalas fueron validadas frente al criterio anatomopatológico, la valoración concurrente del MMSE y el MEC con las mismas, por analogía, puede dar una idea de su valor diagnóstico. La escala de demencia de Blessed mostró una correlación de 0,77 con el recuento de placas seniles en 60 pacientes ancianos, y -0,80 con el MMSE (Blessed *et al.*, 1988). Thal *et al.* (1986) obtuvieron una correlación entre el IMC y el MMSE de -0,81 en 40 pacientes con Enfermedad de Alzheimer, y desarrollaron, mediante un análisis de regresión lineal, una fórmula para convertir las puntuaciones de uno en otro (Thal *et al.*, 1986). Fillenbaum *et al.* (1987) compararon el MMSE con una versión modificada del IMC, el test de Orientación-Memoria-Concentración (OMC), en 36 pacientes con probable enfermedad de Alzheimer de inicio precoz, obteniendo una correlación entre ambos de -0,83 (la correlación negativa entre ambos es debido a que uno puntúa las respuestas correctas y otro los errores) (Fillenbaum *et al.*, 1987). Zillmer *et al.* (1990) realizaron una comparación similar entre los 11 ítems del MMSE y los 6 del OMC en 110 ancianos institucionalizados entre 57 y 99 años obteniendo una correlación significativa entre las puntuaciones totales de ambos ($r = -0,77$). Las correlaciones entre los ítems individuales de ambas pruebas oscilaron entre -0,68 y -0,12, con correlaciones altas entre los ítems de orientación del MMSE y los de la OMC (entre -0,68 y -0,55) y la mayoría de los ítems restantes del MMSE con el de atención de la OMC. Sin embargo, el ítem de memoria de la OMC mostró una débil correlación con los del MMSE, incluso con el de recuerdo de las tres palabras ($r = -0,35$). Los autores concluyen, tras un análisis factorial, que el MMSE proporciona un más amplio examen del estado mental, con la valoración de un mayor número de dimensiones cognoscitivas que la OMC, por lo que puede ser más útil desde el punto de vista clínico que la OMC (Zillmer *et al.*, 1990). Salmon *et al.* (1990) estudiaron la correlación del MMSE con el IMC en 92 pacientes con probable Enfermedad de Alzheimer, con evaluaciones anuales de parte de los pacientes al año y a los dos años. La correlación entre ambos tests fue significativa en las tres evaluaciones (entre -0,75 y -0,88), con un cambio similar en los tres momentos. La correlación en la evaluación basal fue de -0,88 (Salmon *et al.*, 1990). Similares resultados – correlación MMSE / IMC de -0,84 y MMSE / OMC de -0,70 – han sido objetivados con las versiones en español de ambos tests en pacientes con Enfermedad de Alzheimer hispanoparlantes residentes en EEUU (Taussig *et al.*, 1996). El grupo NINCDS-ADRDA aconseja utilizar la DRS y sustituir el IMC por el MMSE.

La DRS no es estrictamente una prueba de cribado del deterioro cognoscitivo, ya que se asemeja más a las escalas de valoración funcional, y su comparación con el MEC puede representar también una prueba de la validez convergente del MEC o el MMSE. No obstante, al estar validada frente al criterio neuropatológico, puede también servir de criterio comparativo. La validez concurrente del MEC en sus versiones de 13 y 11 ítems frente a la DRS en este estudio fue moderada, aunque significativa, con valores del coeficiente de correlación de Spearman de -0,55 en el primer caso y de -0,57 en el segundo. Los resultados son similares a los de un estudio realizado en nuestro país en una población de mayores de 65 años institucionalizados en un hospital psiquiátrico, en los que se obtiene un coeficiente de correlación de Pearson de 0,52 entre la DRS y el MEC (Hernández Fleta, 1991) Los índices de correlación en nuestro caso mostraron mejores resultados en mujeres (-0,62 y -0,63, respectivamente) que en los varones (-0,41 y -0,43, respectivamente). De todos modos, el superior número de mujeres, así como sus mayores rangos de puntuación en ambos tests pudieron ser los responsables de estos mejores coeficientes de correlación. Asimismo, el escaso número de sujetos en el grupo de 65-69 años, en los

casos de analfabetismo y de estudios superiores, pudieron provocar que los coeficientes de correlación no fuesen significativos.

El MMSE ha sido correlacionado también, entre otros, con la *Dementia Rating Scale de Mattis* (MDRS) en pacientes con probable Enfermedad de Alzheimer ($r = 0,82$) (Salmon *et al.*, 1990) y en pacientes más heterogéneos con probable deterioro cognoscitivo (coeficiente de correlación de Pearson = 0,78, correlación de Spearman = 0,72) (Bobholz *et al.*, 1993); con el *Abbreviated Mental Test* (AMT) en pacientes remitidos a una clínica de memoria, con demencia, trastornos psiquiátricos y sanos (0,86) y una muestra de pacientes con demencia y otros trastornos psiquiátricos remitidos a una unidad psicogeriatrica (0,87) (Flicker *et al.*, 1997); en su versión española con la del mismo idioma del *Mental Status Questionnaire* (MSQ) en pacientes con Enfermedad de Alzheimer (0,68) y sujetos sanos (0,40) (Taussig *et al.*, 1996); con la *Alzheimer's Disease Assessment Scale* (ADAS) en su subescala cognitiva y no cognitiva (ADAS-cog 0,97, ADAS no cognitivo 0,75; ADAS-total 0,95) (Korner *et al.*, 1996), etc.

En la presente tesis se estableció la validez concurrente del MEC, administrado por la psicólogo con el CAMCOG administrado por el psiquiatra, teniendo en cuenta que ninguno conocía los resultados del otro, y que las evaluaciones, como ya ha sido referido, se realizaron en un plazo no superior a 24 horas. Las correlaciones globales en los 38 sujetos que tenían completo el CAMCOG fueron de 0,77 y 0,76 ($p < 0,001$ en ambos casos), con el MEC-35 y MEC-30, respectivamente, muy similares en varones y mujeres, y con valores bastante superiores en los grupos de edad por debajo de los 80 años (Tabla 4.35). Un estudio retrospectivo en una serie clínica de 150 pacientes con una edad media de 74 años, obtuvo resultados también en torno a 0,80 al comparar el CAMCOG con el MMSE (van Hout *et al.*, 2001). Otro trabajo en mayores de 75 años alcanzó un resultado superior de 0,87 con el MMSE – frente a 0,72 con el AMT y 0,71 con el MSQ – (MacKenzie *et al.*, 1996), al igual que otro estudio realizado en una muestra comunitaria de 222 ancianos con una edad media de 74 años (Blessed *et al.*, 1991). Otros autores, en mayores de 64 años con quejas de memoria, logran incluso correlaciones de 0,98 (Korner *et al.*, 1996), aunque también hay publicados trabajos que muestran menores correlaciones, como por ejemplo en una serie de 42 ancianos con problemas visuales, en el que se informa de una correlación de 0,52 (Hartman, 2000). Debido a que varios de los ítems del CAMCOG en su versión española son los mismos que los del MEC, se analizó la correlación entre ambos eliminando éstos. En el mismo grupo de sujetos las correlaciones en este caso fueron similares; con el MEC-35 de 0,75 ($p < 0,001$) y con el MEC-30 de 0,73 ($p < 0,001$). También en el trabajo citado de Blessed *et al.* (1991) al eliminar los ítems comunes al CAMCOG y el MMSE la correlación entre ambos disminuye ligeramente, de 0,87 a 0,81.

5.4.2.2 Validez de constructo

La validez de constructo no puede ser expresada en forma de un simple coeficiente. La integración de diferentes datos permite establecer los límites acerca de la proporción de varianza del test que puede ser atribuida al constructo en cuestión. Muchos tipos de evidencias son relevantes para la validez de constructo, incluyendo la validez de contenido, las correlaciones entre ítems y entre tests, con el criterio, la estabilidad a lo largo del tiempo y bajo una intervención experimental (Cronbach *et al.*,

1955). Al fin y al cabo la validez, tal y como se refirió en el primer capítulo, es un concepto unitario, y todo es validez de constructo. De todos modos, se discutirán y analizarán en este apartado, los datos obtenidos acerca de la validez convergente, discriminante y factorial del MEC en este estudio.

5.4.2.2.1 Validez convergente

De forma resumida la validez convergente trata de comparar el test con instrumentos que midan aspectos relacionados con la variable de interés. En el caso del MEC o el MMSE, esta cuestión puede ser abordada de muy diferentes maneras, como por ejemplo a través de la comparación con instrumentos que evalúan el estado funcional – dado que éste empeora al hacerlo el deterioro cognoscitivo – o la gravedad clínica, las alteraciones del comportamiento, e incluso la mortalidad, entre otros aspectos.

En la presente tesis se realizó el estudio de la validez convergente del MEC en sus dos versiones a través de la correlación de las puntuaciones con la Impresión Clínica Global (ICG) de la gravedad de la demencia. Es importante recordar que la ICG fue establecida por el psiquiatra sin conocer las puntuaciones en el MEC administrado por el psicólogo, evitando así posibles sesgos de información u observación. Además, se establecieron también las correlaciones con las escalas de evaluación funcional de las actividades básicas– Índice de Barthel (IB) – e instrumentales de la vida diaria – Índice de Lawton (IL) –. Como ya fue referido en el apartado dedicado al análisis de la validez concurrente también podría haberse incluido aquí la escala de demencia de Blessed, aunque ésta no es estrictamente una escala de evaluación funcional, y al estar validada frente al criterio anatomopatológico, se incluyeron los resultados dentro de la validez de criterio.

El MEC en sus dos versiones, mostró una correlación muy similar y significativa con el ICG, con valores moderados, en torno a 0,60, con resultados análogos en ambos sexos y por grupos de edad, excepto el grupo etario de 65-69 años, en el que los resultados fueron muy pobres. De todos modos este grupo estaba formado solamente por 11 sujetos, la mayoría con trastornos psiquiátricos de larga evolución y con un bajo nivel educativo, lo que con toda seguridad afectó a los resultados del MEC, como lo demuestra el hecho de que 6 de ellos fueron casos con resultado falso positivo con el punto de corte tradicional. Asimismo, y probablemente por el mismo motivo, en el análisis de los resultados por grupos de escolarización los resultados no fueron significativos en el caso del grupo de analfabetos, ni tampoco en el grupo de estudios superiores, aunque este grupo estuvo formado por sólo 10 sujetos, lo que pudo afectar a los resultados.

Sólo se encontró un estudio que establece la validez convergente del MMSE a través de su comparación con el ICG. En el mismo se obtiene una excelente correlación de 0,93. No obstante, sólo se analizaron 20 casos con una escolarización de más de 8 años, y se seleccionaron, por razones psicométricas, un amplio rango de puntuaciones aunque intentando dar preponderancia a los casos leves (Korner *et al.*, 1996). Dos cuestiones merecen la pena ser comentadas al respecto: en primer lugar no es deseable que la correlación entre el MEC y el ICG sea demasiado alta, ya que esto significaría que ni una ni otra miden en realidad lo que pretenden medir, o desde otro punto de vista una podría sustituir a la otra; en segundo lugar el ICG es una

escala de intensidad, y el MEC un test de cribado, cuyo propósito no es medir intensidad o gravedad del deterioro, además de los problemas ya referidos respecto al efecto techo y suelo.

Las correlaciones del MEC en sus dos versiones y las escalas de evaluación funcional de Barthel y Lawton, también fueron moderadas, aunque significativas. Los resultados fueron ligeramente mejores con el Índice de Lawton, con coeficientes de correlación de 0,52 y 0,53 ($p < 0,01$) con el MEC-35 y MEC-30, respectivamente. Mientras que con el Índice de Barthel se obtuvieron correlaciones de 0,47 y 0,48, respectivamente. Otros estudios muestran también correlaciones significativas entre el MMSE y las escalas de valoración funcional (Fisk *et al.*, 1987; Kafonek *et al.*, 1989; Bucks *et al.*, 1996; Arias-Merino *et al.*, 2003), lo que indica que el MMSE y el MEC proporcionan también una medida indirecta del grado de discapacidad del anciano con deterioro cognoscitivo, aunque no mejor que estas escalas. Al igual que se refería en el párrafo anterior las correlaciones entre las escalas de valoración funcional y el MEC o el MMSE, no deben ser demasiado altas, al medir éstos constructos diferentes, aunque relacionados. Así en los diferentes estudios los coeficientes varían entre 0,40 y 0,75 (Tombaugh *et al.*, 1992). La mejor correlación entre las puntuaciones del MMSE y las actividades instrumentales de la vida diaria ha sido también encontrada en otros estudios (Fisk *et al.*, 1987; Fillenbaum *et al.*, 1988), por lo que es posible que tanto el MEC como el MMSE sean más sensibles al declive en las tareas que exigen mayor demanda de las funciones cognoscitivas, que a otras funciones más relacionadas con la capacidad física del sujeto; además el deterioro cognoscitivo afecta primero a las actividades instrumentales, y la afectación de las básicas se produce sólo cuando se alcanza un mayor nivel de deterioro (Agüero-Torres *et al.*, 2002).

No se objetivaron diferencias entre sexos, pero sí entre los diferentes grupos de edad, mejorando los coeficientes con el incremento de la edad, sobre todo en el caso del índice de Barthel, posiblemente debido al incremento de la morbilidad somática y las discapacidades físicas del anciano con la edad, al igual que el deterioro cognoscitivo y el descenso en la puntuación del MEC. Las bajas correlaciones con el grupo de 65-69 años pueden ser explicadas por el mismo tipo de problemas comentados al hacer referencia al ICG. Con la escala de actividades instrumentales este incremento de las correlaciones con la edad fue mucho más moderado. Hay estudios que muestran que la edad se relaciona, en mayor o menor medida, con los resultados de las escalas funcionales en el anciano (Juva *et al.*, 1997). Por otra parte las bajas correlaciones entre el MEC y las dos escalas funcionales en los sujetos con menor nivel educativo no vienen sino a confirmar la influencia de esta variable en las puntuaciones del MEC, cuestión que no ocurre en el caso de las escalas funcionales (Bucks *et al.*, 1996; Juva *et al.*, 1997).

Finalmente, la obtención de menores coeficientes de correlación en el grupo de ancianos con demencia, aunque significativos, viene a significar por un lado que aunque el MEC y las escalas funcionales cambian en la misma dirección en los ancianos con demencia, parte de la varianza de las escalas funcionales no es explicada por el cambio cognoscitivo y que no toda la capacidad funcional del anciano puede ser explicada por el deterioro asociado a la demencia (Byrne *et al.*, 2000; Demers *et al.*, 2000). Por otra parte, es el resultado de la heterogeneidad funcional de los ancianos con demencia, como se demuestra con el incremento de las

correlaciones al analizar únicamente el grupo diagnosticado de Enfermedad de Alzheimer.

5.4.2.2 Validez discriminante

Uno de los principales propósitos del MMSE cuando fue creado por Folstein et al. (1979) fue el de discriminar entre pacientes con trastornos psiquiátricos “orgánicos” y “funcionales”, aunque con posterioridad la principal utilidad del test fue la detección o cribado de las demencias. En este primer artículo Folstein et al (1979) demostraron la validez discriminante del MMSE, comparando las puntuaciones en pacientes con demencia, pacientes deprimidos con problemas cognoscitivos, pacientes deprimidos sin complicaciones e individuos normales, independientemente de su edad. Poco después Lobo et al. (1979) comprobaban que el MEC era también capaz de discriminar entre 100 pacientes con problemas médicos y 50 controles con edades y condiciones socioculturales similares, a través de las diferencias entre sus puntuaciones medias. En un artículo posterior mostraron que el MEC era capaz de diferenciar entre pacientes con psicosis exógenas (n = 25) y controles neuróticos (n = 25), con puntuaciones medias (PM) de 18,9 puntos en el primer caso y 31,1 en el segundo ($p < 0,001$); pacientes con demencias, oligofrenias, etc. y controles neuróticos (n = 19 en cada caso; PM 17,7 y 30,6, respectivamente; $p < 0,001$); pacientes con psicosis exógenas y endógenas (n= 16 en cada caso; PM 19,6 y 29,3, respectivamente $p < 0,01$); y pacientes con psicosis exógenas y controles sanos (n = 16 en cada caso; PM 19,6 y 32,1, respectivamente, $p < 0,001$). Sin embargo, las diferencias en las puntuaciones medias entre los pacientes con psicosis endógenas y sanos no ofrecieron diferencias significativas (Lobo et al., 1980).

En el presente estudio ambas versiones del MEC fueron capaces de diferenciar entre pacientes con demencia por un lado y sujetos normales o con el diagnóstico clínico de depresión (Tabla 4.36). En el análisis a posteriori (*post hoc*) el MEC-35 mostró diferencias significativas ($p < 0,05$) en sus puntuaciones medias entre pacientes con demencia (15,7) y diagnosticados de otros trastornos psiquiátricos no afectivos (14,9) – sobre todo retrasos mentales y trastornos psicóticos – por un lado y pacientes con depresión clínica (22,9) y normales (24,6) por otro. También el MEC-30 fue capaz de discriminar entre estos dos grupos, con diferencias significativas entre ambos. Así las puntuaciones medias de los pacientes con demencia (13,8) u otros trastornos psiquiátricos (13,7) mostraron diferencias significativas con las de pacientes depresivos (20,0) y sujetos sin demencia ni trastornos psiquiátricos (21,4). Cabe destacar que las puntuaciones medias del MEC-35 y MEC-30 no presentaron diferencias significativas entre pacientes con demencia y los que fueron diagnosticados de retrasos mentales o trastornos psicóticos. Cabe recordar que 9 de los 12 pacientes de este grupo fueron diagnosticados de un posible retraso mental y la mayoría presentaban un tiempo prolongado de institucionalización. Hay estudios que muestran que el MMSE presenta bajas puntuaciones en casos de retraso mental moderado o grave (Myers, 1987) y que es preferible emplear baterías diagnósticas específicas para establecer la presencia de una demencia en estos casos (Burt et al., 2000).

5.4.2.3 Validez factorial.

Uno de los componentes de la validez de constructo se refiere al estudio de la estructura interna de la prueba. Esta cuestión suele ser abordada mediante métodos de reducción de datos tales como el análisis factorial. No es infrecuente que el método pase a nombrar el tipo de validez, en este caso como validez factorial. Los estudios de análisis factoriales del MMSE son más bien escasos – en relación a los análisis realizados de otros tipos de validez – difíciles de comparar en cuanto a métodos utilizados – tanto de los propios métodos estadísticos del procedimiento de análisis como de introducción de los ítems en el mismo; por ejemplo, el subítem de orientación temporal puede ser considerado como un ítem o cinco ítems, el de recuerdo de las tres palabras como un ítem o como tres, etc. – poblaciones estudiadas – algunos estudios se realizan sólo con poblaciones clínicas, otros en muestras comunitarias, medios residenciales, etc. – o número de casos analizados. Cabe recordar que en el caso de procedimientos tales como el análisis de componentes principales debe de contarse al menos con cinco sujetos por ítem (Norman, G. R. y Streiner, D. L., 1996). Algunos de los estudios más antiguos se realizaron con muestras insuficientes, como por ejemplo 36 (Fillenbaum *et al.*, 1987), 51 (Giordani *et al.*, 1990) o 63 sujetos (Tinklenberg *et al.*, 1990). En las Tablas 5.7.1 y 5.7.2 se muestran los principales estudios de análisis factorial realizados con el MMSE. Como puede observarse en la mayor parte de los casos predominan las soluciones de 2 factores, tanto cuando se analizan los 11 subítems originales del MMSE (Zillmer *et al.*, 1990; Tinklenberg *et al.*, 1990; Abraham *et al.*, 1994), como cuando se amplían estos dividiendo y dicotomizando los ítems de orientación (Magni *et al.*, 1996) o el resto de ítems mediante diversos cálculos (Braekhus *et al.*, 1992) o se selecciona un número más reducido (Fillenbaum *et al.*, 1987). Sin embargo, en ninguno de los casos hay coincidencia en los ítems incluidos en cada factor. Incluso en algún caso los ítems de orientación temporal y espacial cargan en diferentes factores (Tinklenberg *et al.*, 1990).

Otros autores proponen soluciones factoriales más complejas, de 3 (Giordani *et al.*, 1990; Commenges *et al.*, 1992; Hill *et al.*, 1995), 4 (Abraham *et al.*, 1994) o 5 factores (Jones *et al.*, 2000). En un estudio en población sana de 75 o más años ($n = 251$), utilizando un número reducido de ítems dicotomizados, Hill y Backman (1995) obtienen tres factores que denominan “memoria” (ítems de atención/cálculo y recuerdo de los tres objetos), “espacial” (orientación en tiempo y espacio y copia del dibujo) y “comandos” (escritura y orden de tres pasos). Los autores concluyen que cuando el MMSE se administra a ancianos normales como predictor de deterioro cognoscitivo los ítems de registro de las tres palabras, nominación, repetición de la frase y escritura podrían ser eliminados (Hill *et al.*, 1995).

Estudios realizados en amplias muestras comunitarias de ancianos muestran que el MMSE – a pesar de su tendencia unidimensional – no es sólo bidimensional. Por ejemplo, Jones y Gallo (2000) estudiaron una muestra de 8556 sujetos de 50 o más años, procedentes del estudio ECA, utilizando los 31 ítems del MMSE dicotomizados. Mediante una matriz de correlación tetracórica (en vez del habitual coeficiente de correlación de Pearson, menos adecuado para ítems dicotómicos) y métodos de rotación oblicua (PROMAX) obtuvieron 5 factores – algo más acordes con la propuesta original de Folstein – que explicaban respectivamente el 41%, 10%, 8%, 5% y 4% de la varianza (porcentaje acumulado del 68%) y que denominaron

“concentración” (serie de 7), “lenguaje y praxias” (nominación, lectura, orden de tres pasos, escritura y copia del dibujo), “orientación” (orientación en tiempo y espacio), “memoria” (recuerdo de tres objetos) y “atención” (registro de los tres objetos, y uno de los ítems de orientación espacial que cargaba también en este factor). En la solución de 6 factores los ítems de orientación en tiempo y espacio se agrupaban por separado, y en la de 7 factores, el ítem de nominación del reloj se mantenía aparte, y finalmente, en la de cuatro factores los de memoria y atención se agrupaban (Jones *et al.*, 2000).

Dos de los trabajos mostrados en las Tablas 5.7.1 y 5.7.2 fueron realizados en el medio residencial. De ellos merece la pena citar el de Abraham *et al.* (1994) en el que incluyen 892 sujetos pertenecientes a siete residencias, con edades comprendidas entre los 71 y 97 años. Utilizaron los subítems del MMSE (11 en total) con sus rangos de puntuación. Debido a que cuatro de los ítems del MMSE son dicotómicos emplearon, además de los habituales, métodos de correlación tetracóricos. Seleccionaron la rotación ortogonal (EQUAMAX) sobre la oblicua para optimizar mejor la independencia de los factores. La significación de la carga en los factores fue fijada en 0,32. En un primer análisis los autores fijaron el número de factores a dos en un intento de replicar estudios previos. Fueron denominados como “organización perceptiva” (ítems de orientación, registro de los tres objetos, atención utilizando el deletreo al revés, recuerdo de tres objetos, nominación, repetición de la frase y lectura) y un factor “psicomotor” (orden en tres pasos, escritura y copia del dibujo). No obstante, el porcentaje de varianza explicada por el modelo fue únicamente del 36,5%. La mejor solución vino dada por una estructura de cuatro factores, que explicaba el 56,1% de la varianza. Denominaron los factores como “comandos ejecutivos psicomotores” (orden en tres pasos, escritura y copia del dibujo), “memoria” (orientación en tiempo y espacio y recuerdo de los tres objetos), “concentración” (registro de los tres objetos y atención) y “lenguaje” (nominación, repetición de la frase y lectura). Aunque no pudo realizarse un diagnóstico clínico de los participantes, los análisis adicionales en función de la edad, sexo, nivel educativo o puntuaciones del MMSE mostraron la consistencia de la solución de cuatro factores (Abraham *et al.*, 1994).

El único estudio que ha sido encontrado con una versión en español del MMSE, realizado en Colombia, propone también una solución de 4 factores, pero muchos de los ítems cargan en más de un factor, siendo difícil de interpretar la estructura factorial de la prueba (Rosselli *et al.*, 2000).

En la presente tesis el estudio de la validez factorial del MEC en sus dos versiones presenta los mismos problemas que los referidos en los estudios previamente comentados. Con las múltiples opciones ensayadas, tanto en el número de factores extraídos, como en las selecciones realizadas de la población y muestra de estudio se demuestra que, al igual que lo que ocurre con el MMSE, su estructura factorial no es estable y varía dependiendo de las características de los sujetos. La mejor solución, más congruente y consistente, fue en el caso del MEC-35 la de 5 factores, lo que no quiere decir que puedan darse otras soluciones. Estos factores explicaron una parte importante de la varianza (63%), y mostraron varias agrupaciones de ítems que pueden considerarse que respetan en parte las divisiones realizadas por Folstein en la creación del MMSE. Los dos ítems añadidos por Lobo en el MEC-35 mostraron la pertinencia de su inclusión en el análisis factorial con el resto, incluyéndose ambos en el primer factor, junto a los de cálculo de restas desde 30, lectura, escritura y dibujo de los pentágonos. Este primer factor, denominado por

nosotros lenguaje y concentración, ha sido citado en la mayoría de los estudios presentados en las Tablas 5.7.1 y 5.7.2, bien sea de forma conjunta o por separado, aunque los ítems incluidos no hayan sido siempre los mismos. Una característica interesante es que tanto en las diferentes opciones probadas en nuestro trabajo, como en otros estudios los ítems de lectura, escritura y dibujo tienden a agruparse de forma conjunta en el mismo factor – también en el caso del MEC-30, aunque aquí el ítem de lectura tiene un comportamiento complejo –. Sin pretender abordar aquí cuestiones acerca de los fundamentos neuropsicológicos de las funciones superiores – que desbordan ampliamente los objetivos de esta tesis y por otra parte se encuentran aún en un estadio provisional de desarrollo – cabe recordar que aunque los dos primeros ítems se relacionan con funciones de lenguaje y el tercero sobre todo con funciones visoperceptivas, visoespaciales o visoconstructivas, los tres se relacionan con funciones parietales (Lishman, 1997), y requieren componentes comunes. Por ejemplo, el modelo psicolingüístico de lectura establece una vía directa a través de la cual la palabra escrita se compara con una imagen visual contenida en la memoria y después de su reconocimiento, su significado se obtiene a partir del léxico. También el sistema lexical utilizado en la escritura usa imágenes visuales de las palabras para su recuperación (Bagunya Durich, 1987). Por tanto, al tratarse, las tres comentadas, de pruebas muy generales y rudimentarias, para su correcto funcionamiento requieren básicamente la integridad de los sistemas visoperceptivos.

Otra cuestión que parece repetirse en las diferentes opciones ensayadas – y también en algunos de los estudios de la estructura factorial del MMSE (Zillmer *et al.*, 1990; Abraham *et al.*, 1994) – es la agrupación de los ítems de denominación de los dos objetos y de fijación de las tres palabras, que aunque lo que se hace es repetir las, lo que se pide al sujeto es que las aprenda y las retenga. Una vez más la nominación es un proceso básicamente lingüístico que exige también una correcta función visoperceptiva, entre otros aspectos. Sin embargo la repetición inmediata de tres palabras se relaciona más con la memoria inmediata o atención auditiva inmediata (González Torres, 1987), aunque lógicamente exige también el correcto funcionamiento de ciertas funciones del lenguaje. De todos modos según algunos autores la disfasia nominal se relaciona con la dificultad que presenta una determinada palabra y la frecuencia con la que aparece en el lenguaje, y además este tipo de problema se ha atribuido más a daños cerebrales difusos, aunque puede aparecer en lesiones focales de estructuras ténporo-parietales dominantes (Lishman, 1997). Las tareas de evaluación de la memoria inmediata parecen implicar más mecanismos de almacenamiento a muy corto plazo, que no necesitarían en condiciones normales el registro de la información para su recuerdo. Sin embargo en el ítem de registro del MMSE o el MEC, se le pide explícitamente al sujeto que retenga la información y la repita hasta que la aprenda, por lo que se deben poner en marcha mecanismos relacionados con la memoria a corto plazo o la memoria de trabajo. Merece recordarse que también al solicitar a un sujeto que observe un determinado objeto y refiera su nombre, además de las funciones ya mencionadas deben ponerse en marcha procesos que permitan la comparación de estos objetos con imágenes almacenadas de los mismos – memoria semántica, etc. – y elegir una respuesta correcta. Así pues, son en ambos casos varios los mecanismos implicados – poco conocidos aún – y pueden por tanto confluir en algunos de sus procesos.

Los ítems de orientación en tiempo y espacio suelen cargar en el mismo factor en la mayoría de los estudios de análisis factorial del MMSE. También en nuestro caso

sucede así en las soluciones de 5 factores, aunque en otras aproximaciones factoriales no sucedía así, comportándose como factores complejos. De hecho éstas son funciones complejas en las que intervienen múltiples mecanismos – mnésicos, verbales, perceptivos, etc. – cuya descripción sobrepasa los objetivos de este trabajo, y que como en otros casos no están suficientemente explicados aún. Otra cuestión a destacar es que en el MEC-35 el ítem de recuerdo de las tres palabras carga en un único factor, sin embargo en el MEC-30 este ítem es complejo aunque tiende a agruparse con el ítem de la orden en tres pasos y denominado como praxis. En este último caso es necesaria la participación de la memoria de trabajo, como también ocurre con el ítem de memoria a corto plazo. De hecho hay publicado un estudio en nuestro medio en el que se propone la exploración de la memoria de trabajo con este ítem de recuerdo diferido del MMSE y el MEC (Pascual *et al.*, 2000). Casi todos los ítems del MMSE y el MEC están impregnados de gran cantidad de componentes mnésicos. De forma muy abreviada parece pertinente recordar en este momento, y desde un punto de vista histórico y conceptual, la evolución de las teorías acerca de la memoria y su multiplicidad.

El estudio científico de la memoria se inició a finales del siglo XIX con los trabajos experimentales del psicólogo alemán Hermann Ebbinghaus (1850-1909) en los que medía en individuos normales – él mismo se prestó como sujeto de investigación – la capacidad de adquisición, evocación, reconocimiento y olvido de material verbal en función de determinadas variables cuantitativas y temporales (Estévez-González *et al.*, 1997a; Enciclopedia Británica, 1994). Sin embargo, la concepción de la memoria como un proceso unitario no fue puesta en cuestión hasta 1930 con los trabajos del psicólogo norteamericano Karl S. Lashley (1890-1958), influenciado a su vez por las doctrinas del conductismo de Watson. En su obra *Brain Mechanisms and Intelligence* publicada en 1929, expone entre otros, el principio de acción en masa, en el que postula – en contra de la teoría localizacionista de Franz-Joseph Gall y la frenología, que pretendía establecer una localización específica para cada función psíquica – que determinadas formas de aprendizaje implican el funcionamiento coordinado y como un todo de diferentes regiones del córtex cerebral (Enciclopedia Británica, 1994). Aunque algunos de sus trabajos experimentales sobre la memoria en ratas utilizando laberintos, han sido criticados desde el punto de vista metodológico (LeDoux, J., 1999), hoy en día se interpretan en el contexto de la existencia de múltiples mecanismos de memoria. Hacia los años 40 del siglo pasado, Hebb, en consonancia con los principios establecidos por Lashley, establecería la distinción entre *memoria a corto y largo plazo* (Estévez-González *et al.*, 1997a), aunque ya fuera planteada en otros términos (*memoria primaria y secundaria*, respectivamente) por el filósofo y psicólogo William James, autor de la monumental obra *The Principles of Psychology* publicada en 1890 (LeDoux, J., 1999; Enciclopedia Británica, 1994) y uno de los padres del pragmatismo. No obstante, una de las pruebas más concluyentes de la existencia de ambos tipos de memoria procede del estudio de uno de los casos que probablemente más han marcado el curso de las investigaciones sobre la memoria (LeDoux, J., 1999). Conocido como H.M., se trataba de un paciente con epilepsia refractaria, al que en 1953 se le extirparon parte de ambos lóbulos temporales – concretamente dos tercios de cada hipocampo, giro parahipocámpico, corteza anterior temporal, uncus y amígdala – (Estévez-González *et al.*, 1997a). El paciente fue seguido y estudiado durante más de cuatro décadas por William Scoville, el neurocirujano que le intervino, y la psicóloga Brenda Milner, discípula de Hebb. A pesar de mantener un cociente intelectual normal, tras la

intervención H.M. no podía almacenar recuerdos a largo plazo – amnesia anterógrada – aunque sí era capaz de retener la información durante unos segundos. Además también se comprobó que padecía una leve amnesia retrógrada: era capaz de recordar bastante bien los sucesos de su niñez y adolescencia, pero no recordaba nada de lo ocurrido un par de años antes de la intervención. Estas observaciones permitieron postular la existencia de mecanismos cerebrales diferentes para la memoria a corto y a largo plazo, y que ésta última podría constar al menos de dos procesos, uno inicial en el que son fundamentales ciertas estructuras de los lóbulos temporales y otro posterior en el que podrían intervenir otras zonas, posiblemente del neocórtex (LeDoux, J., 1999).

En los años 60 y 70, éstos y otros estudios en sujetos con problemas mnésicos, junto con el desarrollo de la psicología cognitiva, condujeron a la proposición de modelos estructurales denominados de “multialmacén” (Llorente-Vizcaíno *et al.*, 2001; Diges *et al.*, 1995), bajo la perspectiva de la existencia de múltiples procesos en los mecanismos de la memoria. En 1972 Tulving estableció una distinción conceptual entre dos tipos de memoria a largo plazo o secundaria. El primer tipo, que denominó *memoria episódica*, se ocupaba del almacenamiento, retención y recuperación de eventos personales, es decir con una referencia autobiográfica, y un contexto temporoespacial específico para su poseedor, en definitiva responden a la cuestión de “cuándo y dónde”. El segundo tipo, al que denominó *memoria semántica*, parecía relacionarse con el uso del lenguaje, esto es una especie de diccionario mental de conocimientos organizados en relación con palabras y otros símbolos verbales, sus significados, referentes y las relaciones entre los mismos (McKenna *et al.*, 1994; Cipolotti *et al.*, 1995). Aunque la distinción no sea aceptada por todos los teóricos (Diges *et al.*, 1995), ambos tipos de memoria – episódica y semántica – comparten su carácter declarativo, explícito o intencional, es decir la información puede ser declarada y explicada conscientemente, a diferencia de otro tipo de memoria a largo plazo que se ha dado en denominar *no declarativa, implícita, procedimental, inconsciente, paleomemoria, lenta o indirecta* (en contraposición a otros adjetivos utilizados para la *memoria declarativa o explícita*, como *relacional, consciente, neomemoria, falible o rápida*), y que se aproxima bastante a lo que hoy conocemos como aprendizaje; es decir, un conjunto de habilidades y comportamientos que registramos por influencia de experiencias pasadas y que no suelen requerir ni intención ni consciencia para su almacenamiento (Estévez-González *et al.*, 1997a). Merece la pena recordar que los términos “declarativa” y “explícita”, aunque son utilizados como sinónimos actualmente, no provienen del mismo campo de investigación. En el primer caso proviene de investigaciones sobre los mecanismos neuronales de la memoria en el lóbulo temporal. En el segundo caso, surgió de las investigaciones acerca de la psicología de la memoria (LeDoux, J., 1999).

Otro concepto posterior y muy en boga hoy día es el de memoria de trabajo o *working memory*, propuesta por Baddeley en 1992, como un modo de operar o trabajar la memoria a corto plazo – y no como un sinónimo de ésta – necesaria para el funcionamiento de múltiples procesos tales como el razonamiento, la resolución de problemas, cálculos mentales, para la comprensión del lenguaje, el aprendizaje o la planificación ejecutiva (Estévez-González *et al.*, 1997a). Se trataría de un proceso integrado por un componente central o ejecutivo – como sistema de atención y control – y dos subsistemas o bucles: el verbal o fonológico, que permite almacenar la información basada en el habla y el lenguaje, y el bucle visoespacial.

También la atención puede ser descompuesta en al menos nueve tipos diferentes de procesos: vigilia o alerta (*arousal*); el *span* atencional en sus diversas modalidades sensoriales, o amplitud; la atención selectiva o focal; de desplazamiento entre hemicampos visuales, regulada por el sistema atencional posterior; atención en serie o de búsqueda y cancelación de estímulos entre distractores; la atención dual o dividida, en caso de tareas en paralelo; la atención preparatoria; la atención sostenida; y la posibilidad de inhibición de respuestas automáticas (Estévez-González *et al.*, 1997b). Las áreas cerebrales implicadas en estos procesos son diversas, como muestran los estudios de neuroimagen funcional, e implican estructuras relacionadas con procesos tales como la memoria de trabajo, entre otros (Ojeda *et al.*, 2002). Como puede observarse memoria, memoria de trabajo, atención y otras funciones están íntimamente imbricadas.

Así pues la memoria, atención, lenguaje, etc. no son funciones unitarias, sino que se componen de distintos sistemas funcionales interdependientes, probablemente relacionados con varias estructuras cerebrales. En palabras de Edelman y Tononi *"Cuando dirigimos nuestra atención, cuando nos concretamos, cuando buscamos algo concreto en nuestra conciencia; cuando nos estrujamos la memoria para recordar algo; cuando mantenemos en nuestra memoria de trabajo un número o una idea, o realizamos un cálculo mental, o estamos profundamente absortos en un pensamiento; cuando planeamos algo o intentamos anticipar las consecuencias de nuestro plan; cuando iniciamos una acción o escogemos deliberadamente entre varias alternativas; cuando imponemos nuestra voluntad; o cuando nos esforzamos por resolver un problema, nuestra conciencia es activa y nos exige un esfuerzo...En la mayoría de los estados de la conciencia nos damos cuenta de dónde estamos situados o localizados en el tiempo y en el espacio, así como de nuestro propio cuerpo, unas formas de conciencia basadas en múltiples fuentes de información...También tenemos esa conocida habilidad llamada atención, que nos permite seleccionar o amplificar diferencialmente ciertas experiencias conscientes en detrimento de otras experiencias coetáneas. Además la conciencia se halla inextricablemente vinculada a ciertos aspectos de la memoria, tal como subrayamos en capítulos posteriores. De hecho, a menudo se equipara la memoria inmediata, que dura apenas una fracción de segundo, a la propia conciencia. Claramente la memoria de trabajo – la habilidad de "tener presente" y manejar los contenidos conscientes, como los números de teléfono, las frases y las posiciones en el espacio, durante unos segundos – está estrechamente relacionada con la conciencia...Esta subdivisión y análisis de distintos aspectos de la experiencia consciente puede extenderse ad libitum. Podemos pasar la vida entera analizando y refinando ésta o aquella faceta de nuestra experiencia consciente"* (Edelman *et al.*, 2000).

Volviendo a la estructura factorial del MEC y el MMSE, los relativamente escasos estudios realizados acerca de la estructura interna del MMSE – escasos en relación a la gran cantidad de trabajos que se han centrado en la validez de criterio y utilidad del test – no han logrado demostrar una estructura factorial uniforme. Hay autores que achacan esta cuestión a la diversidad de poblaciones y métodos utilizados (Jones *et al.*, 2000) . Ciertamente es que los 11 ítems del MMSE pueden ser analizados como tales, con los problemas derivados de los cuatro ítems dicotómicos a la hora de establecer coeficientes de correlación, o pueden ser extendidos a 30 – o 31 si se utiliza además de la serie de 7 el deletreo de la palabra "mundo" al revés – dicotomizando las puntuaciones de los ítems policotómicos, y utilizando en este caso

métodos de correlación tetracóricos. Sin embargo, esta solución no deja de ser un tanto artificial en mi modesta opinión, ya que el diseño original del instrumento no fue realizado en esta forma. Uno de los problemas principales radica en que no existe una clara razón por la que el autor dio más peso en las puntuaciones a determinados ítems. Además, cabe recordar que el diseño del MMSE se realizó esencialmente desde un punto de vista clínico, y no psicométrico, y que su propósito original era servir de apoyo para la detección de trastornos neuropsiquiátricos que cursaban con deterioro cognoscitivo. La popularidad del MMSE reside fundamentalmente en su utilidad clínica, en su excelente razón coste/beneficio y en la carencia, de momento, de instrumentos netamente superiores en su campo de aplicación, dado el estado actual de los conocimientos acerca del deterioro cognoscitivo y las demencias.

Desde otra perspectiva, los métodos para la selección y extracción de los factores en el análisis factorial no dejan de tener cierta arbitrariedad (Norman, G. R. y Streiner, D. L., 1996). Bien es sabido, por ejemplo, que el criterio más utilizado de autovalor 1 o de Kaiser es bastante arbitrario, al dejar, por ejemplo, fuera un factor con autovalor de 0,99 e incluir otro con autovalor de 1,01. También con frecuencia el test de la pendiente de Cattell, basado en la simple inspección visual del gráfico de los autovalores, no aporta un punto nítido de separación en el que la pendiente cambia de un valor negativo a aproximadamente 0. Por tanto a veces es necesario probar distintas soluciones, y en ocasiones puede haber más de una válida. Otro aspecto general a considerar es el de los métodos utilizados para la rotación de los factores extraídos. Las rotaciones ortogonales tienen una ventaja esencial sobre las oblicuas, los factores están por definición incorrelacionados entre sí. Sin embargo, estas últimas proporcionan a menudo una mayor sencillez estructural al modelo.

Otra cuestión importante es que, muy probablemente, los ítems originales del MMSE son factorialmente complejos. Los procesos cognoscitivos implicados en la realización de la prueba no son unitarios. Por ejemplo, cuando se le pide a un sujeto que lea una frase y haga lo que se dice en ella, no estamos valorando únicamente la integridad de su capacidad lectora, sino que intervienen otras funciones superiores tales como las de atención, memoria, visoperceptivas, ejecutivas, etc. Esto mismo puede decirse del resto de los ítems del MMSE, en todos ellos es necesaria la integridad de ciertos componentes básicos – además por supuesto de los sistemas sensoriales y motores – Son tareas que implican y ponen en marcha procesos probablemente inseparables, que funcionan como un todo. Sería demasiado simplista considerar la demencia de Alzheimer como una afectación difusa de un número limitado de funciones superiores – como por ejemplo la memoria, aparte de que ésta no sea una función unitaria – ligada o no al envejecimiento, localizadas en unas u otras regiones cerebrales. Parece más lógico profundizar en los niveles bioquímico y molecular a la hora de investigar la etiopatogenia de estos procesos. La investigación epidemiológica, clínica, neuropsicológica, etc. pueden proporcionar pistas, pero es difícil – dados los muchos caminos de ida y vuelta ya recorridos – que logren establecer los mecanismos etiológicos, y por tanto las terapéuticas. Metafóricamente, ¿cómo pretender medir la inmensidad del universo, aún con el sistema electrónico más sofisticado?. Además si estas últimas investigan, crean, y miden los mismos constructos, se corre el peligro de desarrollar una ciencia con argumentos circulares y tautológicos. Nuestra capacidad de comprensión se va desarrollando a pasos agigantados, pero de momento, debemos conformarnos con instrumentos aún rudimentarios, en un contexto probabilístico. Dejando aparte disquisiciones para

muchos “filosóficas” y que entroncan en las raíces del conocimiento humano, lo cierto es que un instrumento tan simple como MMSE o el MEC, con todas sus virtudes y defectos, tiene una aceptable capacidad probabilística de detectar el deterioro cognoscitivo ligado con las demencias. Sin embargo, no puede esperarse que identifique de forma precisa unas u otras funciones superiores supuestamente afectadas en estas patologías. Fundamentalmente porque no ha sido desarrollado para este fin, y no hay que olvidar – como ya se refería en el introducción – que hasta las más exigentes baterías neuropsicológicas no están exentas de problemas. Todas estas cuestiones pueden ser aplicadas perfectamente al MEC, y al igual que el MMSE puede decirse que es básicamente unidimensional, lo cual no se contrapone a que pueda descomponerse en varios factores. El hecho de que el test sea unidimensional es de capital importancia a la hora de poder sumar las puntuaciones de los ítems y medir – de forma aproximada y con las fuentes de error comunes a otros instrumentos de medida – el deterioro cognoscitivo, o dicho de otra manera, el deterioro de las funciones superiores. La determinación de qué funciones es otra cuestión. Podría decirse que el MMSE y el MEC miden un factor general de deterioro. La cuestión de la unidimensionalidad del MMSE ha sido abordada por Jones y Gallo (2000). Los autores refieren que el test es básicamente unidimensional. Efectivamente, en nuestro estudio como en el de estos autores, todos los ítems poseen cargas positivas en este primer factor tanto con el MEC-35 como el MEC-30, y su autovalor es casi tres veces superior al del segundo factor. Además la varianza del primer factor en la solución no rotada es prácticamente el triple de la del segundo factor, en ambas versiones del test, lo que habla a favor de su tendencia unidimensional. Esta cuestión es de gran interés ya que por una parte apoya la validez de constructo del test como prueba de cribado del deterioro cognoscitivo asociado a las demencias, y por otra sugiere la posibilidad de que el MEC y el MMSE midan un factor genérico, más que diferentes dimensiones cognoscitivas. Esto también podría explicar por qué la distribución de los ítems en cada uno de los factores varía a lo largo de los estudios y las poblaciones.

5.4.3 Análisis de los subítems individuales del MEC.

Muchos de los ítems del MMSE fueron elegidos a partir de algunas de las pruebas clásicas utilizadas en la clínica para evaluar el estado mental, cuyo pionero en los EEUU fue Adolph Meyer, y cuya validez y limitaciones no estaba adecuadamente establecida (Feher *et al.*, 1992). Como mero ejemplo, el ítem de la serie de sietes fue descrito por Kraepelin, quien lo consideraba una prueba de atención; se utilizó posteriormente por Hayman como prueba estandarizada para medir la eficiencia intelectual y grado de deterioro mental, como medida de la actividad intelectual general y de la función del lóbulo frontal por Luria o del aprendizaje y funcionamiento aritmético por Manning (Karzmark, 2000). El propio M. Folstein explica que los ítems derivaban de exploraciones descritas en algunos libros de texto como el de Mayer-Gross, Slater y Roth y Post; y que de los muchos posibles ítems “*yo seleccioné aquellos que pudiera recordar y aplicar sin ningún equipamiento adicional en la cabecera del paciente*” (Folstein, 1998).

A la hora de analizar la aportación de los diferentes ítems o subgrupos de ítems del MMSE al total de la prueba, se han empleado métodos diversos, desde la frecuencia de la distribución de los errores de cada uno de los ítems, análisis diferencial del funcionamiento de los ítems, correlaciones parciales entre la puntuación de cada ítem con el total del test o análisis de regresión. En esta tesis se han valorado

las puntuaciones medias de los ítems del MEC en cada estrato de edad, sexo y nivel educativo; así como los índices de dificultad de los ítems (proporción de sujetos con contestaciones correctas en un determinado ítems), los índices de discriminación (correlaciones entre las puntuaciones en el ítem y la puntuación total del test para cada individuo) y los índices de validez de cada ítem, a través del análisis de las diferencias en las puntuaciones medias de cada ítem en el grupo de pacientes con demencia y sin demencia y los valores predictivos de cada uno de los ítems.

5.4.3.1 Dificultad y discriminación de los ítems del MEC

En sujetos sin demencia la mayoría de los estudios han mostrado que la mayoría de los errores se concentran en los ítems de recuerdo de las tres palabras, en el de la resta de la serie de siete y el deletreo de la palabra “mundo” al revés, la copia del pentágono y la orientación en el tiempo. Este patrón se repite también en pacientes con Enfermedad de Alzheimer, fundamentalmente en el caso del recuerdo de las tres palabras (Tombaugh *et al.*, 1992).

En nuestro estudio se confirma este hecho, ya que los ítems de memoria de evocación y el de dibujo presentaron los mayores índices de dificultad. Los ítems de orientación en tiempo y espacio, cálculo, dígitos y escritura presentaron globalmente una dificultad media-alta. En todos estos casos los errores fueron mucho mayores en los ancianos con demencia. Sin embargo, los ítems de memoria de fijación, nominación y repetición de la frase apenas mostraron errores, de modo que fueron contestados correctamente en aproximadamente el 90% de los ancianos con demencia. Los ítems de semejanzas o abstracción, orden de tres pasos y lectura mostraron una dificultad media, siendo contestados correctamente por casi la mitad de los ancianos. No obstante, el funcionamiento de los pacientes con demencia en estos ítems fue mucho peor, lo que apoya su valor discriminativo.

En un estudio sobre 2302 pacientes comunitarios de 75 o más años, la mayoría de los errores se concentraron por este orden en la repetición de la frase (60,3%), día del mes (33,4%) y la copia de los pentágonos (29,3%). Sin embargo, sólo un 3% fallaron en la nominación de los dos objetos. Además, los ítems alternativos de la resta de la serie de siete y la palabra “mundo” al revés, no parecen tener una dificultad equivalente (O'Connor *et al.*, 1989). Esta última cuestión es confirmada por muchos otros autores. Deletrear “mundo” al revés resulta en mayores puntuaciones que contar hacia atrás de siete en siete (Anthony *et al.*, 1982; Galasko *et al.*, 1990; Olin *et al.*, 1991).

Todos los ítems presentaron una correlación significativa con la puntuación total del MEC. Sin embargo, los índices de discriminación fueron muy inferiores en los tres ítems de menor dificultad: memoria de fijación, nominación y repetición de la frase. Además, la orden de tres pasos presentó también una baja discriminación. Los ítems con mejor discriminación fueron los de orientación en tiempo y espacio y cálculo, con correlaciones superiores a 0,7. Esto es probablemente debido en parte a su mayor carga sobre la puntuación total de la prueba. El resto de ítems mostraron correlaciones aceptables, entre 0,4 y 0,6, con la puntuación total. La discriminación de los ítems de fijación y repetición de la frase no fue significativa en el caso de los ancianos sin demencia.

Utilizando modelos basados en la teoría de respuesta al ítem, Marshall et al. (1997) evaluaron el funcionamiento diferencial de los ítems del MMSE en su versión original, y traducido literalmente al castellano, en 753 ancianos residentes en la comunidad, con una edad media de 71 años, anglo e hispanoparlantes. Psicométricamente, un test está sesgado si sujetos igualmente capaces respecto a la aptitud que se pretende medir, pertenecientes a diferentes grupos, no tienen la misma probabilidad de responder correctamente a los ítems del mismo. Los ítems que mostraron un funcionamiento diferente, uniforme y no uniforme, entre los grupos de estudio fueron los de “estación del año”, “día del mes”, repetición de la palabra “penique” y recuerdo de la palabra “manzana”. Debido a la dificultad de traducción para la frase a repetir “*no ifs, ands or buts*”, fue utilizada en castellano la frase “si no sube baja”. Esta cuestión provocó que el ítem tuviese un funcionamiento diferencial, siendo más fácil en la población hispanoparlante. En el mismo sentido, otros autores han mostrado los problemas que plantea la traducción literal de la frase a otros idiomas, y la falta de equivalencia de algunas de las frases alternativas empleadas (Werner *et al.*, 1999). También en hispanoparlantes fueron menos discriminativos los ítems de recuerdo de la palabra “penique” y la escritura de una frase, posiblemente debido a la menor nivel educativo de este grupo. Los ítems de mayor dificultad fueron los de deletreo de la palabra “mundo” al revés, el recuerdo de las tres palabras y la copia del pentágono (Marshall *et al.*, 1997).

Por tanto, tanto el nuestro como otros estudios coinciden al encontrar diferentes índices de dificultad en los ítems del MEC y MMSE. Además, la traducción del MMSE a nuestro idioma plantea problemas específicos en el funcionamiento de determinados ítems, que por otra parte, y como se comentará posteriormente están muy influenciados por la cultura y el nivel educativo del sujeto. En el MEC los ítems de memoria de fijación, nominación y repetición de la frase elegida en este caso para sustituir a la original del inglés, muestran un escaso valor para distinguir entre grupos normales y con deterioro cognoscitivo. El ítem de memoria de fijación es necesario ya que se continúa con la secuencia de memorización y evocación de las tres palabras. De todas maneras debería estudiarse mejor si la elección de unas u otras palabras puede influenciar los resultados. En cuanto a la nominación de los dos objetos parece ser un ítem demasiado sencillo y que puede ser poco útil en el cribado de demencias en estadios iniciales. Un problema ya comentado es la elección de la frase a repetir, ya que ninguna de las opciones actualmente propuestas parece equivalente a la original anglosajona, a pesar de que la contenida en el MEC puede ser la mejor de todas ellas y se ha ido imponiendo.

5.4.3.2 Validez de los ítems del MEC

Feher et al. (1992) examinaron los subtests e ítems individuales del MMSE frente a una batería de pruebas neuropsicológicas específicas de los dominios estudiados. Valoraron 76 casos consecutivos remitidos a un servicio de neuropsicología para la evaluación de una posible demencia, con un rango de edad de 22-75 años. Respecto a los diagnósticos 33 tenían una Enfermedad de Alzheimer, 5 demencia multinfarto, 4 esclerosis múltiple, 3 enfermedad de Parkinson, 3 traumatismo craneoencefálico, 3 esclerosis lateral amiotrófica, 3 hidrocefalia normotensiva, 3 vasculitis, 3 seudodemencia depresiva, 3 depresión, 1 demencia mixta, 1 parálisis supranuclear progresiva, 1 con un accidente cerebrovascular, 1 con demencia alcohólica, 1 con degeneración córticobasal, 2 con tumores cerebrales, 1 con un

trastorno conversivo, 1 con crisis parciales complejas, 1 con apnea del sueño y 3 sin problemas neurológicos o psiquiátricos. La batería neuropsicológica incluyó la escala de memoria de Wechsler revisada (WMS-R), el test de atención sostenida y seguimiento (*Test of Sustained Attention and Tracking*, TSAT), el WAIS-R, el *Western Aphasia Battery* (WAB), el *Boston Naming Test* y un test de reproducción visual (VR).

En el caso del ítem de memoria (recuerdo diferido de las tres palabras) las correlaciones con la escala de memoria de Wechsler fueron moderadamente fuertes (0,54 y 0,55) y estadísticamente significativas. La sensibilidad y especificidad variaban entre 87 y 94%, la primera y 47 y 49%, la segunda utilizando como punto de corte el recuerdo de menos de las tres palabras. Cuando el punto era de menos de dos palabras, la especificidad se incrementó (entre 75 y 78%) a expensas de la sensibilidad (entre 63 y 77%).

Respecto a las tareas que miden atención/concentración (series de sietes y deletreo de la palabra WORLD al revés) las correlaciones fueron también significativas, entre 0,48 y 0,69, con una sensibilidad entre 38-81% y especificidad entre 62-98%, aunque variaban según se utilizase cualquiera de los ítems o los dos en su conjunto. En el primer caso la sensibilidad y especificidad eran similares y en segundo, la especificidad mejoraba a expensas de la sensibilidad.

Los ítems del lenguaje del MMSE fueron divididos para su comparación con las pruebas neuropsicológicas respectivas en nominación (reloj-bolígrafo), repetición (repetir “ni si ni no ni peros”), comprensión (ejecución de la orden en tres pasos), lectura (“cierre los ojos”) y escritura (escribir una frase). En cuanto a la nominación y su comparación con el *Boston Naming Test* ninguno de los pacientes falló este ítem en el MMSE a pesar de que el 33% presentaba una disnomia en la prueba neuropsicológica. La correlación del ítem de repetición con el WAB fue solamente de 0,13, mostrando también una baja sensibilidad frente al criterio (14%), aunque la especificidad fue alta (89%). El ítem de comprensión del MMSE mostró una correlación significativa con los comandos secuenciales del WAB (0,49), con una sensibilidad del 63% y especificidad del 80% frente a este criterio. También el ítem de lectura obtuvo una correlación significativa frente al correspondiente ítem del WAB (0,45), sin embargo la sensibilidad fue muy baja (10%). El ítem de escritura del MMSE mostró una baja correlación (0,20) y sensibilidad (13%). Así pues cuatro de los cinco ítems de lenguaje parecen poco sensibles al deterioro específico de esta área cognoscitiva y tres de ellos no correlacionan significativamente con el test neuropsicológico correspondiente.

Finalmente, el ítem visoconstructivo del MMSE de copia del pentágono mostró una correlación significativa, aunque moderada con el subtest de diseño de bloques del WAIS-R (0,56) y con el de copia de diseños de la WMS (0,44), además de una sensibilidad del 77% y 57%, respectivamente, y especificidad de 81% y 92%, respectivamente. En definitiva, excepto en el caso de 4 de los ítems de lenguaje, los ítems analizados del MMSE muestran una excelente validez frente al criterio de la exploración neuropsicológica. En el caso de los primeros, debido a su excesiva simplicidad, no parecen muy adecuados para detectar alteraciones sutiles de las funciones del lenguaje, no obstante en las demencias degenerativas primarias no son estas funciones las inicialmente alteradas en general (Feher *et al.*, 1992)

Respecto a qué ítems poseen mejor valor predictivo frente al criterio clínico, hay autores que utilizando el diagnóstico DSM-III-R como criterio, en población hospitalaria mayor de 40 años, encuentran que los ítems de orientación en el tiempo, atención-concentración y recuerdo diferido de las tres palabras son los mejores (Klein *et al.*, 1985). En otro trabajo que utilizó la puntuación total del MMSE como criterio, en pacientes mayores de 54 años, hospitalizados, institucionalizados y residentes en la comunidad, se objetivó que el ítem de orientación en tiempo “estación”, tres de los ítems de orientación espacial y cuatro de los ítems de lenguaje tenían muy baja sensibilidad o tenían un bajo poder predictivo respecto a la puntuación total (Braekhus *et al.*, 1992).

En otro estudio realizado en Holanda en el contexto de la atención primaria, se utilizaron los datos de 533 ancianos (edad media de 78 años) con demencia “mínima”, moderada o grave para valorar la validez de criterio de los ítems individuales del MMSE frente al criterio externo de “síndrome orgánico” realizado a través de la GM-AGECAT. Los autores calcularon los cocientes de probabilidad (CP) positivos y negativos y la odds ratio (CP+ / CP -) como una medida global de la validez de criterio del ítem en cuestión. Los ítems de orientación en espacio y tiempo (excepto el de “estación del año”) presentaron los mejores valores predictivos, junto con el de nominación del “reloj”, aunque la odds ratio en algunos de ellos, como en el caso de la “ciudad” tenía un intervalo de confianza demasiado amplio, por lo que no eran muy precisos. Utilizando un análisis de regresión logística los autores seleccionaron los ítems de fecha (día, mes y año), día de la semana, dirección del paciente (modificación de la versión original del MMSE) y “actual primer ministro” (ítem que fue añadido) como los de mejor valor predictivo para el diagnóstico de demencia, ajustando los resultados en base a la edad, sexo y nivel educativo. El valor predictivo de la puntuación total del MMSE fue muy superior a la de todos estos ítems por separado, pero similar a todos ellos en conjunto (Wind *et al.*, 1997). Los estudios realizados mediante análisis factorial ya comentados, muestran que las siete categorías cognoscitivas derivadas del MMSE y en las que la preguntas son generalmente agrupadas, podrían ser menores, e incluso es posible que el MMSE sea básicamente unidimensional (Fillenbaum *et al.*, 1987;Tinklenberg *et al.*, 1990;Zillmer *et al.*, 1990;Braekhus *et al.*, 1992;Jones *et al.*, 2000;Rosselli *et al.*, 2000).

En la presente tesis todos los ítems, excepto los de nominación y repetición de la frase, mostraron puntuaciones medias significativamente peores en los pacientes con demencia. Como quedó recogido en la Tabla 4.48 los ítems de memoria de fijación, nominación y repetición de la frase mostraron unos índices de sensibilidad inaceptables (a pesar de su alta especificidad) y áreas bajo la curva ROC que no diferían de la diagonal, y por tanto sin valor diagnóstico. En cuanto a los demás ítems, los de orientación en tiempo y espacio y cálculo mostraron los mejores resultados. Los dos ítems añadidos por Lobo *et al.* en el MEC-35, mostraron unos valores aceptables y comparables al resto. En el trabajo de revalidación y normalización del MEC de Lobo *et al.* (1999), ya extensamente comentado en anteriores apartados, se obtienen unos resultados similares, con una sensibilidad muy baja de los ítems de memoria de fijación (14,6%), nominación (12,2%) y repetición de la frase (12,8%), aunque con altas especificidades. En estos casos las áreas bajo la curva se aproximaban también a la diagonal. No obstante, los autores justifican la pertinencia de estos ítems por su alta especificidad (Lobo *et al.*, 1999). En general las áreas bajo la curva del resto de ítems son ligeramente mayores que en nuestro trabajo, excepto las de los ítems de la orden

verbal y de escritura, que son similares. Por otra parte los ítems de lectura, de la orden en tres pasos y escritura muestran sensibilidades bastante mejores en nuestro estudio.

En una revisión de 49 trabajos que valoraban la utilidad de diferentes tests de cribado o detección del deterioro cognoscitivo y la demencia – algunos de los cuales utilizan algunos ítems comunes al MMSE – Siu (1991) mostró que los cocientes de probabilidad positivos (CP+) de los ítems de orientación temporal “día de la semana”, “mes” y “año” eran respectivamente 6,3; 16 y 37 en caso de fallo o resultado positivo; y los CP- de 0,5; 0,4 y 0,5. Respecto a la resta de la serie de siete el CP+ era de 1,9 y el CP- de 0,006. En el recuerdo diferido de las tres palabras el CP+ variaba entre 0,5 y 3,1 si se obtenían dos respuestas correctas o menos de dos, respectivamente; y el CP- era de 0,006. En otras palabras, la desorientación en el día de la semana en un paciente dado, con una probabilidad preprueba (prevalencia) de demencia del 2%, incrementa la probabilidad postprueba al 11% (y en caso de acierto la reduce al 1%); en el caso de una probabilidad preprueba del 10%, al 41% (en caso de acierto se reduce al 5%); y con una probabilidad preprueba del 25%, al 68% (en caso de acierto disminuye al 14%). Aunque el valor del ítem es indudable, por sí sólo no es muy útil para confirmar o descartar la enfermedad. Estas mismas cuestiones pueden aplicarse a los otros ítems mencionados en caso de resultado positivo, aunque el ítem del “mes” y del “año” parecen tener más valor, y el de la resta de la serie de siete y el recuerdo de las tres palabras mucho menor. Sin embargo, la respuesta normal, ya sea en el ítem de la resta de la serie de siete, o en recuerdo de las tres palabras, reduce considerablemente la probabilidad postprueba de enfermedad al 0,1%, 0,7% y 2%; en caso de probabilidades preprueba del 2%, 10% y 25%, respectivamente. Por tanto, estos dos ítems, aunque no aportan demasiado de forma individual al diagnóstico en caso de un resultado positivo, sí parecen bastante útiles en el caso de respuesta correcta a la hora de descartar la enfermedad (Siu, 1991).

Un breve artículo más reciente, ha valorado de forma aislada la validez de la resta de la serie de siete que incorpora el MMSE – considerado como una prueba de atención y concentración, desde que fuera descrito por Kraepelin – en una pequeña muestra de pacientes (n = 80) entre 18 y 85 años, con trastornos neurológicos y psiquiátricos, incluyendo demencias. Además del MMSE a todos los pacientes se les administró una extensa batería neuropsicológica para valorar la capacidad de cálculo, concentración, memoria, razonamiento y resolución de problemas, lenguaje, capacidad constructiva y habilidades motoras. Utilizando un análisis de regresión múltiple – en el incluyeron como variables independientes la concentración, capacidad de cálculo, grado de deterioro, nivel educativo y la presencia de problemas psiquiátricos – el autor mostró que la capacidad aritmética era el principal predictor del funcionamiento de la prueba. De todos modos la capacidad de concentración contribuye, aunque en menor medida a los resultados. Concluye que la capacidad de cálculo aritmético es el principal factor de confusión a la hora de valorar la concentración con este ítem (Karzmark, 2000).

5.4.3.3 Factores que afectan a los ítems del MEC

Los ítems individuales del MMSE están influidos, al igual que la puntuación total, por variables sociodemográficas principalmente la edad y el nivel educativo. La primera parece afectar a todos los ítems, aunque probablemente en menor medida a los de nominación y escritura. La educación afecta principalmente a los ítems de

lenguaje, la serie de sietes, el recuerdo de las tres palabras y la copia de los pentágonos, pero no a los ítems de orientación (Bleecker *et al.*, 1988; O'Connor *et al.*, 1989; Brayne *et al.*, 1990) (Ylikoski *et al.*, 1992). El porcentaje de varianza explicada por las variables sociodemográficas (edad, nivel educativo, sexo y raza, y principalmente las dos primeras) varía entre el 10% (Ylikoski *et al.*, 1992), 15% (Brayne *et al.*, 1990) y 30% (Fillenbaum *et al.*, 1988), según los estudios.

En el presente estudio los ítems con menor dificultad, de memoria de fijación, nominación y repetición de la frase, presentaron porcentajes de respuestas correctas muy similares en los diferentes grupos de edad, sexo y nivel educativo, lo que refleja que estas variables no afectan prácticamente a la dificultad de los mismos. Los ítems con dificultad media, de semejanzas o abstracción, orden de tres pasos y lectura, tampoco presentan diferencias significativas en cuanto a grupos de edad o sexo, aunque los ítems de semejanzas y lectura sí parecen estar más influenciados por el nivel educativo. Sólo un 15% de los ancianos analfabetos contestan correctamente al ítem de semejanzas y el 5% al ítem de lectura.

Los ítems de orientación en tiempo y espacio, a diferencia de lo que ocurre en otros trabajos, sí parecen estar influenciados por el nivel educativo con mayores porcentajes de respuestas correctas a medida que se incrementa éste. Esto mismo ocurre con los de cálculo, dígitos y escritura. Las correlaciones con las puntuaciones totales del MEC y las puntuaciones medias, fueron también menores en los ítems de cálculo y de dígitos en los estratos con menor nivel educativo. Tanto los ítems de orientación espacial como el de cálculo presentan mayor dificultad en las mujeres y puntuaciones medias significativamente peores, quizás por la mayor proporción de demencias. Además es posible que las mujeres en esta población, predominantemente rural y de bajo nivel cultural, presenten un menor entrenamiento en habilidades aritméticas, y esto pueda explicar también su peor funcionamiento en el ítem de concentración y cálculo, al estar muy influenciado por la capacidad aritmética del sujeto.

También presentaron puntuaciones medias significativamente menores los individuos de menor nivel educativo en los ítems de orientación espacial, nominación, semejanzas, lectura y escritura.

Finalmente, los ítems de mayor dificultad, memoria de evocación y dibujo presentaron un peor funcionamiento en estratos de edad más avanzados. Es posible que en el caso del ítem de memoria este hecho refleje el deterioro cognoscitivo asociado al envejecimiento, ya que no parece estar afectado por el nivel educativo. Esta cuestión se ve apoyada por el hecho observado de la disminución progresiva de las puntuaciones medias a partir de los 70 años, con diferencias significativas entre los distintos estratos de edad. Sin embargo, el ítem del dibujo, aunque presenta la misma tendencia en cuanto a la edad, sí presenta una influencia clara en relación con el nivel educativo. Curiosamente, en el caso del ítem de memoria de evocación, las mujeres presentaron una mayor dificultad y una menor correlación con la puntuación total del MEC, quizás debido a la influencia comentada de la edad (la edad media de las mujeres era algo mayor) y al mayor porcentaje de demencias en las mismas.

Pero el valor del MMSE no reside en el funcionamiento de los ítems individuales, sino en la puntuación total de la prueba. La adición a los ítems de orientación de otros más complejos, incrementa su sensibilidad pero a costa del sesgo

de confusión que supone el nivel educativo, entre otros. Según algunos autores es poco probable que un instrumento basado en esencia en la valoración de la función cognoscitiva pueda escapar a estos sesgos (Brayne *et al.*, 1990).

5.4.3.4 Análisis cualitativo del los ítems del MEC

No existe una normativa taxativa respecto al modo de administración e interpretación del MMSE y el MEC. En el artículo original de Folstein *et al.* (1975), los autores proporcionaban sólo algunos consejos al respecto. En nuestro medio, Giménez Roldán *et al.* (1997) han desarrollado una propuesta normativa para su aplicación, atendiendo a las dificultades, ambivalencias y problemas que plantean determinados ítems a la hora de su presentación al paciente en la práctica clínica habitual. Aunque hubiese sido deseable que los autores sintetizaran esta normativa que proponen y se hubiesen realizado estudios acerca de su utilidad a la hora de reducir la variabilidad intra e interobservador, algunas de las cuestiones que plantean, eminentemente clínicas, merecen ser comentadas (Gimenez-Roldan *et al.*, 1997).

El MMSE, dependiendo de su propósito, puede ser aplicado en diferentes contextos, cuestión esta que probablemente influenciará en cierta medida los rendimientos del sujeto, como en el caso de otro tipo de pruebas de evaluación. Además, en el caso específico de los pacientes ancianos, con o sin demencia, deben tenerse en cuenta para la aplicación de la prueba todas las cuestiones generales derivadas de la entrevista clínica con este tipo de pacientes, que no es preciso repetir. Las pruebas de orientación témporo-espacial no suelen plantear dificultades de comprensión, aunque por ejemplo en nuestro país los ítems originales de “estado” o “condado”, por motivos obvios son sustituidos por “país” o “nación” y “región” o “provincia”. No obstante, palabras tales como país o región, no dejan de estar exentas de cierta ambigüedad sobre todo en algunas zonas de España, cuestión esta que debe ser tenida en cuenta a la hora de puntuar los resultados. Otras preguntas tales como el nombre del hospital o la planta, carecen de sentido en ciertos contextos, por lo que es preciso adaptarlas.

Existen muchas versiones del MMSE que utilizan diferentes palabras en las tareas de memoria que las que propone la prueba. En la versión original Folstein *et al.* únicamente se refería el nombrar tres objetos no relacionados, clara y lentamente, durante un segundo cada uno. Cuando el MMSE fue introducido en la *Diagnostic Interview Schedule* (DIS) (Robins *et al.*, 1981), las palabras apple (manzana), penny (penique) y table (mesa) se emplearon de forma convencional en la mayoría de los estudios realizados a partir de entonces. No obstante, en lengua inglesa se utilizaban indistintamente otras series de palabras tales como: honestidad, marrón y camiseta; árbol, reloj y barco, etc. En España han cobrado popularidad las tres palabras introducidas por Lobo *et al.* en su versión del MMSE (Lobo *et al.*, 1979), “peseta”, “caballo”, “manzana”, que se utilizan incluso en traducciones literales (Escribano Aparicio *et al.*, 1999; Vinyoles Bargalló *et al.*, 2002) y en la versión española del CAMCOG, que incluye el MEC y el MMSE (Linás Reglá, J., Vilalta Franch, J., y López Pousa, S., 1991). Otras versiones utilizan palabras como “árbol”, “puente” y “farol” (Tolosa *et al.*, 1987; Bermejo *et al.*, 1999). Es probable que la capacidad para recordar unas u otras palabras – y por tanto la dificultad de los ítems – difiera entre grupos de población y culturales distintos y también de forma individual.

Como ya ha sido referido los ítems de atención-concentración, como son la resta de la serie de sietes o alternativamente el deletreo de la palabra “mundo” al revés, no son equivalentes. En castellano, otro problema añadido es que no existe costumbre de deletrear las palabras, a diferencia de lo que ocurre en la cultura anglosajona, por este motivo, algunas versiones del MMSE no incluyen el deletreo (Linás Reglá *et al.*, 1991). Personalmente, he comprobado también la dificultad de muchos ancianos con bajo nivel cultural, y poco acostumbrados a cálculos aritméticos, para realizar restas desde 100 de 7 en 7. Como se mencionó en el apartado anterior este ítem depende en parte de la capacidad de cálculo aritmético del sujeto (Karzmark, 2000). Por estos motivos parece adecuada la modificación realizada por Lobo *et al.* (1979), en poblaciones con bajo nivel cultural, sustituyendo el ítem por restas de tres en tres desde 30.

Otro problema frecuente, ya comentado, es la traducción al castellano de la frase a repetir (*no ifs, ands or buts*). En nuestro país, las versiones más literales del MMSE suelen emplear la frase “ni sí, ni no, ni peros”, calificada muy certeramente como una traducción abstrusa por Ferrero Arias (Gimenez-Roldan *et al.*, 1997) – dicese de algo recóndito, de difícil comprensión o inteligencia (Real Academia Española de la Lengua., 1992) – y que suele crear un ligero desconcierto en el anciano al no entender la mayoría de las veces su sentido, siendo también frecuente la confusión en la palabra final (pelos, perros, etc.). Además de los inconvenientes que presenta incluso en el idioma original, debido a la dificultad de articulación de algunos sonidos (Bleecker *et al.*, 1988), ya se ha comentado en el apartado anterior el problema de encontrar una frase adecuada y que el empleo de una u otra provoca un diferente funcionamiento del ítem en cuestión (Heeren *et al.*, 1990; Werner *et al.*, 1999). En el Mini-Examen Cognoscitivo se emplea más acertadamente la frase “en un trigal había cinco perros”, que posteriormente ha sido también recogida en traducciones y adaptaciones del MMSE (Escribano Aparicio *et al.*, 1999; Vinyoles Bargalló *et al.*, 2002; Linás Reglá *et al.*, 1991).

La orden verbal de ejecución de una tarea es una modificación poco afortunada de la prueba de los tres papeles de Pierre Marie (Gimenez-Roldan *et al.*, 1997) . El paciente tiende a utilizar la mano dominante y/o más próxima al papel. Por este motivo, es probable que los individuos zurdos, o en los que el papel no se coloque de forma adecuada, tengan más fallos en el ítem. También en el caso de la evaluación de la comprensión lectora con la orden “cierre los ojos”, indicando escuetamente al paciente “lea esto y haga los que pone aquí”, es muy frecuente que el sujeto muestre dificultades para comprender lo que se pretende, por lo que a menudo copia la frase en un papel o se queda mirando al evaluador desconcertado. Es posible que muchos de los errores sean debidos al propio ítem y no a la pérdida o alteración de la función que se pretende explorar. Con la escritura de la frase sucede muchas veces que el paciente pregunta qué debe escribir, al no entender exactamente lo que es una frase – que debe llevar sujeto y verbo – y con mucha frecuencia escribe su nombre; y con dificultad en ancianos con bajo nivel cultural, poco acostumbrados a la escritura. Algunos profesionales han modificado la orden refiriendo algo como “escriba un buen consejo” (Gimenez-Roldan *et al.*, 1997), sin embargo esta solución no es comúnmente aceptada.

La copia de los dos pentágonos, como ya se refirió, es uno de los ítems con mayor dificultad. Merece la pena repetir que en ancianos poco acostumbrados al papel, el lápiz y el dibujo, se añaden aún más problemas. Según la versión original de

Folstein et al. (1975) deben poseer los 10 ángulos y dos intersecciones, cuestiones muy a menudo, casi imposibles en la práctica. Además muchos de los ancianos, con problemas motores y sensoriales, carecen de la precisión necesaria para realizar la tarea adecuadamente.

Otra cuestión, común también a otros tests de evaluación del deterioro cognoscitivo, es qué debe hacerse cuando el sujeto – muchas veces un anciano con múltiples problemas médicos, demasiado cansado para colaborar en la entrevista, etc. – se niega a contestar a determinados ítems. Algunos instrumentos como el CAMCOG dan la posibilidad de utilizar un 9 en el caso de no administrar el ítem, aunque no refieren posibilidades alternativas de puntuación. En el caso del MMSE y de otros tests, el problema no está resuelto. En una amplia muestra de 1931 sujetos de 60 o más años se evaluaron procedimientos alternativos para codificar las respuestas omitidas en el caso del MMSE (como error o correcto), lo que resultó en una variación de las puntuaciones únicamente en el 13% de la muestra. Los autores concluyen que la no respuesta a un determinado ítem no debe hacer presuponer que el individuo no sea capaz de contestarlo, pero que para fines epidemiológicos, en el caso del MMSE, es mejor asumir que el ítem ha sido fallado (Fillenbaum *et al.*, 1988).

5.4.4 Equivalencia y concordancia entre el MEC-35, MEC-30 y MMSE.

En algunos ámbitos persiste la convicción de que en el MEC-35 se introdujeron cambios significativos que le hacen sustancialmente diferente de la versión original. Por este motivo se han realizado estudios que comparan la traducción del MMSE al castellano con el MEC.

González Moneo et al. (1997) evaluaron a 329 sujetos mayores de 64 años pertenecientes a varias consultas de medicina de familia mediante la traducción española del MMSE incluido en el CAMDEX (Llinás Reglá *et al.*, 1991) y el MEC. Las únicas diferencias entre ambos son: el ítem de la resta de números, que en el MMSE es desde 100 de 7 en 7 y en el MEC desde 30, de 3 en 3; y los dos ítems añadidos en el MEC. Las palabras a recordar y la frase a repetir en esta traducción del MMSE son las que fueron introducidas en el MEC. Utilizando para ambos el punto de corte tradicional (23/24) comprobaron que la prevalencia de deterioro cognoscitivo difería significativamente entre ambas pruebas. Un 60,8% de los ancianos presentaban deterioro según el MMSE y sólo un 28% según el MEC. Utilizando el Set-test de Isaacs, la prevalencia era de 11,3%. Las cifras entre los dos últimos se igualaron más (9,2% y 7,2%, respectivamente) excluyendo los individuos analfabetos (González Moneo *et al.*, 1997). Por tanto la traducción española del MMSE tendía a sobreestimar el deterioro cognoscitivo. Es posible que estos resultados tan discordantes sean debidos a que el punto de corte empleado con MMSE no sea el más adecuado, y a que se vea aún más afectado que el MEC por el bajo nivel educativo de la población. Es muy probable que las poblaciones ancianas españolas actuales tengan problemas con el ítem de cálculo del MMSE, aún no presentando deterioro cognoscitivo.

En otro trabajo metodológicamente más avanzado, Bermejo *et al.* (1999) compararon el funcionamiento de una traducción al castellano del MMSE, ya fuera empleando el ítem de cálculo (MMSE1) o el deletreo de la palabra mundo al revés (MMSE2), con el MEC. La muestra de estudio estuvo formada por 68 sujetos mayores de 64 años pertenecientes a un estudio poblacional de prevalencia de demencias y 11

pacientes de una consulta hospitalaria. En total, 28 presentaban una demencia. Utilizaron para el MMSE un punto de corte de 21/22 y para el MEC de 25/26. La sensibilidad del MMSE1 y del MEC fueron del 100%, y del MMSE2 del 82%. La especificidad también fue superior en los dos primeros (88% y 84% frente a 82%). La mayor validez frente al criterio del MMSE1 y del MEC estuvo avalada por el análisis de las curvas ROC. El área bajo la curva en el caso del MMSE1 fue de 0,97; 0,98 con el MEC y de 0,91 con el MMSE2. Por tanto hay diferencias significativas entre MEC y MMSE cuando se introduce el ítem de deletreo, en sustitución por el de cálculo. Este problema ya ha sido comentado y se debe probablemente a que ambos no son equivalentes, y a la escasa costumbre de deletreo de palabras en nuestro medio cultural, a diferencia del anglosajón. Parece también que en este estudio el tipo de frase a repetir, los tres objetos a recordar o la dificultad de las restas no mostraron ninguna influencia sobre el funcionamiento del instrumento, a pesar de que el 82% de los sujetos no había completado los estudios primarios (Bermejo *et al.*, 1999).

Sin embargo, en otro estudio que comparó una traducción del MMSE – idéntica a la de la versión española del CAMDEX, excepto en que también se empleaba de forma alternativa el deletreo de la palabra mundo al revés – con el MEC, utilizando los puntos de corte tradicionales de 23/24, la concordancia entre ambos fue baja ($\kappa = 0,47$) y se incrementó al variar el punto de corte. Si se establece en 19/20 para el MMSE y 22/23 para el MEC la concordancia se incrementa ($\kappa = 0,79$). Así, la concordancia, tomando las puntuaciones de ambos como una variable continua y utilizando del coeficiente correlación intraclase, es bastante buena (0,86). Aunque las pruebas fueron administradas simultáneamente por diversos evaluadores (con un posible sesgo introducido por la variabilidad interobservador), parece, según este estudio, que el punto de corte es fundamental a la hora de mostrar equivalencias entre ambos tests y que en el caso del MMSE se sitúa unos 3 puntos por debajo (Vinyoles Bargalló *et al.*, 2002). Esto parece lógico a tenor de la diferencia de puntuación total entre el MMSE y el MEC-35.

En nuestro estudio la puntuación media del MEC-30 fue significativamente mejor que la del MMSE (21,5 frente a 20,5; $p < 0,001$). Utilizando el punto de corte habitual de 23/24 en ambos casos, las proporciones de sujetos con deterioro cognoscitivo también fueron menores con el MEC-30 (63,5%) que con el MMSE (71,6%), y aunque no mostraron diferencias significativas se aproximaron mucho al límite de significación ($p = 0,07$). La prevalencia de deterioro cognoscitivo con el MEC-35 y el mismo punto de corte, en el grupo estudiado fue mucho menor (29,7%), con diferencias significativas con ambos. Este último resultado se aproxima mucho al estudio comentado del González Moneo *et al.* (1997) y hace muy probable como se abordará posteriormente que el punto de corte a utilizar con el MMSE no deba ser el mismo que el del MEC-35, como muestra el trabajo de Bermejo *et al.* (1999), y que además existan algunos problemas en nuestro medio con la adaptación cultural del MMSE, como ya plantearon Lobo *et al.* (1980)

Desde otro punto de vista la valoración de la concordancia entre MEC-35 y MMSE – utilizando puntuaciones tipificadas debido a los diferentes rangos de puntuaciones – muestra que ésta es excelente, con un coeficiente de correlación intraclase (CCI) total de 0,932 (IC 95% 0,894-0,957) y sin apenas modificaciones en función de la edad (excepto en el primer grupo). La concordancia global del MEC-30 con el MMSE fue similar (CCI 0,930; IC 95% 0,809-0,967) y con escasas variaciones con la edad.

Por tanto el problema no es las versiones del MEC y el MMSE sean diferentes, sino que los puntos de corte deben ser adaptados en función de la versión utilizada, en el caso del MEC-35 debido a que posee un rango mayor de puntuación, y en el del MMSE debido a las diferencias culturales y educativas en los grupos de ancianos actuales entre nuestro medio y el anglosajón.

Por este motivo se estudiaron las concordancias entre estas pruebas en sus diferentes puntos de corte, como se presentó en las Tablas 4.49 y 4.50, en las que se muestran resaltados los valores de kappa mayores de 0,60, a partir de los cuales se estima que la concordancia es alta, tanto con los criterios de Landis y Koch como con los de Fleiss (Landis *et al.*, 1977; García *et al.*, 1995). Como se comprueba la concordancia entre el MEC-35 y el MMSE es solamente de 0,287 con el punto de corte 23/24, pero el valor de kappa se incrementa a 0,755 con el punto de corte 26/27 en el MEC-35, precisándose en general valores de corte 3-4 puntos mayores en el MEC-35 respecto al MMSE para una buena concordancia entre ambos.

Esta última cuestión se demuestra con el hecho de que el MEC-30 muestra una mejor concordancia con el MMSE en el punto de corte habitual de 23/24 (kappa = 0,755). Ambas pruebas muestran buenas concordancias con los mismos puntos de corte por debajo del de 23/24, aunque en general los resultados son mejores si se utiliza un punto más en el MEC-30. Por ejemplo, las concordancias oscilan entre 0,836 y 0,863 cuando el punto de corte en el MMSE es de 20/21 y en el MEC-30 de 21/22, en el primer caso, y 18/19 y 19/20, respectivamente, en el segundo. Esto es probablemente debido a la mayor dificultad de algunos de los ítems del MMSE.

Desde el punto de vista de la comparación de su validez predictiva las curvas ROC de las tres versiones fueron muy semejantes (Figuras 5.10 y 5.11) y sus áreas bajo la curva (ABCs) no mostraron diferencias significativas según el método propuesto por Hanley y McNeil (1983), aunque el ABC fue algo menor con el MMSE (0,905 frente a 0,917 para el MEC-35 y 0,926 para el MEC-30). El hecho de que las ABCs sean mejores aquí que en el grupo general puede deberse a que en este caso no se incluyen muchos de los sujetos responsables de falsos positivos, como por ejemplo sujetos analfabetos y con retraso mental. Por tanto las tres versiones del MMSE original de Folstein muestran una validez predictiva y un rendimiento diagnóstico similares. Las diferencias en la concordancia no son debidas a que no sean equivalentes, sino a la elección de uno u otro punto de corte. Por ejemplo, en el caso del MMSE, en esta población de bajo nivel educativo, el punto de corte tradicional de 23/24 a pesar de mostrar una sensibilidad (S) del 100%, arroja una especificidad (E) de sólo el 43%. En este caso el mejor punto de corte parece el de 21/22 (S = 96% y E = 65%). Utilizando un valor de corte un punto mayor con el MEC-30 (22/23), se obtienen resultados similares (S = 96% y E = 61%) y con el mismo punto de corte de 21/22 una sensibilidad algo inferior (92%) con una mejora de la especificidad (78%). Respecto al MEC-35, para obtener valores predictivos similares a los del MMSE con el punto de corte de 21/22, debe incrementarse este a 25/26, en el que la sensibilidad es del 100% y la especificidad del 67%.

Finalmente, sólo referir que el MEC ha sido empleado en uno de los principales estudios epidemiológicos realizado sobre las demencias en España, el estudio Zaragoza, incluido en el EURODEM (Lobo *et al.*, 1995). En otros casos se ha empleado la traducción del MMSE incluida en el CAMDEX (muy semejante al MEC-30, excepto en el ítem de cálculo) (Manubens *et al.*, 1995) u otras traducciones (García

García *et al.*, 2001). En estos estudios citados las cifras de prevalencia de demencias no parecen verse afectadas en demasía por el tipo de versión del MMSE utilizada en el cribado (Tabla 1.14), y este hecho no deja de ser un buen indicador de la concordancia entre las mismas.

5.4.5 Algunas cuestiones finales

En un reciente artículo Marshal Folstein, el creador del MMSE refiere, no sin cierta ironía, lo siguiente: *“el MMSE tiene ahora 22 años y puede hablar por sí mismo. Viaja alrededor del mundo, nunca envía dinero a casa, nunca gana premios y depende de mí para contestar el correo y el teléfono y hablar con sus amigos. Además, dada la extensa citación del MMSE – más de un millar – todos deben ya conocerlo todo acerca de él.”* (Folstein, 1998). Lo cierto es que la trascendencia y utilización de este test breve de evaluación cognoscitiva ha superado con creces cualquier previsión como muestra el número exponencialmente creciente de artículos desde su creación, referenciados en MEDLINE que citan, utilizan, describen o valoran el test (Figura 5.11). Las razones parecen contradictorias a tenor del gran número de detractores, no obstante no deja de ser curioso el que, a pesar de sus limitaciones, se haya convertido en el estándar con el que debe compararse cualquier instrumento de evaluación del deterioro cognoscitivo que se precie. Cuándo uno se pregunta dónde radica el éxito del MMSE, no puede menos que creer que las razones no obedecen a un mero capricho de los clínicos y son probablemente diversas.

En palabras de Giménez-Roldán *et al.* (1997) el MMSE se ha convertido en *“el patrón oro entre los instrumentos neuropsicológicos de evaluación rápida no ya sólo para la detección de personas con deterioro intelectual en estudios epidemiológicos sino, en la práctica, como un método en el diagnóstico y seguimiento de los procesos demenciantes de etiología diversa”* (Gimenez-Roldan *et al.*, 1997). Algunos de los adjetivos utilizados por los diferentes autores para justificar este hecho han sido por ejemplo su sencillez, brevedad, facilidad de aplicación y puntuación, su buena tolerancia por parte del paciente, su efectividad como herramienta de detección de la Enfermedad de Alzheimer o el relativamente amplio rango de funciones cognoscitivas que evalúa (Anthony *et al.*, 1982; Rovner *et al.*, 1987; Cockrell *et al.*, 1988; Olin *et al.*, 1991; Mitrushina *et al.*, 1994), aunque probablemente sea básicamente unidimensional, y no haga sino medir un factor general de funcionamiento cognoscitivo que se ve alterado en las demencias del anciano.

Otra importante razón es que, hasta el momento, ningún otro test breve de evaluación cognoscitiva ha demostrado su superioridad sobre el MMSE (Patten *et al.*, 1993). De hecho este tipo de instrumentos han ido sustituyendo en la práctica clínica a la evaluación no estructurada del estado mental, y en particular de las funciones cognoscitivas. Estos tests estructurados ofrecen además otras importantes ventajas tales como: a) proporcionan la posibilidad de realizar una evaluación uniforme por parte de diferentes investigadores; b) permiten realizar evaluaciones repetidas de un paciente determinado para valorar los cambios en su estado mental a lo largo del tiempo; c) proporcionan una medición cuantitativa aproximada del estado cognitivo del paciente que puede ser utilizada para fines de investigación; d) facilitan la comunicación entre los clínicos, ya que las puntuaciones del test constituyen un elemento realmente útil para la descripción del estado mental del paciente (Feher *et al.*, 1992).

En la Tabla 5.8 se resumen algunos de los estudios y los instrumentos utilizados para la detección de la demencia, por niveles de evidencia (Petersen *et al.*, 2001). Como puede comprobarse el MMSE, a pesar de sus limitaciones, es el instrumento más utilizado y estudiado en estos casos.

5.5 DEPRESIÓN, DEMENCIA Y DETERIORO COGNOSCITIVO.

Dejando aparte el hecho de que la depresión puede ser entendida tanto como un signo, síntoma, síndrome o trastorno – cuestión ésta extensa y brillantemente discutida en otras publicaciones (P.T.D. España, 1992) – la compleja relación entre depresión o sintomatología depresiva y demencia viene reflejada por el solapamiento de ambas en diferentes fases evolutivas de las demencias en general y de la Enfermedad de Alzheimer, en particular. La depresión comparte con la demencia, entre otros aspectos, su capacidad de provocar un deterioro cognoscitivo, aunque en este caso reversible, como así ha sido extensamente estudiado bajo el controvertido término de “pseudemencia depresiva”, y que es necesario tener en cuenta en el diagnóstico diferencial de los trastornos demenciantes del anciano (Conde López *et al.*, 1990b). Además, la depresión puede ser un pródromo de la demencia de Alzheimer, un factor de riesgo para desarrollar la enfermedad y una complicación evolutiva de una demencia. Como ya ha sido comentado con anterioridad, el diseño de este estudio no permite la detección de casos incidentes de demencia o depresión, por este motivo no puede valorarse si esta última puede ser un pródromo o un factor de riesgo de demencia, sin embargo si puede analizarse si la depresión, en el anciano institucionalizado, se asocia transversalmente a la demencia y sus principales subtipos. Además, y dado que se realizó un seguimiento de la población en el tiempo, con dos evaluaciones por medio de las escalas de depresión – GDS y Zung-Conde para la depresión – y de deterioro cognoscitivo puede valorarse también la influencia de la sintomatología depresiva en la aparición de casos incidentes de deterioro cognoscitivo.

Los pacientes con demencia en general, presentan mayor sintomatología depresiva según la GDS y la escala de Zung-Conde para la depresión, tanto al utilizar las escalas de forma continua como con sus puntos de corte habituales. En el primer caso, la puntuación media en la GDS era significativamente mayor, y por encima del punto de corte habitual de 11, en los pacientes con demencia (12,97 frente a 10,93; $p = 0,019$). También con la escala de Zung-Conde se obtiene una puntuación media mayor (43 frente a 40,7; $p = 0,109$) aunque sin diferencias significativas. En el segundo caso, al analizar las escalas de forma dicotómica, el 41,4% de los pacientes con demencia presentan una depresión severa en la GDS (puntuación de 15-30), frente al 29% de los pacientes sin demencia. Según la escala de Zung-Conde el 40% de los ancianos presentan una depresión (punto de corte de 46/47) frente al 26,6% del grupo sin demencia. Como puede observarse los porcentajes son muy similares. El hecho de emplear dos escalas para evaluar la presencia de depresión psicométrica ofrece una mayor consistencia a los resultados y además ambas escalas han sido previamente validadas en esta misma población (Monforte, 2000). Al realizar los mismos análisis univariados comparando el grupo de pacientes con Enfermedad de Alzheimer (EA) y sin demencia, las diferencias entre los grupos se mantienen en el mismo sentido, aunque son sensiblemente menores (Tabla 4.21.1), indicando así una menor presencia de sintomatología depresiva en estos pacientes que en el grupo general de demencias.

La utilización de métodos multivariantes permite valorar y cuantificar la asociación entre depresión y demencia en presencia de posibles factores de confusión, tales como la edad, sexo y nivel educativo. Los resultados indican que sólo los casos conjuntamente de demencia vascular y mixta se asocian significativamente con una mayor posibilidad de sintomatología depresiva en la GDS tanto moderada-severa como severa, con una odds ratio de depresión en el primer caso de 2,61 (IC 95% 1,06-6,45; $p = 0,037$) y de 3,41 en el segundo (IC 95% 1,39-8,36; $p = 0,007$), independientemente del sexo y nivel educativo, que sí se comportan como factores de confusión (Tabla 4.26.2). De hecho las mujeres tienen más del doble de posibilidad de depresión en ambos casos. Ocurre lo mismo con la sintomatología depresiva evaluada con la escala de Zung-Conde, sin embargo el coeficiente de regresión no es significativo. Sin embargo, la EA no se asocia significativamente con la presencia de depresión evaluada con ambas escalas. Los resultados se confirmaron al analizar la presencia de trastornos depresivos según la evaluación clínica realizada por el psiquiatra. La prevalencia de trastornos depresivos en los pacientes con EA alcanza solamente el 14,7%, mientras que en las demencias vasculares y mixtas es del 33,3% en ambos casos. También existe un alto porcentaje de trastornos depresivos en los pacientes con demencia asociada a la Enfermedad de Parkinson, con una prevalencia del 40%. El hecho de no objetivarse diferencias significativas, en relación a la presencia de trastornos depresivos en los pacientes sin demencia en estos casos, puede ser debida al insuficiente número de casos.

La prevalencia de trastornos depresivos en las demencias ha sido también analizada en otros estudios realizados en nuestro país. Por ejemplo Vilalta-Franch et al. (1998), en un estudio en dos fases en una comarca rural de Gerona, estudiaron transversalmente la presencia de trastornos depresivos y demencias en 602 sujetos mayores de 69 años utilizando la versión española del CAMDEX. La prevalencia global de trastornos depresivos en los pacientes con demencia fue del 28,15% frente a sólo el 5,4% en los ancianos sin demencia. En los casos de demencia vascular la prevalencia de trastornos depresivos fue la misma que en este estudio, del 33,3%; con cifras menores en los casos de EA (21%), y también en las demencias mixtas (20%) (Vilalta-Franch *et al.*, 1998). La cifra de trastornos depresivos en los ancianos sin demencia es inferior a la encontrada en nuestro estudio, del 25% (frente al 24,3% en los pacientes con demencia), debido probablemente a las diferentes características de la población general e institucionalizada. En otro trabajo posterior, en la misma población, los autores encuentran proporciones iguales de trastornos depresivos en los diferentes tipos de demencias, excepto en el caso de las demencias mixtas en las que la prevalencia de trastornos depresivos fue algo inferior (16%) (Vilalta-Franch *et al.*, 1999). En ambos estudios las prevalencias de depresión en los diferentes tipos de demencia son bastante acordes con las encontradas aquí. Los autores hacen referencia a estudios que postulan la importancia de los factores vasculares en las depresiones que se inician en edades tardías para explicar el mayor porcentaje de depresiones en las demencias vasculares. También en otros tipos de demencias la presencia de trastornos depresivos es mayor que en el caso de la EA. Por ejemplo, en un estudio retrospectivo con confirmación neuropatológica, se comprobó que el 50% de los casos con demencia con cuerpos de Lewy y el 57,7% de los casos con demencia secundaria a la enfermedad de Parkinson presentaron problemas depresivos, frente a sólo el 13,8% en los que fue confirmado el diagnóstico de EA (Klatka *et al.*, 1996).

Hay autores que afirman que en los trastornos demenciales en los que predominan las lesiones subcorticales son más frecuentes los problemas de tipo depresivo que en las demencias con patología preferentemente cortical. En un estudio reciente con análisis transversal de 170 pacientes con demencia (103 con EA, 48 con demencia vascular y 19 con demencia frontotemporal) entre 50-79 años, se evaluó la presencia de sintomatología depresiva por medio de la *Comprehensive Psychopathological Rating Scale* (CPRS) dividiendo a los pacientes según la presencia de un síndrome frontal, parietal o subcortical. El 28% de los que presentaban un síndrome subcortical estaban deprimidos, frente al 17% y 11% en los casos de síndrome frontal y parietal, respectivamente. La correlación entre síndrome subcortical y depresión fue significativa, sin embargo la presencia de un síndrome parietal predijo significativamente la ausencia de sintomatología depresiva (Lind *et al.*, 2002). Incluso hay estudios neuropatológicos que muestran que los pacientes con demencias degenerativas primarias y depresión mayor presentan significativamente más lesiones en zonas subcorticales (Lauter *et al.*, 1991). Diferentes trabajos a nivel internacional muestran que los pacientes con demencia vascular presentan trastornos de tipo depresivo con mayor probabilidad que los pacientes con otros tipos de demencias sin origen vascular (Alexopoulos *et al.*, 1997). Según el análisis transversal de los datos del *Cardiovascular Health Study* – un estudio de cohortes prospectivo realizado en EEUU sobre factores de riesgo cardiovascular en mayores de 64 años – de los 824 sujetos que completaron el *Neuropsychiatric Inventory*, para evaluar la prevalencia de síntomas neuropsiquiátricos, presentaban problemas depresivos leves el 15,9% de los pacientes con Enfermedad de Alzheimer (n = 258) frente al 17,3% de los que presentaban otras demencias (n = 104) y síntomas depresivos severos el 15,5% y el 17,3%, respectivamente, sin diferencias significativas entre los mismos. Los síntomas depresivos fueron el segundo problema neuropsiquiátrico más frecuente en el grupo de ancianos con demencia, presentándose en el 32% de los casos (Lyketsos *et al.*, 2002). En otro estudio que analizó los datos de *Canadian Study of Health and Aging* – un estudio poblacional a gran escala acerca de la prevalencia de demencia en residentes en la comunidad e institucionalizados con 65 o más años – incluyendo en el análisis 481 pacientes con EA y 140 con demencia vascular, se comprobó que la prevalencia de depresión mayor fue del 3,2% en los casos de EA y del 21,2% en los de demencias vasculares. Los autores utilizaron un modelo de regresión logística en el que la variable dependiente fue la presencia depresión y las variables independientes el tipo de demencia, la edad, sexo y lugar de residencia (comunidad o institución). La única variable que alcanzó significación estadística fue el tipo de demencia, es decir ni el sexo, edad o vivir en la comunidad o en una institución influyeron sobre la presencia de depresión. Los pacientes con demencia vascular presentaban una posibilidad de depresión casi 10 veces mayor que los pacientes con EA (Newman, 1999). Utilizando la misma población diana otro trabajo que analizó los factores de riesgo de demencia vascular, encontró que la depresión era 2,41 veces más frecuente en los casos de demencia vascular que en los controles sin demencia (IC 95% 1,22-4,52) (Hebert *et al.*, 2000). En otro estudio, Ballard *et al.* (1996) no encuentran diferencias en las incidencias de depresión mayor y menor en los casos con EA y demencias vasculares al año de seguimiento; sin embargo, el número de casos fue insuficiente debido al elevado número de pérdidas (28%). En el seguimiento al año de los 36 pacientes con EA el 41,7% desarrollaron un trastorno depresivo y de los 9 casos con demencia vascular presentaron una depresión el 22,2% (Ballard *et al.*, 1996). Sin embargo, estos autores, en otro trabajo más reciente, encuentran una mayor prevalencia de problemas depresivos en las demencias vasculares (19%) que en las de tipo Alzheimer (8%)

(Ballard *et al.*, 2000). Otros estudios transversales confirman la escasa prevalencia de depresión mayor en casos leves y moderados de EA, y que los síntomas de tipo depresivo a menudo se solapan con los de la propia EA (Weiner *et al.*, 1994; Purandare *et al.*, 2001).

Sultzer *et al.* (1993) compararon la presencia de síntomas psiquiátricos en 34 pacientes ancianos con demencia vascular y 70 con EA. Los pacientes con demencia vascular tenían una puntuación significativamente más alta en la escala de depresión de Hamilton. Analizando los ítems individualmente, en la mayoría de los casos las puntuaciones medias fueron mayores en la demencia vascular, con diferencias significativas en tres de los ítems: humor depresivo, insomnio precoz y síntomas somáticos generales. Los pacientes con EA mostraron mayores puntuaciones en el ítem relacionado con la pérdida de peso (Sultzer *et al.*, 1993). La prevalencia de depresión tras presentar una accidente cerebrovascular agudo (ACV) se sitúa entre el 23-32% aproximadamente (Burvill *et al.*, 1995), y entre los factores de riesgo se citan, entre otros, un peor estado funcional y la institucionalización (Burvill *et al.*, 1997), así como la presencia previa de problemas depresivos (Burvill *et al.*, 1995; Barba *et al.*, 2000). Es posible por tanto que, además de la influencia de factores vasculares, la depresión se asocie en estos casos con una vulnerabilidad premórbida y la percepción por parte del anciano con deterioro cognoscitivo secundario a un ACV, de sus limitaciones funcionales, así como su capacidad para poner en marcha mecanismos adaptativos ante la nueva situación. En un metaanálisis reciente de los estudios prospectivos comunitarios publicados desde 1966 al 2001 acerca de los factores de riesgo de depresión en mayores de 50 años, se comprobó que a pesar de la heterogeneidad de muchos de estos factores, la presencia de discapacidad, junto con la soledad o desamparo, los trastornos del sueño, la presencia de depresión previa y el sexo femenino, eran los más significativos. El riesgo atribuible a los tres primeros factores (modificables) fue casi del 70% (Cole *et al.*, 2003). Por tanto al riesgo de depresión en las demencias de uno u otro tipo deben sumarse estos factores específicos de riesgo de depresión en el anciano. Además, merece la pena recordar que en las depresiones del anciano es posible que existan diferentes mecanismos patofisiológicos implicados tanto de tipo vascular, neurodegenerativos, mixtos, metabólicos, etc. que es también necesario tener presentes a la hora de explicar su asociación con las demencias (Greenwald *et al.*, 1997).

Tanto en el caso de la depresión como en la demencia del anciano pueden ser válidas las asunciones de Snowden (2003) basadas en los resultados del estudio Nun. Es posible que la manifestación o no de síntomas en la demencia dependa principalmente de dos factores: la presencia de una determinada patología cerebral y el grado de resistencia individual a la expresión clínica de la neuropatología. En este estudio se comprobó que muchos de los casos con importantes lesiones neuropatológicas exhibían escasos síntomas. Las consecuencias de las lesiones neuropatológicas dependerán en parte de su localización, tipo y cantidad. Teniendo en cuenta que determinadas zonas del cerebro pueden ser más importantes en cuanto al funcionamiento cognoscitivo y funcional, pequeñas lesiones pueden provocar mayor sintomatología que lesiones más extensas. De todos modos, también en casos de lesiones neuropatológicas similares en cuanto a tipo, localización y número, pueden presentarse muy diferentes manifestaciones sintomatológicas. Determinadas personas, por otra parte, independientemente de las lesiones neuropatológicas, mostrarán una mayor o menor resistencia a la expresión de síntomas, probablemente

dependiendo de las circunstancias y procesos que ocurren a lo largo de su vida. El grado de resistencia dependerá de la carga genética, la cantidad de tejido cerebral y sinapsis desarrollados a lo largo del ciclo evolutivo, las diferentes noxas sufridas por el cerebro en distintos momentos, los factores vasculares, los déficits nutricionales, los trastornos psiquiátricos, como los depresivos, etc. Todo ello imbricado y modulado bidireccionalmente con el entorno. La teoría de la reserva cerebral constituye un modelo teórico que puede simplificar tanta diversidad y complejidad. Por un lado, el componente pasivo de la reserva simboliza el grado de desarrollo normal de la función y funcionamiento cerebral, que dependerá un adecuado proceso durante la vida fetal, infancia y adolescencia, en función de factores tales como la expresión genética, la nutrición, el soporte social y emocional, la educación y el estímulo intelectual, entre otros factores. Durante la vida adulta la reserva biológica debe ser mantenida, protegida e incrementada a través del adecuado manejo de factores ambientales, de los estilos de vida y de prevención de las enfermedades, u otros factores que puedan afectar a dicha reserva. El componente activo de la reserva cerebral supone la capacidad del cerebro de adaptarse o compensar la presencia de patología (Snowdon, 2003). Al fin y al cabo todas estas cuestiones entroncan con lo que en palabras del Prof. Conde López se ha dado en denominar Psicopatología Genética, Evolutiva y del Desarrollo, que *“...abarca todas las edades y etapas de la vida, incluidas las involutivas, preseniles, seniles y tardoseniles, ya que el ser humano está siempre más o menos abierto constitutivamente a su perimundo y a su intramundo en sus habilidades, capacidades y competencias, en todos sus procesos y funciones mentales, que interactúan con los contenidos de sus experiencias y vivencias, a su vez en interacción con sus ambientes”* (Conde y Blanco, 1997).

Teniendo en cuenta que la dirección de la causalidad depresión-demencia puede perfectamente caminar tanto en uno como en otro sentido, y como resumen de la compleja, y aún desconocida, relación entre estos dos trastornos, se presentan a continuación, de forma resumida, algunas de las principales explicaciones planteadas al respecto, siempre teniendo en cuenta que no son las únicas posibles y que no existe ningún orden en su exposición:

- a) *Los tratamientos utilizados en la depresión pueden ser un factor de riesgo de demencia*, dado que muchos de los sujetos con demencia que presentan problemas depresivos tienen antecedentes de depresiones previas, como ya ha sido referido. Sin embargo, no existen datos que soporten esta hipótesis en la actualidad (Jorm, 2001).
- b) *Depresión y demencia pueden compartir factores de riesgo comunes*. Las evidencias al respecto muestran que los factores de riesgo de depresión conocidos no se solapan con los de la demencia de Alzheimer o vascular (Cole *et al.*, 2003), a excepción de que la presencia de una enfermedad vascular preexistente se asocia con incremento del riesgo tanto de demencia vascular como de depresión (Jorm, 2001).
- c) *La depresión puede ser un pródromo de la demencia*. En este sentido, el debate sobre si la depresión que precede a la EA es un evento independiente o un pródromo dura ya más de un siglo. Kraepelin consideraba la depresión como un pródromo frecuente de la Demencia de Alzheimer en el anciano (Raskind, 1998). Las evidencias epidemiológicas actuales soportan el hecho de que la presencia de síntomas depresivos en ancianos se asocia con un riesgo mayor de desarrollar una EA (Geerlings *et al.*, 2000; Wilson *et al.*, 2002) y que la depresión es frecuente en la fase preclínica de la EA (Visser *et al.*, 2000).

Una posible explicación es que en algunos casos de EA la pérdida de neuronas noradrenérgicas se manifieste en forma de sintomatología depresiva. Sin embargo, este hallazgo neuropatológico es más frecuente en los estadios avanzados de la EA que en los iniciales (Jorm, 2001). Por otra parte es más probable que en la patogenia de la EA se implique en cierta medida una patología cerebrovascular, al igual que en las demencias vasculares (O'Brien *et al.*, 2003). Los estudios de RMN en pacientes ancianos deprimidos muestran una alta prevalencia de cambios en la sustancia blanca, reflejando una enfermedad cerebrovascular subyacente, que se han asociado a la persistencia de déficits cognoscitivos, por lo que estos casos pueden posteriormente progresar hacia una demencia. Sin embargo, estudios neuropatológicos en pacientes con depresión mayor no encuentran diferencias en cuanto a lesiones típicas de la EA o cambios microvasculares en aquellos pacientes que presentan problemas cognoscitivos, por lo que estos problemas pueden estar mediados por diferentes mecanismos que la EA o las demencias vasculares (O'Brien *et al.*, 2001a; Wilson *et al.*, 2003). De todos modos las mejoras en la resolución de los escáners PET y la disponibilidad de métodos automatizados para el registro de la RMN de alta resolución y el PET facilitarán la caracterización por zonas del perfil neuroquímico del envejecimiento normal y la caracterización *in vivo* de las enfermedades psiquiátricas y neuropsiquiátricas en las edades seniles y tardoseniles, así como la neuropsicofarmacología funcional de las regiones y zonas afectadas o diana.

- d) *La depresión facilita la progresión a la fase clínica y diagnóstica de estado de las demencias.* Tanto en la EA como la demencia vascular existe un continuum de pérdida neuronal, con una fase preclínica y una fase de manifestaciones clínicas evidentes cuando dicha pérdida neuronal ha alcanzado un determinado umbral. Aunque la depresión puede no estar relacionada con los procesos patofisiológicos implicados en las demencias, los déficits cognoscitivos que provoca pueden sumarse a los provocados por los procesos demenciales en fase preclínica, y llevar a éstos a la fase clínica del cuadro demencial de estado. Si esto fuese así, la depresión debería relacionarse con el diagnóstico precoz y ser un importante factor de riesgo en las demencias. Además los pacientes con demencia e historia de depresión deberían mostrar menor patología cerebral al alcanzar el umbral clínico de la demencia (Raskind, 1998; Jorm, 2001). *La depresión provoca por si misma un deterioro cognoscitivo.* Una de las teorías acerca de la patogenia del deterioro cognoscitivo en la depresión postula que en respuesta al estrés, y a través del eje hipotálamo- hipófisis - suprarrenales, se produce un incremento de la secreción de glucocorticoides que es detectado por receptores del hipocampo e inhiben su secreción. El incremento prolongado de la secreción de glucocorticoides tiene efectos tóxicos sobre el hipocampo, como demostraron estudios en que se midieron los niveles de cortisol en ancianos durante 5 años, encontrando que el incremento de los niveles de cortisol de forma mantenida se relacionaba con un peor funcionamiento de las funciones mnésicas y mayor atrofia del hipocampo . Es posible que la depresión provoque un incremento mantenido de los niveles de cortisol en algunos pacientes, y esto conlleve una afectación del hipocampo y deterioro cognoscitivo (tanto en la depresión como en la demencia son más frecuentes la hipersecreción de cortisol y la no supresión en el test de la dexametasona). La disminución de la actividad noradrenérgica cerebral con la edad puede justificar el aumento de los niveles

basales de cortisol y la respuesta alterada del cortisol plasmático en ancianos al ser estimulado con yohimbina y alfa-2-antagonistas (Raskind, 1998; Jorm, 2001). De momento, los fundamentos de las investigaciones actuales sobre los trastornos depresivos en las etapas finales de la vida se centran en el transportador de 5-HT, como regulador de la neurotransmisión serotoninérgica y del lugar de acción de los ISRS, así como los receptores 5HT-2A y 5-HT-1A, frente a otros sistemas de neurotransmisión que muestran evidencias morfofuncionales de degeneración en las demencias, como el acetilcolinérgico, noradrenérgico, gabaérgico, opioide, glutamatérgico, etc. (Meltzer, 2002).

En este estudio también se abordó también esta última cuestión, acerca de si la presencia de sintomatología depresiva conllevaba un mayor riesgo de deterioro cognoscitivo a los 15 meses de seguimiento. Cabe recordar que en determinados casos de depresión en el anciano, el deterioro cognoscitivo no siempre remite con la recuperación de la depresión (O'Brien *et al.*, 2001a), y como ya ha sido referido puede incluso progresar con el tiempo. Se utilizó un diseño prospectivo seleccionando de los pacientes evaluados en la primera fase aquellos sin deterioro cognoscitivo en el MEC-30, con el punto de corte de 23/24, dada su buena concordancia con el MMSE en esta población. La hipótesis de partida fue que aquellos ancianos con depresión psicométrica, según la GDS o la escala de Zung-Conde para la depresión (SDS) – según los puntos de corte habituales de 10/11 y 46/47, respectivamente – presentarían un mayor riesgo de deterioro cognoscitivo, a los 15 meses de seguimiento aproximado. Por tanto el factor de exposición fue la presencia o ausencia de depresión, con dos grupos para cada escala, y el evento de interés la incidencia de deterioro cognoscitivo en deprimidos y no deprimidos. Tanto en el caso de los dos grupos formados con la GDS como en los de la escala de Zung-Conde para la depresión no se observaron diferencias significativas en cuanto a distribución de sexos, nivel educativo, presencia de enfermedades somáticas crónicas o agudas, antecedentes de tratamiento psiquiátrico, tratamientos somáticos o psicofarmacológicos y puntuación media en el MEC-30. Esta cuestión permite descartar en parte la influencia de estas variables a la hora de valorar el deterioro cognoscitivo en ambos grupos. Sin embargo, la edad media del grupo sin depresión era menor en el caso de las dos escalas, con diferencias significativas en los dos grupos formados por la GDS. También el grupo con depresión según la SDS presentaba un peor estado funcional valorado a través del índice de Barthel, aunque no fue así según la GDS.

Las puntuaciones medias en el MEC-30 administrado a los 15 meses no presentaron diferencias significativas en ambos grupos, con depresión y sin depresión, tanto con la GDS como la SDS. El riesgo relativo de deterioro cognoscitivo según la presencia de depresión en la GDS fue de 0,9, y en el de la SDS de 1,02, ambos no significativos. Por tanto debe rechazarse la hipótesis de que la presencia de depresión tanto en la GDS como en la SDS, se asocie con la aparición de deterioro cognoscitivo a los 15 meses. De todos modos cabe recordar que los resultados pueden estar sesgados debido a las limitaciones metodológicas del diseño. En primer lugar el número de individuos fue pequeño, pudiendo incluir tan sólo 87 casos sin deterioro cognoscitivo en la primera fase y que hubiesen completado la evaluación a los 15 meses. Hubiese sido deseable poder contar con mayor número de sujetos, pero este tipo de estudios en poblaciones tan envejecidas y en un entorno como el residencial, con la presencia común de otras múltiples patologías, conlleva una alta tasa de

pérdidas, como refieren otros autores (Parmelee *et al.*, 1991). Además, y dado que en la primera fase no se realizó un diagnóstico clínico, el factor de exposición fue valorado a través los resultados de las escalas para la depresión, aunque el hecho de utilizar dos escalas proporciona cierta consistencia a los resultados. Por otra parte, la valoración del deterioro cognoscitivo se realizó únicamente a través de los resultados del MEC-30, con todas las limitaciones que esto supone en la definición de caso (Cervilla *et al.*, 1997). A pesar de haber podido descartar la influencia de algunos de los factores sociodemográficos o clínicos que pudieran influenciar los resultados, las diferencias en la edad en los grupos de deprimidos y no deprimidos ha podido restar importancia a la influencia del factor de exposición, ya que la presencia de deterioro cognoscitivo según el MEC se ve influenciado por la edad, y es más probable que los grupos de no deprimidos, al tener mayor edad, presentasen posteriormente puntuaciones más bajas en el MEC, con lo que el verdadero efecto del factor de exposición, en este caso la depresión, pudo verse atenuado.

Cervilla *et al.* (1997) encuentran una asociación transversal entre depresión y deterioro cognoscitivo, ambos evaluados psicométricamente. Sin embargo, refieren que dicha asociación es espúrea, al comprobar que los resultados obtenidos estaban influidos por variables de confusión relacionadas con la capacidad funcional del anciano. En un estudio longitudinal posterior Cervilla *et al.* (2000) establecen que la presencia de depresión psicométrica se asocia con un peor funcionamiento cognitivo 9-12 años más tarde, aunque esta asociación dependía fundamentalmente del estado cognoscitivo basal al inicio del período de evaluación, que también se relacionaba transversalmente con la depresión (Cervilla *et al.*, 2000). Otros autores en nuestro país no encuentran que la presencia de sintomatología depresiva influya de forma importante en el rendimiento cognoscitivo del anciano (Vilalta-Franch *et al.*, 1998). Sin embargo, sí parece que existe una asociación transversal entre depresión – algunas depresiones – y deterioro cognoscitivo, pero no sólo en el anciano. Muchos de los casos de depresión conllevan quejas de memoria, falta de concentración o dificultades intelectivas, entre otros aspectos, que pueden aparecer en primer plano – circunstancia ya reconocida en la melancolía por los autores clásicos (Berrios, 1985) –. De todos modos, la cuestión fundamental es si este trastorno cognoscitivo del depresivo es de la misma índole que el del enfermo con demencia (Barcia, 1990). Es posible que los problemas cognoscitivos que se presentan en algunos trastornos depresivos se relacionen con mecanismos diferentes a los que concurren en los procesos demenciales (O'Brien *et al.*, 2001a). Por ejemplo, el peor funcionamiento cognoscitivo y motor en los pacientes deprimidos puede estar provocado por un déficit general en la activación cerebral y en el estado motivacional central, mediado por una disfunción de los sistemas catecolaminérgicos, a diferencia de lo que ocurre en las demencias (Lauter *et al.*, 1991). Estos casos de depresión en los que coexisten importantes alteraciones cognoscitivas, dando lugar en ocasiones a errores en el diagnóstico diferencial con las demencias es lo que se ha dado en denominar pseudodemencia depresiva, como ya fue más extensamente comentado el primer capítulo (Conde López *et al.*, 1990b; Barcia, 1990).

Cuestión aparte es si la presencia de problemas depresivos conlleva evolutivamente un mayor riesgo de deterioro cognoscitivo y demencia. Aunque ya ha sido parcialmente expuesto en los párrafos previos, en la Tabla 5.8 se presentan los estudios seleccionados en el metaanálisis realizado por Jorm (2001) que evalúan la historia previa de depresión como factor de riesgo de demencia o EA. Como puede

observarse en la tabla, de los 7 estudios seleccionados con diseño de casos y controles, sólo en tres de ellos la asociación demencia o EA y depresión es significativa (al incluir el intervalo de confianza el valor 1), aunque en el metaanálisis realizado por el autor el riesgo de demencia es dos veces mayor en el caso de depresión previa (IC 95% 1,16-3,50). Del mismo modo, de los 6 estudios prospectivos seleccionados, sólo en 3 la asociación demencia o EA y depresión es significativa, aunque en el metaanálisis del autor el riesgo relativo de demencia es de 1,87 (IC 95% 1,09-3,20) (Jorm, 2001).

Como resumen, puede referirse que la relación entre depresión y demencia es compleja, y no muy bien comprendida aún. Cualquiera de las explicaciones planteadas con anterioridad pueden ser válidas, y unas no excluyen definitivamente otras. En este estudio se demuestra que tanto la presencia de sintomatología depresiva como la depresión clínica son frecuentes en las demencias vasculares y mixtas, pero no tanto en los casos de EA. Sin embargo, la presencia de depresión psicométrica no se asocia con la aparición de deterioro cognoscitivo a los 15 meses de seguimiento. Es posible que esta cuestión ocurra sólo en determinados casos de depresión y/o grupos de población específicos, como demuestran algunos trabajos incluidos en la Tabla 5.8 (Geerlings *et al.*, 2000), no obstante en el presente estudio, debido al escaso número de casos incidentes, no pudo valorarse este tema.

5.6 MORTALIDAD Y DETERIORO COGNOSCITIVO EN LA POBLACIÓN DE ESTUDIO

Una prueba indirecta de la validez convergente del MEC y el MMSE es su capacidad para predecir la mortalidad ya que ésta se asocia con el deterioro cognoscitivo. Aunque el diseño de este estudio no fue especialmente elaborado para analizar este aspecto, sí permite estudiar esta cuestión, en el período de seguimiento que se realizó tras la primera fase del estudio, de aproximadamente 15 meses (Monforte, 2000).

Una revisión de 23 estudios realizada por Dewey y Saz (2001), acerca de la influencia del deterioro cognoscitivo – evaluado a través de diferentes tests e instrumentos y criterios diagnósticos – en la mortalidad de los ancianos de 65 o más años residentes en la comunidad, muestra que el deterioro cognoscitivo incrementa aproximadamente al doble el riesgo de muerte (Dewey *et al.*, 2001). Seis de los estudios al respecto, seleccionados en este trabajo, emplearon el MMSE. Merece la pena citar el trabajo de Gussekloo *et al.* (1997) que siguieron una cohorte de 891 individuos de 85 o más años, pertenecientes al estudio *Leiden 85-plus* (Izaks *et al.*, 1995), utilizando para la evaluación una versión alemana del MMSE. El riesgo relativo de mortalidad a los 7 años de seguimiento fue 1,7 en los casos de deterioro leve, con puntuaciones de 24-27; fue 2,5 en los casos moderados, con puntuaciones de 19-23; y 2,8 en los casos más severos, con puntuaciones de 0-18 (Gussekloo *et al.*, 1997).

Otro estudio prospectivo posterior fue realizado en EEUU, sobre 1997 ancianos no institucionalizados, mayores de 64 años. Se utilizó el MMSE, categorizando el funcionamiento cognoscitivo como normal-alto (28-30); normal-bajo (24-27); deterioro leve (18-23); y severo (0-17). Se objetivó que la presencia de puntuaciones en el rango normal-bajo, y en los de deterioro leve y severo, incrementaban el riesgo de mortalidad

a los 9 años en 1,11; 1,24; y 1,90, respectivamente. Sin embargo, al ajustar los resultados en función de las principales variables sociodemográficas (edad, sexo, raza, educación, ingresos y residencia), indicadores de salud y sociales (consumo de alcohol o tabaco, actividad física regular y nivel de funcionamiento social) y de estado de salud (presencia de discapacidad, antecedentes de cáncer, problemas visuales y sintomatología depresiva), sólo el riesgo de mortalidad en el grupo con deterioro cognoscitivo severo fue significativamente mayor (1,42). En los casos de deterioro leve el riesgo de mortalidad fue mayor a los dos años (1,41) que a los 9 años (Bassuk *et al.*, 2000).

En nuestro estudio, con diferente metodología, y más sujeto a posibles sesgos que los comentados previamente, el 22,4% de la población de estudio (n = 402) había fallecido a los 15 meses. En el análisis univariado se comprobó que la mortalidad en este período no se asociaba con variables sociodemográficas como el sexo o el nivel educativo, ni variables clínicas como la presencia de enfermedades somáticas agudas o crónicas (aunque las proporciones de estas dos últimas fueron mayores en el grupo de fallecidos, y tampoco se pudo comparar el tipo específico de enfermedad al no ser recogido), presencia de trastornos psiquiátricos previos o tratamientos psicofarmacológicos. Por el contrario el fallecimiento se asociaba significativamente con una mayor edad media, peores puntuaciones en el MEC y en la escala de Blessed y un peor estado funcional, según el índice de Barthel. También en el grupo de sujetos que había completado las escalas de depresión, la presencia de sintomatología depresiva en la GDS se asoció con la mortalidad.

La odds ratio (OR) respecto a la mortalidad en los sujetos con deterioro cognoscitivo en el MEC-30 (utilizando el punto de corte de 23/24 que parece tener una buena concordancia con el MMSE) fue de 1,92 (IC 95% 1,12-3,31), con resultados significativos, e independientemente de la edad, que también incrementa la posibilidad de muerte (OR = 2,13 en sujetos por encima de la mediana de 82 años) y el sexo (con una posibilidad de morir en varones 1,7 veces mayor que en mujeres). Ni el nivel educativo, el padecimiento de una enfermedad somática aguda o crónica, y posiblemente la presencia de sintomatología depresiva en la GDS, se comportan como variables de confusión respecto a la presencia de deterioro cognoscitivo en el MEC-30 y la mortalidad. Así, en esta población, un varón de más de 82 años y con deterioro cognoscitivo en el MEC-30, tiene aproximadamente 7 veces mayor probabilidad de morir a los 15 meses, que una mujer, menor de 82 años y sin deterioro cognoscitivo.

Trabajos que también dicotomizan las puntuaciones del MMSE en dos grupos – con y sin deterioro – obtienen resultados similares, con riesgos de mortalidad asociados al deterioro cognoscitivo entre 1,43 y 2 (Dewey *et al.*, 2001).

También estudios que investigan el riesgo de mortalidad en casos de deterioro cognoscitivo sin demencia (CIND) evaluado a través del MMSE encuentran un mayor riesgo. Por ejemplo Palmer *et al.* (2002) estudian 1435 ancianos entre 75-90 años sin demencia y con puntuaciones en el MMSE de 20 o más puntos. Establecen tres categorías de CIND: leve, si las puntuaciones en el MMSE se sitúan en una desviación estándar por debajo de la media de la prueba según la edad y el nivel educativo; moderado si es 1,5 desviaciones estándar, y severo si es 2 desviaciones estándar. Comprobaron que el riesgo de muerte a los 3 años, ajustado por edad, sexo y educación, fue de 1,9 en los casos leves; 1,7 en los moderados, y sorprendentemente de 1,3 en los severos. Explican esta discordancia por la mayor presencia de patologías

somáticas ligadas a una mayor mortalidad, en el grupo con CIND leve (Palmer *et al.*, 2002). Este mismo grupo comprobó en otro trabajo previo, sobre la misma población, que el riesgo de mortalidad en sujetos no demenciados y con deterioro cognoscitivo en el MMSE (definido por una puntuación estándar por debajo de la media específica para la edad y nivel educativo) era 1,7 veces mayor a los 8 años de seguimiento, independientemente de la edad y el estado de salud (evaluado a través de indicadores como las enfermedades individuales, comorbilidad y estado nutricional) (Frisoni *et al.*, 1999).

Por lo tanto, puede concluirse que tanto en este como en otros trabajos, el deterioro cognoscitivo evaluado a través del MMSE y el MEC se asocia con una mayor mortalidad, aproximadamente del doble, independientemente de otros factores sociodemográficos y clínicos asociados también con la mortalidad en las poblaciones ancianas.

Como limitaciones acerca del estudio de la asociación entre deterioro cognoscitivo y mortalidad en nuestro estudio cabe recordar que en este tipo de estudios es preferible emplear metodologías de cohortes prospectivas con evaluaciones seriadas y métodos de tablas de supervivencia. En nuestro estudio no fue posible, principalmente por no partir de una muestra con un diagnóstico clínico basal, que permitiese descartar o controlar los casos de demencia, por lo que no pudieron excluirse los casos de deterioro cognoscitivo asociado a la demencia. Por otra parte el tiempo de seguimiento es demasiado corto para establecer conclusiones definitivas, y al no realizarse evaluaciones seriadas, no fue posible emplear otro tipo de métodos estadísticos. De todos modos, aunque no se han encontrado estudios en poblaciones residenciales, era de esperar que el riesgo de mortalidad fuese mayor que el de la población general, o por lo menos se encontrase en el rango más alto, como así ha sido.

5.7 ASPECTOS METODOLÓGICOS Y LIMITACIONES

Para finalizar este capítulo, merece la pena recordar algunas fuentes comunes de sesgo que pueden afectar tanto al cálculo de la prevalencia como al del valor predictivo de un instrumento psicométrico de medida. En general, las dos fuentes de error con las que se enfrenta un estudio epidemiológico son el *error aleatorio* y el *error sistemático o sesgo*. El primero es debido al azar, y su ausencia se denomina precisión y/o exactitud (bien es cierto que en referencia a la calidad de los estudios epidemiológicos la precisión es sinónimo de fiabilidad y la exactitud viene determinada por la validez y fiabilidad). El incremento de la precisión de un estudio puede lograrse incrementando el tamaño de la muestra. En cuanto a los sesgos o errores sistemáticos – cuya ausencia se denomina fiabilidad y validez, ya sea interna en cuanto a los propios sujetos de estudio, o externa en cuanto a la posible generalización de los resultados fuera de la población de estudio – vienen determinados por distintos factores más o menos controlables en el diseño del estudio, su realización y análisis de los datos (Fletcher *et al.*, 1998). Siguiendo los tres tipos principales de sesgo a considerar, se comentarán brevemente a continuación las posibles limitaciones de este estudio.

5.7.1 Sesgos de selección

Este tipo de sesgo se debe a errores en el proceso de identificación, selección y seguimiento de la población a estudiar, ya sea al seleccionar el grupo control, el espacio muestral del estudio, por pérdidas en el seguimiento, etc.

Una de las principales preocupaciones a la hora de generalizar los resultados a la población de las residencias que fueron objeto de estudio en el presente trabajo, es que la muestra que fue objeto de evaluación clínica representase en sus principales características sociodemográficas y clínicas a la población de estudio. El tipo de diseño utilizado, al incluir realmente tres fases (cribado, seguimiento y evaluación clínica), con un tiempo amplio entre la primera y última fase, y en una población tan envejecida, conlleva un alto porcentaje de pérdidas en el seguimiento, que puede provocar que la muestra de evaluación clínica fuese diferente a la población original de partida. Por este motivo se ha dedicado un amplio apartado de los resultados al examen detallado de las pérdidas y su comparación con la muestra definitivamente evaluada. Las comparaciones se han realizado de una forma secuencial analizando de forma independiente las características de las pérdidas en la primera fase, la representatividad del muestreo y las pérdidas en la segunda fase de evaluación clínica debido al prologado tiempo de seguimiento. Además, como resumen global se comparó el grupo evaluado clínicamente con el resto de la población de estudio

Merece la pena recordar que de los 495 ancianos de 65 años o más años incluidos en la primera fase, únicamente 402 (81,2%) pudieron ser evaluados con el Mini-Examen Cognoscitivo (MEC) (Lobo *et al.*, 1979), bien porque rehusaron hacer la evaluación o porque su estado clínico impidió la realización de la misma. Aunque no se recogieron los motivos por los que no pudo realizarse la evaluación mediante el MEC, de los 93 sujetos sin el test, un porcentaje significativo del 77,4%, tenía un trastorno psiquiátrico en el momento en que se realizó la primera fase y el 68,8% estaba en tratamiento psiquiátrico en esos momentos. Según los puntos de corte propuestos para el Índice de Barthel (Bobes *et al.*, 2002), el 53,3% era totalmente dependiente (puntuación < 20), el 23,9% presentaba una dependencia moderada-grave (puntuación: 20-55), el 17,4% una dependencia leve (puntuación \geq 60) y sólo el 5,4% era totalmente independiente (puntuación = 100). Además, el 75,8% tenían puntuaciones mayores de 9 en Escala de Demencia de Blessed (Dementia Rating Scale, DRS) indicando la posibilidad de un deterioro cognoscitivo grave o una demencia. Por tanto, es de suponer que estos ancianos presentaban una situación funcional incompatible con la realización del MEC, posiblemente en el contexto de un deterioro psicoorgánico grave.

El procedimiento de muestreo no afectó a la distribución de los estratos de edad, sexo y nivel educativo, manteniendo unas proporciones semejantes, especialmente en los dos últimos casos. Aunque la edad media del grupo no seleccionado fue ligeramente mayor, con una diferencia significativa – aunque cercana al límite de significación del 5% - la comparación entre los estratos quinquenales de edad no mostraron diferencias significativas (Tabla 4.11). Sin embargo de los 300 sujetos mayores de 65 años seleccionados en el muestreo sólo se pudo realizar la evaluación clínica y demás exploraciones y mediciones de la segunda fase, en 194 casos (64,7% de los seleccionados y 48,3% de la población de estudio). Las pérdidas, en esta segunda fase, ocurrieron fundamentalmente en los sujetos de mayor edad, a

partir de los 80 años (Tabla 4.13) y el 62,3% fueron por fallecimiento (Tabla 3.6), principalmente debido a problemas respiratorios y/o cardiovasculares (Tabla 4.15). Debido esencialmente a las pérdidas en esta segunda fase, la muestra evaluada clínicamente presentaba una edad media significativamente menor que el grupo que no fue evaluado ($n = 208$), con porcentajes significativamente menores en los estratos de edad de 85-89 y 89 o más años, y mayores en los de 75-79 y 80-84 años, como muestra la Figura 5.12. Como el porcentaje de ancianos con demencia se duplica aproximadamente cada 5 años en población general (Jorm *et al.*, 1987; Hofman *et al.*, 1991; Lobo *et al.*, 2000) este hecho puede sesgar los resultados a la hora de estimar la prevalencia en los 402 ancianos que constituían la población de estudio, por lo que se utilizaron diferentes estimadores en presencia de este sesgo de verificación, como ya ha sido ampliamente explicado en el capítulo de resultados. Las puntuaciones medias del MEC, escala de demencia de Blessed e Índice de Barthel, administrados en la primera fase, también fueron significativamente peores en el grupo en el que no se realizó la evaluación clínica (Tabla 4.17). Por grupos de edad, y en el caso del MEC, sólo se apreciaron diferencias significativas en los grupos de 80-84 y 85-89 años (Figura 5.13). Es posible que la mayor mortalidad ocurriese entre los individuos con mayor deterioro y peor estado funcional. Sin embargo, como muestran las Figuras 5.14, 5.15 y 5.16 y Tablas 4.17 y 4.18, ambos grupos no mostraron diferencias significativas en cuanto al resto de variables recogidas en la primera fase, sociodemográficas – sexo, estado civil y nivel educativo – y clínicas – enfermedades somáticas y psiquiátricas, tratamientos somáticos y psicofarmacológicos –. En resumen, ambos grupos son comparables excepto en lo referente a la edad y el deterioro cognoscitivo, existiendo el riesgo de infraestimar este último (sesgo de selección).

Un tipo específico de sesgo de selección es el *sesgo de secuencia* (*work-up bias*), a menudo denominado sesgo de *verificación* (*verification bias*), que se produce cuando el resultado del test, ya sea positivo o negativo, influye en el subsiguiente proceso clínico o secuencia que determinará el diagnóstico de la enfermedad, por ejemplo cuando los pacientes con un resultado positivo son preferencialmente remitidos para recibir la confirmación diagnóstica por el criterio o *gold standard*, provocando así una sobreestimación de la sensibilidad de la prueba y una infraestimación de la especificidad. En definitiva lo que ocurre es que no todos los individuos reciben, o tienen la misma probabilidad de recibir o verificar, un diagnóstico definitivo tras la aplicación del test. Existen procedimientos matemáticos para corregir este sesgo (Donald *et al.*, 2001), aunque lo mejor es evitarlo con un adecuado diseño del estudio (Reid *et al.*, 1995).

Este tipo de sesgo de secuencia también puede ocurrir al realizar el muestreo (es por tanto también un tipo de sesgo de muestreo) en ciertas condiciones en que por motivos de limitación de recursos sólo se aplica el *gold standard* de forma aleatoria a una parte de los individuos que resultan negativos en el test. Otro caso es el de tests en los que un determinado rango de puntuaciones (ya sea más elevado o más bajo) conlleva una menor probabilidad de tener la enfermedad en cuestión y se seleccionan para el seguimiento y aplicación del *gold standard*, en el grupo en los que la prueba es negativa, una muestra aleatoria de individuos con las menores o mayores puntuaciones. De todos modos, en el caso de determinados estudios epidemiológicos en poblaciones ancianas y con deterioro cognoscitivo y/o demencia, como en los de doble fase puede ser especialmente difícil de controlar este tipo de sesgo, debido a las

pérdidas por mortalidad, que ocurrirán con mayor probabilidad en pacientes resultados positivos en el test, o porque determinados individuos están demasiado enfermos para someterse a la evaluación clínica o porque otros pueden rehusar hacerlo. Por este motivo, no podrá verificarse el diagnóstico, lo que puede provocar determinaciones sesgadas tanto de la sensibilidad y especificidad del test, como de la prevalencia de la enfermedad. Existen varios métodos estadísticos para intentar estimar este último índice en presencia de un sesgo de verificación (Zhou *et al.*, 1999; Zhou *et al.*, 2000; Gao *et al.*, 2000b; Gao *et al.*, 2000a; Donald *et al.*, 2001). Como se comentó al principio de este apartado, en el caso de nuestro estudio, debido al muestreo y al seguimiento tan prolongado entre las dos fases, la muestra de verificación clínica difería básicamente de la población inicial en su menor edad y menor nivel de deterioro cognoscitivo, con la posibilidad de infraestimar éste, y por tanto la prevalencia de demencia. Por este motivo en esta tesis se han empleado diversos métodos estadísticos, propuestos por Gao *et al.* (2000), para estimar la prevalencia de demencia en estudios en doble fase, en presencia de un sesgo de verificación por no existir respuesta en la segunda fase de verificación clínica. Aunque los resultados acerca de la prevalencia deben ser interpretados con cautela al no cumplirse totalmente las asunciones del modelo planteado por Gao *et al.* (2000), sí pueden servir para establecer una aproximación a este posible sesgo de verificación.

Otro tipo específico de sesgo que es preciso considerar a la hora de interpretar los resultados acerca de las propiedades psicométricas del MEC, es el denominado *sesgo de "espectro" o spectrum (spectrum bias)* o de composición del espectro, en referencia al rango de características que presentan los pacientes a los que se les aplica el test, ya sean referidas al propio componente patológico de la enfermedad (extensión, localización, etc.), al componente clínico (cronicidad o gravedad de los síntomas) o al componente comórbido (enfermedades coexistentes que pueden provocar falsos negativos) (Ransohoff *et al.*, 1978). Un determinado test puede no funcionar de la misma manera en pacientes con diferentes características sociodemográficas (edad, sexo, nivel educativo o cultural, etc.), manifestaciones más severas de la enfermedad o en casos más leves o incipientes. Así el MMSE, el MEC y en general los tests de detección, cribado o screening de las demencias pueden tener una menor sensibilidad en el caso de incluir individuos con demencia leve, o por el contrario sobreestimarse este indicador en el caso de reducir el análisis a casos clínicos moderados-severos y/o sin comorbilidad asociada y/o individuos sanos sin otro tipo de patologías que la que es objeto de estudio por el test. Para evitar este tipo de sesgo es importante incluir en el estudio un grupo de individuos lo más representativo posible de las condiciones o trastornos en los cuales va a ser aplicada la prueba, como en caso de este estudio. En el caso de ancianos – en los que son frecuentes patologías diferentes, tanto médicas como psiquiátricas, ya sean o no comórbidas – y patologías demenciales – en las que se ha comprobado la influencia de variables sociodemográficas, como la edad o el nivel educativo – la población de estudio debe de incluir un amplio rango lo más representativo posible de las condiciones habituales de los mismos. En este sentido, muchos de los estudios de validez que se han llevado a cabo con pruebas como el MMSE han incluido individuos seleccionados, escasamente representativos de las condiciones reales en las que posteriormente será aplicado el test. Además en este trabajo se prestó una especial atención al análisis de los resultados falsos positivos en el MEC para valorar los posibles factores que pudieran haber afectado a la validez del test.

En nuestro estudio la población participante es muy probablemente representativa de la realidad sociosanitaria y asistencial de los ancianos que viven en residencias en nuestro medio. A pesar de no haber podido contar con toda la población residencial o una muestra aleatoria de la misma, la distribución más o menos uniforme de las variables de interés en las siete residencias, el incluir centros públicos y privados, así como residencias de válidos y asistidos, asegura el haber contado con una población representativa.

5.7.2 Sesgo de información u observación

Este tipo general de sesgo se refiere a errores cometidos durante la medición de la exposición, de los eventos u otras covariables en la población de estudio, y que se presentan de forma diferencial en los grupos que se comparan, ya sea por la utilización de un instrumento de medida inadecuado, el uso de criterios diagnósticos incorrectos, errores en la clasificación, imprecisiones en la información, etc. En este sentido deben siempre tenerse en cuenta las limitaciones del diagnóstico transversal de demencia, utilizado como “patrón oro” de comparación. Efectivamente, a pesar de haber contado con una entrevista semiestructurada, instrumentos de evaluación con validez y fiabilidad contrastadas, los historiales clínicos de los ancianos participantes, así como una batería completa de pruebas analíticas, hubiese sido muy interesante haber podido disponer también de pruebas de neuroimagen, al menos en los casos con un posible deterioro cognoscitivo. Asimismo, debería haberse realizado al poco tiempo de concluir la primera fase la verificación clínica, permitiendo así poder contar con un diseño de cohortes prospectivo, mucho menos susceptible a las comunes fuentes de sesgo.

Un tipo muy frecuente de sesgo de información es el denominado *sesgo de revisión (review bias)*, que se produce cuando el test diagnóstico en cuestión y el criterio o *gold standard* son realizados por la misma persona o cuando el resultado de uno de ellos es conocido antes de interpretar el otro. Por ejemplo, el conocimiento del resultado del diagnóstico proporcionado por el criterio de forma previa a la realización del test objeto de estudio puede incrementar de forma sesgada los índices de eficacia del test. Este sesgo es fácilmente corregible si el test y el criterio son interpretados de forma independiente y “ciega” por parte de diferentes observadores (Ransohoff *et al.*, 1978; Reid *et al.*, 1995). En nuestro caso el control de este sesgo fue asegurado al separar la realización de las pruebas psicométricas del proceso del diagnóstico clínico. Ni el psicólogo que realizó la evaluación psicométrica, ni el psiquiatra que efectuó la valoración clínica, conocían los resultados del otro. Además el psicólogo no dispuso de las fuentes de información utilizadas por el psiquiatra. Bien es cierto que el psiquiatra empleó el CAMCOG, pero esta prueba no fue utilizada de forma sistemática, sino simplemente orientativa, y las puntuaciones totales o de los diferentes subtests incluidos en él no fueron sumadas u obtenidas por el psiquiatra. Es decir, fue utilizado solamente como herramienta clínica de evaluación del estado cognoscitivo del anciano.

5.7.3 Sesgo de confusión

Este tipo de sesgo se produce por la existencia – y no control sobre todo en la fase de análisis del estudio – de variables o *factores de confusión* asociados al factor

de exposición o de riesgo objeto principal del estudio, y a la vez asociados a la enfermedad, no constituyendo un paso intermedio en la vía causal entre exposición y enfermedad o resultado, como por ejemplo la influencia de la depresión o el deterioro cognoscitivo como factor de riesgo de mortalidad en una población anciana puede verse afectado por factores de confusión tales como la edad o la presencia de deterioro cognoscitivo, o ambos factores a la vez, que pueden funcionar como factores de confusión el uno del otro, ya que los tres se asocian con un incremento de la mortalidad (Pita Fernández, 1996; Fletcher *et al.*, 1998). En este trabajo, el empleo de modelos multivariantes de regresión permitió el control de los posibles factores de confusión a la hora de establecer inferencias estadísticas.

CAPÍTULO 5

ANÁLISIS Y DISCUSIÓN: TABLAS Y FIGURAS.

Figura 5.1 Comparación de los diagnósticos de demencia por grupos de edad y sexo en porcentajes (n = 194).

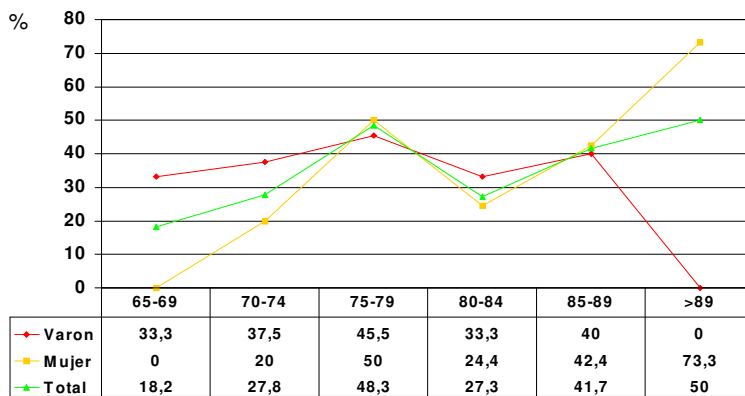


Figura 5.2 Distribución de los tipos de demencia por sexo (n = 70).

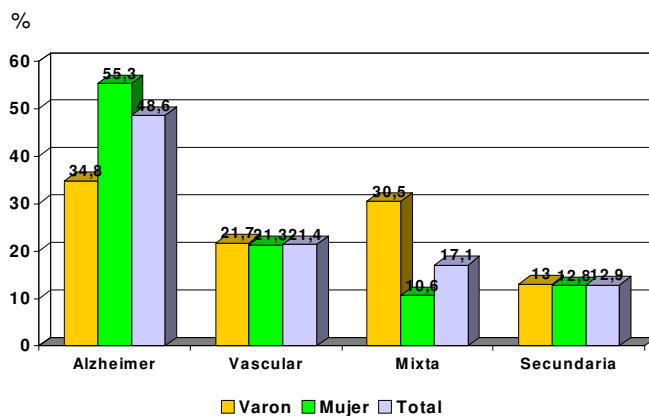


Tabla 5.1 Estudios de prevalencia de las demencias por países y años

País /Región	Autor / es	Año	n	Edad	Prevalencia	Definición de caso	Nivel de Gravedad	Metodología
Alemania	Weyerer y Dilling	1984	295	65 +	2,4	Demencia	1	Entrevista clínica psiquiátrica.
	Cooper y Bichel	1989	519	55 +	6,0	Demencia	2	Entrevista clínica psiquiátrica, escala cognoscitiva, CIE-9
	Riedel-Heller et al	2001	1265	75 +	17,4 12,4	Demencia	1	SIDAM DSM-III-R SIDAM CIE-10
Australia	Kay et al.	1985	274	70 +	6,4	Síndrome cerebral crónico	3	Entrevista psiquiátrica (criterios de Roth)
Canadá	Robertson et al.	1984	1904	65 +	7,8	Demencia	2	Cuestionario corto sobre el estado mental
	Bland et al.	1988	358	65 +	3,3	Trastorno cognoscitivo	1	MMSE
China	Kuang y Zhao	1984	7340	60 +	4,7	Demencia vascular y demencias seniles	2	Examen clínico con criterios del Instituto chino para los trastornos mentales
	Chen	1987	8740	60 +	1,1	Demencia senil y multiinfarto y síndrome cerebral orgánico	2	Pruebas psicológicas de cribado, PSE, escala de Clayton de valoración del comportamiento
	Li et al.	1989	1090	60 +	1,3	Demencia degenerativa primaria, multiinfarto y otras	1	MMSE / GMS con criterios modificados DSM-III
	Zhang et al.	1990	3558	65 +	4,6	Demencia	2	MMSE, pruebas neuropsicológicas, DSM-III
	Li et al.	1991	739	63 +	1,6	Demencia degenerativa primaria, multiinfarto y otras	1	MMSE / GMS con criterios modificados DSM-III
Dinamarca	Nielsen	1962	994	65 +	18,5	Demencia senil	1	Historia médica; examen clínico y entrevista a un informador. Incluye individuos institucionalizados.
	Jensen	1963	546	65 +	8,2	Demencia senil	1	Historia clínica, entrevistas e informantes.
	Nielsen et al.	1982	1683	70 +	2,6	Demencia grave	3	Entrevista estructurada.
Escocia	Primrose	1962	222	65 +	3,6	Demencia senil, arteriosclerótica y mixtas	2	Historia clínica y diagnóstico CIE. Incluye individuos institucionalizados.
	Broe et al.	1976	808	65 +	8,3	Demencia	1	Examen neurológico, psiquiátrico y cardiovascular.
	Bond	1987	4298	65 +	7,0	Trastornos cognoscitivos crónicos progresivos	1	Pautas de valoración psiquiátrica y opinión médica.
EEUU	Schoenberg et al.	1981	4503	60 +	1,8	Demencia	3	Examen neurológico e historia clínica.
	Myers et al.	1984	2110	65 +	20,3	Deterioro cognoscitivo	1	DIS, DSM-III
	Kramer et al.	1985	923	65 +	6,4	Demencia	3	DIS / MMSE. Criterios DSM-III.
	Pfeffer	1987	817	65 +	15,3	Enfermedad de Alzheimer (EA)	1	Batería neuropsicológica, examen neurológico, entrevista a un informador.
	Kokmen et al.	1989	5900	65 +	3,5	Demencia	2	Historias clínicas.
	Evans et al.	1989	467	65 +	10,3	EA probable	2	Pruebas neuropsicológicas, evaluación psiquiátrica, criterios NINCDS/ADRDA y DSM-III.
	Folstein et al.	1991	923	65 +	4,5	EA, demencia multiinfarto y demencia mixta	2	GHQ, MMSE, DIS, examen neurológico.
Jhonson et al.	1997	516	65 +	6,4	Demencia	1	Realizado en población Amish. MMSE, evaluación neuropsicológica.	

Tabla 5.1 Estudios de prevalencia de las demencias por países y años (cont.)

País /Región	Autor / es	Año	n	Edad	Prevalencia	Definición de caso	Nivel de Gravedad	Metodología	
Europa	Hofman et al.	1991	1070	60-84	1	Demencia	1	EURODEM: 12 estudios europeos con metodologías similares, realizados o publicados entre 1980-90, con pacientes institucionalizados y no institucionalizados, estudios en dos fases con cribado y examen clínico individual de los pacientes. Diagnóstico DSM-III de demencia o equivalente.	
			1740	65-69	1,4				
		1559	70-74	4,1					
		2203	75-79	5,7					
		1453	80-84	13,0					
		1197	85-89	21,6					
		357	90-94	32,2					
		69	95-99	34,7					
	Rocca et al.	1991	6437	30-59	0,02	EA	1		Estudio en dos fases
			2074	60-69	0,3				
		1957	70-79	3,1					
		1640	80-89	10,8					
Lobo et al.	2000	31.032	65 +	6,4	Demencia	1	11 estudios europeos en dos fases. MMSE. Examen clínico /pruebas neuropsicológicas. Criterios DSM-III-R		
Finlandia	Möisä et al.	1982	19482	65 +	2,0	Demencia	2	Historia clínica. Pruebas neuropsicológicas. Incluye casos institucionalizados.	
	Sulkava et al.	1985	1880	65 +	6,7	Demencia	3	Pruebas neuropsicológicas, de laboratorio. DSM-III	
	Juva et al.	1993	274	75	4,6	Demencia	1	CDR. Criterios DSM-III-R	
		266	80	13,1					
		255	85	26,7					
Francia	Dartigues et al.	1991	2792	65 +	3,6	Demencia	1	Criterios DSM-III.	
Holanda	Ott et al.	1995	7528	55 +	6,3	Demencia y sus subtipos.	1	Incluye individuos institucionalizados. Estudio en tres fases. MMSE, GMS-A, CAMDEX. Evaluación clínica y neuropsicológica. Criterios DSM-III-R	
	Boersma et al.	1998	2191	65 +	6,5	Demencia	1	Estudio en dos fases. MMSE. CAMDEX. Criterios DSM-III-R	
India	Shaji et al.	1996	2067	60 +	3,4	Demencia de Alzheimer y vascular	1	Estudio en tres fases. MMSE, CAMDEX. Criterios DSM-III-R y CIE-10	
Inglaterra	Clarke et al.	1986	1203	75 +	4,5	Deterioro cognoscitivo	2	Pautas de valoración de Clifton	
	Copeland et al.	1987	1070	65 +	5,2	Trastorno orgánico, demencia probable	2	GMS/AGECAT	
	Morgan et al.	1987	1042	65 +	3,2	Deterioro cognoscitivo	1	Criterios de Clifton	
O'Connor et al.	1989	2311	75 +	10,5	Demencia	1	CAMDEX		
Islandia	Magnusson y Helgason	1981	2650	74-76	10,5	Demencia senil, vascular y mixta	1	Examen clínico. Entrevista a un informador.	
		1887	80-82	18,8					
Italia	Rocca	1990	778	60 +	6,2	EA, demencia multiinfarto y otras		DSM-III. NINCDS/ADRDA	
			550	65 +	8,4				

Tabla 5.1 Estudios de prevalencia de las demencias por países y años (cont.)

Pais /Región	Autor / es	Año	n	Edad	Prevalencia	Definición de caso	Nivel de Gravedad	Metodología
Japón	Hasegawa et al.	1984	1800	65 +	4,8	Demencia	1	Entrevista semiestructurada. Valoración psiquiátrica con criterios DSM-III.
	Suetsugu et al.	1985	3825	65 +	4,8	Demencia senil	2	Examen clínico
	Shibiyama et al.	1986	3106	65 +	5,8	Demencia	1	Pruebas neuropsicológicas. Examen por neurólogo. Criterios DSM-III y CIE-9.
	Fukunishi et al.	1991	3754	65 +	4,1	Demencia degenerativa primaria, multifarcto y sin especificar.	2	Examen neurológico y psiquiátrico con criterios DSM-III-R
Noruega	Engedal et al.	1988	334	75 +	3,8 6,7	Demencia grave Demencia moderada		MMSE y GMS
	Campbell et al.	1983	541	65 +	7,7	Demencia	2	Historia clínica. examen del estado mental, exploración neurológica y pruebas de laboratorio.
Sudáfrica	Ben-Arie et al.	1983	150	65 +	8,6	Demencia	1	PSE, MMSE
	Akesson	1969	2978	65 +	1,3	Demencia	3	Hª clínicas (Criterios de Roth)
Suecia	Nilsson y Persson	1984	392	70	4,6	Demencia	1	Entrevista psiquiátrica con criterios de CPRS y CIE-9
			302	75	8,3			
			203	79	17,3			
URSS	Fratiglioni et al.	1991	1810	75 +	11,9	EA y demencia multifarcto	1	DSM-III-R y escala de Hachinski.
	Gavrilova	1984	2097	60 +	3,4	Demencia senil, vascular y mixta.	2	Registro de casos.

Nivel de Gravedad: 1 leve a grave; 2 sólo moderado y grave; 3 sólo grave.

Basado en las referencias siguientes : (Henderson, 1986;Jorm et al., 1987;Hofman et al., 1991;Juva et al., 1993;Ott et al., 1995;Henderson, 1996;Shaji et al., 1996;Johnson et al., 1997;Boersma et al., 1998;Cacabelos, 1999;Lobo et al., 2000;Riedel-Heller et al., 2001b)

Tabla 5.2 Estudios de prevalencia de demencias en España

Primer autor	Año	Lugar	n	Edad	Prevalencia %
Bermejo	1988	Madrid	170	65 +	13,5
Lobo	1989	Zaragoza	334	65 +	5,4
Lobo	1989	Zaragoza	1080	65 +	7,4
Pérez	1989	Pamplona	393	65 +	8,9
Bermejo	1989	Madrid	379	65 +	10,0
Coria	1990	Segovia	210	65 +	5,2
López-Pousa	1990	Gerona	244	65 +	13,9
López-Pousa	1990	Gerona	1581	70 +	16,3
Manubens	1991	Pamplona	1127	70 +	14,2
Pi	1992	Tarragona	440	65 +	14,9
García	1994-95	Toledo	3156	65 +	7,6

Figura 5.3 Estimación de la prevalencia de demencia en la población de estudio (n=402) por grupos de edad, corregida para falsos negativos (FN) y teniendo en cuenta la no respuesta en la segunda fase.

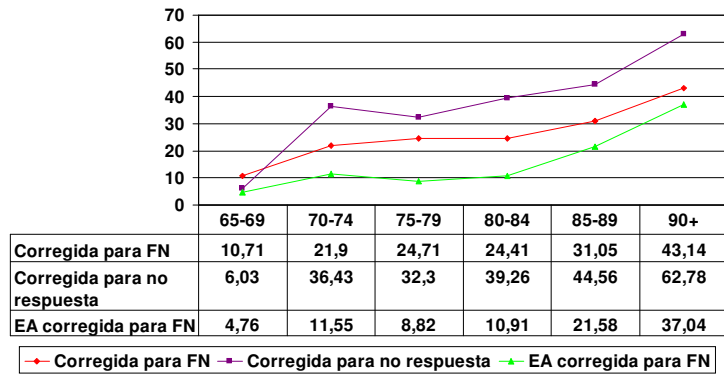


Figura 5.4 Estimación de la prevalencia de demencia y enfermedad de Alzheimer en la población de estudio (n=402) por sexo, corregida para falsos negativos (FN).

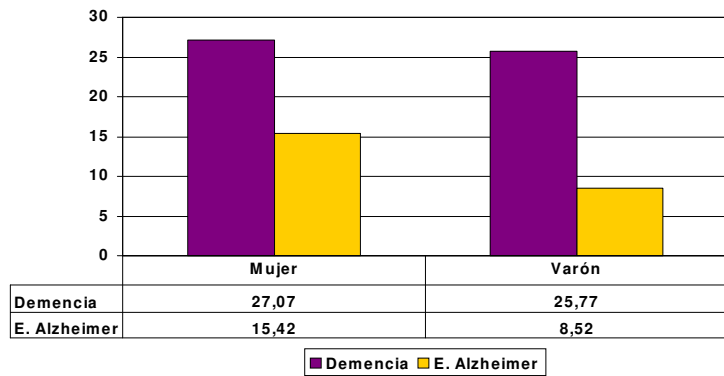


Figura 5.5 Estimación de la prevalencia de demencia en la población de estudio (n=402) por nivel educativo, corregida para falsos negativos (FN) y teniendo en cuenta la no respuesta en la segunda fase.

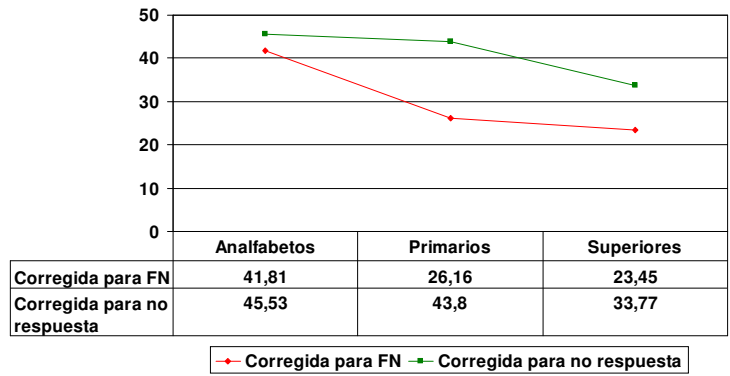


Figura 5.6 Estimación de la prevalencia de demencia y enfermedad de Alzheimer en la población de estudio (n=402) por nivel educativo, corregida para falsos negativos (FN).

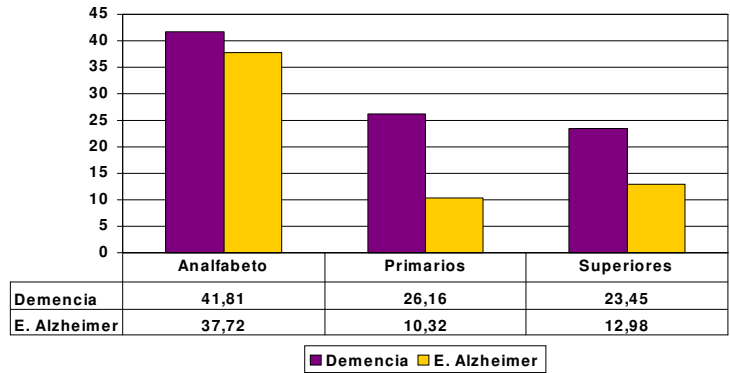


Tabla 5.3 Principales estudios de consistencia interna y fiabilidad test-retest del MMSE

Autores / año	Población / Muestra	n	Edad	Correlaciones
Consistencia interna				
Holzer et al. (1984)	Comunitaria	4917	18-85+	.77
Kay et al. (1985)	Comunitaria	274	70-80+	.68
Foreman (1987)	Pacientes médicos (normal, demencia, delirium)	66	76	.96
Jorm et al. (1988)	Comunitaria	269	70+	.65 (0-8 años de ed.) .54 (>8 años de ed.)
Braekhus et al. (1992)	Pacientes ambulatorios, institucionalizados y hospitalarios	831	81,5	.86
Korner et al. (1996)	Pacientes médicos	20	78,5	.91
Bermejo et al. (1999)	Comunitaria y casos hospitalarios	79	65+	.85 y .87
Fiabilidad Test-Retest				
Folstein et al. (1975)	Pacientes médicos			
	1. Depresión	22	41	.89
	2. Depresión	19	46	.83
	3. Demencia, depresión y esquizofrenia	23	74	.99
Anthony et al. (1982)	Pacientes médicos			
	1. Cognitivamente sanos	58	20-80+	.85
	2. Demencia	12		.90
	3. Delirium	7		.56
Pfeffer et al. (1984)	Demencia / delirium / cognitivamente sanos	23	58-86	.94
Dick et al. (1984)	Pacientes neurológicos	15	50	.95
Thal et al. (1986)	Probable Alzheimer	40	50-90	.84 (1 semana) .79 (3 semanas) .80 (6 semanas)
Bird et al. (1987)	Comunitaria	189	44	.90
Fillenbaum et al. (1988)	Probable Alzheimer	24	54-75	.89
O'Connor et al. (1989)	Cognitivamente sanos	285	75+	.64
	Demencia	196	75+	.83
Kafonek et al. (1989)	Demencia, delirium y depresión	29	65+	.84
Morris et al. (1989)	Control	278	68	.38
	Alzheimer leve	200	72	.74
	Alzheimer moderada	132	72	.79
Tseng et al. (1990)	Cognitivamente sanos	27		.79
van Belle et al. (1990)	Alzheimer	8	60+	.94
	Alzheimer	30	60+	.85
Zaudig et al. (1991)	Cognitivamente sanos	66	77	.97
Jorm et al. (1991)	Demencia / depresión / cognitivamente sanos	57	80	.79

Tabla 5.4.1 Principales estudios de validez predictiva del MMSE en demencias

Estudio	Grupos	n	Edad media/ rango	Puntuación media	Criterio	Resultados
(Anthony <i>et al.</i> , 1982)	Cognitivamente sanos.	74	20-89+	26	DSM-III	S = 87%
	Demencia o delirium	23	20-80+	15		E = 82%
(Folstein <i>et al.</i> , 1985)	Comparación 1				DSM-III	S = 100%
	Cognitivamente sanos.	106	+65	-		E = 62%
	Demencia	32	+65	-		VPP = 44%
						VPN = 100%
(Kay <i>et al.</i> , 1985)	Comparación 2				DSM-III	S = 100%
	Cognitivamente sanos.	90	+65	-		E = 46%
	Demencia	32	+65	-		VPP = 40%
						VPN = 100%
(Davous <i>et al.</i> , 1987)	Comparación 1				DSM-III	S = 69%
	Cognitivamente sanos.	235	70-80+	-		E = 89%
	Demencia	39		-		
(Fisk <i>et al.</i> , 1987)	Comparación 2				DSM-III	S = 100%
	Cognitivamente sanos.	235	70-80+	-		E = 85%
	Demencia	13		-		
(Foreman, 1987)	Comparación 1				NINCDS- ADRDA	S = 93%
	Cognitivamente sanos.	56	70	27		E = 100%
	Demencia	44	74	15		VPP = 100%
						VPN = 95%
(Fisk <i>et al.</i> , 1987)	Comparación 2				DSM-III	S = 93%
	Cognitivamente sanos (T. psiquiátricos)	33	57	26		E = 82%
	Demencia	44	74	15		VPP = 87%
						VPN = 90%
(Fisk <i>et al.</i> , 1987)	EA	113	77	15	DSM-III	S = 89%
(Foreman, 1987)	Cognitivamente sanos.	33	66-85	-	DSM-III	S = 82%
	Demencia	33	66-85	-		E = 80%
(Huff <i>et al.</i> , 1987)					NINCDS- ADRDA	VPP = 80%
						VPN = 82%
(Huff <i>et al.</i> , 1987)	Cognitivamente sanos.	86	63	29	NINCDS- ADRDA	S = 44%
	EA	79	67	22		
(Pfeffer <i>et al.</i> , 1987)	EA	162	+65		DSM-III-R NINCDS- ADRDA	S = 20%
(Kafonek <i>et al.</i> , 1989)	Cognitivamente sanos.	22	77		DSM-III	S = 79%
	Demencia o Delirium	47	77	14		E = 86%
(O'Connor <i>et al.</i> , 1989)					CAMDEX	VPP = 92%
						VPN = 66%
(O'Connor <i>et al.</i> , 1989)	Cognitivamente sanos.	285	+75	20	CAMDEX	S = 86%
	Demencia o Delirium	196	+75	13		E = 92%
(Knopman <i>et al.</i> , 1989)					NINCDS- ADRDA	VPP = 55%
(Knopman <i>et al.</i> , 1989)	Cognitivamente sanos.	55	74	29	NINCDS- ADRDA	S = 54%
	EA	28	74	23		E = 96%
						VPP = 88%
						VPN = 80%

Tabla 5.4.2 Principales estudios de validez predictiva del MMSE en demencias

Estudio	Grupos	n	Edad media/ rango	Puntuación media	Criterio	Resultados
(Reed <i>et al.</i> , 1989)	EA	21	70	20	NINCDS- ADRDA	S = 57%
(Galasko <i>et al.</i> , 1990)	Cognitivamente sanos.	74	70	-		S = 68% E = 100%
	EA	74	71	-		VPP = 100% VPN = 76%
(Black <i>et al.</i> , 1990)	Comparación 1					
	Cognitivamente sanos	80	+70		Evaluación clínica + AGECAT	S = 100% E=66%
	Demencia (definitiva y probable)	31		-		
	Comparación 2					
Cognitivamente sanos	80	+70		Evaluación clínica + AGECAT	S=89% E=70%	
Demencia (definitiva, probable y posible)	47		-			
(Jorm <i>et al.</i> , 1991)	Cognitivamente sanos.	45	63-96	-	DSM-III-R	S = 76% E = 73 %
	Demencia	24	63-96	-	CIE-10	S=64% E=75%
(Murden <i>et al.</i> , 1991)	Cognitivamente sanos.	148	60-99	-	Criterios de investiga- ción	S = 96% E = 81% VPP = 79% VPN = 97%
	Demencia	110		-		
(Clarke <i>et al.</i> , 1991)	Sin demencia	150	75-90+	-	CAMDEX	Moderada/severa: S=100% E=75% Leve/moderada- severa S=89% E=81%
	Demencia (mínima, leve, moderada severa)	265	75-90+	-		
(Feher <i>et al.</i> , 1992)	Sin demencia	31	22-75		DSM-III-R	S=69% E=90%
	Demencia	46	22-75	21,6		
(Kukull <i>et al.</i> , 1994)	Sin demencia	53	66,1 (12,2)		DSM-III-R	S=63% E=96% VPP=96% VPN=63%
	Demencia	80	75,3 (6,6)			
(Monsch <i>et al.</i> , 1995)	Sin demencia	50	55-93	28,1	DSM-III	S= 59%
	EA	70	52-91	21,4	NINCDS- ADRDA	E= 100%
(Wind <i>et al.</i> , 1997)	Sin demencia	419	77,5 (4,9)	26,3	GMS- AGECAT	S=69,4% E=89,2 VPP=91,9% VPN=62,5%
	Demencia	114	79,5 (3,7)	16,5		
(Flicker <i>et al.</i> , 1997)	Clínica de memoria					
	Sin demencia (sanos y ttnos. psiquiátricos).	83	44-93		DSM-III-R	S=100% E=64,7%
	Demencia	216		-		
	Equipo geriátrico					
Sin demencia (sanos y ttnos. psiquiátricos).	46	53-96		DSM-III-R	S=84,9% E=60,8%	
Demencia	30					
(Heun <i>et al.</i> , 1998)	Sin demencia	250	60-99	27,9	DSM-III-R	S=84% E=99%
	Demencia	37	69-99	19,4		
(Borson <i>et al.</i> , 2000)	Sin demencia	120	69 (9)	27,5	CERAD, DSM-IV, NINCDS- ADRDA	S=91% E=92%
	Demencia (EA, vascular y otras)	129	77,9 (9,1)	14,1		
(Ostrosky-Solis <i>et al.</i> , 2000)	Sin demencia	40	73,1 (6,99)	25,37	DSM-IV	S = 80% E= 77,5%
	Demencia	40	74,15 (8,17)	18,33		

Tabla 5.5 Algunos estudios de validez predictiva del MMSE en pacientes con trastornos neurológicos y psiquiátricos

Estudio	Grupos	n	Edad media/rango	Puntuación media	Criterio	Resultados
Dick et al. (1984)	Cognitivamente sanos. Deterioro neurológico y cognitivo	93 50	49 54		Evaluación clínica	S = 76% E = 96% VPP = 90% VPN = 88%
Schwamm et al. (1987)	Lesiones SNC	30	54	22	Evaluación clínica	S = 52%
Chandler y Gerndt (1988)	T. psiquiátricos sin deterioro o depresión T. psiquiátricos con deterioro	102 12	53	28 24	DSM-III y NINCDS-ADRDA	S = 33% E = 91% VPP = 31% VPN = 92%
Faustmen et al. (1990)	T. psiquiátricos sin deterioro T. psiquiátricos con deterioro	76 14	29 27		Batería Luria-Nebraska	S= 21% E=96% VPP= 50% VPN=87%

Figura 5.7 Diagrama de dispersión de las puntuaciones del MEC-35 en relación con la edad en los ancianos de 70 o más años sin demencia ni trastornos psiquiátricos (n = 81)

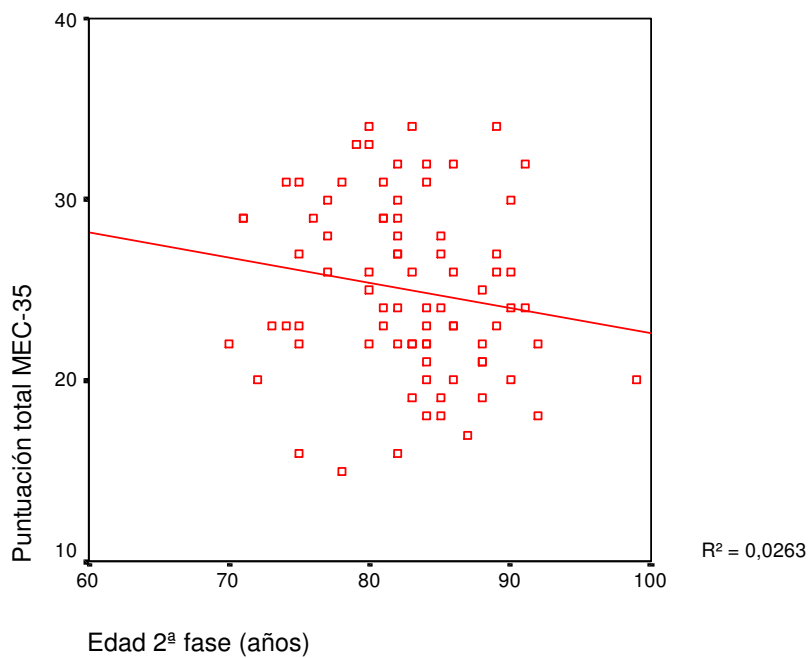
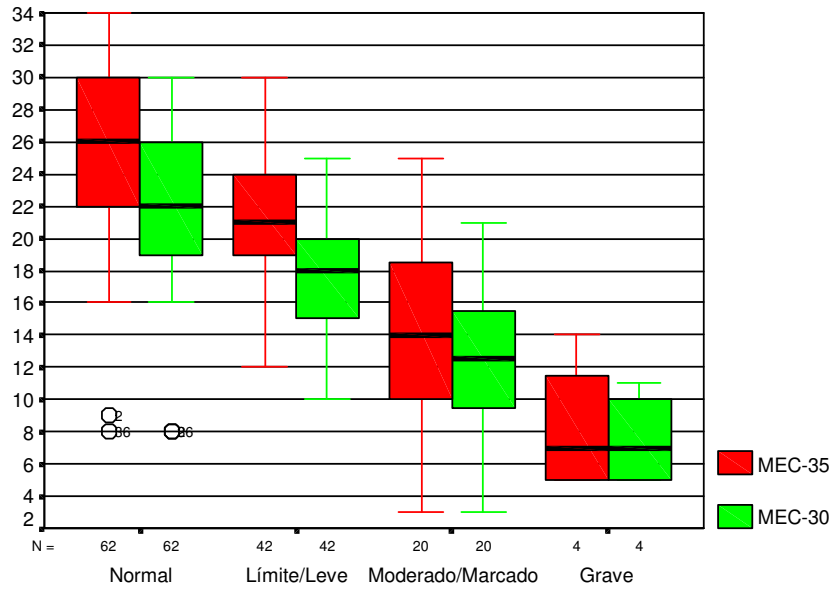


Tabla 5.6 Medidas de centralización y dispersión del MEC-35 y MEC-30 excluyendo los ancianos con trastornos psiquiátricos (n = 128), en función de los distintos grupos de gravedad según el ICG

	ICG 1	ICG 2-3	ICG 4-5	ICG 6-7
MEC-35				
n	62	42	20	4
Media	25,5	20,67	14,35	8,25
Mediana	26	21	14	7
Moda	22	19	14	5
Mínimo	8	12	3	5
Máximo	34	30	25	14
Percentiles				
25	22	18,75	10	5
50	26	21	14,	7
75	30	24	18,75	12,75
MEC-30				
n	62	42	20	4
Media	22,1	18,19	12,2	7,5
Mediana	22	18	12,5	7
Moda	21	15	10	5
Mínimo	8	10	3	5
Máximo	30	25	21	11
Percentiles				
25	19	15	9,25	5
50	22	18	12,5	7
75	26	20,25	15,75	10,5

Figura 5.8 Gráfico de cajas que representa la distribución de las puntuaciones del MEC-35 y MEC-30 en los ancianos sin trastornos psiquiátricos (mediana, rango intercuartil, valores extremos y valores atípicos) según los niveles de gravedad de la demencia (impresión clínica global agrupada en 4 categorías) (n = 128)



Impresión clínica global

Tabla 5.7.1 Estudios de análisis factorial exploratorio del Mini-Mental State Examination

Autor / año	n	Población*	Nº de ítems analizados	Autovalores > 1	Carga de los ítems analizados				
					Factor 1	Factor 2	Factor 3	Factor 4	Factor 5
Fillebaum et al. (1987)	36	Pacientes con EA	7	2	Concentración Lenguaje Praxis	Orientación Recuerdo de objetos			
Zilmer et al. (1990)	110	Residencia de ancianos (MMSE junto con la escala OMC de Katzman)	11	2	Orientación Atención/ Recuerdo de objetos Copia de dibujo Escritura	Registro de objetos Orden tres pasos Nominación Lectura			
Trinklenberg et al. (1990)	63	Pacientes con EA (Realizan un análisis transversal y longitudinal, se presenta el primero)	11	2	Orientación espacial Registro de objetos Nominación Orden tres pasos Lectura Escritura	Orientación temporal Serie de 7 Recuerdo de objetos Copia de dibujo			
Giordani et al. (1990)	51	Pacientes con EA (MMSE junto con otros tests neuropsicológicos)	6 subsecciones del MMSE y el ítem de copia	3	Recuerdo Orientación	Copia de dibujo	Registro Lenguaje		
Braekhus et al. (1992)	850	Pacientes hospitalarios y participantes en ensayos clínicos	14 (dicotomizan las variables policotómicas)	2	Año, mes, estación, fecha, día Condado, dirección, código postal Recuerdo de objetos Recuerdo de objetos	Condado, dirección, código postal Recuerdo de objetos Deletreo "mundo" Repetición Orden tres pasos Escritura Copia			
Commenges et al. (1992)	2727	Muestra comunitaria de ancianos	30	7	Orientación Recuerdo de objetos	Serie de 7	Orden tres pasos		

Tabla 5.7.2 Estudios de análisis factorial exploratorio del Mini-Mental State Examination

Autor / año	n	Población*	Nº de ítems analizados	Autovalores > 1	Carga de los ítems analizados				
					Factor 1	Factor 2	Factor 3	Factor 4	Factor 5
Abraham et al (1994)	892	Residencia de ancianos	11	3	Orientación Registro de objetos Serie de 7 Recuerdo de objetos Nominación Repetición Lectura	Escritura Orden tres pasos Copia de dibujo			
Abraham et al (1994)	892	Residencia de ancianos	11	3	Orden tres pasos Escritura Copia de dibujo	Orientación Recuerdo de objetos	Registro Serie de 7	Nominación Repetición Lectura	
Hill y Backman (1995)	251	Población sana de 75 o más años con MMSE>=24	7 (dicotomizan los ítems polictómicos)	3	Serie de 7 Recuerdo de objetos	Orientación Copia de dibujo	Escritura Orden tres pasos		
Magni et al. (1996)	101	Pacientes con EA y DMI	19	5	Día, mes año, fecha Planta Lectura Escritura Serie de 7 Copia de diseño	País Lectura Escritura Serie de 7 Copia de diseño	(sólo incluyen ítems con cargas mayores de 0,5)		
Jones y Gallo (2000)	8556	Muestra comunitaria de ancianos	31	7	Serie de 7	Orden tres pasos Lectura Escritura Copia de diseño Nominación	Orientación	Recuerdo de objetos	Registro
Roselli et al. (2000)	1506	Muestra comunitaria de 50 o más años.	19	4	Orientación Serie de 7 Lectura Escritura Copia de dibujo Orden de tres pasos Recuerdo de objetos	Día Nominación Registro de objetos	Nominación Recuerdo de objetos Orden de tres pasos Registro de objetos	Recuerdo de objetos Repetición	(incluyendo sólo ítems con cargas mayores de 0,30)**

* EA: enfermedad de Alzheimer; DMI: demencia multinfarto

** Los autores no proponen una estructura factorial clara ni el punto de corte para establecer la carga de los ítems. Algunos de los estudios encuentran que los mismos ítems cargan sobre diferentes factores (factorialmente complejos)

Figura 5.9 Comparación de las curvas ROC y áreas bajo la curva (ABC) del MEC-30 y MMSE (n = 74)

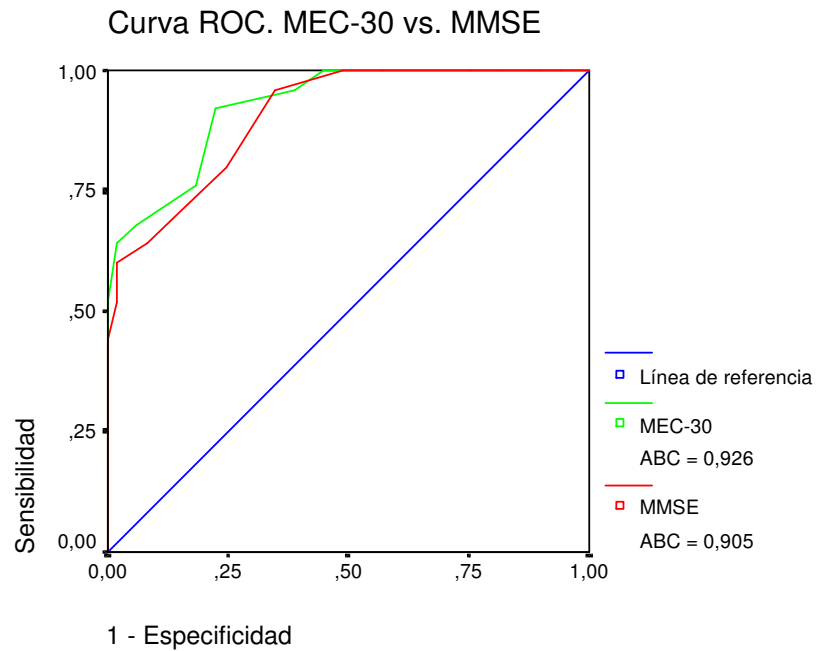


Figura 5.10 Comparación de las curvas ROC y áreas bajo la curva (ABC) del MEC-35 y MMSE (n = 74)

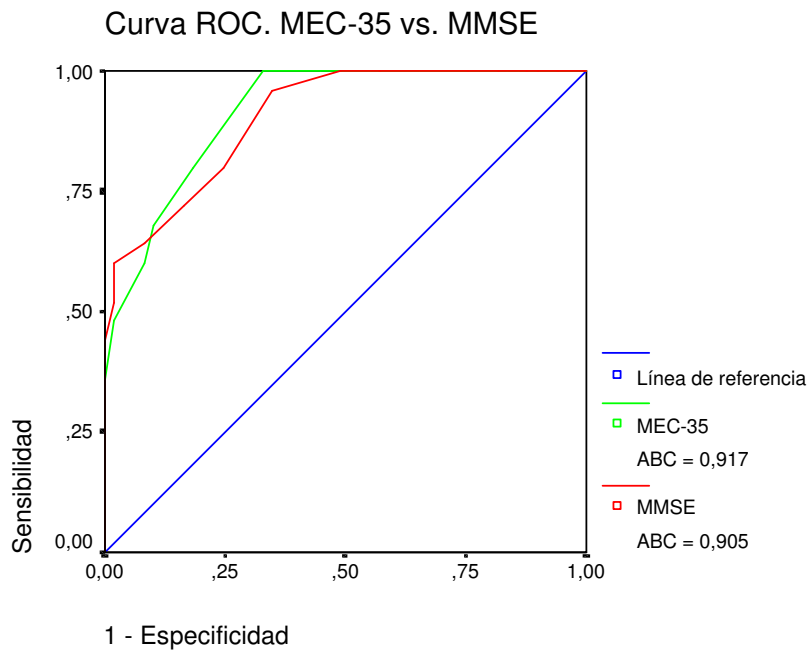


Figura 5.11 Número de artículos referenciados en Medline acerca del MMSE desde su creación por decenios

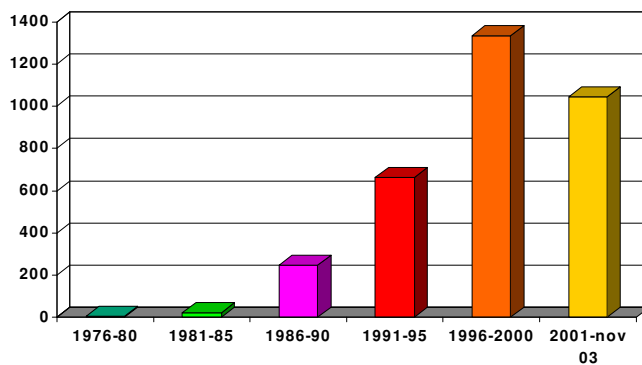


Tabla 5.8 Propiedades de diferentes instrumentos de detección de la demencia en estudios clasificados por tipos o niveles de evidencia

Autor / año	Instrumento	Población (n)	Sensibilidad/especificidad	VPP	VPN	Tipo de evidencia*
Ganguli et al. (1993)	MMSE / estudio poblacional	1367; > 65 años	49 / 92 (percentil 10)	77 (percentil 10)	82 (percentil 10)	I
Kukull et al. (1994)	MMSE / Puntuaciones estándar	150; en clínica de memoria	63 / 96	96	63	I
Wilder et al. (1995)	MMSE / Puntuaciones ajustadas	795; < 65 años	90 / 44			II
Tangalos et al. (1996)	MMSE / corrección para edad y educación	3515; población comunitaria	82 / 99	91	96	II
Fillenbaum et al. (1994)	MMSE / Análisis de subítems	621 con EA / 412 controles				III
Magni et al. (1995)	MMSE / corrección para edad y educación	100 con EA / 749 controles				III
Fontoulakis et al. (1998)	MMSE / Puntuaciones estándar	277	100 / 57			III
Heun et al. (1998)	MMSE / Puntuaciones estándar	287	92 / 96			III
Kokmen et al. (1991)	Short Test of Mental Status	288; 110 con demencia	86 / 88			III
Solomon et al. (1998)	7 Minute Screen	60 con EA / 60 controles	92 / 96	54-95	99	III
Buschke et al. (1999)	Memory Impairment Screen	483; 50 con demencia	87 / 96	54-85 en el caso de la EA		I
Cahn et al. (1996)	Test del Reloj	199 (posible deterioro) / 203 controles	83 / 72			I
Bourke et al. (1995)	Test del Reloj	77; referidos a una clínica de memoria				III
Lam et al. (1998)	Test del Reloj	106; 53 con demencia	83 / 79	98		II
Wilder et al. (1995)	Batería neuropsicológica	795; mayores de 65 años	90 / 44-62			II
Cahn et al. (1995)	Batería neuropsicológica	199 (posible deterioro) / 203 controles	82 / 98			II
Swearer et al. (1998)	Batería neuropsicológica	87 / 53 controles	80 / 90			II
Monsch et al. (1995)	Escala de Mattis	359; 254 con EA	98 / 97			II
Fisk et al. (1995)	Halifax Mental Status Scale	361; 16 con EA	88 / 86			III
Loewenstein (1995)	Fuld Object Memory Test	138 con EA / 53 controles	95 / 98			III
Fuh et al. (1995)	IQCODE	399; 61 con demencia	89 / 88	45	99	I
Juva et al. (1995)	CDR	656	92 / 94	73	99	III
Lam et al. (1997)	Escala de Blessed	106 / 53	91 / 98			II

*Tipo de evidencia: I estudios bien diseñados, aleatorizados, ensayos clínicos controlados, incluidos meta-análisis de los mismos; II estudios observacionales bien diseñados (p.ej. estudios de casos y controles o cohortes); III opiniones de expertos, series de casos, estudio de un caso y estudios con controles históricos.

Tabla 5.9 Estudios que evalúan la historia de depresión como factor de riesgo de demencia o Enfermedad de Alzheimer (Jorm, 2001)

Estudios de casos y controles			
Estudio	Diagnóstico*	Odds Ratio (IC 95%)	
EURODEM (1991)	EA	1,82 (1,16-2,86)	
Speck et al. (1995)	EA	1,8 (0,9-3,5)	
Cooper/Holmes (1998)	D	2,31 (1,16-4,62)	
Wetherell et al. (1999)	EA	4 (0,64-25,16)	
Agbayewa (1986)	EA	2,77 (0,61-12,54)	
Steffens et al. (1997)	EA	2,08 (1,22-3,52)	
Zalsman et al. (2000)	D	1,94 (0,98 -3,84)	
<i>Riesgo relativo estimado (Jorm, 2001) 2,01 (1,16-3,50)</i>			
Estudios prospectivos			
Estudio	Diagnóstico*	Seguimiento (años)	Riesgo relativo (IC 95%)
Buntinx et al. (1996)	D	1-10	2,38 (1,08-5,06)
Devanand et al.(1996)	D	1-5	2,05 (1,16-3,62)
Henderson et al. (1997)	D	3,6	0 (0-5,5)
Chen et al. (1999)	EA	4	1,28(0,51-3,20)
Palsson et al.1999)	D	3	1,5 (0,8-2,9)
Geerlings et al. (2000)	EA	3,2	2,21 (1,09-4,48)
<i>Riesgo relativo estimado (Jorm, 2001) 1,87 (1,09-3,20)</i>			

*D: demencia; EA: Enfermedad de Alzheimer

Figura 5.12 Comparación del grupo sin evaluación clínica (n = 208) y la muestra evaluada en la segunda fase (n = 194), según porcentajes por grupos de edad

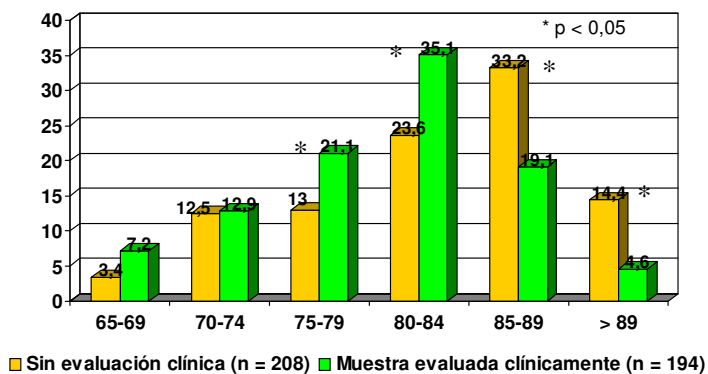
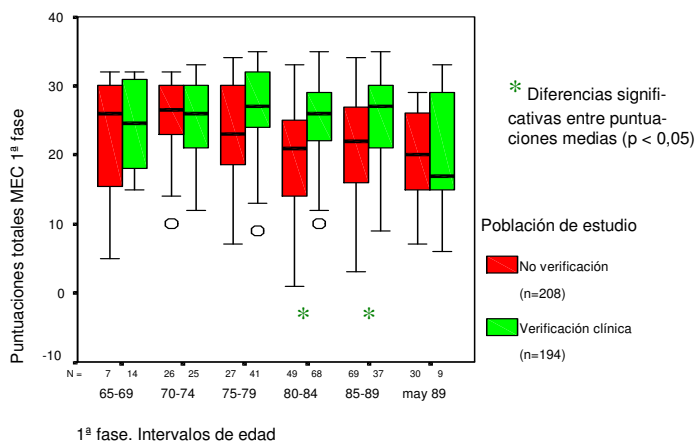


Figura 5.13 Comparación de las puntuaciones del MEC de la primera fase en el grupo sin evaluación clínica (n = 208) y la muestra definitivamente evaluada (n = 194).



En los gráficos de cajas se representan la mediana, el recorrido intercuartílico (p25-p75), los valores máximos y mínimos y los casos outlier.

Figura 5.14 Comparación del grupo sin evaluación clínica (n = 208) y la muestra evaluada en la segunda fase (n = 194), según sexo

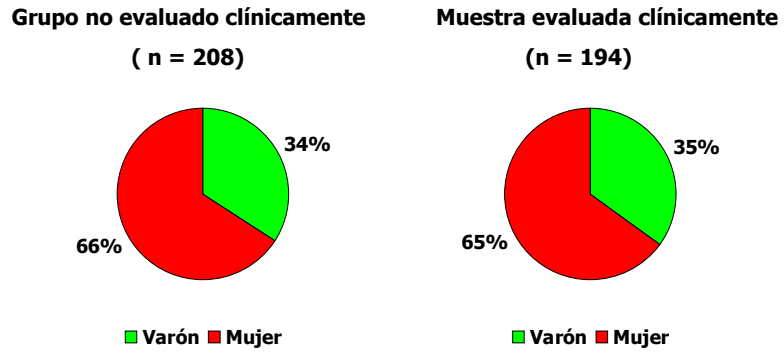


Figura 5.15 Comparación del grupo sin evaluación clínica (n = 208) y la muestra evaluada en la segunda fase (n = 194), según el nivel educativo.

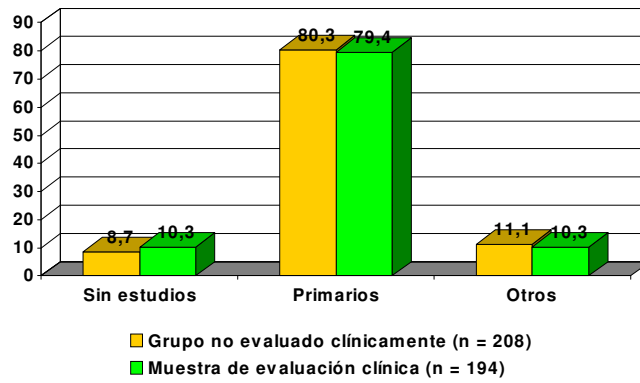
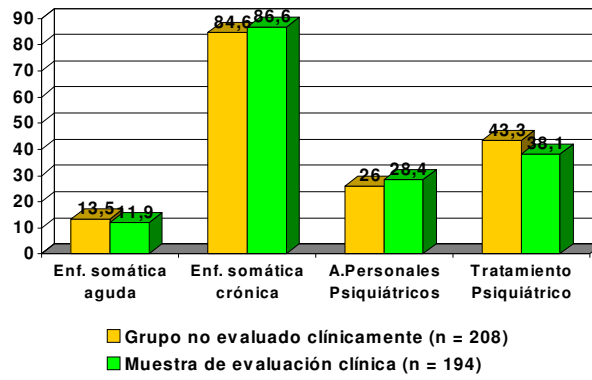


Figura 5.16 Comparación del grupo sin evaluación clínica (n = 208) y la muestra evaluada en la segunda fase (n = 194), según las variables clínicas recogidas en el protocolo de la primera fase.



CAPÍTULO 6

6 CONCLUSIONES

En función del estado actual de los conocimientos acerca de la demencia y del deterioro cognoscitivo en el anciano institucionalizado, en este caso en la provincia de Zamora, de los objetivos e hipótesis planteados, de la población evaluada, de los materiales y métodos empleados, y una vez desarrollados, analizados y discutidos con la bibliografía consultada, se llegó a las siguientes conclusiones:

PRIMERA:

1. La prevalencia estimada de demencia es muy superior a la establecida en la población general a partir de los 65 años en nuestro medio, del 5% al 9%, y varía en función del análisis de las pérdidas poblacionales durante el tiempo del estudio y de la corrección de los falsos negativos de la prueba de cribado. La prevalencia de demencia sin ajustar es del 22,89% y del 27,12% cuando se corrige en función de los falsos negativos de la prueba de cribado, con un intervalo de confianza entre el 23,17% y 31,06%. La prevalencia corregida para la ausencia de respuesta en la segunda fase es del 37,47%. Se calcularon también las prevalencias en función de otros estimadores propuestos para los estudios en dos fases con resultados prácticamente intermedios.

No se ha encontrado en la bibliografía española consultada en las bases de datos utilizadas, estudios de prevalencia de demencias en ancianos institucionalizados. En el estudio ENERA, que no ha sido publicado, la prevalencia global de demencia se situó entre el 25-30%.

Aunque se analizan estudios internacionales, que presentan en conjunto cifras más altas, no se considera adecuada su comparación por las diferencias socioasistenciales y culturales.

2. La prevalencia estimada de demencia de Alzheimer, con corrección para falsos negativos en la prueba de cribado, fue del 12,96%, con un intervalo de confianza del 95% entre el 9,57 y el 16,34%.

3. La demencia de Alzheimer es el tipo clínico más frecuente, con el 48,6% de los casos, y las demencias vasculares son la segunda causa, con el 21,4% de los casos. Las demencias mixtas representaron el 17,1% y las demencias secundarias el 12,9%, entre las que se encontraron cinco casos secundarios a Enfermedad de Parkinson y dos casos asociados con serología luética positiva.

SEGUNDA

1. Las prevalencias de demencia y Enfermedad de Alzheimer no siguen un crecimiento exponencial en función de la edad, como ocurre en población general, al no ser representativa la población institucionalizada de la distribución de las diferentes etapas

etarias, aparte de otros probables diferenciales, aunque sí se incrementan en función de la edad, sobre todo en el caso de la Enfermedad de Alzheimer. En esta última, la edad se asociaba en los análisis univariados y modelos multivariantes, con una mayor probabilidad de presentar la enfermedad.

2. La prevalencia de demencia, y sobre todo de Enfermedad de Alzheimer, es superior en mujeres, al igual que en algunos de los estudios revisados, quizás por su mayor longevidad, entre otros factores, aunque sin alcanzar las diferencias un rango de significación estadística.

3. La prevalencia de demencia, y sobre todo de Enfermedad de Alzheimer, es superior en el estrato de menor nivel educativo. Los ancianos analfabetos presentaban una prevalencia tres veces mayor de Enfermedad de Alzheimer en relación a los que tenían estudios primarios o superiores. No obstante, la población de estudio presentaba en general un bajo nivel educativo, con una proporción de sujetos con estudios superiores insuficiente, que no permitió realizar algunos de los análisis inferenciales. Otros muchos estudios ponen de relieve la asociación entre Enfermedad de Alzheimer y un bajo nivel educativo.

Ni la presencia de enfermedades somáticas agudas, crónicas y sus principales subtipos, glucemias en rango diabético, problemas hematológicos en el hemograma o tiroideos en función de las cifras de TSH, se asociaron con la presencia de demencia o Enfermedad de Alzheimer.

4. La demencia y la Enfermedad de Alzheimer se asocian con un peor estado nutricional, evaluado a través de las cifras de proteínas y albúmina sérica, siendo este último marcador, según los estudios revisados, el mejor predictor bioquímico del estado nutricional del anciano. En concreto, la presencia de hipoalbuminemia supone una posibilidad 2,86 y 3,61 veces mayor de demencia y de Enfermedad de Alzheimer, respectivamente, independientemente de la edad y el sexo que se comportan como factores de confusión, a diferencia del resto de variables analizadas.

5. La presencia de cifras de vitamina B₁₂ por debajo de 179 pg/ml, cifra que refleja una verdadera deficiencia tisular según los estudios revisados, se asocia significativamente con una probabilidad 7,13 veces mayor de presentar una Enfermedad de Alzheimer, independientemente de la edad y la presencia de cifras bajas de albúmina sérica, que se comportan como factores de confusión. También la presencia de cifras de vitamina B₁₂ por debajo de 179 pg/ml o niveles bajos de ácido fólico, por debajo de 3,1 ng/ml se asocia significativamente con una probabilidad 3,3 veces mayor de demencia en general, independientemente de los mismos factores de confusión.

TERCERA:

1. La consistencia interna del Mini-Examen Cognoscitivo en sus dos versiones, de 13 y 11 ítems (MEC-35 y MEC-30, respectivamente), valorada a través del coeficiente α de Cronbach, es buena y con valores similares de 0,78 para el primero en ambas fases, y de 0,75 y 0,74 para el segundo, en la primera y segunda fase, respectivamente.

2. La fiabilidad test-retest del MEC-35 y MEC-30 a los 15 meses, en los pacientes sin demencia ni trastornos psiquiátricos evaluados en la segunda fase es moderada con valores similares y significativos del coeficiente de correlación intraclass, de 0,59 y 0,56, respectivamente. En este grupo de ancianos se objetivó una reducción significativa de las puntuaciones a los 15 meses, de 2,4 y 2,23 puntos, probablemente en relación con las características sociodemográficas y clínicas de esta población anciana institucionalizada, aunque también debido a los diferentes evaluadores

utilizados en la primera fase y a la falta de criterios explícitos estandarizados de puntuación del test.

3. La fiabilidad interobservador del MEC-35, con un intervalo de 24 horas, mostró un coeficiente de correlación excelente, de 0,92, pero el coeficiente de correlación intraclase fue menor, con un valor de 0,78, mostrando sólo una buena concordancia entre los dos observadores. Uno de los evaluadores obtuvo sistemáticamente puntuaciones más altas que el otro, debido a la falta de criterios estandarizados de administración y puntuación. Seis de los ítems mostraron una alta o muy alta fiabilidad interobservador: nominación, cálculo, memoria de fijación, orientación temporal, dígitos y repetición de la frase. Los ítems de escritura, dibujo, orientación en espacio, orden de tres pasos, memoria de evocación y semejanzas, presentaron una buena fiabilidad interobservador. El ítem de lectura mostró una baja fiabilidad, con resultados no significativos.

4. Tanto el MEC-35 como el MEC-30 muestran un buen rendimiento diagnóstico en esta población, con valores del área bajo la curva ROC significativos, de 0,84 en ambos casos.

Los valores predictivos del MEC-35, se ven influenciados por el nivel educativo, el sexo y la presencia de trastornos psiquiátricos. Con el punto de corte tradicional de 23/24, un anciano analfabeto tiene 2,8 veces mayor probabilidad de ser un falso positivo que uno con estudios primarios, y 34,3 veces más que otro con estudios superiores. El hecho de ser mujer incrementa 3,3 veces la probabilidad de obtener un resultado falso positivo. La presencia de sintomatología depresiva moderada en la escala GDS para la depresión incrementa esta posibilidad 1,3 veces, y la sintomatología severa 3,5 veces. Así una mujer analfabeta con sintomatología depresiva severa en la GDS tiene una posibilidad cerca de 400 veces mayor de ser un falso positivo con este punto de corte que un varón con estudios superiores y sin depresión psicométrica.

El rendimiento diagnóstico del MEC-35 y MEC-30 mejoró notablemente excluyendo los sujetos analfabetos y que presentaban trastornos psiquiátricos, con valores del área bajo la curva ROC de 0,91 y 0,92, respectivamente.

En el caso de utilizar el MEC-35 como prueba de cribado en esta población de bajo nivel educativo el mejor punto de corte global es el de 21/22, con una sensibilidad del 90%, una especificidad del 67,7%, un valor predictivo de resultado positivo del 61,2% y de resultado negativo del 92,3%, y un 24,2% de mal clasificados.

Con el MEC-30, el mejor punto de corte global es el de 18/19, con una sensibilidad del 87,1%, una especificidad del 66,1%, un valor predictivo positivo del 59,2% y negativo del 90,1%, con un 26,2% de mal clasificados.

Si se excluyen los sujetos analfabetos y los que presentan trastornos psiquiátricos, mejora sustancialmente la especificidad de ambas versiones y el porcentaje de sujetos mal clasificados.

Otros muchos estudios, tanto a nivel internacional como en nuestro país, ponen de relieve la influencia del nivel educativo en las puntuaciones del test. También en otros casos se comprueba que las mujeres tienen menores puntuaciones.

En este estudio la edad no influyó el valor predictivo del MEC. De hecho esta variable influyó muy poco las puntuaciones del test, siendo responsable sólo del 2,6% de la varianza de las puntuaciones en los casos sin demencia. Este hecho es

también observado en otros estudios realizados con el Mini-Mental State Examination. Otras variables tales como la presencia de enfermedades somáticas agudas y crónicas y sus subtipos – incluyendo problemas oftalmológicos y otorrinolaringológicos – tratamientos somáticos y sus subtipos, tratamientos psicofarmacológicos, número de fármacos, presencia de alteraciones analíticas o estado funcional no se asociaron con la presencia de falsos positivos.

5. La validez concurrente del MEC-35 y MEC-30 con la escala de demencia de Blessed fue moderada al asemejarse más ésta a una escala de evaluación funcional, con coeficientes de correlación significativos de -0,55 y -0,57, respectivamente. La correlación con el CAMCOG fue buena, con coeficientes significativos de 0,77 y 0,76, respectivamente, y que apenas se modificaron eliminando en el CAMCOG los ítems comunes.

6. La validez convergente del MEC-35 y MEC-30 fue buena, en su comparación con la Impresión Clínica Global (ICG) y las escalas de valoración funcional. La correlación con el ICG mostró valores moderados, de -0,59 y -0,60, respectivamente, sin apenas variación en los diferentes grupos de edad y sexo aunque sí respecto al nivel educativo, con malos resultados en analfabetos.

Las correlaciones con el Índice de Barthel fueron de 0,47 y 0,48, con resultados mejores en el caso del Índice de Lawton, con coeficientes de 0,52 y 0,53, al igual que en otros estudios a nivel internacional. No se objetivaron diferencias entre sexos pero sí respecto a la edad – con mejores resultados al incrementarse la edad – y al nivel educativo, con menores correlaciones en los ancianos con menor nivel educativo, por la influencia de éste en el MEC.

7. Ambas versiones del MEC mostraron una buena validez discriminante siendo capaces de diferenciar entre pacientes con demencia y sujetos normales o con el diagnóstico clínico de depresión. Los ancianos con trastornos psiquiátricos no afectivos, principalmente retrasos mentales, obtuvieron puntuaciones medias ligeramente inferiores a los sujetos con demencia.

8. La estructura factorial de las dos versiones del MEC, al igual que la del Mini-Mental State Examination (MMSE), no es completamente estable y varía en función de los grupos de población analizados y métodos utilizados. Básicamente el test es unidimensional con cargas positivas de la mayoría de los ítems en el primer factor, y con una varianza de éste en la solución no rotada casi del triple de la del segundo.

Los dos ítems añadidos en el MEC-35 muestran la pertinencia de su inclusión en el análisis factorial, junto con el resto.

La mejor solución de las ensayadas en el caso del MEC-35, es la de cinco factores, que explican el 63% de la varianza, con un primer factor denominado lenguaje y concentración que explica el 18,5% de la varianza, un segundo factor denominado orientación con el 14,4% de la varianza, el tercer factor denominado atención explica el 12,1% de la varianza, el cuarto, que explica el 9,8% de la varianza fue denominado como memoria, y el quinto, con el 8,2% de la varianza, denominado praxis.

La estructura factorial del MEC-30 mostró ligeras variaciones. El modelo de cinco factores explicó el 68,5% de la varianza, con un primer factor de orientación y concentración, que explica el 21,42% de la varianza; el segundo, denominado lenguaje y componente psicomotor explica el 13,65%; el tercero, denominado atención, explica el 12,82%; el cuarto, denominado memoria y praxis ideomotora explica el 10,46%; y el quinto denominado lenguaje-repetición, explica el 10,20%.

No se ha encontrado en la bibliografía ningún estudio acerca de la estructura factorial del MEC. En los estudios a nivel internacional, la metodología y las soluciones factoriales con el MMSE son diversas y no coincidentes. Sin embargo, en otros trabajos, al igual que en el nuestro los ítems de lectura, escritura y dibujo tienden a agruparse en el mismo factor. Otro tanto ocurre con los ítems de orientación en tiempo y espacio, así como con los ítems de nominación y memoria de fijación.

9. El análisis de los ítems individuales del MEC mostró, al igual que en otros estudios, que la mayoría de los errores se agrupaban en los ítems de memoria de evocación y en el de copia del dibujo. Los ítems de orientación, cálculo, dígitos y escritura presentaron una dificultad media-alta. Los ítems de memoria de fijación, nominación y repetición de la frase apenas mostraron errores y fueron contestados correctamente por el 90% de los ancianos con demencia aproximadamente. Los ítems de semejanzas, orden de tres pasos y lectura, mostraron una dificultad media-baja, aunque con mayor valor discriminativo en los pacientes con demencia.

Todos los ítems mostraron una correlación significativa con la puntuación total, aunque fue muy inferior en los tres ítems con menor dificultad y el de la orden de tres pasos. Los ítems con mejor índice de discriminación fueron los de orientación y cálculo, quizás por su mayor carga en la puntuación total de la prueba.

Todos los ítems excepto los de nominación y repetición de la frase, mostraron puntuaciones medias significativamente peores en los pacientes con demencia. Los valores predictivos de estos ítems, junto con el de memoria de fijación y sus áreas bajo la curva ROC mostraron su escasa utilidad diagnóstica. Este hecho es observado en otro estudio realizado con el MEC.

Los mejores valores predictivos fueron los de los ítems de orientación y cálculo. Los ítems añadidos en el MEC-35 mostraron valores aceptables, y comparables al resto.

Los ítems de menor dificultad y utilidad diagnóstica no mostraron diferencias en función de los grupos de edad, sexo y nivel educativo. El resto de ítems, excepto el de la orden de tres pasos y memoria de evocación están influenciados por el nivel educativo. Las mujeres presentaron un peor funcionamiento en los ítems de orientación espacial, cálculo y memoria de evocación. La edad influyó únicamente en los ítems de dibujo y memoria de evocación, con disminución progresiva de las puntuaciones medias a partir de los 70 años.

10. El MEC-30 y el MMSE son prácticamente equivalentes, aunque el segundo es algo más exigente, con puntuaciones medias menores y tendencia a clasificar un mayor porcentaje de deterioro cognoscitivo con el mismo punto de corte de 23/24. Esta tendencia se acrecienta en el caso del MEC-35 lo que sugiere que el punto de corte no debe ser el mismo, como muestra también algún estudio más.

La concordancia global entre el MEC en sus dos versiones y el MMSE es excelente, con coeficientes de correlación intraclase de 0,93 en ambos casos.

La validez predictiva de las tres versiones es similar con áreas bajo la curva ROC algo mejores en el caso del MEC-30, pero sin diferencias significativas.

Analizando la concordancia de los diferentes puntos de corte, los mejores resultados en el caso del MEC-35 y el MMSE, se obtienen cuando se utilizan valores de corte para el primero 3-4 puntos por encima.

El MEC-30 y el MMSE son más semejantes con buenas concordancias en los mismos puntos de corte, pero con mejores resultados utilizando un punto más en el MEC-30.

CUARTA

1. Analizadas conjuntamente, la presencia de una demencia vascular o mixta se asocian con una mayor frecuencia de sintomatología depresiva en la GDS independientemente del sexo y el nivel educativo que se comportan como factores de confusión. Un anciano con demencia vascular o mixta tiene 2,61 veces mayor probabilidad de presentar sintomatología moderada o severa en la GDS, y 3,41 veces más de sintomatología severa.

2. Ni la demencia en general, ni la Enfermedad de Alzheimer se asocian con una mayor probabilidad de presentar sintomatología depresiva en la GDS.

3. La prevalencia de trastornos depresivos en los pacientes con Enfermedad de Alzheimer es del 14,7%, mientras que en los casos de demencias vasculares es del 33%, y mixtas otro tanto. En los pacientes con enfermedad de Parkinson la prevalencia de depresión clínica es del 40%. Estas cifras son similares a las de otros estudios revisados, realizados en nuestro país en población general.

4. En este estudio la presencia de sintomatología depresiva no se asocia con un mayor riesgo de deterioro cognoscitivo a los 15 meses

QUINTA

1. La presencia de deterioro cognoscitivo en el MEC-30 con el punto de corte de 23/24 se asocia con una probabilidad 1,92 veces mayor de morir a los 15 meses, independientemente de la edad y el sexo que se comportan como factores de confusión. En concreto los varones tienen 1,7 mayor probabilidad de morir en ese período y los ancianos con edad superior a la mediana de 82 años, 2,13 veces mayor probabilidad.

Otras variables como el nivel educativo, el padecimiento de una enfermedad somática aguda o crónica y la presencia de sintomatología depresiva en la GDS, no se comportan como factores de confusión, aunque en el último caso sí se asocia con la mortalidad.

BIBLIOGRAFÍA

1. **Aarsland, D., Tandberg, E., Larsen, J. P., et al (1996)** Frequency of dementia in Parkinson disease. *Arch Neurol*, **53**, 538-42.
2. **Abellán, A. (2002)**. Longevidad y estado de salud. En: Envejecer en España. II Asamblea Mundial sobre el Envejecimiento. IMSERSO, Madrid:pp.27-33.
3. **Abraham, I. L., Manning, C. A., Snustad, D. G., et al (1994)** Cognitive screening of nursing home residents: factor structures of the Mini-Mental State Examination. *J Am Geriatr Soc*, **42**, 750-6.
4. **Adolfsson, R., Gottfries, C. G., Nystrom, L., et al (1981)** Prevalence of dementia disorders in institutionalized Swedish old people. The work load imposed by caring for these patients. *Acta Psychiatr Scand*, **63**, 225-44.
5. **Agüero-Torres, H., Thomas, V. S., Winblad, B., et al (2002)** The impact of somatic and cognitive disorders on the functional status of the elderly. *J Clin Epidemiol*, **55**, 1007-1012.
6. **Agüero-Torres, H., von Strauss, E., Viitanen, M., et al (2001)** Institutionalization in the elderly: the role of chronic diseases and dementia. Cross-sectional and longitudinal data from a population-based study. *J Clin Epidemiol*, **54**, 795-801.
7. **Agüero-Torres, H. y Winblad, B. (2000)** Alzheimer's disease and vascular dementia. Some points of confluence. *Ann N Y Acad Sci*, **903**, 547-52.
8. **Aitken, R. C. B., Southwell, N., y Wilmschurst, C. C. (1965)** Chloral betaine: an effective hypnotic. *Clin Trials J*, **2**, 65-70.
9. **Akner, G. y Cederholm, T. (2001)** Treatment of protein-energy malnutrition in chronic nonmalignant disorders. *Am J Clin Nutr*, **74**, 6-24.
10. **Albert, M. y Cohen, C. (1992)** The Test for Severe Impairment: an instrument for the assessment of patients with severe cognitive dysfunction. *J Am Geriatr Soc*, **40**, 449-53.
11. **Albert, M. S. y Drachman, D. A. (2000)** Alzheimer's disease: what is it, how many people have it, and why do we need to know? *Neurology*, **55**, 166-8.
12. **Alexopoulos, G. S., Meyers, B. S., Young, R. C., et al (1997)** "Vascular depression" hypothesis. *Arch Gen Psychiatry*, **54**, 915-922.
13. **Allegri, R. F., Harris, P., Feldman, M., et al (1998)** Perfiles cognitivos diferenciales entre la demencia frontotemporal y la demencia de tipo Alzheimer. *Rev Neurol*, **27**, 463-6.

14. **Almenara Barrios, J., González Caballero, J. L., García Ortega, C., et al (1998)** ¿Qué es el análisis de componentes principales? *JANO*, **LV**, 850-852.
15. **Almkvist, O. y Winblad, B. (1999)** Early diagnosis of Alzheimer dementia based on clinical and biological factors. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*, **249 Suppl 3**, 3-9.
16. **Alpert, J. E., Uebelacker, L. A., McLean, N. E., et al (1995)** The Mini-Mental State Examination among adult outpatients with major depressive disorder. *Psychother Psychosom*, **63**, 207-11.
17. **Amaducci, L., Falcini, M., y Lippi, A. (1992)** Descriptive epidemiology and risk factors for Alzheimer's disease. *Acta Neurol Scand Suppl*, **139**, 21-5.
18. **Amaducci, L. A., Rocca, W. A., y Schoenberg, B. S. (1986)** Origin of the distinction between Alzheimer's disease and senile dementia: how history can clarify nosology. *Neurology*, **36**, 1497-1499.
19. **American Psychiatric Association (1992)**. *DSM-III-R. Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales*. Masson.Barcelona
20. ----- (1995). *DSM-IV. Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales*. Masson.Barcelona
21. **Andersson, M. y Gottfries, C. G. (1992)** Dementia syndromes in nursing home patients. *Int Psychogeriatr*, **4**, 241-52.
22. **Anthony, J. C., LeResche, L., Niaz, U., et al (1982)** Limits of the 'Mini-Mental State' as a screening test for dementia and delirium among hospital patients. *Psychol Med*, **12**, 397-408.
23. **Argimón Pallás, J. M. y Jiménez Villa, J. (1998)** Artículo original (II): Material y métodos. *Aten Primaria*, **22**, 387-390.
24. **Arias-Merino, E. D., Orozco-Mares, I., Garabito-Esparza, L. C., et al (2003)** Correlates of cognitive impairment in elderly residents of long term care institutions in the metropolitan area of Guadalajara, Mexico. *J Nutr Health Aging*, **7**, 97-101.
25. **Arnold, B. R., Cuellar, I., y Guzman, N. (1998)** Statistical and clinical evaluation of the Mattis Dementia Rating Scale-Spanish adaptation: an initial investigation. *J Gerontol B Psychol Sci Soc Sci*, **53**, P364-9.
26. **Azanza, J. R. (1995)**. *Guía práctica de psicofármacos, opioides y drogas de abuso*. Andreu. Barcelona.
27. **Bachman, D. L., Wolf, P. A., Linn, R. T., et al (1993)** Incidence of dementia and probable Alzheimer's disease in a general population: the Framingham Study. *Neurology*, **43**, 515-9.
28. **Bagunya Durich, J. (1987)**. La exploración de la lectura y la escritura. En: ed J. Peña Casanova. *La exploración neuropsicológica*. MCR S.A. Barcelona:pp. 103-111.

29. **Ballard, C., Neill, D., O'Brien, J., et al (2000)** Anxiety, depression and psychosis in vascular dementia: prevalence and associations. *J Affect Disord*, **59**, 97-106.
30. **Ballard, C. G., Patel, A., Solis, M., et al (1996)** A one-year follow-up study of depression in dementia sufferers. *Br J Psychiatry*, **168**, 287-91.
31. **Barba, R., Martinez-Espinosa, S., Rodriguez-Garcia, E., et al (2000)** Poststroke dementia : clinical features and risk factors. *Stroke*, **31**, 1494-501.
32. **Barber, R., Snowden, J. S., y Craufurd, D. (1995)** Frontotemporal dementia and Alzheimer's disease: retrospective differentiation using information from informants. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, **59**, 61-70.
33. **Barberger-Gateau, P., Letenneur, L., Deschamps, V., et al (2002)** Fish, meat, and risk of dementia: cohort study. *BMJ*, **325**, 932-3.
34. **Barcia, D. (1990)**. Sobre el concepto de pseudodemencia. En: ed P.T.D. España. Las depresiones en el anciano. Expaxs S.A. Barcelona:pp. 145-153
35. **Barcia Salorio, D. (1995)**. Antropología y vejez. Menarini. Barcelona.
36. **Barcia Salorio, D. y Alcántara, A. (1998)**. Diagnóstico diferencial de la demencia. En: ed R. Alberca Serrano. Demencias: diagnóstico y tratamiento. Masson S.A. Barcelona:pp. 45-73.
37. **Bartres-Faz, D., Clemente, I., y Junque, C. (2001)** Cambios en la sustancia blanca y rendimiento cognitivo durante el envejecimiento. *Rev Neurol*, **33**, 347-353.
38. **Bassuk, S. S., Wypij, D., y Berkman, L. F. (2000)** Cognitive impairment and mortality in the community-dwelling elderly. *Am J Epidemiol*, **151**, 676-88.
39. **Baztán Cortés, J. J., González Montalvo, J. I., y del Ser Quijano, T. (1994)**. Escalas de actividades de la vida diaria. En: eds T. del Ser Quijano & J. Pena-Casanova. Evaluación neuropsicológica y funcional de la demencia. Prous Barcelona:pp. 137-164.
40. **Beatty, W. W. y Goodkin, D. E. (1990)** Screening for cognitive impairment in multiple sclerosis. An evaluation of the Mini-Mental State Examination. *Arch Neurol*, **47**, 297-301.
41. **Bech, P., Malt, U. F., Dencker, S. J., et al (1993)** Scales for assessment of diagnosis and severity of mental disorders. *Acta Psychiatr Scand Suppl*, **87**, 1-87.
42. **Beiser, A., D'Agostino, R. B. Sr, Seshadri, S., et al (2000)** Computing estimates of incidence, including lifetime risk: Alzheimer's disease in the Framingham Study. The Practical Incidence Estimators (PIE) macro. *Stat Med*, **19**, 1495-522.
43. **Belle, S. H., Mendelsohn, A. B., Seaberg, E. C., et al (2000)** A brief cognitive screening battery for dementia in the community. *Neuroepidemiology*, **19**, 43-50.
44. **Benton, A. L. (1994)** Neuropsychological assessment. *Annu Rev Psychol*, **4**, 1-23.

45. **Berg., L. (1988)** The Clinical Dementia Rating (CDR) of Washington University. *Psychopharmacol Bull*, 637-639.
46. **Bermejo, F., Morales, J. M., Valerga, C., et al (1999)** Comparación entre dos versiones españolas abreviadas de evaluación del estado mental en el diagnóstico de la demencia. Datos de un estudio en ancianos residentes en la comunidad. *Med Clin (Barc)*, **112**, 330-4.
47. **Berrios, G. E. (1985)** "Depressive pseudodementia" or "Melancholic dementia": a 19th century view. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, **48**, 393-400.
48. ----- (1989) Non-cognitive symptoms and the diagnosis of dementia. Historical and clinical aspects. *Br J Psychiatry* , **154 (suppl 4)**, 11-16.
49. ----- (2000). De la fenomenología a la estadística. En: eds A. Bulbena Vilarrasa, G. E. Berrios y P. Fernández de Larrinoa. *Medición clínica en psiquiatría y psicología*. Masson. Barcelona: pp. 3-13.
50. **Besson, P. S. y Labbe, E. E. (1997)** Use of the Modified Mini-Mental State Examination with children. *J Child Neurol*, **12**, 455-60.
51. **Binetti, G., Locascio, J. J., Corkin, S., et al (2000)** Differences between Pick disease and Alzheimer disease in clinical appearance and rate of cognitive decline. *Arch Neurol*, **57**, 225-32.
52. **Black, S. A., Espino, D. V., Mahurin, R., et al (1999)** The influence of noncognitive factors on the Mini-Mental State Examination in older Mexican-Americans: findings from the Hispanic EPESE. Established Population for the Epidemiologic Study of the Elderly. *J Clin Epidemiol*, **52**, 1095-102.
53. **Black, S. E., Blessed, G., Edwardson, J. A., et al (1990)** Prevalence rates of dementia in an ageing population: are low rates due to the use of insensitive instruments? *Age Ageing*, **19**, 84-90.
54. **Bleecker, M. L., Bolla-Wilson, K., Kawas, C., et al (1988)** Age-specific norms for the Mini-Mental State Exam . *Neurology*, **38**, 1565-1568.
55. **Blessed, G., Black, S. E., Butler, T., et al (1991)** The diagnosis of dementia in the elderly. A comparison of CAMCOG (the cognitive section of CAMDEX), the AGE-CAT program, DSM-III, the Mini-Mental State Examination and some short rating scales. *Br J Psychiatry*, **159**, 193-8.
56. **Blessed, G., Tomlinson, B. E., y Roth, M. (1968)** The association between quantitative measures of dementia and of senile change in the cerebral grey matter of elderly subjects. *Br J Psychiatry*, **114**, 797-811.
57. ----- (1988) Blessed-Roth Dementia Scale (DS). *Psychopharmacol Bull*, **24**, 705-8.
58. **Boada, M., Tarraga, L., Monteserin, R., et al (1995a)** Epidemiología de los trastornos cognitivos en la población geriátrica internada en centros socio-sanitarios de Barcelona ciudad. *Rev Neurol*, **23**, 174-80.

59. ----- (1995b) Epidemiología de los trastornos cognitivos en la población geriátrica de los 'Casals d' Avis' en la ciudad de Barcelona. *Rev Neurol*, **23**, 166-73.
60. **Bobes, J., G. Portilla, M. P., Bascarán, M. T., Sáiz, P. A., y Bousoño, M. (2002)**. Banco de instrumentos básicos para la práctica de la psiquiatría clínica. Psiquiatría Editores S.L. Barcelona.
61. **Bobes, J., González, P., Bousoño, M., et al (1993)** Desarrollo histórico del concepto de calidad de vida. *Monografías de Psiquiatría*, **V**, 5-11.
62. **Bobholz, J. H. y Brandt, J. (1993)** Assessment of cognitive impairment: relationship of the Dementia Rating Scale to the Mini-Mental State Examination. *J Geriatr Psychiatry Neurol*, **6**, 210-3.
63. **Boersma, F., Eefsting, J. A., van den Brink, W., et al (1998)** Prevalence of dementia in a rural Netherlands population and the influence of DSM-III-R and CAMDEX criteria for the prevalence of mild and more severe forms. *J Clin Epidemiol*, **51**, 189-97.
64. **Boget, T., Hernández, E., y Marcos, T. (1988)** Versión castellana de la batería neuropsicológica de Luria-Nebraska. *Rev Psiquiatría Fac Med Barna*, **15**, 121-32.
65. **Bohm, P., Pena-Casanova, J., Aguilar, M., et al (1998)** Clinical validity and utility of the interview for deterioration of daily living in dementia for Spanish-speaking communities NORMACODEM Group. *Int Psychogeriatr*, **10**, 261-70.
66. **Bohnstedt, M., Fox, P. J., y Kohatsu, N. D. (1994)** Correlates of Mini-Mental Status Examination scores among elderly demented patients: the influence of race-ethnicity. *J Clin Epidemiol*, **47**, 1381-7.
67. **Borson, S., Scanlan, J., Brush, M., et al (2000)** The mini-cog: a cognitive 'vital signs' measure for dementia screening in multi-lingual elderly. *Int J Geriatr Psychiatry*, **15**, 1021-7.
68. **Boston, P. F., Dennis, M. S., Jagger, C., et al (2001)** Unequal distribution of cognitive deficits in vascular dementia--is this a valid criterion in the ICD-10? *Int J Geriatr Psychiatry*, **16**, 422-6.
69. **Bowler, J. V. (2002)** The concept of vascular cognitive impairment. *J Neurol Sci*, **203-204**, 11-5.
70. **Bowler, J. V., Eliasziw, M., Steenhuis, R., et al (1997)** Comparative evolution of Alzheimer Disease, vascular dementia, and mixed dementia. *Arch Neurol*, **54**, 697-703.
71. **Braekhus, A., Laake, K., y Engedal, K. (1992)** The Mini-Mental State Examination: identifying the most efficient variables for detecting cognitive impairment in the elderly. *J Am Geriatr Soc*, **40**, 1139-45.
72. **Bravo, G. y Hebert, R. (1997)** Reliability of the Modified Mini-Mental State Examination in the context of a two-phase community prevalence study. *Neuroepidemiology*, **16**, 141-8.

73. **Brayne, C. (1991)** The EURODEM collaborative re-analysis of case-control studies of Alzheimer's disease: implications for public health. *Int J Epidemiol*, **20 Suppl 2**, S68-71.
74. ----- (1993) Research and Alzheimer's disease: an epidemiological perspective. *Psychol Med*, **23** , 287-96.
75. **Brayne, C. y Calloway, P. (1990)** The association of education and socioeconomic status with the Mini Mental State Examination and the clinical diagnosis of dementia in elderly people. *Age Ageing*, **19**, 91-96.
76. **Brink, T. L., Yesavage, J. A., Lum, O., et al (1982)** Screening test for geriatric depression. *Cin Gerontol*, **1**, 37-44.
77. **Bucht, G. y Adolfsson, R. (1983)** The Comprehensive Psychopathological Rating Scale in patients with dementia of Alzheimer type and multiinfarct dementia. *Acta Psychiatr Scand*, **68**, 263-70.
78. **Bucks, R. S., Ashworth, D. L., Wilcock, G. K., et al (1996)** Assessment of activities of daily living in dementia: development of the Bristol Activities of Daily Living Scale. *Age Ageing*, **25**, 113-20.
79. **Buckwalter, J. G., Sobel, E., Dunn, M. E., et al (1993)** Gender differences on a brief measure of cognitive functioning in Alzheimer's disease. *Arch Neurol*, **50**, 757-60.
80. **Bulbena, A. y Cervilla, J. (1998)**. Demencias. En: ed J. Vallejo Ruiloba. Introducción a la psicopatología y la psiquiatría. Masson. Barcelona:pp. 593-622.
81. **Burgueño, M. J., García-Bastos, J. L., y González-Buitrago, J. M. (1995)** Las curvas ROC en la evaluación de las pruebas diagnósticas. *Med Clin (Barc)*, **104**, 661-70.
82. **Burt, D. B. y Aylward, E. H. (2000)** Test battery for the diagnosis of dementia in individuals with intellectual disability. Working Group for the Establishment of Criteria for the Diagnosis of Dementia in Individuals with Intellectual Disability. *J Intellect Disabil Res*, **44 (Pt 2)**, 175-80.
83. **Burvill, P., Johnson, G., Jamrozik, K., et al (1997)** Risk factors for post-stroke depression. *Int J Geriatr Psychiatry*, **12**, 219-26.
84. **Burvill, P. W., Johnson, G. A., Jamrozik, K. D., et al (1995)** Prevalence of depression after stroke: the Perth Community Stroke Study. *Br J Psychiatry*, **166**, 320-7.
85. **Buschke, H., Kuslansky, G., Katz, M., et al (1999)** Screening for dementia with the memory impairment screen. *Neurology*, **52**, 231-8.
86. **Byrne, L. M., Wilson, P. M., Bucks, R. S., et al (2000)** The sensitivity to change over time of the Bristol Activities of Daily Living Scale in Alzheimer's disease. *Int J Geriatr Psychiatry*, **15**, 656-61.

87. **Cabello López, J. B. (1998)** El consejo médico: la prevención primaria y secundaria de la enfermedad, principios del screening. *Medicine*, **7**, 4866-71.
88. **Cacabelos, R. (1999)**. Tratado de neurogeriatria. Enfermedad de Alzheimer y otras demencias. Epidemiología y genética. Masson. Barcelona.
89. **Cacho, J., Garcia-Garcia, R., Arcaya, J., et al (1999)** Una propuesta de aplicación y puntuación del test del reloj en la Enfermedad de Alzheimer. *Rev Neurol*, **28**, 648-55.
90. **Calero, M. D., Navarro, E., Robles, P., et al (2000)** Estudio de validez del Mini-Examen Cognoscitivo de Lobo et al para la detección del deterioro cognitivo asociado a demencias. *Neurología*, **15**, 337-42.
91. **Callahan, C. M., Hendrie, H. C., y Tierney, W. M. (1995)** Documentation and evaluation of cognitive impairment in elderly primary care patients. *Ann Intern Med*, **122**, 422-9.
92. **Carnero-Pardo, C. (2000)** Educación, demencia y reserva cerebral. *Rev Neurol*, **31**, 584-92.
93. **Carreras Panchón, A., Granjel, M., Gutiérrez Rodilla, B. M., et al (1994)**. Guía práctica para la elaboración de un trabajo científico. CITA. Bilbao
94. **Casbas, R. y d'Arquer, X.** Con el siglo a cuestas. 1999. Magazine El Mundo 17-1-1999. Pg 28-37.
95. **Cattell, J. Mc. K. (1890)** V.- Mental Tests and measurements. *Mind*, **15**, 373-381.
96. **Cervilla, J. A., Lopez-Ibor, M. I., Martinez-Raga, J., et al (1997)** Depresión y deterioro cognitivo: Un estudio transversal de comorbilidad. *Actas Luso Esp Neurol Psiquiatr Cienc Afines*, **25**, 11-6.
97. **Cervilla, J. A., Prince, M., Joels, S., et al (2000)** Does depression predict cognitive outcome 9 to 12 years later?. Evidence from a prospective study of elderly hypertensives. *Psychol Med*, **30**, 1017-23.
98. **Chandler, J. D. y Gerndt, J. (1988)** Cognitive screening tests for organic mental disorders in psychiatric inpatients. A hopeless task? *J Nerv Ment Dis*, **176**, 675-81.
99. **Chandra, V., Ganguli, M., Pandav, R., et al (1998)** Prevalence of Alzheimer's disease and other dementias in rural India. The Indo-US study. *Neurology*, **51**, 1000-8.
100. **Chen, P., Ratcliff, G., Belle, S. H., et al (2000)** Cognitive tests that best discriminate between presymptomatic AD and those who remain nondemented. *Neurology*, **55**, 1847-53.
101. **Christensen, H., Henderson, A. S., Korten, A. E., et al (1997)** ICD-10 mild cognitive disorder: its outcome three years later. *Int J Geriatr Psychiatry*, **12**, 581-6.
102. **Chui, H. y Zhang, Q. (1997)** Evaluation of dementia: a systematic study of the

- usefulness of the American Academy of Neurology's practice parameters. *Neurology*, **49**, 925-35.
103. **Chui, H. C., Mack, W., Jackson, J. E., et al (2000)** Clinical criteria for the diagnosis of vascular dementia: a multicenter study of comparability and interrater reliability. *Arch Neurol*, **57**, 191-6.
 104. **Cipolotti, L. y Warrington, E. K. (1995)** Neuropsychological assessment. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, **58**, 655-64.
 105. **Clarke, M., Jagger, C., Anderson, J., et al (1991)** The prevalence of dementia in a total population: a comparison of two screening instruments. *Age Ageing*, **20**, 396-403.
 106. **Clarke, R., Smith, A. D., Jobst, K. A., et al (1998)** Folate, vitamin B12, and serum total homocysteine levels in confirmed Alzheimer disease. *Arch Neurol*, **55**, 1449-55.
 107. **Clarkin, J. F., Hurt, S. W., y Mattis, S. (1995)**. Evaluación psicológica y neuropsicológica. En: eds R. E. Hales, S. C. Yudofsky y J. A. Talbott. *Tratado de Psiquiatría*. American Psychiatric Press. Washington: pp. 259-89.
 108. **Cockrell, J. R. y Folstein, M. F. (1988)** Mini-Mental State Examination (MMSE). *Psychopharmacol Bull*, **24**, 689-92.
 109. **Cohen-Mansfield, J., Reisberg, B., Bonnema, J., et al (1996)** Staging methods for the assessment of dementia: Perspectives. *J Clin Psychiatry*, **57**, 190-8.
 110. **Cole, M. G. (1990)** Interrater reliability of the Blessed Dementia Scale. *Can J Psychiatry*, **35**, 328-30.
 111. **Cole, M. G. y Dendukuri, N. (2003)** Risk factors for depression among elderly community subjects: a systematic review and meta-analysis. *Am J Psychiatry*, **160**, 1147-56.
 112. **Commenges, D., Gagnon, M., Letenneur, L., et al (1992)** Statistical description of the Mini-Mental State Examination for French elderly community residents. Paquid Study Group. *J Nerv Ment Dis*, **180**, 28-32.
 113. **Conde López, V., de la Gándara Martín, J.J. y González Martínez, A. (1990a)**. El uso del TAC en psiquiatría clínica. *Anal Acad Med y Cir Vall*, **XXVIII**, 337-58.
 114. **Conde López, V., Bescos García, S., y Uribe Ladrón de Cegama, F. (1990b)**. Las pseudodemencias depresivas seniles. En: ed P.T.D. España. *Las depresiones en el anciano*. Expaxs S.A. Barcelona:pp. 131-44.
 115. **Conde López, V. y Bescos García, S. (1991)**. La Psicogeriatría y la Gerontopsiquiatría en la medicina actual. *Anal Acad Med y Cir Vall*, **XXIX**, 45-63.
 116. **Conde López, V. y Franch Valverde, J. I. (1984)**. Escalas de evaluación

- comportamental para la cuantificación de las sintomatología psicopatológica en los trastornos angustiosos y depresivos. Upjohn Farmacéutica S.A.Madrid
117. **Conde Lopez, V. J. y Moreno Flores, P. L. (1997)**. Etiopatogenia de los trastornos depresivos. *Rev Clin Esp*, **197 Suppl 3**, 19-34.
118. **Conde López, V. J. M. y Blanco Garrote, J. A. (2002)**. La evaluación psicométrica clínica en el Hospital General. Primeras Jornadas Nacionales de Psicometría. Faes Farma Madrid:pp. 9-28.
119. **Conde López, V. J. M., Flecha Martínez, J. M., y Macías Fernández, J. A. (2000)** El envejecimiento desde la perspectiva del análisis demográfico y social en psicogeriatría. *Anales de Psiquiatría*, **16**, 20-27.
120. **Conde Lopez, V. J. M., Franch Valverde, J. I., Ballesteros Alcalde, M. C., de Santiago-Juárez, J. A., Gándara Martín, J. J., y López Fernández, N.** Algunos cuestionarios, inventarios, escalas de evaluación comportamental, pruebas de eficiencia y pruebas neuropsicológicas en la valoración clínica de los trastornos afectivos. *Actas de la X Reunión de la Sociedad Española de Psiquiatría Biológica*. **1983**.
121. **Conde, V. y Blanco, J. A. (1997)**. Esquizofrenias. Doyma. Barcelona.
122. **Conde, V., Escribá, J. A., y Izquierdo, J. A. (1970a)** Evaluación estadística y adaptación de la Escala Autoaplicada para la Depresión de Zung. Parte I. *Arch Neurobiol*, **33**, 185-206.
123. ----- **(1970b)** Evaluación estadística y adaptación de la Escala Autoaplicada para la Depresión de Zung. Parte II. *Arch Neurobiol*, **33**, 281-303.
124. **Conde, V. y Esteban, T. (1970c)** Escalas de evaluación conductual. *Rev Psiquiat Psicol Med*, **IX**, 322-39.
125. **Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos (1998)**. Catálogo de Especialidades Farmacéuticas. Madrid.
126. **Copeland, J. R., Dewey, M. E., y Griffiths-Jones, H. M. (1986)** A computerized psychiatric diagnostic system and case nomenclature for elderly subjects: GMS and AGE CAT. *Psychol Med*, **16**, 89-99.
127. **Copeland, J. R., Dewey, M. E., Henderson, A. S., et al (1988)** The Geriatric Mental State (GMS) used in the community: replication studies of the computerized diagnosis AGE CAT. *Psychol Med*, **18**, 219-223.
128. **Copeland, J. R., Kelleher, M. J., Kellett, J. M., et al (1976)** A semi-structured clinical interview for the assessment of diagnosis and mental state in the elderly: the Geriatric Mental State Schedule. I. Development and reliability. *Psychol Med*, **6**, 439-49.
129. **Copeland, J. R. M., Dewey, M. E., y Saunders, P. (1991)** The epidemiology of dementia: GMS-AGE CAT studies of prevalence and incidence, including studies in progress. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*, **240**, 212-7.

130. **Coria, F., Gomez de Caso, J. A., Minguéz, L., et al (1993)** Prevalence of age-associated memory impairment and dementia in a rural community. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, **56**, 973-6.
131. **Cossa, F. M., Della Sala, S., Musicco, M., et al (1997)** Comparison of two scoring systems of the Mini-Mental State Examination as a screening test for dementia. *J Clin Epidemiol*, **50**, 961-5.
132. **Crick, F. (1995)**. La búsqueda científica del alma. Editorial Debate. Madrid.
133. **Cronbach, J. L. y Meehl, P. E. (1955)** Construct validity in psychological tests. *Psychol Bull*, **52**, 281-302.
134. **Crook, T., Bartus, R. T., Ferris, S. H., et al (1986)** Age associated memory impairment: proposed diagnostic criteria and measures of clinical change - report of a National Institute of Mental Health Work Group. *Dev Neuropsychol*, **2**, 261-76.
135. **Crum, R. M., Anthony, J. C., Bassett, S. S., et al (1993)** Population-based norms for the Mini-Mental State Examination by age and educational level. *JAMA*, **269**, 2386-91.
136. **Crystal, H. A., Dickson, D., Davies, P., et al (2000)** The relative frequency of "dementia of unknown etiology" increases with age and is nearly 50% in nonagenarians. *Arch Neurol*, **57**, 713-9.
137. **Crystal, H. A., Ortof, E., Frishman, W. H., et al (1994)** Serum vitamin B12 levels and incidence of dementia in a healthy elderly population: a report from the Bronx Longitudinal Aging Study. *J Am Geriatr Soc*, **42**, 933-6.
138. **Cummings, J. L. (1993)** Mini-Mental State Examination. Norms, normals, and numbers. *JAMA*, **269**, 2420-1.
139. ----- (1997) The Neuropsychiatric Inventory: assessing psychopathology in dementia patients. *Neurology*, **48**, S10-6.
140. **Cummings, J. L., Mega, M., Gray, K., et al (1994)** The Neuropsychiatric Inventory: comprehensive assessment of psychopathology in dementia. *Neurology*, **44**, 2308-14.
141. **David, A. S. y Cutting, J. C. (1994)**. The neuropsychology of schizophrenia. Introduction and overview. En: eds A. S. David & J. C. Cutting. *The neuropsychology of schizophrenia*. Lawrence Erlbaum Associates Ltd. East Sussex (U.K.) :pp. 1-11.
142. **Davous, P., Lamour, Y., Debrand, E., et al (1987)** A comparative evaluation of the short orientation memory concentration test of cognitive impairment. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, **50**, 1312-7.
143. **de Abajo, F. J. (2001)** la Declaración de Helsinki VI: una revisión necesaria, pero ¿suficiente?. *Rev Esp Salud Pública*, **75**, 407-20.
144. **de Leon, J., Baca-García, E., y Simpson, G. M. (1998)**) A factor analysis of

- the Mini-Mental State Examination in schizophrenic disorders. *Acta Psychiatr Scand*, **98**, 366-8.
145. **de Leon, J., Ellis, G., Rosen, P., et al (1993)** The test-retest reliability of the Mini-Mental State Examination in chronic schizophrenic patients. *Acta Psychiatr Scand*, **88**, 188-92.
146. **del Ser Quijano, T. y Muñoz García, D. (1995)**. Enfermedad por cuerpos de Lewy difusos. En: ed S. Lopez-Pousa. Actualización en demencias. Prous S.A. Barcelona:pp. 137-51.
147. **Del Ser, T., Hachinski, V., Merskey, H., et al (1999)** An autopsy-verified study of the effect of education on degenerative dementia. *Brain*, **122**, 2309-19.
148. **Del-Ser, T., Morales, J. M., Barquero, M. S., et al (1997)** Application of a Spanish version of the "Informant Questionnaire on Cognitive Decline in the Elderly" in the clinical assessment of dementia. *Alzheimer Dis Assoc Disord*, **11**, 3-8.
149. **Demers, L., Oremus, M., Perrault, A., et al (2000)** Review of outcome measurement instruments in Alzheimer's disease drug trials: psychometric properties of functional and quality of life scales. *J Geriatr Psychiatry Neurol*, **13**, 170-80.
150. **Devanand, D. P., Miller, L., Richards, M., et al (1992)** The Columbia University Scale for Psychopathology in Alzheimer's disease. *Arch Neurol*, **49**, 371-6.
151. **Dewey, M. E. y Saz, P. (2001)** Dementia, cognitive impairment and mortality in persons aged 65 and over living in the community: a systematic review of literature. *Int J Geriatr Psychiatry*, **16**, 751-61.
152. **Diario Médico**. Sólo el 21 por ciento de las demencias de los mayores son Alzheimer. **Sanidad**. **7-9-1999**.
153. **Dick, J. P., Guiloff, R. J., Stewart, A., et al (1984)** Mini-mental state examination in neurological patients. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, **47**, 496-9.
154. **Dickersin, K., Scherer, R., y Lefebvre, C. (1994)** Systematic reviews: identifying relevant studies for systematic reviews. *BMJ*, **309**, 1286-91.
155. **Diges, M. y Perpiñá, C. (1995)**. Psicopatología de la memoria. En: eds A. Belloch, B. Sandín y F. Ramos. Manual de Psicopatología. Volumen I. McGraw Hill/Interamericana de España S.A. Madrid: pp. 232-72.
156. **Donald, A. y Van Til, L. (2001)** Evaluating screening tests for dementia and cognitive impairment in a heterogeneous population in the presence of verification bias. *Int Psychogeriatr*, **13**, 203-14.
157. **Doraiswamy, P. M. y Kaiser, L. (2000)** Variability of the mini-mental state examination in dementia. *Neurology*, **54**, 1538-9.
158. **Doraiswamy, P. M., Steffens, D. C., Pitchumoni, S., et al (1998)** Early

- recognition of Alzheimer's disease: what is consensual? What is controversial? What is practical? *J Clin Psychiatry*, **59 Suppl 13**, 6-18.
159. **Drachman, D. A., Swearer, J. M., Kane, K., et al (1996)** The cognitive assessment screening test (CAST) for dementia. *J Geriatr Psychiatry Neurol*, **9**, 200-8.
 160. **Dufouil, C., Clayton, D., Brayne, C., et al (2000)** Population norms for the MMSE in the very old: estimates based on longitudinal data. *Neurology*, **55**, 1609-13.
 161. **Duke University Center for the Study of Ageing and Human Development. (1978)**. Multidimensional Functional Assessment: the OARS methodology. Duke University Center for the Study of Ageing and Human Development. Durham N.C.
 162. **Eastley, R., Wilcock, G. K., y Bucks, R. S. (2000)** Vitamin B12 deficiency in dementia and cognitive impairment: the effects of treatment on neuropsychological function. *Int J Geriatr Psychiatry*, **15**, 226-33.
 163. **Edelman, G. M. y Tononi, G. (2000)**. El universo de la conciencia. Crítica S.A. Barcelona.
 164. **Emery, V. O. B., Gillie, E. X., y Smith, J. A. (1996)** Reclassification of the vascular dementias: comparisons of infarct and noninfarct vascular dementias. *Int Psychogeriatr*, **8**, 33-61.
 165. **Enciclopedia Británica (1994)**. Enciclopedia Británica.
 166. **Engelhart, M. J., Geerlings, M. I., Ruitenberg, A., et al (2002)** Dietary intake of antioxidants and risk of Alzheimer disease. *JAMA*, **287**, 3223-9.
 167. **Erkinjuntti, T., Ostbye, T., Steenhuis, R., et al (1997)** The effect of different diagnostic criteria on the prevalence of dementia. *N Eng J Med*, **337**, 1667-1674.
 168. **Escribano Aparicio, M. V., Pérez-Dively, M., García García, F. J., et al (1999)** Validación del MMSE de Folstein en una población española de bajo nivel educativo. *Rev Esp Geriatr Gerontol*, **34**, 319-26.
 169. **Esiri, M. M., Matthews, F., Brayne, C., et al (2001)** Pathological correlates of late-onset dementia in a multicentre, community-based population in England and Wales. Neuropathology Group of the Medical Research Council Cognitive Function and Ageing Study (MRC CFAS). *Lancet*, **357**, 169-75.
 170. **Eslinger, P. J., Damasio, A. R., Benton, A. L., et al (1985)** Neuropsychologic detection of abnormal mental decline in older persons. *JAMA*, **253**, 670-4.
 171. **Espinas, J., Caballe, E., Blay, C., et al (1997)** Las demencias en el ámbito de la atención primaria. *Aten Primaria*, **19**, 419-22.
 172. **Esteban Perez, M., Fernandez-Ballart, J., y Salas-Salvado, J. (2000)** Estado nutricional de la población anciana en función del regimen de institucionalización. *Nutr Hosp*, **15**, 105-13.

173. **Estévez-González, A., García-Sánchez, C., y Barraquer-Bordas, L.I. (1997a)** La memoria y el aprendizaje: "experiencia" y "habilidad" en el cerebro. *Rev Neurol*, **25**, 1976-88.
174. **Estévez-González, A., García-Sánchez, C., y Junqué, C. (1997b)** La atención: una compleja función cerebral. *Rev Neurol*, **25**, 1989-97.
175. **Farber, J. F., Schmitt, F. A., y Logue, P. E. (1988)** Predicting intellectual level from the Mini-Mental State Examination. *J Am Geriatr Soc*, **36**, 509-10.
176. **Faustman, W. O., Moses, J. A. Jr, y Csernansky, J. G. (1990)** Limitations of the Mini-Mental State Examination in predicting neuropsychological functioning in a psychiatric sample. *Acta Psychiatr Scand*, **81**, 126-31.
177. **Faustmen, W. O., Moses, J. A. Jr., y Csernansky, J. G. (1990)** Limitation of Mini-Mental State Examination in predicting neuropsychological functioning in a psychiatric sample. *Acta Psychiatr Scand*, **81**, 126-31.
178. **Feher, E. P., Mahurin, R. K., Doody, R. S., et al (1992)** Establishing the limits of the Mini-Mental State. Examination of 'subtests'. *Arch Neurol*, **49**, 87-92.
179. **Fernández Cordón, J. A. (1998)**. Proyección de la población española. Documento de trabajo 98-11. Instituto de Economía y Geografía. CSIC. En: <http://www.fedea.es/hojas/publicaciones.html> . 42 p.
180. **Ferrucci, L., Cecchi, F., Guralnik, J. M., et al (1996)** Does the Clock Drawing Test predict cognitive decline in older persons independent of the Mini-Mental State Examination? The FINE Study Group. Finland, Italy, The Netherlands Elderly. *J Am Geriatr Soc*, **44**, 1326-31.
181. **Fichter, M. M., Meller, I., Schroppe, H., et al (1995)** Dementia and cognitive impairment in the oldest old in the community. Prevalence and comorbidity. *Br J Psychiatry*, **166**, 621-9.
182. **Fillenbaum, G. G., George, L. K., y Blazer, D. G. (1988)** Scoring nonresponse on the Mini-Mental State Examination. *Psychol Med*, **18**, 1021-5.
183. **Fillenbaum, G. G., Heyman, A., Wilkinson, W. E., et al (1987)** Comparison of two screening tests in Alzheimer's disease. The correlation and reliability of the Mini-Mental State Examination and the modified Blessed test. *Arch Neurol*, **44**, 924-7.
184. **Fillenbaum, G. G., Hughes, D. C., Heyman, A., et al (1988)** Relationship of health and demographic characteristics to Mini-Mental State examination score among community residents. *Psychol Med*, **18**, 719-26.
185. **Fillenbaum, G. G., Landerman, L. R., y Simonsick, E. M. (1998)** Equivalence of two screens of cognitive functioning: the Short Portable Mental Status Questionnaire and the Orientation-Memory-Concentration test. *J Am Geriatr Soc*, **46**, 1512-8.
186. **Finch, C. E. y Tanzi, R. E. (1997)** Genetics of aging. *Science*, **278**, 407-11.

187. **Fink, M., Green, M., y Bender, M. B. (1952)** The face-hand test as a diagnostic sign of organic mental syndrome. *Neurology*, **2**, 46-58.
188. **Fisk, A. A. y Pannill, F. C. 3rd (1987)** Assessment and care of the community-dwelling Alzheimer's disease patient. *J Am Geriatr Soc*, **35**, 307-11.
189. **Fisk, J. D., Braha, R. E. D., Walker, A., et al (1991)** The Halifax Mental Status Scale: development of new test of mental status for use with elderly clients. *Psychol Assess J Consult Clin Psychol*, **3**, 162-7.
190. **Fisk, J. D., Rockwood, K., Hondas, B., et al (1995)** Cognitive screening in a population-based sample of community-living elderly:effects of age and eduction on construct of cognitive status. *Int J Geriatr Psychiatry*, **10**, 687-94.
191. **Flecha Martínez, J. M. (1997)**. Aproximación psicométrica a la morbilidad psiquiátrica y conducta de enfermedad en ancianos usuarios de instituciones geriátrica de la ciudad de Soria [Tesis Doctoral]. Universidad de Valladolid.
192. **Fletcher, R. H., Fletcher S.W., y Wagner, E. H. (1998)** Masson - Williams & Wilkins España.Barcelona.
193. **Flicker, L., Logiudice, D., Carlin, J. B., et al (1997)** The predictive value of dementia screening instruments in clinical populations. *Int J Geriatr Psychiatry*, **12**, 203-9.
194. **Folstein, M. (1998)** Mini-mental and son. *Int J Geriatr Psychiatry*, **13**, 290-4.
195. **Folstein, M., Anthony, J. C., Parhad, I., et al (1985)** The meaning of cognitive impairment in the elderly. *J Am Geriatr Soc*, **33**, 228-35.
196. **Folstein, M. F., Folstein, S. E., y McHugh, P. R. (1975)** "Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res*, **12**, 189-98.
197. **Foreman, M. D. (1987)** Reliability and validity of mental status questionnaires in elderly hospitalized patients. *Nurs Res* , **36**, 216-20.
198. **Forsell, Y., Fratiglioni, L., Grut, M., et al (1992)** Clinical staging of dementia in a population survey: comparison of DSM-III-R and the Washington University Clinical Dementia Rating Scale. *Acta Psychiatr Scand*, **86**, 49-54.
199. **Franco, M. A., Monforte, J. A., Díez, J., et al.** Prevalencia de la depresión del anciano que vive en residencias. V Congreso de la Sociedad Castellano-Leonesa de Geriatría y Gerontología. **1995**.
200. **Franch Valverde, J.I (1993)**. La enfermedad de Huntington. Secretariado de Publicaciones. Universidad de Valladolid.
201. **Fratiglioni, L. (1996)** Epidemiology of Alzheimer's disease and current possibilities for prevention. *Acta Neurol Scand Suppl*, **165**, 33-40.
202. **Fratiglioni, L., Jorm, A. F., Grut, M., et al (1993)** Predicting dementia from the

- Mini-Mental State Examination in an elderly population: the role of education. *J Clin Epidemiol*, **46**, 281-7.
203. **Fratiglioni, L., Launer, L. J., Andersen, K., et al (2000)** Incidence of dementia and major subtypes in Europe: A collaborative study of population-based cohorts. Neurologic Diseases in the Elderly Research Group. *Neurology*, **54**, S10-5.
204. **Freidl, W., Schmidt, R., Stronegger, W. J., et al (1996)** Mini mental state examination: influence of sociodemographic, environmental and behavioral factors and vascular risk factors. *J Clin Epidemiol*, **49**, 73-8.
205. **Frisoni, G. B., Fratiglioni, L., Fastbom, J., et al (1999)** Mortality in nondemented subjects with cognitive impairment: the influence of health-related factors. *Am J Epidemiol*, **150**, 1031-44.
206. **Frisoni, G. B., Rozzini, R., Bianchetti, A., et al (1993)** Principal lifetime occupation and MMSE score in elderly persons. *J Gerontol*, **48**, 310-4.
207. **Gagnon, M., Letenneur, L., Dartigues, J. F., et al (1990)** Validity of the Mini-Mental State examination as a screening instrument for cognitive impairment and dementia in French elderly community residents. *Neuroepidemiology*, **9**, 143-50.
208. **Galasko, D., Klauber, M. R., Hofstetter, C. R., et al (1990)** The Mini-Mental State Examination in the early diagnosis of Alzheimer's disease. *Arch Neurol*, **47**, 49-52.
209. **Galasko, D. R., Gould, R. L., Abramson, I. S., et al (2000)** Measuring cognitive change in a cohort of patients with Alzheimer's disease. *Stat Med*, **19**, 1421-32.
210. **Gálvez Vargas, R., Guillén Solvas, J. F., y Fernández Sierra, M. A. (1991)**. Concepto y usos de la epidemiología. En: ed G. Piédrola Gil *et al*. *Medicina Preventiva y Salud Pública*. Masson-Salvat. Barcelona: pp. 79-85.
211. **Ganguli, M. (1997)** The use of screening instruments for the detection of dementia. *Neuroepidemiology*, **16**, 271-80.
212. **Ganguli, M., Burmeister, L. A., Seaberg, E. C., et al (1996)** Association between dementia and elevated TSH: a community-based study. *Biol Psychiatry*, **40**, 714-25.
213. **Ganguli, R., Brar, J. S., Vemulapalli, H., et al (1998)** Mini-Mental State Examination (MMSE) performance of partially remitted community-dwelling patients with schizophrenia. *Schizophr Res*, **33**, 45-52.
214. **Gao, S. y Hui, S. L. (2000a)** Estimating the incidence of dementia from two-phase sampling with non-ignorable missing data. *Stat Med*, **19**, 1545-54.
215. **Gao, S., Hui, S. L., Hall, K. S., et al (2000b)** Estimating disease prevalence from two-phase surveys with non-response at the second phase. *Statist Med*, **19**, 2101-14.

216. **García García, F. J., Sánchez Ayala, M. I., Pérez Martín, A., et al (2001)** Prevalencia de demencia y de sus subtipos principales en sujetos mayores de 65 años: efecto de la educación y ocupación. Estudio Toledo. *Med Clin (Barc)*, **116**, 401-7.
217. **García, M. y Martín, M. (1995)** ¿Cómo interpretar el índice kappa? *JANO*, **XLIX**, 113-4.
218. **Gearing, M., Mirra, S. S., Hedreen, J. C., et al (1995)** The Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease (CERAD). Part X. Neuropathology confirmation of the clinical diagnosis of Alzheimer's Disease. *Neurology*, **45**, 461-6.
219. **Geerlings, M. I., Schmand, B., Jonker, C., et al (1999)** Education and incident Alzheimer's disease: a biased association due to selective attrition and use of a two-step diagnostic procedure? *Int J Epidemiol*, **28**, 492-7.
220. **Geerlings, M. I., Schoevers, R. A., Beekman, A. T., et al (2000)** Depression and risk of cognitive decline and Alzheimer's disease. Results of two prospective community-based studies in The Netherlands. *Br J Psychiatry*, **176**, 568-75.
221. **Geldmacher, D. S. y Whitehouse, P. J. Jr (1997)** Differential diagnosis of Alzheimer's disease. *Neurology*, **48**, S2-9.
222. **Gfeller, J. D. y Horn, G. J. (1996)** The East Boston Memory Test: a clinical screening measure for memory impairment in the elderly. *J Clin Psychol*, **52**, 191-6.
223. **Gifford, D. R. y Cummings, J. L. (1999)** Evaluating dementia screening tests: methodologic standards to rate their performance. *Neurology*, **52**, 224-7.
224. **Gil Gregorio, P., Ramírez Díaz, S. P., y Ribera Casado, J. M. (2003)** Dementia and Nutrition. Intervention study in institutionalized patients with Alzheimer disease. *J Nutr Health Aging*, **7**, 304-8.
225. **Gilleard, C. J. (1997)** Education and Alzheimer's disease: a review of recent international epidemiological studies. *Aging Ment Health*, **1**, 33-46.
226. **Gilleard, C. J. y Pattie, A. H. (1977)** The Stockton Geriatric Rating Scale: a shortened version with British normative data. *Br J Psychiatry*, **131**, 90-4.
227. **Gillette-Guyonnet, S., Nourhashémi, F., Andrieu, S., et al (2000)** Weight loss in Alzheimer disease. *Am J Clin Nutr*, **71 (suppl)**, 637-42.
228. **Gimenez-Roldan, S. (1995)** Enfermedad de Alzheimer. *Rev Neurol*, **23**, 96-102.
229. **Gimenez-Roldan, S., Novillo, M. J., Navarro, E., et al (1997)** Examen del estado Mini-Mental: propuesta de una normativa para su aplicación. *Rev Neurol*, **25**, 576-83.
230. **Giordani, B., Boivin, M. J., Hall, A. L., et al (1990)** The utility and generality of Mini-Mental State Examination scores in Alzheimer's disease. *Neurology*, **40**, 1894-6.

231. **Gold, G., Giannakopoulos, P., Montes-Paixao Junior, C., et al (1997)** Sensitivity and specificity of newly proposed clinical criteria for possible vascular dementia. *Neurology*, **49**, 690-4.
232. **Goldberg, D. P., Cooper, B., Eastwood, M. R., et al (1970)** A standardized Psychiatric Interview for use in Community Surveys. *Br J Prevent Soc Med*, **24** .
233. **Goldman, W. P. y Morris, J. (2001)** Pruebas de que el deterioro de la memoria asociado a la edad no es una variante normal del envejecimiento. *Alzheimer Dis Assoc Disord (Ed. española)*, **2**, 72-9.
234. **Gómez-Cabrera, M. C. y Viña, J. (2003)** Ejercicio físico, entrenamiento y estrés oxidativo. Importancia de los nutrientes antioxidantes. *Alim Nutri Salud*, **10**, 71-81.
235. **Gómez de la Cámara, A. (1998a)** Caracterización de pruebas diagnósticas. *Medicine*, **7**, 4872-7.
236. ---- (1998b) Lectura crítica de la literatura científica. *JANO*, **LIV**, 1246-52.
237. **Gómez Isla, T., Valerga, C., y Bermejo, F. (1993)** Eficacia diagnóstica de diferentes versiones en español del "Mini-Mental" de Folstein. *Neurología*, **8**, 373.
238. **Gonzalez-Gross, M., Marcos, A., y Pietrzik, K. (2001)** Nutrition and cognitive impairment in the elderly. *Br J Nutr*, **86**, 313-21.
239. **Gonzalez Moneo, M. J., Escriva Ferrairo, R., Vinyoles Bargallo, E., et al (1997)** Estimaciones de la frecuencia de déficit cognitivo según el test empleado. *Aten Primaria*, **20**, 173-9.
240. **Gonzalez Salvador, T. (2000)** Demencia cortical y subcortical. ¿Dónde está la diferencia?. *Med Clin (Barc)*, **114**, 577-8.
241. **González Torres, M. (1987)**. La memoria. En: ed J. Peña Casanova. La exploración neuropsicológica. MCR S.A. Barcelona:pp. 167-94.
242. **Goodglass, H. y Kaplan, E. (1983)**. The assessment of aphasia and related disorders. Lea & Febiger. Philadelphia.
243. **Goodwin, J. S., Goodwin, J. M., y Garry, P. J. (1983)** Association between nutritional status and cognitive functioning in a healthy elderly population. *JAMA*, **249**, 2917-21.
244. **Greenhalgh, T. (1997)** How to read a paper: assessing the methodological quality of published papers. *BMJ*, **315**, 305-8.
245. **Greenwald, B. S., Kramer-Ginsberg, E., Bogerts, B., et al (1997)** Qualitative magnetic resonance imaging findings in geriatric depression. Possible link between later-onset depression and Alzheimer's disease?. *Psychol Med*, **27**, 421-31.
246. **Grigoletto, F., Zappala, G., Anderson, D. W., et al (1999)** Norms for the Mini-Mental State Examination in a healthy population. *Neurology*, **53**, 315-20.

247. **Grut, M., Fratiglioni, L., Viitanen, M., et al (1993)** Accuracy of the Mini-Mental Status Examination as screening test for dementia in a Swedish elderly population. *Acta Neurol Scand*, **87**, 312-7.
248. **Guelfi, J. D. y Bobon, D. (1989)** Echelles d'évaluation en psychiatrie. *Encycl Med Chir (Paris-France), Psychiatrie*, **37200 A**, 10.
249. **Guillén Llera, F. y García Antón (1972)** Ayuda a domicilio. Aspectos médicos en geriatría. *Rev Esp Gerontol*, **7**, 339-46.
250. **Gusseklou, J., Westendorp, R. G. J., Remarque, E. J., et al (1997)** Impact of mild cognitive impairment on survival in very elderly people: cohort study. *BMJ*, **315**, 1053-4.
251. **Gustafson, L. (1992)** Clinical classification of dementia conditions. *Acta Neurol Scand*, 16-20.
252. ----- (1996) What is dementia? *Acta Neurol Scand Suppl*, **168**, 22-4.
253. **Hagnell O, Lanke J, Rorsman B, et al.(1983)**. Current trends in the incidence of senile and multi-infarct dementia. A prospective study of a total population followed over 25 years; the Lundby Study. *Arch Psychiatr Nervenkr*; **233(6)**:423-38.
254. **Hanley, J. A. y McNeil, B. J. (1983)** A method for comparing the areas under receiver operating characteristic curves derived from the same cases. *Radiology*, **148**, 839-43.
255. **Hansen, L. A. y Samuel, W. (1997)** Criteria for Alzheimer's disease and the nosology of dementia with Lewy bodies. *Neurology*, **48**, 126-32.
256. **Hartman, J. A. (2000)** Investigation of the use of the CAMCOG in the visually impaired elderly. *Int J Geriatr Psychiatry*, **15**, 863-9.
257. **Hayflick, L. y Moorehead, P. S. (1961)** Serial cultivation of human diploid cell strains. *Experimental Cell Research*, **25**, 585.
258. **Haynes, S. N., Richard, D. C. S., y Kubany, E. S. (1995)** Content validity in psychological assessment: a functional approach to concepts and methods. *Psychological Assessment*, **7**, 238-47.
259. **Hebert, L. E., Scherr, P. A., McCann, J. J., et al (2001)** Is the risk of developing Alzheimer's disease greater for women than for men? *Am J Epidemiol*, **153**, 132-6.
260. **Hebert, R., Lindsay, J., Verreault, R., et al (2000)** Vascular dementia : incidence and risk factors in the Canadian study of health and aging. *Stroke*, **31** , 1487-93.
261. **Heeren, T. J., Lagaay, A. M., von Beek, W. C., et al (1990)** Reference values for the Mini-Mental State Examination (MMSE) in octo- and nonagenarians. *J Am Geriatr Soc*, **38**, 1093-6.

262. **Heinik, J., Reider-Groswasser, I. I., Solomesh, I., et al (2000)** Clock drawing test: correlation with linear measurements of CT studies in demented patients. *Int J Geriatr Psychiatry*, **15**, 1130-7.
263. **Henderson, A. S. (1986)** The epidemiology of Alzheimer's disease. *Br Med Bull*, **42**, 3-10.
264. **Henderson, A. S. (1996)**. Epidemiología de los trastornos mentales y de los problemas psicosociales. Demencia.Meditor.Madrid.
265. **Henderson, A. S., Jorm, A. F., Mackinnon, A., et al (1994)** A survey of dementia in the Canberra population: experience with ICD-10 and DSM-III-R criteria. *Psychol Med*, **24**, 473-82.
266. **Hernández Fleta, J. L. (1991)**. Evaluación de los niveles de deterioro cognitivo en la población geriátrica del Hospital Psiquiátrico Provincial de Teruel [Tesis doctoral]. Universidad de Zaragoza.
267. **Hernández Sánchez, A.** El peligro demográfico en Castilla y León. **2000**. Valladolid, *El Mundo* 23-4-2000. Pg 20-2.
268. **Herranz, G. (1988)** La Bibliografía: más vale poco y bueno que mucho y malo. *Med Clin (Barc)*, **91**, 452-3.
269. **Hersch, E. L. (1979)** Development and application of the extended scale for dementia. *J Am Geriatr Soc*, **27**, 348-54.
270. **Heun, R., Papassotiropoulos, A., y Jennssen, F. (1998)** The validity of psychometric instruments for detection of dementia in the elderly general population. *Int J Geriatr Psychiatry*, **13**, 368-80.
271. **Hill, R. D. y Backman, L. (1995)** The relationship between the mini-mental state examination and cognitive functioning in normal elderly adults: a componential analysis. *Age Ageing*, **24**, 440-6.
272. **Hodkinson, H. M. (1972)** Evaluation of a mental test score for assessment of mental impairment in the elderly. *Age Ageing*, **1**, 233-8.
273. **Hofman, A., Rocca, W. A., Brayne, C., et al (1991)** The prevalence of dementia in Europe: a collaborative study of 1980-1990 findings. *Int J Epidemiol*, **20**, 736-48.
274. **Horn, L., Cohen, C. I., y Teresi, J. (1989)** The EASI: a self-administered screening test for cognitive impairment in the elderly. *J Am Geriatr Soc*, **37**, 848-55.
275. **Horner, P. J. y Gage, F. H. (2002)** Regeneration in the adult and aging brain. *Arch Neurol*, **59**, 1717-20.
276. **Huang, Z. B., Neufeld, R. R., Likourezos, A., et al (2003)** Sociodemographic and health characteristics of older Chinese on admission to a nursing home: a cross-racial/ethnic study. *J Am Geriatr Soc*, **51**, 404-9.

277. **Huff, F. J., Becker, J. T., Belle, S. H., et al (1987)** Cognitive deficits and clinical diagnosis of Alzheimer's disease. *Neurology*, **37**, 1119-24.
278. **Hughes, Ch. P., Berg, L., Danziger, W. L., et al (1982)** A new clinical scale for the staging off dementia. *Br J Psychiatry*, **140**, 566-72.
279. **Hughes, T. A., Ross, H. F., Musa, S., et al (2000)** A 10-year study of the incidence of and factors predicting dementia in Parkinson's disease. *Neurology*, **54**, 1596-602.
280. **Hy, L. X. y Keller, D. M. (2000)** Prevalence of AD among whites: a summary by levels of severity. *Neurology*, **55**, 198-204.
281. **Ihl, R., Grass-Kapanke, B., Janner, M., et al (1999)** Neuropsychometric tests in cross sectional and longitudinal studies - a regression analysis of ADAS - cog, SKT and MMSE. *Pharmacopsychiatry*, **32**, 248-54.
282. **Iliffe, S. (1997)** Can delays in the recognition of dementia in primary care be avoided? *Aging and Mental Health*, **1**, 7-10.
283. **INE.** Encuesta de fecundidad 1999. Resultados definitivos. En: <http://www.ine.es>. (2001).
284. **INE.** Encuesta sobre Discapacidades, Deficiencias y Estado de Salud, 1999. En: <http://www.ine.es>. (2001).
285. **INE.** Los cambios sociales en los últimos 10 años. Censos de población y viviendas 2001. En: <http://www.ine.es>. (2003).
286. **INSERSO (1995).** Guía-Directorio de Centros para Personas Mayores. Volumen I: Residencias. Ministerio de Asuntos Sociales. Madrid.
287. **Isaacs, B. y Kennie, A. T. (1973)** The set test as an aid to the detection of dementia in old people. *Br J Psychiatry*, **123**, 467-70.
288. **Isselbacher K, Braunwald E, Wilson J, et al. (1994)** Harrison´s principles of internal medicine (13ª edition) McGraw – Hill. New York.
289. **Izaks, G. J., Gussekloo, J., Dermout, K. M., et al (1995)** Three-year follow-up of Mini-Mental State Examination score in community residents aged 85 and over. *Psychol Med*, **25**, 841-8.
290. **Jacobs, J. W., Bernhard, M. R., Delgado, A., et al (1977)** Screening for organic mental syndromes in the medically ill. *Ann Intern Med*, **86**, 40-6.
291. **Jacqmin-Gadda, H., Fabrigoule, C., Commenges, D., et al (1997)** A 5-year longitudinal study of the Mini-Mental State Examination in normal aging. *Am J Epidemiol*, **145**, 498-506.
292. **Jenicek, M. (1996).** Epidemiología. La lógica de la medicina moderna. Masson S.A. Barcelona.

293. **Jiménez-Jiménez, F. J., García-Ruíz, P. J., y de Bustos, F. (1996)** Calcio, muerte neuronal y enfermedad neurológica. *Rev Neurol*, **24**, 1199-209.
294. **Jimeno Valdés, A. (1998)** Psicopatología actual: problemas y conjeturas. Secretariado de Publicaciones e Intercambio Científico. Universidad de Valladolid.
295. **Johnson, C. C., Rybicki, B. A., Brown, G., et al (1997)** Cognitive impairment in the Amish: a four county survey. *Int J Epidemiol*, **26**, 387-94.
296. **Jones, R. N. y Gallo, J. J. (2000)** Dimensions of the Mini-Mental State Examination among community dwelling older adults. *Psychol Med*, **30**, 605-18.
297. **Jonker, C., Geerlings, M. I., y Schmand, B. (2000)** Are memory complaints predictive for dementia? A review of clinical and population-based studies. *Int J Geriatr Psychiatry*, **15**, 983-91.
298. **Jorm, A. F. (2001)** History of depression as a risk factor for dementia: an updated review. *Australian and New Zealand Journal of Psychiatry*, **35**, 776-81.
299. **Jorm, A. F., Christensen, H., Korten, A. E., et al (2000)** Informant ratings of cognitive decline in old age: validation against change on cognitive tests over 7 to 8 years. *Psychol Med*, **30**, 981-5.
300. **Jorm, A. F. y Jolley, D. (1998)** The incidence of dementia. A meta-analysis. *Neurology*, **51**, 728-33.
301. **Jorm, A. F. y Korten, A. E. (1988)** Assessment of cognitive decline in the elderly by informant interview. *Br J Psychiatry*, **152**, 209-13.
302. **Jorm, A. F., Korten, E., y Henderson, A. S. (1987)** The prevalence of dementia: a quantitative integration of the literature. *Acta Psychiatr Scand*, **76**, 465-79.
303. **Jorm, A. F., Scott, R., Cullen, J. S., et al (1991)** Performance of the Informant Questionnaire on Cognitive Decline in the Elderly (IQCODE) as a screening test for dementia. *Psychol Med*, **21**, 785-90.
304. **Jorm, A. F., Scott, R., Henderson, A. S., et al (1988)** Educational level differences on the Mini-Mental State: the role of test bias. *Psychol Med*, **18**, 727-31.
305. **Jover Martínez, R (1995)**. Epidemiología de la demencia en una población institucionalizada. [Tesis Doctoral]. Universidad de Alicante.
306. **Juva, K., Makela, M., Erkinjuntti, T., et al (1997)** Functional assessment scales in detecting dementia. *Age Ageing*, **26**, 393-400.
307. **Juva, K., Sulkava, R., Erkinjuntti, T., et al (1993)** Prevalence of dementia in the city of Helsinki. *Acta Neurol Scand*, **87**, 106-10.
308. **Kafonek, S., Ettinger, W. H., Roca, R., et al (1989)** Instruments for screening for depression and dementia in a long-term care facility. *J Am Geriatr Soc*, **37**, 29-34.

309. **Kalra, S. (1996)** Lewy body disease and dementia. A review. Arch Int Med, **156**, 487-93.
310. **Kalra, S., Bergeron, C., y Lang, A. E. (1996)** Lewy body disease and dementia. Arch Intern Med, **156**, 487-93.
311. **Karzmark, P. (2000)** Validity of the serial seven procedure. Int J Geriatr Psychiatry, **15**, 677-9.
312. **Katz, S., Ford, A. B., Moskowitz, R. W., et al (1963)** Studies of illness in the aged. The index of ADL: a standardized measure of biological and psychosocial function. JAMA, **185**, 914-9.
313. **Katzman R (1986)** Alzheimer's Disease. N Engl J Med , **314**, 964-73.
314. **Katzman, R. (1993)** Education and the prevalence of dementia and Alzheimer's disease. Neurology, **43**, 13-20.
315. ----- (1997) The aging brain. Limitations in our knowledge and future approaches. Arch Neurol, **54**, 1201-5.
316. **Katzman, R., Brown, T., Fuld, P., et al (1983)** Validation of a short Orientation-Memory-Concentration Test of cognitive impairment. Am J Psychiatry, **140** , 734-9.
317. **Katzman, R., Zhang, M. Y., Ouang-Ya-Qu, et al (1988)** A Chinese version of the Mini-Mental State Examination; impact of illiteracy in a Shanghai dementia survey. J Clin Epidemiol, **41**, 971-8.
318. **Kawas, C., Gray, S., Brookmeyer, R., et al (2000)** Age-specific incidence rates of Alzheimer's disease: the Baltimore Longitudinal Study of Aging. Neurology, **54**, 2072-7.
319. **Kawas, C., Karagiozis, H., Resau, L., et al (1995)** Reliability of the Blessed Telephone Information-Memory-Concentration Test. J Geriatr Psychiatry Neurol, **8**, 238-42.
320. **Kay, D. W., Henderson, A. S., Scott, R., et al (1985)** Dementia and depression among the elderly living in the Hobart community: the effect of the diagnostic criteria on the prevalence rates. Psychol Med, **15**, 771-88.
321. **Kendell, R. y Jablensky, A. (2003)** Distinguishing between the validity and utility of psychiatric diagnoses. Am J Psychiatry, **160**, 4-12.
322. **Khachaturian, A. S., Gallo, J. J., y Breitner, J. C. (2000)** Performance characteristics of a two-stage dementia screen in a population sample. J Clin Epidemiol, **53**, 531-40.
323. **Khan, R. A., Goldfarb, A. I., Pollak, M., et al (1960)** Brief objective measures for the determination of mental status in the aged. Am J Psychiatry, **117**, 326-8.
324. **Kiloh, L. G. (1961)** Pseudo-dementia. Acta Psychiatr Scand, **37**, 336-59.

325. **Kittner, S. J., White, L. R., Farmer, M. E., et al (1986)** Methodological issues in screening for dementia: the problem of education adjustment. *J Chron Dis*, **39**, 163-70.
326. **Klatka, L. A., Louis, E. D., y Schiffer, R. B. (1996)** Psychiatric features in diffuse Lewy body disease: a clinicopathologic study using Alzheimer's disease and Parkinson's disease comparison groups. *Neurology*, **47**, 1148-52.
327. **Klein, L. E., Roca, R. P., McArthur, J., et al (1985)** Diagnosing dementia. Univariate and multivariate analyses of the mental status examination. *J Am Geriatr Soc*, **33**, 483-8.
328. **Knopman, D. S. (1998)** The initial recognition and diagnosis of dementia. *Am J Med*, **104**, 2S-12S; discussion 39S-42S.
329. **Knopman, D. S., DeKosky, S. T., Cummings, J. L., et al (2001)** Practice parameter: Diagnosis of dementia (an evidence-based review). Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*, **56**, 1143-53.
330. **Knopman, D. S., Knudson, D., Yoes, M. E., et al (2000)** Development and standardization of a new telephonic cognitive screening test: the Minnesota Cognitive Acuity Screen (MCAS). *Neuropsychiatry Neuropsychol Behav Neurol*, **13**, 286-96.
331. **Knopman, D. S. y Ryberg, S. (1989)** A verbal memory test with high predictive accuracy for dementia of the Alzheimer type. *Arch Neurol*, **46**, 141-5.
332. **Kokmen, E., Naessens, J. M., y Offord, K. P. (1987)** A short test of mental status: description and preliminary results. *Mayo Clin Proc*, **62**, 281-8.
333. **Korner, A., Lauritzen, L., y Bech, P. (1996)** A psychometric evaluation of dementia rating scales. *Eur Psychiatry*, **11**, 185-91.
334. **Kosaka, K. (1990)** Diffuse Lewy body disease in Japan. *J Neurol*, **237**, 197-204.
335. **Kosaka, K., Yoshimura, M., Ikeda, K., et al (1984)** Diffuse type of Lewy body disease: progressive dementia with abundant cortical Lewy bodies and senile changes of varying degree: a new disease?. *Clin Neuropathol*, **3**, 185-92.
336. **Kukull, W. A. (2001)** The association between smoking and Alzheimer's disease: effects of study design and bias. *Biol Psychiatry*, **49**, 194-9.
337. **Kukull, W. A., Higdon, R., Bowen, J. D., et al (2002)** Dementia and Alzheimer disease incidence: a prospective cohort study. *Arch Neurol*, **59**, 1737-46.
338. **Kukull, W. A., Larson, E. B., Teri, L., et al (1994)** The Mini-Mental State Examination score and the clinical diagnosis of dementia. *J Clin Epidemiol*, **47**, 1061-7.
339. **Kuller, L. H. (1999)** Invited commentary: circular epidemiology. *Am J*

- Epidemiol, **150**, 897-903.
340. **Lain Entralgo, P. (1984)**. Antropología médica. Salvat Eds. S.A.Barcelona.
341. **Landis, J. R. y Koch, G. G. (1977)** The measurement of observer agreement for categorical data. *Biometrics*, **33**, 159-74.
342. **Laporta Martín, M.P. (2000)** Valor discriminativo de los distintos parámetros nutricionales en el estudio del estado nutricional de mayores de 65 años. [Tesis doctoral]. Universidad de Valencia.
343. **Larner, A. J., Janssen, J. C., Cipolotti, L., et al (1999)** Cognitive profile in dementia associated with vitamin B12 deficiency due to pernicious anaemia. *J Neurol*, **246**, 317-9.
344. **Launer, L. J., Andersen, K., Dewey, M. E., et al (1999)** Rates and risk factors for dementia and Alzheimer's disease: results from EURODEM pooled analyses. EURODEM Incidence Research Group and Work Groups. *European Studies of Dementia. Neurology*, **52**, 78-84.
345. **Launer, L. J., Dinkgreve, M. A. H. M, Jonker, C., et al (1993)** Are age and education independent correlates of the Mini-Mental State Exam performance of community-dwelling elderly? *J Gerontol*, **48**, 271-7.
346. **Lauter, H. y Dame, S. (1991)** Depressive disorders and dementia: the clinical view. *Acta Psychiatr Scand*, **366 (suppl)**, 40-6.
347. **Lawton, M. P. y Brody, E. M. (1969)** Assessment of older people: self-maintaining and instrumental activities of daily living. *Gerontologist*, **9**, 179-86.
348. **LeDoux, J. (1999)**. El cerebro emocional. Planeta S.A. Barcelona.
349. **Letenneur, L., Launer, L. J., Andersen, K., et al (2000)** Education and the risk for Alzheimer's disease: sex makes a difference. EURODEM pooled analyses. EURODEM Incidence Research Group. *Am J Epidemiol*, **151**, 1064-71.
350. **Levi Montalcini, R. (1999)**. El as en la manga. Editorial Crítica. Barcelona.
351. **Levin, H. S., Soukup, V. M., Benton, A. L., Fletcher, J. M., y Satz, P. (1997)**. Evaluación neuropsicológica e intelectual de los adultos. En: eds H. I. Kaplan & B. J. Sadock. *Tratado de Psiquiatría*. Editorial Inter-Médica. Buenos Aires :pp. 518-538.
352. **Levitt, A. J. y Karlinsky, H. (1992)** Folate, vitamin B12 and cognitive impairment in patients with Alzheimer's disease. *Acta Psychiatr Scand*, **86**, 301-5.
353. **Lifshitz, K. (1960)** Problems in the quantitative evaluation of patients with psychoses of the senium. *J Psychol*, **49**, 295-303.
354. **Lind, K., Edman, A., Karlsson, I., et al (2002)** Relationship between depressive symptomatology and the subcortical brain syndrome in dementia. *Int J Geriatr Psychiatry*, **17**, 774-8.

355. **Linn, R. T., Wolf, P. A., Bachman, D. L., et al (1995)** The "preclinical phase" of probable Alzheimer's Disease. A 13-year prospective study of the Framingham Cohort. *Arch Neurol*, **52**, 485-90.
356. **Lishman, W. A. (1997)**. *Organic Psychiatry. The psychological consequences of cerebral disorder*. Blackwell Science.Oxford.
357. **Llinas Regla, J., Lopez Pousa, S., y Vilalta Franch, J. (1995)** La eficiencia del CAMDEX en el diagnóstico de la demencia y sus subtipos. *Neurología*, **10**, 133-8.
358. **Llinás Reglá, J., Vilalta Franch, J., López Pousa, S. (1991)**. CAMDEX. Examen Cambridge para trastornos mentales en la vejez. Ancora S.A. Barcelona.
359. **Llorente-Vizcaino, A. y Cejudo-Bolívar, J. C. (2001)** Las memorias y la enfermedad de Alzheimer. *Rev Neurol*, **32**, 1163-72.
360. **Lobo, A., Dewey, M., Copeland, J., et al (1992)** The prevalence of dementia among elderly people living in Zaragoza and Liverpool. *Psychol Med*, **22**, 239-43.
361. **Lobo, A., Escobar, V., Ezquerra, J., et al (1980)** "El Mini-Examen Cognoscitivo" (Un test sencillo, práctico, para detectar alteraciones intelectuales en pacientes psiquiátricos). *Rev Psiquiat Psicol Med*, **XIV**, 39-57.
362. **Lobo, A., Ezquerra, J., Gómez Burgada, F., et al (1979)** El Miniexamen Cognoscitivo (un "test" sencillo, práctico, para detectar las alteraciones intelectuales en pacientes médicos). *Actas Luso Esp Neurol Psiquiatr Cienc Afines*, **7**, 189-202.
363. **Lobo, A., Launer, L. J., Fratiglioni, L., et al (2000)** Prevalence of dementia and major subtypes in Europe: A collaborative study of population-based cohorts. *Neurologic Diseases in the Elderly Research Group. Neurology*, **54**, S4-9.
364. **Lobo, A., Saz, P., Marcos, G., et al (1995)** The prevalence of dementia and depression in the elderly community in a southern European population. The Zaragoza study. *Arch Gen Psychiatry*, **52**, 497-506.
365. **Lobo, A., Saz, P., Marcos, G., et al (2001)** Stability of prevalence rates of dementia and Alzheimer's disease in the elderly community: the ZARADEMP Project. *Rev Neurol (Paris)*, **157 Suppl 10**, 78.
366. **Lobo, A., Saz, P., Marcos, G., et al (1999)** Revalidación y normalización del Mini-Examen Cognoscitivo (primera versión en castellano del Mini-Mental Status Examination) en la población general geriátrica. *Med Clin (Barc)*, **112**, 767-74.
367. **Lobo Satué, A., Saz Muñoz, P., y Marco Sanjuán, C. (2000)**. Demencias. En: eds A. Bulbena Vilarrasa, G. E. Berrios, & P. Fernández de Larrinoa. *Medición clínica en psiquiatría y psicología*. Masson Barcelona:pp. 325-47.
368. **Lopez de Munain, A. (1997)** Epidemiología de las demencias. *Rev Neurol*, **25 Suppl 1**, S44-9.

369. **López-Moreno, S., Garrido-Latorre, F., y Hernández-Avila, M. (2000)** Desarrollo histórico de la epidemiología: su formación como disciplina científica. *Salud Pública de Mexico*, **42**, 133-43.
370. **López-Pousa, S. y Garre-Olmo, J. (2000)** Capacidad discriminante del rendimiento neuropsicológico en la Enfermedad de Alzheimer. *Rev Neurol*, **31**, 534-5.
371. **Lopez Pousa, S., Llinas, J., Amiel, J., et al (1990)** CAMDEX: una nueva entrevista psicogeriátrica. *Actas Luso Esp Neurol Psiquiatr Cienc Afines*, **18**, 290-5.
372. **Lopez Pousa, S., Llinas Regla, J., Vilalta Franch, J., et al (1995)** The prevalence of dementia in Girona. *Neurologia*, **10**, 189-93.
373. **Lowenstein, D. A., Duara, R., Argüelles, T., et al (1995)** Use the Fuld Object-Memory Evaluation in the detection of mild dementia among Spanish and English-speaking groups. *Arch Gen Psychiatry*, **3**, 300-6.
374. **Lozano-Gallego, M., Vilalta-Franch, J., Llinas-Regla, J., et al (1999)** El Cambridge Cognitive Examination como instrumento para la detección de demencia. *Rev Neurol*, **28**, 348-52.
375. **Luchsinger, J. A., Tang, M. X., Shea, S., et al (2003)** Antioxidant vitamin intake and risk of Alzheimer disease. *Arch Neurol*, **60**, 203-8.
376. **Lusted, L. B. (1971)** Signal detectability and medical decision making. *Science*, **171**, 1217-9.
377. **Lyketsos, C. G., Chen, L., y Anthony, J. (1999)** Cognitive decline in adulthood: an 11,5-year follow-up of the Baltimore Epidemiologic Catchment Area Study. *Am J Psychiatry*, **156**, 58-65.
378. **Lyketsos, C. G., Lopez, O., Jones, B., et al (2002)** Prevalence of neuropsychiatric symptoms in dementia and mild cognitive impairment: results from the cardiovascular health study. *JAMA*, **288**, 1475-83.
379. **MacKenzie, D. M., Copp, P., Shaw, R. J., et al (1996)** Brief cognitive screening of the elderly: a comparison of the Mini-Mental State Examination (MMSE), Abbreviated Mental Test (AMT) and Mental Status Questionnaire (MSQ). *Psychol Med*, **26**, 427-30.
380. **Mackinnon, A. y Mulligan, R. (1998)** Combining cognitive testing and informant report to increase accuracy in screening for dementia. *Am J Psychiatry*, **155**, 1529-35.
381. **Magaziner, J., German, P., Zimmerman, S. I., et al (2000)** The prevalence of dementia in a statewide sample of new nursing home admissions aged 65 and older: diagnosis by expert panel. *Epidemiology of Dementia in Nursing Homes Research Group. Gerontologist*, **40**, 663-72.
382. **Magni, E., Binetti, G., Padovani, A., et al (1996)** The Mini-Mental State Examination in Alzheimer's disease and multi-infarct dementia. *Int Psychogeriatr*, **8**, 127-34.

383. **Mahoney, F. I. y Barthel, D. W. (1965)** Functional evaluation: The Barthel Index. *Md State Med J*, **14**, 61-5.
384. **Malloy, P. F., Cummings, J. L., Coffey, C. E., et al (1997)** Cognitive screening instruments in neuropsychiatry: a report of the Committee on Research of the American Neuropsychiatric Association. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*, **9**, 189-97.
385. **Malthus, T. R. (1970)**. Primer Ensayo sobre la población. Alianza Editorial. Madrid.
386. **Manos, P. J. (1999)** Ten-point clock test sensitivity for Alzheimer's disease in patients with MMSE scores greater than 23. *Int J Geriatr Psychiatry*, **14**, 454-8.
387. **Manubens, J. M., Martínez-Lage, J. M., Lacruz, F., et al (1995)** Prevalence of Alzheimer's disease and other dementing disorders in Pamplona, Spain. *Neuroepidemiology*, **14**, 155-64.
388. **Manubens, J. M., Martínez-Lage, P., Martínex-Lage, J. M., et al (1998)** Variación de las puntuaciones en el Mini-Mental-State con la edad y el nivel educativo. Datos normalizados en la población mayor de 70 años en Pamplona. *Neurología*, **13**, 111-9.
389. **Manzano, J. M., Llorca, G., Ledesma, A., et al (1994)** Adaptación española de la Alzheimer's disease assessment scale (ADAS). *Actas Luso Esp Neurol Psiquiatr Cienc Afines*, **22**, 64-70.
390. **Marcos Bars, T. y Lázaro García, L. (1994)**. Evaluación de los trastornos del comportamiento en la demencia. Pseudodemencia. En: eds T. del Ser Quijano y J. Pena-Casanova. Evaluación neuropsicológica y funcional de la demencia. Prous. Barcelona: pp. 165-78.
391. **Marshall, S. C., Mungas, D., Weldon, M., et al (1997)** Differential item functioning in the Mini-Mental State Examination in English- and Spanish-speaking older adults. *Psychol Aging*, **12**, 718-25.
392. **Martínez Arias, R. (1996)**. Psicometría: teoría de los tests psicológicos y educativos. Ed. Síntesis. Madrid.
393. **Martínez de la Iglesia, J., Dueñas Herrero, R., Onis Vilches, M. C., et al (2001)** Adaptación y validación al castellano del cuestionario de Pfeiffer (SPMSQ) para detectar la existencia de deterioro cognitivo en personas mayores de 65 años. *Med Clin (Barc)*, **117**, 129-34.
394. **Martínez Lage, J. M. y Martínez-Lage P. (2001)** Educación, reserva cerebral y factores de riesgo de demencia y enfermedad de Alzheimer. *Med Clin (Barc)*, **116**, 418-21.
395. **Matthews, F. E. y Denning, T. (2002)** Prevalence of dementia in institutional care. *Lancet*, **360**, 225-6.
396. **Mayeux, R. y Sano, M. (1999)** Treatment of Alzheimer's Disease. *N Engl J Med*, **341**, 1670-9.

397. **Mayeux, R., Saunders, A. M., Shea, S., et al (1998)** Utility of the apolipoprotein E genotype in the diagnosis of Alzheimer's disease. Alzheimer's Disease Centers Consortium on Apolipoprotein E and Alzheimer's Disease. *N Engl J Med*, **338**, 506-11.
398. **McDowell, G., Hill, J., Lindsay, J., et al (2000)** The incidence of dementia in Canada. The Canadian Study of Health and Aging Working Group. *Neurology*, **55**, 66-73.
399. **McDowell, I., Kristjansson, B., Hill, G. B., et al (1997)** Community screening for dementia: the Mini Mental State Exam (MMSE) and Modified Mini-Mental State Exam (3MS) compared. *J Clin Epidemiol*, **50**, 377-83.
400. **McKeith, I. G., Ballard, C. G., Perry, R. H., et al (2000)** Prospective validation of Consensus criteria for the diagnosis of dementia with Lewy bodies. *Neurology*, **54**, 1050-58.
401. **McKeith, I. G., Galasko, D., Kosaka, K., et al (1996)** Consensus guidelines for the clinical and pathologic diagnosis of dementia with Lewy bodies (DLB): report of the consortium on DLB international workshop. *Neurology*, **47**, 1113-24.
402. **McKenna, J., Mortimer, A. M., y Hodges, J. R. (1994)**. Semantic Memory and Schizophrenia. En: eds A. S. David y J. C. Cutting. *The neuropsychology of schizophrenia*. Lawrence Erlbaum Associates Ltd. East Sussex (U.K.): pp. 163-78.
403. **McKhann, G., Drachman, D., Folstein, M., et al (1984)** 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*, **34**, 939-44.
404. **McLoughlin, D. M. y Levy, R. (1996)** The differential diagnosis of dementia. *Acta Neurol Scand Suppl*, **165**, 92-100.
405. **McMichael, A. J. (1999)** Prisoners of the proximate: loosening the constraints on epidemiology in an age of change. *Am J Epidemiol*, **149**, 887-97.
406. **Meagher, D. L. (2001)** Delirium: optimising management. *BMJ*, **322**, 144-9.
407. **Meer, B. y Baker, J. A. (1966)** The Stockton Geriatric Rating Scale. *J Gerontol*, **21**, 392-403.
408. **Meins, W., Muller-Thomsen, T., y Meier-Baumgartner, H. P. (2000)** Subnormal serum vitamin B12 and behavioural and psychological symptoms in Alzheimer's disease. *Int J Geriatr Psychiatry*, **15**, 415-8.
409. **Méjica, J. (1999)**. Legislación psiquiátrica y otras disposiciones complementarias. Colex. Madrid.
410. **Meltzer, CC. (2002)** Estudios de neurofarmacología y receptores en la edad avanzada. *Rev Neurol*. 16-31;35(8):767-77
411. **Metz, J., Bell, A. H., Flicker, L., et al (1996)** The significance of subnormal

- serum vitamin B12 concentration in older people: a case control study. *J Am Geriatr Soc*, **44**, 1355-61.
412. **Meyer, J.S., Xu, G., Thornby, J., et al (2002)** Is mild cognitive impairment prodromal for vascular dementia like Alzheimer's disease?. *Stroke*, **33**, 1981-85
413. **Mills, J. L. (1993)** Data torturing. *N Engl J Med*, **329**, 1196-99.
414. **Mitrushina, M. y Satz, P. (1991)** Reliability and validity of the Mini-Mental State Exam in neurologically intact elderly. *J Clin Psychol*, **47**, 537-43.
415. ----- (1994) Utility of mini-mental state examination in assessing cognition in the elderly. *Aging Clin Exp Res*, **6**, 427-32.
416. **Mohs, R. C. y Cohen, L. (1988)** Alzheimer's Disease Assessment Scale (ADAS). *Psychopharmacol Bull*, **24**, 627-8.
417. **Möller, H. J. y Graeber, M. B. (1998)** The case described by Alois Alzheimer in 1911. Historical and conceptual perspectives based on the clinical record and neurohistological sections. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*, **248**, 111-22.
418. **Molloy, D. W., Alemayehu, E., y Roberts, R. (1991)** Reliability of a Standardized Mini-Mental State Examination compared with the traditional Mini-Mental State Examination. *Am J Psychiatry*, **148**, 102-5.
419. **Monforte, J. A. (2000)**. Estudio sobre la prevalencia de trastornos depresivos en el anciano institucionalizado en la provincia de Zamora [Tesis Doctoral]. Universidad de Valladolid.
420. **Monsch, A. U., Foldi, N. S., Ermini-Funfschilling, D. E., et al (1995)** Improving the diagnostic accuracy of the Mini-Mental State Examination. *Acta Neurol Scand*, **92**, 145-50.
421. **Morales, J. M., Gonzalez-Montalvo, J. I., Bermejo, F., et al (1995)** The screening of mild dementia with a shortened Spanish version of the "Informant Questionnaire on Cognitive Decline in the Elderly". *Alzheimer Dis Assoc Disord*, **9**, 105-11.
422. **Morinigo, A., Zaudig, M., Mittelhammer, J., et al (1990)** Descripción y validación test-retest del Enedam. Una entrevista estructurada para el diagnóstico de las demencias de Alzheimer, multi-infarto y demencias de otras etiologías basada en la CIE-10 y el DSM-III-R. *Actas Luso Esp Neurol Psiquiatr Cienc Afines*, **18**, 396-402.
423. **Moritz, D. J. y Petitti, D. B. (1993)** Association of education with reported age of onset and severity of Alzheimer's disease at presentation: implications for the use of clinical samples. *Am J Epidemiol*, **137**, 456-62.
424. **Morris, J. C., Heyman, A., Mohs, R. C., et al (1989)** The Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease (CERAD). Part I. Clinical and neuropsychological assessment of Alzheimer's disease. *Neurology*, **39**, 1159-65.

425. **Morris, J. C., Storandt, M., Miller, J. P., et al (2001)** Mild cognitive impairment represents early-stage Alzheimer disease. *Arch Neurol*, **58**, 397-405.
426. **Morris, M. C., Evans, D. A., y Herbert, L. E. Bienias J. L. (1999)** Methodological issues in the study of cognitive decline. *Am J Epidemiol*, **149**, 789-93.
427. **Morrison, J. H. y Hof, P. R. (1997)** Life and death of neurons in the aging brain. *Science*, **278** , 412-19.
428. **Mosterín , J. (2001)**. Ciencia viva. Reflexiones sobre la aventura intelectual de nuestro tiempo. Espasa Calpe. Madrid.
429. **Mungas, D. y Reed, B. R. (2000)** Application of item response theory for development of a global functioning measure of dementia with linear measurement properties. *Stat Med*, **19**, 1631-44.
430. **Muñiz, J. (2000)**. Teoría clásica de los tests. Eds. Pirámide .Madrid.
431. **Muñoz Rodriguez, P. E. (2000)**. Tests de cribado en la práctica clínica. En: eds A. Bulbena Vilarrasa, G. E. Berrios, y P. Fernández de Larrinoa. *Medición clínica en psiquiatría y psicología*. Masson. Barcelona: pp. 35-54.
432. **Murden, R. A., McRae, T. D., Kaner, S., et al (1991)** Mini-Mental State exam scores vary with education in blacks and whites. *J Am Geriatr Soc*, **39**, 149-55.
433. **Myers, B. A. (1987)** The Mini Mental State in those with developmental disabilities. *J Nerv Ment Dis*, **175**, 85-9.
434. **Myers, K. y Winters, N. C. (2002)** Ten-year review of rating scales. I: overview of scale functioning, psychometric properties, and selection. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, **41**, 114-22.
435. **Newman, S. C. (1999)** The prevalence of depression in Alzheimer's disease and vascular dementia in a population sample. *J Affect Disord*, **52**, 169-76.
436. **Norman, G. R. y Streiner, D. L. (1996)**. Bioestadística. Mosby/Doyma. Madrid.
437. **Notestein, F.** Economic Problems of Population Change. Proceedings of the Eighth International Conference of Agricultural Economists. **1953**. London, Oxford University Press.
438. **Nourhashémi, F., Gillette-Guyonnet, S., Andrieu, S., et al (2000)** Alzheimer disease: protective factors. *Am J Clin Nutr*, **71 (suppl)**, 643-49.
439. **O'Brien, J., Thomas, A., Ballard, C., et al (2001a)** Cognitive impairment in depression is not associated with neuropathologic evidence of increased vascular or Alzheimer-type pathology. *Biol Psychiatry*, **49**, 130-6.
440. **O'Brien, J. A. y Caro, J. J. (2001b)** Alzheimer's disease and other dementia in nursing homes: levels of management and cost. *Int Psychogeriatr*, **13**, 347-58.

441. **O'Brien, J. T., Erkinjuntti, T., Reisberg, B., et al (2003)** Vascular cognitive impairment. *Lancet Neurol*, **2**, 89-98.
442. **O'Connor, D. W., Blessed, G., Cooper, B., et al (1996)** Cross-national interrater reliability of dementia diagnosis in the elderly and factors associated with disagreement. *Neurology*, **47**, 1194-9.
443. **O'Connor, D. W., Pollitt, P. A., Hyde, J. B., et al (1989)** The reliability and validity of the Mini-Mental State in a british community survey. *J Psychiat Res*, **23**, 87-96.
444. **O'Connor, D. W., Pollitt, P. A., y Treasure, F. P. (1991)** The influence of education and social class on the diagnosis of dementia in a community population. *Psychol Med*, **21** , 219-24.
445. **O'Connor, D. W., Pollitt, P. A., Treasure, F. P., et al (1989)** The influence of education, social class and sex on Mini-Mental State scores. *Psychol Med*, **19**, 771-6.
446. **Ojeda, N., Ortuño, F., López, P., et al. (2002)** Bases neuroanatómicas de la atención mediante PET¹⁸O: el papel de la corteza prefrontal y parietal en los procesos voluntarios. *Rev Neurol*, **35**, 501-7.
447. **Olesen, J. y Leonardi, M. (2003)** The burden of brain diseases in Europe. *Eur J Neurol*, **10**, 471-7.
448. **Olichney, J. M., Galasko, D., Salmon, D. P., et al (1998)** Cognitive decline is faster in Lewy body variant than in Alzheimer's disease. *Neurology*, **51** , 351-7.
449. **Olin, J. T. and Zelinski, E. M. (1991)** The 12-month reliability of the Mini-Mental State Examination. *Psychological Assessment*, **3**, 427-32.
450. **Organización Mundial de la Salud (1993)**. SCAN. Cuestionarios para la Evaluación Clínica en Neuropsiquiatría. Meditor. Madrid.
451. ----- (1994). CIE-10. Décima revisión de la clasificación internacional de las enfermedades. Trastornos mentales y del comportamiento. Meditor. Madrid.
452. **Organización Mundial de la Salud**. Informe sobre la salud en el mundo 2001. En: <http://www.who.int/whr/2001/main/sp/index.htm> . (2001).
453. **Ortí-Pareja, M., Jiménez-Jiménez, F. J., y Molina-Arjona, J. A. (1998)** Envejecimiento cerebral y mitocondrias. *Rev Neurol*, **26**, 107-11.
454. **Ostrosky-Solis, F., Lopez-Arango, G., y Ardila, A. (2000)** Sensitivity and specificity of the Mini-Mental State Examination in a Spanish-speaking population. *Appl Neuropsychol*, **7**, 25-31.
455. **Ott, A., Breteler, M. M., van Harskamp, F., et al (1995)** Prevalence of Alzheimer's disease and vascular dementia: association with education. The Rotterdam study. *BMJ*, **310**, 970-3.

456. **Ouvrier, R. A., Goldsmith, R. F., Ouvrier, S., et al (1993)** The value of the Mini-Mental State Examination in childhood: a preliminary study. *J Child Neurol*, **8**, 145-8.
457. **Overall, J. E. y Gorham, D. R. (1962)** The Brief Psychiatric Rating Scale. *Psychol Rep*, **10**, 799-812.
458. **Oxman, A. D. (1994)** Systematics reviews: checklists for review articles. *BMJ*, **309**, 648-51.
459. **P.T.D. España (1992)**. Diagnóstico precoz y tratamiento de las depresiones. ESPAXS S.A.Barcelona.
460. **Palmer, K., Wang, H. X., Backman, L., et al (2002)** Differential evolution of cognitive impairment in nondemented older persons: results from the Kungsholmen Project. *Am J Psychiatry*, **159**, 436-42.
461. **Parmelee, P. A., Kleban, M. H., Lawton, M. P., et al (1991)** Depression and cognitive change among institutionalized aged. *Psychol Aging*, **6**, 504-11.
462. **Pascual, L. F., Fernandez, T., Saz, P., et al (2000)** Exploración de la memoria de trabajo con el miniexamen cognoscitivo. *Rev Neurol*, **30**, 1-4.
463. **Patten, S. B. and Fick, G. H. (1993)** Clinical interpretation of the Mini-Mental State. *Gen Hosp Psychiatry*, **15**, 254-59.
464. **Patterson, C. J., Gauthier, S., Bergman, H., et al (1999)** The recognition, assessment and management of dementing disorders: conclusions from the Canadian Consensus Conference on Dementia. *CMAJ*, **160**, S1-15.
465. **Pattie, A. H. y Gilleard, C. J. (1975)** A brief psychogeriatric assessment schedule. Validation against psychiatric diagnosis and discharge from hospital. *Br J Psychiatry*, **127**, 489-93.
466. **Paykel, E. S., Brayne, C., Huppert, F. A., et al (1994)** Incidence of dementia in a population older than 75 years in the United Kingdom. *Arch Gen Psychiatry*, **51**, 325-32.
467. **Peinado, M. A., del Moral, M. L., Esteban, F. J., et al (2000)** Envejecimiento y neurodegeneración: bases moleculares y celulares. *Rev Neurol*, **31**, 1054-65.
468. **Peña-Casanova, J. (1995)**. Exploración neuropsicológica de la demencia. Bayer S.A. Barcelona.
469. ----- (1995). Neuropsicología de las demencias. En: ed S. Lopez-Pousa. Actualización en demencias. Prous S.A. Barcelona: pp. 47-72.
470. **Peña-Casanova, J., Aguilar, M., Bertran-Serra, I., et al (1997a)** Normalización de los instrumentos de evaluación cognitiva y funcional en la demencia (NORMACODEM) (I): objetivos, contenidos y población. *Neurología*, **12**, 61-8.

471. **Peña-Casanova, J., Aguilar, M., Santacruz, P., et al (1997b)** Adaptation y normalización españolas de la Alzheimer's Disease Assessment Scale (ADAS) (NORMACODEM) (y II) . Neurología, **12**, 69-77.
472. **Peña-Casanova, J., Bertrán-Serra, I., y del Ser Quijano, T. (1994).** Evaluación neuropsicológica de la demencia. En: eds T. del Ser Quijano y J. Peña-Casanova. Evaluación neuropsicológica y funcional de la demencia. Prous Barcelona: pp. 9-48.
473. **Peña-Casanova, J., Guardia, J., Bertran-Serra, I., et al (1997a)** Versión abreviada del Test de Barcelona (I): subtests y perfiles normales. Neurología, **12**, 99-111.
474. **Peña-Casanova, J., Meza, M., Bertran-Serra, I., et al (1997b)** Versión abreviada del Test de Barcelona (III): validez de criterio con el ADAS-Cog. Neurología, **12**, 117-9.
475. **Pérez Gomez, J. M. y Tiberio López, G. (1992)** Deterioro cognitivo y demencias en una población geriátrica urbana. Aten Primaria, **9**, 365-9.
476. **Pérez Trullen, J. M. (1994)** La contribución de Kraepelin a la nominación de la enfermedad de Alzheimer. An Psiquiatría, **10**, 293-95.
477. **Pérez Trullen, J. M. y Labarta Mancho, J. (1995)** Denominación y concepto general de demencia. An Med Intern (Madrid), **12**, 39-44.
478. **Perls, T., Shea-Drinkwater, M., Bowen-Flynn, J., et al (2000)** Exceptional familial clustering for extreme longevity in humans. J Am Geriatr Soc, **48**, 1483-5.
479. **Petersen, R. C. (2000)** Mild cognitive impairment or questionable dementia? Arch Neurol, **57**, 643-4.
480. **Petersen, R. C., Smith, G. E., Waring, S. C., et al (1999)** Mild cognitive impairment: clinical characterization and outcome. Arch Neurol, **56**, 303-8.
481. **Petersen, R. C., Stevens, J. C., Ganguli, M., et al (2001)** Practice parameter: Early detection of dementia: Mild cognitive impairment (an evidence-based review). Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. Neurology, **56**, 1133-42.
482. **Pfeffer, R. I., Afifi, A. A., y Chance, J. M. (1987)** Prevalence of Alzheimer's disease in a retirement community. Am J Epidemiol, **125**, 420-36.
483. **Pfeffer, R. I., Kurosaki, T. T., Harrah, C. H., et al (1982)** Measurement off the fuctional activities in older adults in the community. J Gerontol, **37**, 323-29.
484. **Pfeiffer, E. (1975)** A short portable mental status questionnaire for the assessment of organic brain deficit in elderly patients. J Am Geriatr Soc, **23**, 433-41.
485. **Pi, J., Olive, J. M., y Esteban, M. (1994)** Mini Mental State Examination: asociación de la puntuación obtenida con la edad y el grado de alfabetización en

- una población anciana. *Med Clin (Barc)*, **103**, 641-4.
486. **Pi, J., Olive, J. M., Roca, J., et al (1996)** Prevalence of dementia in a semi-rural population of Catalunya, Spain. *Neuroepidemiology*, **15**, 33-41.
487. **Pichot, P. (1999)** La cuantificación en Psiquiatría. *Revista Gallega de Psiquiatría y Neurociencias*, **1**, 6-15.
488. **Pita Fernández, S. (1996)** ¿Qué es ... el sesgo? *JANO*, **LI**, 851-52.
489. **Polidori, M. C. (2003)** Antioxidant micronutrients in the prevention of age-related diseases. *J Postgrad Med*, **49**, 229-35.
490. **Preston, G. A. (1986)** Dementia in elderly adults: prevalence and institutionalization. *J Gerontol*, **41**, 261-7.
491. **Prieto, L., Lamarca, R., y Casado, A. (1998)** La evaluación de la fiabilidad en las observaciones clínicas: el coeficiente de correlación intraclase. *Med Clin (Barc)*, **110**, 142-45.
492. **Puca, A. A., Daly, M. J., Brewster, S. J., et al (2001)** A genome-wide scan for linkage to human exceptional longevity identifies a locus on chromosome 4. *Proc Natl Acad Sci U S A*, **98**, 10505-8.
493. **Purandare, N., Burns, A., Craig, S., et al (2001)** Depressive symptoms in patients with Alzheimer's disease. *Int J Geriatr Psychiatry*, **16**, 960-4.
494. **Qureshi, K. N. y Hodkinson, H. M. (1974)** Evaluation of a ten-question mental test in the institutionalized elderly. *Age Ageing*, **3**, 152-7.
495. **Ramírez-Expósito, M J. y Martínez-Martos, J. M. (1999)** Alteraciones neuronales inducidas por procesos degenerativos en el sistema nervioso central. Influencia del envejecimiento normal y patológico. *Rev Neurol*, **29**, 824-33.
496. **Ramos, A. (1999)** La base de datos EMBASE. *Aten Primaria*, **24**, 372-76.
497. **Ramos Brieva, J. A. (1986)** La escala de Zung-Conde para la depresión: su validez predictiva. *Actas Luso Esp Neurol Psiquiatr Cienc Afines*, **14**, 123-27.
498. **Ransohoff, D. F. y Feinstein, A. R. (1978)** Problems of spectrum and bias in evaluating the efficacy of diagnostic tests. *N Engl J Med*, **299**, 926-30.
499. **Rao, R. y Howard, R. (1998)** Vascular dementia: dead or alive? *Int J Geriatr Psychiatry*, **13**, 277-84.
500. **Raskind, M. A. (1998)** The clinical interface of depression and dementia. *J Clin Psychiatry*, **59 Suppl 10**, 9-12.
501. **Real Academia Española de la Lengua. (1992)**. Diccionario de la Lengua Española. Real Academia Española. Madrid.

502. **Reed, B. R., Jagust, W. J., Seab, J. P., et al (1989)** Memory and regional cerebral blood flow in mildly symptomatic Alzheimer's disease. *Neurology*, **39**, 1537-9.
503. **Reid, M. C., Lachs, M. S., y Feinstein, A. R. (1995)** Use of methodological standards in diagnostic test research. Getting better but still not good. *JAMA*, **274**, 645-51.
504. **Reisberg, B. (1988)** Functional assessment staging (FAST). *Psychopharmacol Bull*, **24**, 653-9.
505. **Reisberg, B., Borenstein, J., Salob, S. P., et al (1987)** Behavioral symptoms in Alzheimer's Disease: phenomenology and treatment. *J Clin Psychiatry*, **48**, 9-15.
506. **Reisberg, B., Ferris, S. H., de Leon, M. J., et al (1982)** The Global Deterioration Scale for assessment of primary degenerative dementia. *Am J Psychiatry*, **139**, 1136-9.
507. **Reischies, F. M. y Hellweg, R. (2000)** Prediction of deterioration in mild cognitive disorder in old age--neuropsychological and neurochemical parameters of dementia diseases. *Compr Psychiatry*, **41**, 66-75.
508. **Riedel-Heller, S. G., Busse, A., Aurich, C., et al (2001a)** Incidence of dementia according to DSM-III-R and ICD-10. Results of Leipzig Longitudinal Study of the Aged (LEILA75+), Part 2. *Br J Psychiatry*, **179**, 255-60.
509. **---- (2001b)** Prevalence of dementia according to DSM-III-R and ICD-10. Results of Leipzig Longitudinal Study of the Aged (LEILA75+), Part 1. *Br J Psychiatry*, **179**, 250-54.
510. **Ritchie, K., Artero, S., y Touchon, J. (2001)** Classification criteria for mild cognitive impairment. A population-based validation study. *Neurology*, **56**, 37-42.
511. **Ritchie, K. y Fuhrer, R. (1992a)** A comparative study of the performance of screening tests for senile dementia using receiver operating characteristics analysis. *J Clin Epidemiol*, **45**, 627-37.
512. **Ritchie, K., Kildea, D., y Robine, J. M. (1992b)** The relationship between age and the prevalence of senile dementia: a meta-analysis of recent data. *Int J Epidemiol*, **21**, 763-9.
513. **Ritchie, K. y Lovestone, S. (2002)** The dementias. *Lancet*, **360**, 1759-66.
514. **Robins, L. N., Helzer, J. E., Croughan, J., et al (1981)** National Institute of Mental Health Diagnostic Interview Schedule: its history, characteristics, and validity. *Arch Gen Psychiatry*, **38**, 381-89.
515. **Robins, L. N., Wing, J., Wittchen, H. U., et al (1988)** The Composite International Diagnostic Interview: an epidemiologic instrument suitable for use in conjunction with different diagnostic systems and in different cultures. *Arch Gen Psychiatry*, **45**, 1069-77.

516. **Rosen, W. G., Mohs, R. C., y Davis, K. L. (1984)** A new rating scale for Alzheimer's disease. *Am J Psychiatry*, **141**, 1356-64.
517. **Rosow, I. y Breslau, N. (1966)** A Guttman health scale for the aged. *J Gerontol*, **21**, 556-59.
518. **Ross, G. W., Abbott, R. D., Petrovitch, H., et al (1997)** Frequency and characteristics of silent dementia among elderly Japanese-American men. The Honolulu-Asia Aging Study. *JAMA*, **277**, 800-5.
519. **Rosselli, D., Ardila, A., Pradilla, G., et al (2000)** El examen mental abreviado (Mini-Mental State Examination) como prueba de selección para el diagnóstico de demencia: estudio poblacional colombiano. *Rev Neurol*, **30**, 428-32.
520. **Roth, M. y Hopkins, B. (1953)** Psychological test performance in patients over sixty. I. Senile psychosis and the affective disorders of old age. *J Ment Sci*, **99**, 439-49.
521. **Roth, M., Tomlinson, B. E., y Blessed, G. (1966)** Correlation between scores for dementia and counts of 'senile plaques' in cerebral grey matter of elderly subjects. *Nature*, **209**, 109-10.
522. **Roth, M., Tym, E., Mountjoy, C. Q., et al (1986)** CAMDEX. A standardised instrument for the diagnosis of mental disorder in the elderly with special reference to the early detection of dementia. *Br J Psychiatry*, **149**, 698-709.
523. **Rovner, B. W. and Folstein, M. F. (1987)** Mini-Mental State Exam in clinical practice. *Hospital Practice*, **30**, 99-110.
524. **Rovner, B. W., Kafonek, S., Filipp, L., et al (1986)** Prevalence of mental illness in a community nursing home. *Am J Psychiatry*, **143**, 1446-9.
525. **Royall, D. R. (2000)** Executive cognitive impairment: a novel perspective on dementia. *Neuroepidemiology*, **19**, 293-9.
526. **Royall, D. R., Mahurin, R. K., y Gray, K. F. (1992)** Bedside assessment of executive cognitive impairment: the executive interview. *J Am Geriatr Soc*, **40**, 1221-6.
527. **Royuela Rico, A., Aguado Mañas, J.A., Macías Fernández, J.A. (1997)** Demencia. En: Cervera Enguix, S., Giner Ubago, J., Conde López, V., Leal Cercós, C., Espino Granada, A., Torres González, F. *Manual del residente de psiquiatría*. Madrid: pp 1727-53.
528. **Rozeboom, W. T. (1960)** The fallacy of the null-hypothesis significance test. *Psychol Bull*, **57**, 416-28.
529. **Sackett, D. L., Haynes, R. B., Tugwell, P. (1989)**. *Epidemiología clínica. Una ciencia básica para la medicina clínica*. Díaz de Santos. Madrid.
530. **Salleras, L., Domínguez, A., y Forés, M. D. (1994)** Los métodos de la medicina clínica preventiva (y III). Cribados. *Med Clin (Barc)*, **102**, 26-34.

531. **Salmon, D. P., Riekkinen, P. J., Katzman, R., et al (1989)** Cross-cultural studies of dementia. A comparison of mini-mental state examination performance in Finland and China. *Arch Neurol*, **46**, 769-72.
532. **Salmon, D. P., Thal, L. J., Butters, N., et al (1990)** Longitudinal evaluation of dementia of the Alzheimer type: a comparison of 3 standardized mental status examinations. *Neurology*, **40**, 1225-30.
533. **Salvador Carulla, L., Romero López-Alberca, C., y González Sáiz, F. (2000).** Guías para la descripción y la selección de instrumentos de evaluación en psiquiatría. En: eds A. Bulbena Vilarrasa, G. E. Berrios, y P. Fernández de Larrinoa. *Medición clínica en psiquiatría y psicología*. Masson. Barcelona: pp. 15-34.
534. **Sánchez-Caro, J. y Sánchez-Caro, J. (2003).** El consentimiento informado en Psiquiatría. Díaz de Santos. Madrid.
535. **Sandman, P. O. y Wallblom, A. (1996)** Characteristics of the demented living in different settings in Sweden. *Acta Neurol Scand Suppl*, **168**, 96-100.
536. **Sarasqueta, C., Bergareche, A., Arce, A., et al (2001)** The validity of Hodkinson's Abbreviated Mental Test for dementia screening in Guipuzcoa, Spain. *Eur J Neurol*, **8**, 435-40.
537. **Saz, P., Día, J. L., de la Cámara, C., et al (1996)** Reliability and validity of the Spanish version of the GMS-AGECAT package for the assessment of dementia and cognitive disturbances. *Int J Geriatr Psychiatry*, **11**, 721-28.
538. **Schmand, B., Smit, J., Lindeboom, J., et al (1997)** Low education is a genuine risk factor for accelerated memory decline and dementia. *J Clin Epidemiol*, **50**, 1025-33.
539. **Schmand, B., Walstra, G., Lindeboom, J., et al (2000)** Early detection of Alzheimer's disease using the Cambridge Cognitive Examination (CAMCOG). *Psychol Med*, **30**, 619-27.
540. **Schmitt, F. A., Davis, D. G., Wekstein, D. R., et al (2000)** "Preclinical" AD revisited: neuropathology of cognitively normal older adults. *Neurology*, **55**, 370-6.
541. **Schneider, L. S. (1998)** New therapeutic approaches to cognitive impairment. *J Clin Psychiatry* , **59**, 8-13.
542. **Schwamm, L. H., Van Dyke, C., Kiernan, R. J., et al (1987)** The Neurobehavioral Cognitive Status Examination: comparison with the Cognitive Capacity Screening Examination and the Mini-Mental State Examination in a neurosurgical population. *Ann Intern Med*, **107**, 486-91.
543. **Schwartz, G. E. (1983)** Development and validation of the geriatric evaluation by relatives rating instrument (GERRI). *Psychol Rep*, **53**, 479-88.
544. **---- (1988)** Geriatric Evaluation by Relative's Rating Instrument (GERRI). *Psychopharmacol Bull*, **24**, 713-6.

545. **Selhub, J., Bagley, L. C., Miller, J., et al (2000)** B vitamins, homocysteine, and neurocognitive function in the elderly. *Am J Clin Nutr*, **71 (suppl)**, 614-20.
546. **Serra-Mestres, J. (1995)**. El espectro de las degeneraciones frontotemporales. En: ed S. Lopez-Pousa. Actualización en demencias. Prous S.A. Barcelona: pp. 73-105.
547. **Shader, R. I., Harmatz, J. S., y Salzman, C. (1974)** A new scale for clinical assessment in geriatric populations: Sandoz Clinical Assessment-Geriatric (SCAG). *J Am Geriatr Soc*, **22**, 107-13.
548. **Shah, S., Tangalos, E. G., y Petersen, R. C. (2000)** Mild cognitive impairment. When is it a precursor to Alzheimer's disease? *Geriatrics*, **55**, 62, 65-8.
549. **Shaji, S., Promodu, K., Abraham, T., et al (1996)** An epidemiological study of dementia in a rural community in Kerala, India. *Br J Psychiatry*, **168**, 745-9.
550. **Shulman, K. I. (2000)** Clock-drawing: is it the ideal cognitive screening test? *Int J Geriatr Psychiatry*, **15**, 548-61.
551. **Sierra López, A. y Doreste Alonso, J. L. (1991a)**. Demografía y salud pública. Demografía estática. En: ed G. Piédrola Gil *et al*. Medicina Preventiva y Salud Pública. Masson-Salvat Barcelona: pp. 21-56.
552. **Sierra López, A. y Torres Lana, A. (1991b)**. Epidemiología de las enfermedades cardiovasculares. En: ed G. Piédrola Gil *et al*. Medicina Preventiva y Salud Pública. Masson-Salvat Barcelona: pp. 830-41.
553. **Siu, A. L. (1991)** Screening for dementia and investigating its causes. *Ann Intern Med*, **115**, 122-32.
554. **Small, G. W. (1998)** The pathogenesis of Alzheimer's Disease. *J Clin Psychiatry*, **59**, 7-14.
555. **Small, G. W., Rabins, P. V., Barry, P. P., et al (1997)** Diagnosis and treatment of Alzheimer disease and related disorders. Consensus statement of the American Association for Geriatric Psychiatry, the Alzheimer's Association, and the American Geriatrics Society. *JAMA*, **278**, 1363-71.
556. **Small, S. A. (2001)** Age-related memory decline. Current concepts and future directions. *Arch Neurol*, **58**, 360-64.
557. **Smith, G. D. y Phillips, A. N. (1996)** Inflation in epidemiology: "The proof and measurement of association between two things" revisited. *BMJ*, **312**, 1659-61.
558. **Snowdon, D. A. (2003)** Healthy aging and dementia: findings from the Nun Study. *Ann Intern Med*, **139**, 450-54.
559. **Snowdon, D. A., Tully, C. L., Smith, Ch. D., et al (2000)** Serum folate and the severity of atrophy of neocortex in Alzheimer disease: findings from the Nun Study. *Am J Clin Nutr*, **71**, 993-98.

560. **Sociedad Española de Neurología, Sociedad Española de Geriátría y Gerontología, y Sociedad Española de Medicina Familiar y Comunitaria.** Libro Blanco, Primer Estudio Sociosanitario. Deterioro Cognitivo en el Envejecimiento y Demencia en España. Química Farmacéutica Bayer S.A.Madrid.
561. **Sociedad Española de Neurología (Grupo de Estudio de las Demencias) (1989).** DECLAMED (definición, clasificación y estudio del paciente demente). Prous. Barcelona.
562. **Soler, T., Pujol, M., Pena-Casanova, J., et al (2002)** Adaptación y estandarización de la Geriatric Evaluation of Relative's Rating Instrument (GERRI) en España. *Neurología*, **17**, 193-99.
563. **Solomon, P. R., Hirschhoff, A., Kelly, B., et al (1998)** A 7 minute neurocognitive screening battery highly sensitive to Alzheimer's disease. *Arch Neurol*, **55**, 349-55.
564. **Stern, R. G., Mohs, R. C., Bierer, L. M., et al (1992)** Deterioration on the Blessed test in Alzheimer's disease: longitudinal data and their implications for clinical trials and identification of subtypes. *Psychiatry Res*, **42**, 101-10.
565. **Stern, Y., Hesdorffer, D., Sano, M., et al (1990)** Measurement and prediction of functional capacity in Alzheimer's disease. *Neurology*, **40**, 8-14.
566. **Stewart, R. (2002)** Vascular dementia: a diagnosis running out of time? *Br J Psychiatry*, **180**, 152-56.
567. **Storey, J. E., Rowland, J. T., Basic, D., et al (2001)** A comparison of five clock scoring methods using ROC (receiver operating characteristic) curve analysis. *Int J Geriatr Psychiatry*, **16**, 394-9.
568. **Suh, G. y Shah, A. (2001)** A review of epidemiological transition in dementia - cross-national comparisons of the indices related to Alzheimer's disease and vascular dementia. *Acta Psychiatr Scand*, **104**, 4-11.
569. **Sultzer, D. L., Levin, H. S., Mahler, M. E., et al (1993)** A comparison of psychiatric symptoms in vascular dementia and Alzheimer's disease. *Am J Psychiatry*, **150**, 1806-12.
570. **Swirsky-Sachetti, T., Field, H. L., Mitchell, D. R., et al (1992)** The sensitivity of the Mini-Mental State Exam in the white matter dementia of multiple sclerosis. *J Clin Psychol*, **48**, 779-86.
571. **Tariot, P. N., Mack, J. L., Patterson, M. B., et al (1995)** The Behavior Rating Scale for Dementia of the Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease. The Behavioral Pathology Committee of the Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease. *Am J Psychiatry*, **152**, 1349-57.
572. **Taussig, I. M., Mack, W. J., y Henderson, V. W. (1996)** Concurrent validity of Spanish-language versions of the Mini-Mental State Examination, Mental Status Questionnaire, Information-Memory-Concentration test, and Orientation-Memory-Concentration test: Alzheimer's disease patients and nondemented elderly comparison subjects. *J Int Neuropsychol Soc*, **2**, 286-98.

573. **Teng, E. L. y Chui, H. C. (1987)** The Modified Mini-Mental State (3MS) examination. *J Clin Psychiatry*, **48**, 314-8.
574. **Teng, E. L., Wimer, C., Roberts, E., et al (1989)** Alzheimer's dementia: performance on parallel forms of the dementia assessment battery. *J Clin Exp Neuropsychol*, **11**, 899-912.
575. **Teresi, J. A., Kleinman, M., y Ocepek-Welikson, K. (2000)** Modern psychometric methods for detection of differential item functioning: application to cognitive assessment measures. *Stat Med*, **19**, 1651-83.
576. **Thal, L. J., Grundman, N., y Golden, R. (1986)** Alzheimer's Disease: a correlational analysis of the Blessed Information-Memory-Concentration Test and the Mini-Mental State Exam. *Neurology*, **36**, 262-4.
577. **Therapeutics and Tecnology Assessment Sucommittee of the American Academy of Neurology. (1996)** Assessment: Neuropsychological testing of adults. Considerations for neurologists. *Neurology*, **47**, 592-9.
578. **Thurstone, L. L. (1934)** The vectors of mind. *Psychological Review*, **41**, 1-32.
579. **Tierney, M. C., Szalai, J. P., Dunn, E., et al (2000)** Prediction of probable Alzheimer disease in patients with symptoms suggestive of memory impairment. Value of the Mini-Mental State Examination. *Arch Fam Med*, **9**, 527-32.
580. **Tinklenberg, J., Brooks, J. O. 3d, Tanke, E. D., et al (1990)** Factor analysis and preliminary validation of the mini-mental state examination from a longitudinal perspective. *Int Psychogeriatr*, **2**, 123-34.
581. **Tohen, M., Bromet, E., Murphy, J. M., et al (2000)** Psychiatric epidemiology. *Harvard Rev Psychiatry*, **8**, 111-25.
582. **Tolosa, E., Alom, F., y Forcadell, F. (1987)** Criterios diagnósticos y escalas evaluativas en la enfermedad de Alzheimer. *Rev Clin Esp*, **181 (suppl 1)**, 56-9.
583. **Tomas, M. T., Pujadas, F., Lafont, J., et al (1991)** Prevalencia del deterioro cognitivo en una población urbana en edad geriátrica. *Aten Primaria*, **8**, 379-86.
584. **Tombaugh, T. N. y McIntyre, N. J. (1992)** The mini-mental state examination: a comprehensive review. *J Am Geriatr Soc*, **40**, 922-35.
585. **Tsai, L. and Tsuang, M. T. (1979)** The Mini-Mental State Test and the computerized tomography. *Am J Psychiatry*, **136**, 436-9.
586. **Tsai, N. y Gao, Z. X. (1989)** Validity of Hasegawa's Dementia Scale for screening dementia among aged Chinese. *Int Psychogeriatr*, **1**, 145-52.
587. **Turner, M. A., Moran, N. F., y Kopelman, M. D. (2002)** Subcortical dementia. *Br J Psychiatry*, **180**, 148-51.
588. **Uhlmann, R. F. y Larson, E. B. (1991)** Effect of education on the mini-mental state examination as a screening test for dementia. *J Am Geriatr Soc*, **39**, 876-80.

589. **United Nations.** Replacement Migration: Is it a solution to declining and ageing population?. En: <http://www.un.org/esa/population/unpop.htm>.
590. **Valencia, C., Marti-Fabregas, J., Belvis, R., et al (2003)** Leucoaraiosis. Importancia clínica y pronóstico. *Neurología*, **18**, 149-57.
591. **van Belle, G. y Arnold, A. (2000)** Reliability of cognitive tests used in Alzheimer's disease. *Stat Med*, **19**, 1411-20.
592. **van Duijn, C. M. (1996)** Epidemiology of the dementias: recent developments and new approaches. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, **60**, 478-88.
593. **van Duijn, C. M., Clayton, D., Chandra, V., et al (1991a)** Familial aggregation of Alzheimer's disease and related disorders: a collaborative re-analysis of case-control studies. *Int J Epidemiol*, **20 Suppl 2**, S13-20.
594. **van Duijn, C. M., Stijnen, T., y Hofman, A. (1991b)** Risk factors for Alzheimer's disease: overview of the EURODEM collaborative re-analysis of case-control studies. EURODEM Risk Factors Research Group. *Int J Epidemiol*, **20 Suppl 2**, S4-12.
595. **van Hout, H., Teunisse, S., Derix, M., et al (2001)** CAMDEX, can it be more efficient? Observational study on the contribution of four screening measures to the diagnosis of dementia by a memory clinic team. *Int J Geriatr Psychiatry*, **16**, 64-9.
596. **van Ojen, R., Hooijer, C., Bezemer, D., et al (1995)** Late-life depressive disorder in the community. I. The relationship between MMSE score and depression in subjects with and without psychiatric history. *Br J Psychiatry*, **166**, 311-5.
597. **Varma, A. R., Snowden, J. S., Lloyd, J. J., et al (1999)** Evaluation of the NINCDS-ADRDA criteria in the differentiation of Alzheimer's disease and frontotemporal dementia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, **66**, 184-8.
598. **Vázquez-Barquero, J. L., Herrera, L., y Gaité, L. (1993)** La entrevista psiquiátrica estructurada en Psiquiatría. *Revista de la Asociación Española de Neuropsiquiatría.*, **XIII**, 19-28.
599. **Vega, S. y Bermejo, P. F. (2002)** Prevalencia de demencia en mayores de 60 años en el medio rural: estudio puerta a puerta. *Medicina General*, **48**, 794-805.
600. **Vilalta Franch, J. (1995).** Consideraciones sobre el diagnóstico de las demencias. En: ed S. Lopez-Pousa. *Actualización en demencias*. Prous S.A. Barcelona:pp.13-45.
601. **Vilalta-Franch, J., Llinas-Regla, J., y Lopez-Pousa, S. (1998)** Cognición y depresión. *Rev Neurol*, **27**, 581-4.
602. ----- (1999) Depresión y demencia: estudio caso-control. *Rev Neurol*, **29**, 599-603.
603. **Vilalta-Franch, J., Lopez-Pousa, S., y Llinas-Regla, J. (1998)** Prevalencia de

- trastornos depresivos en demencias. *Rev Neurol*, **26**, 57-60.
604. ---- (2000) Prevalencia de demencias en una zona rural. Estudio de Gerona. *Rev Neurol*, **30**, 1026-32.
605. **Villareal, D. T. y Morris, J. C. (1998)** The diagnosis of Alzheimer's Disease. *Alzheimer's Disease Review*, **3**, 142-52.
606. **Vinyoles Bargalló, E., Vila Doménech, J., Argimon Pallás, J. M., et al (2002)** Concordancia entre el Mini-Examen Cognoscitivo y el Mini-Mental State Examination en el cribado del déficit cognitivo. *Aten Primaria*, **30**, 5-15.
607. **Visser, P. J., Verhey, F. R., Ponds, R. W., et al (2000)** Distinction between preclinical Alzheimer's disease and depression. *J Am Geriatr Soc*, **48**, 479-84.
608. **Voces.** Entre el 25 y el 30% de los ancianos ingresados en residencias tiene demencia. En: www.feaps.org/Voces/324/324-ancianos.htm.
609. **Wallin, A. (1996)** Current definition and classification of dementia diseases. *Acta Neurol Scand*, **Suppl 168**, 39-44.
610. **Wang, H. X., Wahlin, A., Basun, H., et al (2001)** Vitamin B(12) and folate in relation to the development of Alzheimer's disease. *Neurology*, **56**, 1188-94.
611. **Weiner, M. F., Edland, S. D., y Luszczynska, H. (1994)** Prevalence and incidence of major depression in Alzheimer's disease. *Am J Psychiatry*, **151**, 1006-9.
612. **Weiss, B. D., Reed, R., Kligman, E. W., et al (1995)** Literacy and performance on the Mini-Mental State Examination. *J Am Geriatr Soc*, **43**, 807-10.
613. **Wells, C. E. (1979)** Pseudodementia. *Am J Psychiatry*, **136**, 895-900.
614. **Werner, P., Heinik, J., Lin, R., et al (1999)** 'Yes' ifs, ands or buts: examining performance and correlates of the repetition task in the mini-mental state examination. *Int J Geriatr Psychiatry*, **14**, 719-25.
615. **Whalley, L. J. (2002)** Brain ageing and dementia: what makes the difference? *Br J Psychiatry*, **181**, 369-71.
616. **Whitehouse, P. J. (1998)** The colinergic deficit in Alzheimer's Disease. *J Clin Psychiatry*, **59**, 19-22.
617. **Williams, G. C. (1999)** The Tithonus error in modern gerontology. *Quarterly Review of Biology*, **74**, 405-15.
618. **Wilson, R. S., Barnes, L. L., Mendes de Leon, C. F., et al (2002)** Depressive symptoms, cognitive decline, and risk of AD in older persons. *Neurology*, **59**, 364-70.
619. **Wilson, R. S., Schneider, J. A., Bienias, J. L., et al (2003)** Depressive

- symptoms, clinical AD, and cortical plaques and tangles in older persons. *Neurology*, **61**, 1102-7.
620. **Wind, A. W., Schellevis, F. G., Van Staveren, G., et al (1997)** Limitations of the Mini-Mental State Examination in diagnosing dementia in general practice. *Int J Geriatr Psychiatry*, **12**, 101-8.
621. **Winker, M. A. y Glass, R. M. (1997)** El envejecimiento de la población. *JAMA (ed. esp.)*, **6**, 193.
622. **World Health Organization.** Health and aging: a discussion paper. **2001**. Ginebra, World Health Organization.
623. **Yesavage, J. A., Brink, T. L., Rose, T. L., et al (1983)** Development and validation of a geriatric depression screening scale: a preliminary report. *J Psychiatr Res*, **17**, 37-49.
624. **Ylikoski, R., Erkinjuntti, T., Sulkava, R., et al (1992)** Correction for age, education and other demographic variables in the use of the Mini Mental State Examination in Finland. *Acta Neurol Scand*, **85**, 391-6.
625. **Zarranz, J. J. (1997)** Alteraciones morfológicas y neuroquímicas en el envejecimiento cerebral normal. *Rev Neurol*, **25**, 9-13.
626. **Zaudig, M., Mittelhammer, J., Hiller, W., et al (1991)** SIDAM--A structured interview for the diagnosis of dementia of the Alzheimer type, multi-infarct dementia and dementias of other aetiology according to ICD-10 and DSM-III-R. *Psychol Med*, **21**, 225-36.
627. **Zhou, X. H., Castelluccio, P., Hui, S. L., et al (1999)** Comparing two prevalence rates in a two-phase design study. *Stat Med*, **18**, 1171-82.
628. **Zhou, X. H. y Higgs, R. E. (2000)** Assessing the relative accuracies of two screening tests in the presence of verification bias. *Stat Med*, **19**, 1697-705.
629. **Zillmer, E. A., Fowler, P. C., Gutnick, H. N., et al (1990)** Comparison of two cognitive bedside screening instruments in nursing home residents: a factor analytic study. *J Gerontol*, **45**, P69-74.
630. **Zung, W. W. K. (1965)** A self-rating depression scale. *Arch Gen Psychiatry*, **12**, 63-70.
631. **Zunzunegui Pastor, M. V., del Ser, T., Rodriguez Laso, A., et al (2003)** Demencia no detectada y utilización de los servicios sanitarios: implicaciones para la atención primaria. *Aten Primaria*, **31**, 581-6.