

DR. JOSÉ VTE. CARMONA SIMARRO
DR. SERGIO MURGUI PÉREZ

Factores psicosociales en la Enfermedad de Alzheimer



Edita: Consejo de Enfermería de la Comunidad Valenciana (CECOVA)

Imprime: Imprenta Senén

I.S.B.N.: 978-84-697-4196-2

Dep. legal.: V1817-2017

CECVN 97

Imagen portada: lightwise / 123RF Foto de archivo

Dedicatoria

Me gustaría dedicar este trabajo y expresar mi gratitud a todas las personas que me han acompañado durante –por qué no decirlo– toda mi vida y me han ayudado a ser lo que soy. A los que están y a los que se fueron.

A mis padres Pepita y Manuel, por darme la vida. A mis abuelos.

A Amparo y Enrique, que me aguantan cada día, por los momentos que me habéis hecho vivir y que nunca olvidaré.

A mis hermanos Manuel, Juan Antonio, Pepita y Rosario, y mis sobrinos Lalo y Miguel.

A mi tío Juan Bautista. A Gabriel.

Quisiera agradecer también, en primer lugar, a todos los pacientes que han colaborado en este estudio. También quiero agradecer, a mi gran amigo, el Dr. Vicente Villar Amigó, que me ha dado tantos ánimos para seguir adelante. Al Dr. José M^a de Jaime y Lorén y a Don Antonio Salazar, por su accesibilidad, amabilidad y gentileza. A mi gran amigo el Dr. Sergio Murgui Pérez. A mis compañeras y compañeros del Departamento de Enfermería. Por supuesto, a mis alumnos, motor de todas mis actividades universitarias.

Y, en especial, al Doctor.

Índice

Prólogo	9
Abreviaturas	14
Capítulo I	17
Bases teóricas y empíricas del envejecimiento	
Aspectos teóricos	
Teorías Evolutivas	
Teoría de la mutación acumulada	
Teoría de pleiotropía antagonista	
Teoría del soma desechable	
Teorías Estocásticas	
Teoría de la mutación somática y reparación del ADN	
Teoría de los radicales libres / estrés oxidativo y daño mitocondrial	
Teorías del desarrollo y genéticas	
Hipótesis de los genes determinantes de la longevidad	
Teoría de los síndromes de envejecimiento acelerado	
Teoría neuroendocrina	
Teoría inmunológica	
Teoría de la senescencia celular	
Dinámica del envejecimiento	
Cambios morfológicos	
Cambios en la neurotransmisión	
Cambios bioquímicos	
Cambios funcionales	
Claves socio estructurales del envejecimiento	
Concepto de dependencia	
Grados de la dependencia	
Actividades de la vida diaria (AVD)	
Razón de dependencia de los ancianos	
Evolución de la población de 65 años o más en España	
Enfermedades neurodegenerativas	
Demencia	
Clasificación del síndrome demencial	
Criterios diagnósticos de la demencia	
Diagnóstico según el DSM IV	
Diagnóstico según la CIE-10	
Diagnóstico según la Sociedad Española de Neurología (SEN)	
Deterioro Cognitivo Leve (DCL)	

Capítulo II 49

Caracterización de la Enfermedad de Alzheimer

Epidemiología, Prevalencia y fases de la EA

La Enfermedad de Alzheimer

Factores en la EA

Factores genéticos

Historia familiar

Genes

Síndrome de Down

Factores no genéticos

Edad

Sexo

Nacionalidad (y etnia)

Geografía

Historia médica anterior

Factores de riesgo cardiovascular

Hábitos de vida

Factores sociales y ambientales

Etapas de la enfermedad

Diagnóstico y tratamiento de la EA

Criterios según la NINCDS-ADRDA

Criterios de la SEN (Sociedad Española de Neurología)

PET 87

Tratamiento farmacológico

Tratamiento cognitivo

Plasticidad cerebral

Capítulo III 101

Aspectos psicosociales en la EA

Alteraciones psicológicas y de comportamiento de la vejez

Trastornos en la Enfermedad de Alzheimer

Trastornos de la memoria y conciencia de la enfermedad

Amnesia anterógrada y retrógrada

Anosognosia

Pérdida de objetos y repetición de preguntas

Otras alteraciones cognitivas

Delirios

Alucinaciones

Identificación inadecuada

Depresión y suicidio

Labilidad emocional, reacciones catastróficas y enfados

- Ansiedad, nerviosismo e inquietud
- Agitación, violencia y agresión
- Cambios de personalidad
- Apatía e indiferencia
- Trastornos del sueño / ritmo diurno
- Trastornos de la conducta alimentaria
- Alteraciones de la actividad sexual
- Síndrome de Kluver-Bucy
- Alteraciones de la actividad psicomotora
- Retrogénesis
- Salud percibida, calidad de vida y tarifa social
 - Modelo ecológico de Lawton
 - Modelos comportamentales
 - Modelos de bienestar
 - Modelo de desempeño de rol
 - Modelo de proceso dinámico de la calidad de vida
 - Modelo de la homeostasis de la calidad de vida
 - Modelos de calidad de vida y sus implicaciones
- Tarifa social
- AVAC

Capítulo IV 137

Análisis de la calidad de vida, salud percibida y tarifa social

- Objetivos y método
 - Objetivos generales
 - Objetivos específicos
 - Hipótesis
- Muestra
 - Documento de consentimiento informado para el participante o representante legal
 - Cuestionario general del donante BNADN-NEP
 - Cuestionario de salud SF-36 versión española 1.4
 - Cuestionario de Salud EuroQol-5d (EQ-ED)
 - Cuestionario enfermedad de Alzheimer
 - Escala de Hachinski
 - Escala de deterioro global (GDS)
 - Escala de fluidez verbal (FV)
 - Mini-Mental (MMSE)
- Procedimiento
- Plan de análisis de datos
- Variables sociodemográficas

Sexo
Edad
Sexo y edad
Profesión
Nivel de estudios
Su lengua madre

- 1. Análisis de instrumentos: descripción de respuestas
 - 1.1 Cuestionario general del donante BNADN-NEP
 - 1.2 Cuestionario de salud SF-36 versión española 1.4.

Cuestionario de salud Euroqol-5d (EQ-ED)
Cuestionario enfermedad de Alzheimer

Análisis de instrumentos: respuestas según sexo y edad
Cuestionario general del donante BNADN-NEP
Cuestionario de salud SF-36 versión española
Cuestionario de salud Euroqol-5d (EQ-ED)
Cuestionario enfermedad de Alzheimer
Rasgos morfométricos (peso y talla)
Tarifa social

Análisis de instrumentos: dimensiones según sexo y edad
Dimensiones del SF-36

Capítulo V 259

Resultados

Resultados entre dimensiones y análisis de predicción entre las mismas
Análisis de relaciones entre variables
Salud percibida
Tarifa social
Calidad de vida
Tabla resumen
Análisis de predicción entre variables
Salud percibida
Tarifa social

Capítulo VI..... 273

Consideraciones finales

Bibliografía..... 295

Prólogo

Cien años después de que el Dr. Alois Alzheimer caracterizase la EA todavía no existe un tratamiento curativo de la enfermedad, no se sabe en concreto las causas definitivas que la producen y las terapias para retrasar la enfermedad, en los inicios del 2012, son de una eficacia relativa.

Las enfermedades neurodegenerativas son, actualmente, uno de los mayores retos terapéuticos puesto que constituye, junto a las enfermedades circulatorias y el cáncer, la causa de muerte más importante en la población española. Entre ellas destacan los accidentes vasculares cerebrales (AVC), la enfermedad de Alzheimer (EA), la enfermedad de Parkinson (EP) y la esclerosis lateral amiotrófica (ELA) puesto que, además, vienen acompañadas de alteraciones en la memoria y el lenguaje haciendo más dramático su estado.

La EA es una enfermedad neurodegenerativa progresiva que se caracteriza por una serie de rasgos clínicos y patológicos con una variabilidad relativa. Existe destrucción de neuronas por la aparición en el cerebro de *placas neuríticas* —o seniles— y *ovillos neurofibrilares*, especialmente en áreas frontal y temporo-parietal, amígdala e hipocampo. Las placas neuríticas se relacionan con depósitos de proteína β -amiloide y los ovillos neurofibrilares con depósitos de proteína tau hiperfosforilada. A nivel bioquímico, existe una disminución del neurotransmisor acetil-colina. Así pues, el mecanismo etiopatogénico es heterogéneo. Los factores de riesgo de la EA se pueden clasificar en dos grandes grupos; genéticos y no genéticos (o exógenos).

Entre el 1-2% de los pacientes con EA la enfermedad está relacionada con carga genética (*EA hereditaria*); en los portadores del gen mutado existe un 50% de posibilidades de desarrollar la enfermedad (la mitad de los miembros de la familia

padecerán EA), situándose la edad de inicio entre los 40 y 50 años. En el 98-99% restante (*EA esporádica*) la causa no está determinada, y se considera multifactorial.

A nivel genético, se han asociado tres genes; *APP* (gen que codifica la proteína precursora del péptido β -amiloide), los genes de las presenilinas; *PSENI* y *PSEN2* (responsables del 50% de los casos familiares de EA y de una proporción muy baja de casos de EA autosómico dominante, respectivamente) y el gen (ApoE e4) de la apolipoproteína E (*APOE*) relacionado con la EA de inicio tardío. También se han observado lesiones neuropatológicas propias de la EA en pacientes con síndrome de Down; la tasa media de prevalencia de EA en pacientes con síndrome de Down oscila en un 15%.

Entre los factores exógenos (no genéticos) se encuentran la edad (principal marcador de riesgo de EA; la prevalencia de la enfermedad se duplica cada 5 años a partir de los 60 años), el sexo (la mujer tiene una mayor prevalencia de EA), la historia médica anterior (el TCE con alteración en el nivel de conciencia, niveles de hormonas, la depresión), los factores de riesgo cardiovascular (la HTA, niveles de colesterol y consumo de estatinas, la obesidad, la DM), ciertos hábitos de vida (homocisteína y ácido fólico, tabaco, alcohol, alimentación y dieta) así como factores ambientales y sociales.

Las manifestaciones clínicas de la EA se pueden clasificar en tres grandes bloques; cognitivas, funcionales y, psicológicas y del comportamiento. Entre las alteraciones cognitivas encontramos la amnesia, alteraciones de la orientación y del tiempo, del lenguaje, la praxis y de capacidades ejecutivas. Las alteraciones funcionales se producen como consecuencia del impacto en las actividades de la vida diaria. Entre las alteraciones psicológicas podemos citar los trastornos de la memoria —la pérdida de memoria en la EA es diferente a la relacionada con la senectud; en esta última, al

realizar un test de memoria semántica, al recordarle la categoría sobre la que deben decir los ejemplos recuerdan la palabra, en la EA no—, delirios, alucinaciones, depresión, labilidad emocional, ansiedad, agitación, alteraciones de la personalidad, alteraciones del sueño y/o ritmo diurno, cambios en la conducta alimentaria, cambios en la actividad sexual y alteraciones de la actividad psicomotora.

Respecto al curso de la enfermedad, se caracteriza por ser lento y variable, de entre 3 y 20 años. Para valorar las etapas de la EA se utiliza la Escala de Deterioro Global (GDS) que distingue un total de siete fases que van desde la normalidad (ausencia de alteración cognitiva) hasta los estadios más avanzados (defecto cognitivo muy grave).

El diagnóstico se basa en la historia clínica (manifestaciones), el examen neuropsicológico; DSM-IV, NINDS-ADRDS, criterios de la SEN, estructurales (TC, RM), funcionales (SPECT, PET), marcadores biológicos; disminución de la proteína β -amiloide en el LCR —que indica que se está acumulando en el cerebro— e incremento de la proteína tau, y los criterios histopatológicos; cuantificación de placas seniles y ovillos neurofibrilares (necropsia). La unificación internacional de criterios para el diagnóstico de la EA ha sido un paso fundamental y, en estos momentos la versión que se utiliza es la DSM-IV, National Institute of Neurological Association for Alzheimer Disease. También se han realizado grandes avances para el diagnóstico definitivo *premortem*; análisis de sangre y LCR, pruebas de neuroimagen, etc.

El tratamiento actual, que no es curativo sino paliativo, se basa en la farmacología y en la psicología. En el farmacológico se administran fármacos que previenen la disminución de acetilcolina (galantamina, risvastigmina y donezepilo), con efecto neuroprotector (memantina), antioxidantes (seligilina, vitamina E), inhibidores de la respuesta inflamatoria (simvastatina), bloqueadores de la acetilcolinesterasa (tacrina, metrifonato) y otros como corticoides, AINE y hormonas. Aunque las alteraciones

cognitivas y psicológicas pueden ser tratadas con antipsicóticos (haloperidol, risperizolona, olanzapina, quetiapina), ansiolíticos (benzodiazepinas) o antidepresivos (paroxetina), todas ellas deben recibir un tratamiento psicológico y cognitivo.

La importancia de esta enfermedad desde el punto de vista no solo sanitario, sino también social y económico —es una enfermedad que afecta a 800.000 pacientes en España pero que implica a sus familias, considerándose así una enfermedad “doble”; la padecen los que la tienen y a quienes los cuidan; el 85% de los pacientes con EA están en casa— ha incrementado el interés y la producción científica centrada en conocer los factores de riesgo —genéticos y no genéticos— patogenia, marcadores biológicos, etc., como ha sido en nuestro caso.

Es de vital importancia conocer los factores relacionados con EA para poder implementar estrategias de prevención que logren revertir la tendencia de las enfermedades neurodegenerativas.

La presente investigación se ha realizado en colaboración con el Banco Nacional de ADN (BNADN). El BNADN es una plataforma tecnológica de apoyo a la investigación científica creada en 2004 por la Fundación Genoma España. A finales de 2006 incorporó cuatro Nodos encargados de recoger muestras de ADN de pacientes diagnosticados de algunas enfermedades de relevancia en España. Así pues, la Dirección de Salud Pública de la Generalitat Valenciana decidió crear un grupo de trabajo coordinado por el Servicio de Neurología del Hospital La Fe bajo la dirección del Dr. Juan Andrés Burguesa Hernández. Así, se crea el Nodo de investigación para las enfermedades neurodegenerativas asociadas a la edad (ENAE) con el objeto de colaborar en la recolección de muestras bajo condiciones de legalidad, seguridad biológica, alta calidad de las muestras y precisión diagnóstica. Hasta el año 2009 se extraen muestras —a pacientes diagnosticados de EA en hospitales de la Comunidad

Valenciana— de suero, plasma, linfocitos y ADN por parte de un equipo de profesionales de la enfermería, coordinados por la Dra. Pilar Llabata, y, lo que constituye el núcleo central del presente trabajo, se les administra diferentes cuestionarios: el cuestionario general del donante BNADN-NEP, el cuestionario de salud SF36, el cuestionario de salud Euroqol-ED, el cuestionario Enfermedad de Alzheimer, la escala de Hachinski, el Minimental (Mini Mental State Examination) y la escala de deterioro global (GDS). Por supuesto, todos ellos (o su representante legal) también completan el documento de consentimiento informado.

Dr. Jose Vte Carmona Simarro

Dr. Serguio Murgui Pérez

Abreviaturas

- ABVD.** Actividades básicas de la vida diaria
- AChIE.** Inhibidores de la colinesterasa
- AD.** Siglas de la Enfermedad de Alzheimer en inglés (Alzheimer Disease)
- ADN.** Ácido desoxirribonucleico
- AINE.** Antiinflamatorios no esteroideos
- AIVD.** Actividades instrumentales de la vida diaria
- APA.** American Psychiatric Association
- ApoE e4.*** Alelo 4 de la apolipoproteína E. Gen que codifica para la proteína APOE
- APOE.*** Apolipoproteína E
- APP.*** Gen que codifica para la proteína precursora del péptido B-amiloide
- AVC.** Accidente vascular cerebral
- AVD.** Actividades de la vida diaria
- BDNF.** Factor neurotrófico derivado del cerebro
- BNADN.** Banco Nacional de ADN
- CAT.** Colina acetiltransferasa
- CI.** Coeficiente intelectual
- CV.** Cardiovascular
- CVRS.** Calidad de vida relacionada con la salud
- DC.** Deterioro cognitivo
- DCL.** Deterioro cognitivo leve
- DCL-A.** Deterioro cognitivo amnésico
- DCL-D.** Deterioro cognitivo difuso
- DCL-F.** Deterioro cognitivo focal no amnésico
- DM.** Diabetes mellitus
- DSM.** Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. American Psychiatric Association
- DV.** Demencia vascular
- EA.** Enfermedad de Alzheimer
- EApós.** Enfermedad de Alzheimer posible
- EAPr.** Enfermedad de Alzheimer probable

- EC.** Entrenamiento cognitivo
- ECV.** Enfermedad cerebro vascular
- EEG.** Electroencefalograma
- EES09.** Encuesta Europea de Salud 2009
- ELA.** Esclerosis lateral amiotrófica
- ENAE.** Enfermedades neurodegenerativas asociadas a la edad
- EO.** Estrés oxidativo
- EP.** Enfermedad de Parkinson
- EQ-5D.** European Quality of Life-5 Dimensions
- EV.** Esperanza de vida
- EVA.** Escala visual analógica
- FC.** Factor de crecimiento
- FID.** Fase incipiente de demencia
- FMD.** Fase intermedia de demencia
- FV.** Fluidez verbal
- GDS.** Global Deterioration Scale
- GGT.** Gamma glutamil transferasa
- GPT.** Transaminasa glutámico pirúvica
- HDL.** Lipoproteínas de alta densidad
- HTA.** Hipertensión arterial
- IMC.** Índice de masa corporal
- INE.** Instituto Nacional de Estadística
- ISRS.** Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina
- LCR.** Líquido cefalorraquídeo
- LDL.** Lipoproteínas de baja densidad
- MAEC.** Mapa de actividad bioeléctrica del cerebro (Cartografía cerebral)
- MCI.** Deterioro cognitivo leve (Mild Cognitive Impairment)
- MMSE.** Mini-Mental State Examination
- MNV.** Memoria no verbal
- NFT.** Ovillos neurofibrilares
- NGF.** Factor de crecimiento nervioso
- NGF.** Factor de crecimiento nervioso (Nerve Growth Factor)

NINCDS-ADRDA. National Institute of Neurological and Communicative Disorders and the Alzheimer's Disease And Related Disorders Association

NMDA. N-metil-D-aspartato

NT. Neurotransmisores

NT-3. Neurotrofina 3

PET. Tomografía de Emisión de Positrones

PS. Placas seniles

PSENI. Gen de la presenilina 1

PSEN2. Gen de la presenilina 2

RC. Reserva cognitiva

RD. Razón de dependencia

RM. Resonancia magnética

ROS. Especies reactivas de oxígeno

SC. Síndrome de Capgras

SEN. Sociedad Española de Neurología

SNC. Sistema Nervioso Central

SPECT. Tomografía Computerizada de Fotón Simple

TA. Tensión arterial

TC. Tomografía computerizada

TCE. Traumatismo craneoencefálico

THS. Hormona estimulante de la tiroides

TRH. Terapia de reemplazo hormonal

UPP. Úlcera por presión

VLDL. Lipoproteínas de muy baja densidad

VSG. Velocidad de sedimentación globular



Capítulo I

Bases teóricas y empíricas del envejecimiento

Aspectos teóricos

El incremento de la esperanza de vida de la población —en nuestra sociedad— constituye, sin duda, un logro de salud muy importante. Sin embargo, ello también implica un inevitable proceso de envejecimiento que lleva asociado un incremento de enfermedades entre las que se encuentran las neurodegenerativas, como las demencias. En la actualidad, solo en Europa, más de tres millones de personas padecen demencia, pero la población con este problema sigue aumentando, pues aparecen más de 824.000 nuevos casos cada año. En España, las demencias afectan a más de 800.000 personas, pero se prevé un incremento notable de afectados ya que la población mayor de 65 años casi se ha duplicado en los últimos 30 años (Pinto JA, 2007).

Dado que el envejecimiento es un proceso dinámico, evolutivo y diferencial en el que se interrelacionan múltiples factores (Algado MT et al, 2003), en el análisis de la vejez se pueden distinguir dos procesos relacionados estrechamente:

- *El envejecimiento individual o biológico.* Fenómeno continuo e irreversible que experimentan los individuos en sus organismos.

- *El envejecimiento de la población o demográfico.* Fenómeno a través del cual los países desarrollados experimentan un progresivo incremento del número y proporción de personas mayores de 65 años.

No obstante, las reacciones ante los cambios biológicos, fisiológicos o psicológicos que experimentan los individuos dependen del contexto social en el que se producen, de sus distintas experiencias, de sus distintos estilos de vida, etc. Por lo tanto, la estructura social concreta de cada sociedad influye en los procesos individuales de envejecimiento (Algado MT et al, 2003).

El envejecimiento biológico ha sido definido (Pinto JA, 2007), por un lado, como un proceso de deterioro y de destrucción del organismo —a medida que avanza la edad aparecen una serie de lesiones, enfermedades, disfunciones, etc. —, por otro lado, también ha sido definido como un conjunto de cambios naturales que, desde el momento del nacimiento y hasta la muerte, se presentan de modo secuencial y afectan a todos los seres vivos. Este tipo de envejecimiento no se debe exclusivamente a factores endógenos, genéticos, sino también a factores exógenos o medioambientales, — pudiéndose considerar, por tanto, como proceso multifactorial— como la clase social a la que uno pertenece, los recursos económicos, profesión, etc. (Román-Lapuente F et al, 1998) (Spar J et al, 2007) (Cabeza R et al, 2005).

Por la naturaleza multicausal del envejecimiento, resulta difícil que una única teoría pueda explicar todos los mecanismos que intervienen en su producción (Pardo G, 2003). En efecto, el envejecimiento compromete un número diferente de genes —hasta 100 genes implicados en la evolución de la longevidad— por otro, ocurre a varios niveles, tal y como hemos comentado anteriormente; molecular, celular y orgánico.

Las teorías del envejecimiento se han estructurado desde tres perspectivas diferentes: evolutivas (Kirkwood TBL, 2002) (Gavrilov LA et al, 2002) (Ono M et al,

2002) (Vijg J et al, 2005), estocásticas (Turler MS, 2000) (Harmann D, 1981) (Harman D, 2003) (Biesalski HK, 2002) (Viña J, et al, 2007) y del desarrollo-genéticas (Pardo G, 2003) (Hennekam RC, 2006) (Kyng KJ et al, 2005) (Mobbs CV, 1996) (Pardo G, 2003) (Troen BR, 2003) (Hayflick L, 1997) (Harleyn CB et al, 1990) (Ferbeyre G et al, 2002).

Así, las teorías estocásticas consideran el envejecimiento humano como resultado de distintas alteraciones que ocurren de forma aleatoria en el organismo, siendo el envejecimiento producto del azar —causado por exposición a factores exógenos adversos— mientras que las teorías no estocásticas, o deterministas, consideran que el envejecimiento es una continuación del proceso de desarrollo y diferenciación del individuo, según normas predeterminadas en la secuencia de eventos codificados en el genoma humano (Pardo G, 2003).

Teorías Evolutivas

Estas teorías argumentan que los individuos están preparados para vivir, no para morir, no existiendo, por tanto, una programación del envejecimiento (Kirkwood TBL, 2002). Desde este planteamiento, se diferencian al menos tres perspectivas diferentes: la teoría de la mutación acumulada, la teoría de pleiotropía antagonista y la teoría del soma desechable (Gavrilov LA et al, 2002).

Teoría de la mutación acumulada

Desde esta teoría —propuesta por Peter Medawar—, se postula que la acumulación en líneas celulares germinales no son reparadas con el paso de los años. Por tanto, se producen alelos¹ con efectos deletéreos que se acumulan a lo largo de generaciones (Gavrilov LA et al, 2002). Desde el punto de vista evolutivo, el envejecimiento es resultado de la “disminución de la fuerza” de la selección natural con la edad, es decir,

¹ Alelo. Cada una de las variantes génicas (formas alternativas de un gen) que puede ocupar un locus cromosómico y que controla un mismo carácter.

las mutaciones se acumulan dando lugar a unas tasas de mortalidad tardía —personas mayores—.

Teoría de pleiotropía antagonista.

En este caso —teoría propuesta por Georges Willians—, los genes pleiotrópicos² con efectos beneficiosos iniciales son seleccionados por su beneficio en la supervivencia aunque después en edades avanzadas de los individuos tengan efectos deletéreos (Gavrilov LA et al, 2002). Son genes que, inicialmente, tienen efectos beneficiosos tempranos en la vida en las personas, estando favorecidos por la selección, pero que son deletéreos al final de la vida.

La teoría de la mutación acumulada y la de la pleiotropía antagonista no se excluyen, incluso ambos mecanismos pueden operar al mismo tiempo. La diferencia radica en que en la primera los genes con efectos negativos en la vejez se acumulan pasivamente de generación en generación, mientras que en la segunda estos genes se mantienen activos en el acervo genético de la selección (Parmaik BK et al, 1994).

Teoría del soma desechable

Postula que el desajuste entre supervivencia tardía y la fecundidad temprana resulta en senescencia³ —teoría propuesta por Tom Kirkwood y Holliday Robin—. Los recursos energéticos son utilizados para el mantenimiento de las células reproductoras y no son para mantener las células con una longevidad somática indefinida —las células no reproductoras son por tanto prescindibles— (Gavrilov LA et al, 2002). Esta teoría postula que se producen mutaciones en los genes con efectos pleiotrópicos, es decir, por un lado se produce un ahorro de energía para la reproducción —efecto positivo— desactivando de esta manera la precisión molecular y la promoción de otros dispositivos

² Pleiotropía. Producción por parte de un solo gen de un conjunto de manifestaciones fenotípicas no relacionadas.

³ Senescencia. Condición de envejecimiento.

de las células somáticas —efecto negativo—. Los autores de esta teoría afirman que esta estrategia puede ser selectivamente ventajosa para organismos superiores —adoptando una estrategia de ahorro de energía de menor precisión en las células somáticas— acelerando el desarrollo y la reproducción, pero con la consecuencia de deterioro y muerte (Kirkwood TBL et al, 1979).

En la actualidad, las teorías evolutivas más viables son la teoría de la acumulación de las mutaciones y la teoría de la pleiotopía antagónica, ya que no son mutuamente excluyentes, y ambas podrían formar una teoría unificadora del envejecimiento.

Teorías Estocásticas

Estas teorías argumentan que el envejecimiento se produce por alteraciones aleatorias, que se acumulan a lo largo del tiempo, y que dañan las moléculas. En este apartado destacan la teoría de la mutación somática y reparación del ADN, por un parte, y, por otra parte, de los radicales libres/ estrés oxidativo y daño mitocondrial.

Teoría de la mutación somática y reparación del ADN

Según esta teoría, la mortalidad celular es debida a mutaciones (indiferenciación celular) provocada por radiaciones que alteran el material genético—tanto en el ADN nuclear como en el mitocondrial (Ono M et al, 2002) (Vijg J et al, 2005) — y que se acompañan de una disfunción en los mecanismos de reparación. De hecho, se ha comprobado que la mortalidad por mutación es mayor que por el proceso natural de envejecimiento (Turler MS, 2000).

Teoría de los radicales libres / estrés oxidativo y daño mitocondrial

Fue Harman en 1981 (Harmann D, 1981) el primero que afirmó que los radicales libres⁴ causan daño a las biomoléculas produciendo envejecimiento. Desde entonces,

⁴ Los radicales libres son moléculas que contienen un electrón que es altamente reactivo y que puede oxidar ácidos nucleicos, proteínas y lípidos.

sucesivas investigaciones han mostrado que los radicales libres producen alteraciones que llevan a la muerte celular (Harman D, 2003) (Hohl H, 1993).

Otro factor que se ha relacionado con el envejecimiento y con la acción de los radicales libres es la disminución de enzimas antioxidantes —como la superóxido dismutasa y las catalasas—. Se ha evidenciado que tanto la aportación de antioxidantes —vitaminas E y C — como niveles adecuados de enzimas antioxidantes previene la aparición precoz del envejecimiento (Biesalski HK, 2002).

En este sentido, también se ha encontrado que el daño causado por especies reactivas de oxígeno (ROS) en el genoma mitocondrial de las células postmitóticas acelera el envejecimiento (Viña J et al, 2007).

Teorías del desarrollo y genéticas

Las teorías del desarrollo y genéticas postulan que el envejecimiento es un proceso continuo del desarrollo y maduración genéticamente controlado no estando, por tanto, relacionado con alteraciones o mutaciones genéticas.

Hipótesis de los genes determinantes de la longevidad

Parte de la idea de que existen genes reguladores que mantiene procesos vitales (Cutler, 1975; citado en Pardo G, 2003), proporcionando de esta manera una ventaja selectiva a las especies. Así, el envejecimiento o bien es producto de procesos biológicos normales o bien, únicamente está controlado por ciertos genes clave.

Teoría de los síndromes de envejecimiento acelerado

La existencia de enfermedades⁵ —síndrome de Hutchinson Gilford y síndrome de Werner— donde la mutación de un solo gen es la causa de la enfermedad, es la base de la teoría de los síndromes del envejecimiento acelerado.

⁵ Llamadas también enfermedades progerias pues se caracterizan por un envejecimiento prematuro.

En el caso del síndrome de Hutchinson-Gilford, enfermedad autosómica recesiva, el gen responsable es la mutación en LMNA que da lugar a la proteína Laminina A alterada (Hennekam RC, 2006). Las personas con este síndrome se caracterizan por una corta estatura, bajo peso, pérdida de cabello, disminución de la movilidad y rasgos faciales de anciano. Otra enfermedad autosómica recesiva es el síndrome de Werner siendo el gen responsable el wrn, localizado en el cromosoma 8 y codifica para una ADN helicasa (Kyng KJ et al, 2005). Se caracteriza por la aparición de arterioesclerosis, osteoporosis, alopecia, intolerancia a la glucosa, etc.

Teoría neuroendocrina

Desde esta teoría se postula la existencia de una alteración en el sistema neuroendocrino. Esta alteración puede implicar una disminución de factores de liberación hormonal generados en el SNC o bien en el propio sistema endocrino. Por tanto, el cambio funcional en el sistema neuroendocrino produciría una alteración de la actividad neuronal y de sus hormonas asociadas, clave en el proceso de envejecimiento (Mobbs CV, 1996).

Teoría inmunológica

Existe evidencia científica en la que se demuestra que la involución de la masa y composición del timo es responsable de la pérdida de la inmunidad defensiva (Pardo G, 2003). Este aspecto podría tener relación con el incremento de los fenómenos autoinmunes, en los que se produce un aumento de anticuerpos, que aparecen con la edad causando el envejecimiento (Troen BR, 2003). De hecho, el incremento de la esperanza de vida se ha visto acompañado por un notable ascenso de enfermedades autoinmunes —hasta el momento consideradas idiopáticas— en los últimos años.

Teoría de la senescencia celular

A partir de las investigaciones realizadas con los fibroblastos,⁶ se ha comprobado que éstos tienen un límite en su capacidad replicativa (Hayflick L, 1997). Dicha limitación se relacionaría con la longitud de los telómeros⁷ que controlan a este tipo de células. Así, la longitud de los telómeros descienden progresivamente en las células somáticas que se dividen en el organismo, y lo mismo sucede durante el envejecimiento de los fibroblastos en cultivo (Harleyn CB et al, 1990).

Por otra parte, algunos autores sugieren que el envejecimiento constituye un mecanismo en el cual las células entran en apoptosis —muerte celular programada— como forma de eludir una posible mutación o cáncer (Ferbeyre G et al, 2002).

Como hemos comprobado la naturaleza del envejecimiento se intenta explicar desde diferentes puntos de vista, dada su etiología multicausal. En la FIGURA 1 quedan sintetizados cada uno de ellos.

A nivel genético se producen cambios importantes —tisular, celular y molecular—, cambios en los alelos (teoría de la mutación acumulada), en los genes (teoría de pleiotropía antagonista) y desajustes energéticos (teoría del soma desechable).

Dos son las teorías estocásticas. En la primera, se produce daño a nivel molecular, en concreto, en el ADN tanto del núcleo como de los cromosomas que sería causa de alteraciones en las células que cursa con envejecimiento (teoría de la mutación somática). En la segunda, también se produce daño molecular, pero por acción de los radicales libres (teoría de los radicales libres).

⁶ Fibroblasto. Célula plana, alargada, indiferenciada del tejido conectivo que origina diversas células precursoras como el condroblasto, el colagenoblasto y el osteoblasto que forman el tejido fibroso de unión y de soporte del cuerpo.

⁷ Telómero. Cada una de las terminaciones de un cromosoma.

El tercer bloque de teorías, las referidas al desarrollo y genéticas, se intenta explicar si el envejecimiento es un proceso genéticamente controlado. La existencia de genes que regulan la longevidad (teoría de los genes determinantes de longevidad), enfermedades que cursan con aceleración del envejecimiento, llamadas progerias como el síndrome de Hutchinson Gilford y síndrome de Werner (teoría de los síndromes de envejecimiento acelerado), disfunciones en las glándulas endocrinas–hipotálamo, hipófisis, etc. (teoría neuroendocrina) y otras glándulas en las que no se conoce completamente su función, como es el timo, relacionado con la inmunidad (teoría inmunológica) y la limitación de replicación infinita de las células (teoría de la senescencia celular).

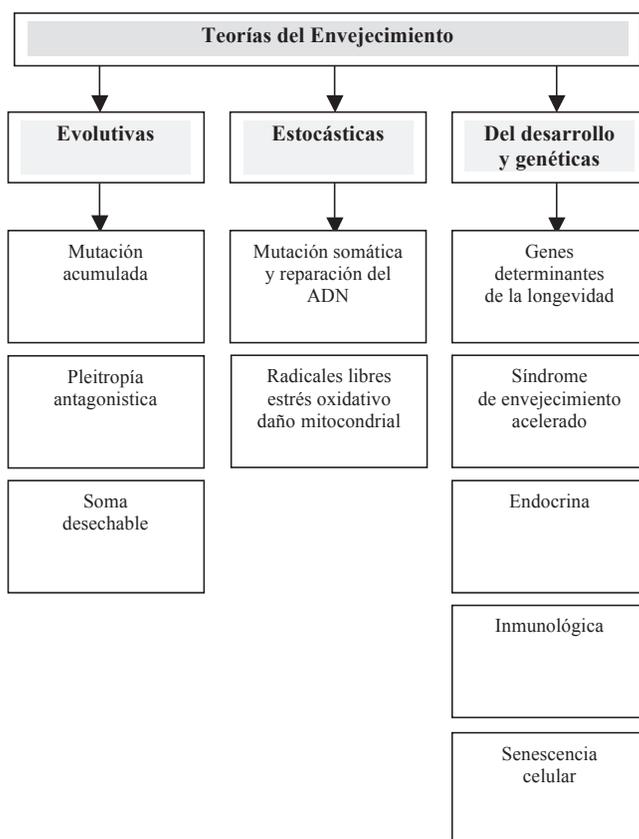


Figura 1. Teorías del envejecimiento

Dinámica del envejecimiento

En el envejecimiento, el cerebro cambia a nivel morfológico y funcional, se producen alteraciones en la sinapsis, la neurotransmisión, la circulación, el metabolismo —que producen manifestaciones motoras y sensoriales— y en los procesos del sueño, la memoria y el aprendizaje (Mariani E. et al, 2005). A continuación se detallan los cambios más relevantes asociados al envejecimiento.

Cambios morfológicos

Los cambios morfológicos a nivel macroscópico, afectan al volumen y al peso del cerebro, que disminuyen con el envejecimiento. De hecho, tanto el peso medio como el volumen (Esiri MM, 2007) se reducen con el incremento de la edad. Recientes investigaciones con tomografía computerizada (TC) indican que estos cambios están relacionados con la desmielinización —pérdida de mielina de los axones— de la sustancia blanca⁸ de las zonas peri-ventriculares. La pérdida de sustancia blanca es 2-3 veces mayor que en la sustancia gris (Dani SU et al, 1997) (Raz N et al, 2006).

A nivel microscópico, habitualmente se ha relacionado el envejecimiento con pérdida de células del sistema nervioso central SNC —especialmente de neuronas— si bien, en la actualidad, se habla más de cambios que de pérdidas celulares puesto que la pérdida de neurona es, en general, escasa (Holf PR et al, 2004). No obstante, sí que existe una pérdida importante de dentritas (Jacobs B et al, 1997) junto con degeneración en los axones desmielinizados (Peter A et al, 1994).

Cambios en la neurotransmisión

Con el envejecimiento se modifican los mecanismos de la intercomunicación de las neuronas entre sí, y el resto de componentes celulares. Dichos cambios permiten que las

⁸ La sustancia blanca recubre los axones de las neuronas y facilita el impulso nervioso. La desmielinización se observa en enfermedades neurodegenerativas como la Esclerosis múltiple (EM). También en la vasculitis y en pacientes que sufren migrañas.

neuronas mantengan su actividad metabólica basal, ahora bien, en situaciones de estrés (como, por ejemplo, el ACV, el TCE, etc.) aparecen déficits funcionales (Toescu EC, 2005).

Cambios bioquímicos

Otro de los cambios asociados al envejecimiento cerebral afecta al estrés oxidativo. Así, dicha alteración se produce por una pérdida del equilibrio entre los antioxidantes —defensas— y los agentes prooxidantes —como son las especies reactivas de oxígeno (ROS⁹)—. De esta manera, se produce un daño celular por oxidación de lípidos de la membrana plasmática, proteínas y ADN (Serrano F et al, 2004).

Cambios funcionales

Los cambios en el envejecimiento afectan a muchos aspectos: a la función motora (pérdida de control muscular), la somatosensorial (reducción de calidad de estímulos procedentes del exterior) y a la capacidad de coordinación. Además, se alteran los procesos cognitivos y la conducta. Por ejemplo, aumenta el número de interrupciones del sueño y, aunque se mantienen el número de horas de encamamiento, se reducen las horas de sueño propiamente dicho y las de sueño REM. Además, existe una pérdida progresiva de memoria, sobretodo la memoria reciente (Bernhardi M, 2005).

A modo de resumen, se presenta la TABLA 1 en la que se detallan los cambios en el SNC, según variaciones macroscópicas y microscópicas.

Tabla 1. Cambios en el SNC con el envejecimiento

Macroscópicos

⁹ Los ROS contienen uno o más átomos de O₂, y son capaces de dar o extraer electrones de otras moléculas. Dos grupos de ROS: Radicales libres. Presentan uno o más radicales libres desapareados. y Especies reactivas de oxígeno no radical. Entre los ROS radicales libres encontramos el anión superóxido (O₂⁻), el radical hidroxilo (OH[•]) y el Oxido Nitroso (NO). Los ROS no radicales libres son el ácido hidrocianuro (HCN), el peróxido de hidrógeno (H₂O₂) y el peroxinitrito (ONOO⁻).

<p>Pérdida de peso cerebral</p> <p>Pérdida de volumen cerebral</p> <p>Cambios vasculares de tipo ateromatoso en los grandes vasos</p> <p>Surcos de hemisferios cerebrales y cerebelosos agrandados y profundos</p> <p>Tendencia a la aparición de microaneurismas</p> <p>Meninges fibrosas con calcificaciones y osificaciones</p>
Microscópicos
<p>Alteración de la membrana plasmática con pérdida de proteínas</p> <p>Redistribución del tejido neuronal. Diferencias regionales</p> <p>Cambios en la funcionalidad de los axones. Limitación de la velocidad del impulso nervioso</p> <p>Aparición de “ovillos neurofibrilares” y placas seniles</p> <p>Reducción del número de oligodendrocitos</p>

A nivel macroscópico se observan entre otros cambios relevantes, alteraciones vasculares de tipo ateromatoso —depósitos de colesterol en la capa íntima de las arterias cerebrales, en especial la fracción VLDL, y que reducen el calibre de los vasos— así como una tendencia a la aparición de microaneurismas —protrusiones o ensanchamientos de los arterias que produce fragilidad de las mismas en sus paredes y propensión a su ruptura—. Además, los surcos de los hemisferios cerebrales y del cerebelo son más agrandados y profundos y, por último, las meninges —capas que protegen al tejido encefálico y medular; duramadre, piamadre y aracnoides— presentan calcificaciones y osificaciones.

A nivel microscópico se observan alteraciones en la membrana plasmática, en especial pérdida de proteínas, redistribución de tejido neuronal con diferencias regionales, cambios en la funcionalidad de los axones, aparición de ovillos neurofibrilares y placas seniles. Además, se aprecia una limitación y enlentecimiento de la velocidad del impulso nervioso así como una reducción de oligodendrocitos —células de neuroglia—.



Claves socio estructurales del envejecimiento

En las últimas décadas la población española ha experimentado un crecimiento considerable. De hecho, el número de personas mayores de 65 años se ha duplicado en los últimos treinta años del siglo XX, pasando de 3.3 millones de personas en 1970 (un 9.7% de la población total) a más de 6.6 millones en 2000 (16.6% de la población total). Además, según el Libro Blanco de la Dependencia (2005), en 2010 la proyección de personas dependientes se sitúa en 1.246.429 personas, de las cuales el 80% superan los 65 años. Así pues, el envejecimiento constituye uno de los retos actuales de las políticas de salud.

Concepto de dependencia

El concepto de dependencia queda definido en el *Libro Blanco de la Dependencia* (2005) como:

1. La necesidad de ayuda o asistencia importante para las actividades de la vida cotidiana.
2. Un estado en el que se encuentran las personas que por razones ligadas a la falta o la pérdida de autonomía física, psíquica o intelectual tienen necesidad de asistencia y/o ayudas importantes a fin de realizar los actos corrientes de la vida diaria y, de modo particular, los referentes al cuidado personal.

Por tanto, estas definiciones plantean la concurrencia de tres factores para poder hablar de dependencia:

- Existencia de limitación física, psíquica o intelectual.
- Incapacidad de la persona para realizar por si misma las actividades de la vida diaria.

- La necesidad de asistencia o cuidados por parte de un tercero.

Las personas con dependencia de grado 1 en 2010 son aproximadamente 602.000 personas, de grado 2 (420.000 personas) y de grado 3 (223.000 personas). Según el *Libro Blanco de la Dependencia* (2005), y la proyección que se detalla, se producirá un aumento progresivo, de grado 1 pasarán a ser 277.000 personas, de grado 2 (521.000 personas) y de grado 3 (697.000 personas).

Grados de la dependencia

Tal y como detalla el *Libro Blanco de la Dependencia* (2005) existen diferentes tres grados de dependencia. El primero de ellos se refiere a la dependencia moderada (grado I). En dicha situación, la persona necesita ayuda para realizar varias actividades básicas de la vida diaria, al menos una vez al día. Dentro de este grado de dependencia es posible distinguir dos grupos:

- El grupo 1.A: personas con discapacidad moderada para alguna ABVD (Actividades Básicas de la Vida Diaria) que necesitan ayuda diariamente.
- El grupo 1.B: personas con discapacidad para algún AIVD (Actividades Instrumentales de la Vida Diaria), (movilidad fuera del hogar y tareas domésticas) que ni tienen discapacidad para ninguna ABVD.

El grado II de dependencia corresponde a la dependencia severa. En este caso, la persona necesita ayuda para realizar varias actividades básicas de la vida diaria dos o tres veces al día, pero no requiere la presencia permanente de un cuidador.

Finalmente, la denominada gran dependencia es el grado III. La persona en dicha situación necesita ayuda para realizar varias actividades básicas de la vida diaria varias veces al día y, por su pérdida total de autonomía mental o física, necesita la presencia continua de un cuidador.

Tabla 2. Proyección del nº de personas dependientes para actividades de la vida diaria, por grados de cuidados (Libro Blanco de la Dependencia, 2005)

	2010	2015	2020
Grado 3 (Gran dependencia)	223.000	252.000	277.000
Grado 2 (Dependencia severa)	420.000	472.000	521.000
Grado 1 (Dependencia moderada)	602.000	684.000	697.000

Según la Fundación Alzheimer España, 650.000 personas en España están afectadas de la Enfermedad de Alzheimer, manifestándose 100.000 nuevos enfermos al año (Fundación Alzheimer España, 2011). La defunción por motivo de la EA en 2009 según el Instituto Nacional de Estadística (INE) fue 11.169 personas para todos los grupos de edades (Instituto Nacional de Estadística, 2009).

Actividades de la vida diaria (AVD)

Las actividades que realiza una persona en el día a día pueden, al menos, clasificarse en dos tipos: por un lado, existen una serie de actividades que son comunes a diferentes culturas y que están asociadas a la supervivencia y el mantenimiento personal. Por otro lado, ciertas actividades son rutinarias, esperables y frecuentemente responden a las responsabilidades personales según roles; se tratan, por tanto, de aquellas que una persona debe realizar diariamente para poder vivir de forma autónoma, integrada en su entorno habitual y cumpliendo su rol social. Este conjunto de actividades se define como *actividades de la vida diaria* (AVD) (Romero DM, 2007). En este tipo de actividades puede incluirse el cuidado personal, el trabajo, el juego o actividades lúdicas (Moruño P, 2003) (Reed KL et al, 1980). Además, es necesario diferenciar las AVD según el grado de complejidad cognitiva (Romero DM, 2007) en dos tipos: básicas o instrumentales.

En cuanto a las actividades *básicas* de la vida diaria (ABVD) se caracterizan por:

- Ser universales.

- Estar ligadas a la supervivencia y condición humana, y a las necesidades básicas.
- Estar dirigidas a uno mismo y suponer un mínimo esfuerzo cognitivo, automatizándose su ejecución tempranamente (alrededor de los 6 años) con el fin de lograr la independencia personal.

En ellas se puede incluir la alimentación, el aseo, baño, vestido, movilidad personal, sueño y descanso.

Las actividades *instrumentales* de la vida diaria (AIVD) se caracterizan por:

- Conllevan un mayor sesgo cultural.
- Están ligadas al entorno.
- Suelen ser instrumentales (frente a las ABVD que son finalistas).
- Son un medio para obtener o realizar otra acción.
- Suponen una mayor complejidad cognitiva y motriz e implican la interacción con el medio.

Entre estas actividades pueden incluirse utilizar distintos sistemas de comunicación, (escribir, hablar por teléfono), movilidad comunitaria (conducir, utilización de medios de transporte), manejo de dinero y realización de compras. Además pueden mencionarse el mantenimiento de la propia salud y cuidados del hogar u otra persona, uso de procedimientos de seguridad y respuesta ante emergencias.

Por su parte, la OMS (OMS, 2001) realiza una clasificación Internacional de la Salud, la Discapacidad y el Funcionamiento proponiendo la siguiente taxonomía:

- Aprendizaje y utilización del conocimiento: experiencias sensoriales intencionadas, aprendizaje básico, aplicación de conocimiento, resolución de problemas y toma de decisiones.
- Tareas y demandas generales: realización de tareas sencillas o complejas, organizar rutinas y manejar estrés.
- Comunicación: recepción y producción de mensajes, llevar a cabo conversaciones y utilización de instrumentos y técnicas de comunicación.
- Movilidad: cambiar y mantener la posición del cuerpo; llevar, mover y usar objetos; andar y moverse y desplazarse utilizando medios de transporte.
- Autocuidado: lavarse y secarse, cuidado del propio cuerpo, vestirse, comer, beber y cuidar la propia salud.
- Vida doméstica: conseguir un lugar para vivir, comida, ropa y otras necesidades; tareas del hogar, limpiar y reparar el hogar, cuidar los objetos personales y de los del hogar, y ayudar a otras personas.
- Interacciones y relaciones interpersonales: llevar a cabo interacciones interpersonales, particulares y generales de manera adecuada al contexto y entorno social.
- Áreas principales de la vida: educación, trabajo y empleo, y vida doméstica.
- Vida comunitaria, social y cívica: participación en la vida social fuera del ámbito familiar.

Como veremos más adelante, los pacientes con EA no pueden o tienen grandes problemas para realizar gran parte de estas actividades; las dificultades para realizar este tipo de tareas constituyen la base de los cuidados en este tipo de pacientes.

Razón de dependencia de los ancianos

La razón de dependencia por edad (RD) es el porcentaje de personas que "dependen" de otros a causa de su edad —generalmente personas menores de 15 años y mayores de 64 años de edad—. Dichas personas dependen, como es lógico, de aquellas otras de edades comprendidas entre 15 y 64 años de edad, es decir, personas "económicamente productivas" (Soto R, 2006). La razón de dependencia es una medida resumida de la estructura de edades de la población, que sirve como indicador de la carga económica que tienen en promedio quienes están en edad productiva, y que puede reflejar las limitaciones de recursos humanos productivos que afronta una población (Soto R, 2006). La razón de dependencia se calcula mediante la siguiente expresión:

$$RD = (PD / PP) * 100$$

donde RD = razón de dependencia, PD = número total de personas menores de 15 años y de personas mayores de 65 años y, finalmente, PP = número de personas entre 15 y 65 años).

La RD en ancianos es el cociente resultante de dividir el número de habitantes mayores de 65 años por la población de 15 a 64 años de edad. En España la razón de dependencia en 1980 era de 17.2 % y se calcula que en el 2040 será del 38.2% (según la OCDE)¹⁰. Así pues, se espera que, en cuarenta años, la razón de dependencia se multiplique por más del doble.

¹⁰ OCDE. Organización de Cooperación y Desarrollo Económico.

Evolución de la población de 65 años o más en España

Tal y como se aprecia en el GRAFICO 1, en 1950 un total de dos millones de personas superaban los 65 años en comparación con los seis millones y medio del año 2010. Se ha producido un claro aumento a lo largo de los años, de hecho, la población se ha multiplicado por 4,5 en 90 años.

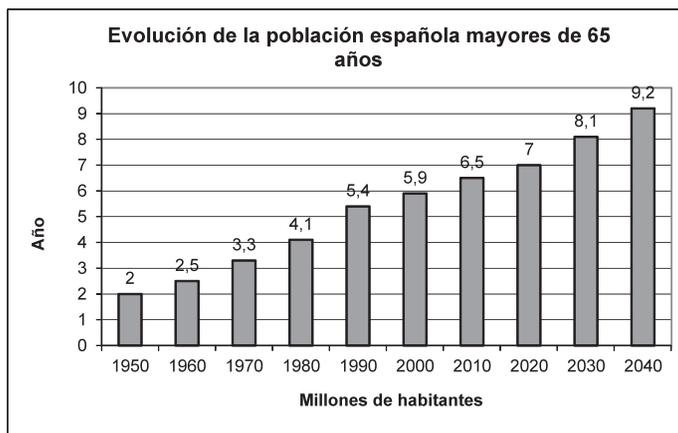


Gráfico 1. Evolución de la población española de 65 años o más (INE, 2010)

En relación al conjunto de población, y debido al envejecimiento poblacional de la pirámide, la población mayor de 64 años se duplicará en 40 años y pasará a representar el 30% del total.

En la proyección realizada, se produciría un envejecimiento progresivo de la población y la RD se elevaría hasta el 89.6% desde el 47.8% actual (INE, 2010), correspondiendo a los mayores de 65 años a un 60,60% en el año 2049.

Tabla 3. Proyección a largo plazo de la Razón de Dependencia en España (INE, 2010)

Año	Mayor de 65 años	Menores de 16 años	Total %
2009	24.61	23.20	47.81
2019	29.47	25.75	55.22
2029	37.16	24.24	61.40

2039	49.29	25.48	74.77
2049	60.60	29.07	89.66

Enfermedades neurodegenerativas

La EA, como una enfermedad neurodegenerativa, se caracteriza por una disminución de neuronas en determinadas poblaciones neuronales —como en la enfermedad de Parkinson y la esclerosis lateral amiotrófica— y constituye, junto a las ya citadas y a las enfermedades circulatorias y los tumores, la causa de muerte más importante en la población española.

Además, la EA comparte con las diferentes enfermedades neurodegenerativas distintos mecanismos de muerte celular, que son los siguientes:

- Apoptosis. Los procesos de muerte celular, se dividen en dos grandes bloques; necrosis y apoptosis. La necrosis se relaciona con estados agudos en las que las células pierden su integridad —su homeostasis—, se produce en casos de trauma o isquemia. En la apoptosis la célula mantiene su integridad —conservando su estado energético— denominándose “muerte celular programada”.
- Excitotoxicidad. El glutamato, es el neurotransmisor cerebral excitatorio por excelencia, activando distintos receptores. Aunque necesario —pues desempeña importantes funciones fisiológicas; en un 70% participa en las sinapsis excitatorias— la activación excesiva de receptores, en determinadas condiciones, es neurotóxica.
- Estrés oxidativo. El estrés oxidativo no es el causante de neuropatologías, pero existe evidencia de que se produce daño tisular y degenerativo.

- Factores vasculares. El tratamiento con hipolipemiantes —como las estatinas— se ha asociado a una incidencia menor de EA; los niveles altos de colesterol influyen en la formación de placas seniles.
- Proteínas. La falta o escasez de determinados factores de crecimiento (FC) puede ser causa de procesos neurodegenerativos. El factor de crecimiento nervioso (NGF), la neurotrofina 3 (NT-3) y el factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF) son neurotrofinas que inducen supervivencia, diferenciación, mantenimiento y reparación de poblaciones neuronales específicas.
- Inflamación. El desarrollo de algunas enfermedades neurodegenerativas va acompañado de procesos de inflamación en sustancia blanca.

Como se aprecia en la TABLA 4, por ejemplo, la apoptosis se produce en todas estas enfermedades, Sin embargo, los factores vasculares son propios de la EP, la enfermedad de Huntigton y la ELA.

Tabla 4. Mecanismos de muerte celular en enfermedades neurodegenerativas (Jordan J, 2003)

Enfermedad / mecanismo	Apoptosis	Excitotoxicidad	Estrés oxida.	F. vascular	Proteínas	Inflamación
Enfermedad de Alzheimer	SÍ	SÍ	SÍ	SÍ	SÍ	SÍ
Enfermedad de Parkinson	SÍ	SÍ	SÍ		SÍ	SÍ
Enfermedad de Huntigton	SÍ	SÍ	SÍ		SÍ	
ELA	SÍ	SÍ	SÍ			
Demencia vascular	SÍ	SÍ	SÍ	SÍ		
Trauma	SÍ	SÍ	SÍ	SÍ		
Isquemia cerebral	SÍ	SÍ	SÍ	SÍ		SÍ

Al margen de los mecanismos generales mostrados en la TABLA 4, en la EA se observa una depleción en neuronas colinérgicas del hipocampo, amígdala y corteza

cerebral; ésta pérdida neuronal se supone generalmente por las alteraciones en los procesos de memoria y el lenguaje¹¹ (Jordán J, 2003).

Demencia

El concepto de demencia no hace referencia a ninguna enfermedad en particular; hace hincapié a un conjunto de signos y síntomas relacionados con la disminución de la capacidad mental (Tomaszewski S et al, 2011). La demencia afecta de forma gradual a la memoria, el lenguaje y la capacidad de reconocer y actuar, incluso llega a alterar las capacidades más básicas del individuo, como comer, vestirse, andar, etc. El paciente va perdiendo su independencia, requiriendo una ayuda constante de otras personas. En la actualidad la causa más frecuente de demencia es la EA (Peña-Casanova J, 1999) si bien existen alrededor de setenta causas y enfermedades que pueden hacer desarrollar una demencia.

Algunos autores consideran que el concepto de demencia está integrado por cinco aspectos (Martínez-Lage JM, 1998) (Berrios GE, 1994):

- *Se considera de carácter adquirido*, a diferencia de la demencia resultado de procesos congénitos (retraso mental u oligofrenia).
- *Es provocada por causas orgánica*, diferenciándose así de la demencia propia de trastornos psiquiátricos (capaces de provocar afectación funcional y de la simulación).
- *No implica ausencia de afectación de conciencia*, ya que, de ser así, se trataría de demencias del síndrome confusional agudo (delirio).

¹¹ En la EP son las neuronas dopaminérgicas de la *sustancia nigra* y ganglios basales las que se encuentran afectadas; la modificación en el control y la coordinación del movimiento es característica de la EP. En la ELA aparece una disminución de las motoneuronas que da lugar a una progresiva paralización de los músculos que intervienen en el habla, la deglución y la respiración.



- *Implica el deterioro de múltiples funciones superiores*, diferenciando la demencia consecuencia de los procesos que provocan afectación de funciones superiores aisladas.
- *Supone una incapacidad funcional*, se establece que lo que no ocasiona incapacitación funcional del individuo respecto de su medio social o laboral no puede ser considerado como demencia.

Las demencias al ser afectaciones muy heterogéneas en sus manifestaciones clínicas, han sido clasificadas con diversos criterios dando lugar a diferentes sistemas de clasificación, como se detalla en el siguiente apartado.

Clasificación del síndrome demencial

La clasificación más clásica del síndrome demencial distingue la demencia en función de la edad de inicio, entre demencia senil o presenil. No obstante, el síndrome demencial se puede clasificar según la edad de inicio, las estructuras cerebrales afectadas, la etiología, la importancia clínico-terapéutica y el síntoma dominante inicial. En la TABLA 5, se clasifican los principales síndromes demenciales de alta prevalencia en España (Pascual LJ, 2007).

Tabla 5. Clasificación del síndrome demencial (Pascual LJ, 2007)

Clasificación del síndrome demencial			
Edad de inicio	Seniles / Preseniles		
Estructuras cerebrales afectadas	Corticales / Subcorticales / Globales / Focales		
Etiología	Primarias	Corticales	Enfermedad de Alzheimer Demencia por cuerpos de Lewy difusos Demencias fronto-temporales (complejo de Pick) Formas de inicio focal Otras
		Subcorticales	Enfermedad e Huntington Parálisis supranuclear progresiva Demencia en enfermedad de Parkinson Degeneración corticobasal Atrofias multisistémicas Otras formas
	Secundarias	Demencias vasculares, multiinfarto por infarto estratégico, por enfermedad de pequeño vaso, por isquemia-hipoxia, por hemorragia, etc. Otras: Por mecanismos expansivos intracraneales, de origen infeccioso, endocrinológico, metabólico, carencial, tóxico, patología desmielinizante, vasculitis, por daño cerebral traumático, asociadas a epilepsia	
	Etiología múltiple		
Importancia clínico-terapéutica	Reversibles / Irreversibles		
Síntoma dominante inicial	Alteración de la memoria Alteración del comportamiento y la conducta Alteración del lenguaje Otros síntomas: alteraciones motoras, etc.		

Según las estructuras cerebrales afectadas hablamos de demencias corticales, subcorticales, globales y focales. Las subcorticales son aquellas en las que las alteraciones cerebrales se producen en las capas más profundas, en especial en los ganglios basales y sus proyecciones en dirección al lóbulo frontal —clínicamente se evidencia dificultad en el procesamiento de la información, retraso psicomotor,

alteraciones de afecto y personalidad, depresión, etc., es representativa la enfermedad de Parkinson en este grupo—. Las demencias corticales son la consecuencia de alteraciones en la corteza cerebral —clínicamente se evidencia manifestaciones del tipo de afasias, apraxias, agnosias y alteraciones en la memoria operativa de trabajo—, entre ellas se encuentra la EA.

Según la etiología, podemos hablar de demencias primarias, secundarias y de etiología múltiple. En las secundarias, la demencia aparece como consecuencia a otro trastorno; ejemplo de ellos son la hidrocefalia, el traumatismo craneoencefálico (TCE) o el ICTUS. En cuanto a las primarias no son consecuencias de alteraciones vasculares o traumatismos o procesos expansivos, representativa de ellas es la EA.

Si bien la mayor parte de las demencias son irreversibles, puede distinguirse entre demencias reversibles e irreversibles. Clínicamente, las demencias reversibles tienen mucha importancia, por su posibilidad de ser corregidas con un tratamiento específico, y porque este tipo de demencia puede pasar a ser irreversibles, por el deterioro cerebral que se produce en el proceso. Así pues, su diagnóstico precoz es vital.

Criterios diagnósticos de la demencia

Existen diferentes criterios para el diagnóstico de demencias: el DSM-IV de la American Psychiatric Association (American Psychiatric Association, 1995), el criterio CIE-10 de la Clasificación Internacional de Enfermedades de la Organización Mundial de la Salud en su 10ª Revisión (World Health Organization, 1992) (World Health Organization, 1993) y el criterio de la Sociedad Española de Neurología (SEN) (García de la Rocha ML et al, 2003). No obstante, presentan diferencias y similitudes a considerar, que detallamos a continuación.

Tanto el DSM-IV como el CIE-10 contemplan criterios operativos diagnósticos e incluyen una descripción general de demencia. Sin embargo, el DSM-IV incorpora

información adicional sobre prevalencia, caracteres clínicos, curso de la enfermedad y diagnóstico diferencial. Por su parte, el CIE-10 tiene un carácter eminentemente descriptivo estableciendo diagnósticos con definiciones para cada uno de ellos. Es un sistema pensado con una finalidad básicamente epidemiológica.

Como indica A. Jarne (Jarne A et al, 2009) el CIE-10 es menos preciso si bien permite un mayor juego en la apreciación clínica. En cambio, el DSM-IV de la American Psychiatric Association (APA) funciona por criterios y surge como reflejo de la insatisfacción con el sistema CIE, considerándose más completo y preciso.

Diagnostico según el DSM IV

El manual de diagnóstico y estadístico de trastornos mentales de la A.P.A. clasifica los trastornos mentales y proporciona descriptores de las categorías diagnósticas (Phillips KA et al, 2005), si bien existe una edición vigente, la 4ª versión (DSM IV), se espera que para el año 2013, aparezca la versión V (Narrow WE, 2009).

En dicho manual, se exige la existencia de un trastorno de memoria que implique un deterioro de la capacidad de aprender y el olvido del material aprendido, así como la existencia de, al menos, un déficit de los siguientes: apraxia, agnosia, afasia o funciones ejecutivas. También matiza la existencia de desadaptación o incapacitación funcional del enfermo demente y la constatación de un deterioro del individuo con respecto a un nivel previo, introduciendo de esta manera un concepto evolutivo del déficit. Se menciona, además, la aparición de dificultades significativas en las funciones ocupacional y social.

Diagnóstico según la CIE-10

La CIE-10, o Clasificación Internacional de Enfermedades, actualmente se encuentra en su 10ª edición y se compone de dos documentos. En el primero se recogen

las descripciones clínicas, las pautas para el diagnóstico y el diagnóstico diferencial de las distintas entidades, en el segundo se exponen criterios diagnósticos mucho más estrictos concebidos para su uso en investigación. Como en el caso del DSM IV también incluye el deterioro de la memoria (alteración en la capacidad de registrar, almacenar y evocar información a la familia o al pasado) así como el deterioro del pensamiento y razonamiento (por ejemplo, reducción del flujo de ideas), y la interferencia en la actividad cotidiana. Además, se incluye en la clasificación alteraciones de atención y de conciencia.

Diagnóstico según la Sociedad Española de Neurología (SEN)

Para el diagnóstico de demencia según la SEN, se deben presentar al menos dos de las siguientes áreas cognitivas; atención/concentración, lenguaje, gnosis, memoria, praxias, funciones visuales/espaciales, funciones ejecutivas y conducta. Estas alteraciones deben de ser *adquiridas* —con deterioro de las capacidades previas del paciente comprobado a través de un informador fiable o mediante evaluaciones sucesivas—, *objetivadas* —en la exploración neuropsicológica— y *persistentes* durante semanas o meses y constatadas en el paciente con nivel de conciencia normal. Igualmente deben de tener una intensidad suficiente como para interferir en las actividades habituales del paciente, incluyendo las ocupacionales y sociales, y cursan sin trastorno del nivel de conciencia hasta fases terminales, aunque pueden ocurrir perturbaciones transitorias intercurrentes.

Deterioro Cognitivo Leve (DCL)

La pérdida de memoria y la capacidad de concentrarse es uno de los cambios cognitivos más frecuentes del proceso de envejecimiento, por ejemplo, los ancianos refieren no recordar cosas o sucesos con la misma facilidad de años anteriores. La mayoría de estas personas, no presentan ninguna causa orgánica que justifique esa manifestación. La creencia popular asocia la pérdida de memoria —amnesia—,

valorada de manera subjetiva (la propia persona) u objetiva (sus familiares o conocidos) con demencia, pero no siempre es ese caso. Esta asociación puede explicarse por el hecho de que el paciente con DCL suele presentar manifestaciones subjetivas de alteración cognitiva como la amnesia, los trastornos de la atención y la nominación o la pérdida de la orientación, manifestaciones que también se aprecian en personas con otras alteraciones diferentes al DCL.

El término *deterioro cognitivo leve* (DCL) es el más aceptado para referirse o definir al perfil neuropsicológico de la alteración cognitiva que se observa en el envejecimiento normal (Casanova P, 2004). Otros términos sinónimos son: olvidos senescentes benignos, deterioro de la memoria asociado a la edad, deterioro cognitivo asociado a la edad, cognitivamente alterado no demenciado, etc. (Bartres D et al, 1999).

Para su diagnóstico se utiliza el criterio propuesto por Petersen (Petersen RC et al, 1997):

- Queja por parte del paciente de pérdida de memoria (subjetiva) corroborada por un familiar o conocido (subjetiva).
- Función cognitiva general normal.
- Normalidad en las AVD.
- Ausencia de diagnóstico de demencia.

Así, estos pacientes mantienen una vida laboral y social aparentemente normal, con recursos compensadores suficientes como para realizar sin problemas —o mínima limitación— sus actividades instrumentales diarias (Martínez-Lage P, 2005) (Frutos MT et al, 2007).

Dado que los pacientes con DCL suele presentar una alteración adquirida de una o más funciones cognitivas en la actualidad se pueden hablar de tres subtipos de DCL (Petersen RC et al, 2001) (López OL et al, 2003):

- DCL mnesico. Existe un déficit aislado de memoria.
- DCL multidominio. Que implica un déficit leve de más de un dominio cognitivo, sin cumplir el diagnóstico de demencia.
- DCL monodominio no mnesico. Se presenta con afectación de un solo dominio distinto de la memoria,

La distribución, frecuencia y evolución de estos tipos de DCL se confirman en estudios en esta última década (López OL, 2003) (Mulet B et al, 2005) (Migliacci ML et al, 2009) (Peltz CB et al, 2012). En efecto, estudios longitudinales destacan un ratio de conversión a demencia de entre un 10-15%; se han descrito factores de riesgo que determinan una mayor probabilidad de evolución a EA, como son la apolipoproteína E, la reducción de volumen hipocámpico (atrofia de corteza entorrinal en estudio de neuroimagen), aumento de la proteína tau, acompañado o no de un descenso de la proteína beta-amiloide (Winblad B et al, 2004).

En un reciente estudio (Mulet B et al, 2005) se trató de describir la frecuencia de los diferentes tipos de demencia cognitiva (DC) y establecer su relación con la EA. Los resultados mostraron que el tipo de DC más frecuente fue el difuso y que, transcurridos dos años, un 15.21% de los pacientes evolucionó a EA. Así, se distinguen tres modalidades de DC:

- DCL amnésico (DCL-A). La persona afecta tiene buenos resultados en pruebas de funcionamiento cognitivo general, como en el MMSE. Según

Petersen (Petersen RC, 2003) es el tipo más frecuente de DC, tendría una etiología degenerativa, siendo una etapa prodrómica de la EA.

- DCL difuso (DCL-D). Puede progresar hacia EA pero también se relaciona con otras etiologías, como al demencia vascular, así como encontrarse en el extremo del envejecimiento no patológico.
- DCL focal no amnésico (DCL-F). Se plantea una importante heterogeneidad clínica y etiológica.

En la FIGURA 2 se ha sintetizado la información. Se plantean, pues, tres tipos de deterioro cognitivo según la tipología: amnésico, difuso y focal no amnésico. Las alteraciones cognitivas asociadas son —respectivamente— la alteración leve de la conciencia, la alteración leve de distintos dominios cognitivos y la alteración leve cognitiva distinta de la memoria. El DCL de tipo amnésico se relaciona con la enfermedad de Alzheimer, el difuso con la enfermedad de Alzheimer, la demencia vascular y el envejecimiento, y el de tipo focal no amnésico con la enfermedad de Alzheimer, la demencia vascular, la enfermedad de Parkinson y la demencia de los cuerpos de Levy.

Recientes estudios tratan de valorar aquellos casos con DCL que desembocan en EA, tratando de realizar un diagnóstico premorten de la enfermedad y así realizar actividades preventivas (Serra L et al, 2010) (Saunders N et al, 2011).

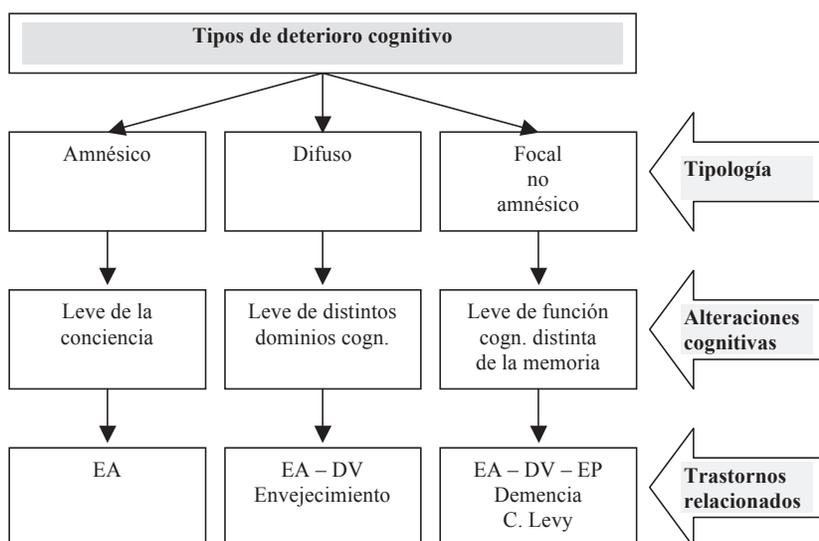


Figura 2. Tipos de deterioro cognitivo (DC)

El aumento de la esperanza de vida y el envejecimiento de la población española lleva asociado un incremento de enfermedades neurodegenerativas. La naturaleza de este proceso fisiológico es multicausal y son necesarias diferentes teorías para explicar todos los mecanismos que intervienen, pudiéndose clasificar —según su origen— en genéticas y no genéticas. En el envejecimiento se producen cambios morfológicos, en la neurotransmisión, bioquímicos y funcionales, a nivel microscópico y macroscópico. Cada año aumenta el número de personas dependientes —en parte por el aumento de la esperanza de vida y el envejecimiento— existiendo diferentes grados de dependencia; los pacientes con EA son potenciales personas dependientes. La demencia hace referencia a un conjunto de signos y síntomas relacionados con la disminución de la capacidad mental; en la actualidad la causa más frecuente de demencia es la EA. Se clasifican según diferentes sistemas y se puede diagnosticar —al menos— según tres criterios; el DSM-IV, CIE-10 y los criterios de la SEN. La pérdida de memoria es un cambio cognitivo muy asociado al envejecimiento, definida como deterioro cognitivo leve (DCL) y otras manifestaciones que no tienen una base orgánica en este caso, pero que también se dan en otras alteraciones como en la EA.

Capítulo II

Caracterización de la Enfermedad de Alzheimer

Alois Alzheimer nació el 14 de junio de 1864 en Marktbreit, Baviera, Alemania. Tras sus estudios de Medicina en Berlín¹² y Würzburg¹³ y la lectura de su tesis doctoral, empieza a trabajar como asistente en el sanatorio municipal para enfermos mentales y epilépticos de Frankfurt, donde conoce al patólogo Franz Nissl.

En 1901, ingresa en la Institución una paciente de 51 años llamada Auguste D. a la que Alzheimer estudia en numerosas ocasiones y describe: *“cambios desde hace medio año... delirio celotípico... disminución de la memoria, muchas veces al preparar la comida... trajina por la casa sin sentido... miedo a personas muy conocidas... esconde todo tipo de objetos que luego no es capaz de encontrar... parece totalmente perdida... comportamiento de absoluta desorientación durante el ingreso... temporal y espacialmente desorientada por completo... opone mucha resistencia”*.

En 1906, tras 5 años de evolución de la enfermedad, la paciente Auguste D. fallece por una infección pulmonar. Alzheimer estudia su cerebro, en concreto, realiza un estudio histopatológico que muestra una atrofia de la corteza con citólisis generalizada, una patología extraña de las neurofibrillas, fuertes excrecencias de la neuroglía fibrosa y numerosas células gliales con forma de varilla, además de sedimentos de productos metabólicos en forma de placas en toda la corteza cerebral, con signos leves de neovascularización.

¹² En la Real Universidad Friedrich-Wilhelm. Berlín constituía en ese momento la meca de la medicina con figuras emblemáticas como Virchow, Kock, Waldeyer, etc.

¹³ Es curioso que en todo el currículo académico de Alois Alzheimer, no aparezca asignatura alguna sobre la psiquiatría.

El 3 de noviembre de 1906 Alois Alzheimer presentó en la XXXVII Reunión de Psiquiatras del Suroeste de Alemania, que se celebró en Tubinga, una ponencia que trataba sobre; “*un proceso patológico peculiar grave de la corteza cerebral*”.

Es en 1907 cuando la revista general de Psiquiatría y Medicina Psiquiátrico-Forense, publica el contenido íntegro de la ponencia. El cerebro de la mujer fue estudiado por Alzheimer, donde encontró un número disminuido de neuronas en la corteza cerebral, junto con cúmulos —unos ovillos o filamentos neurofibrilares en el citoplasma de las neuronas— de proteínas.

En 1910, Emil Kraepelin acuña el término “Enfermedad de Alzheimer” en la 8ª edición del *Manual de Psiquiatría*.

Epidemiología, Prevalencia y fases de la EA

La esperanza de vida (EV) es la manera clásica de aproximarse al estado de salud de la población; es un indicador que refleja no solo el nivel de salud, sino el nivel social, económico y sanitario de un lugar concreto. Desde principio del siglo XX, la EV ha sido superior en las mujeres que en hombres, con un incremento de las diferencias a favor de las mujeres. En España, la EV al nacer en 2007 era de 77,8 años en hombres y 84,3 años en mujeres. No obstante, el aumento de la EV en los últimos años ha sido mayor en hombres que en mujeres, la EV al nacer aumentó entre 1995 y 2007, 3,5 años en hombres y, 2,7 años en mujeres (Ministerio de Sanidad y Política Social, Indicadores de Salud, 2009).

Debido al incremento del envejecimiento de la población, la EA se ha convertido en un problema médico y social. La EA, enfermedad neurodegenerativa y progresiva, es la demencia más prevalente de individuos mayores de 65 años.



La EA, con una incidencia que incrementa exponencialmente desde los 2,8 pacientes cada 1.000 personas al año (entre 65 y 69 años) hasta alcanzar la cifra de 56,1 pacientes cada 1.000 personas al año (en la población con más de 90 años), es la causa más frecuente de demencia degenerativa primaria. Estimaciones recientes indican que la prevalencia global de la enfermedad es de unos 35 millones de personas en el mundo, y las predicciones apuntan a que en el año 2030 existirán más de 115 millones de casos con EA (Setó-Salvia N et al, 2010) (Ballard C et al, 2011).

Los datos de mortalidad continúan siendo de gran utilidad para evaluar el estado de salud de la población, la vigilancia epidemiológica y la planificación sanitaria y para apreciar las diferencias entre hombres y mujeres a este respecto. Así, en 2007 murieron en España 859 personas por cada 100.000 habitantes; mientras en hombres la tasa de mortalidad fue de 908 por 100.000, en mujeres fue dicha tasa alcanzó el 811 por 100.000. Además, la mortalidad general representa un indicador inverso de la EV. Según el número de fallecidos en edades avanzadas de la vida, mientras que en hombres, el 57% de los fallecidos en 2007 tenían 75 años o más años de edad, las mujeres que fallecieron con 75 o más años de edad constituyen el 97% del total. La EA causó el 2,6% de todas las defunciones en 2007 —1,5% en hombres y 3,8% en mujeres—. Más del 90% de las defunciones por esta enfermedad se produjo en mayores de 74 años. El número de defunciones por 100.000 habitantes fue 13 en hombres y 31 en mujeres (Encuesta Europea de Salud en España, 2009).

Un punto de inflexión en los estudios epidemiológicos de la demencia fue la unificación de una gran disparidad de criterios diagnósticos, siendo dos los puntos clave de esta tarea:

- La unificación en 1984 de los criterios diagnósticos aceptados por la comunidad científica internacional (en aquel momento DSM-III-R, Nacional

Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stoke-Alzheimer's Disease and Related Disorders Association for Alzheimer's Disease (Mckhann G et al, 1984).

- En 1997, la declaración de consenso para diagnóstico y tratamiento de las demencias (Small RP et al, 1997).

La incidencia global de demencia en Europa es del 6,9 por 1000 en hombres y 13,1 por 1000 en mujeres. En el 95% de los casos la EA es esporádica y en un 5% tiene un patrón de herencia dominante —EA familiar—.

Así, la EA es el cuarto gran problema de salud en el mundo. En la actualidad se considera que más de 24 millones de personas en el mundo padecen demencia, cifra que se duplicará cada 20 años hasta superar los 80 millones en el año 2040 (Ferri CP et al, 2005). En España existen en la actualidad más de 4000 afectados en edad presenil (menor de 65 años) y 300.000 afectados en mayores de 65 años.

La Enfermedad de Alzheimer

El cerebro de los primeros pacientes de Alois Alzheimer fue estudiado a finales de los años 90 por un grupo de investigadores alemanes, que comprobaron la presencia de lesiones cerebrales que consistían (Hardy J, 2006) en:

- Ovillos neurofibrilares (cúmulo de fibrillas que sustituyen a las neuronas) (Duykerts C et al, 2009).
- Placas de amiloide (lesión que se produce por acumulación de otras proteínas del cerebro, especialmente en zonas corticales) (Salomon B et al, 2010) (Park D et al, 2011).
- Ausencia de lesiones de tipo aterosclerótico.

En efecto, en la EA las neuronas se destruyen por la aparición de depósitos insolubles extracelulares, alrededor de las neuronas, de proteína beta-amiloide —placas seniles y placas neuríticas— y depósitos intracelulares. La presencia de acúmulos de proteínas —las denominadas neurofibrillas— en las neuronas se considera, de hecho, un marcador de la misma (TABLA 6).

Por otra parte, desde el punto de vista bioquímico la enfermedad de Alzheimer se asocia a disminución de neurotransmisor acetilcolina¹⁴ (Manzano-Palomo S et al, 2006).

Tabla 6. Aspectos anatomopatológicos en la EA

Aspectos anatomopatológicos	Composición
Placas seniles	Péptido B-amiloide (AB) (Park D et al, 2011)
Ovillos neurofibrilares	Proteína tau hiperfosforilada (Harris R et al, 2005)
Pérdida neuronal y atrofia cerebral (Duykerts C et al, 2009)	
Localización de las alteraciones neuropatológicas: en corteza cerebral	Áreas temporo-parietal Hipocampo Amígdala (Walsh MD et al, 2004)

Además, la EA es una enfermedad neurodegenerativa progresiva que se caracteriza por una serie de rasgos clínicos y patológicos con una variabilidad relativa. Tanto la fase de latencia¹⁵ como la de inducción¹⁶ duran varias décadas, por la influencia genética (existiendo un período asintomático considerable). Algunas investigaciones

¹⁴ La acetilcolina está ampliamente distribuida en el sistema nervioso central y en el sistema nervioso periférico. Su función, al igual que otros neurotransmisores, es mediar en la actividad sináptica del sistema nervioso. Es sintetizada a partir de Colina y Acetil CoA, derivados del metabolismo de la glucosa a través de la enzima Colina acetiltransferasa.

¹⁵ La fase de latencia se define como el tiempo transcurrido entre la inducción y la detección de la enfermedad.

¹⁶ La fase de inducción de una enfermedad es el período que transcurre entre la exposición a la causa y el inicio de las lesiones en los órganos diana (Mayeux R et al, 2000). Esta fase depende por completo de la causa del proceso. En el caso de un trastorno genético las lesiones pueden iniciarse en el momento del nacimiento o durante la vida intrauterina.

apuntan la posibilidad de que los factores de riesgo que actúan en la fase de inducción estén relacionados con la causa de la enfermedad (Thompson PM et al, 2001). Por ello, es muy importante conocer los factores de riesgo que se producen en la fase de latencia¹⁷. Parece ser que existe una interacción entre factores endógenos — presumiblemente genéticos— y exógenos; ambiente, hábitos, etc. y que podrían ser los que precipitasen la aparición de la enfermedad (Ballard C et al, 2011).

Factores en la EA

El mecanismo patogénico de la EA es un trastorno heterogéneo, con interrelación de factores genéticos y adquiridos a lo largo de la vida (factores de riesgo y desencadenantes). Así, los factores ambientales confluyen con los factores genéticos para dar el fenotipo final del paciente con EA.

Los factores de riesgo están profusamente documentados en diferentes estudios de carácter longitudinal, desde los años 90 (Bachman DL et al, 1993) (Hebert LR et al, 1995) (Morgan K et al, 1993) (Breteler MMB et al, 1992) (Van Duijn CM et al, 1996) (Ott A et al, 1998) hasta investigaciones más recientes (Andreoli V et al, 2011) (Shah RC et al, 2011) (Wang HX et al, 2012), en ellas se cita que tanto la prevalencia como la incidencia de la EA se incrementa a partir de los 65 años y se duplican a partir de los 85 años (Jorm A, 2000) (Myers AJ et al, 2001) (Selkoe DJ, 2002) (Sjogren et al, 2006) (Craft, 2007). (Lanbert JC et al 2008) (Bertram L et al, 2008) (Creses-Werringloer Y et al, 2008) (Minster RL et al, 2009) (Sleegers K et al, 2009) (Stefani M et al, 2009) (Ballard C et al, 2011) y que hace énfasis en los biomarcadores (Tarawnech R et al, 2010). Igualmente se cita que el sistema inmunológico podría participar en la patogénesis de la EA, por lo que la inmunoterapia sería un elemento a tener en cuenta en el tratamiento (Salomon B et al, 2010).

¹⁷ También llamada fase preclínica.

Teniendo en cuenta los estudios epidemiológicos y clínicos de los últimos veinte años, solo dos factores de riesgo en la EA se presentan de manera robusta; la edad y el genotipo APOE (Dartigues JF et al, 2011), son factores que se presentan como no modificables.

Factores genéticos

Existen tres genes que se han asociado a formas preseniles autosómicas dominantes de la enfermedad: el gen que codifica para la proteína precursora del péptido beta-amiloide (*APP*) y los genes de las presenilinas (*PSEN1* y *PSEN2*). Un cuarto gen, el gen de la apolipoproteína E (*APOE*), es el único gen mayor de susceptibilidad para las formas, tanto esporádicas como familiares y tardías de EA. De hecho, en los últimos años ha habido un salto cualitativo extraordinario gracias a la utilización de las novedosas tecnologías de genotipado masivo, las cuales han permitido un análisis exhaustivo del genoma (Pollen D et al, 2010) (Setó-Salvia N et al, 2010). No obstante, todavía se conoce poco sobre la arquitectura genética de la EA.

Historia familiar

La historia familiar es uno de los factores de riesgo asociados a la EA (Jorm A, 2000) (Farrer LA, 2001) (Selkoe DJ, 2002) (Setó-Salvia N et al, 2010). De hecho, es el segundo factor de riesgo de enfermedad (siendo el envejecimiento el primero). Así, en el 50-60% de los pacientes mayores de 65 años¹⁸ que presentan la enfermedad, existe un familiar de primer grado¹⁹ que padece la enfermedad (Selkoe DJ, 2002) y los estudios epidemiológicos señalan que el riesgo de padecer EA en un individuo con un familiar de primer grado afecto es de dos a tres veces superior al de la población general (Setó-Salvia N et al, 2010).

¹⁸ Lo que se denomina de inicio tardío.

¹⁹ Cuando hablamos de antecedentes familiares positivos, ante un enfermo, hace referencia a la constatación de un diagnóstico de un familiar en primer grado, sea padres y/o hermanos. No hace

Además, la influencia de la historia familiar también guarda una relación con la edad del paciente (Jorm A, 2000) si bien dicha relación no siempre es distinguible del envejecimiento.

Tabla 7. Influencia de la historia familiar en la EA

Edad	%
70 años	5%
80 años	16%
90 años	33%

Genes

La investigación en EA se ha centrado especialmente en aspectos genéticos: APOE, APP, PSEN1 y PSEN2. Cada uno, como se aprecia en la FIGURA 3, se asocia a un cromosoma diferente.

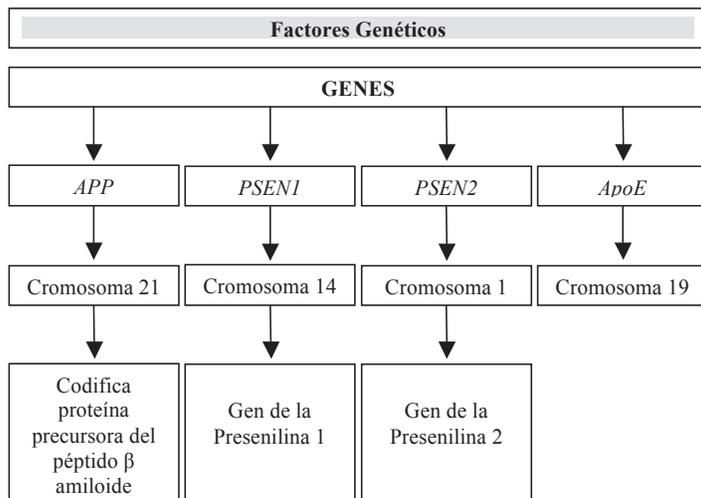


Figura 3. Factores genéticos en la EA

Genotipo ApoE

Aproximadamente en el 95% de los casos de EA la enfermedad aparece a edades avanzadas. A diferencia de alguna de las formas tempranas, los genes implicados en la

EA tardía no son determinantes, aunque si confieren una susceptibilidad al individuo, que a su vez es modulada por otros genes con efectos protectores o potenciadores de riesgo, así como por factores ambientales no bien establecidos.

El único gen que se ha relacionado de forma consistente con la EA de aparición tardía es el gen (*ApoE e4*) que codifica para la apolipoproteína E (*APOE*). El gen *ApoE*, situado en el cromosoma 19, codifica para tres isoformas proteicas comunes ($\epsilon 2$, $\epsilon 3$ y $\epsilon 4$) diferenciadas entre sí por la presencia de los aminoácidos cisteína o arginina en las posiciones 112 y 158. La variante $\epsilon 2$ tiene una frecuencia aproximada del 6% en la población caucásica, $\epsilon 3$ se encuentra en el 78% y $\epsilon 4$ tiene una presencia del 16%. (Sundstrom A e tal, 2007) (Setó-Salvia N et al, 2010) (Ballard C et al, 2011).

La *APOE* es una lipoproteína que se encuentra en el plasma sanguíneo y el líquido cefalorraquídeo (LCR), transporta el colesterol y los triglicéridos que intervienen en la reparación y el mantenimiento de las membranas celulares. En el estudio de la EA, la *APOE* ha sido identificada en las placas seniles, los ovillos neurofibrilares y otras lesiones. Así, diferentes estudios muestran una marcada asociación entre la EA de inicio tardío con una historia familiar positiva y el status del gen *ApoE e4* positivo (Lovestone S et al, 2002) (Blennow K et al, 2006) (Setó-Salvia N et al, 2010) (Bales K, 2010).

No obstante, también se han encontrado casos de EA en pacientes no portadores del alelo $\epsilon 4$ (en un 42-68% de los enfermos), lo que puede indicar que existen otros factores genéticos (Myers AJ et al, 2001).

Estudios del genoma han confirmado la asociación específica del alelo 34 de la apolipoproteína E (*APOE*) y la EA de inicio tardío (Bales K, 2010).

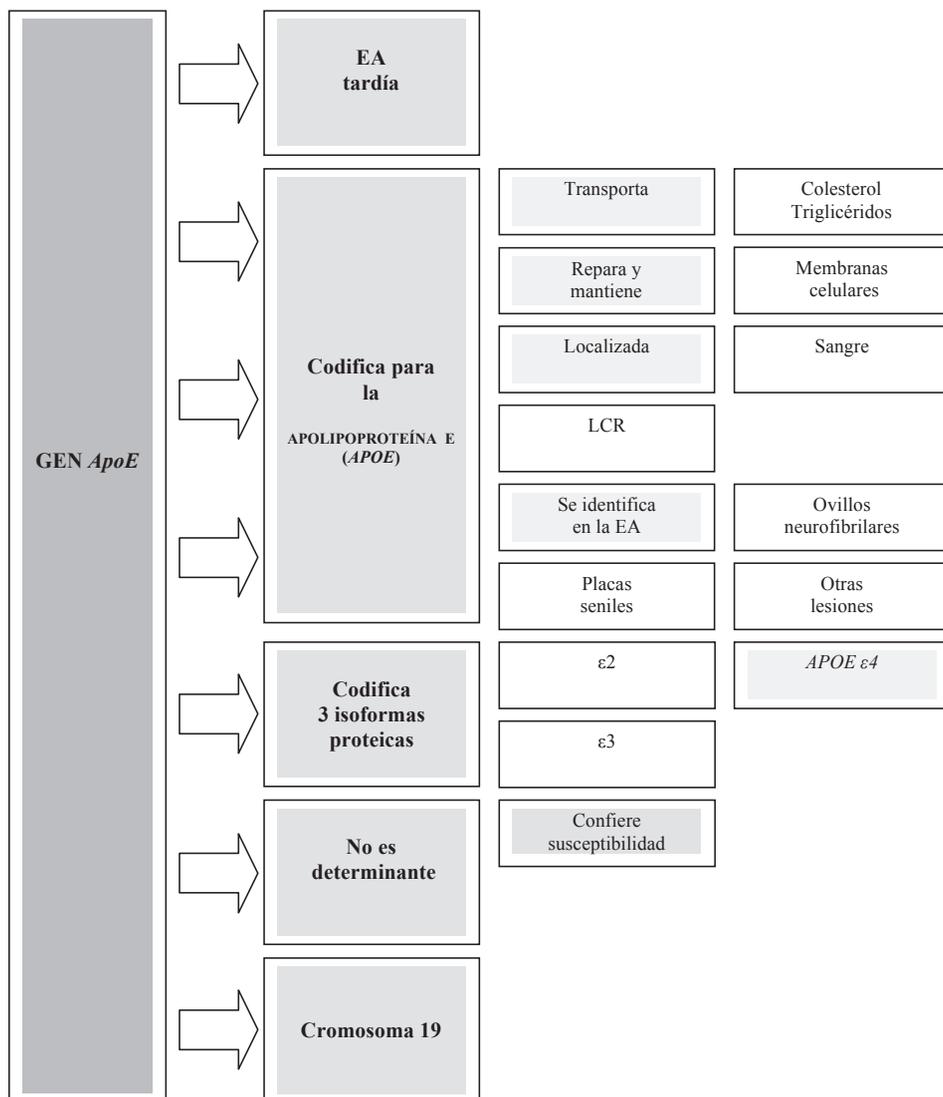


Figura 4. Gen APOE

APP

El *APP* es el gen que codifica la proteína precursora del péptido B-amiloide, presente en las placas seniles de los cerebros de los pacientes con EA. No obstante, no fue hasta 1991 que se descubrieron las primeras mutaciones de *APP*, que se relacionan inequívocamente con EA (Chartier-Harlin MC et al, 1991) (Goate A et al, 1991) y dado que, hasta el momento, se han descrito 30 mutaciones en 83 familias, lo que representa

el 10% de las formas tempranas de EA (Setó-Salvia N et al, 2010) es difícil establecer exactamente el papel de este gen en la EA.

PSEN1 y PSEN2

Se trata de los genes de presenilinas. En 1995 se clonó el gen responsable del 50% de los casos familiares de EA (Sherrington R et al, 1995). A este gen se le denominó *SI82*, y posteriormente se le asignó el nombre presenilina 1 (*PSEN1*). En la actualidad se han descrito 177 mutaciones distintas de *PSEN1*, las cuales causan EA a edades tempranas (23 años) aunque en la mayoría de los casos la enfermedad se presenta entre las cuarta y la quinta década de la vida (Pollen D et al, 2010) (Setó-Salvia N et al, 2010). A continuación, y gracias al *proyecto Internacional de secuenciación del genoma humano*²⁰, se encontró en el *cromosoma 1* una secuencia genética muy similar a *PSEN1* (Rogaev EI et al, 1995). Así se descubrió el tercer *locus*²¹ relacionado con formas familiares de la enfermedad; este gen llamado inicialmente *E5-1*, se “bautizó” como presenilina 2 (*PSEN2*), responsable de una proporción muy pequeña de casos de EA autosómico dominante, menor del 1% (Setó-Salvia N et al, 2010) (Andreoli V et al, 2011).

Tabla 8. Genética de las formas de la EA

Genética de las formas de la EA familiares con segregación autosómica dominante				
Locus	Gen símbolo)	Cromosoma	Proporción	Edad de inicio
AD3	<i>PSEN1</i>	14q24.3	20-70%	44 ± 8 años
AD1	<i>APP</i>	21q21	10-15%	49 ± 7 años
AD4	<i>PSEN2</i>	1q31-q42	<1%	59 ± 7 años

²⁰ Proyecto Genoma Humano (PGH). Fundado en 1990. Con el objetivo de determinar la secuencia de pares de las bases químicas que componen el ADN.

²¹ Lugar o posición determinado. Como el locus de un determinado gen o cromosoma.

Gen Calhm1

El papel de este gen en EA no ha sido claramente establecido. Así, Marambaud y su equipo hallaron este gen al que denominaron Calhm1, del que inicialmente no se conocía actividad relacionada. Al parecer, la influencia de este gen se relacionaría especialmente en la región del cerebro más afectada en los estadios iniciales de la EA, donde actúa como un canal de calcio. Por tanto, este descubrimiento revelaría que diferentes variantes del gen también influyen en los niveles de los péptidos de beta-amiloide que forman las placas cerebrales características de la enfermedad (Lanbert JC et al 2008) (Dreses-Werringloer Y et al, 2008). No obstante, investigaciones más recientes, apuntan que no existe asociación entre el gen Calhm1 y el riesgo de EA (Bertram L et al, 2008) (Sleegers K et al, 2009) (Minster RL et al, 2009).

Síndrome de Down

La esperanza de vida en las personas con síndrome de Down ha aumentado, desde menos de 10 años a principios del siglo XX, hasta 50 años en la actualidad. Así, al menos un 20% de los pacientes con síndrome de Down supera los 55 años por lo que podríamos deducir que este incremento de la esperanza de vida, junto a los cambios asociados a la edad que afectan a las personas con síndrome de Down (pero que observamos a partir de los 70 años en la población en general) sería la causa de aparición de EA en personas menores de 30 años (Kidd PM, 2008) (Zigman WB et al, 2008).

De hecho, se ha observado en pacientes con síndrome de Down, a los 30 años de edad, la presencia de lesiones neuropatológicas propias de la EA como la deposición amiloidea, placas seniles y ovillos neurofibrilares, especialmente en amígdala, hipocampo y áreas de asociación cortical del lóbulo frontal, temporal y parietal (Farrer LA, 2001) (Novell R et al, 2007).

No obstante, los estudios llevados a cabo sobre prevalencia de la EA en el síndrome de Down presentan problemas de tipo metodológico, ya que utilizan en su mayoría, muestras de centros sanitarios. Los estudios transversales y longitudinales, y de casos revelan un amplio abanico de cifras de prevalencia (Lai F et al, 1989) (Evenhuis HM, 1990) (Aylward E et al, 1995) (Holland AJ et al, 1998) (Oliver C et al, 1998) (Oliver C, 1999) (Janicki MP et al, 2000).

Teóricamente la presencia de alteraciones patológicas propias de la EA en el cerebro de personas con síndrome de Down a partir de determinada edad y la sobreexpresión del gen *APP* a lo largo de la vida de estas personas —como consecuencia de su presencia en el cromosoma 21— son los dos pilares para relacionar el síndrome de Down y la EA. Sin embargo, a efectos prácticos existe dificultad de establecer cifras globales de prevalencia. Se estima que la tasa media de prevalencia de EA en pacientes con síndrome de Down oscila alrededor del 15% y aumenta con la edad. Y que la edad media a la que se inicia la EA en la población con síndrome de Down es más baja; alrededor de 20 años antes que en la población en general (Flores J, 2010).

Con el fin de comparar el grado de demencia según la DMR²² (Evenhuis HM et al, 1990) modificados para el síndrome de Down (Prasher VP, 1997) con los formulados para la EA, se presenta la TABLA 9.

Tabla 9. Criterios de demencia DMR modificados para el síndrome de Down

Criterios de demencia DMR modificados para el síndrome de Down			
Evidencia de deterioro cognitivo y/o conductual superior a 6 meses			
Retraso mental	CI	SCS	SOS
Ligero	50-59	± 7	± 10
Moderado	35-49	± 25	± 15
Grave	20-34	± 34	± 15

²² DMR. Dementia mental retardation.

SCS: Puntuación cognitiva

SOS: Puntuación social

DMR. Evaluación cognitiva. Dementia. Questionnaire for Mentally Retarded Persons

Factores no genéticos

Edad

La edad es el principal marcador de riesgo en la EA, existe un aumento exponencial de las cifras de incidencia y prevalencia a medida que se cumplen años. La prevalencia de la enfermedad se duplica cada 5 años a partir de los 60 años. Entre los 60 y los 65 años, la prevalencia es del 1%, a los 75 años se sitúa en un 4,3% y a los 90 años alcanza el 28,5%, es decir, en casi una de cada tres personas (Launer L et al, 2000) (Helmer C et al, 2001) (Barranco-Quintana et al, 2005) (Ferri CP et al, 2006) (Newman AB et al, 2009) (Salloway S et al, 2009). Sin embargo, necropsias en personas entre 100 y 104 años, sin clínica de EA —que podemos calificar como mentalmente “sanas”— mostraron placas neuríticas y ovillos neurofibrilares, en número y localización que cumplían criterios de EA (Newell KL et al, 2001).

Sexo

Algunos autores (Martínez-Lage et al, 2001) (Martínez-Lage et al, 2002) afirman que ser mujer es un factor “probable” de riesgo de EA —la edad, por ejemplo, la clasifican como un factor “definitivo”, al igual que aspectos genéticos como el ApoE— relacionado con el déficit de estrógenos²³ que ocasiona daño en la sustancia blanca cerebral.

²³ Los estrógenos modulan los sistemas colinérgicos, serotoninérgicos y catecolaminérgicos, regulan la sinaptogénesis y la neurogénesis, aumentan la producción de acetil colina, mejoran el flujo sanguíneo, tienen un efecto antioxidante, mantienen la integridad del hipocampo, mejoran la memoria verbal y la fase de iniciación de la neurodegeneración.

De hecho, la mujer —por ejemplo, en Europa²⁴ se documenta un incremento significativo de EA en mujeres (Launer LJ et al, 1999)— tiene una mayor prevalencia en la EA (Jorm AF, 1998) (Launer LJ et al, 1999) (Bermejo F, 1999) (Hy Lx, 2000) (Martínez-Lage et al, 2001) (Ruitenberg A et al, 2001) (Martínez-Lage et al, 2002) (Formiga F et al, 2007) (Formiga F et al, 2008) que se relaciona con dos aspectos:

- Una mayor esperanza de vida, que en estos momentos se sitúa en 82 años, siendo la de los hombres de 79 años²⁵.

- Una mayor demanda sanitaria, en especial en edades avanzadas (Fratiglioni L et al, 2000).

Relacionado a lo comentado anteriormente, y como factor de riesgo, el climaterio se asocia a EA por el descenso hormonal (Jorm AF, 1998) (Launer LJ et al, 1999) (Hy Lx, 2000) que se asociaría con un efecto protector sobre el SNC. En este sentido, estudios epidemiológicos demuestran que la terapia sustitutiva con estrógenos disminuye el riesgo de padecer EA (Henderson V, 1997).

Nacionalidad (y etnia)

Se ha comprobado que la incidencia de EA relacionada con riesgo atribuible a factores genético específicos —como, por ejemplo, el genotipo ApoE4— puede variar en distintos grupos étnicos (Osuntokun B et al, 1995) (Tang MX et al, 1996) (Sahotta A et al, 1997). Así, un estudio de meta-análisis demostró la existencia de una asociación significativa entre el alelo Apoe4 y EA en caucásicos, afroamericanos, hispanos y japoneses (Farrer LA et al, 1997). Además, en otro estudio comparativo, en este caso entre afroamericanos y africanos, se evidenció que la incidencia de EA en africanos es menos de la mitad que en los afroamericanos. Por tanto, en la población africana el

²⁴ El estudio de EURODEM se basó en 528 casos con una cohorte de 28.768. Estudio longitudinal. Se demostró que las mujeres tienen un riesgo relativo mayor para padecer demencia y en concreto la EA.

ApoE no es un factor de riesgo para EA en contraste con la afroamericana (Hendrie HC et al, 2006) lo que puede explicar, en los escasos estudios descriptivos del continente africano, las bajas tasas de demencia y EA en el continente africano.

Geografía

En relación directa con el factor de nacionalidad se encuentra el aspecto geográfico. Así, los índices de incidencia de la EA no se distribuyen de igual manera a lo largo de la geografía terrestre. Por ejemplo, en Europa los índices más altos de incidencia de EA se encuentran en el noroeste. En concreto, en países occidentales del propio continente, la incidencia disminuye en sentido norte-sur, según el estudio de EURODEM (Launer LJ. et al 1999). Pero Europa Occidental solo ocupa el segundo puesto en cuanto al número de personas con demencia (4.9 millones), seguida de Norteamérica (3.4 millones). El primer puesto corresponde a China y los países del Pacífico Oeste con seis millones de personas y las predicciones son que, para 2040, esta región tenga tres veces más personas con demencia que Europa Occidental. En cuanto a Latinoamérica, en la actualidad, tiene sobre 1.8 millones pacientes con demencia, si bien se prevé que en 2040 la cifra será muy similar; 9.1 millones. Finalmente, respecto a los países en vías de desarrollo, la estimación indica que el 60% de los pacientes con demencia viven en esa parte del mundo y las predicciones son que en 2040 alcanzará el 71% (Ferri CO et al, 2006).

Historia médica anterior

Traumatismo craneoencefálico (TCE)

Algunos estudios han relacionado el TCE con pérdida de conciencia y riesgo de padecer EA (Granacher RP, 2003) (Kidd PM, 2008) (Zigman WB et al, 2008) y, más concretamente, con la presencia del gen ApoE4. En efecto, dado que la apolipoproteína

²⁵ Datos de 2008. INE.



E se considera responsable del transporte de lípidos en el cerebro, los individuos que tienen genotipo e4 tienen mayor riesgo de sufrir trastornos cognitivos con el envejecimiento. De hecho, algunos estudios clínicos y experimentales evidencian que la presencia del gen ApoE4 juega un papel en la respuesta del cerebro a los traumatismos mecánicos y se ha estudiado la posibilidad de recomendar a jóvenes atletas que sean portadores del genotipo que no practiquen deportes de riesgo en los que exista muchas posibilidades de TCE (Spitz WV et al, 2006) (Palomo LJ et al, 2008). Sin embargo, otros autores descartan tal relación (Launer LJ, 1999) y en un amplio estudio prospectivo, el “The Rotterdam Study”, no se pudo confirmar la relación entre TCE y EA a través del ApoE4 (Zigman WB et al, 2008). Así pues, y a pesar de las evidencias parciales, la relación entre TCE y riesgo de padecer EA no está todavía aclarada (Jellinger K, 2004).

Hormonas sexuales

Las mayores tasas de demencia y la mayor frecuencia de EA en las mujeres parecen sugerir la existencia de una influencia genética. En este sentido, se ha vinculado las diferencias entre sexos a factores hormonales y, en concreto, algunos autores relacionan este hecho con la disminución en la producción de estrógenos²⁶ (Jorm AF, 1998) (Launer LJ et al, 1999) (Hy Lx, 2000). Dado el importante papel que desempeña los estrógenos como neuromoduladores cerebrales en diversos procesos (modulan también diferentes neurotransmisores, entre ellos, serotonina, noradrenalina y dopamina, inducen la formación de sinapsis en el hipocampo y en el hipotálamo y se relacionan, asimismo, con el afecto y la memoria) su disminución durante el período posmenopáusico afectaría a la capacidad de sinapsis, con el consecuente déficit cognitivo. Además, el metabolismo de la glucosa en la corteza cerebral es 19% más elevado en la mujer

²⁶ Uno de los grupos de compuestos de hormonas esteroideas que promueve el desarrollo de los caracteres sexuales secundarios femeninos. Se sintetizan en los ovarios, en la corteza suprarrenal, en los testículos y en la unidad fetoplacentaria.

premenopáusicas que en el hombre de la misma edad pero, en cambio, en mujeres posmenopáusicas con EA dicho porcentaje se reduce al 9% con relación a los hombres en la misma situación (Cascabellos R, 2000) (Shilling V et al, 2001) (Heun R et al, 2002) (Hlatky MA et al, 2002), evidenciando la importancia de las hormonas citadas. Finalmente, se han realizado estudios que parecen indicar que la Terapia de Reemplazo Hormonal (TRH) reduce el riesgo de padecer enfermedad de Alzheimer, dicha terapia podría prevenir o demorar la aparición de la enfermedad (Kawas C. et al, 1997) (Baldereschi M, et al, 1998) (Waring SC et al, 1999) (Slooter AJ, 1999) (Hlatky MA et al, 2002).

Depresión

La depresión es una entidad clínica que se caracteriza, entre otros síntomas, por un déficit de memoria (Burt DB et al, 1995) y que suele dificultar el diagnóstico diferencial con la EA (O'Carrol RE et al 1997). Es una frecuente comorbilidad asociada a EA; los síntomas depresivos se asocian a riesgo de desarrollar EA (Wilson RS et al, 2002) (Modrego PJ, 2004) (Tsuno N et al, 2009) incluso los síntomas depresivos asociados a problemas de memoria podrían incrementar la probabilidad de desarrollar EA (Jean L et al, 2005). Los pacientes con EA suelen mostrar un deterioro de la memoria no verbal (MNV) más severo que los pacientes con depresión (Christensen H et al, 1997). Igualmente existe una relación entre demencia, depresión y suicidio —especialmente en las primeras fases tras el diagnóstico—, asociándose un menor riesgo entre aquellos pacientes institucionalizados (Seyfried LS et al, 2011). En un estudio multicéntrico se describió que la tasa de depresión en pacientes con EA oscilaba entre el 22,5% y el 54,5% (Zubenko GS et al, 2003). Es preciso, al relacionar depresión y EA, matizar algunas teorías biológicas, psicológicas y ambientales, que tratan de analizar el síndrome depresivo, siendo la EA una de las enfermedades que se presentan con mayor frecuencia (Arango JC, 2003).

A nivel biológico, la evidencia científica relaciona depresión con alteración en el sistema de neurotransmisores cerebrales, por déficit o exceso, entre los que se encuentran principalmente la serotonina, la dopamina y la noradrenalina. Estos neurotransmisores desempeñan un papel muy importante en la regulación de estados afectivos. A nivel psicológico, y dentro de las teorías cognitivo-conductuales para explicar la depresión, pueden incluirse el modelo de indefensión aprendida propuesto por Seligman (Seligman MEP, 1975) y el modelo cognitivo de Beck (Beck AT, 1987). El primero se basa en que el individuo, ante una situación aversiva, cree que no puede hacer nada para solucionarla —no puede ejercer un control sobre las circunstancias que le rodean—. La segunda propone la noción de esquemas cognitivos depresivos que filtraría la percepción que tiene la persona de sí mismo y del mundo que le rodea. Las personas mayores, en esta etapa, se enfrentan a una serie de cambios que se pueden vivir como incontrolables, al igual que en la EA. Existen múltiples factores ambientales y socioculturales que pueden incidir en el cuadro depresivo, tanto en personas mayores como en el paciente con EA; el aislamiento social, cambio de domicilio, escasez de recursos económicos, jubilación, etc. Estos últimos factores pueden actuar con desencadenantes de la depresión (Arango JC, 2003).

Factores de riesgo cardiovascular

Los factores de riesgo cardiovascular se refieren a la hipertensión arterial o HTA, el colesterol, las denominadas estatinas, la obesidad y la diabetes. Analizamos a continuación cada uno de ellos en su relación con la EA.

Hipertensión arterial (HTA)

De todos los factores de riesgo cardiovascular (CV), el más prevalente y más relacionado con la demencia y la EA es la hipertensión arterial (HTA). La evidencia científica muestra que reducir la tensión arterial (TA) aporta beneficios en términos de

prevención del deterioro cognitivo y la aparición de demencia, y EA (Coll G, 2010). Al igual que para la EA, se prevé un incremento importante de HTA en los próximos años, debido por un lado, al aumento de la esperanza de vida, y por otro, a la adopción de un estilo de vida occidental por los países en vías de desarrollo (Kearney PM et al, 2005). Una intervención temprana sobre la HTA y otros factores de riesgo CV son de enorme importancia en la incidencia y prevalencia de EA (Scalco MZ et al, 2006) (Borenstein AR et al, 2006) (Anstey KJ et al, 2008).

Estudios longitudinales (Duron E et al, 2008) muestran que:

- Existe una relación directa entre presencia de HTA y aparición de trastornos cognitivos o demencia, incluida la EA.
- En los pacientes que van a desarrollar una demencia, la TA es similar o inferior a la de aquellos que no la desarrollarán —en los años anteriores a la aparición de la misma—.
- Los pacientes con demencia establecida tiene la TA más baja que la población sin trastorno cognitivo.
- La relación entre la TA y los trastornos cognitivos no es lineal: la HTA parece que predispone al deterioro cognitivo y a la aparición de demencia, pero se observa una descenso de la TA en los años anteriores a la aparición del trastorno cognitivo y después de su aparición —“curva en J”—.

Estudios observacionales de reducción de la TA, en pacientes hipertensos a los que se les ha administrado antihipertensivos, muestran que existe una relación entre el tratamiento antihipertensivo y una menor probabilidad de presentar deterioro cognitivo o demencia, incluyendo EA (Hebert CE et al, 2004) (Haag MDM et al, 2009). Podemos afirmar según las investigaciones expuestas que existe una moderada evidencia para

apoyar el tratamiento en los pacientes con HTA de cara a prevenir la aparición de demencia y en concreto de EA.

Dislipemias

Una de las alteraciones genéticas asociadas a una mayor predisposición de padecer EA es la presencia del alelo E4, gen que codifica para la proteína APOE. La APOE (lipoproteína E) es una de los principales componentes de las lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL), presentes en sangre periférica y a nivel cerebral, y que se relacionan con el transporte y metabolismo del colesterol. Esto indicaría que el metabolismo del colesterol puede participar en la patogénesis de la EA (Lesser G. et al, 2001) (Simons M et al, 2001) (Puglielli L et al, 2003) (Laitinen MH et al, 2006) (Anstey KJ et al, 2008) (Stefani M et al, 2009).

De los diferentes estudios epidemiológicos realizados y revisiones (Shobab LA et al, 2005) (Mielke MM et al, 2006) (Stefani M et al, 2009) (Morley JE et al, 2010) (Soler C, 2011), podemos afirmar que:

- Individuos con valores elevados de colesterol y genotipados de apoe E4 tienen una mayor susceptibilidad a desarrollar EA.
- Los pacientes con EA tienen valores elevados de colesterol total y colesterol LDL, junto a una disminución de la fracción HDL.
- Valores elevados de colesterol pueden contribuir a la patogénesis de la EA.

Añadir finalmente que, en los estudios anatómo-patológicos, realizados postmortem a pacientes con EA se observa una acumulación de colesterol en la zona central de las placas seniles (Puglielli L et al, 2003).

Se ha demostrado que las estatinas —fármacos que reducen los valores de colesterol en sangre— tienen un efecto protector frente a la EA; existe una menor prevalencia de EA entre pacientes que utilizan estatinas en el control de la hipercolesterolemia (Jick H et al, 2000) (Sjogren M et al, 2006) (Pollen D et al, 2010) (Soler C, 2011). Las estatinas actúan, al margen de su efecto inhibitorio enzimático de la síntesis de colesterol, como inmunomodulador (Kwar B. et al, 2000) y anti-inflamatorio (Chawla A. et al, 2001). Dado que en la patogenia de la EA tiene un papel muy importante en la respuesta inmuno-inflamatoria se ha estudiado su relación con el uso de estatinas, encontrándose una menor prevalencia en aquellas personas que las consumían, en concreto lovastatina y pravastina (Wolozin B. et al, 2000). La administración de estatinas reduce el riesgo de padecer EA (Sjogren M et al, 2006) (Pollen D et al, 2010) (Soler C, 2011).

Obesidad

La OMS calcula que en 2015 aproximadamente 2300 millones de adultos tendrán sobrepeso y más de 700 millones sufrirán de con obesidad (OMS, 2010). La obesidad constituye una patología crónica, que representa no solo una mayor mortalidad sino también comorbilidad; por ejemplo, la diabetes tipo 2, HTA, enfermedades CV, dislipemias, ciertos tipos de demencia y la EA (Cabrerizo L et al, 2008). De hecho, se ha encontrado relación entre la demencia y el deterioro cognitivo, con la obesidad (Trakas K et al, 2001) (Naderali E et al, 2009) (Hamer M et al, 2009). Por otra parte, las enfermedades cardiovasculares son factores de riesgo para la demencia y la EA, y frecuentemente están relacionadas con la obesidad y, así pues, la obesidad —en personas mayores— se ha asociado con riesgo de demencia y EA, junto a otros factores de riesgo CV (Kivipelto M et al, 2005). Estudios poblacionales longitudinales han confirmado la existencia del vínculo entre obesidad y riesgo de demencia; las personas que tenía un índice de masa corporal (IMC) igual o mayor de 30, tenían un 75% más de probabilidad de desarrollar demencia que quienes tenía un IMC normal, entre 18.5 y

24.9 (Whitmer RA et al, 2005). La obesidad abdominal va más estrechamente asociada al riesgo de demencia que la obesidad repartida por todo el organismo, incluso con un peso en los límites de la normalidad (Whitmer RA et al, 2007) (Whitmer RA et al 2008).

Diabetes

Diferentes estudios muestran que la resistencia a la insulina, la hiperglucemia²⁷ o la diabetes pueden causar lesiones en el tejido cerebral, indicando la posible existencia de un vínculo entre la diabetes y la demencia, en especial la DV y la EA, (Peila R et al, 2002) (Xu WL et al, 2004) (Quiu C et al, 2004) (Korf ES et al, 2006) (Lippa CF, 2008) (Lu FP et al, 2009) factores cardiovasculares parecen jugar un papel en esta relación (Wessels AM et al, 2011).

En efecto, la resistencia a la insulina²⁸ y la diabetes tipo 2 aumentan el riesgo de EC y cerebrales y el daño que se produce en los vasos sanguíneos puede contribuir al desarrollo de la EA. Estudios poblacionales revelan que existe una asociación entre diabetes tipo 2 y aumento del riesgo de demencia —tanto de EA como demencia vascular—, en especial en pacientes que utilizaban insulina parenteral para controlar la diabetes frente a los que utilizaban hipoglucemiantes orales, por lo que el elevado nivel de insulina sería un factor a tener en cuenta (Hassing LB et al, 2002) (Xu WL et al, 2004) (Wessels AM et al, 2011). Los pacientes que padecen diabetes tipo 2 tienen el doble de probabilidad de desarrollar EA —por los problemas cardiovasculares provocados en la diabetes que contribuyen a demencia de la EA— (Luchsinger JA, 2008). Además, en la diabetes tipo 2, al existir una resistencia a la acción de la insulina, el páncreas libera más insulina y este mayor nivel de hormona en sangre —

²⁷ La hiperglucemia se define como una concentración de glucosa en sangre superior a la normal. Se asocia a diabetes mellitus. Valores de referencia en estado basal (ayunas): 80-110 mg/dl.

²⁸ La resistencia a la insulina es una complicación de la diabetes mellitus caracterizada por la necesidad de una cantidad aumentada de insulina diaria para controlar la hiperglucemia y la cetosis.

inflamación— contribuiría a lesión cerebral de la EA incluso a la formación de placas de amiloide (Craft S, 2007).

Hábitos de vida

Actividad física y deporte

Los efectos del ejercicio físico son quizá los más documentados con relación a la prevención de la mortalidad por enfermedad cardiovascular y DM. La actividad física es uno de los factores que constituyen un estilo de vida saludable y se asocia con un menor riesgo de desarrollar la EA, incluso realizando un ejercicio a intensidad baja (Adlard P et al, 2005) (Hamer M et al, 2009) (Scarmeas N et al, 2011). No obstante, se ha demostrado que puede ser beneficiosa pero la dosis óptima, la duración del tratamiento y la durabilidad de los efectos beneficiosos para lograr mejoras cognitivas es desconocida (Larson EB, 2008) (Lippa RL, 2008).

Se ha encontrado que la actividad física mejora el flujo sanguíneo cerebral y favorece la plasticidad en las zonas de asociación cerebral —las más implicadas en la neurodegeneración de la EA— (Wilson RS et al, 2007). La mayor plasticidad de cerebro a través de la sinaptogénesis y la neurogénesis, especialmente en el hipocampo, podría ser un mecanismo por el cual la actividad física preserva la función cerebral (Larson EB, 2008) (Lautenslager NT et al, 2008). Los pacientes con EA que realizaron un programa de ejercicio físico —caminar 30 minutos al día— tendían a deprimirse menos que aquellos que no lo realizaron, igualmente los cuidadores que participaban en la actividad referían tener menos estrés (McCurry S et al, 2010). Debido a que los individuos que realizan actividad física también tienden a tener una alimentación saludable, se puede argumentar que existe una asociación entre menor riesgo de EA, dieta saludable y ejercicio físico (Scarmeas N et al,



2011). Lo que puede afirmarse, no obstante, es que la inactividad física y la obesidad se presentan como dos factores de riesgo de EA modificables (Barnes D, 2011).

Tabaco

El ser fumador multiplica por cinco el riesgo de padecer la EA, especialmente en hombres; se relaciona con la aparición de enfermedad cerebrovascular y la aterosclerosis como posible factor de riesgo de EA (Launer LJ et al, 1999). Este riesgo puede estar modulado por el alelo e4 (McCaddon A et al, 2002), es decir, que existiendo carga genética de EA el fumar puede precipitar la enfermedad. También existe una relación entre el consumo de tabaco —como factor de riesgo— y deterioro cognitivo (Caermelli D et al, 1999). El hábito de fumar aumenta el riesgo de EA en contraste con ex-fumadores donde el riesgo es menor (Mayeux L et al, 1999). En personas mayores que son fumadores, la posibilidad de aparición de EA es mayor que en aquellos que no han fumado nunca (Aggarwal NT et al, 2006). Una revisión de estudio de cohortes encontró un riesgo elevado de EA en fumadores (Almeida OP et al, 2002). Además, estudios de imágenes —TC, RM—han aportado evidencias del daño producido por el tabaco en el cerebro; en fumadores se encontró una disminución de materia gris en corteza frontal, en comparación a los no fumadores que mantenía su tejido sin lesión (Almeida OP et al, 2008). Podríamos concluir diciendo —según la evidencia científica expuesta— que existe relación positiva entre consumo de tabaco con alteración cognitiva y EA.

Alcohol

Tradicionalmente, el consumo moderado de alcohol se ha asociado a un menor riesgo de enfermedades coronarias, isquemia cerebral y mortalidad. Un estudio sobre consumo de alcohol, concretamente de vino tinto de Burdeos, demostró que este protegía frente a la EA; el riesgo se reducía en un 80% entre los bebedores moderados

frente a los abstinentes —se achacó este efecto protector a las propiedades del vino y no del alcohol— (Cervilla JA et al, 2000). Según el estudio poblacional prospectivo “Rotterdam”, el consumo de pequeñas cantidades de alcohol se asocia a un menor riesgo de demencia en general y de demencia vascular en particular (Ruitenberg A et al, 2002). Respecto a la EA, el consumo moderado de alcohol, al parecer, protege en determinadas situaciones frente a la enfermedad (Caermelli D et al, 1999) (Cervilla JA et al, 2000) (Ruitenberg A et al, 2002).

Igualmente existe una asociación positiva entre consumo moderado de alcohol y aumento del rendimiento cognitivo en personas mayores (Orgogozo JM, et al 1997) (Elias PK et al, 1999) (Galamis DJ et al, 2000) (Wiscott R et al, 2001). Podría decirse que el consumo moderado de alcohol, cuanto menos, no es un factor de riesgo de EA. No obstante, debe matizarse dos aspectos relevantes sobre el consumo de dicha sustancia. En primer lugar, no está claramente definido que se entiende por consumo moderado de alcohol, frente a la aparición de neurotoxicidad, y, en segundo lugar, dejar claro que el efecto beneficioso del alcohol, no lo es por el propio alcohol sino por los antioxidantes que contienen ciertas bebidas alcohólicas, como lo es el vino²⁹.

Alimentación y dieta

Entre los factores predictivos de envejecimiento, la nutrición aparece como uno de los más determinantes, ya que la malnutrición es uno de los grandes síndromes geriátricos (Nicolas AS et al, 2004) (Botella JJ et al, 2004). En España se estima una prevalencia del 1-15% (Ruipérez A et al, 2003) y que aumenta en ancianos institucionalizados (Hernández A et al, 2001). La dieta y el estado nutricional tienen una gran influencia, particularmente en la prevención y tratamiento de diversas enfermedades en personas mayores. El grupo de mayores, es uno de los más

²⁹ El vino tinto contienen más sustancias oxidantes que el blanco y el rosado. Esto se debe a que en su elaboración se necesita más tiempo y es en la piel de la uva en la que se encuentran especialmente.



heterogéneos de la población de los países desarrollados con un mayor riesgo de sufrir desequilibrios, carencias y problemas nutricionales (Arbonés G et al, 2003). Este riesgo se incrementa, por un lado, por las necesidades de algunos nutrientes pueden ser mayores que en etapas anteriores y, por otro, debido a su menor capacidad para regular todos los procesos relacionados con la ingesta de alimentos como consecuencia del progresivo deterioro de casi todas las funciones biológicas (Arbonés G et al, 2003). Se disponen de datos epidemiológicos que ponen de manifiesto la relación de la dieta y las enfermedades crónicas (Guigarro JL et al, 1999). Las recomendaciones en las personas mayores según el tipo de nutriente son (Moreiras O et al, 1993) (Chapuy H, 1996) (Russolillo G et al, 2001) (Arbonés G et al, 2003):

- Energía. Las necesidades energéticas disminuyen con la edad; un 5% por década (unas 300-600 kcal).
- Hidratos de carbono. Se recomienda que estos aporten entre 55-75% de la energía total consumida, principalmente presentes en cereales, verduras, hortalizas, frutas y leguminosas.
- Fibra dietética. Se recomiendan un consumo de unos 20-30 g/día, a partes iguales entre fibra soluble (leguminosas y frutas), algunas verduras, frutos secos e insolubles (cereales, pan y verduras).
- Lípidos. Las recomendaciones de grasa son similares a las del resto de la población; en especial consumo de ácidos grasos poliinsaturados de la familia n_3 , abundante en pescados.

Las recomendaciones generales según el tipo de alimentos y raciones son (Russolillo G et al, 2001) (Arbonés G et al, 2003):

- Frutas. Tres o más piezas al día, preferiblemente frescas y una de ellas rica en vitamina C (por ejemplo, cítricos).
- Verduras y hortalizas. Se recomienda un consumo diario, y que uno de ellas sea cruda (por ejemplo, ensalada).
- Leche y derivados. Se debe consumir de dos a cuatro raciones de lácteos al día, en los adultos desnatados.
- Carne y embutidos. Es conveniente el consumo de carne de tres a cuatro raciones semanalmente. Los embutidos deben consumirse ocasionalmente.
- Pescados. Los pescados azules aportan ácidos grasos poli-insaturados omega 3. Se recomienda un consumo de tres a cuatro raciones semanalmente.
- Huevos. Uno o dos huevos semanalmente. De tres a cuatro puede ser una alternativa a la carne y el pescado.
- Legumbres. Se recomienda de dos a cuatro raciones por semana.
- Cereales. El pan se recomienda a diario, preferiblemente integral. La patata de dos a tres raciones a la semana y el arroz de dos a tres raciones por semana.

Las vitaminas E, C, ácido lipoico, coenzima Q10 y glutatión tienen un papel protector contra la EA (Wiscott R et al, 2001) y en las enfermedades neurodegenerativas (Packer L et al, 1999) en general, por su acción antioxidante³⁰. El patrón de dieta mediterránea está asociado a un menor riesgo de EA (Scarmeas N et al, 2006), de deterioro cognitivo leve (Scarmeas N et al, 2009) y una menor mortalidad en la EA (Scarmeas N et al, 2007).



Además, en personas mayores con deficiencias nutricionales, como folatos —ácido fólico— se han registrado niveles elevados de homocisteína.³¹ Dicha sustancia es un aminoácido que, por la acción de la metilcobalamina —o vitamina B12— se convierte en metionina, sustancia fundamental para la síntesis de ácido fólico. Niveles altos de homocisteína en el plasma se relacionan con enfermedad cardiovascular, cerebrovascular y vascular periférica (Sánchez CM, 2001) (Karine R et al, 2004). También se ha asociado a demencia, y entre ellas la EA (Krumann II et al, 2004), (Quadm P et al, 2004) (Ramos MI et al, 2005) (Minati L et al, 2009) (Zhang CE et al, 2009) existiendo valores elevados de homocisteína en personas afectadas de EA (García VA et al, 2000) (Seshadri S et al, 2002). El folato eritrocitario está directamente asociado con el nivel de función cognitiva e inversamente asociado con la demencia en personas mayores (Ravaglia G et al, 2005). La suplementación nutricional de ácido fólico y vitaminas B6 y B12 reducen los niveles de homocisteína, para paliar el efecto de los niveles altos de homocisteína —como neurotóxico— que se relacionan con el desarrollo de lesiones microangiopáticas cerebrales —efecto proinflamatorio—, disfunción endotelial, activación de apoptosis —por aumento del calcio plasmático y disfunción mitocondrial—, generación de ROS, estrés oxidativo, —que incrementaría la toxicidad del péptido β -amiloide y la apoptosis neuronal— (Krumann II et al, 2000) (White AR et al, 2001) (Ho PI et al, 2001) (Sepúlveda SJM et al, 2004).

Los pacientes con EA tienen una alta prevalencia de deficiencia de vitamina D, asociado frecuentemente con bajo estado de ánimo y rendimiento cognitivo, especialmente en personas mayores. La vitamina D tiene un papel beneficioso, mejorando la función cognitiva, en concreto la Vitamina D3 —Dihidroxivitamina D3—

³⁰ A destacar la dieta mediterránea como ejemplo, en la prevención de la EA.

³¹ La homocisteína es un aminoácido relacionado con el metabolismo de las vitaminas del grupo B en especial al ácido fólico, la vitamina B6 y la B12. En general, la disminución de alguna de estas vitaminas hace que aumente los niveles de homocisteína. También se ha relacionado su aumento con enfermedad cardiovascular, cerebrovascular y vascular periférica.

debido a su forma activa de metabolito y su receptor en el sistema nervioso (Björkman MP et al, 2010). (Quo C Lu'o'ng KV et al, 2011).

Los niveles de tiamina y la actividad de enzimas dependientes de tiamina se reduce en el cerebro y los tejidos periféricos de los pacientes con EA. La administración de tiamina oral ha demostrado mejorar la función cognitiva de los pacientes con EA, en contra, la mala absorción de esta vitamina en personas de avanzada edad (Vinh Quo Luong K et al, 2011).

Existe evidencia que indica un efecto protector de la cafeína sobre el funcionamiento cognitivo y la incidencia de EA. En estudios in vitro y en animales se ha encontrado un efecto neuroprotector y en humanos se ha empezado a demostrar estas asociaciones similares, no existiendo todavía un consenso en la EA de inicio, en contra, el efecto positivo en individuos de mayor edad —mayores de 80 años— (Lindsay J et al, 2002) (Maia L et al, 2002) (Van Gelder BM et al, 2007) (Rosso A et al, 2008).

Otros factores

El sistema inmune puede desempeñar un papel en la etiología de la progresión de la EA (Vastos S et al, 2007) (Schwab C et al, 2008) ya que mediadores inflamatorios se han localizado en las áreas de las placas de amiloide. También un estado proinflamatorio (Vastos S et al, 2007), activado por células gliales —especialmente microglia y astrocitos— en el que se liberaría radicales libres y citoquinas conduciendo a la neurotoxicidad y muerte neuronal (Dipiro J et al, 2005) (Holmes C et al, 2011).

El estrés oxidativo podría ser causa o consecuencia de la neuropatía asociada con EA (McGrath LT et al, 2001) (Ding Q et al, 2007).

Los estrógenos desempeñan un papel en el crecimiento neuronal, limitando el daño oxidativo; los receptores de estrógenos están presentes en el hipocampo y la corteza

cerebral. Los estrógenos interactúan con los factores de crecimiento nervioso y promueve el crecimiento de axones y dendritas. Las mujeres en el climaterio han disminuido el nivel de hormona y por tanto la función neuroprotectora y antioxidante, siendo más vulnerables para EA (Dipiro J et al, 2005).

Se encontró una asociación en forma de U entre la hemoglobina y rendimiento cognitivo; los pacientes de edad avanzada con los niveles más bajos y los más altos de hemoglobina tenían un mayor riesgo de demencia y EA (Shah RC et al, 2011).

Factores sociales y ambientales

Algunas hipótesis sugieren que la EA podría estar relacionada con la exposición a ciertos factores ambientales como bacterias, virus, metales, campos electromagnéticos, etc. (Farrer LA, 2001) pero actualmente no hay evidencias concluyentes que apoyen estas hipótesis. Algunas investigaciones han demostrado que existe un mayor número de pacientes con demencia y Alzheimer en el medio rural que en el medio urbano (Hall KS et al, 2000) (Ganguli M et al, 2000). Las relaciones sociales también parecen influir en la EA, se ha constatado una incidencia menor de EA en las personas mayores tienen buenas relaciones sociales, aunque vivan solas, en relación a aquellas que se encuentran socialmente aisladas (Fratiglioni L et al, 2000).

Los factores de riesgo de EA no genéticos (FIGURA 5), más prevalentes son: edad, sexo, factores de riesgo cardiovascular —hipertensión arterial, hipercolesterolemia, consumo de estatinas, obesidad y diabetes—, hábitos de vida —valores altos de homocisteína, sedentarismo, consumo de tabaco, alcohol y alimentación inadecuada—, historia médica anterior —traumatismo craneo encefálico, niveles de hormonas sexuales y depresión—, también la geografía, la nacionalidad y factores sociales y ambientales.

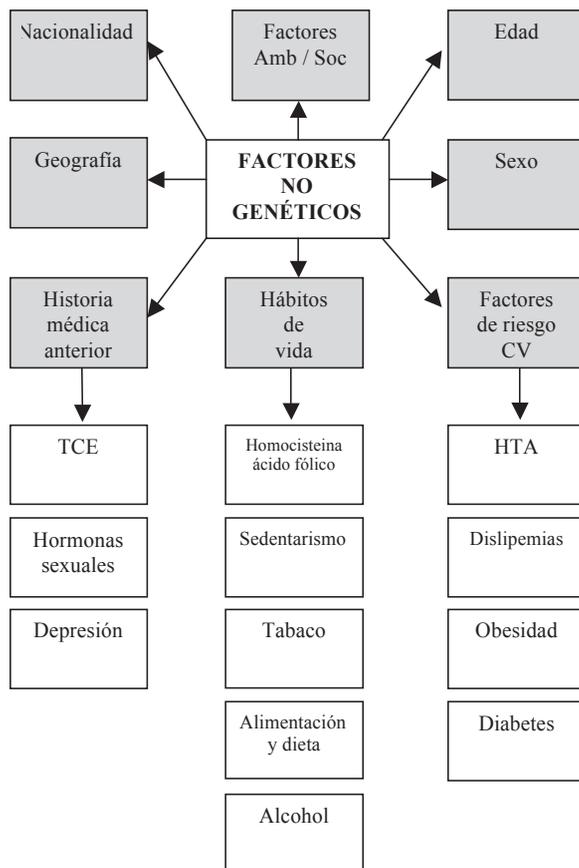


Figura 5. Factores no genéticos en la EA

Tabla 10. Factores de riesgo en la EA (Sistemática de Anthony Jorm, 2000)

Factores de riesgo en la EA (Sistemática de Anthony Jorm, 2000)	
Factores sociodemográficos	Edad Género Etnia y nacionalidad Geografía
Historia médica familiar	TCE Uso de antiinflamatorios Hormonas sexuales Virus herpes simple
Factores genéticos y familiares	Historia familiar Mutaciones causales Genotipo ApoE Nuevos genes de susceptibilidad Síndrome de Down
Factores de riesgo cardiovascular	HTA Colesterol Diabetes Homocisteína, Vit B12 y folato Obesidad Tabaco Uso de estatinas
Condiciones pre-mórbidas	Coficiente intelectual y capacidad lingüística Nivel educativo, escolarización y reserva cerebral Reserva cognitiva y reserva cerebral Personalidad pre-mórbida Estrés Depresión
Estilo, hábito y riesgos laborales	Alcohol Alimentación, dieta y antioxidantes Riesgos “profesionales”

Según la sistemática de Jorm (Jorm A, 2000), los factores de riesgo en la EA se pueden clasificar en seis grupos, en el que se describen desde factores sociodemográficos, genéticos, hábitos de vida, etc., dando cuenta de la naturaleza multicausal de la enfermedad.

Etapas de la enfermedad

El curso general de la enfermedad es lento y variable y puede ocupar desde tres años hasta veinte. Se considera que un paciente puede vivir un promedio de entre ocho y diez años desde el momento del diagnóstico (Peña-Casanova J, 1999a). Las variables que influyen, en este sentido, son múltiples; el estado general del paciente, los cuidados a los que se somete, etc. En general, podría decirse que la EA evoluciona más rápidamente cuanto más joven es el paciente en el momento del diagnóstico. El proceso de la EA pasa por distintas fases (Reisberg B et al, 1982), pero estas no son regulares ni homogéneas. Es frecuente ver la descripción de tres fases en la EA (inicial, intermedia y avanzada), pero su utilidad es relativa ya que no establece del todo el proceso por el que pasa el enfermo.

La graduación de las fases de la enfermedad ha sido tratada de medir mediante diferentes instrumentos. Uno de ellos, la escala GDS³² o escala de deterioro global, descrita por Barry Reisberg y sus colaboradores (Reisberg B et al, 1982), que especifica los detalles en siete fases, que van desde la normalidad hasta los estadios más avanzados. Su descripción es la siguiente:

- GDS 1 (Ausencia de alteración cognitiva). No hay quejas sobre trastornos de memoria. Se corresponde con las capacidades de un adulto normal.
- GDS 2 (Disminución cognitiva leve). Quejas subjetivas de defectos de déficit de memoria.
- GDS 3. Aparecen los primeros defectos claros. Aparecen dificultades muy sutiles en el trabajo, en el uso del lenguaje, en la orientación si se viaja a lugares desconocidos y en la organización de tareas complejas o actividades

³² GDS. Global Deterioration Scale. Centro Médico de la Universidad de Nueva York. Aut. Reisberg.

avanzadas de la vida diaria; aficiones, viajes, deportes, trabajos domésticos, etc.

- GDS 4. Defectos claramente definidos en una entrevista clínica cuidadosa. El paciente es incapaz de realizar tareas complejas. El paciente comete errores muy graves con el dinero o con las operaciones matemáticas más simples y tiene dificultades para recordar acontecimientos actuales y recientes. Disminuye su capacidad para viajar.
- GDS 5. El paciente no puede sobrevivir mucho tiempo sin algún tipo de asistencia. El paciente está desorientado en cuanto a tiempo y lugar.
- GDS 6. El paciente necesita ayuda para vestirse, bañarse, lavarse y comer. Aparecen problemas de incontinencia. Grave desorientación en el tiempo, en el espacio y el reconocimiento de personas.
- GDS 7. Grave pérdida del lenguaje y de las capacidades motoras.

Las fases 1 y 2 no se refieren a la EA; el GDS 1 hace referencia a adultos normales y el GDS 2 a adultos normales de más edad. A partir de la fase 3, es cuando ya se puede hablar específicamente de EA. Así, el GDS 3 se refiere al “Defecto cognitivo leve” y el GDS 4 se etiqueta como “defecto cognitivo moderado”. El resto de fases se pueden considerar como de mayor gravedad, así el GDS 5 se denomina “defecto cognitivo moderado-grave” mientras que el GDS 6 es el “defecto cognitivo grave” y el GDS 7, el “defecto cognitivo muy grave”.

Diagnóstico y tratamiento de la EA

El diagnóstico temprano de los pacientes con EA es fundamental para iniciar el tratamiento que ralentice el avance de la enfermedad. Dicho diagnóstico de la EA se basa en, por una parte, la historia clínica —valoración de las manifestaciones clínicas

y antecedentes familiares— y, por otra, el examen neuropsicológico —valoración de la demencia— (Reisberg B, 2006) (Dubois B et al, 2007) (Perin R, 2009) (Jungwirth S et al, 2009) (Lippa CF, 2009a) (Lippa CF, 2009b) (Madureira S et al, 2010) (Lyketsos LG et al, 2011) (Logue MW et al, 2011) (Mayeux R et al, 2011) (Seshadria S et al, 2011).

Para ello se utilizan los siguientes criterios:

- Estudios de neuroimagen.
- Estructurales: TC, RM. La TC puede revelar atrofia cerebral y aumento de tamaño ventricular bilateral simétrico, lo que apoyaría al diagnóstico clínico. Igualmente ayuda a descartar otros procesos metabólicos (especialmente masas). La RM también una importante pérdida de volumen del hipocampo. Se detectan tanto alteraciones bioquímicas como anatómicas (Dickerson B, 2010).
- Funcionales: SPECT. El SPECT puede mostrar un patrón de hipoperfusión cerebral bilateral en las regiones temporal y parietal del cerebro. La hipoperfusión del lóbulo frontal aparece en las fases más avanzadas de la enfermedad. La EA está asociada con la reducción en la perfusión de la corteza frontal y temporo-parietal; la reducción de la perfusión es bilateral, aunque el grado de hipoperfusión es asimétrico. Existe correlación entre el flujo sanguíneo cerebral regional y las funciones neuropsicológicas; si las medidas obtenidas con imágenes cerebrales se relacionan con los rendimientos obtenidos en la ejecución cognitiva, la EA proporciona potencialmente una oportunidad de comprobar la relación entre funcionamiento cerebral y procesos cognitivos. A mayor grado de afectación en la perfusión cerebral, peores rendimientos en tareas prácticas; los rendimientos obtenidos en prácticas no simbólicas pueden relacionarse con el



grado de alteración en la perfusión cerebral que presentan los pacientes con EA.

- Funcionales: PET. El PET se considera en la actualidad el método diagnóstico más definitivo de la EA; el PET combinada con un marcador de placas de amiloide puede proporcionar información sobre las alteraciones por depósito de este material. Igualmente la corteza cerebral puede mostrar tasas metabólicas disminuidas para la glucosa, incluso en las fases más precoces de la enfermedad (Resnick S et al, 2010) (Lippa CF, 2010).
- Marcadores biológicos. Se detecta una disminución del beta-amiloide en LCR y un incremento de la proteína Tau. Puede observarse una reducción de la concentración normal de acetilcolinesterasa y valores anormales de amiloide beta, proteína tau y agregados filamentosos neurales de la proteína tau hiperfosforilada. La proteína tau en el LCR puede predecir la progresión de la enfermedad.
- Criterios histopatológicos. Se basan en la cuantificación de las placas seniles (PS) —neuríticas— y los ovillos neurofibrilares NFT —formaciones intracelulares a la hiperfosforilación de proteínas Tau, formando filamentos helicoidales—, propios de la enfermedad —se realiza en la autopsia—.
- EEG (electroencefalograma). Puede revelar un enlentecimiento generalizado de la actividad de las ondas cerebrales y un menor voltaje de estas, lo que apoyaría al diagnóstico.

Los cambios en la sustancia blanca cerebral —leukoaraiosis— están relacionados con déficit cognitivo y demencia. El estudio LADIS (Leukoaraiosis y Discapacidad) tuvo como objetivo determinar la medida en el que el rendimiento neuropsicológico en

pruebas que podrían predecir el diagnóstico clínico de demencia (Madureira S et al, 2010). Se realizó un estudio prospectivo donde se evaluó a las personas, al inicio, al año y a los tres años de las alteraciones —clínica completa y examen neuropsicológico—. El diagnóstico clínico del estado mental se clasificó en demencia, deterioro cognitivo sin demencia y sin deterioro cognitivo. La muestra inicial fue de 639 personas —de los que se evaluaron 480 al final— y se diagnosticó demencia en 90. A los 3 años, los pacientes diagnosticados con demencia tenían puntuaciones más bajas en las pruebas neuropsicológicas, como el Minimental, (MMSE) en comparación con las personas sin demencia. Este descenso de la puntuación en el Minimental también se evidencia en otros estudios de actualidad (Guillette-Gunyoneta S et al, 2011). También se observó que existía una relación entre los cambios en la sustancia blanca —relacionado con leucoaraiosis— y alteración de capacidad cognitiva. En los pacientes con demencia había niveles más bajos de puntuación en las pruebas cognitivas y la afectación de la sustancia blanca era más severa que en las personas sin diagnóstico de demencia. Podemos concluir, diciendo que existe una relación directa entre deterioro cognitivo y leucoaraiosis; la alteración en la sustancia blanca se puede comprobar con pruebas de diagnóstico por imagen —TC, RM— en el curso de la enfermedad, como va evolucionando, y en pacientes vivos, acercándonos al diagnóstico de EA premortem. Se hace necesario estudios que identifiquen marcadores preclínicos de demencia y EA.

Finalmente, también se recurre a los diversos sistemas de diagnóstico: el DSM-IV (Asociación Americana Psiquiátrica), el NINCDS-ADRDA (National Institute of Neurological and Communicative Disorders and the Alzheimer's Disease And Related Disorders Association) o los criterios para el diagnóstico de la EA según la Sociedad Española de Neurología (SEN). A continuación se describen los dos últimos mencionados.

Criterios según la NINCDS-ADRDA

Los criterios NINCDS-ADRDA (Asociación Americana de Psiquiatría) requieren que la presencia de un trastorno cognitivo y la sospecha de un síndrome demencial sean confirmadas con una evaluación neuropsicológica con el objetivo de categorizar el diagnóstico de EA en dos: *Posible* o *Probable*. Se ha mostrado fiabilidad y validez estadística entre los criterios diagnósticos y la confirmación histológica definitiva (Dubois B et al, 2007).

- I Criterios para el diagnóstico clínico de enfermedad de Alzheimer — probable: Demencia diagnosticada mediante examen clínico y documentada con el miniexamen mental de Folstein, la escala de demencia de Blessed, u otras similares, y confirmada con test neuropsicológicos, deficiencias en dos o más áreas cognitivas, empeoramiento progresivo de la memoria y de otras funciones cognitivas, no alteración del nivel de conciencia, comienzo entre los 40 y los 90 años con mayor frecuencia después de los 65, ausencia de alteraciones sistémicas u otras enfermedades cerebrales que pudieran producir el deterioro progresivo observado de la memoria y de las otras funciones cognitivas.
- II Apoyan el diagnóstico de “enfermedad de Alzheimer probable”: Deterioro progresivo de alguna función cognitiva específica (afasia, apraxia, agnosia), alteraciones conductuales y en la realización de las actividades diarias habituales, antecedentes familiares de trastorno similar, especialmente si obtuvo confirmación anatomopatológica, pruebas complementarias, líquido cefalorraquídeo normal, en las determinaciones estándar, EEG normal, o con alteraciones inespecíficas como incremento de la actividad de ondas lentas y Atrofia cerebral en la TC, objetivándose progresión de la misma en observación seriada.

- III Aspectos clínicos compatibles con el diagnóstico de “enfermedad de Alzheimer probable”, tras excluir otras causas de demencia: Mesetas en la progresión de la enfermedad, síntomas asociados de depresión, insomnio, incontinencia, ideas delirantes, ilusiones, alucinaciones, accesos emocionales, físicos o verbales, alteraciones de la conducta sexual, pérdida de peso, otras alteraciones neurológicas en algunos pacientes, especialmente en los que se hallan en fase avanzada, como hipertonía, mioclonías o alteración de la marcha, convulsiones, en fase avanzada de la enfermedad, TC normal para la edad del paciente.
- IV Aspectos que convierten el diagnóstico de “enfermedad de Alzheimer probable” en —incierto o improbable—: Instauración brusca o muy rápida, manifestaciones neurológicas focales como hemiparesia, alteración de la sensibilidad o de los campos visuales, o incoordinación en fases tempranas de la evolución, convulsiones o alteraciones de la marcha al inicio o en fases muy iniciales de la enfermedad.
- V Diagnóstico clínico de enfermedad de Alzheimer —posible—: Demencia, con ausencia de otras alteraciones sistémicas, psiquiátricas y neurológicas que puedan causar esa demencia, pero con una instauración, manifestaciones o patrón evolutivo que difieren de lo expuesto para el diagnóstico de “enfermedad de Alzheimer probable”, Presencia de una segunda alteración, cerebral o sistémica, que podría producir demencia pero que no es considerada por el clínico como la causa de esta demencia, en investigación, cuando se produce deterioro gradual e intenso de una única función cognitiva, en ausencia de otra causa identificable.



- VI Criterios para el diagnóstico de enfermedad de Alzheimer —definitiva—: Criterios clínicos de “enfermedad de Alzheimer probable”, Comprobación histopatológica, obtenida a través de biopsia o autopsia.

Criterios de la SEN (Sociedad Española de Neurología)

Criterios de la Sociedad Española de Neurología para el diagnóstico clínico de la enfermedad de Alzheimer (Robles A, 2002).

- I Demencia: Inicio en la edad adulta, instauración insidiosa referida en meses o años, evolución lentamente progresiva y afectación precoz de la memoria y de la capacidad de aprendizaje, objetivada en la exploración.
- II Ausencia en las fases iniciales de: Parkinsonismo espontáneo, inestabilidad de la marcha y caídas frecuentes, Síndrome cerebeloso, síndrome piramidal, alucinaciones visuales, depresión mayor, alteraciones destacadas del comportamiento.
- III Exclusión de otras causas de demencia: A través de pruebas complementarias estándar, ausencia de ictus cerebral reciente (6 meses).
- IV Apoyan al diagnóstico: Afectación de la capacidad de denominar objetos en la fase inicial de la demencia, alteraciones de la comprensión verbal, de la fluidez verbal y de la orientación visual y espacial en las fases iniciales, presencia de unos o dos alelos E4 en el gen que codifica la apolipoproteína, atrofia de los complejos hipocámpicos (región temporomesial) en neuroimagen estructural, mayor que la del resto de la corteza cerebral, en la fase inicial de la demencia, hipometabolismo o hipoperfusión bilateral en áreas corticales temporo-parietales, en PET o SPECT y reducción del

péptido betaA42 e incremento simultáneo de la proteína tau en el líquido cefalorraquídeo

- V. Hacen improbable el diagnóstico: Predominio de las dificultades en el componente expresivo del lenguaje con respecto a las alteraciones de la comprensión y de otros aspectos semánticos, bradipsiquia intensa en fases iniciales, fluctuaciones acusadas y frecuentes de las funciones cognitivas, parálisis de la mirada vertical, aparición de incontinencia urinaria de causa no urológica en la fase inicial de la demencia, atrofia (neuroimagen estructural) o hipoperfusión o hipometabolismo (neuroimagen funcional) exclusiva de lóbulos frontales o/y polos temporales, en estadio intermedio o avanzado de la demencia y electroencefalograma, o cartografía cerebral, normal en estadios avanzados de la demencia.

Tabla 11. Criterios NINCDS-ADRDA para el diagnóstico de la EA

Diagnostico de la EA NINCDS-ADRDA	
EA probable	Deben cumplirse los criterios I, II y III y hallarse ausentes los elementos de V.
EA posible	Se cumplen todos los criterios I, II y III excepto uno de Ib, Ic o Id, o se da uno o más de V.
EA confirmada	Enfermedad de Alzheimer probable o posible + criterios neuropatológicos de EA, o Demencia + criterios neuropatológicos de EA + ausencia de otras alteraciones neuropatológicas que pudieran causar demencia, o Demencia familiar presencia de una de las mutaciones conocidas como productoras de EA autosómica dominante (en los genes de la presenilina 1 — cromosoma 14—, de la presenilina 2 —cromosoma 1— o de la proteína precursora del amiloide —cromosoma 21—).
Demencia combinada	Demencia + Alteraciones clínicas o neuropatológicas características de al menos dos entidades nosológicas que podrían contribuir a la producción del deterioro cognitivo.
EA + enfermedad vascular cerebral asociada	Enfermedad de Alzheimer probable + evidencia en la neuroimagen de lesiones vasculares cerebrales, o Demencia + criterios neuropatológicos de EA + presencia concomitante de lesiones cerebrales vasculares.

McKhann GM y cols (McKhann M et al, 2011) publican una serie de documentos sobre los nuevos criterios diagnósticos para la EA que sustituyen a los de 1984 del NINCDS-ADRDA que se utilizan muy comúnmente para el diagnóstico de la



enfermedad. Establecen ocho criterios de demencia: 1/ Criterios para la demencia de cualquier causa, criterios clínicos centrales. En este caso la demencia se diagnostica si se producen una serie de síntomas cognitivos o conductuales —neuropsiquiátricos—. 2/Demencia debida a EA posible, criterios clínicos centrales. Curso atípico y/o presentación etiológicamente mixta. 3/ Demencia debida a EA probable. 4/ Demencia debida a EA probable con un nivel de certeza incrementado. 5/ Demencia debida a EA probable con evidencia de proceso fisiopatológico de EA. 6/ Demencia debida a EA posible con evidencia de proceso fisiopatológico de EA. 7/ Incorporación de biomarcadores a los criterios de demencia debida a EA. 8/ Demencia debida a EA fisiopatológicamente probada y 9/ Demencia improbablemente debida a EA (McKhann M et al, 2011).

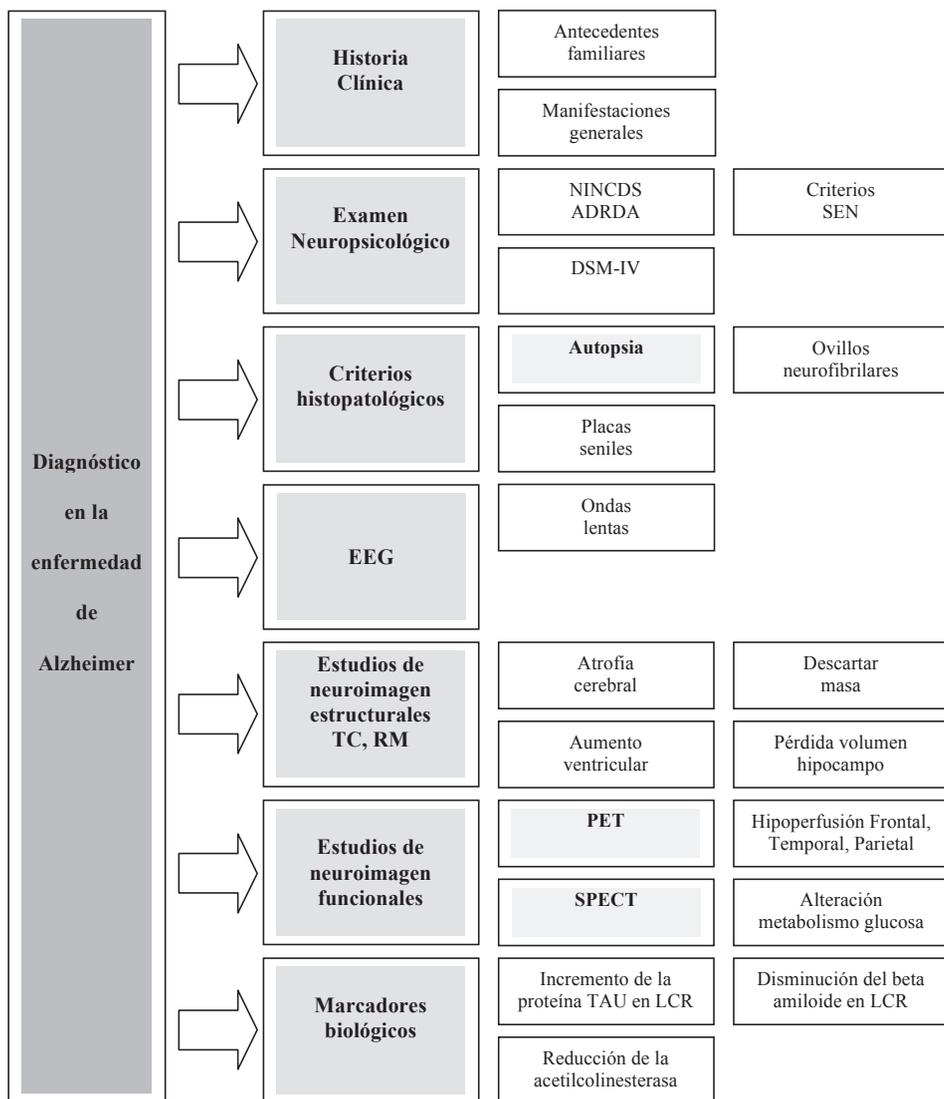


Figura 6. Diagnóstico de la EA

El diagnóstico de la EA se basa en la historia clínica —antecedentes familiares y manifestaciones generales de la enfermedad—, el examen neuropsicológico —NINCDS-ADRDA (McKhann M et al, 2011), el DSM-IV y criterios SEN—, criterios histopatológicos —presencia de ovillos neurofibrilares y placas seniles tras autopsia—, en el EEG —aparición de ondas lentas—, estudios de neuroimagen de tipo estructural como la TC y la RM —en las que se aprecian atrofia cerebral, un aumento del tamaño

de los ventrículos, pérdidas de volumen del hipocampo y el descarte de masas—, estudios de neuroimagen funcionales —PET y SPECT donde se aprecia hipoperfusión de las áreas frontal, temporal y parietal junto con alteración en el metabolismo de la glucosa— y los marcadores biológicos —incremento de la proteína TAU en LCR, reducción de la acetilcolinesterasa y la disminución del beta amiloide en LCR—.

PET

Un caso clínico se demuestra la visualización por tomografía de emisión de positrones (PET) de un depósito amiloide en el cerebro de un paciente de 56 años con EA —al que se le hizo un seguimiento— cuando el paciente tenía todavía un déficit cognitivo leve. Se demuestra también en el caso que el metabolismo energético del cerebro —medido también por PET— disminuía a medida que aumentaba el deterioro de la memoria; el paciente mostró una pronunciada disminución en el metabolismo de la glucosa cerebral y la cognición. Tras la muerte del paciente, se confirmó el diagnóstico de EA con la presencia de placas seniles y ovillos neurofibrilares (Kadir A et al, 2011).

Tratamiento farmacológico

No existe, hasta el momento, un tratamiento farmacológico curativo. Se dispone de fármacos para estabilizar o retrasar la progresión del deterioro cognitivo —memoria, comportamiento— mejorar la calidad de vida, retrasar la institucionalización y disminuir la carga de los cuidadores —sanitarios y familia— (Lippa CF, 2008) (Winblad B, 2009) (Rountree S et al, 2009) (Sobow T, 2010) (Grill J et al, 2010) (Francis PT et al, 2010) (Aderinwale O et al, 2010) (Rosenblatt A et al, 2010) (Grossberg G et al, 2010).

En relación al tratamiento farmacológico adquieren gran importancia dos neurotransmisores (NT), la acetilcolina (niveles bajos) y el glutamato³³ (niveles altos).

Los fármacos utilizados son diferentes según la fase en la que se encuentre el paciente. En la actualidad, en la fase *leve y moderada*. Se utilizan fármacos inhibidores de colinesterasa — anticolinesterasicos— (AChEI).

- Galantamina (Razadyne ®). Inhibidor de colinesterasa. Previene la descomposición de la acetilcolina y estimula la liberación de niveles más altos de acetilcolina por los receptores nicotínicos (Aderinwale O et al, 2010).
- Rivastigmina (Exelon ®). Inhibidor de colinesterasa. Previene la descomposición de la acetilcolina y de la butirilcolina (Lippa CF, 2008) (Grossberg G et al, 2010).
- Donepezilo (Aricept ®). Inhibidor de la colinesterasa. Previene la descomposición de la acetilcolina (Winblad B, 2009) (Rosenblatt A et al, 2010).

Durante la *fase avanzada* se utiliza la Memantina (Namenda ®) (Rountree S et al, 2009) (Sobow T, 2010). De efecto neuroprotector, se trata de un antagonista no competitivo de los receptores NMDA (N-metil-D-aspartato). Es antagonista de los receptores del glutamato —bloquea los valores altos de glutamato—. Actúa uniéndose a los receptores, en el mismo lugar que fisiológicamente lo hace el magnesio, pero con mayor afinidad; esto bloquea la entrada masiva de calcio que se produce en las células nerviosas cuando existe una excesiva actividad de glutamato que provoca el

³³ El glutamato es el principal aminoácido excitador neurotransmisor de neuronas corticales y del hipocampo. Los valores anormalmente altos de este neurotransmisor podrían producir toxicidad en las neuronas corticales.

desplazamiento del magnesio. Bloquea los efectos tóxicos asociados con el exceso de glutamato y regula su activación. Indicada en estadios 5, 6 y 7 de la GDS (Global Deterioration Scale).

Para combatir el estrés oxidativo: Selegilina (Antioxidante y neuroprotector) y vitamina E (Antioxidante y neuroprotector) y nuevas terapias farmacológicas (Bonda D et al, 2010).

Terapia antiamiloidea: Estatinas. La apoproteína E y el receptor LDL llevan a cabo el aclaramiento de los productos que favorecen el depósito del amiloide beta. Las estatinas inhiben la respuesta inflamatoria (Zandi P et al, 2005) (Rea TD et al, 2005) (Padala K et al, 2006) (Ramos-Esquivel A et al, 2007) (Krafft G et al, 2010) (Randall AD et al, 2010). La atorvastina es la estatina que más éxito ha conseguido por el momento en experimentación clínica. El mecanismo de acción hace referencia a su actividad inmunomoduladora y antiinflamatoria (Menéndez M et al, 2006).

Otros fármacos de terapia antimiloidea —cascada amiloide—: inhibidores de la proteína precursora selectiva amiloidea gamma secretasa (Basi G et al, 2010), inhibidores de la agregación de la proteína tau (Bulic B et al, 2010).

Otros fármacos complementarios: Corticoides (Prednisolona), estrógenos (facilitan la liberación de acetilcolina, con acción antioxidante y con aumento de la liberación del factor de crecimiento neuronal, AINE (antiinflamatorios no esteroideos). El uso prolongado de AINE reduce el riesgo de desarrollar EA y retrasa la instauración de la enfermedad. El mecanismo de acción está relacionado con la modulación de la gamma-secretaria. En ensayos clínicos varios AINE; indometacina, ibuprofeno (Menéndez M et al, 2006).

Trastornos de percepción sensorial anormal (psicosis): Haloperidol (bajos beneficios), Risperidona (Rispeldal ®) (Reduce la agresividad y la psicosis), Olanzapina (Zyprexa ®). (Disminuye significativamente los síntomas psicóticos y la agitación), Quetiapina (Seroquel ®).

Trastornos psicomotores: Benzodiacepinas (loracepam, triazolam), Trazodona, Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) (Fluoxetina, citalopram, paroxitina), anticonvulsivantes (carbamacepina, valproato, buspirona).

Trastornos en el estado de ánimo y estado emocional: ISRS (fluoxetina, sertralina, fluvoxamina).

Trastornos de la alteración de la personalidad: Inhibidores de la colinesterasa (tacrina, donepezilo, metrifonato).

Tabla 12. Tratamiento farmacológico de la EA

Grupo	Fármaco	Acción
Inhibidores de colinesterasa (AChEI).	Galantamina	Previene la disminución de acetilcolina
	Rivastigmina	
	Donepezilo	
Antagonista no competitivo de los receptores NMDA (N-metil-D-aspartato).	Memantina	Efecto neuroprotector: Bloquea los valores altos de glutamato
		Bloquea la entrada masiva de Ca ⁺⁺ a la célula
Para evitar el estrés oxidativo	Selegilina	Antioxidante Neuroprotector
	Vitamina E	Antioxidante Neuroprotector
Terapia antiinflamatoria	Estatinas: Simvastatina	Inhiben la respuesta inflamatoria
Antipsicóticos	Haloperidol	Tratamiento de las crisis de psicosis
	Risperidona	
	Olanzapina	
	Quetiapina	
Trastornos psicomotores	Benzodiazepinas: Loracepam	Ansiolítico
	ISRS: Paroxetina	Antidepresivo
	Anticonvulsivantes: carbamazepina	Anticonvulsivante
Trastornos en el estado de ánimo y estado emocional	ISRS: fluoxetina, sertralina, fluvoxamina.	Antidepresivo
Trastornos de la alteración de la personalidad	Inhibidores de la colinesterasa: tacrina, donepezilo, metrifonato.	Bloquea la acetil colinesterasa
Otros fármacos	Corticoides: Prednisolona	Neuroprotector
	AINE: Indometacina	Neuroprotector
	Estrógenos	Facilitan la liberación de acetilcolina

El tratamiento farmacológico de la EA es específico, en lo que respecta a la enfermedad en sí, y general en lo que se refiere a manifestaciones secundarias de la enfermedad base. Así los inhibidores de colinesterasa y los antagonistas no competitivos de los receptores NMDA se administran para que la enfermedad no progrese. Otros fármacos, como las benzodiazepinas, los neurolépticos y los antidepresivos se administran para tratar las manifestaciones de la enfermedad.

Tratamiento cognitivo

El tratamiento farmacológico se debe de complementar con la estimulación cognitiva y la calidad de vida de los pacientes con EA (Lippa CF, 2008) (Papp KV et al, 2009) (Valenzuela M et al, 2009). El objetivo general es mejorar la calidad de vida de los pacientes con EA y ayudar a los familiares y cuidadores en su labor. Los objetivos específicos son: Estimular y mantener las capacidades mentales, evitar la desconexión del entorno, fortalecer las relaciones sociales, dar seguridad e incrementar la autonomía personal en las actividades de la vida diaria, estimular la propia identidad y autoestima, minimizar el estrés y evitar las reacciones psicológicas perjudiciales.

El tratamiento cognitivo se base en los siguientes puntos:

Una orientación a la realidad, debido a las alteraciones de ubicación y de memoria. Se basa en la estimulación siendo las Historias de Vida son un ejemplo de las actividades diseñadas para este propósito.

Fomentar la denominada reminiscencia, es decir, estimular la propia identidad y la autoestima, a través del recuerdo sistemático (memorias antiguas).

Activar y mantener las capacidades mentales; estimulación de la memoria, comunicación verbal, reconocimiento. En especial, la adaptación cognitivo funcional del entorno y técnicas de comunicación favoreciendo la realización de actividades de la vida diaria mediante técnicas (entorno sencillo, estable y seguro).

Además, desarrollar actividades ocupacionales y de la vida diaria, es decir, concebir la rehabilitación a través del trabajo, actividad física, etc. En este apartado se incluiría la monitorización, prevención y tratamiento de trastornos psicológicos y de comportamiento y la información y formación a la familia y cuidadores (aceptación de la situación).

Se evidencia que el ejercicio físico aeróbico afectaría de manera positiva a la condición física, el rendimiento físico, las actividades de la vida diaria, la cognición y mejoraría los síntomas psicológicos y conductuales (Yu F, 2011).

Plasticidad cerebral

La plasticidad cerebral se define como la capacidad de una neurona de adaptarse a cambios en el ambiente interno o externo, a la experiencia previa o a las lesiones (Gispén WH, 1993). Las investigaciones dirigidas a conocer si la plasticidad cerebral — en forma de intervención— supone un beneficio terapéutico —modificación y potenciación— es una meta esencial. Es deseable que esa plasticidad se mantenga en el envejecimiento, en tal grado, que permita dichas intervenciones (Redolat R et al, 1998). La interacción del órgano con su medio ambiente va moderando el cerebro; se ha demostrado en personas utilizando procedimientos de privación y/o estimulación (Mirmiran M et al, 1996). Se han observado cambios neuroanatómicos y neuroquímicos cuantificables; aumento del grosor cortical en el córtex occipital, aumento de los cuerpos u núcleos celulares de las neuronas, aumento del contacto de las áreas de sinapsis, etc. (Rozenzweig MR et al, 1996). El cerebro envejecido muestra patrones de atrofia neuronal y declive funcional —además de muerte celular— El proceso de envejecimiento presenta cambios cuantitativos y cualitativos; número de neuronas, extensiones dendríticas, número y estructura de sinapsis, etc. (Brody H, 1992). Estos cambios son específicos en determinadas regiones; córtex cerebral e hipocampo.

En la EA, la pérdida neuronal es específica respecto a la localización, tamaño y química (Waslh TJ et al, 1992). La pérdida neuronal excede a la observada en el envejecimiento normal. La mayoría de las pérdidas implican una desconexión de grandes áreas corticales —vías de asociación cortico cortical—. Se altera también la conexión del hipocampo con el córtex, tálamo, hipotálamo y tronco cerebral.

Capítulo III

Aspectos psicosociales en la EA

El aumento de la esperanza de vida, en nuestra sociedad, no guarda una relación directa con la calidad de la salud de las personas en su etapa de la vejez, ya que aparecen y se cronifican enfermedades que hacen disminuir la percepción de calidad de vida. Muchos aspectos psicosociales de la vejez se comparten con los manifestados en la EA. En este sentido habría que aclarar que el término senectud está referido esencialmente a procesos biológicos, frente al de senilidad que lo hace a procesos psicológicos. Igualmente vivimos inmersos en una sociedad en la que la juventud se considera como un valor por encima de otras etapas de la vida, y en este contexto la senectud lleva asociada cambios biológicos que influyen y se asocian a cambios en el sistema nervioso que pueden alterar el comportamiento. La mayor esperanza de vida de la mujer hace que sea relevante hablar de características particulares de su proceso de envejecimiento, podríamos decir que el hombre vive menos tiempo que la mujer pero con mayor calidad de vida, y en el contexto, de que a mayor edad, más posibilidad de enfermedades relacionadas con la senectud/senilidad. También hay que destacar, que la mujer es vista desde nuestra sociedad occidental, en su etapa de senectud, de diferente manera al hombre, ya que a partir de cierta edad deja de ser “atractiva” frente al “hombre maduro” que tiene una aceptación que la mujer no tiene.

Alteraciones psicológicas y de comportamiento de la vejez

Los cambios psicológicos y de comportamiento en la vejez asociados a la demencia, constituyen frecuentemente un factor de primer orden para la institucionalización (Martín M, 1999). Aparecen en el inicio y en la etapa intermedia, desapareciendo en sus últimas fases —dado el grado de deterioro global—. Los cambios conductuales

aparecen en el 75-95% de los casos, y se presentan de forma muy variada. Los más importantes se detallan continuación (Pinto JA et al, 2007).

Los delirios³⁴ se cifran en torno al 25-75%, observándose con más frecuencia en el ámbito institucional —dado que los casos más complicados son derivados a este medio—. Suelen ir acompañados de otras manifestaciones; agresividad verbal y física, con temas recurrentes como el robo, la infidelidad, celos, suplantaciones, etc. (Peña Casanova J, 1999b) (Pinto JA et al, 2007).

Las alucinaciones³⁵ presentan tasas entre el 15-50%, con un predominio de las visuales, seguidas de las auditivas y olfativas; la afectación de los órganos de los sentidos, que acontece en el envejecimiento, predispone a las alucinaciones (Peña Casanova J, 1999b) (Pinto JA et al, 2007).

Las anomalías en el reconocimiento —o falsas identificaciones— pueden quedar enmascaradas por las agnosias, los delirios y las alucinaciones. Las tasas alcanzan entre el 25-50% de los casos. Las variedades más frecuentes son; los falsos reconocimientos de familiares, en donde el paciente no reconoce los rostros de los familiares aunque la identificación sea posible por las voces (Rubin E et al, 1988) (Merian A et al, 1988) —también denominada prosopagnosia³⁶—, los “fantasmas en domicilio” —o síndrome del huésped fantasma— y “la relación con los espejos” —en el que el paciente no reconoce su propio rostro reflejado— (Birkett P, 1998) (Peña Casanova J, 1999b) (International Psychogeriatric Association, 2000).

³⁴ Delirio. Trastorno mental orgánico agudo caracterizado por confusión, desorientación, agitación, obnubilación de la conciencia, incoherencia, miedo, ansiedad, excitación y, con frecuencia, ilusiones y alucinaciones generalmente de tipo visual.

³⁵ La alucinación es una percepción sensorial que no se origina a partir de un estímulo externo, pudiendo afectar a cualquiera de los sentidos, clasificándose como auditiva, gustatoria, olfativa, táctil o visual.

³⁶ En las prosopagnosia, el paciente confunde unos familiares con otros: por ejemplo, al marido con el hijo o con su padre, u otro familiar.

Los trastornos de personalidad son la manifestación más prevalente en las demencias, alcanzando el 95% de los casos, suele ser la primera “señal de alarma” y aparece en estadios precoces. Son manifestaciones típicas de este trastorno; la intransigencia, agitación, agresividad, apatía, desinhibición, egocentrismo y la dejadez en el aseo personal.

Los trastornos de comportamiento más frecuente en la demencia son; el vagabundeo errático (Cohen-Mansfield J et al, 1989) (Colenda CC, 1995), la inquietud o agitación psicomotriz, la agresividad, las disfunciones sexuales, los trastornos del apetito, la depresión y el insomnio, entre otros. Analizamos a continuación cada uno de ellos.

El erratismo se exagera por las noches como consecuencia de la desorientación nocturna. Es fuente de riesgos físicos para el paciente; caídas, accidentes, y como no, de estrés para familiares y cuidadores. Es frecuente que el anciano con demencia precise estar en movimiento continuamente y/o manipulando objetos, que unido a otras alteraciones como la ansiedad, insomnio, etc., lo exageran. Es frecuente en fases intermedias y avanzadas (Cohen-Mansfield J et al, 1989) (Colenda CC, 1995).

La agresividad se manifiesta de forma verbal —insultos y gritos— o física —contra sí mismo o con las personas de su entorno—. Es el principal determinante de institucionalización.

Trastornos en la Enfermedad de Alzheimer

La EA no se manifiesta solo como un problema progresivo de pérdida de memoria y habilidades mentales, también los trastornos de comportamiento generan multitud de problemas, no sólo al propio enfermo, sino también a los familiares y cuidadores. Las alteraciones psicológicas —o trastornos de comportamiento— son frecuentes en la evolución de la EA, destacando la amnesia (Peña Casanova J, 1999b) (Goodking M et

al, 2010), la agitación (Aguilar M, 2002), labilidad emocional y reacciones catastróficas (Finkel Si, 2001) (Aguilar M, 2002) (Goodking M et al, 2010), alucinaciones (Boada M, 2002), los delirios (Brodaty H et al, 2001) (Archivaldo S et al, 2005) (Ellis HD et al, 2001) (Berthier ML, 2001) (International Psychogeriatric Association, 2000), la depresión (Schneider L, 2006) (International Psychogeriatric Association, 2000) (Vilalta-Franch J et al, 1999) (Serra MJ, 2001), así como la anosognosia (Smith CA et al, 2000) (Serra MJ, 2001), la ansiedad (Ferreti L et al, 2001) (Aguilar M, 2002) (Phillips L et al, 2011) Identificación inadecuada (Rubin E et al, 1998) (Peter B, 1998) (International Psychogeriatric Association, 2000) e incluso el Suicidio (Wee WS et al, 2005) (Schneider L, 2006).

Los trastornos psicológicos y de comportamiento —síntomas conductuales— en la EA representan una de las consecuencias de la enfermedad que provocan frecuentemente discapacidad, no presentándose todos estos signos y síntomas en la totalidad de los pacientes con EA, aunque algunos si son muy frecuentes. En la FIGURA 7 se representan los síntomas/trastornos psicológicos citados.

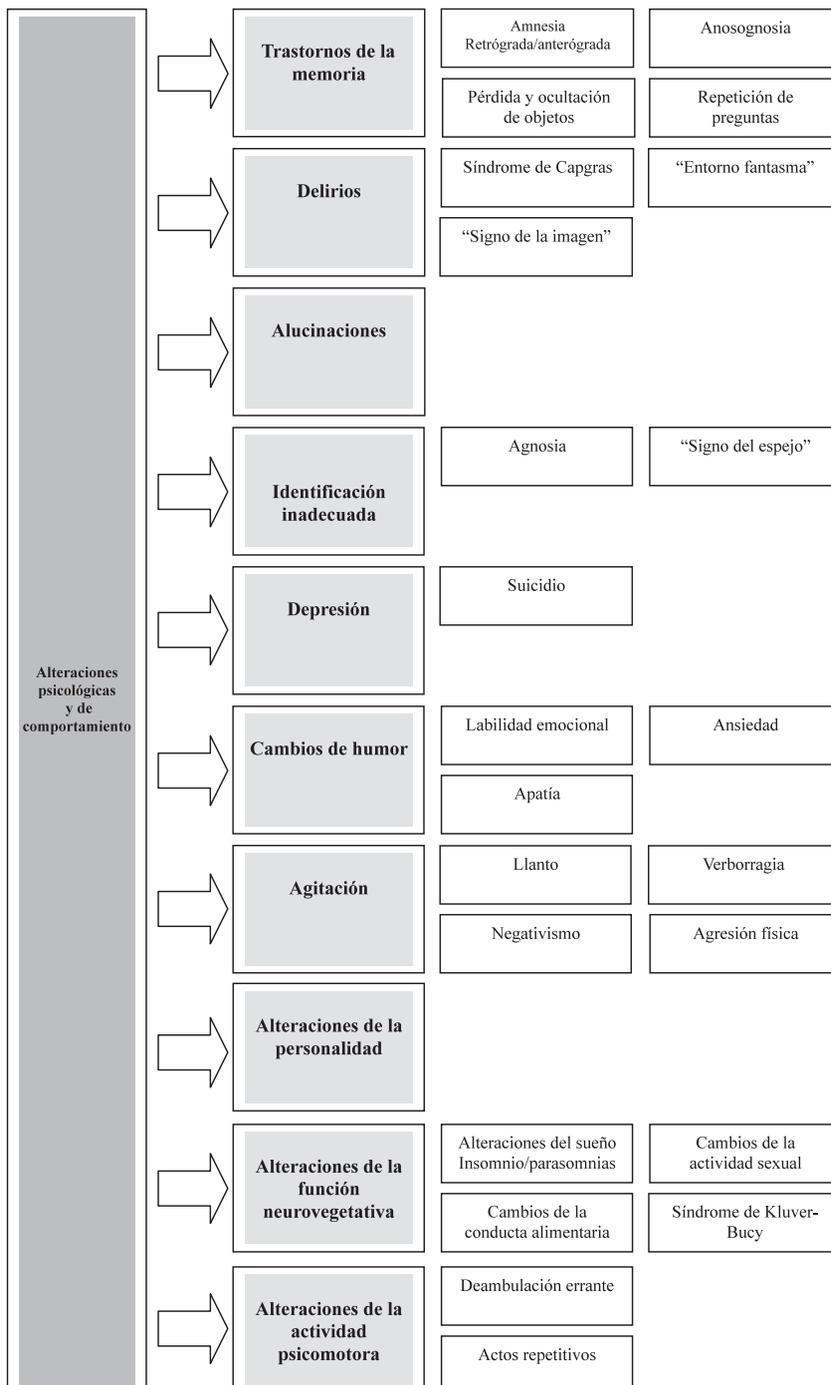


Figura 7. Trastornos psicológicos y de comportamiento en la EA

Trastornos de la memoria y conciencia de la enfermedad

La alteración progresiva de la memoria³⁷ es el elemento central de la EA. La memoria no es algo unitario y existen diferentes formas de clasificar el hecho de recordar una información. No obstante, puede distinguirse entre la memoria episódica —en la que se registra informaciones en relación con el tiempo, la que ubica los recuerdos en un momento de la vida—, la memoria semántica —la de los conocimientos, del significado de las palabras de los gestos, de los objetos, etc.— (Rogers T et al, 2006) (O’Neills et al, 2006), la memoria de procedimientos encargada del registro de las habilidades aprendidas; tocar un instrumento musical, ir en bicicleta, etc.— y la memoria del trabajo —capacidad que permite mantener temporalmente la información en la mente y su manipulación durante las tareas mentales—.

Los trastornos de la memoria episódica (Cascabelos R, 1991) (Hodges JR, 1998) (Vera J, 1998) (Baddeley A, 1999) (Arkins S, 2000) (Rodgers JL, 2000) (Peña-Casanova J, 1999) (Peña-Casanova J, 2001) (Arrollo-Anyó E, 2002) (Martínez-Lage JN, 2002) (Frances L, 2003) a largo plazo se manifiestan por olvidos progresivos de los acontecimientos vividos —amnesia anterógrada— llegando al olvido de acontecimientos más antiguos —amnesia retrógrada—. Entre las manifestaciones de la amnesia anterógrada, podemos encontrar: no recordar haber visitado a una persona, o bien olvidar una cita o un encargo, o leer un libro y no recordarlo al día siguiente. También puede preguntarse repetidamente sobre algo o bien negar hechos recientes. En cuanto a la amnesia retrógrada, las evidencias consisten en olvidar datos tales como el nombre de familiares (padres e hijos), o el fallecimiento de un familiar y también no recordar el lugar donde trabajó y vivió. Los trastornos de la memoria episódica se

³⁷ Amnesia es la alteración de la capacidad de formar y mantener registros de información. Clínicamente podemos hablar de amnesia anterógrada y retrógrada. La anterógrada se caracteriza por la imposibilidad de recordar los nuevos acontecimientos vividos después de la enfermedad. La retrógrada se refiere a la incapacidad de evocar acontecimientos antes del inicio de la enfermedad.

deben, en parte, a lesiones precoces del hipocampo³⁸ pues los estudios de neuroimagen muestran una atrofia precoz en esa zona —en la memoria participan el sistema límbico, el hipocampo, el cerebro basal anterior y los ganglios basales— (Khachaturian ZS, 2000).

Los trastornos de la memoria semántica se manifiestan por el olvido progresivo de los conocimientos adquiridos a lo largo de la vida. Este tipo de trastorno origina síntomas tales como ser capaz de repetir o leer una palabra pero no poder evocar su significado, bien mostrar extrañeza ante un objeto y no saber manipularlo³⁹ o, simplemente, ser incapacidad para clasificar los objetos (Rogers T et al, 2006) (O'Neills et al, 2006) (Mcdowd J et al, 2010).

El estudio de la organización, estructura y funcionamiento de la memoria semántica o conceptual, así como la representación del conocimiento, constituyen uno de los temas centrales de la psicología cognitiva. Uno de los deterioros más frecuentes en las enfermedades del SNC es el que afecta al sistema semántico de la memoria. El estudio de Peratía (Peratía H et al, 2000) con pacientes con EA, enfermedad de Pick y cuerpos de Lewy pone de manifiesto la existencia de una serie de disociaciones y dobles disociaciones entre categorías semánticas, pérdida selectiva de información almacenada y otros tipos de síndromes que afectan al sistema semántico.

La memoria procesal está preservada en las fases más tempranas de la EA. El enfermo de Alzheimer es capaz de realizar aprendizajes de tareas pero incapaz de recordar sesiones y el proceso de aprendizaje; este se realiza a nivel no consciente (Peña-Casanova J, 1999d).

³⁸ Parte del cerebro situada en la cara interna del lóbulo temporal.

³⁹ Lo que se denomina semántica de uso.

La alteración de la memoria del trabajo, es habitual en las fases iniciales de la EA. Se altera la capacidad propia del sistema de planificación y control atencional; tareas que requieren planificación —tareas ejecutivas—. Este tipo de trastornos origina alteraciones en el cálculo del dinero en una compra o el razonamiento y resolución de problemas. Además, la persona tiene problemas para la comprensión de frases complejas y para seguir una conversación entre varias personas (Peña-Casanova J, 1999d).

Existe una gran variedad de respuestas por parte del paciente con EA ante la pérdida de memoria —a corto plazo— al igual que el reconocimiento de la pérdida de capacidad mental —aprendizaje— y es frecuente que el paciente oculte su trastorno de memoria —especialmente en las fases iniciales—. Algunos de los pacientes con EA compensan esta pérdida con notas y agendas, y otros disminuyen su participación en actividades. Las capacidades de relación están preservadas (Peña Casanova J, 1999b).

Amnesia anterógrada y retrógrada

Los pacientes con EA presentan una apariencia de normalidad ante un observador ocasional, pero al realizarle preguntas, por ejemplo, ¿en qué día de la semana estamos? que normalmente la mayoría de personas debería conocer, no son capaces de responder. La pérdida de memoria —en concreto la amnesia anterógrada— es un síntoma fundamental de las demencias, el paciente con EA realiza diferentes actos de la vida diaria que olvida al poco tiempo o solo los recuerda de manera parcial. La amnesia anterógrada inicial se vuelve retrógrada a medida que avanza la enfermedad. El paciente con EA, por ejemplo, olvida el fallecimiento de un familiar, olvida parte de su bibliografía, etc. (Peña Casanova J, 1999b).



Anosognosia

Algunos pacientes presentan anosognosia⁴⁰ y niegan los problemas que detectan la familia y amigos. La falta de conciencia de la enfermedad hace que el paciente “no sufra” por el proceso, se encuentra feliz, pero esto mismo hace que se oponga a los intentos de ayuda de la familia y amigos (Smith CA et al, 2000).

Pérdida de objetos y repetición de preguntas

Los pacientes con EA presentan una incapacidad de recordar donde dejaron un objeto en particular —de nuevo, la amnesia anterógrada produce este problema—. Este hecho crea conflictos en el seno familiar y si no aparece el objeto, genera ansiedad al propio paciente (Peña Casanova J, 1999b). Además, el paciente con EA suele repetir una y otra vez la misma pregunta —a causa de la amnesia anterógrada— no es consciente de haber hecho la pregunta, ni por tanto, recuerda la respuesta que le dieron (Peña Casanova J, 1999b).

Otras alteraciones cognitivas

Los síntomas se manifiestan en distintas áreas y niveles de gravedad, según la fase evolutiva y en función de cada caso en particular. Además de la alteraciones de la memoria, se alteran también la orientación, las capacidades verbales, la función visual-espacial y las capacidades ejecutivas (Peña Casanova J, 1999d) (Rogers T et al, 2006).

Orientación. En la evolución de la EA se produce una progresiva alteración en la orientación. Dicha pérdida de la capacidad para ubicarse a sí mismo en el espacio-tiempo progresa de la siguiente forma: en primer lugar, el paciente se encuentra desorientado con respecto al tiempo. Después, se altera la orientación con relación al lugar donde se encuentra y, finalmente, con relación a sí mismo (persona).

⁴⁰ Anosognosia. Falta de conciencia de la enfermedad.

En cuanto a la alteración del tiempo, el paciente no sabe en qué día de la semana vive, ni el mes, ni el año. Respecto al espacio, la persona no reconoce el lugar donde se encuentra en ese momento. Finalmente, respecto a la pérdida de identidad, la persona pierde información referente a sí mismo; lugar de nacimiento, nombre, etc. En fases avanzadas, el paciente llega a preguntarse ¿quién soy yo?

Capacidad visual-espacial. Estas alteraciones se manifiestan en el reconocimiento de los objetos, y la capacidad de entender y manipular las relaciones de los objetos con el espacio. El paciente es capaz de ver el objeto, pero incapaz de reconocerlo como algo familiar⁴¹ (Peña-Casanova J, 1999a).

Lenguaje oral. En las primeras fases de la evolución de la enfermedad, las alteraciones en el lenguaje⁴² son muy sutiles. Los trastornos se inician con dificultad para evocar una palabra⁴³ por lo que los pacientes suelen utilizar palabras de uso más general; “esto”, “eso” para referirse a objetos (Foster P et al, 2009) (Mcdowd J et al, 2011). También es característica la utilización de un circunloquio para llegar a la palabra deseada así como el uso de parafasias⁴⁴. Las afasias suelen ir acompañadas de alexia⁴⁵ y agrafia⁴⁶.

Uno de los primeros síntomas conductuales en la EA es la incapacidad para encontrar y recuperar espontáneamente determinadas palabras, así como una reducción significativa de la disponibilidad léxica categorial (Sailor K et al, 2004) (Mcdowd J et al, 2011). Para evaluar el alcance de estos síntomas se suele utilizar una prueba de

⁴¹ Agnosia. Alteración adquirida en el reconocimiento de objetos previamente conocidos. Modalidades; visuales, auditivas y táctiles.

⁴² Afasia. Alteración del lenguaje debida a una lesión cerebral. De dos tipos; de expresión (de Broca) y de comprensión (Wernike).

⁴³ Anomia.

⁴⁴ Parafasias. Cambio de una palabra por otra relacionada.

⁴⁵ Alexia. Trastornos de lectura. Alteración adquirida de la capacidad de leer que sufre una persona que con anterioridad dominaba la lectura.

⁴⁶ Agrafia. Trastorno de la escritura. Alteración adquirida de la capacidad de escribir que sufre una persona que con anterioridad dominaba bien la escritura.

fluidez verbal (FV), que puede ser predictiva de un deterioro incipiente en el sistema de producción de la persona ya que permite evaluar la capacidad de la persona para generar en un tiempo determinado una serie de tipos o ejemplos pertenecientes a la categoría semántica que se le da como punto de referencia (Peratia H et al, 2000) (Mc Dowd J et al, 2011).

Lenguaje escrito: lectura y escritura. Los pacientes con EA presentan alexia, por ejemplo, puede darse el caso de que el paciente lea en voz alta pero sea incapaz de comprender lo que lee. En las fases más avanzadas de la enfermedad, la capacidad de leer se pierde por completo. En general, los pacientes con EA tienen una menor capacidad verbal y producen más interferencias a la hora de explicar un texto leído, de integrar los eventos y dar una coherencia global al texto (Creamer S et al, 2010).

Estas dificultades de comprensión del texto pueden crear problemas importantes en las actividades de la vida cotidiana (leer recetas médicas u otros tipos de instrucciones, por ejemplo). Este problema es además muy relevante puesto que puede hacer que el paciente con EA, ante la dificultad de leer y comprender los textos evita la lectura (Verghese J et al, 2003) siendo esta, una importante actividad para mantener la función cognitiva. Los déficits en la comprensión de textos están bien documentados en la literatura científica (Grober E et al, 1995) (Caramelli P et al, 1996) y no está claro si estos déficits se deben a problemas de memoria y afasia, o a dificultades de la función ejecutiva (Chapman SB et al, 1995).

Los pacientes con EA producen unas inferencias que representan los pensamientos incoherentes e ilógicos, palabras sin contenido, frases fragmentadas y respuestas disruptivas (Chalman SB et al, 1995), con intrusiones que interrumpen la coherencia de la narración (Ulatowska HK et al, 1988). También producen menos inferencias explicativas y más asociativas, reflejo del déficit de la memoria, dificultades de los

pacientes con EA de acceder e integrar la información del texto almacenado en la memoria a largo plazo. La memoria es un proceso cognitivo clave para interferir con la producción de inferencias explicativas (Creamer S et al, 2010).

Praxis (gestualidad). Los pacientes con EA van perdiendo sus habilidades para manipular objetos y para comunicarse a través de los gestos, lo que se denomina apraxia⁴⁷ (Peña-Casanova J, 1999a). La apraxia incluye la alteración de los gestos de comunicación (gestos de despedida, saludo, amenaza, por ejemplo), los gestos de manipulación (utilización de objetos o descripción mínima de ellos, uso de las llaves, utensilios para comer, etc.) y actos secuenciales, la llamada praxis constructiva, como construir con bloques o realizar dibujos. También se ven alterados los gestos relacionados con el vestirse, la denominada praxis de vestido, y la persona no encuentra las mangas, no sabe disponer de la ropa en relación con el cuerpo, etc. Suele producirse en fases avanzadas de la enfermedad.

Capacidades ejecutivas. Las capacidades ejecutivas son las encargadas del razonamiento, la planificación y la flexibilidad para regular y verificar patrones de conducta adaptada al medio y a las normas sociales; su alteración se denomina síndrome dis-ejecutivo⁴⁸. Suelen ser múltiples y con manifestaciones variadas, desde el mutismo a la acinesia (reducción del movimiento) y a cambios de personalidad, percepción y capacidades intelectivas (Peña-Casanova J, 1999a).

Delirios

Los delirios son muy frecuentes en los pacientes con EA, constituyendo un motivo de institucionalización, y se presentan en cualquier etapa de la EA siendo más frecuentes en fases intermedias y avanzadas (Tariot PN et al, 1994) (Berthier ML,

⁴⁷ Apraxia. Alteración del movimiento, caracterizado por una incapacidad para realizar movimientos voluntarios determinados, a pesar de estar conservadas las habilidades motoras (Perea MV et al, 1999).

2001). Los delirios en la EA se presentan de diferentes formas; los pacientes creen que les han robado bienes materiales (Brodaty H et al, 2001), que su conyugue le es infiel, tienen la sensación de que la casa en la que viven no es la suya, dudan de que las personas que le rodean sean quienes dicen ser, creencia delirante de que un familiar ha sido sustituido por un extraño de idéntico aspecto —es lo que se denomina *síndrome de Capgras*⁴⁹ (Migliorelli R et al, 1995) (Harwood DG et al, 1999) (Archivaldo S et al, 2005) (Ellis HD et al, 2001) que en la casa en la que viven hay extraños —lo que se denomina *entorno fantasma*— (Birkett P, 1998) (International Psychogeriatric Association, 2000) o que los personajes que salen en la televisión entran en la casa —*signo de la imagen*—.

Alucinaciones

El paciente con EA percibe sin que exista un objeto o estímulo real. La alucinación en la EA es se produce en menos casos que los delirios. El paciente con EA puede ser consciente de la falsedad de fenómeno o bien, actuar en función de lo falsamente percibido. (Burns A, 1992) (Jobst BC, 1996). La respuesta a la alucinación puede ser muy amplia; el paciente puede sentir miedo, temor, alegría, etc. Por supuesto, no son exclusivas de paciente con EA, y no indican necesariamente un cuadro de demencia, se producen alucinaciones también en la esquizofrenia, en el consumo de determinadas drogas y fármacos, en el *delirium tremens*, etc. (Migliorelli R et al, 1995) (Peña Casanova J, 1999b) (Boada M, 2002). Existen diferentes tipos de alucinaciones; visuales —ven a personas y animales— auditivas —oyen voces y ruidos— y olfativas.

⁴⁸ Se trata de una alteración adquirida de la capacidad de razonar, planificar, regular y verificar patrones de conducta adaptada al medio y a las normas sociales.

⁴⁹ Síndrome de Capgras. Delirio que se caracteriza por la creencia de que personas allegadas al paciente han sido sustituidas por dobles. Fue descrito por JM Capgras en 1923. Es un delirio de “falsa identificación” junto al síndrome de Fregoli —creer que un extraño es en realidad alguien familiar- y la intermetamorfosis —creer que personas conocidas han intercambiado identidades-. Se da en la esquizofrenia, déficit de vit. B12, hipertiroidismo, DM, TCE, ACV, etc.

Las alucinaciones visuales son muy frecuentes en la demencia por los cuerpos de Lewy⁵⁰

Identificación inadecuada

Los pacientes con EA pueden presentar una interpretación errónea e incapacidad para reconocer a personas o cosas. Los errores de identificación, más que síntomas psicóticos son trastornos perceptivos (Rubin E et al, 1988) (Merriam A et al, 1988) (Birkett P, 1998). La agnosia es un defecto de las funciones nerviosas superiores perceptivas por el cual las aferencias pierden su carácter específico de signo, con la consiguiente incapacidad de reconocer a objetos o personas. (Peña Casanova J, 1999b). Se producen también casos en los el paciente ni reconoce su propio rostro, lo que se denomina —signo del espejo— (Peter B, 1998) (International Psychogeriatric Association, 2000).

Depresión y suicidio

La depresión en el paciente con EA puede relacionarse como una reacción ante el hecho de que el paciente en las fases iniciales de la enfermedad, es consciente de que tiene un problema grave e incurable. No obstante los signos y síntomas son variados, como se muestra en la TABLA 13.

⁵⁰ Demencia por cuerpos de Lewy (DCL). La enfermedad por cuerpos de Lewy es la segunda causa de demencia tras la EA. Es característica la presencia de deterioro cognitivo al igual que en la EA, y la aparición de síntomas de la enfermedad de Parkinson (EP).

Tabla 13. Estado de ánimo depresivo. Manifestaciones.

Signos y síntomas en el estado depresivo (Kaplan HI, Sadock BJ, 1990)		
Datos de la historia de la enfermedad	Incapacidad de sentir placer (anhedonia)	
	Alejamiento de los amigos y la familia	
	Falta de motivación y baja tolerancia a la frustración	
	Signos vegetativos	Disminución de la libido
		Pérdida de peso
		Pérdida de apetito
		Fatiga
		Dismenorrea
		Despertar temprano (insomnio terminal)
		Estreñimiento
	Sequedad de boca	
	Cefalea	
Datos del examen mental	Aspecto general	Lentificación / agitación
		Escaso contacto ocular
		Descuido del aspecto personal
		Labilidad emocional
	Afecto	Deprimido
	Estado de ánimo	Deprimido
		Frustrado
		Irritable
		Triste
	Lenguaje	Carente de espontaneidad
Pausas prolongadas		
Monosilábico		
Bajo		
Monótono		
	Pobre	
Contenido del pensamiento	Ideas suicidas (60% de los casos)	
	Desesperanza	
	Inutilidad	
	Culpa	
	Preocupaciones somáticas	
	Falta de satisfacción	
	Alucinaciones	
Ideas delirantes		
Sensorio	Distracción	
	Dificultad de concentración	
	Desorientación	
Juicio	Alteración por distorsiones del pensamiento	
	Desvalorización personal	

En efecto, no todos los pacientes con EA pasan por la depresión y, en ciertos casos, es el resultado de lesiones cerebrales —afectación de zonas relacionadas con el estado afectivo—. En los casos en los que el paciente presenta anosognosia, no se observa manifestaciones depresivas. La aparición de depresión en la EA es variable; la presentan entre el 40-50% de los pacientes, cifra que se puede considerar alta si la comparamos con los pacientes que no presentan la enfermedad —en mayores de 65 años—, cuya cifra ronda el 15%. Anatómica y funcionalmente, la aparición de depresión en la EA se relaciona entre otras causas con lesión en el sistema límbico. Las manifestaciones más frecuentes de la depresión en pacientes con EA son; el llanto, los sentimientos de culpa, de inutilidad, de carga para los demás, etc. (Burns A, 1991) (Haup MM et al, 1995) (Ballard CG et al, 1996) (Ballard CG et al, 1996b) (Vilalta-Franch J et al, 1998) (Vilalta-Franch J et al, 1999) (Peña Casanova J, 1999b) (International Psychogeriatric Association, 2000) (Schneider L, 2006).

En cuanto al suicidio, los casos de suicidio en la EA son muy escasos. Es difícil que una persona con un trastorno cognitivo planifique su muerte, aunque si existen casos en donde los pacientes se han autolesionado (Wee WS et al, 2005).

Labilidad emocional, reacciones catastróficas y enfados

La labilidad emocional se caracteriza por un estado de reacciones emocionales excesivas y cambios frecuentes de humor. Las emociones oscilan entre sentimientos depresivos y desesperación, ansiedad, estados de alegría y euforia, y agresividad. Es frecuente observar casos de conducta violenta y enfados en pacientes con demencia. Las reacciones catastróficas son arranques de agitación y angustia desproporcionados con relación a la causa que la provoca (Cohen-Masfield J et al, 1989) (Finkel Si, 2001) (Aguilar M, 2002). El paciente con EA tiene dificultad en comprender lo que le está sucediendo. (Peña Casanova J, 1999b); la amnesia anterógrada, podríamos decir, que lo



beneficia en este sentido ya que olvida rápidamente los episodios desagradables por los que está pasando. El 77% de los familiares y cuidadores de pacientes con EA refieren haber observado fenómenos catastróficos en el curso de la enfermedad. Un 51% refieren crisis de enfados y en un 21% conducta violenta (Peña Casanova J, 1999b). Es posible que las alucinaciones, delirios y los trastornos perceptivos sean los que generan estas reacciones catastróficas.

Ansiedad, nerviosismo e inquietud

La ansiedad⁵¹ afecta aproximadamente al 40% de los pacientes con EA. Por un lado es fruto de los sentimientos generados por la pérdida de capacidades cognitivas y por otro por la tensión del entorno —familiar— que observa; también tiene una base en la distribución de las áreas de las lesiones cerebrales (Ferreti L et al, 2001) (Aguilar M, 2002).

⁵¹ La ansiedad se define como una sensación de peligro y temor inminentes acompañada de inquietud, tensión, taquicardia y dificultad respiratoria, que no está asociada a estímulo aparente alguno (Mosby, 2009).

Tabla 14. Signos y síntomas de los trastornos de la ansiedad

Signos y síntomas de los trastornos de ansiedad (Kaplan HI, Sadock BJ, 1990)		
Síntomas físicos o corporales	Temblor, estremecimiento, sensación de vacilación	
	Cefalea	
	Dolor de espalda	
	Tensión muscular	
	Taquipnea, respiración profunda, disnea	
	Fatiga	
	Hiperactividad vegetativa	Rubor y palidez
		Taquicardia
		Palpitaciones
		Sudoración
	Manos frías	
	Diarrea	
	Sequedad de boca	
	Polaquiuria	
	Sensación de entumecimiento y hormigueo (parestesias)	
	Disfagia	
Síntomas psicológicos	Sentimiento de temor	
	Dificultad de concentración	
	Estado de alerta	
	Insomnio	
	Disminución de la libido	
	Sensación de “nudo de garganta”	
	Alteraciones gastrointestinales; malestar	



Agitación, violencia y agresión

La agitación se define como un estado de intranquilidad crónica que se observa generalmente como expresión psicomotriz de la tensión emocional (Peña Casanova J, 1999b). El paciente agitado presenta una actividad incansable y sin propósito. El paciente con EA deambula, grita, ríe sin causa aparente, acciones que pueden servir para liberar la tensión nerviosa asociada a la ansiedad, el miedo y otros estados de desasosiego mental (Cohen-Masfield J et al, 1986) (Teri L et al, 1988) (Cohen-Masfield J et al, 1989) (Cummings JL et al, 1990) (Levy ML et al, 1996). La agitación es un fenómeno común en la EA, que ocurre independientemente de otros trastornos de comportamiento (Peña Casanova J, 1999b). Constituye un problema importante no solo para el propio paciente sino también para los familiares y cuidadores. Es frecuente que el paciente con EA dañe a las personas de su entorno, mostrándose agresivo (Ryden MB, 1988) (Cohen-Masfield J et al, 1989) (Aguilar M, 2002) y llegue incluso a autolesionarse. La agitación puede ser consecuencia también de una depresión, de un estado de ansiedad o reacción catastrófica, por dolor, cansancio, efectos secundarios del tratamiento farmacológico —o por supresión de estos—. El “negativismo” (Pollock B et al, 1998) (Tariot PN et al, 2000). —como alteración del comportamiento— es el equivalente físico de la apatía —como alteración psicológica—.

Cambios de personalidad

La personalidad se puede alterar en caso de lesiones cerebrales; es un fenómeno muy frecuente en la EA. En las fases iniciales de la EA se dan cambios de personalidad hasta en un 70% de los casos. Características de los cambios de personalidad; el paciente con EA puede mostrarse: Irritable, ansioso, desinhibido, agresivo, apático, distante, suspicaz, con delirios de persecución, etc. (Peña Casanova J, 1999b).

Apatía e indiferencia

La apatía se define como una falta de sentimiento o emoción —impasibilidad o indiferencia afectiva—. Es frecuente que los pacientes con demencia muestren un cambio de personalidad caracterizado por la indiferencia, la apatía y el distanciamiento. Se produce como reacción ante las dificultades que experimenta en su vida diaria junto a posibles lesiones de áreas cerebrales —con predominio en el área frontal— (Reisberg B et al, 1985) (Mega M et al, 1994) (Starkstein Se et al, 1997) (Levy ML et al, 1998) (Serra MJ, 2001).

Trastornos del sueño / ritmo diurno

Entre un 40-70% de los pacientes con EA presentan trastornos del sueño (Calcedo A, 1998). El sueño en las personas mayores —envejecimiento— presentan una serie de características:

- Más interrupciones del sueño durante la noche.
- Están más tiempo en la cama, sin embargo requieren menos tiempo de sueño total respecto a personas más jóvenes.
- Les cuesta más conciliar el sueño.
- Refieren frecuentemente insatisfacción del descanso nocturno.
- Presentan somnolencia durante el día.
- Suelen realizar siesta durante el día.

Los trastornos del sueño se pueden clasificar en: Trastornos de inicio y de mantenimiento del sueño (insomnio), en este caso los pacientes presentan somnolencia diurna —objetiva— el paciente se duerme y tiene sensación de falta de descanso —y subjetiva— lo afirman los pacientes. Además un 90% de las personas de más de 60 años

refiere insomnio, siendo la ansiedad —primera causa— y la depresión causa de insomnio. También podemos citar, los trastornos por somnolencia excesiva, en este caso, la inadecuada duración del sueño nocturno es la primera causa de somnolencia crónica. En los trastornos del ritmo sueño-vigilia se producen generalmente por cambios bruscos de horarios —turnos de trabajo—, este trastorno suele ser transitorio y desaparece cuando el organismo se adapta al cambio. En los trastornos de adelanto o atraso en las fases del sueño, los pacientes con demencia suele alterar su “reloj biológico”.

Es frecuente que el paciente con EA duerma durante el día, y esto influye notablemente en el sueño nocturno, disminuyendo las horas durante la noche. La falta de actividad diaria también es un factor negativo para tener un sueño adecuado. La desorientación temporo-espacial también es un factor del trastorno del sueño en los pacientes con EA (Peña Casanova J, 1999b). El paciente se despierta sin tener conciencia de la hora que es ni del lugar donde se encuentra —insomnio temprano—. Las parasomnias constituyen una serie de trastornos que aparecen en el sueño; sacudidas presónicas, enuresis, terrores nocturnos y sonambulismo son algunas de sus características.

Trastornos de la conducta alimentaria

Los trastornos de la conducta alimentaria pueden tomar distintas formas, desde un incremento / disminución del apetito, hasta trastornos de comportamiento durante el acto de comer. Aproximadamente en el 60% de los pacientes con EA se dan trastornos de la conducta alimentaria. (Peña Casanova J, 1999b) (Aguilar M, 2002) (Robles A, 2002). En las fases iniciales de la enfermedad se observa un aumento o disminución del apetito, indistintamente y en fases avanzadas se suele producir una pérdida de peso.

Alteraciones de la actividad sexual

Los cambios en la actividad sexual en los pacientes con EA pueden adoptar diferentes formas, aunque el fenómeno más frecuente es la disminución de la libido. En las fases iniciales de la enfermedad, existe una disminución del interés sexual y es frecuente la impotencia. En el 7% de los casos aparece desinhibición sexual y en el 20-30% de los casos de hombres institucionalizados se presentan conflictos con el personal femenino. (Peña Casanova J, 1999b). En general, los trastornos del comportamiento relacionados con el sexo o la exposición del cuerpo, tiene que ver con la amnesia y la incapacidad de evaluación del entorno.

Síndrome de Kluver-Bucy

El síndrome de Kluver-Bucy (Trimble MR et al, 1997) (Haymann LA et al, 1998) es un conjunto de signos y síntomas que se caracterizan por:

- Hiperoralidad. El paciente se lleva todo a la boca.
- Hipermetamorfosis. El paciente pasa de un asunto a otro.
- Placidez emocional.
- Agnosia. Falta de reconocimiento de objetos ya conocidos.
- Alteración de la conducta sexual.

Este síndrome aparece en los casos de lesión bilateral de las zonas anterior y media de la región temporal. No solo se da en demencias sino también en traumatismos craneoencefálicos (TCE).

Alteraciones de la actividad psicomotora

Las alteraciones de la actividad psicomotora son muy frecuentes en la EA, presentando dos características fundamentales (Peña Casanova J, 1999b):



- Su cualidad de anormales.
- La actividad verbal o motora aumentadas.

Algunos efectos secundarios de los fármacos prescritos son los que producen estas manifestaciones. En las fases media y avanzada de la enfermedad aparece la deambulación errante —también llamada vagabundeo— (Cohen-Masfield J et al, 1986) (Teri L et al, 1988) (Cohen-Masfield J et al, 1989) (Cummings JL et al, 1990) (Colenda CC, 1995), las causas que producen este problema se pueden clasificar en:

- Somáticas. Dolor, malestar, hambre.
- Psicológicas. Miedo, angustia, sensación de estar cerrado —sobre todo en los institucionalizados—.
- Cambios en el entorno. Exceso / déficit de estímulos. Insuficiente luz.

En los pacientes con EA los actos repetitivos se dan con frecuencia. Constituyen la repetición de un acto que es réplica del previo, sin ningún objetivo; el paciente realiza una acción una y otra vez, de manera incansable. Suelen ser actos que tienen que ver con actividades de la vida diaria; ordenan los cajones y armarios, aplauden, cantan, etc. Pueden ponerse a andar sin parar y al preguntarles donde van, no saben responder.

Retrogénesis

Los miembros de la familia y cuidados de los pacientes con EA observan con frecuencia como los enfermos tienden a realizar una conducta “infantil” conforme la enfermedad avanza (Arango JC et al. 2003) en lo que aparenta ser una “vuelta a la infancia”. Los mecanismos degenerativos invierten el orden de adquisición en el desarrollo a todos los niveles, este proceso se conoce como retrogénesis (Reisberg B et

al, 1999). Consiste en una degeneración funcional, cognitiva y neurológica (Rogers H et al, 2006).

Salud percibida, calidad de vida y tarifa social

Durante los últimos años está existiendo una evolución conceptual, en lo que respecta a la consideración de variables, tanto objetivas —datos/información que el observador obtiene— como subjetivas —datos/información que el paciente refiere— en la atención e intervención con personas mayores. El concepto de estado de salud exclusivamente, era en un principio la base de la atención sanitaria, pero desde hace más de una década se ha ampliado este concepto, pues se valoran otras variables como la economía, la educación, el medio ambiente, etc. (Yanguas JJ, 2006). La calidad de vida relacionada con la salud (CVRS) es aquella que se ocupa por los aspectos relacionados con la percepción de la salud que se experimenta por parte del paciente y en concreto con las dimensiones física, mental, social y de percepción de salud general (Shumaker S et al, 1995). La CVRS agrupa elementos que forman parte del individuo junto con los externos, que interaccionan con él y que por supuesto, pueden llegar a cambiar su estado de salud (Yanguas JJ, 2006). Los cuestionarios sobre el impacto de la CVRS en los pacientes con EA aportan información muy importante para la toma de decisiones clínicas (Badia X et al, 2002).

Nos podríamos hacer la pregunta de porque adquiere más importancia la calidad de vida en los pacientes con EA. Es obvio que la calidad de vida es una cuestión que se puede plantear independientemente de la edad y otros datos sociodemográficos, pero en estos pacientes —también podemos incluir a las personas mayores en general— se dan unas circunstancias que la hacen prioritaria y que van paralelas a la situación sociodemográfica que vivimos en la actualidad —especialmente relacionada con la esperanza de vida—; el aumento de la dependencia, las enfermedades crónicas, etc. Es

necesario situar la intervención socio-sanitaria desde la perspectiva del paciente —con vistas a la atención e intervención sanitaria—.

Hay de clarificar diferentes conceptos que están relacionados con la calidad de vida y salud, ya que muchas veces —incluso en la literatura medico/sanitaria— se utilizan indistintamente. La OMS define la salud como un estado completo de bienestar físico, mental y social, y no solamente como la ausencia de enfermedad (WHO, 1958). Según Badía, se asocia el estado de salud a los datos obtenidos por el médico de una manera objetiva, sin tener en cuenta la subjetividad del paciente (Badía X, 1995). Bergner afirma que el concepto de “estado de salud” está compuesto por aquellos elementos que forman parte integral de la persona, excluyendo aquellos que existen de manera independiente —aunque puedan interaccionar con ella— (Bergner M, 1989) definiendo la salud de una manera exclusivamente objetiva —como tradicionalmente se ha hecho— y realizado por un observador, con alguna medida estándar de tipo diagnóstica, con una escala de puntuación, etc. (Lawton MP, 2001). La calidad de vida, en cambio, es un concepto que aparte del estado de salud incluye también la economía, la educación, el medio ambiente, etc. (Hörnquist JO, 1989).

Según Cummins, existe una serie de ideas generales a destacar, con relación a la salud —componentes objetivos y subjetivos—y que son parte del concepto multidimensional de calidad de vida (Cummins RA, 1997) (Cummins RA, 1999):

- Está formada por un número de ámbitos de vida.
- Refleja normas culturales del bienestar.
- Dentro de la dimensión subjetiva, cada persona otorga un peso diferente —específico— a los distintos ámbitos de su vida en particular.

- La definición de calidad de vida es necesaria que sea aplicable a todas las personas por igual.

La calidad de vida relacionada con la salud es un concepto que se nutre, por tanto, de los tres anteriores: salud, estado de salud y calidad de vida. Agrupa tanto los elementos que forman parte del individuo, como aquellos que, externos a éste, interaccionan con él y pueden llegar a cambiar su estado de salud (Badía X, 1995).

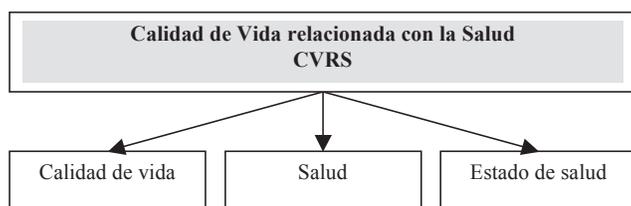


Figura 8. Aspectos de la Calidad de Vida Relacionada con la Salud

Patrick DL y cols. (Patrick DL et al, 1993) definen la calidad de vida relacionada con la salud como el valor asignado a la duración de la vida, modificado por la oportunidad social, la percepción, el estado funcional, y la disminución provocadas por una enfermedad, accidente, tratamiento o política. La calidad de vida relacionada con la salud es un constructo latente, no observable directamente, que solamente puede ser deducido de manera indirecta a través de indicadores. Representa, asimismo, un constructo multidimensional (Siegrist J et al, 1996). La calidad de vida relacionada con la salud hace referencia a la situación por la cual la disfunción física, el dolor y el malestar provocan limitaciones de las conductas cotidianas, actividades sociales, bienestar psicológico y otros aspectos del día a día de los pacientes y su calidad de vida global, juzgado —plano subjetivo— por el propio sujeto (Lawton MP, 2001).

Lawton sugiere la existencia de cuatro categorías en las que se engloban muchos otros dominios específicos, con relación a la CVRS:

1. *Calidad de vida física.* Son los estados de salud y calidad de vida relacionada con la salud. Está muy relacionado con la biología. Los aspectos fundamentales de este concepto son; el dolor, los síntomas de la enfermedad, las limitaciones funcionales y la función cognitiva que aparecen en casi todas las listas de dimensiones físicas de la calidad de vida.
2. *Calidad de vida social.* Indicadores relativamente objetivos de enlace con el mundo externo. El nivel óptimo varía claramente según los individuos, por lo que alcanzar “el máximo” no es necesariamente lo mejor para todos. A la hora de analizarlo es conveniente tener en cuenta el tamaño de la red social, la frecuencia de contactos, la participación en actividades y el espacio social.
3. *Calidad de vida percibida.* Representa el análogo subjetivo de la calidad de vida social, como la calidad familiar, de los amigos, del tiempo, y la seguridad económica.
4. *Calidad de vida psicológica.* Compuesto por afectos posibles y de los síntomas disfóricos y necesidades personales que tienen un efecto más generalizado en la calidad de vida global. Autores como (Schulz R et al, 1996) ofrecen un modelo de bienestar psicológico en el que el sentido de control personal es el elemento central.

Existen diferentes marcos de trabajo y propuestas teóricas en la investigación de calidad de vida —*modelos teóricos de calidad de vida*—. La mayoría de estos modelos consideran la calidad de vida desde una perspectiva global en lo que se refiere a la variable edad, sin prestar especial atención al grupo de personas mayores. Algunos de estos modelos han intentado ser aplicados en el campo de la Gerontología:

Modelo ecológico de Lawton

Explica el comportamiento adaptativo y el afecto positivo como resultantes del acoplamiento entre el grado de competencia y el grado de presión ambiental (Lawton MP, 2001). Propone una definición de calidad de vida como juicio subjetivo y valoración multidimensional en base a criterios intra-personales y socio-normativos, del sistema persona-ambiente del individuo, en relación con el tiempo anterior, actual y futuro, y la mide a través de cuatro áreas: competencia comportamental, calidad de vida percibida, ambiente objetivo y satisfacción/bienestar global.

Modelos comportamentales

La calidad de vida también ha sido conceptualizada de manera comportamental (Kaplan GA, 1994) (Csikszentmihalyi M, 1998) (Reig A et al, 1995) (Reig A et al, 1996), en el sentido de que la calidad de vida no depende sólo del bienestar psicológico o de la satisfacción, sino también de lo que uno hace para vivir una vida de calidad. Desde esta perspectiva, lo que hacemos y cómo experimentamos lo que hacemos — experiencia— pasa a ser el objeto de estudio de la calidad de vida.

Modelos de bienestar

La felicidad, el bienestar psicológico o material y la salud son aspectos necesarios para vivir una vida de calidad (Diener E et al, 1999). La personalidad parece desempeñar un papel importante como compendio de nuestra manera habitual de ser, actuar, sentir y pensar, tanto en la cantidad como en la calidad de vida (Barefoot JC et al, 1998).

Modelo de desempeño de rol

El modelo de desempeño de rol (Bigelow DA et al, 1982) de calidad de vida se basa en la teoría de que la felicidad y la satisfacción están relacionadas con las condiciones sociales y ambientales necesarias para satisfacer las necesidades humanas básicas. El

ambiente consiste en las oportunidades a través de las cuales el individuo puede satisfacer sus necesidades. Estas oportunidades son tanto materiales como sociales. Debido a esta relación entre las oportunidades ambientales y las demandas, el grado en que un individuo puede satisfacer sus necesidades depende de sus capacidades cognitivas, afectivas, conductuales y perceptivas para cumplir los requisitos de los distintos roles sociales.

Modelo de proceso dinámico de la calidad de vida

El modelo de proceso dinámico de la calidad de vida (Angermeyer MC et al, 2000) se basa en el concepto de que la calidad de vida subjetiva representa el resultado de un proceso continuado de adaptación, durante el cual el individuo debe conciliar constantemente sus propios deseos y logros con las condiciones de su entorno y su capacidad para satisfacer las demandas sociales asociadas con el cumplimiento de tales deseos y logros. En este modelo la satisfacción no se valora como un resultado sino más bien como el mecanismo conductor de este proceso.

Modelo de la homeostasis de la calidad de vida

Propuesto por Cummins (Cummins RA, 2000), describe un sistema integrado que acopla una capacidad genética primaria con un sistema de amortiguadores secundario. Su propósito es sostener el rendimiento, en la forma de la calidad de vida subjetiva, dentro de un rango estrecho, a pesar de las variaciones de la experiencia de la persona respecto a su entorno.

Modelos de calidad de vida y sus implicaciones

Toda esta base teórica ha tenido poca aplicación, como se anotaba anteriormente, al grupo de edad de personas mayores. Margaret y Paul Baltes ofrecen un modelo psicológico de competencia para el estudio del envejecimiento con éxito: la optimización selectiva con compensación (Baltes PB, 1990). La puesta en marcha de los

mecanismos de selección, optimización y compensación posibilita que la persona pueda vivir una vida de calidad, efectiva, aunque restringida. Las personas mayores afrontan razonablemente bien el envejecimiento y la vejez. Aunque conscientes de los cambios negativos (pérdidas y disminuciones) en el desarrollo personal, los mayores continúan siendo eficaces en el mantenimiento de una sensación de control y de una visión positiva tanto del autoconcepto como del desarrollo personal (Baltes PB, 1999). Esta resistencia y adaptación satisfactorias parece ser el resultado de la puesta en práctica de actividades instrumentales y de procesos acomodativos. Existen diferentes estudios que avalan la teoría de que el comportamiento es la cuestión central para el envejecimiento de calidad (Reig A et al, 1996). Los diferentes estudios avalan que: el estado de salud autoinformado se relaciona tanto con la morbilidad como con la mortalidad (Idler E et al, 1991) (Idler E et al, 1997) (Kaplan GA et al, 1996) (Shapiro E, 1982), que las personas felices viven más tiempo (Deeg D et al, 1989), que las personas infelices refieren un peor estado de salud y más problemas de salud, que la felicidad afecta a la salud objetiva y subjetivamente y que la salud es uno de los predictores más potentes de felicidad (Argyle M, 1997), especialmente de la felicidad de las personas mayores (Willits FK et al, 1988), o de bienestar psicológico (Okun MA et al, 1984).

Las implicaciones que tanto los modelos teóricos como las investigaciones y sus resultados tienen sobre las estrategias de intervención en calidad de vida en Gerontología. Como sugerencia global (Reig A, 1996) (Mold JW, 1995) se han propuesto una serie de metas y objetivos genéricos que dinamizan y estabilizan la intervención gerontológica con el objetivo de una calidad de vida como variable de resultado. Se pueden resumir en seis áreas de atención:

1. Potenciar la calidad de vida presente.
2. Aumentar la expectativa de vida ajustada a calidad.
3. Potenciar el crecimiento y desarrollo personal.

4. Mejorar la calidad del proceso de morir.
5. Mantener o aumentar la capacidad de participación en la toma de decisiones.
6. Mejorar la calidad de vida familiar y de los cuidadores tanto profesionales como no profesionales.

Tarifa social

Tradicionalmente la determinación del estado de salud/enfermedad de las personas se ha basado en la implementación de marcadores bioquímicos, fisiológicos y anatómicos, al igual en que la utilización de indicadores epidemiológicos —tasas— que han caracterizado a la población (Tuesca R, 2005). Actualmente, también se proponen índices de calidad de vida que permiten un planteamiento multidimensional de la enfermedad evaluando aspectos técnicos-sanitarios relacionados con la atención y cuidado del paciente —especialmente en ensayos clínicos— y otros análisis económicos (Sacristán JA et al, 2002) (Tuesca R, 2005). El cuestionario European Quality of Life-5 Dimensions EQ-5D (EuroQol Group, 1990) es una escala que valora la calidad de vida relacionada con la salud (CVRS). Con el EQ-5D, además, los estados de salud pueden transformarse en un “valor índice” o “tarifa social” para conseguir una cuantificación de los mismos, todo ello a partir de las posibles respuestas a las preguntas sobre calidad de vida, siendo las combinaciones de respuesta posibles las que oscilan entre 33333 (peor estado de salud posible) y 11111 (mejor estado de salud posible). Está validado para el contexto cultural español (Badia X et al, 1998) (Badia X et al, 1999) y se ha utilizado a lo largo de los años para la valoración de diferentes enfermedades y entornos de atención sanitaria; en la esclerosis múltiple EM (Arbinaga F, 2003), en la valoración del trasplante renal (Baltar J et al, 2002), en enfermedades víricas como la gripe (Pradas R et al, 2009), en Atención Primaria o primer nivel asistencia (Herdmann M et al, 2001), en la evaluación de determinados medicamentos (Badia X et al, 1995) y en la valoración de las demencias (León-Sales B et al, 2010).

Los datos obtenidos por el EuroQol también pueden transformarse en índices de utilidad de la CVRS aplicando una serie de coeficientes (Pradas R, 2009), la tasa de valores varía de 0 a 1, asignando a los estados de “salud perfecta” el “1” y muerte al “0”. En la guía de usuarios de la revisión española del EQ-5D (Guía de usuario EQ-5D, 1999) se pueden encontrar los coeficientes de la tarifa social española (Herman M et al, 2001). Con cada estado de salud de la EQ-ED se obtiene la tarifa social mediante un modelo de regresión lineal. Los coeficientes obtenidos de los pacientes a estudio se comparan con los de referencia, de la población sana y que están estandarizados (Zamora J et al, 2007). Posteriormente, se describen los porcentajes de los valores de las tarifas de los pacientes.

De esta manera, se cuenta con un índice que puede utilizarse directamente o combinarse con los años de vida para calcular AVAC (años de vida ajustados por calidad), útiles como indicador del resultado de intervenciones y, si además se calculan costes, para estudios de coste-efectividad o coste-utilidad.

Para calcular el valor de cualquier estado de salud, primero, se asigna el valor de 1 al estado 11111 (sin problemas de salud en ninguna dimensión). Si el estado es distinto al 11111, se resta el valor de la constante (TABLA 15).

Tabla 15. *Coficiente de la tarifa sanitaria en España (adap.de Badia et al, 1999)*

Parámetro	Coficiente
Constante	0,1502
Movilidad	0,0897
Cuidado personal	0,1012
Actividades cotidianas	0,0551
Dolor/malestar	0,0596
Ansiedad/depresión	0,0512
N3	0,2110

Posteriormente, si hay problemas de nivel 2 en una determinada dimensión, se resta el valor correspondiente a cada dimensión. Se sigue el mismo procedimiento cuando hay problemas de nivel 3, aunque multiplicando previamente el valor de la dimensión con problemas por 2. Por último, el coeficiente que corresponde al parámetro N3 —un parámetro que representa la importancia dada a problemas de nivel 3 en cualquier dimensión— se resta una sola vez cuando existe al menos una dimensión con problemas de nivel 3.

Por ejemplo, en el caso del estado de salud 13111 se partiría del valor 1 y se restaría la constante y 0,2024 ($0,1012 \times 2$) por haber problemas de nivel 3 en la dimensión de cuidado personal (tabla 1). Además, se le restaría el parámetro N3, lo que finalmente daría un índice de 0,4355 ($0,4355 = 1 - 0,1502 - 0,2024 - 0,2119$).

Así pues, un instrumento el EQ-ED no solo permite describir el estado de salud autopercibido y la CVRS en personas sanas y medir el cambio experimentado con el padecimiento de enfermedades en concreto. Los resultados de la CVRS para cualquier enfermedad son atractivos desde el punto de vista clínico y social ya que aportan información de los padecimientos de los pacientes con enfermedades y orientan en la política sanitaria.

AVAC

Con los indicadores de la CVRS se pueden efectuar evaluaciones económicas: análisis de coste-utilidad relacionado con las tecnologías sanitarias de prevención y tratamiento de las enfermedades, y que ayudan a conocer el valor social de las opciones sanitarias, pudiéndose seleccionar en un momento dado la más eficiente (Pradas R, 2009) (Marskopf J et al, 2011).

Los AVAC (años de vida perdidos ajustados por calidad) es el resultado de multiplicar los años de vida —en un estado de salud determinado— por el índice de utilidad de la CVRS en ese estado. Este índice se calcula dividiendo el valor de la CVRS por 100.

AVAC = Años de vida (en un estado de salud determinado) x Índice de utilidad de la CVRS en ese estado

Índice de utilidad de CVRS = valor / 100

Interpretación:

0 (estado de muerte) 1 (estado de salud perfecta)

Se trata de un método que evalúa el coste-efectividad de cualquier intervención sanitaria. Los beneficios obtenidos se miden en años de vida ajustados por calidad (el mencionado AVAC), es decir, un índice que combina la expectativa de vida y una medida de la calidad de los años que le quedan al individuo. EL AVAC por sus propiedades teóricas y generalidad para la comparación entre las alternativas sanitarias, son el índice más utilizado dentro del ACU (Análisis Coste Utilidad), análisis que considera los años de vida ajustados por calidad de vida.

Por ejemplo, el Análisis Coste-Utilidad de una intervención sanitaria puede indicarnos que un tratamiento es más efectivo por el hecho de que ha permitido al paciente ganar en AVAC, lo que podría suponer que el precio de un tratamiento se establezca a partir de su efectividad (en AVAC) y no con su coste de producción. Pinto LJ y colaboradores (Pinto LJ et al, 2001) estimaron la valoración monetaria de la CVRS

perdida en la población española, cifrando el valor monetario del AVAC en España entre 7000 y 26000 euros para el año 1999 —calculando el valor medio—.

Concluyendo, podríamos decir que a través del EuroQol (EQ-5D) obtenemos la autoevaluación de la calidad de vida de un paciente y se pondera —cuantifica— con la tarifa social, asociada cada uno de los estados de salud. Una vez obtenida esta se compara con valores de referencia estandarizados y se valoran las diferencias.

No obstante, el AVAC es uno de los diferentes métodos de evaluación económica, pues es posible adoptar distintos puntos de vista al evaluar los efectos sobre la salud (Drummond M et al, 1993). Podemos mencionar el ACE (Análisis Coste Efectividad) que considera unidades de efectividad o el ACB (Análisis Coste Beneficio) que tienen en cuenta unidades monetarias mediante la disposición a pagar/ disposición a aceptar por una mejora/ empeoramiento en el estado de salud.

El ACB como modalidad de evaluación económica es teóricamente superior en la medida en que nos permite expresar en unidades monetarias la utilidad de las ganancias en salud.

A partir de la estimación del valor monetario por AVAC ganado sería, en principio, posible transformar los resultados de cualquier ACU en resultados de ACB. El ACB es una variedad del ACE (que utiliza una unidad de resultado homogénea para medir efectividad, por ejemplo un estudio de fármacos indicados en una enfermedad determinada) y es mejor indicador ya que puede medir unidades diferentes (heterogéneas) e incorpora los AVAC (Badia X et al, 1995). Cualquier cambio de un estado de salud a otro inferior supone una pérdida de bienestar. De ahí que la mejora en el estado de salud sea una característica deseable de los bienes sanitarios.



Capítulo IV

Análisis de la calidad de vida, salud percibida y tarifa social

Objetivos y método

A continuación se detallan los objetivos generales y específicos de la presente investigación así como las hipótesis formuladas a partir de la revisión científica efectuada.

Objetivos generales

Los objetivos generales planteados son dos:

- O1. Describir el perfil sociodemográfico del paciente con Enfermedad de Alzheimer (EA).
- O2. Conocer, describir y analizar las relaciones entre distintos aspectos psicosociales de la enfermedad, en especial, de la calidad de vida, la salud percibida y la tarifa social.

Objetivos específicos

El primero de los objetivos generales (O1) se divide en los siguientes objetivos específicos:

- O1.1. Describir la profesión del paciente con EA así como su sexo, edad y nivel educativo.
- O1.2. Cuantificar el peso, altura, IMC y presión arterial del paciente con EA.
- O1.3. Describir el estado y los hábitos de salud, la calidad de vida relacionada con la salud (CVRS) y la salud percibida del paciente con EA.
- O1.4. Determinar la fase de la EA así como el grado de alteración cognitiva en la que se encuentre el paciente de la EA.
- O1.5. Analizar la relación del sexo y la edad en los aspectos psicosociales de la EA.

En cuanto al segundo de los objetivos generales (O2) ha quedado dividido en los siguientes objetivos específicos:

- O2.1. Establecer las relaciones entre la calidad de vida y la salud percibida de los enfermos de EA y su GDS, su fluencia verbal y su examen neuropsicológico abreviado.
- O2.2. Establecer los predictores de la salud percibida de entre las variables psicológicas consideradas.
- O2.3. Establecer los predictores de la tarifa social de entre las variables psicológicas consideradas.

Hipótesis

En lo que se refiere a los pacientes con EA, y teniendo en cuenta el carácter meramente descriptivo de los objetivos, esperamos encontrar que el perfil del paciente de nuestra muestra sea una mujer, mayor de 75 años, con un nivel bajo de estudios, con baja calidad de vida y salud percibida.

Respecto a la incidencia del sexo y la edad en los diferentes aspectos psicosociales, se espera encontrar diferencias estadísticamente significativas en salud percibida, el estado de salud y la calidad de vida según sexo.



Respecto a las relaciones entre los constructos se espera encontrar una relación positiva y estadísticamente significativa entre la calidad de vida y la salud percibida. Además se espera encontrar una relación estadísticamente significativa entre la salud percibida y la tarifa social respecto al rol físico y social, así como la función física y social.

Se describe a continuación los materiales e instrumentos utilizados para la recogida de la información, el procedimiento seguido para obtener los datos y el plan de análisis de la presente investigación.

Muestra

La muestra está constituida por los pacientes diagnosticados de Alzheimer de los siguientes hospitales: hospital La Fe, hospital Dr. Peset, Hospital General, hospital Arnau de Vilanova y hospital de la Ribera. Todos estos hospitales colaboran con el nodo ENAE⁵² de la Dirección General de Salud Pública de la Generalitat Valenciana. Así, un total de 167 pacientes accedieron voluntariamente a participar en el estudio, si bien una persona fue considerada como “no válida” para responder. Los participantes, o sus representantes legales, firmaron el consentimiento informado. En cuanto al procedimiento de extracción de muestras sanguíneas puede consultarse de forma detallada en el Anexo 1.

Documento de consentimiento informado para el participante o representante legal

Mediante este documento (Banco Nacional de ADN consentimiento informado, 2008) se informa al paciente sobre las siguientes cuestiones:

- Ventajas e inconvenientes de este procedimiento.

- El lugar de la obtención, almacenamiento y el proceso que sufrirán los datos personales y las muestras.
- El fin para el que se utilizarán las muestras y datos personales (estudios genéticos, de salud pública o estadísticos que cumplan todos los requisitos que exigen la ley, el Comité de Expertos Asesores en cuestiones Éticas, Económicas, Medio-ambientales, Jurídicas y Sociales, y el Comité Científico).
- Que las muestras y datos personales serán proporcionados de forma anónima a los investigadores que trabajen con ellas.
- Que en cualquier momento se puede revocar el consentimiento y solicitar la eliminación de los datos personales y muestras que permanezcan almacenados en el Banco Nacional de ADN.
- Que en cualquier momento se pueda solicitar información genérica sobre los estudios para los que se han utilizado los productos de las muestras de sangre.
- El derecho al acceso de los datos personales archivados en el Banco Nacional de ADN.
- Que no se tendrá acceso a los resultados específicos de estos estudios.
- Que se ha comprendido la información recibida y se han podido formular todas las preguntas que consideradas oportunas.

Para participar en el estudio el paciente debe firmar este documento. También firma el documento la persona encargada de recoger los datos.

⁵² *Enfermedades Neurodegenerativas Asociadas con la Edad*



Cuestionario general del donante BNADN-NEP

El cuestionario (Banco Nacional de ADN cuestionario de salud, 2008) está compuesto por dos partes. La primera parte la cumplimenta el personal sanitario e incluye los datos de la donación (lugar, localidad, provincia, comunidad autónoma, fecha de la donación y hora de la donación) y los datos clínico-fisiológicos (altura, peso, ritmo cardíaco, presión arterial máxima y mínima, hematocrito y hemoglobina, sexo y año de nacimiento).

La segunda parte del cuestionario se divide en los siguientes apartados:

- Estado de salud general.
- Enfermedades del donante y de su familia. Un apartado referido a inicio/retiro de la menstruación, número de embarazos, abortos espontáneos, etc.
- Actividad física.
- Medio de transporte.
- Vida laboral.
- Hábitos alimenticios.
- Tabaco.
- Alcohol.
- Cuestionario Demográfico.
- Idiomas.
- Estudios.

- Cuestionario Genealógico.

Cuestionario de salud SF-36 versión española 1.4

El cuestionario SF-36 es uno de los instrumentos de Calidad de Vida Relacionada con la Salud (CVRS) más utilizados y evaluados. Fue desarrollado por Ware (Ware JE et al, 1992) y proporciona un perfil del estado de salud, en una escala genérica, y es aplicable tanto a los pacientes como a la población en general. Está compuesto por 36 ítems divididos en ocho escalas que representan los conceptos, estados tanto positivos como negativos de salud, empleados con más frecuencia en los cuestionarios de salud, así como los aspectos más relacionados con la enfermedad y tratamiento.

Las escalas del SF-36 están organizadas de forma que a mayor puntuación mejor es el estado de salud. Cada dimensión puede tomar valores de 0 a 100, cuya valoración depende de la comparación con valores de referencia. Las ocho escalas son las siguientes:

1/ Función física. Valoran en qué medida el estado de salud limitan actividades físicas habituales.

2/ Rol físico. Valoran el grado en que la salud física interfiere con la actividad relacionada con el trabajo y otras actividades (disminución de rendimiento, limitación o dificultad para realizar ciertas actividades).

3/ Dolor corporal. Miden intensidad del dolor y en qué medida interfiere sobre la actividad habitual.

4/ Salud general. Valoración personal del estado de salud y evolución declarada de la salud en el último año (este aspecto no se utiliza para la puntuación).

5/ Vitalidad. Constatan la sensación de vitalidad frente al agotamiento.

6/ Función social. Valoran el grado de interferencia de los problemas físicos o emocionales sobre la vida social.

7/ Rol emocional. Evalúan el grado de interferencia que los problemas emocionales producen sobre el trabajo y otras actividades diarias.

8/ Salud mental. Referidos a salud mental en general, depresión, ansiedad, control de la conducta y bienestar general.

Cuestionario SF36. Escalas y Dimensiones

Escala	Dimensión	SF-36
	Función física	10
	Rol físico	4
Física	Dolor corporal	2
	Salud general	5
	Vitalidad	4
	Función social	2
Mental	Rol emocional	3
	Salud mental	5

Cuestionario de Salud EuroQol-5d (EQ-ED)

El EQ-ED mide las repercusiones del padecimiento de la EA en la CVRS y describe el estado de salud auto-percibido y la calidad de vida relacionada con la salud (CVRS) de individuos con EA. Proporciona información acerca de los padecimientos de los individuos y pueden ser orientadores de distintas políticas sanitarias (Pradas R et al, 2009).

Para medir la pérdida de CVRS que experimenta un individuo como consecuencia del padecimiento de la EA, se emplean las percepciones de salud de las propias

personas que padecen la enfermedad, a través del European Quality of Life Dimensions (EQ-5D) (EuroQol Group, 1990) (Badia X et al, 1998) (Badia X et al, 1999).

El EQ-5D está compuesto por tres partes (Herdman M et al, 2001). En la primera de ellas, el encuestado define el estado de salud —en tres 3 niveles de gravedad (1, 2 ó 3) — según el sistema de clasificación multiatributo EQ-5D, compuesto por 5 dimensiones:

- Movilidad
- Cuidado personal
- Actividades cotidianas
- Dolor/malestar
- Ansiedad/depresión

Así pues, con este sistema es posible codificar un total de 243 estados teóricos de salud distintos y puede calcularse la *tarifa social* o *tarifa de los estados de salud* (EuroQol Group, 1990) (Herdman, et al, 2001). Los valores de la tarifa oscila entre 1 y -1; el valor 1 haría referencia a estado de salud perfecta. Los resultados se pueden comparar con valores estandarizados de otras poblaciones.

En la segunda parte se responde a una escala visual analógica graduada de 0 (peor estado de salud imaginable) a 100 (mejor estado de salud), que permite al individuo valorar su estado de salud. Finalmente, en la tercera parte recoge otros datos anónimos que permiten hacer una caracterización demográfica del grupo estudiado. La tarifa social posee una buena correlación con el SF-36 salvo en el área de “estado funcional psicológico” y su fiabilidad oscila entre 0.86 y 0.90 (Conner-Spady B et al, 2000) (Drummond M et al, 2001).

En estudios recientes, tras la aplicación del cuestionario se ha demostrado que las correlaciones entre el estado de ánimo y los pacientes con EA fueron altamente



significativas pero no para pacientes con deterioro cognitivo leve (Berwig M et al, 2011).

Cuestionario enfermedad de Alzheimer

El cuestionario de EA (Banco Nacional de ADN, 2008) consta de los siguientes apartados:

- Identificación del caso. En este apartado se incluye los datos personales del donante, domicilio, población, CP, teléfono y estudios realizados.
- Datos diagnósticos respecto a la EA. Antecedentes familiares de enfermedades neurodegenerativas, diagnóstico de demencia según DSM, diagnóstico de EA según NINCDS-ADRDA, edad de inicio de los primeros síntomas año en el que se le realizó el diagnóstico médico y otras enfermedades neurológicas.
- Datos diagnósticos respecto a enfermedad cerebro vascular. Historia clínica de ECV isquémica y/o hemorrágica.
- Pruebas neurorradiológicas que el paciente se ha realizado (TC, RM u otras). Patología observada: infarto no lacunar, infarto lacunar, leucoaraiosis, hemorragia y otras patologías.
- Factores de riesgo: las siguientes enfermedades, HTA, DM, hipercolesterolemia, cardiopatía, arritmias, herpes labial, clínica de TCE, clínica de depresión y otros factores.
- Exploración física actual: índices antropométricos (peso, talla, IMC), tensión arterial (sistólica y diastólica) y frecuencia cardiaca.

- Exploración neuropsicológica: Minimental (MMSE), GDS, escala de Hachinski y FV.
- Hábitos y estilos de vida: tabaco, alcohol, café, ejercicio físico y ritmo de sueño.

Escala de Hachinski

La Escala de isquemia de Hachinski se utiliza para el diagnóstico diferencial entre la demencia degenerativa primaria (EA) y la demencia vascular (Hachinski VC et al, 1975). La versión original de la escala de Hachinski fue posteriormente perfeccionada por Rosen (Rosen WG et al, 1980).

El rango de valoración empleado por el neurólogo consiste, por cada respuesta afirmativa, sumar el valor de las casillas de cada pregunta. En caso de que conteste negativamente, el valor resultante será 0.

- Menos de 4: Demencia degenerativa primaria (EA).
- Entre 4 y 6: Etiología dudosa.
- Más de 6: Demencia vascular.

Escala de deterioro global (GDS)

La escala GDS (Global Deterioration Scale) o escala de deterioro global, descrita por Barry Reisberg y sus colaboradores (Reisberg B et al, 1982), distingue siete fases, que van desde la normalidad hasta los estadios más avanzados. Así, GDS 1 hace referencia a adultos normales y GDS 2 a adultos normales de más edad, por tanto, no son aplicables a la EA:

- GDS 1 (Ausencia de alteración cognitiva). No hay quejas sobre trastornos de memoria. Se corresponde con las capacidades de un adulto normal.

- GDS 2 (Disminución cognitiva leve). Quejas subjetivas de defectos de déficit de memoria.

En cuanto a las fases 3 a 7, son aquellas que se pueden aplicar propiamente a la EA, y presentan las siguientes características:

- GDS 3 (Defecto cognitivo leve). Aparecen los primeros defectos claros. Dificultades muy sutiles en el trabajo, en el uso del lenguaje, en la orientación si se viaja a lugares desconocidos y en la organización de tareas complejas o actividades avanzadas de la vida diaria; aficiones, viajes, deportes, trabajos domésticos, etc.
- GDS 4 (Defecto cognitivo moderado). Defectos claramente definidos en una entrevista clínica cuidadosa. El paciente es incapaz de realizar tareas complejas. El paciente comete errores muy graves con el dinero o con las operaciones matemáticas más simples y tiene dificultades para recordar acontecimientos actuales y recientes. Disminuye su capacidad para viajar.
- GDS 5 (Defecto cognitivo moderado-grave). El paciente no puede sobrevivir mucho tiempo sin algún tipo de asistencia, está desorientado en cuanto a tiempo y lugar.
- GDS 6 (Defecto cognitivo grave). El paciente necesita ayuda para vestirse, bañarse, lavarse y comer. Aparecen problemas de incontinencia. Grave desorientación en el tiempo, en el espacio y el reconocimiento de personas.
- GDS 7 (Defecto cognitivo muy grave). Grave pérdida del lenguaje y de las capacidades motoras.

Escala de fluidez verbal (FV)

La prueba de FV pretende evaluar la capacidad de la persona para generar en un tiempo determinado una serie de tipos o ejemplos pertenecientes a la categoría semántica que se le da como punto de referencia. El paciente tiene que decir en un máximo de 60 segundos todas las palabras que pueda, de una categoría. Esta puede ser semántica, como animales, frutas, etc., o fonética, como, por ejemplo, palabras que empiezan por una letra determinada (Carnero et al, 2000).

Mini-Mental (MMSE)

El Mini-Mental State Examination fue diseñado por Folstein (Folstein MF et al, 1975) y se utiliza para realizar un examen neuropsicológico abreviado, capaz de discriminar de forma rápida entre normalidad y anormalidad cognitiva en la población de edad avanzada. En el Minimental, se exploran 5 áreas cognitivas:

- Orientación.
- Fijación.
- Concentración y cálculo.
- Memoria.
- Lenguaje.

En la actualidad, se utiliza para detectar y evaluar la progresión del trastorno cognitivo asociado a enfermedades neurodegenerativas como la EA, y es la prueba de cribado de más amplio uso para el diagnóstico precoz. El rango de puntuación es de 0 a 30 puntos (1 punto por respuesta).

Estado cognitivo según resultado (Clinical Guideline, 2006):

- Menor de 10. Deterioro grave.
- De 10 a 20 puntos. Deterioro moderado.
- De 21 a 24 puntos. Deterioro leve.
- De 25 a 30 puntos. Ausencia de deterioro.

Algunos autores (Crum RM et al, 1993) afirman que se debe de adaptar el resultado según la edad y el nivel de estudios del paciente, estableciendo diferentes puntos de corte (TABLA 16).

Tabla de referencia en función de edad y nivel educativo de la persona														
Edad en años	18- 24	25- 29	30- 34	35- 39	40- 44	45- 49	50- 54	55- 59	60- 64	65- 69	70- 74	75- 79	80- 84	>84
Estudios elementales	22	25	25	23	23	23	23	22	23	22	22	21	20	19
Estudios primarios	27	27	26	26	27	26	27	26	26	26	25	25	25	23
Estudios medios	29	29	29	28	28	28	28	28	28	28	27	27	25	26
Estudios superiores	29	29	29	29	29	29	29	29	29	29	28	28	27	27

Tabla 16. Referencia del Minimal en función de la edad y el nivel educativo

Procedimiento

El trabajo de pase de cuestionarios se ha realizado en paralelo con el extracción de muestras biológicas (suero, plasma, ADN y linfocitos) llevado a cabo por el nodo ENAE en colaboración con el BNADN.

Así, una vez que el neurólogo ha diagnosticado a un paciente con la EA, se informa del procedimiento legal y de donación al paciente. Si el paciente está de acuerdo, se le administra los cuestionarios en su centro de atención sanitaria habitual, en el momento en el que se desplaza a realizar la extracción.

Plan de análisis de datos

En primer lugar, se ha realizado un análisis descriptivo de las respuestas a todas las preguntas de los cuestionarios administrados. Para ello, se ha representado gráficamente el porcentaje de respuesta para cada una de las opciones de respuesta. Además, en el caso de aquellas preguntas en las que la variable de respuesta era continua (por ejemplo, tarifa social) se ha categorizado con la finalidad de apreciar más claramente su distribución.

A continuación, se ha analizado la influencia del sexo y edad en todas y cada una de las respuestas anteriores.

Respecto a la influencia del sexo, en las variables continuas (como talla, peso, mediciones del pulso etc.), la influencia del sexo se ha obtenido comparando los valores medios mediante una prueba t de Student. En aquellos casos en los que la variable era de tipo discreto y tenía poca variación (por ejemplo la puntuación en las encuestas del estado mental en el cuestionario Alzheimer) se ha optado por una prueba no paramétrica de Mann-Whitney para comprobar si había diferencias en las medianas de la respuesta según sexos. En la respuesta de carácter nominal, se han utilizado la prueba de χ^2 en tablas de contingencia para comprobar si difería la frecuencia de hombres y mujeres que respondían “sí”, “no” “en coche” “a menudo” etc.

En cuanto a la influencia de la edad, en las variables continuas (como talla, peso, mediciones del pulso etc.), la influencia de la edad de se ha obtenido mediante una correlación utilizando el estadístico no paramétrico Thau de Kendall. Además, en aquellos casos en los que la variable respuesta era de escala ordinal (ej. la variable iba desde 1 —nunca— hasta 5 —siempre—) se ha realizado una correlación entre la edad de los pacientes y las respuestas a los diferentes apartados de la encuesta. Para ello hemos utilizado la comparación de rangos entre la edad y la variable respuesta

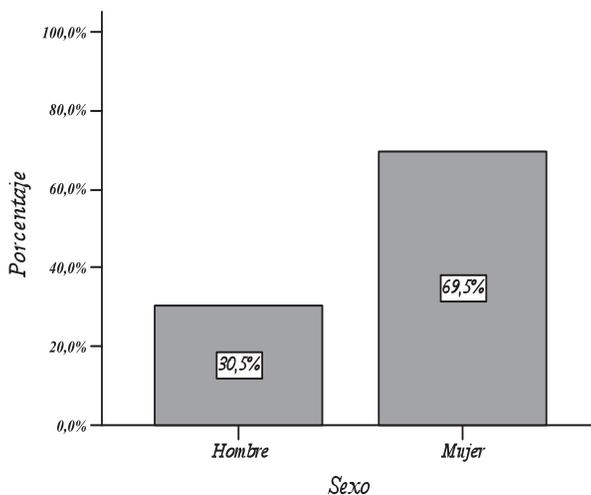
utilizando el estadístico no paramétrico Thau de Kendall, ya que los datos no se ajustaban a ninguna distribución estadística. Finalmente, en los casos en los que la variable era de tipo nominal, si las preguntas únicamente contemplaban dos opciones (ej. sí/no), se ha optado por comprobar si la edad de los pacientes que contestaban “sí” era significativamente diferente de los que contestaban “no” mediante la prueba no paramétrica U de Mann-Whitney. Esta prueba compara los valores de las medianas y calcula un estadístico U que para tamaños muestrales iguales o superiores a 40 converge a una distribución normal, pudiendo utilizarse el estadístico Z para la comparación. Si las respuestas contemplaban tres o más opciones (ej. coche, moto, autobús, andando) se ha utilizado la prueba a de Kruskal-Wallis cuyo estadístico compara la mediana de las edades de los que respondían a cada opción. La significación de este estadístico se realiza mediante una χ^2 .

En cuanto al estudio de las relaciones entre variables (factores), se ha utilizado las pruebas anteriores así como ANOVAS para las diferencias entre grupos. En lo que respecta a los análisis de predicción, se han usado regresiones múltiples por pasos para estudiar cuales eran los mejores predictores en cada una de las variables dependientes consideradas.

Variables sociodemográficas

A continuación, se presentan los datos descriptivos de la muestra del estudio. El sexo, la edad, profesión, nivel de estudios y lengua madre.

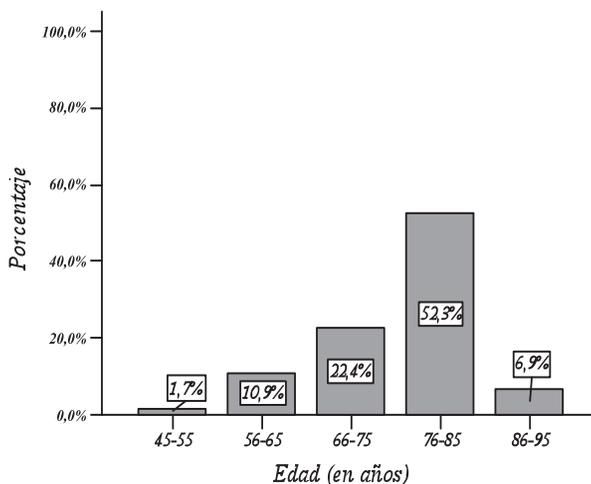
Sexo



Gráfica 2. Representación gráfica de la variable Sexo

En la GRÁFICA 2, podemos apreciar la distribución de los pacientes por sexo. La mayoría de pacientes (casi el 70 %) eran mujeres.

Edad

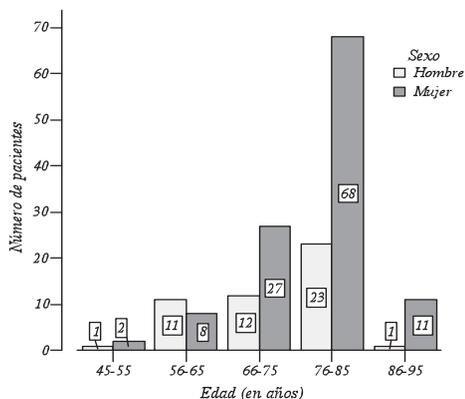


Gráfica 3. Representación gráfica de la variable Edad

En la GRÁFICA 3 se representa la distribución de los pacientes por grupos de edad. La edad osciló entre 48 y 93 años, con un menor número de pacientes (1,7%) en el grupo inferior. La mitad de los pacientes (52,3%) tenían entre 76 y 85 años. En general,

el número de pacientes aumentaba en las clases de edad más avanzada. La edad de los pacientes osciló entre 48 y 93 años, con una media de $76,2 \pm 8,6$ años.

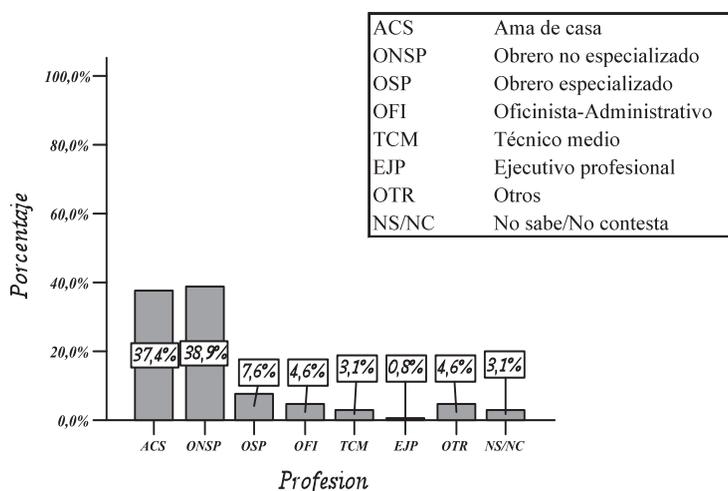
Sexo y edad



Gráfica 4. Representación gráfica de la variable Edad según Sexo

La GRÁFICA 4 muestra cómo se distribuyen los pacientes por edad y sexo. En todos los grupos de edad, excepto la de 56 a 65 años, el número de mujeres sobrepasaba al de hombres. De hecho, la edad media de las pacientes (77 años) era superior a la de los pacientes (73 años).

Profesión

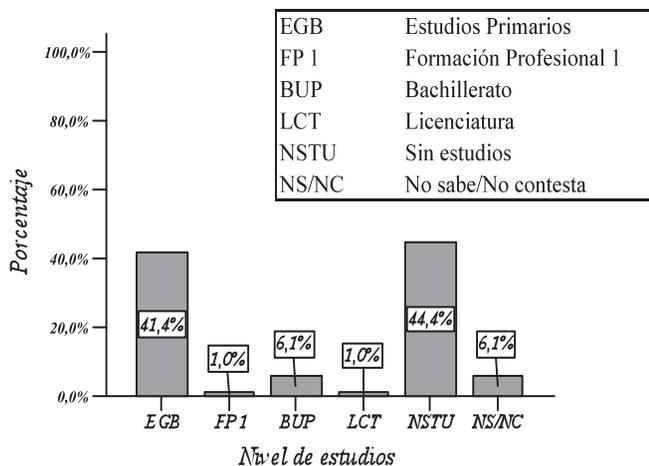


Gráfica 5. Representación gráfica de la variable Profesión

Se muestra gráficamente la distribución de profesiones de los pacientes (GRÁFICA 5). Amas de casa y obreros no especializados sumaban el 76,3%. El resto se

repartía en parecidos porcentajes, un mínimo porcentaje (0,8%) de pacientes se dedica a tareas ejecutivas.

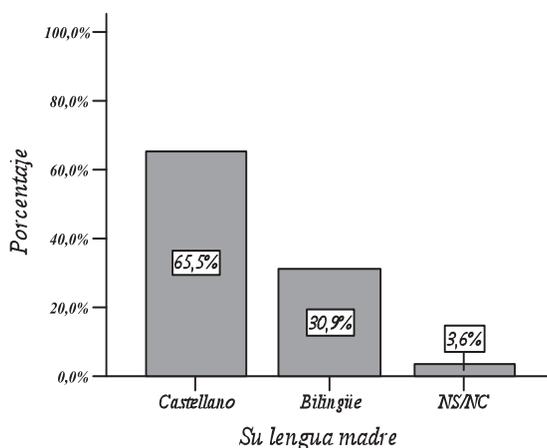
Nivel de estudios



Gráfica 6. Representación gráfica de la variable Nivel de estudios

En la GRÁFICA 6 Se muestra la distribución de los pacientes según su nivel de estudios. El 89% lo constituían pacientes sin estudios o sólo con estudios primarios.

Su lengua madre



Gráfica 7. Representación gráfica de la variable Lengua madre

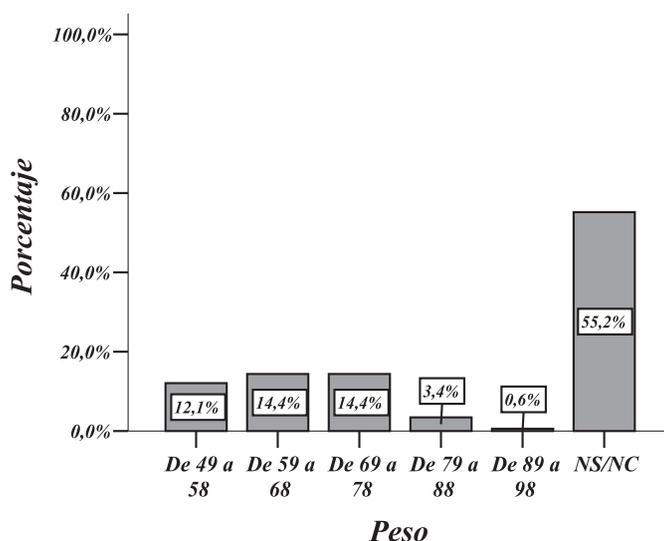
En cuanto a la lengua madre (GRÁFICA 7) de los pacientes, la mayoría de los pacientes (65,5%) eran castellano parlantes.

1. Análisis de instrumentos: descripción de respuestas

1.1 Cuestionario general del donante BNADN-NEP

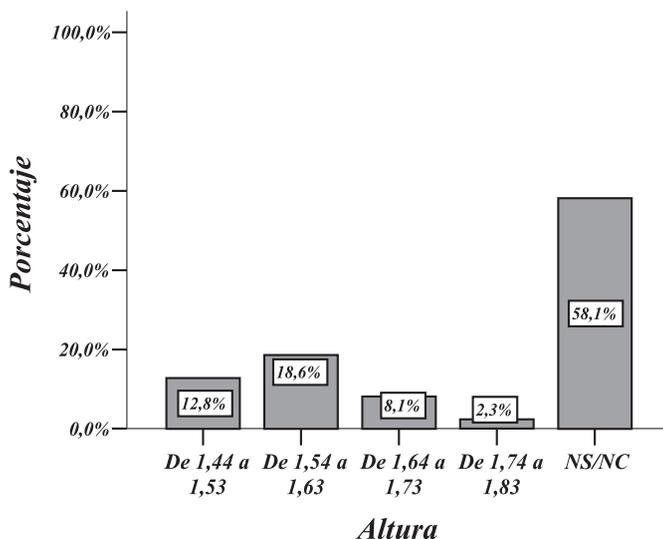
A continuación se presentan los análisis descriptivos de las respuestas dadas a los ítems que conforman cuestionario general del donante BNADN-NEP. En este cuestionario, se pregunta por diversas cuestiones por lo que las relativas al sexo, la edad, la profesión, el nivel de estudios y las lenguas habladas se han omitido y se han incluido en el apartado de datos descriptivos de la muestra.

1a. Peso (kg.) y altura (m.)



Gráfica 8. Representación gráfica de la variable Peso (kg)

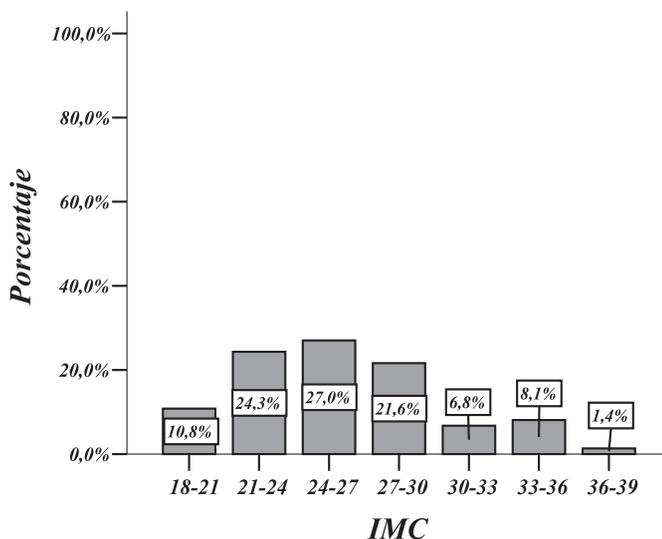
Respecto del peso de los pacientes, la GRÁFICA 8 muestra cómo se distribuyen los distintos intervalos de kilogramos. Así, el intervalo de peso de 59 a 78 kilogramos es el intervalo más frecuente (28,8%), mientras que son los intervalos extremos (de 49 a 58 y de 89 a 98 kg.) los menos frecuentes. No obstante, debe considerarse que un 55,2% de los encuestados ignoraba cuanto pesaba.



Gráfica 9. Representación gráfica de la variable *Altura* (m.)

En cuanto a la altura, según la GRÁFICA 9, el intervalo más frecuente es el que va de 1,54 a 1,63 metros. De nuevo, los valores más extremos de la escala son los que presentan un menor porcentaje (2,3% para la altura situada entre 1,74 y 1,83 metros). De nuevo, un considerable porcentaje de los pacientes no respondió a la pregunta (58,1%).

1b. IMC (índice de masa corporal)

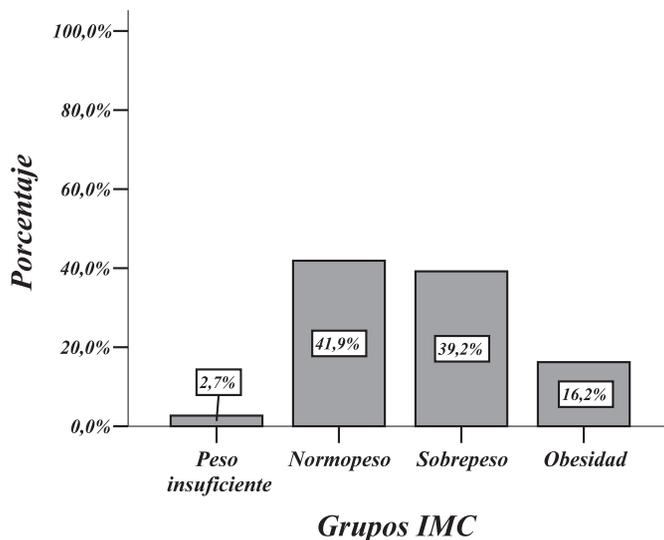


Gráfica 10. Representación gráfica de la variable *IMC* (índice de masa corporal)

Entre los pacientes en los que fue posible calcular el IMC, el intervalo más frecuente es el que va de 24,00 a 26,99, con casi un tercio (27,0%), siendo el intervalo inmediatamente superior e inferior los que le siguen (un 21,6% y un 24,3%,

respectivamente), según muestra la GRÁFICA 10. A partir de 30 son poco frecuentes si bien todos ellos suman el 16,3% mientras que el intervalo que va de 18,00 a 20,99, con un 10,8%, corresponde a los valores menores de IMC encontrados en el grupo de pacientes.

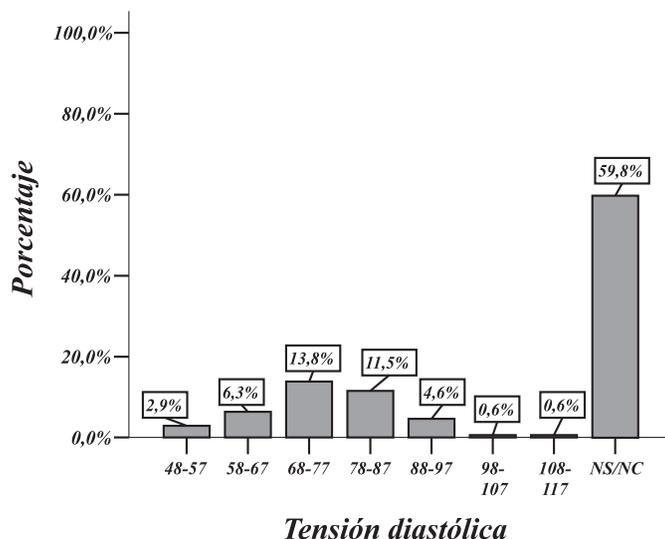
1c. IMC: grupos de análisis



Gráfica 11. Representación gráfica de la variable IMC (grupos de análisis)

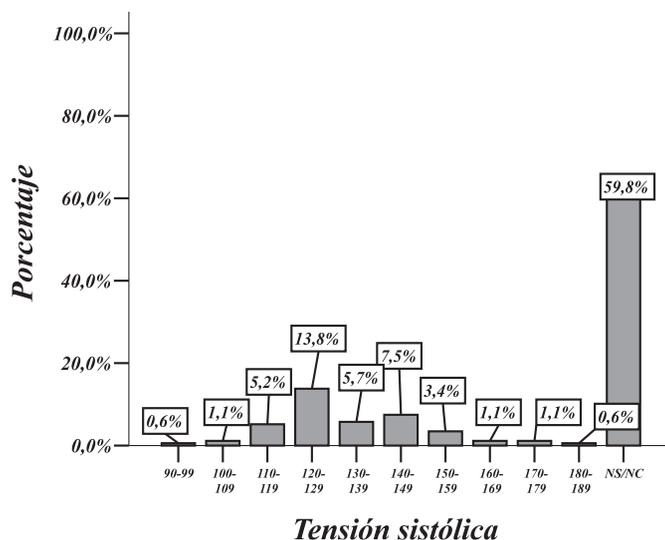
Una vez agrupados los valores de IMC conforme a la agrupación estándar, tal y como se muestra en la GRÁFICA 11, se aprecia que un 41,9% de los pacientes presentaba normopeso mientras que un 39,2% tenía sobrepeso. El resto de pacientes se repartía entre un peso insuficiente (2,7%) y obesidad (6,2%).

2. Tensión diastólica y sistólica



Gráfica 12. Representación gráfica de la variable Tensión diastólica

Por lo que respecta a la tensión diastólica, y al margen del porcentaje de pacientes que no presentan respuesta, las puntuaciones se distribuyen de forma muy simétrica, como podemos observar en la GRÁFICA 12, con altos porcentajes en los intervalos centrales (el intervalo 68-77 alcanza un 13,8% y el grupo 78-87 llega hasta el 11,5%) y bajas frecuencias en los valores más extremos (el intervalo 48-57 queda representado por un 2,9% y el grupo 108-117 se queda en 0,6%).

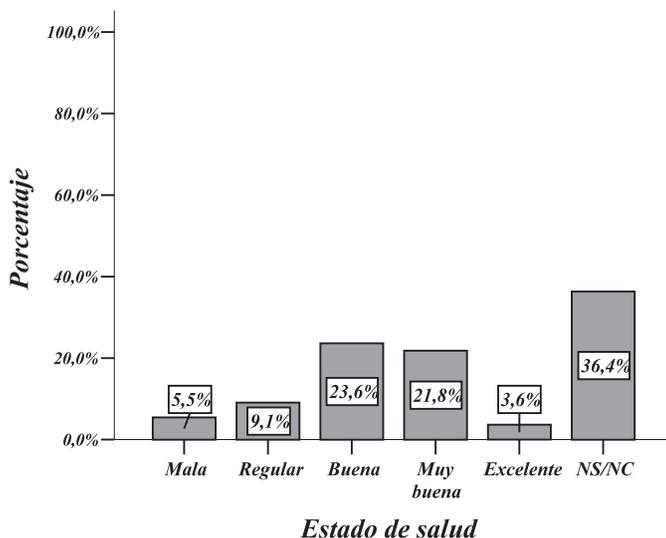


Gráfica 13. Representación gráfica de la variable Tensión sistólica

En cuanto a la tensión sistólica, de nuevo con un alto porcentajes de pacientes sin respuesta (59,8%) que no presentan respuesta, como se aprecia en la GRÁFICA 13, las puntuaciones presentan una distribución bastante simétrica, altos porcentajes en los

intervalos más centrales (el grupo 120-129 presenta un 13,8%) y bajas frecuencias en los valores más extremos (el intervalo 90-99 queda representado por un 0,6%).

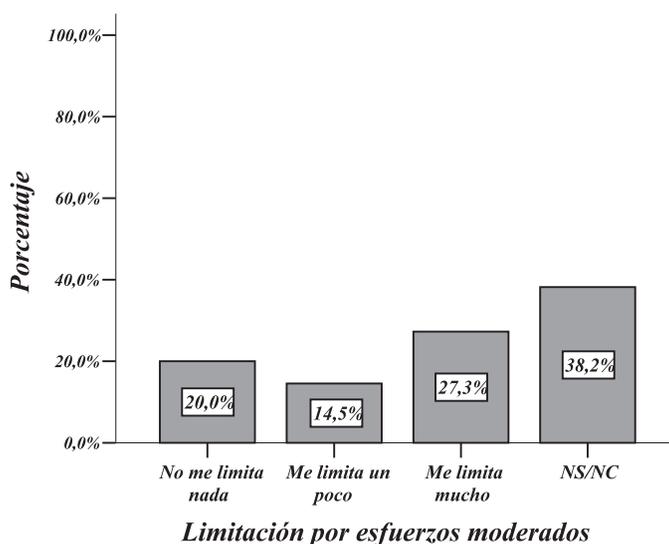
3. Estado de salud



Gráfica 14. Representación gráfica de la variable Estado de salud

A la pregunta sobre el estado de salud, GRÁFICA 14. La mayoría de pacientes que respondieron consideraron su salud de buena a excelente mientras que solo un 14,6% la evaluaron como regular o mala.

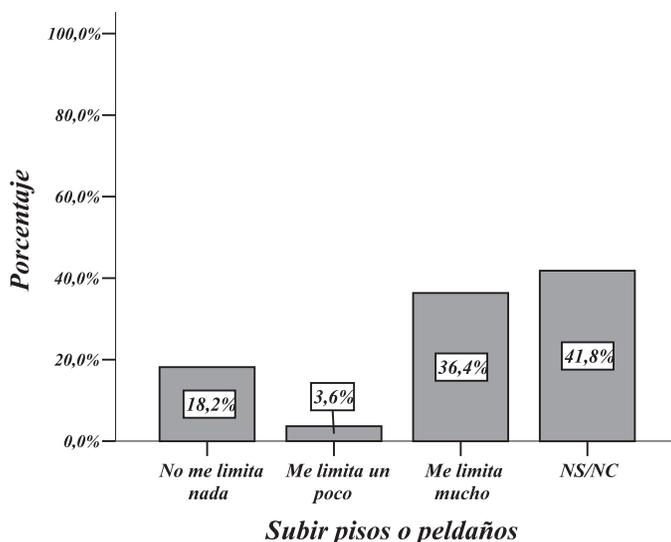
2. Limitación de autonomía por esfuerzos moderados (mover una mesa)



Gráfica 15. Representación gráfica de la variable Limitación por esfuerzos moderados

La representación gráfica sobre limitación para esfuerzos moderados GRÁFICA 15, muestra que gran parte de los pacientes consideró que tenía algún grado de limitación y la quinta parte afirmó no tener ninguna limitación.

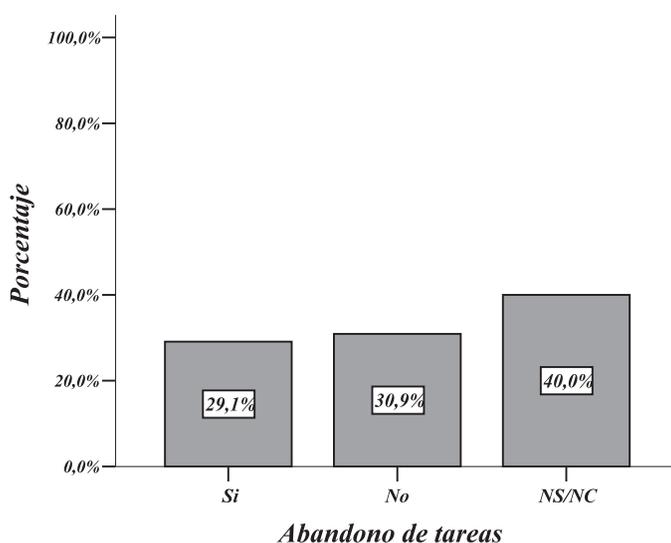
3. Limitación de autonomía para subir pisos o peldaños



Gráfica 16. Representación gráfica de la variable *Subir pisos o peldaños*

Sobre limitaciones para subir pisos o peldaños (GRÁFICA 16) el 39%, de respondientes que alegó mucha limitación, el doble que afirmó no tener limitación al subir pisos o peldaños.

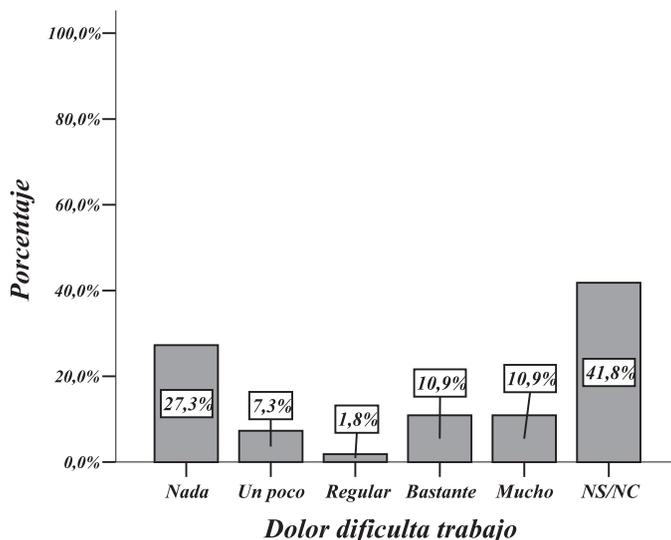
4. Abandono de tareas domésticas en las 4 últimas semanas



Gráfica 17. Representación gráfica de la variable *Abandono de tareas*

Parecidos porcentajes, en torno al 30%, de pacientes respondieron afirmativa y negativamente a la pregunta (GRÁFICA 17) sobre el abandono de tareas.

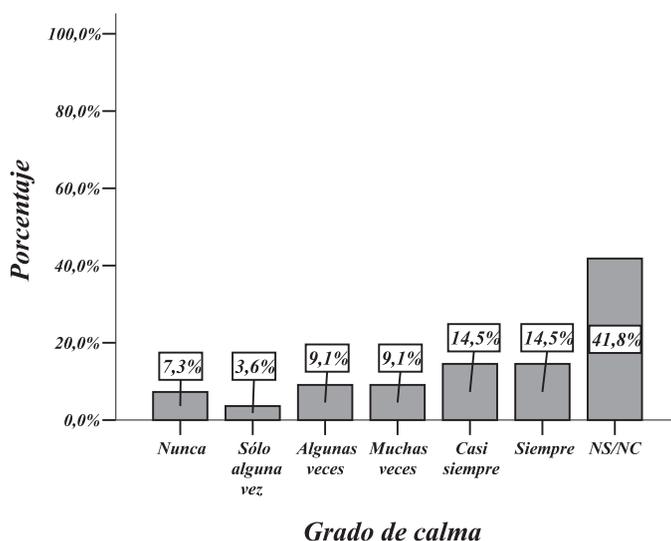
5. Dolor y dificultad en el trabajo habitual en las 4 últimas semanas



Gráfica 18. Representación gráfica de la variable Dolor y dificultad en el trabajo

La GRÁFICA 18 muestra los resultados de la encuesta a la pregunta sobre dolor y dificultad en el trabajo. La mayoría de los pacientes manifestó poco o nada de dolor en el trabajo. No obstante, cerca del 20% dijo tener bastante o mucha dificultad.

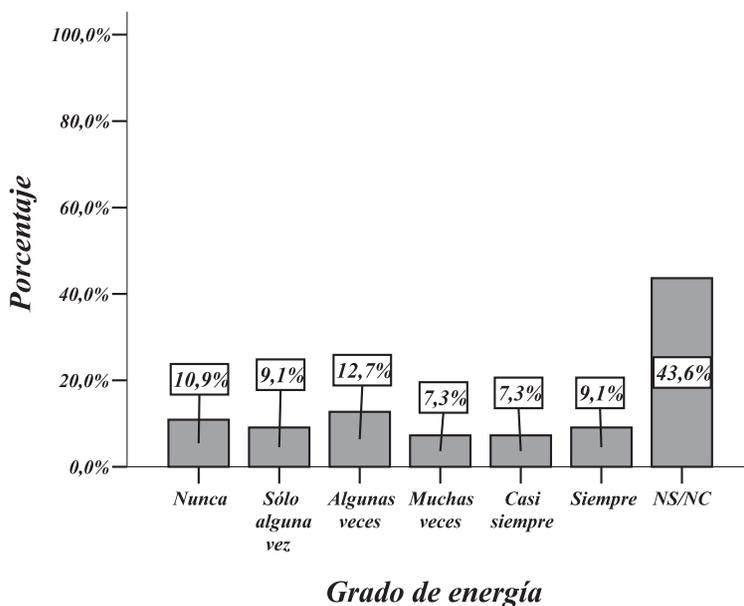
6. Calma y tranquilidad en las 4 últimas semanas



Gráfica 19. Representación gráfica de la variable Grado de calma

Se representa gráficamente la respuesta a la pregunta sobre el grado de calma. La mayor parte de los pacientes (29%) manifestó estar calmado siempre o casi siempre y sólo un 10,9 dijo no estar calmado nunca o alguna vez, tal y como se muestra en la GRÁFICA 19.

7. Gran energía en las 4 últimas semanas

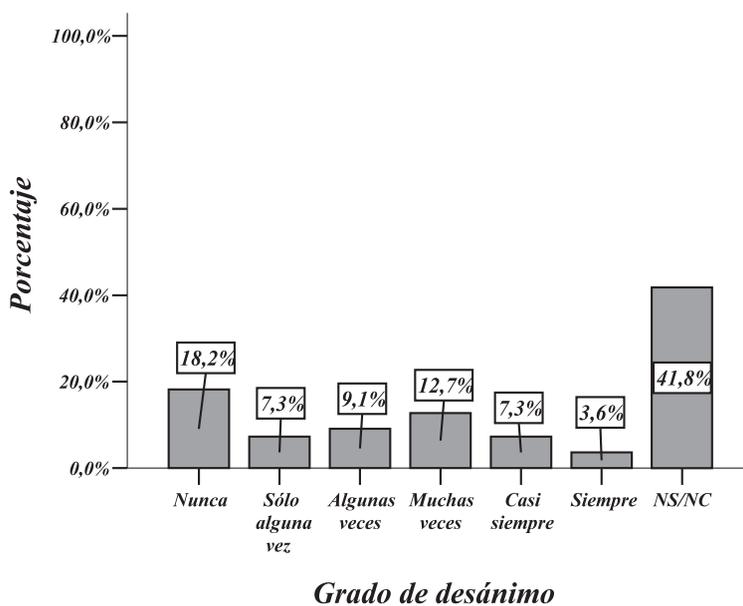


Gráfica 20. Representación gráfica de la variable Grado de energía

En cuanto a la respuesta a la pregunta sobre grado de energía, el número de pacientes que experimentó este sentimiento era algo superior al de los que lo experimentaron con frecuencia, según la GRÁFICA 20, si bien todas las categorías de respuestas presentan porcentajes que no superan el 13%.



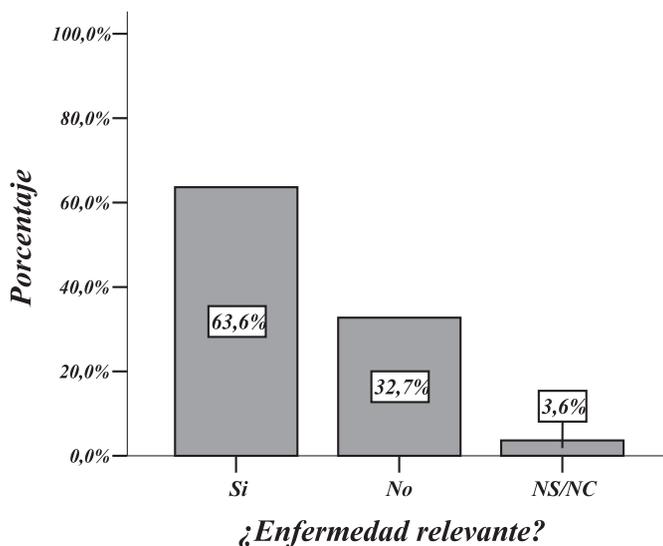
8. Desánimo y tristeza en las 4 últimas semanas



Gráfica 21. Representación gráfica de la variable Grado de desánimo

La GRÁFICA 21 muestra la respuesta a la pregunta sobre grado de desánimo. Así, destaca el porcentaje de pacientes que afirmó que nunca lo ha sentido (18,2%) mientras que aquellos que lo sienten siempre o casi siempre alcanzó el 11%.

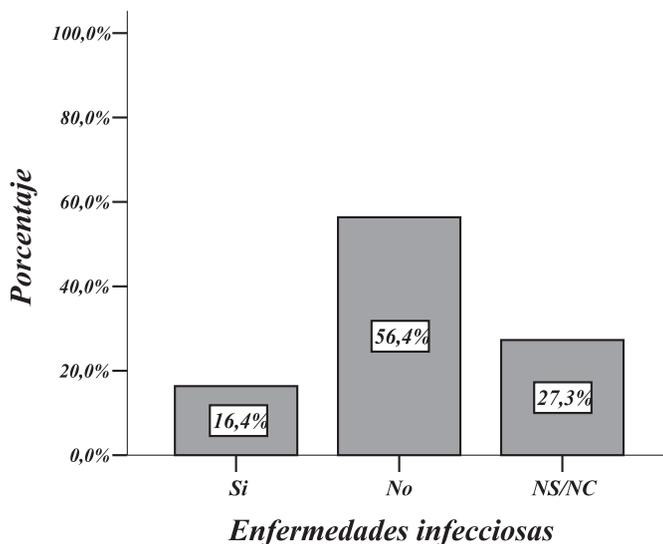
9. ¿Enfermedad relevante?



Gráfica 22. Representación gráfica de la variable ¿Enfermedad relevante?

La GRÁFICA 22 de los resultados a la pregunta sobre enfermedades relevantes revela que la mayoría de pacientes, un 63,6%, alegó que sí padecían enfermedad relevante frente a un 32,7% que dijo no tenerla.

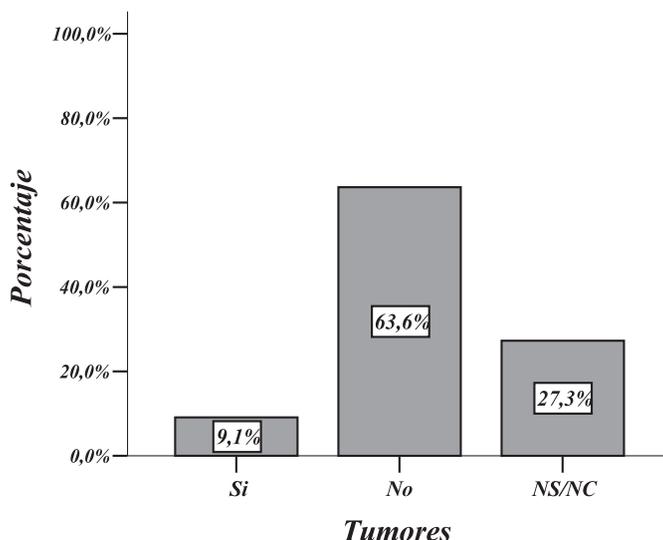
10. Enfermedades infecciosas



Gráfica 23. Representación gráfica de la variable Enfermedades infecciosas

La mayoría de los pacientes, un 56,4% niega sufrir alguna enfermedad infecciosa, en cambio un 16,4% respondió afirmativamente a la pregunta, así lo describe la GRÁFICA 23.

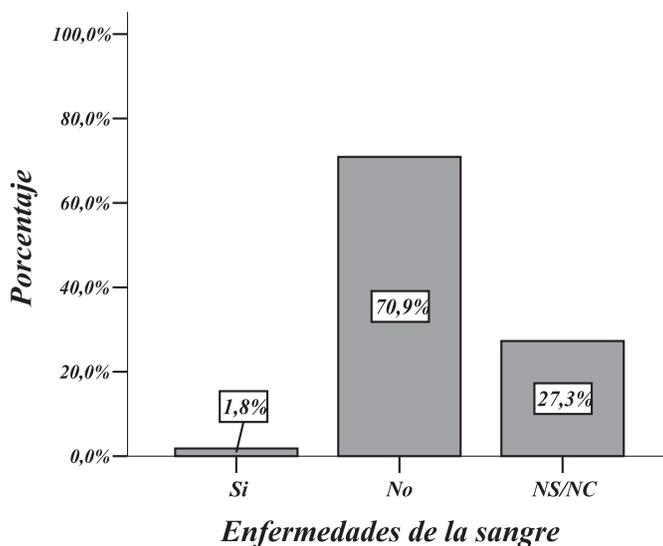
11. Tumores



Gráfica 24. Representación gráfica de la variable Tumores

La GRÁFICA 24 muestra que la mayoría de pacientes, un 63,6%, afirmaron que no sufrían tumores, ahora bien, un 9,1% dijo que sí padecía de algún tumor.

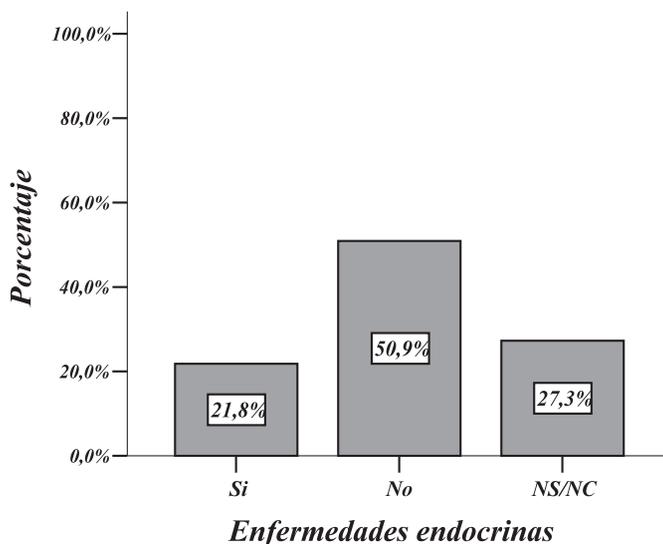
12. Enfermedades de la sangre



Gráfica 25. Representación gráfica de la variable Enfermedades de la sangre

La GRÁFICA 25 que muestra los resultados a la pregunta sobre enfermedades sanguíneas evidencia que la gran mayoría de pacientes no padecían enfermedades de la sangre y destaca, además, el bajo porcentajes que respondió afirmativamente (1,8%).

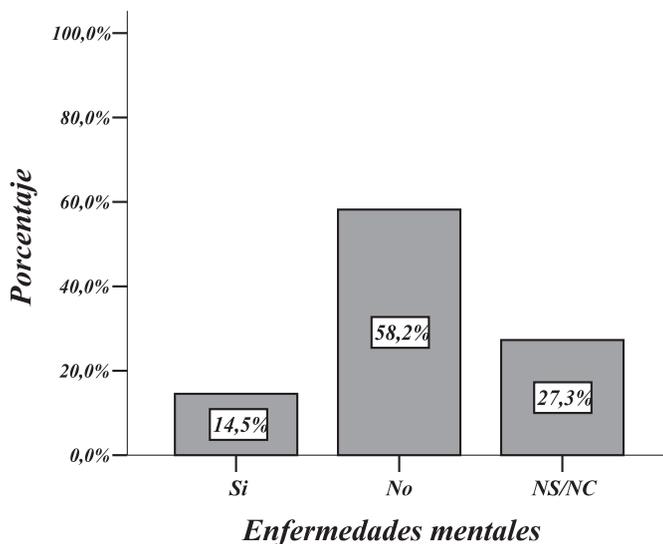
13. Enfermedades endocrinas



Gráfica 26. Representación gráfica de la variable Enfermedades endocrinas

Aunque la mayoría de pacientes afirmaron que no padecían enfermedades endocrinas, un 21,8% respondió de forma contraria, evidenciando que padecían una enfermedad de este tipo, según la GRÁFICA 26.

14. Enfermedades mentales

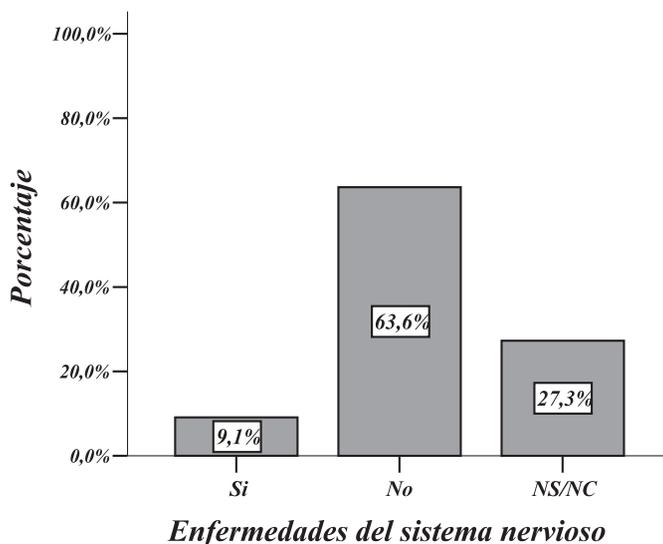


Gráfica 27. Representación gráfica de la variable Enfermedades mentales

La GRÁFICA 27, que detalla los resultados a la pregunta sobre enfermedades mentales, muestra que la mayoría de pacientes (58,2%) alegaron que no padecían enfermedades mentales frente a un 14,5% que respondían afirmativamente a esta cuestión.



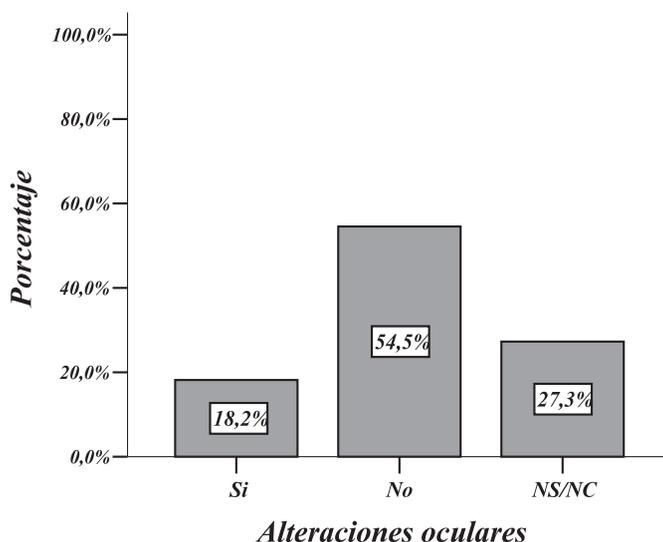
15. Enfermedades del sistema nervioso



Gráfica 28. Representación gráfica de la variable Enfermedades del sistema nervioso

La GRÁFICA 28 relativa a las enfermedades del sistema nervioso muestra que, de nuevo, la gran mayoría de pacientes (63,6%) no padecía de enfermedad, en este caso del sistema nervioso.

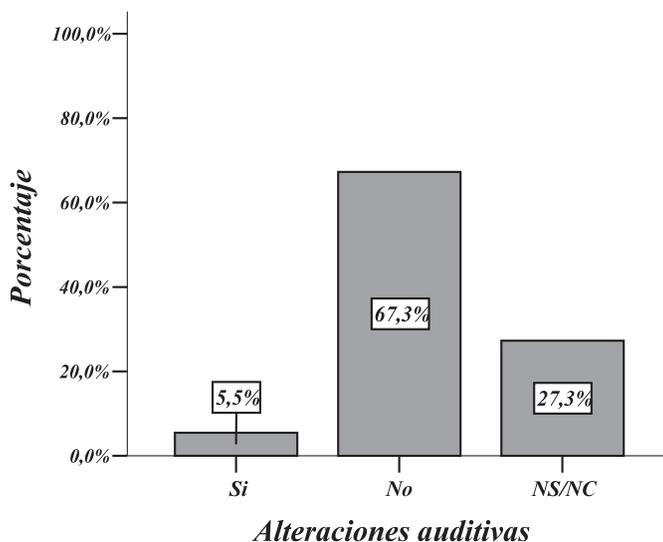
16. Alteraciones oculares



Gráfica 29. Representación gráfica de la variable Alteraciones oculares

La GRÁFICA 29 muestra los resultados a la pregunta sobre alteraciones oculares. Algo más de la mitad de los pacientes (54,5%) afirmaron no sufrir de alteraciones oculares frente a un 18,2% al que sí le afecta este tipo de alteraciones.

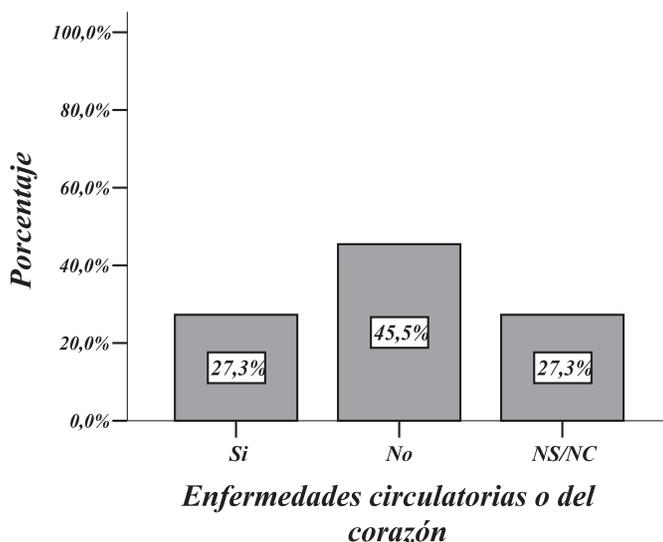
17. Alteraciones auditivas



Gráfica 30. Representación gráfica de la variable *Alteraciones auditivas*

La GRÁFICA 30 muestra que una mayoría de pacientes afirmó no tener alteraciones auditivas y que un grupo del 5,5% dijo sufrir este tipo de alteración.

18. Enfermedades circulatorias o del corazón

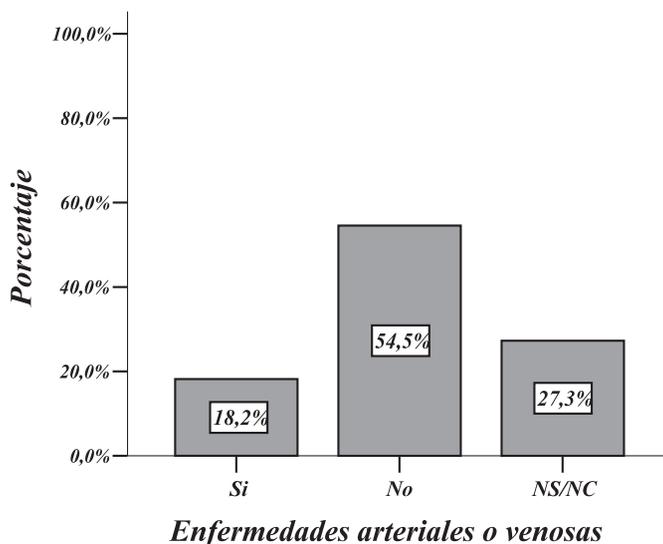


Gráfica 31. Representación gráfica de la variable *Enfermedades circulatorias o del corazón*

En cuanto a las enfermedades circulatorias o del corazón, se observa, en la GRÁFICA 31, cómo el porcentaje de respuestas positivas se acerca a la tercera parte (27,3%) si bien las respuestas negativas se sitúan en el 45,5%.



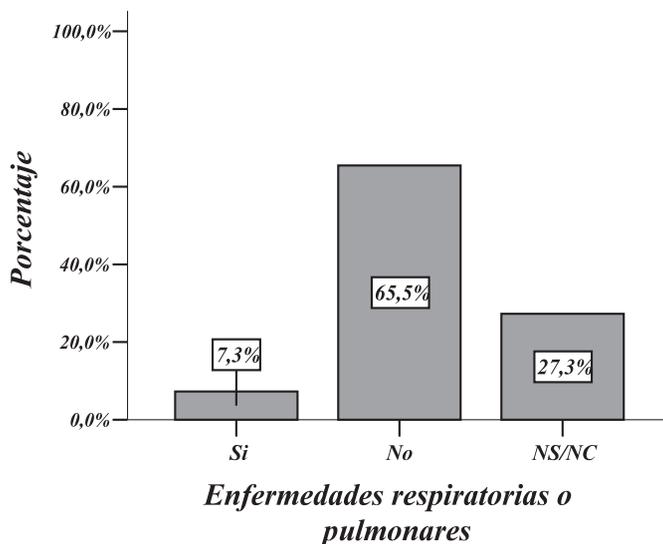
19. Enfermedades arteriales o venosas



Gráfica 32. Representación gráfica de la variable Enfermedades arteriales o venosas

Respecta a enfermedades arteriales o venosas (GRÁFICA 32), el porcentaje de personas que las sufre, llega al 18,2% mientras que un 54,5% no tiene dicho problema.

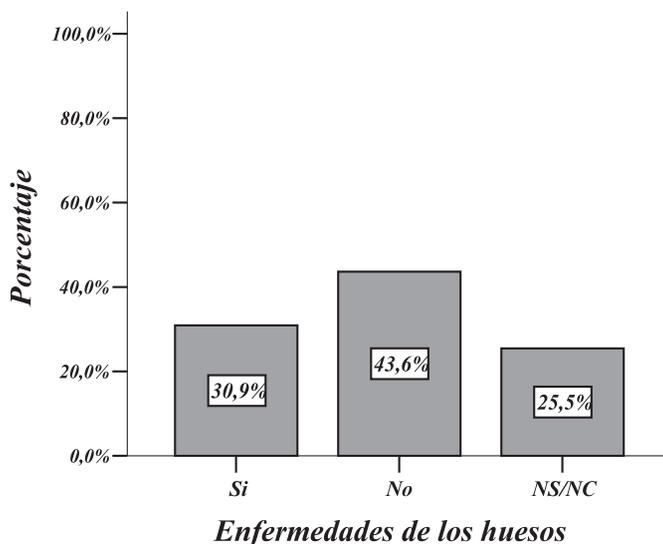
20. Enfermedades respiratorias o pulmonares



Gráfica 33. Representación gráfica de la variable Enfermedades respiratorias o pulmonares

La GRÁFICA 33, que detalla los resultados a la pregunta sobre enfermedades respiratorias o pulmonares, pone de manifiesto que la mayoría de pacientes no padecía estas enfermedades (65,5%) en contraste con el 7,3% que sí tiene este tipo de dolencia.

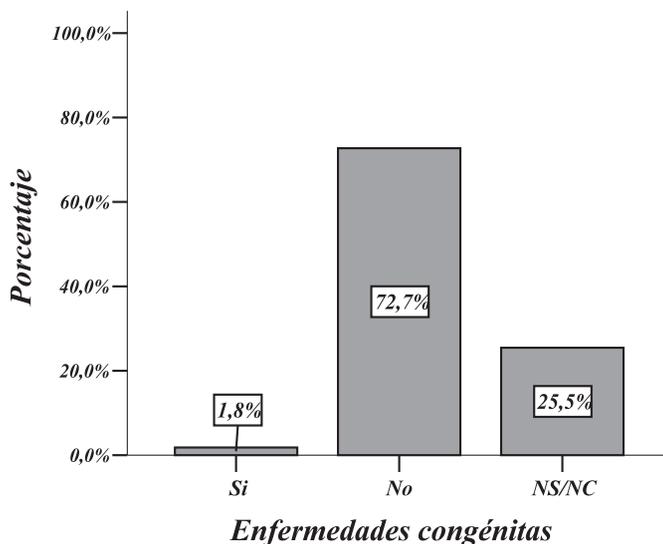
21. Enfermedades de los huesos



Gráfica 34. Representación gráfica de la variable Enfermedades de los huesos

La representación GRÁFICA 34 sobre enfermedades de los huesos, muestra un tercio de los pacientes respondió afirmativamente (30,9%) mientras que negativamente respondió hasta un 43,6% de las personas.

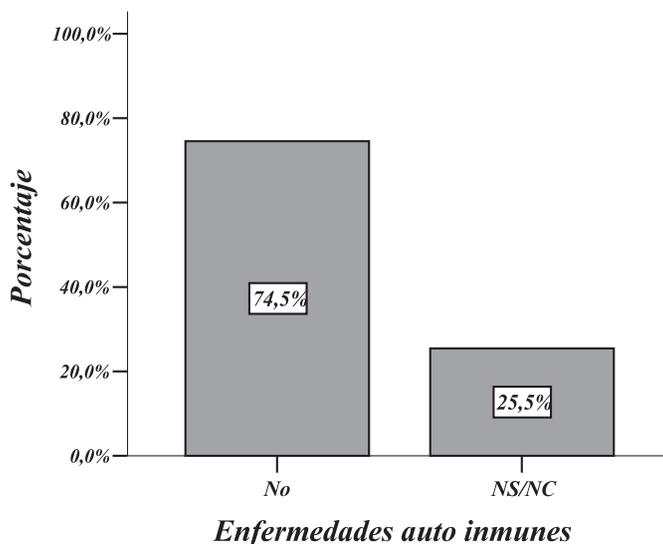
22. Enfermedades congénitas



Gráfica 35. Representación gráfica de la variable Enfermedades congénitas

Se representa gráficamente, GRÁFICA 35, las respuestas a la pregunta sobre enfermedades congénitas. La gran mayoría de pacientes, un 72,7%, manifestó no padecer este tipo de enfermedades y únicamente un 1,8% respondió de forma afirmativa a esta cuestión.

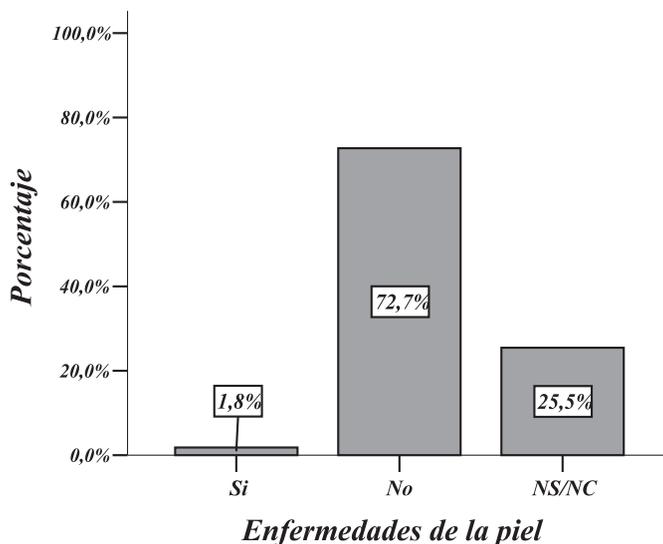
23. Enfermedades auto inmunes



Gráfica 36. Representación gráfica de la variable Enfermedades inmunes

La GRÁFICA 36 muestra los resultados a la pregunta sobre enfermedades inmunes. Los pacientes manifestaron mayoritariamente que no padecían tales enfermedades (74,5%), no produciéndose respuestas positivas a esta pregunta.

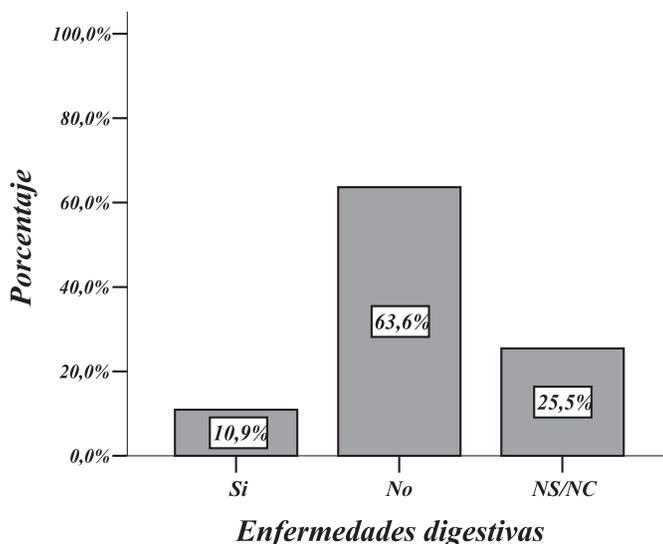
24. Enfermedades de la piel



Gráfica 37. Representación gráfica de la variable Enfermedades de la piel

Como en el caso de las enfermedades congénitas, como se puede apreciar en la GRÁFICA 37, la gran mayoría de pacientes, un 72,7%, manifestó no padecer enfermedades de la piel y únicamente un 1,8% respondió de forma afirmativa a esta pregunta.

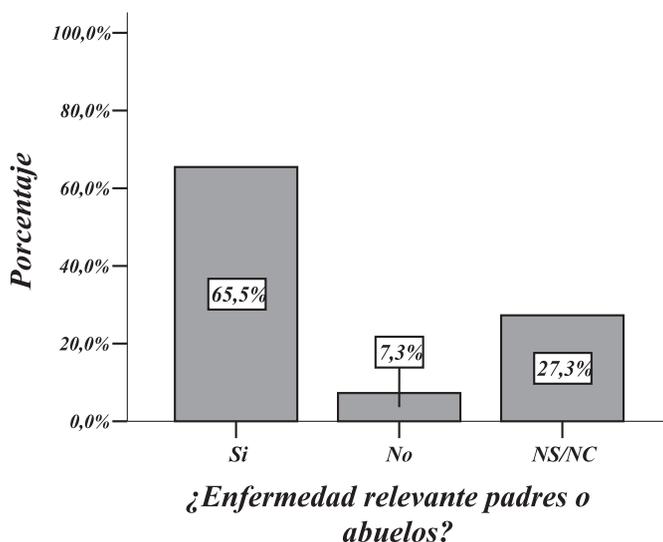
25. Enfermedades digestivas



Gráfica 38. Representación gráfica de la variable *Enfermedades digestivas*

En cuanto a la respuesta a la pregunta sobre enfermedades digestivas, según la GRÁFICA 38, gran parte de los pacientes (63,6%) manifestaron que no padecían tales enfermedades, y un 10,9% respondió que sí sufría de algún variante de dichas enfermedades.

26. ¿Enfermedades relevantes de padres o abuelos?

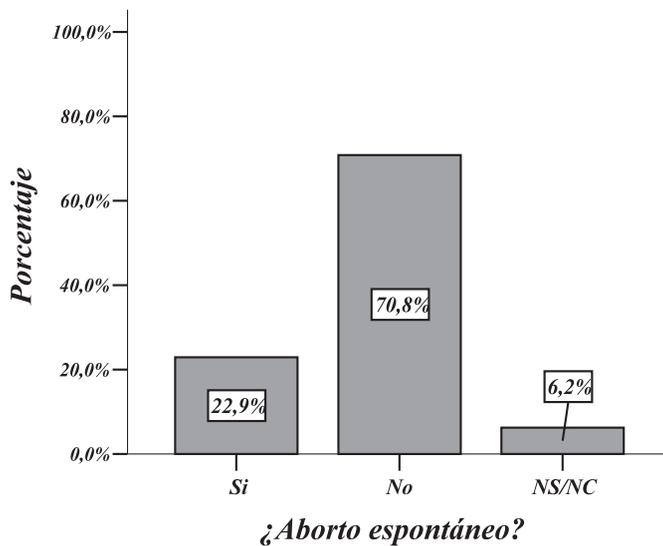


Gráfica 39. Representación gráfica de la variable *¿Enfermedades relevantes de padres o abuelos?*

La GRÁFICA 39 muestra los resultados a la pregunta sobre enfermedades relevantes de padres o abuelos. Un 65,6% de los pacientes dijo que sus padres o abuelos

padecieron algún tipo de enfermedad relevante. No obstante, un 7,3% respondió de forma negativa a la pregunta.

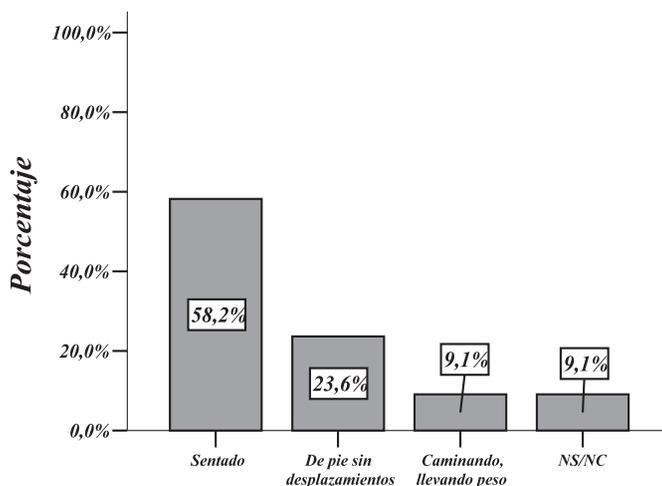
27. Aborto espontáneo



Gráfica 40. Representación gráfica de la variable Aborto espontáneo

La GRÁFICA 40 muestra los resultados a la pregunta sobre la existencia de abortos espontáneos. La mayoría de las pacientes (70,8%) alegaban que no los habían tenido.

28. Ejercicio de su actividad habitual

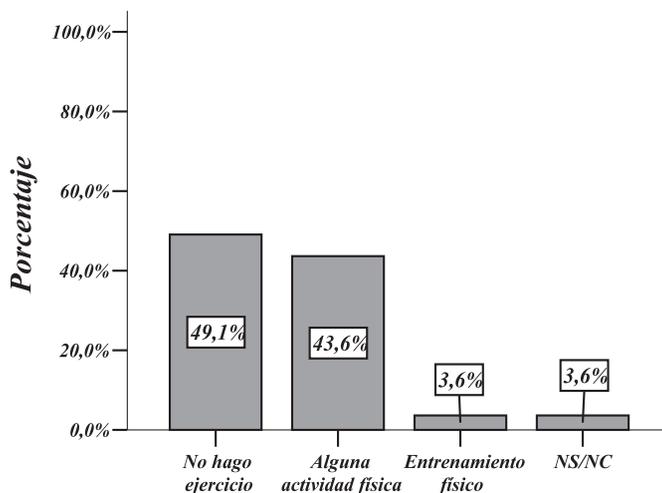


Ejercicio trabajo o actividad habitual

Gráfica 41. Representación gráfica de la variable Ejercicio habitual

La GRÁFICA 41 muestra los resultados a la pregunta la actividad habitual revela que la mayoría de pacientes (81,8%) manifestó realizar poco esfuerzo físico habitualmente y un 9,1% dijo que camina o lleva peso.

29. Ejercicio en tiempo libre

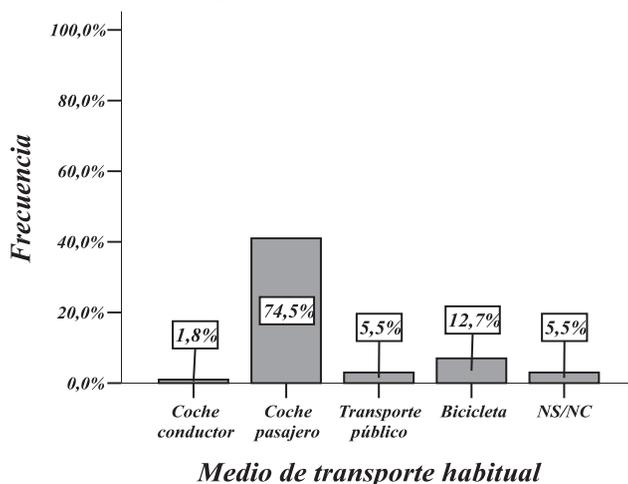


Ejercicio tiempo libre

Gráfica 42. Representación gráfica de la variable Ejercicio en tiempo libre

En la GRÁFICA 42, que muestra los resultados a la pregunta sobre ejercicio en el tiempo libre de nuevo se aprecia que un alto porcentaje de pacientes (92,7%) lleva a cabo algún o ningún ejercicio y solo un 3,6% realiza un entrenamiento físico.

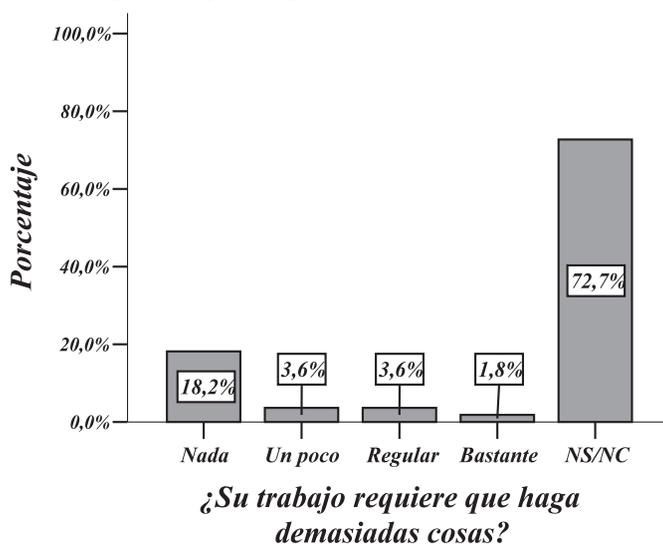
30. Medio habitual de transporte



Gráfica 43. Representación gráfica de la variable Medio habitual de transporte

La GRÁFICA 43, muestra los resultados a la pregunta sobre ejercicio en el tiempo libre. Algo más de la mitad de pacientes (79,0%) era transportado en coche o en un transporte público. Un 1,8% respondió ser conductor de coche y un 12,7% dijo montar en bicicleta.

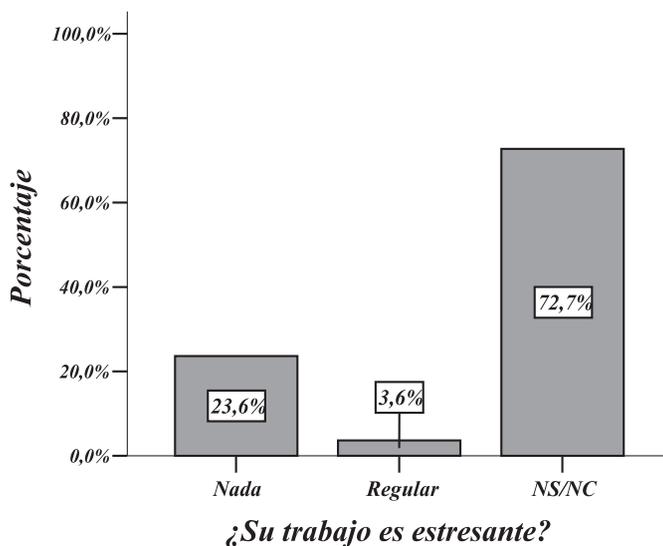
31. ¿Su trabajo requiere que haga demasiadas cosas?



Gráfica 44. Representación gráfica de la variable ¿Su trabajo requiere que haga demasiadas cosas?

Casi todas las respuestas a la pregunta presentan bajos porcentajes, salvo la opción “nada” que llega hasta el 18,2%. La mayoría de los pacientes no respondió o no entendió la pregunta. Tal y como se muestra en la GRÁFICA 44, no aparece una tendencia definida en las respuestas.

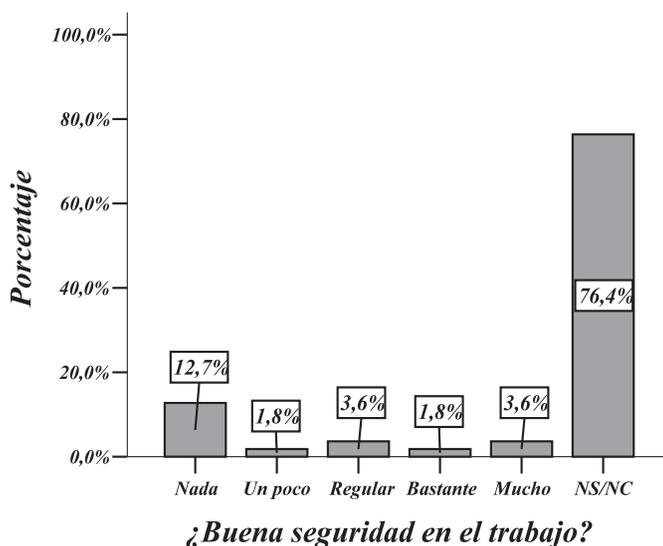
32. Estrés en el trabajo



Gráfica 45. Representación gráfica de la variable Estrés en el trabajo

La GRÁFICA 45 muestra los resultados a la pregunta sobre estrés en el trabajo. No parece que este sea el caso para los entrevistados ya que todas las respuestas se concentran en “nada” o “regular” con un 27,2%. El resto de respuestas (un poco, bastante, mucho) no fue utilizado por ningún paciente.

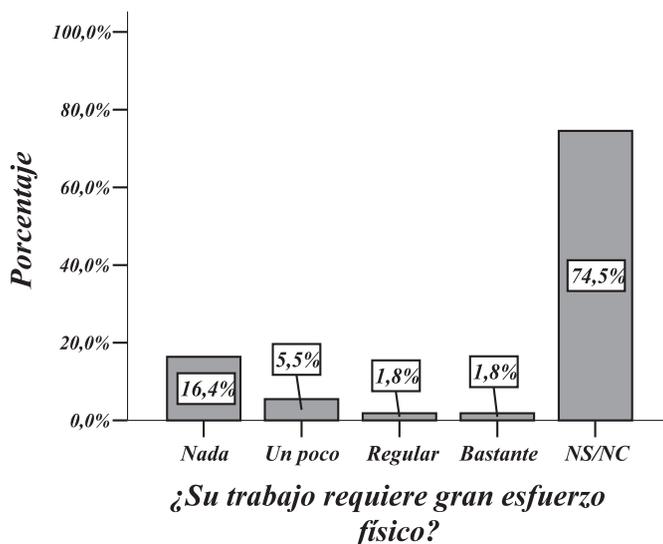
33. Seguridad en el trabajo



Gráfica 46. Representación gráfica de la variable Seguridad en el trabajo

La GRÁFICA 46 muestra los resultados a la pregunta sobre seguridad en el trabajo. No aparece una tendencia definida en las respuestas, los porcentajes de respuesta son muy bajos salvo en “nada” (12,7%). La mayoría no respondió o no entendió la pregunta.

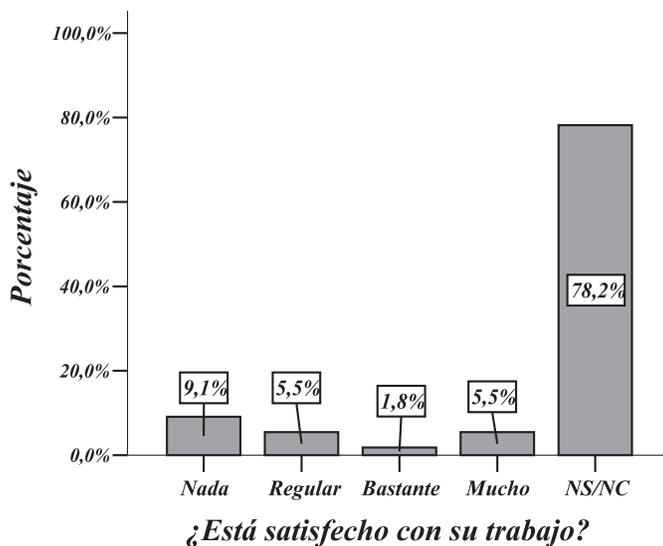
34. Esfuerzo físico en el trabajo



Gráfica 47. Representación gráfica de la variable Esfuerzo físico en el trabajo

En la GRÁFICA 47 sobre la pregunta sobre esfuerzo físico en el trabajo, la respuesta más frecuente fue, de nuevo, “nada” con un 16,4%. Además, gran parte de los pacientes (74,5%) no respondió o no entendió la pregunta.

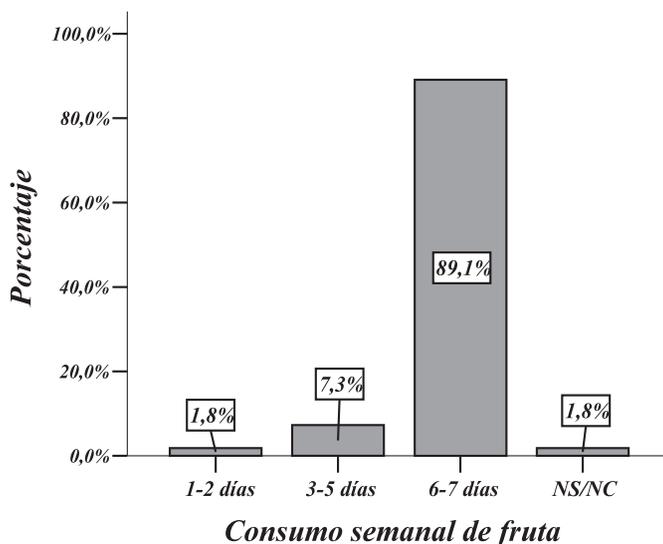
35. Satisfacción con el trabajo



Gráfica 48. Representación gráfica de la variable Satisfacción con el trabajo

Una vez más, como se puede apreciar en la GRÁFICA 48, la mayoría de las personas no respondió o no entendió la pregunta (78,2%) y todas las opciones de respuesta se sitúan en porcentajes muy bajos.

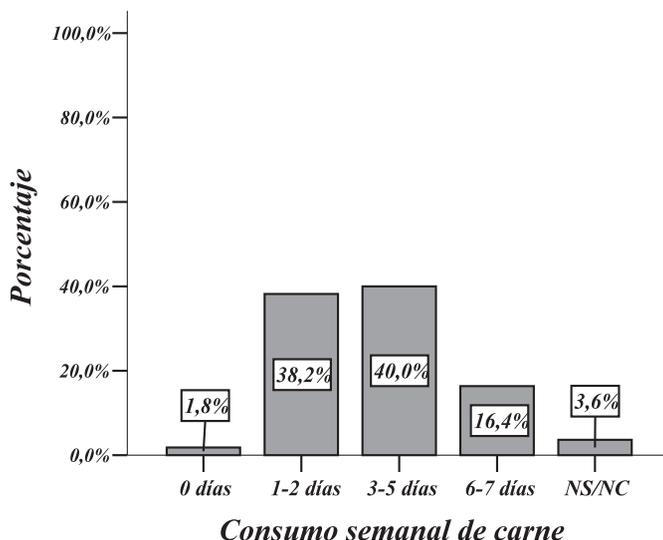
36. Consumo semanal de fruta



Gráfica 49. Representación gráfica de la variable Consumo semanal de fruta

La GRÁFICA 49 muestra los resultados a la pregunta sobre consumo de fruta. La gran mayoría de los pacientes consumía fruta todos, o la mayoría, de los días de la semana (96,4%).

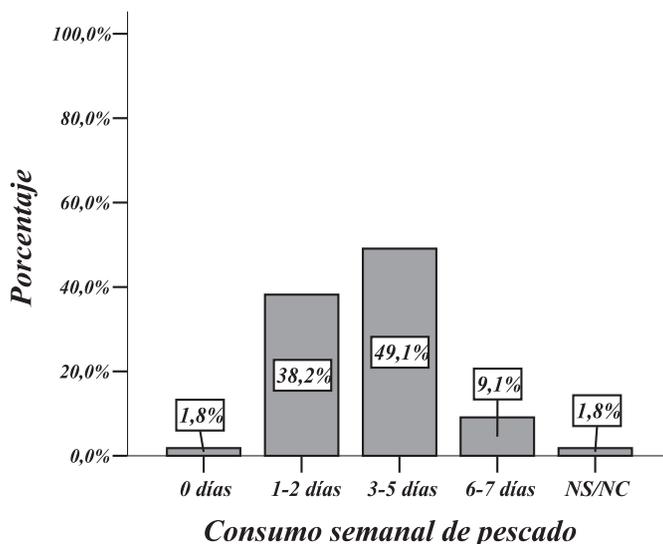
37. Consumo semanal de carne



Gráfica 50. Representación gráfica de la variable Consumo semanal de carne

En lo que respecta al consumo de carne, como describe la GRÁFICA 50, algo más de la mitad de los pacientes consumía carne todos o gran parte de los días de la semana (56,4%) mientras que un 38,2% afirmó comerla solo uno o dos días por semana.

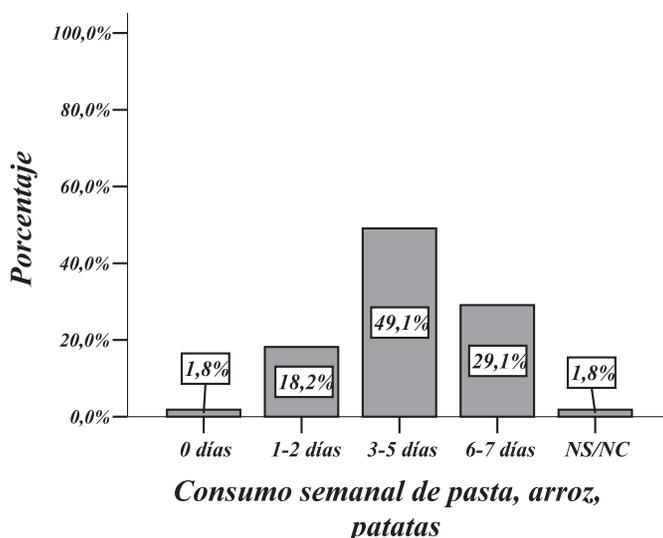
38. Consumo semanal de pescado



Gráfica 51. Representación gráfica de la variable Consumo semanal de pescado

El consumo de pescado es bastante similar al de carne, tal y como se aprecia en la GRÁFICA 51. Así, algo más de la mitad de los pacientes consumía pescado todos o gran parte de los días de la semana (58,2%) mientras que un 38,2% afirmó comerla solo uno o dos días por semana.

39. Consumo semanal de pasta, arroz y patatas

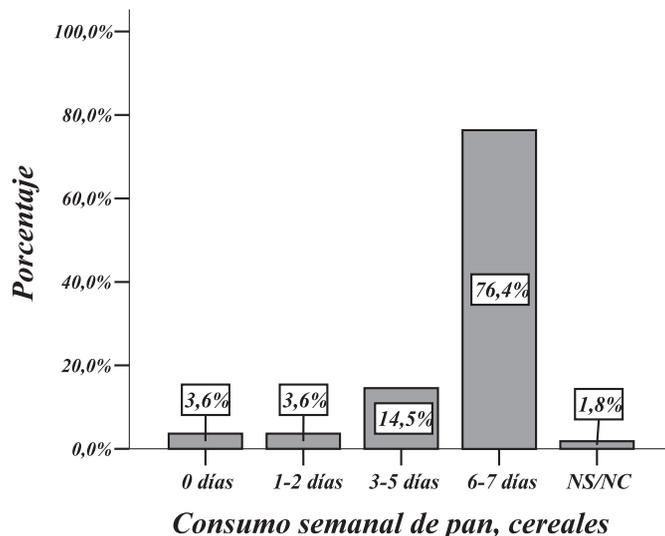


Gráfica 52. Representación gráfica de la variable Consumo semanal de pasta, arroz y patatas

La tendencia de la carne y el pescado también se aprecia en el caso de la pasta, arroz y patatas, según los datos de la GRÁFICA 52. Gran parte de los pacientes (78,2%)

consumía tales alimentos de tres a siete días de la semana mientras que un 18,2% manifestó comerlos uno o dos a la semana.

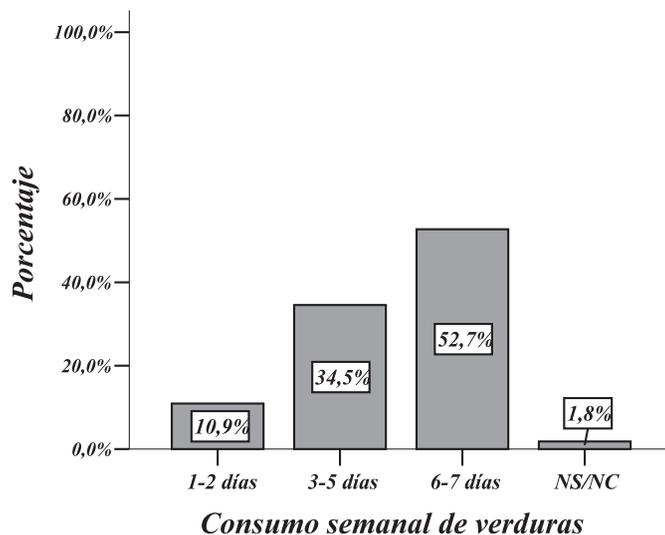
40. Consumo semanal de cereales



Gráfica 53. Representación gráfica de la variable Consumo semanal de cereales

La GRÁFICA 53 muestra los resultados a la pregunta sobre consumo de pan y cereales. La mayoría de las respuestas se concentra entre tres y siete días a la semana (90,9%) consumía cereales de 6 a 7 días de la semana.

41. Consumo semanal de verduras

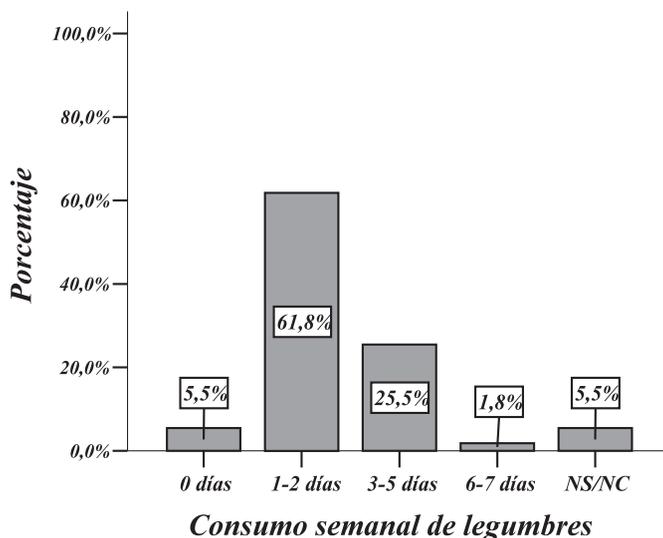


Gráfica 54. Representación gráfica de la variable Consumo semanal de verduras

Las respuestas en el caso de las verduras, como observamos en la GRÁFICA 54, se concentran únicamente en tres opciones de respuesta. De nuevo, una mayoría de

pacientes (87,2%) consumía verduras de tres a siete días de la semana. Sin embargo, nadie afirmó no consumir este tipo de alimento.

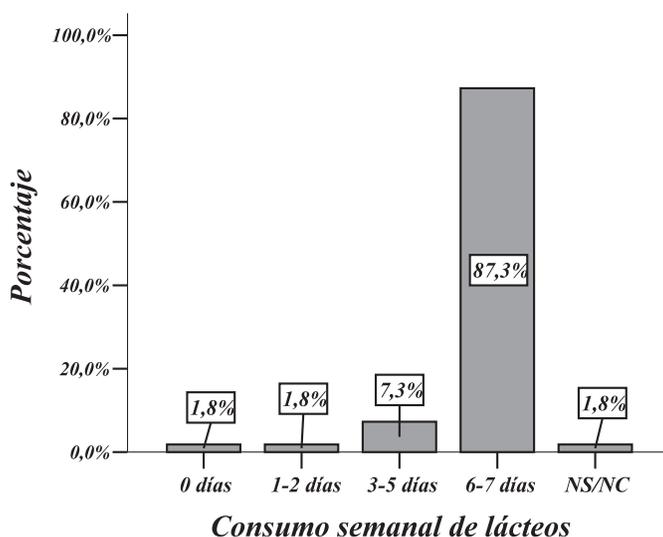
42. Consumo semanal de legumbres



Gráfica 55. Representación gráfica de la variable Consumo semanal de legumbres

La GRÁFICA 55 sobre el consumo de legumbres evidencia que casi un tercio (27,3%) consumía legumbres menos de 3 días a la semana. No obstante, la mayor parte de las personas las consume uno o dos días a la semana (61,8%).

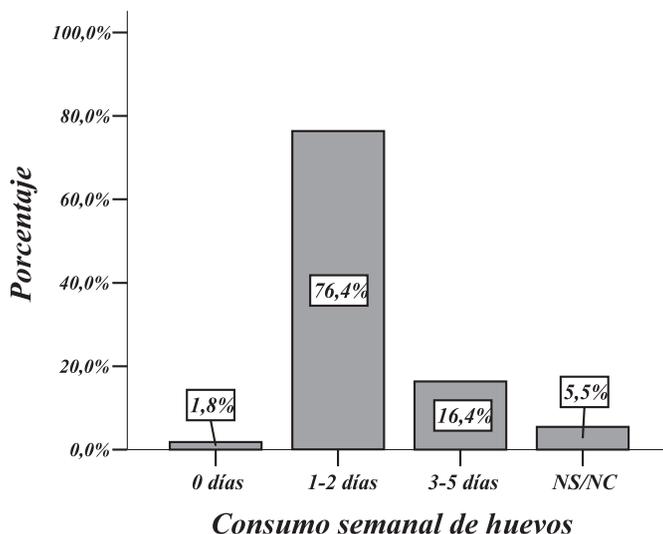
43. Consumo semanal de lácteos



Gráfica 56. Representación gráfica de la variable Consumo semanal de lácteos

La GRÁFICA 56 muestra el enorme porcentaje de personas que consume lácteos de forma casi diaria (87,3%). Muy pocos los consumen dos o menos días a la semana (3,6%).

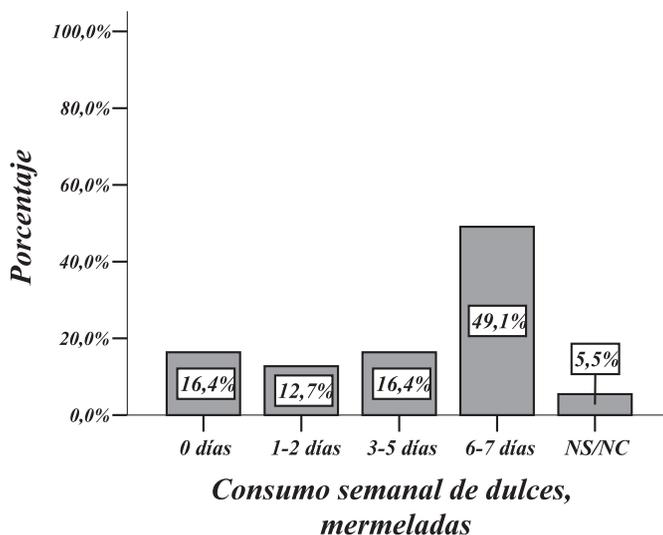
44. Consumo semanal de huevos



Gráfica 57. Representación gráfica de la variable Consumo semanal de huevos

En cuanto al consumo de huevos, se aprecia en la GRÁFICA 57 cómo los pacientes los suelen comer una o dos veces por semana (76,4%) si bien el consumo semanal de tres a cinco llega hasta el 16,4%.

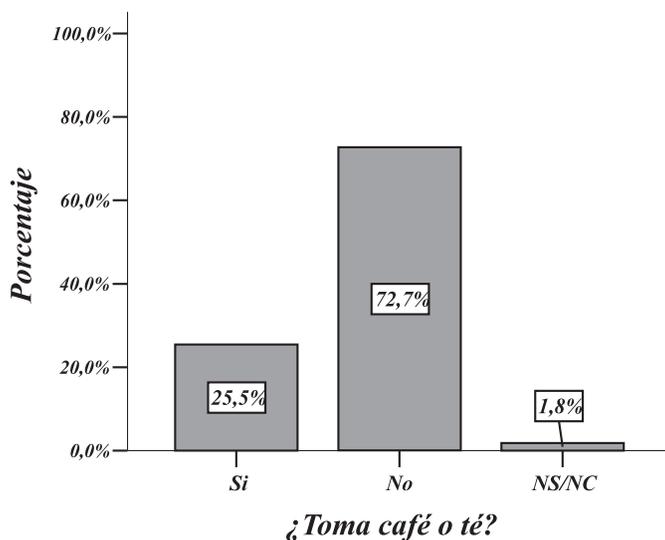
45. Consumo semanal de dulces y mermeladas



Gráfica 58. Representación gráfica de la variable Consumo semanal de dulces y mermeladas

En cuanto al consumo de dulces y mermeladas, las respuestas se encuentran más repartidas (GRÁFICA 58), si bien casi la mitad (49,1%) afirmó comerlos casi a diario. Es destacable que el 16,4% respondiera que no consume dulces durante la semana.

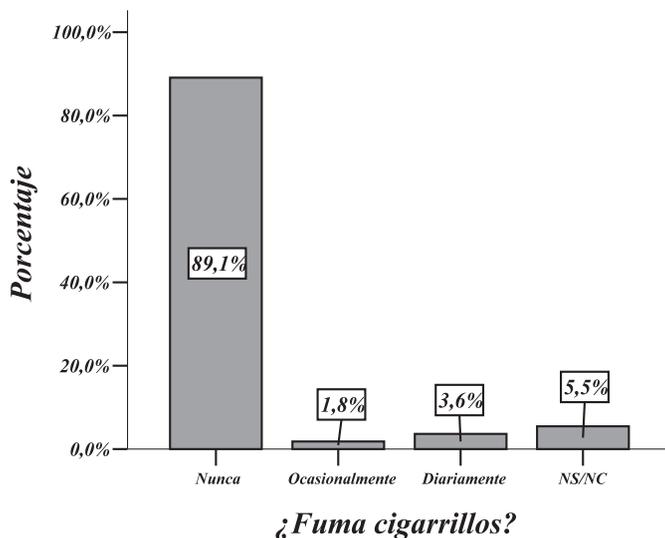
46. Consumo de café o té



Gráfica 59. Representación gráfica de la variable Consumo de café o té

La mayoría de los pacientes (72,7%) no consumía estas bebidas frente a un 25,5% que afirmó beber café o té, como vemos en la GRÁFICA 59.

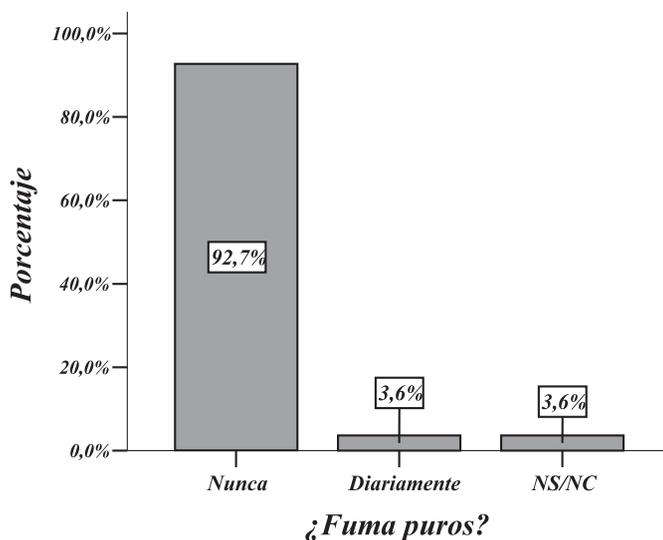
47. Fuma cigarrillos



Gráfica 60. Representación gráfica de la variable Fumar cigarrillos

Fumar cigarrillos es una práctica poco frecuente, como se observa muy bien en la GRÁFICA 60, el 89,1% de los pacientes dice no fumarlos nunca. Un 3,6% de ellos, no obstante, fuma diariamente cigarrillos.

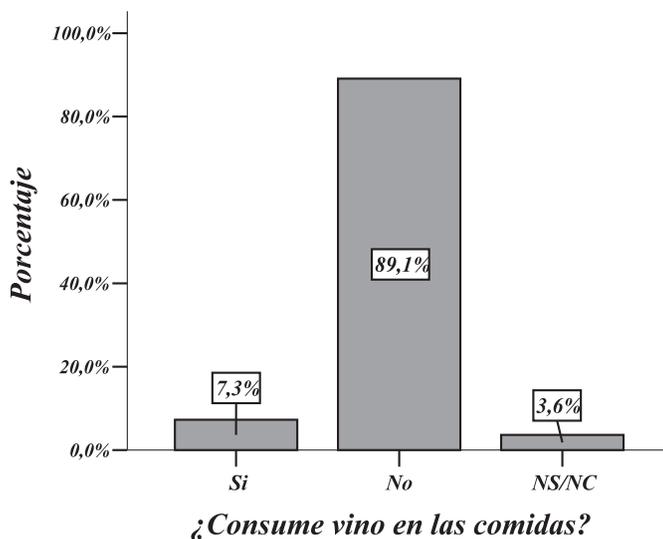
48. Fumar puros



Gráfica 61. Representación gráfica de la variable Fumar puros

En cuanto a los puros, la respuesta es aún más negativa, GRÁFICA 61: un 92,7% dijo no fumarlos nunca. Además, y como en el caso de los cigarrillos, un 3,6% dijo que fuma diariamente.

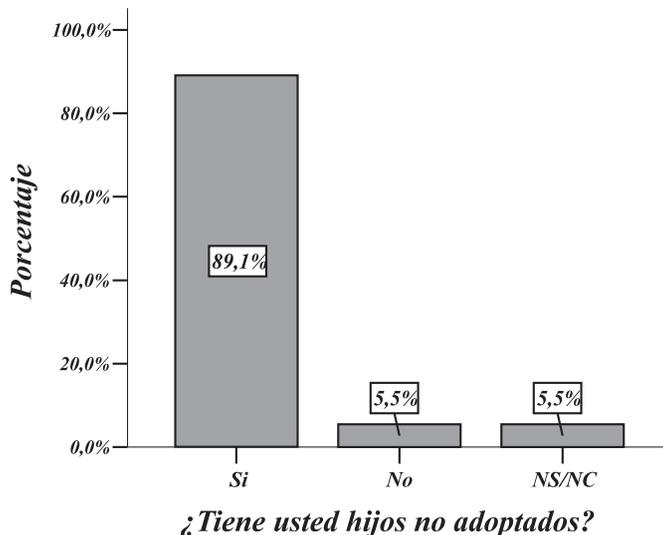
49. Consumo de vino en las comidas



Gráfica 62. Representación gráfica de la variable Consumo de vino en las comidas

En la GRÁFICA 62, observamos de nuevo, que la mayoría de las personas (89,1%) niega consumir el producto, en este caso el vino, frente a un 7,3% que afirmó consumirlo.

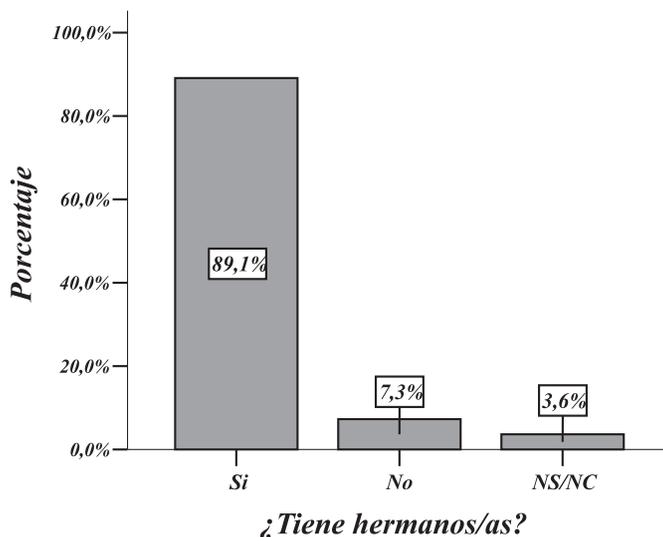
50. Hijos no adoptados



Gráfica 63. Representación gráfica de la variable Hijos no adoptados

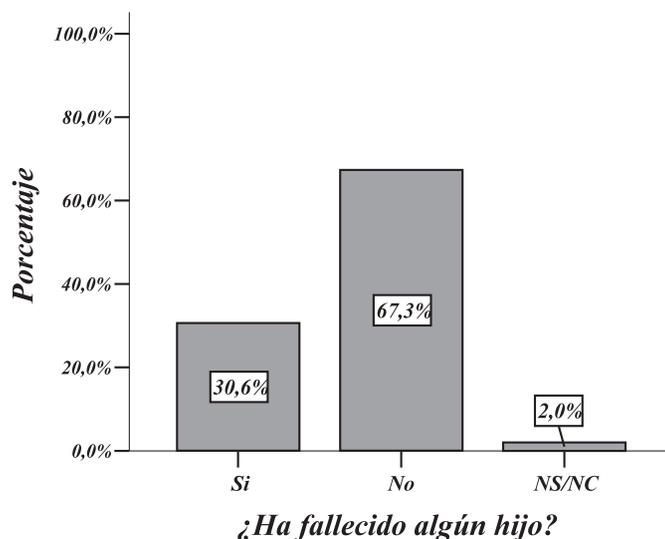
La GRÁFICA 63 muestra los resultados a la pregunta sobre hijos no adoptados. La gran mayoría de los pacientes (89,1%) tenía hijos no adoptados.

51. ¿Tiene hermanos/as?



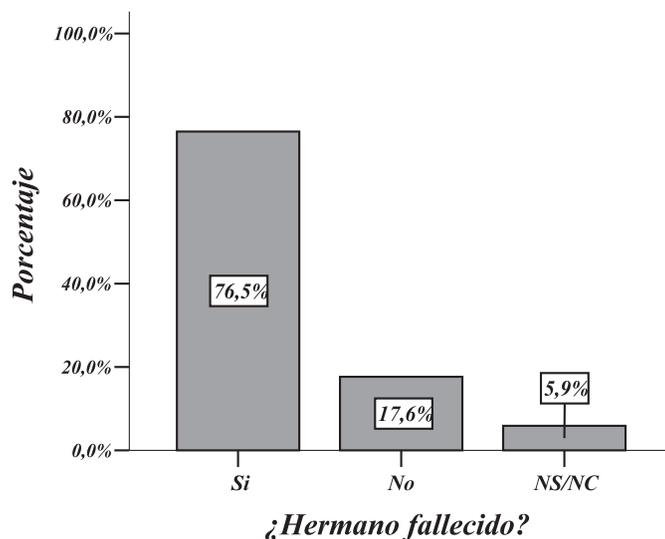
Gráfica 64. Representación gráfica de la variable ¿Tiene hermanos/as?

La GRÁFICA 64 muestra los resultados a la pregunta sobre los hermanos/as, en ella se aprecia que la mayoría de los pacientes (89,1%) tenía hermanos/os.

52. Hijos fallecidos

Gráfica 65. Representación gráfica de la variable Hijos fallecidos

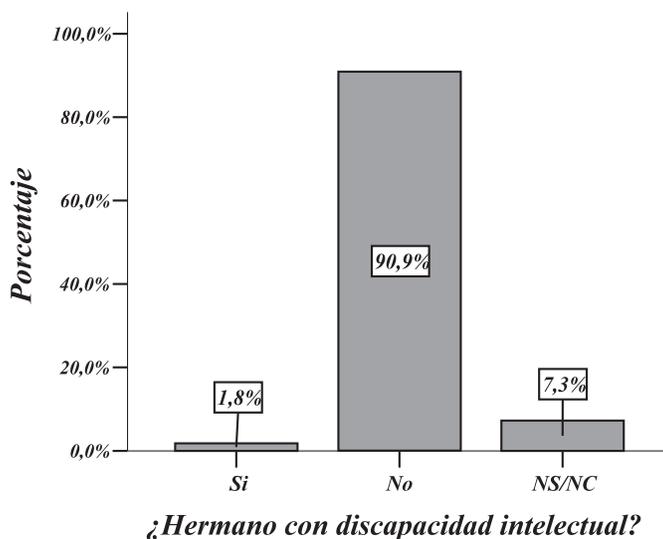
En cuanto a los hijos, a la pregunta sobre si ha fallecido algún hijo, un porcentaje algo superior a la mitad (67,3%) respondió negativamente mientras que un tercio dijo haber perdido algún hijo (30,6%), tal y como se observa en la GRÁFICA 65.

53. Hermanos fallecidos

Gráfica 66. Representación gráfica de la variable Hermanos fallecidos

Las respuestas sobre hermanos fallecidos, GRÁFICA 66, muestran que dos tercios de los pacientes han perdido algún hermano (76,5%) frente a un (17,6 %) que aún conserva a todos sus hermanos.

54. Hermanos con discapacidad intelectual

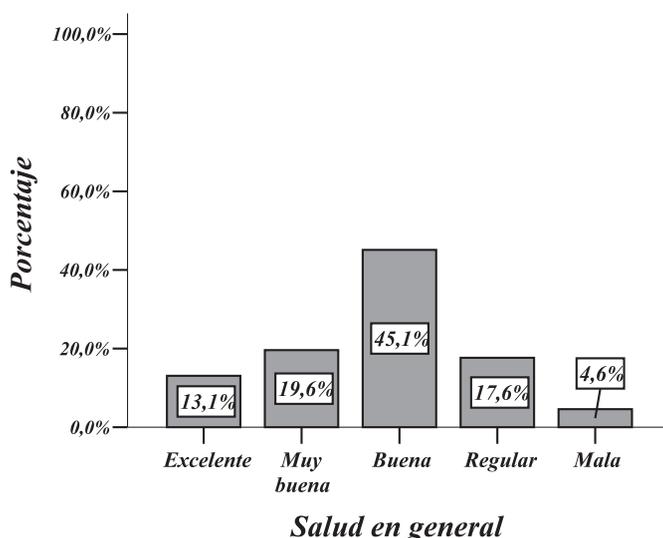


Gráfica 67. Representación gráfica de la variable Hermanos con discapacidad intelectual

Finalmente, en relación a los hermanos con discapacidad intelectual, la GRÁFICA 67 muestra que casi la totalidad de los pacientes (90,9%) dijo no tener hermanos discapacitados.

1.2 Cuestionario de salud SF-36 versión española 1.4

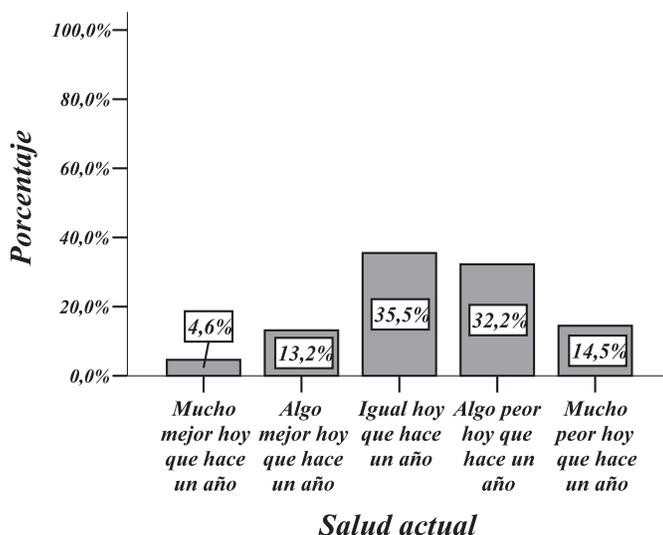
1. Estado de salud en general



Gráfica 68. Representación gráfica de la variable Estado de salud en general

La GRÁFICA 68 muestra los resultados de la percepción del estado de salud de los pacientes. Así, un 77,8% valoraba positivamente su salud (de buena a excelente). Tan sólo una minoría (4,5 %) opinaba que era mala.

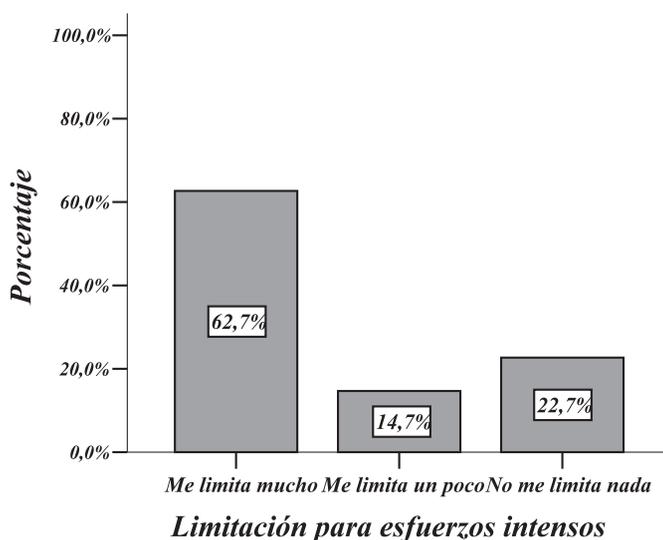
2. Estado de salud actual



Gráfica 69. Representación gráfica de la variable Estado de salud actual

En cuanto a la percepción de la salud actual con respecto al año pasado, en la GRÁFICA 69 podemos observar que, un 17,8% consideraban que había mejorado frente a un 46,7% que pensaba que había empeorado. Finalmente, un 35,5% dijo sentirse igual que un año antes.

3. Limitación para esfuerzos intensos (correr, deporte) en un día normal

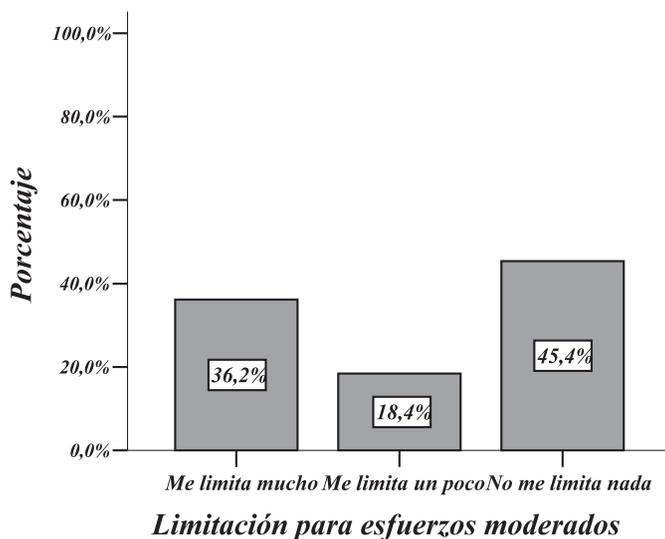


Gráfica 70. Representación gráfica de la variable Limitación para esfuerzos intensos

Por lo que respecta a la pregunta sobre limitación para realizar esfuerzos intensos, la mayoría de los encuestados opinaba que le limitaba mucho (62,7%) o un poco

(14,7%) como se representa en la GRÁFICA 70. Un 22,7% de los pacientes no se veía limitado.

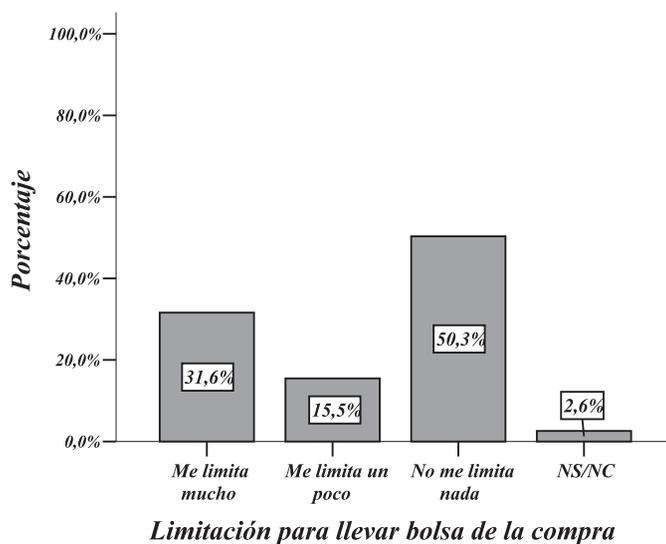
4. Limitación para esfuerzos moderados (mover una mesa) en un día normal



Gráfica 71. Representación gráfica de la variable *Limitación para esfuerzos moderados*

En la GRÁFICA 71 se representa la respuesta a la pregunta sobre limitación para esfuerzos moderados. Algo más de la mitad de pacientes (54,6%) encontraba limitaciones para realizar dichos esfuerzos.

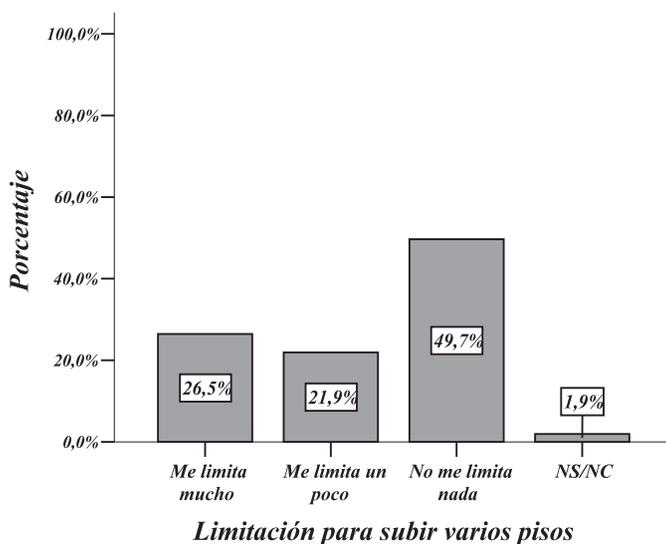
5. Limitación para llevar la bolsa de la compra en un día normal



Gráfica 72. Representación gráfica de la variable *Limitación para llevar la bolsa de la compra*

En lo referido a la pregunta sobre limitación para llevar la bolsa de la compra, como se observa en la GRÁFICA 72, aproximadamente la mitad de pacientes (47,1%) encontraba limitaciones para realizar esta actividad.

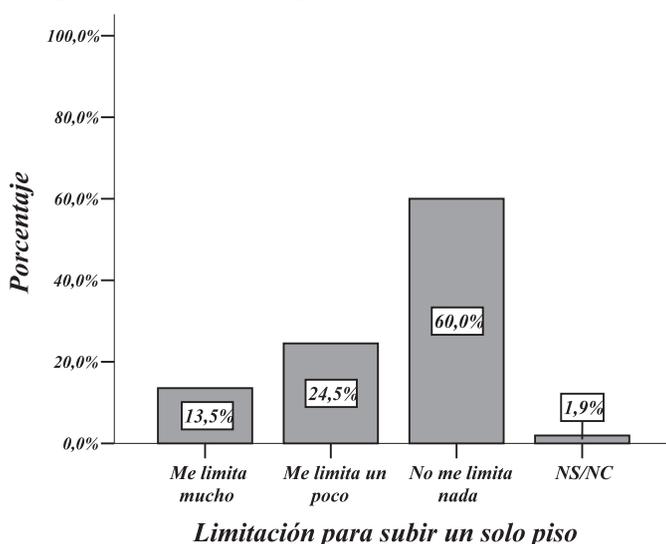
6. Limitación para subir varios pisos en un día normal



Gráfica 73. Representación gráfica de la variable *Limitación para subir varios pisos*

Las respuestas a la respectiva pregunta sobre la dificultad para subir pisos muestran que casi la mitad de pacientes (48,4%) encontraba alguna limitación para realizar esta tarea, así se representa en la GRÁFICA 73.

7. Limitación para subir un solo piso en un día normal

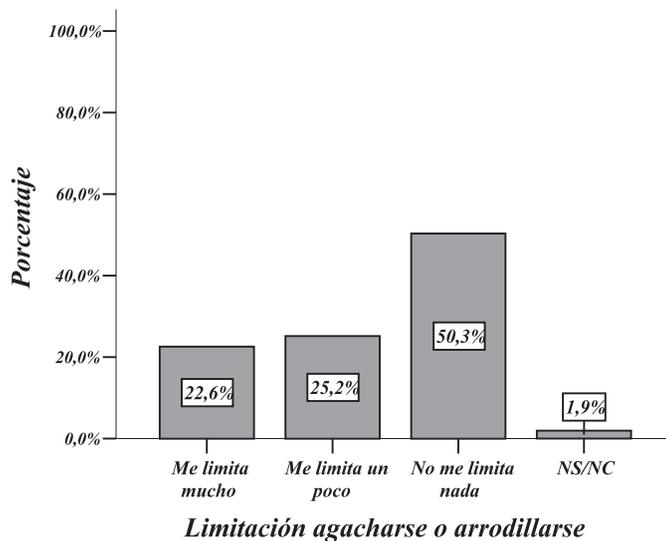


Gráfica 74. Representación gráfica de la variable *Limitación para subir un solo piso*

Se representa en la GRÁFICA 74 la encuesta a la pregunta sobre la dificultad que encontraban los pacientes para subir un solo piso. Algo más de un tercio de los

pacientes (38,0%) tenía alguna limitación para subir únicamente un piso mientras que la mayoría (60,0%) no encontraba problemas.

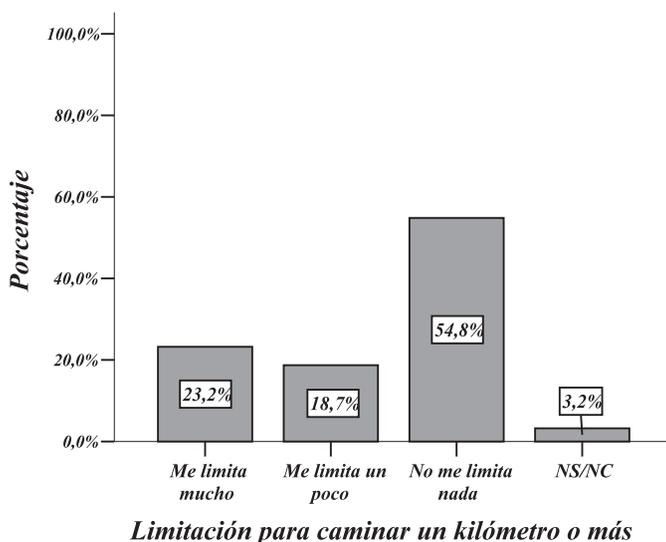
8. Limitación para agacharse o arrodillarse en un día normal



Gráfica 75. Representación gráfica de la variable *Limitación para agacharse o arrodillarse*

En cuanto a las respuestas a la pregunta sobre las limitaciones de los pacientes para agacharse o arrodillarse, como se observa en la GRÁFICA 75, de nuevo sobre la mitad de ellos encontraba problemas (47,8%).

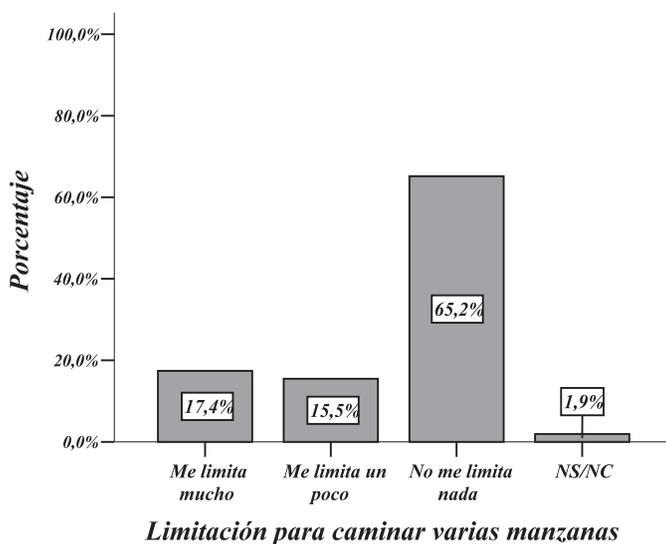
9. Limitación para caminar un Km. o más en un día normal



Gráfica 76. Representación gráfica de la variable *Limitación para caminar un Km. o más*

En la GRÁFICA 76 se representa los resultados de la encuesta a la pregunta sobre la dificultad que encontraban los pacientes para caminar un kilómetro o más. Un porcentaje cercano a la (41,9%) declaró tener algún tipo de limitación frente a un 54,8% que dijo no tener limitaciones a la hora de caminar dicha distancia.

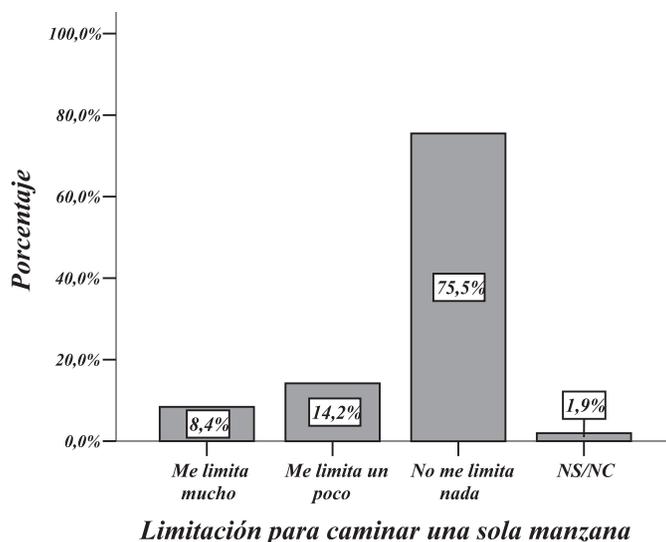
10. Limitación para caminar varias manzanas en un día normal



Gráfica 77. Representación gráfica de la variable *Limitación para caminar varias manzanas*

La mayoría de pacientes (65,2%) no hallaba dificultades para caminar varias manzanas frente a un 32,9% que sí las encontraba, tal y como se muestra en la GRÁFICA 77.

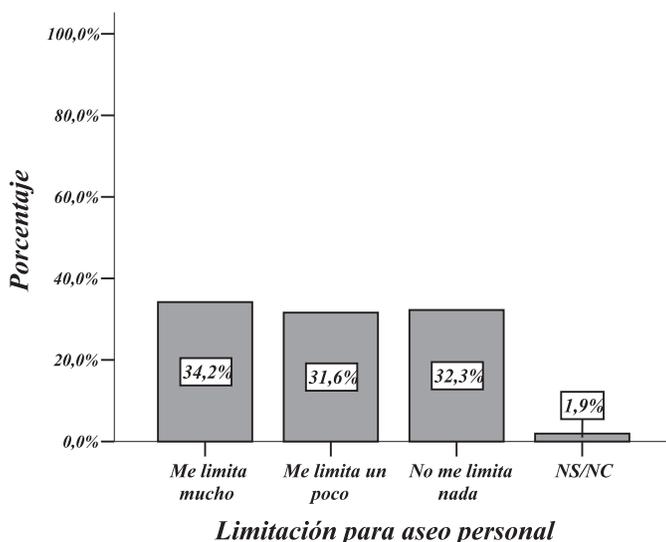
11. Limitación para caminar una sola manzana en un día normal



Gráfica 78. Representación gráfica de la variable *Limitación para caminar una sola manzana*

Según la representación de los datos en la GRÁFICA 78, La gran mayoría de los encuestados (75,5%) no afirmó no hallar dificultades para caminar una sola manzana mientras que un 22,6% dijo tener algún tipo de limitación para realizar esta tarea, tal y como se muestra en la gráfica.

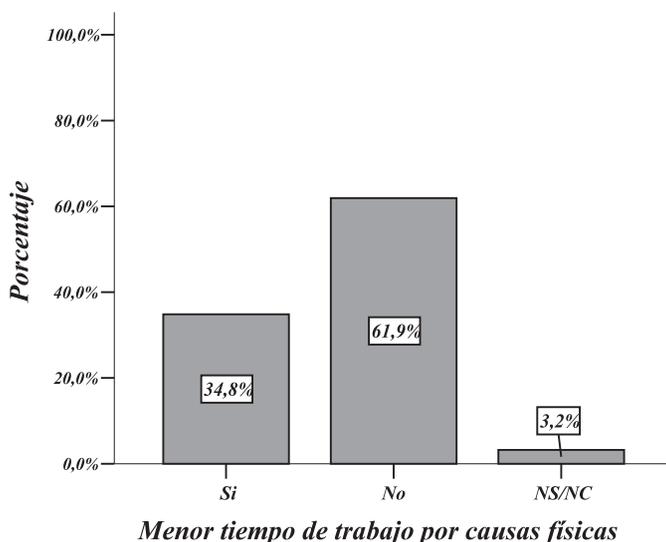
12. Limitación para el aseo personal en un día normal



Gráfica 79. Representación gráfica de la variable Limitación para el aseo personal

La GRÁFICA 79 muestra los resultados de encuesta a la pregunta sobre las limitaciones de los pacientes para llevar a cabo su aseo personal. Porcentajes similares, en torno al 30 %, respondían que encontraban ninguna, poca o mucha dificultades.

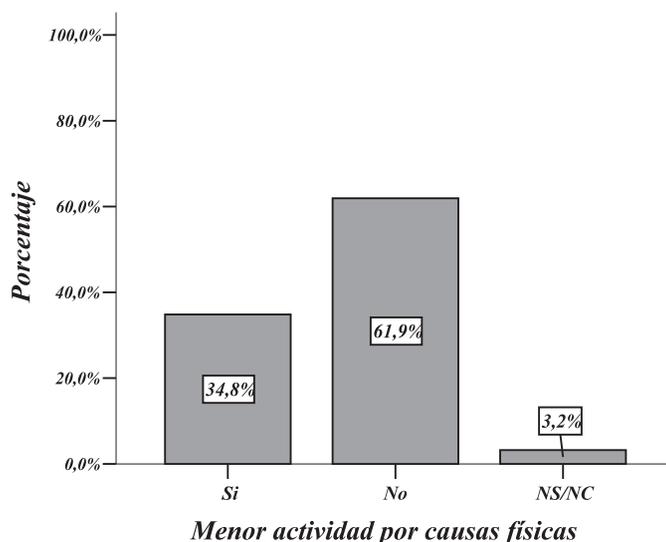
13. Menor tiempo de trabajo por causas físicas en el último mes



Gráfica 80. Representación gráfica de la variable Menor tiempo de trabajo por causas físicas

Se representa en la GRÁFICA 80 los resultados de la encuesta a la pregunta sobre la influencia de las dolencias físicas en su tiempo de trabajo. Así, mayoritariamente (61,9 %), los pacientes respondían que no se había reducido su tiempo de trabajo.

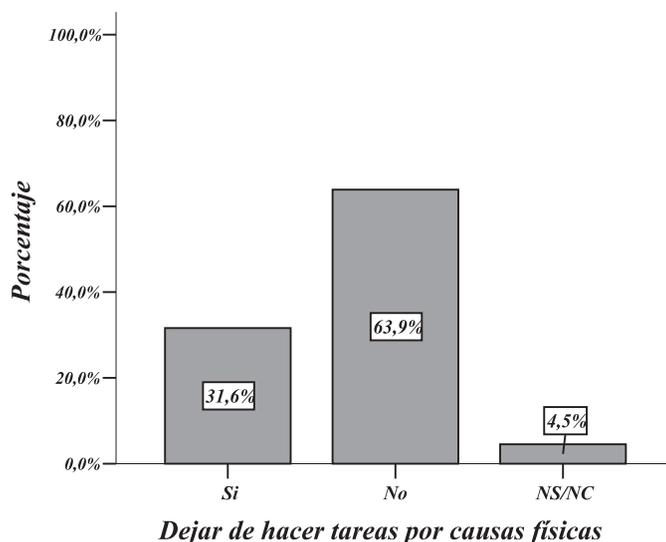
14. Menor actividad por causas físicas en el último mes



Gráfica 81. Representación gráfica de la variable Menor actividad por causas físicas

Respecto a la pregunta sobre la influencia de las dolencias físicas en el grado de actividad y como se puede observar en la GRÁFICA 81, los pacientes respondieron mayoritariamente (61,9) que las causas físicas no había disminuido su actividad física, en contraste con el 34,8% que dijo lo contrario.

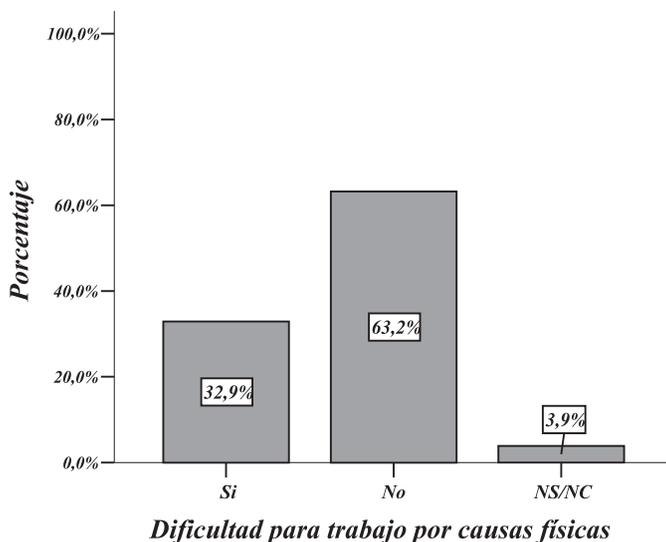
15. Abandono de tareas por causas físicas en el último mes



Gráfica 82. Representación gráfica de la variable Abandono de tareas por causas físicas

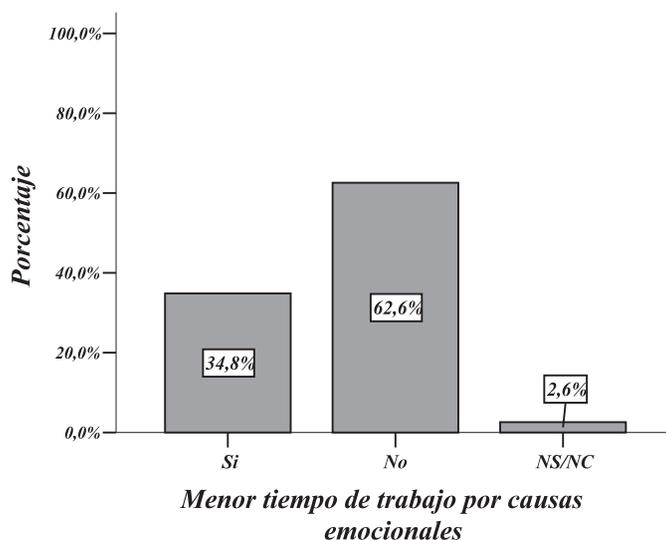
De nuevo, según la GRÁFICA 82, un amplio porcentaje (63,9%) de pacientes afirmó que las dolencias físicas no les habían llevado a abandonar tareas frente a un tercio de ellos (31,6%) que respondió haber dejado de realizar estas tareas en el último mes.

16. Dificultad en el trabajo por causas físicas en el último mes



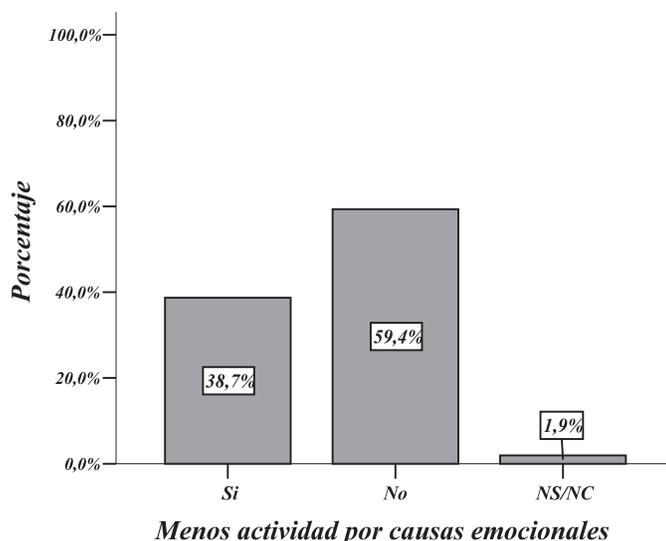
Gráfica 83. Representación gráfica de la variable *Dificultad en el trabajo por causas físicas*

Se representa en la GRÁFICA 83 las respuestas a la pregunta sobre la dificultad que encontraban los pacientes para trabajar debido a causas físicas, de nuevo un alto porcentaje (63,2%), respondió que no encontraban dificultades.

17. Menor tiempo de trabajo por causas emocionales en el último mes

Gráfica 84. Representación gráfica de la variable *Menor tiempo de trabajo por causas emocionales*

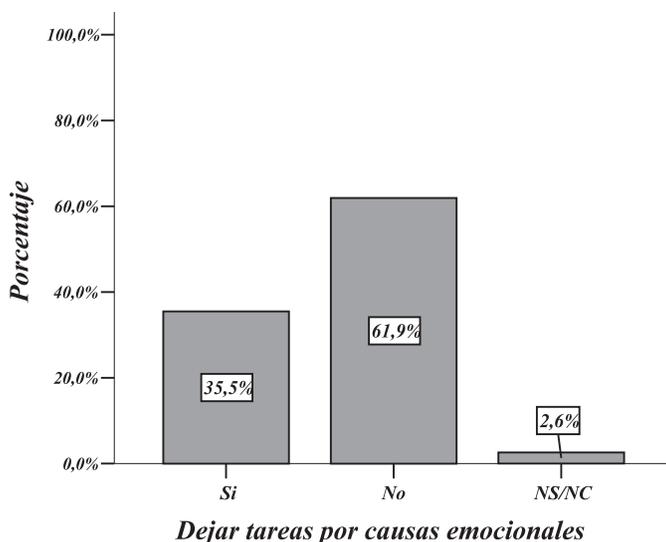
La misma tendencia, GRÁFICA 84, se aprecia en cuanto a la reducción del tiempo de trabajo por causas emocionales; mayoritariamente (62,6%), los pacientes respondían que no se había reducido su tiempo de trabajo en las últimas cuatro semanas.

18. Menor actividad por causas emocionales en el último mes

Gráfica 85. Representación gráfica de la variable *Menor actividad por causas emocionales*

Tampoco se realizaba una menor actividad por causas emocionales en gran parte de los pacientes (59,4%), como se observa en la GRÁFICA 85, no obstante, un 38,7% afirmó que, por motivos emocionales, su actividad se había reducido.

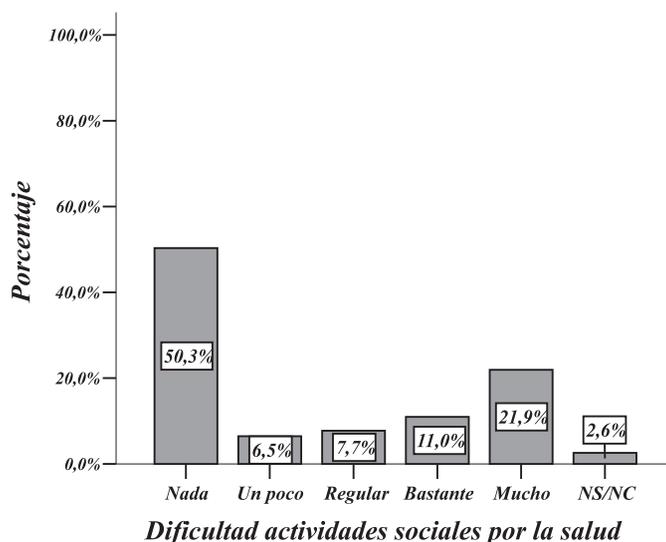
19. Abandono de tareas por causas emocionales en el último mes



Gráfica 86. Representación gráfica de la variable Abandono de tareas por causas emocionales

En lo que respecta a la pregunta sobre la influencia del estado emocional en el abandono de tareas, GRÁFICA 86, un 62% de los pacientes respondió que no dejaban de hacer tareas por dichos motivos, si bien un 35,5% dijo haber renunciado a ellas por motivos relacionados con las emociones.

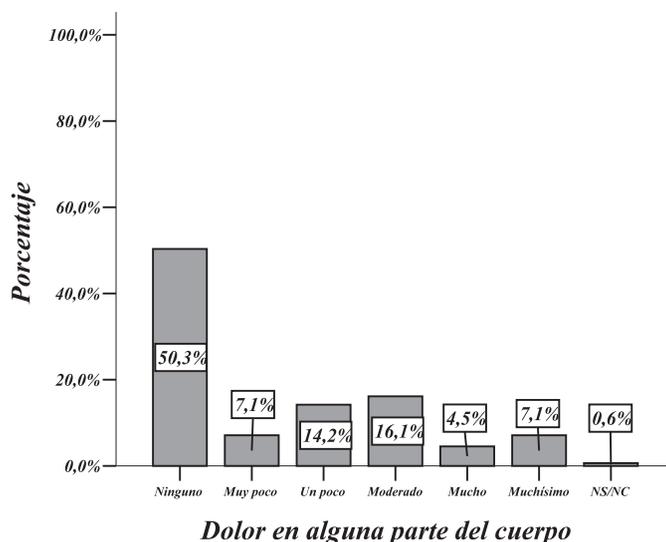
20. Dificultad de actividades sociales por la salud en el último mes



Gráfica 87. Representación gráfica de la variable Dificultad de actividades sociales por la salud

Se representa gráficamente los resultados de la encuesta a la pregunta sobre la dificultad en las actividades sociales debido al estado de salud, GRÁFICA 87. La mitad de los pacientes (50,3%) no encontraban ninguna dificultad, y un 21,9% encontraban mucha dificultad. Los restantes (cerca del 25%) daban una respuesta intermedia.

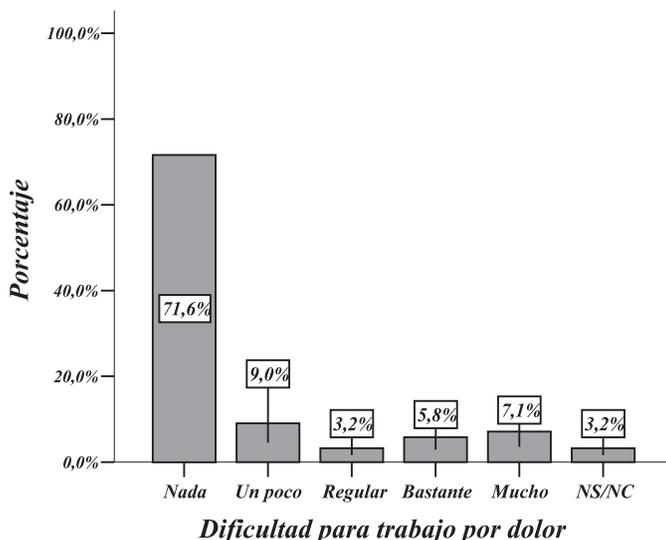
21. Dolor en alguna parte del cuerpo en el último mes



Gráfica 88. Representación gráfica de la variable Dolor en alguna parte del cuerpo

Las respuestas a la pregunta sobre dolores corporales muestran que la mitad de los pacientes (50,3%) no presentaban dolores. Del resto de respuestas destacan los porcentajes de las respuestas “un poco” y “moderado”, 14,2% y 16,1%, respectivamente. Un 11,6% afirmó tener mucho o muchísimo dolor en alguna parte del cuerpo, tal y como se observa en la GRÁFICA 88.

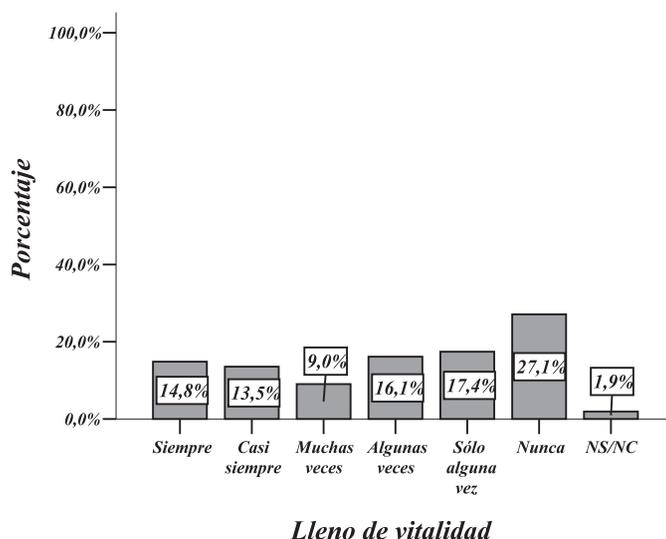
22. Dificultad para trabajar por el dolor en el último mes



Gráfica 89. Representación gráfica de la variable *Dificultad para trabajar por el dolor*

La GRÁFICA 89 muestra los resultados de la encuesta a la pregunta sobre dificultad para trabajar por el dolor. La mayoría (71,6%) no encontraba dificultad para trabajar debido al dolor. Un 12,9 %, no obstante, encontraba bastante o mucha dificultad para trabajar, en el último mes, a causa del dolor.

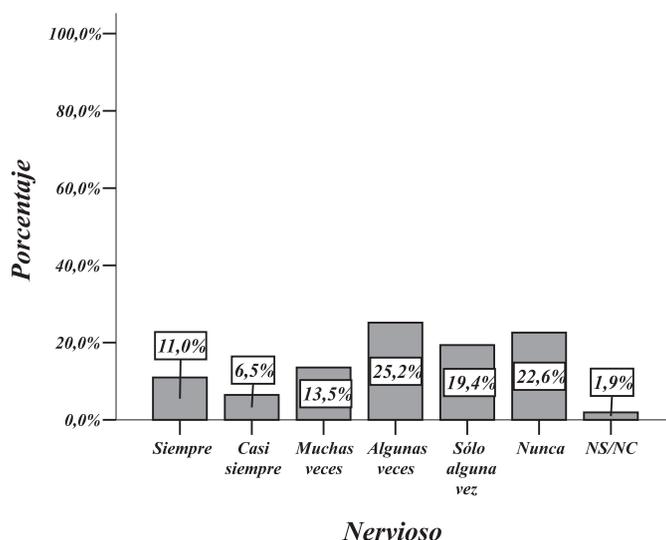
23. Lleno de vitalidad en el último mes



Gráfica 90. Representación gráfica de la variable Lleno de vitalidad

La GRÁFICA 90 de la pregunta sobre la sensación de vitalidad muestra porcentajes muy similares. No obstante, puede apreciarse que el 37,3% de los pacientes afirma sentirse lleno de vitalidad muchas veces o siempre mientras que un 60,6% nunca o pocas veces se siente así.

24. Nervioso en el último mes

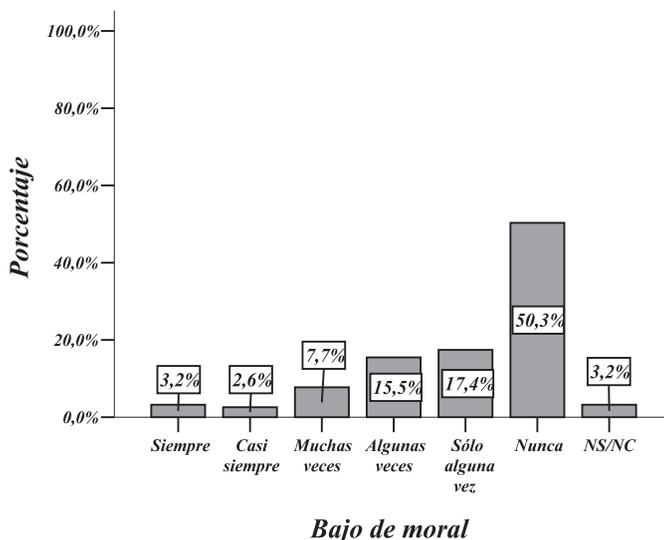


Gráfica 91. Representación gráfica de la variable Nervioso

Se representa gráficamente los resultados de la encuesta a la pregunta sobre nerviosismo, GRÁFICA 91. En líneas generales, los pacientes que manifestaban poco o

ningún nerviosismo (67,2%) superaban a los que alegaban que era un estado frecuente para ellos (31,0%) en las últimas cuatro semanas.

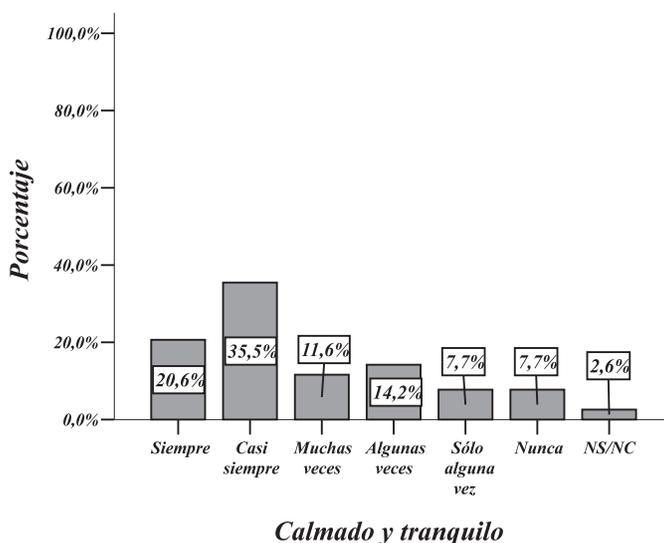
25. Bajo de moral en el último mes



Gráfica 92. Representación gráfica de la variable *Bajo de moral*

La GRÁFICA 92 muestra los resultados de la encuesta a la pregunta sobre la sensación de estar bajo de moral. Haciendo un análisis dicotómico, se aprecia que los pacientes que nunca o rara vez se hallaban bajos de moral son la mayoría (82%) frente a aquellos que experimentaban esta sensación con frecuencia.

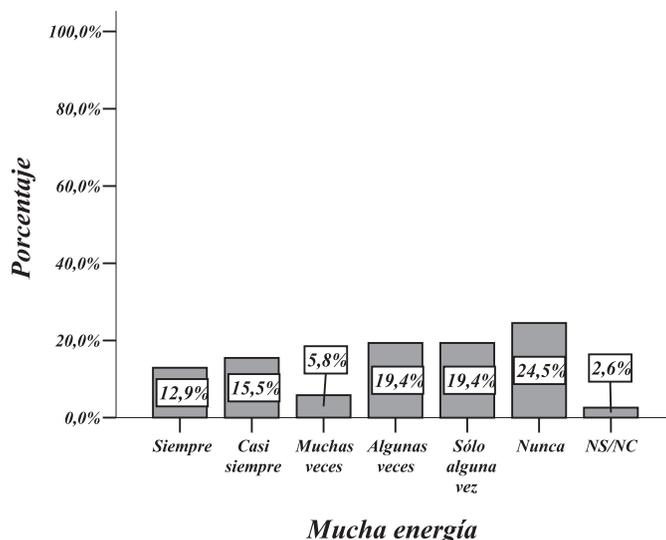
26. Calmado y tranquilo en el último mes



Gráfica 93. Representación gráfica de la variable *Calmado y tranquilo*

La GRÁFICA 93 muestra los porcentajes de respuesta a la pregunta sobre la sensación de calma y tranquilidad. Así, gran parte de los pacientes se encuentran calmados y tranquilos (67,7%) mientras que los que nunca o rara vez experimentaban tales estados de ánimo llegan al 29,6%.

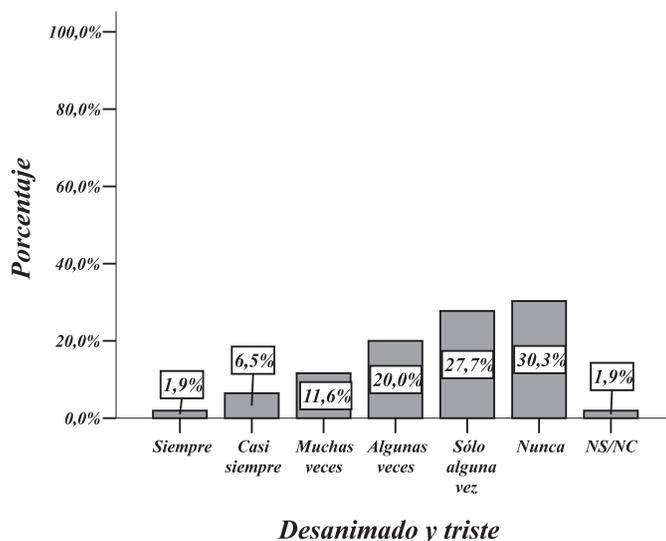
27. Mucha energía en el último mes



Gráfica 94. Representación gráfica de la variable Mucha energía

La GRÁFICA 94 sobre la pregunta sobre la sensación de tener mucha energía muestra porcentajes no muy altos para cada respuesta. No obstante, los pacientes que normalmente no se hallaban con mucha energía eran más numerosos (63,3%) que los que experimentaban con frecuencia esa sensación.

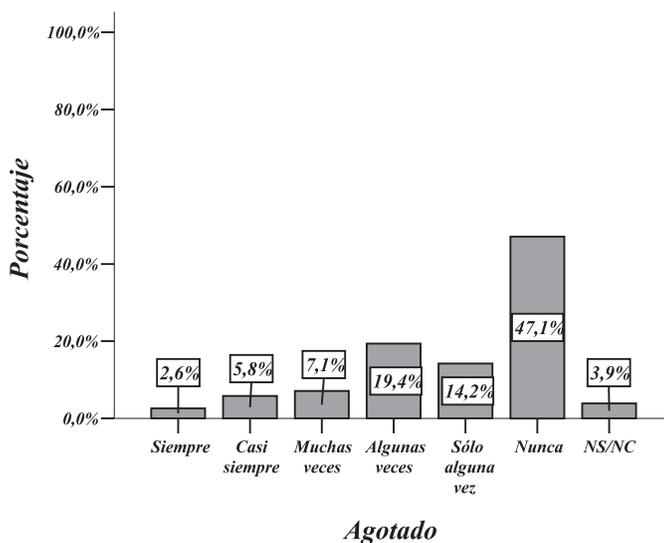
28. Desanimado y triste en el último mes



Gráfica 95. Representación gráfica de la variable *Desanimado y triste*

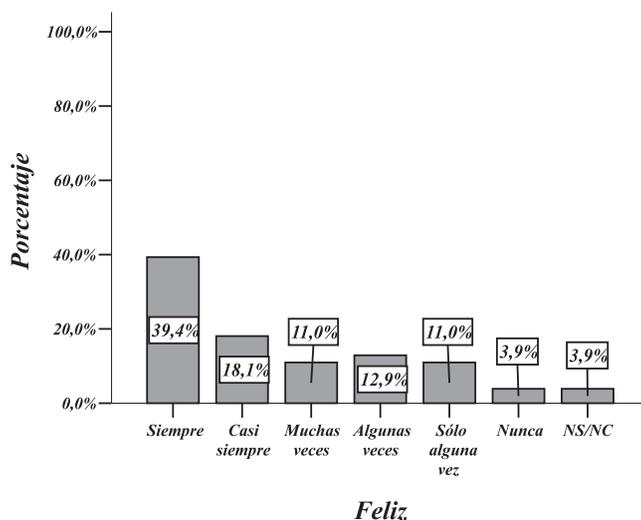
En el caso de la sensación de desanimado y tristeza, y tal como se puede observar en la GRÁFICA 95, gran parte de las respuestas se sitúan en el polo negativo. De esta forma, los pacientes que rara vez o nunca experimentaban este estado (78%) superaban a los que alegaban que era un estado frecuente para ellos.

29. Agotado en el último mes

**Gráfica 96.** Representación gráfica de la variable *Agotado*

En la representación gráfica sobre la sensación de estar agotado destaca el alto porcentaje de pacientes que afirmó nunca sentirse agotado (47,1%), GRÁFICA 96. Los pacientes que rara vez experimentaban este estado llegan al 80,7%.

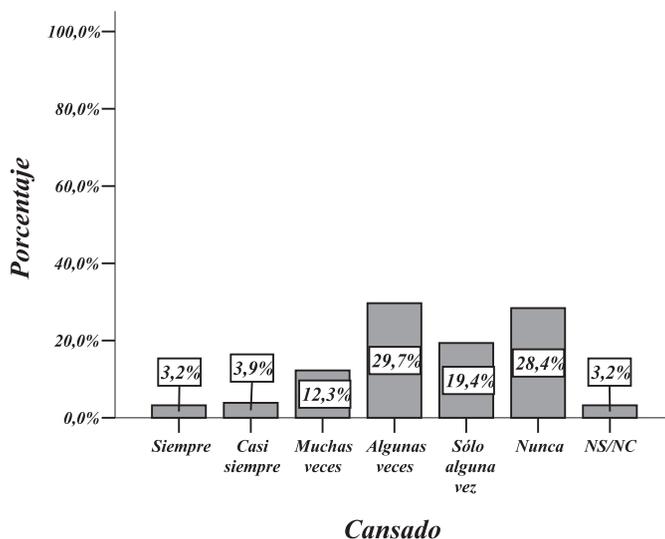
30. Feliz en el último mes



Gráfica 97. Representación gráfica de la variable Feliz

La felicidad es experimentada con frecuencia por el 68,5% de los pacientes, en cambio, es destacable que un 3,9% afirmara que, en el último mes, nunca se había sentido feliz y que un 23,9% únicamente se haya sentido así en contadas ocasiones, tal y como vemos en la GRÁFICA 97.

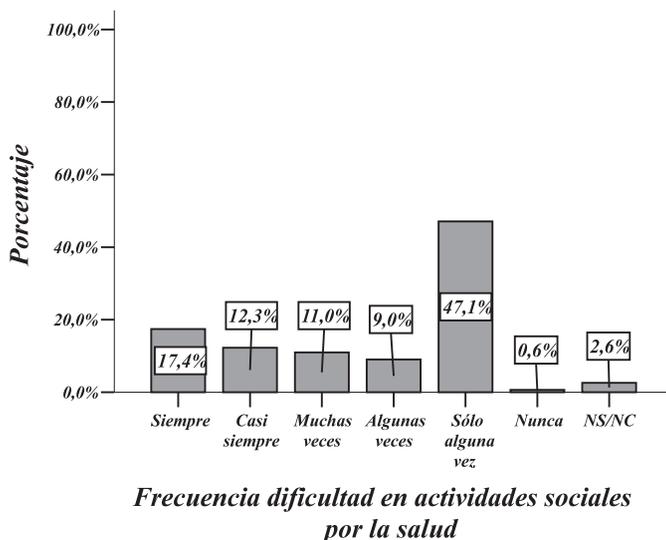
31. Cansado en el último mes



Gráfica 98. Representación gráfica de la variable Cansado

Se representa gráficamente los resultados de la encuesta a la pregunta sobre la sensación de estar cansado, GRÁFICA 98. Así, los pacientes que rara vez habían experimentado este estado en el último mes suponen el 77,5% de las respuestas frente aquellos que se sienten cansados con cierta frecuencia (19,4%).

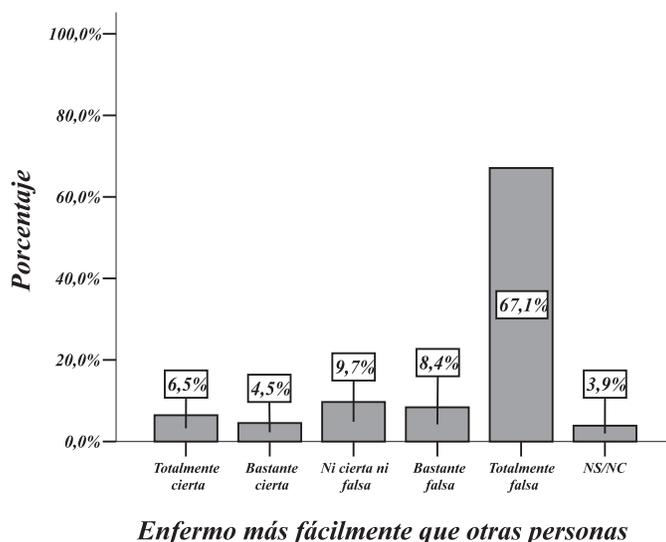
32. Dificultad en actividades sociales por salud en el último mes



Gráfica 99. Representación gráfica de la variable Dificultad en actividades sociales por salud

La GRÁFICA 99 muestra los resultados de la encuesta a la pregunta sobre la dificultad en actividades sociales por la salud. Destaca el porcentaje de pacientes que solo alguna vez ha tenido dificultades de esta tipo (47,1%). Por otra parte, los pacientes que raramente encontraban tales dificultades eran algo más numerosos (56,7%) que los que experimentaban con más frecuencia estas dificultades (40,7%).

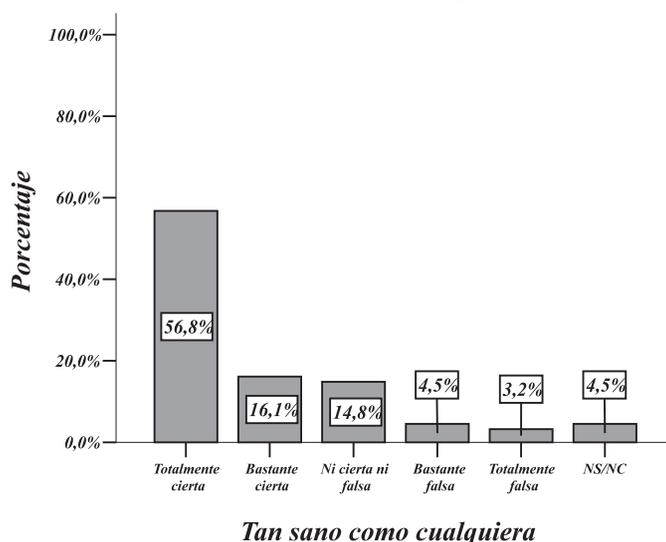
33. Percepción de salud: enfermo más fácilmente que otras personas



Gráfica 100. Representación gráfica de la variable *Enfermo más fácilmente que otras personas*

En cuanto a la propensión a enfermar en el último mes, GRÁFICA 100, la mayoría de los pacientes no cree que enfermarán con más facilidad que el resto de personas (85,2%).

34. Percepción de salud: tan sano como cualquiera

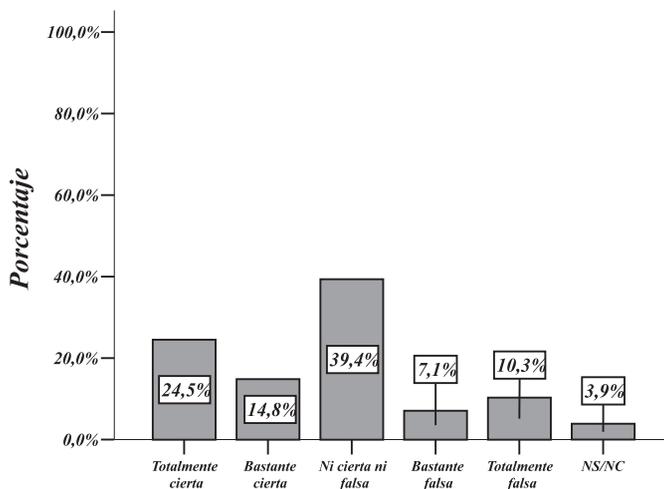


Gráfica 101. Representación gráfica de la variable *Tan sano como cualquiera*

Consecuentemente con las respuestas anteriores, la tendencia es a responder positivamente a la pregunta sobre la salud, así se refleja en la GRÁFICA 101. La

mayoría de los pacientes (72,9%) creía que su salud era similar a la de otras personas en el último mes, como se muestra en la gráfica.

35. Percepción de salud: creo que mi salud va empeorar

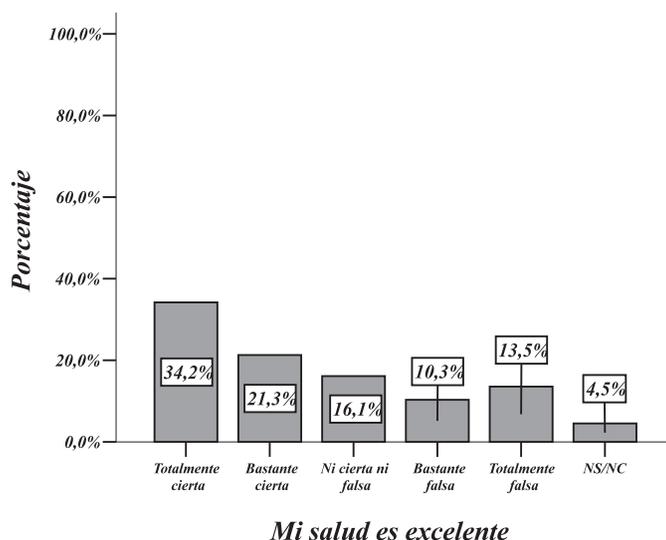


Creo que mi salud va a empeorar

Gráfica 102. Representación gráfica de la variable *Creo que mi salud va empeorar*

En cuanto a la previsión de salud, un porcentaje considerable dijo no tener idea sobre cómo sería su salud (39,4%) mientras que un 39,3% fue más pesimista y consideró que empeoraría. Así los pacientes que pensaban que la salud no iba a empeorar eran una minoría, tal y como se refleja en la GRÁFICA 102.

36. Percepción de salud: mi salud es excelente

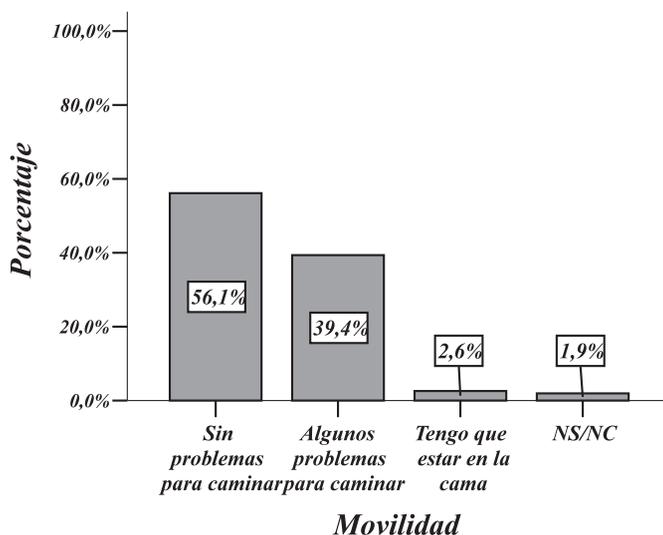


Gráfica 103. Representación gráfica de la variable *Mi salud es excelente*

La GRÁFICA 103 muestra los resultados de la encuesta a la pregunta sobre el estado de salud. La mayoría de pacientes (55,5%) estaban de acuerdo con que su salud era excelente si bien un 23,8% la consideraron falsa en algún grado.

Cuestionario de salud Euroqol-5d (EQ-ED)

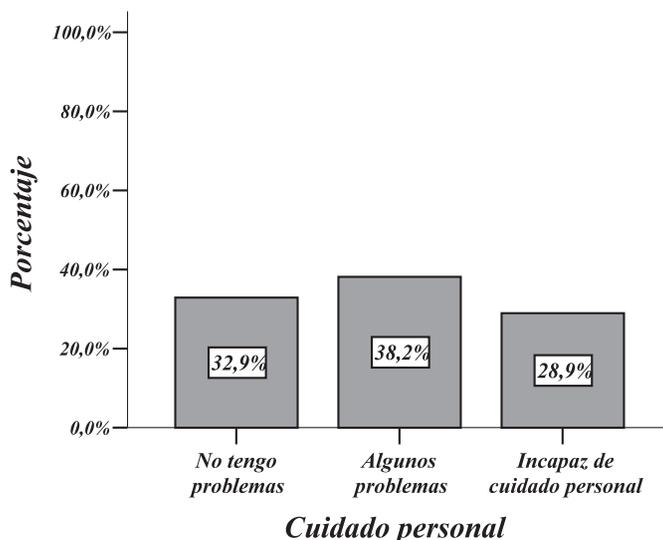
1. Movilidad



Gráfica 104. Representación gráfica de la variable *Movilidad*

En cuanto a las respuestas sobre movilidad. Como muestra la GRÁFICA 104, la gran mayoría de pacientes (95,5%) mostraban poca o ninguna dificultad para caminar.

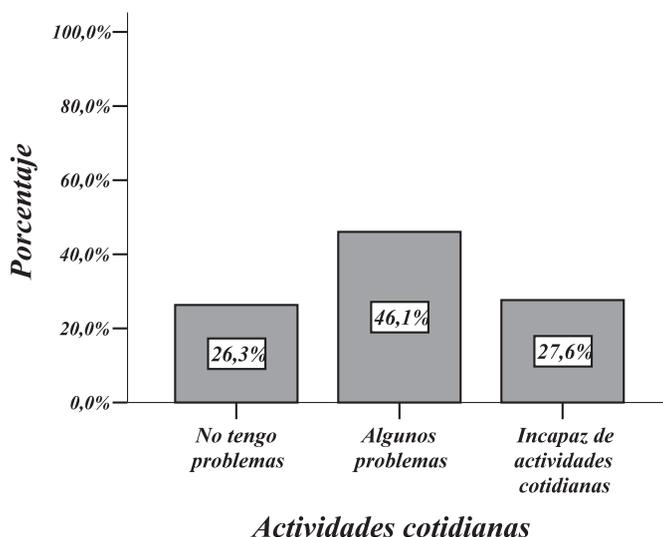
2. Cuidado personal



Gráfica 105. Representación gráfica de la variable *Cuidado personal*

En la pregunta respecto al cuidado personal, según la GRÁFICA 105, el porcentaje de pacientes agrupados en cada categoría en las tres categorías fue muy similar, en torno al 30%. En general, los pacientes no tiene problemas (o solo algunos) para realizar estas tareas, tal y como muestra la gráfica.

3. Actividades cotidianas

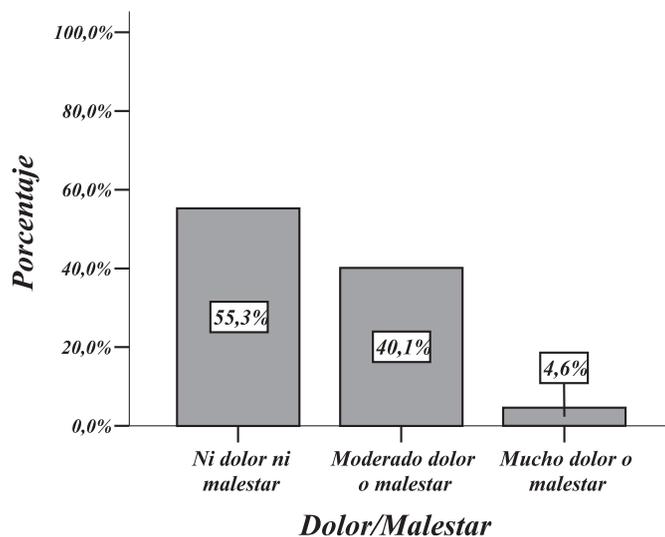


Gráfica 106. Representación gráfica de la variable *Actividades cotidianas*

Se muestran en la GRÁFICA 106 los resultados de la encuesta con respecto al apartado sobre actividades cotidianas. Casi la mitad de los pacientes (46,1%) mostraba

algunos problemas en sus actividades cotidianas mientras que cerca de un tercio (26,3%) afirmó no tener problemas para llevar a cabo estas tareas.

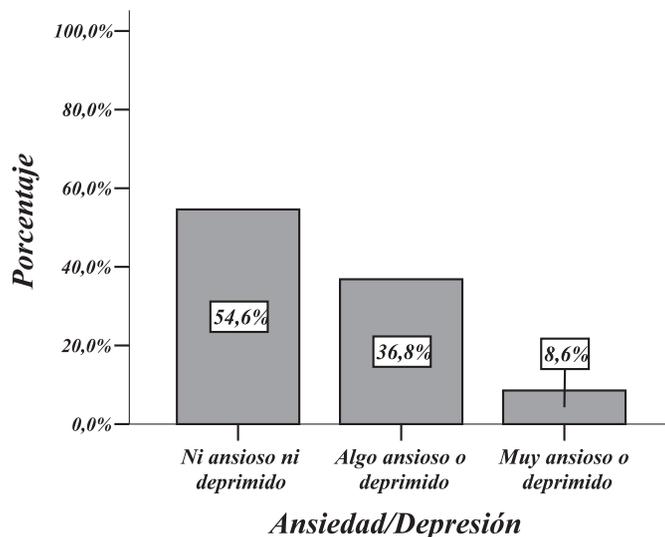
4. Dolor/Malestar



Gráfica 107. Representación gráfica de la variable Dolor/Malestar

Si bien más de la mitad de los pacientes (55,3%) dijo no tener dolor o malestar, un número muy similar (40,1%) reconoció tener dolor o malestar moderado y sólo un 5 % mostró mucho dolor o malestar, según muestra la GRÁFICA 107.

5. Ansiedad/Depresión

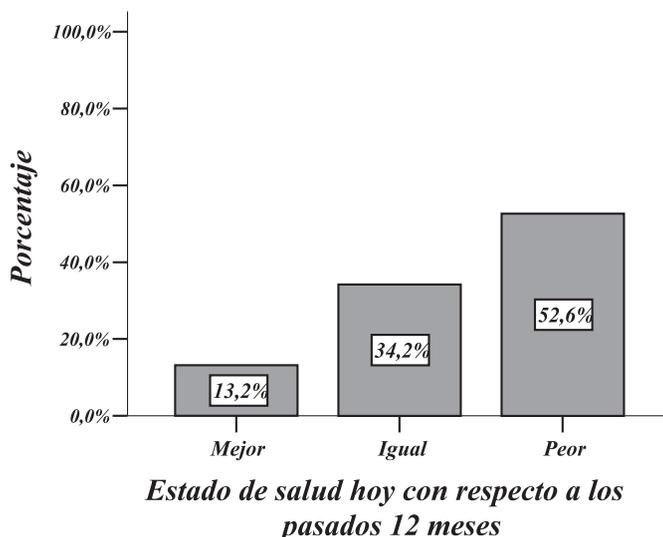


Gráfica 108. Representación gráfica de la variable Ansiedad/Depresión

En cuanto a las respuestas a la pregunta sobre ansiedad/depresión, la GRÁFICA 108 muestra que algo más de la mitad de los pacientes (54,6%) no se hallaba ansioso o

deprimido aunque un 36,8% dijo sentirse así, aunque en algún grado. Un 8,6% se hallaba muy ansioso o deprimido.

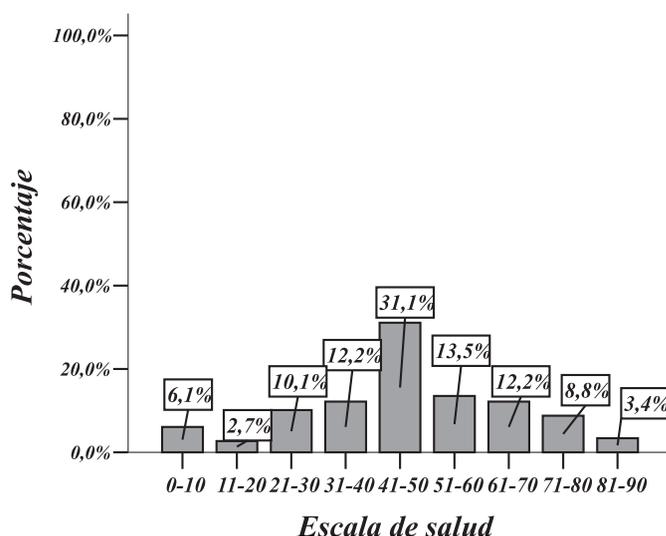
6. Estado de salud en los últimos 12 meses



Gráfica 109. Representación gráfica de la variable Estado de salud en los últimos 12 meses

Se muestran en la GRÁFICA 109 las respuestas respecto a la percepción del estado de salud. Así, la mitad de los pacientes (52,6%) manifestaba hallarse peor que 12 meses antes y sólo un 13,2% dijo encontrarse mejor de salud que en el último año.

7. Estado de salud HOY



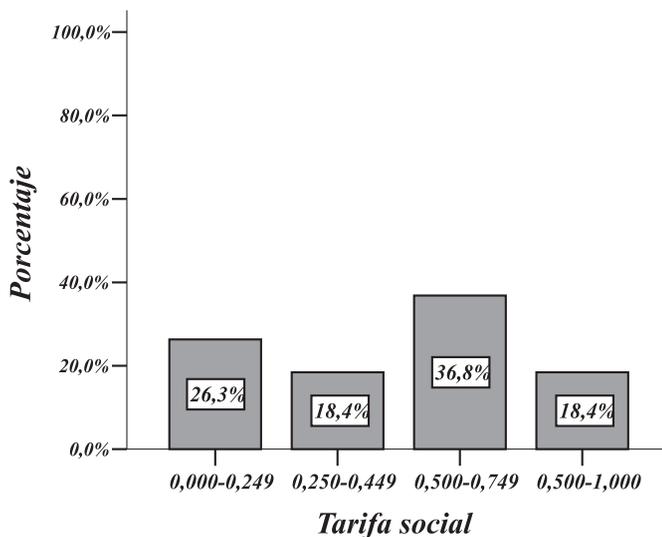
Gráfica 110. Representación gráfica de la variable Escala de salud HOY

En cuanto a la escala de percepción de salud HOY (100 = el mejor estado de salud imaginable; 0 = el peor estado de salud imaginable) se aprecia en la GRÁFICA 110 una

tendencia al punto medio (un 31,1% sitúa su salud entre 41 y 50) mientras que pocas personas tienden a evaluar muy bien su salud (un 3,4% la situó entre 81 y 90 y nadie presentó una puntuación mayor de 90) o muy mal (un 6,1% evaluó su salud entre 0 y 10).

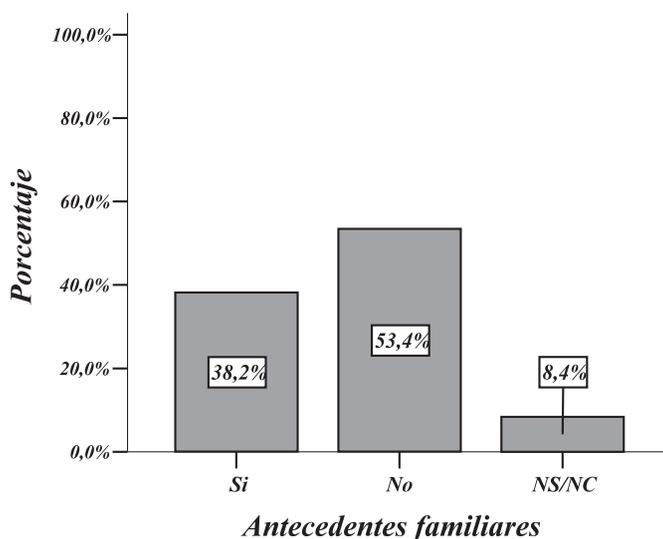
8. Tarifa social

A partir de los ítems de movilidad, cuidado personal, actividad cotidiana, ansiedad y malestar se calcula la tarifa social, su rango va de 0 a 1.

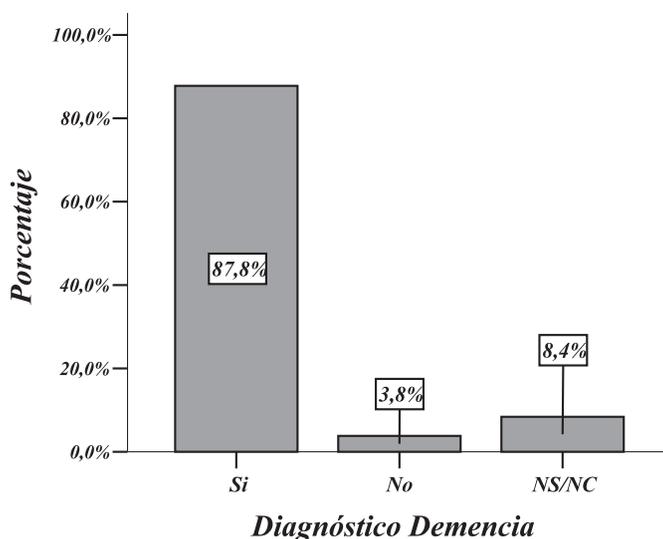


Gráfica 111. Tarifa social

Así, en cuanto a la tarifa de los pacientes, tal como puede observarse en la GRÁFICA 111, se aprecia que gran parte de ellos presentan valores situados en el tercer cuarto de la distribución (36,8%) mientras que los porcentajes más bajos corresponden al segundo y al último (18,4%). Un 26,3% de los pacientes presenta una tarifa social que no supera el 0,25 de tarifa social.

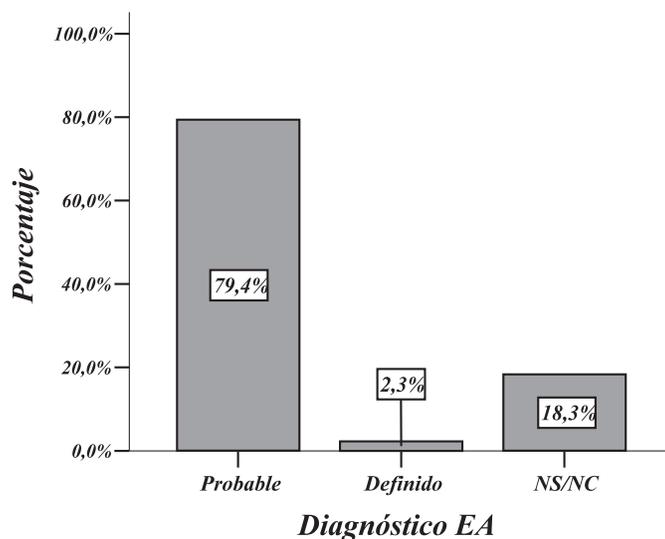
*Cuestionario enfermedad de Alzheimer***2a. Antecedentes familiares de enfermedades neurodegenerativas***Gráfica 112. Representación gráfica de la variable Antecedentes familiares*

Se muestran en la GRÁFICA 112 los resultados sobre antecedentes familiares. La mayoría de pacientes (53,4%) declaró no tener antecedentes familiares de enfermedad, es destacable que un 38,2% dijera que algún familiar había sufrido esta enfermedad.

2b. Diagnóstico de demencia según DSM-IV*Gráfica 113. Representación gráfica de la variable Diagnóstico de demencia*

Se muestran en la GRÁFICA 113 los resultados del diagnóstico de demencia. La enfermedad de la mayoría de pacientes (87,8%), según los criterios del DSM-IV, había sido diagnosticada como demencia.

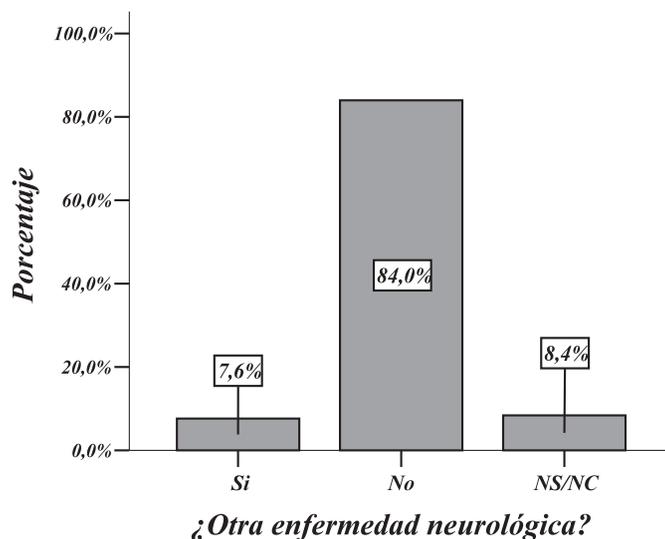
2c. Diagnóstico EA según NINCDS-ADRDA



Gráfica 114. Representación gráfica de la variable Diagnóstico EA

Igualmente, la mayor parte de los pacientes tenían un diagnóstico de EA (79,4%) como probable, si bien únicamente un 2,3% de los pacientes fue diagnosticado de EA de forma definitiva, como refleja la GRÁFICA 114.

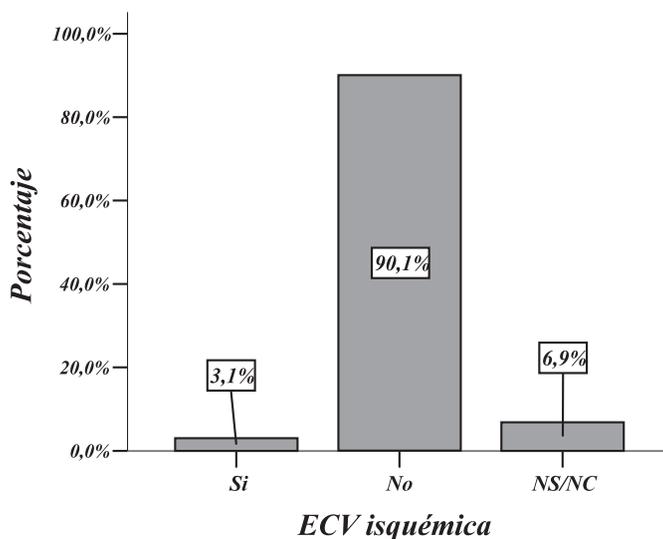
2d. ¿Otra enfermedad neurológica?



Gráfica 115. Representación gráfica de la variable ¿Otra enfermedad neurológica?

Además, un 7,6% presentaba otra enfermedad neurológica frente a un 84% que no sufría de otra enfermedad neurológica, como queda representado en la GRÁFICA 115.

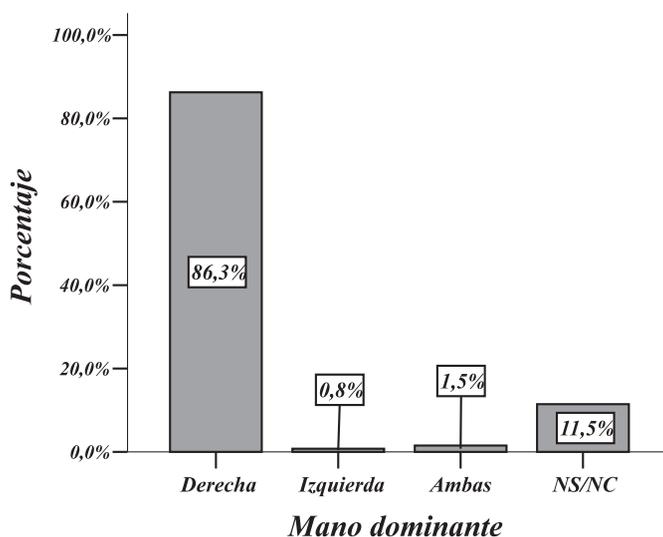
3a. ECV isquémica



Gráfica 116. Representación gráfica de la variable ECV isquémica

Se muestran en la GRÁFICA 116 los porcentajes de respuesta a la pregunta sobre ECV isquémica. Así, la mayoría de pacientes (90,1%) no mostraban este tipo de dolencia en comparación con un 3,1% que sí sufría de ECV isquémica, como muestra la gráfica.

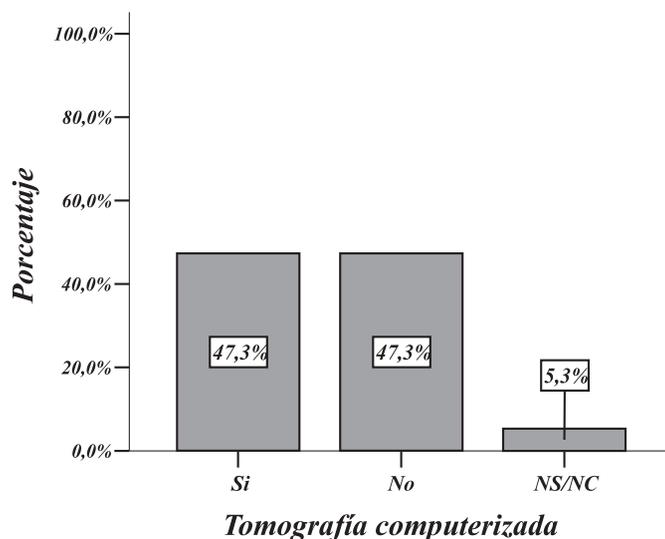
3b. Mano dominante



Gráfica 117. Representación gráfica de la variable Mano dominante

La derecha es la mano dominante en la mayor parte de los pacientes (86,3%), además, destaca el hecho de que el 1,5% afirmara que es ambidiestro, tal y como se observa en la GRÁFICA 117.

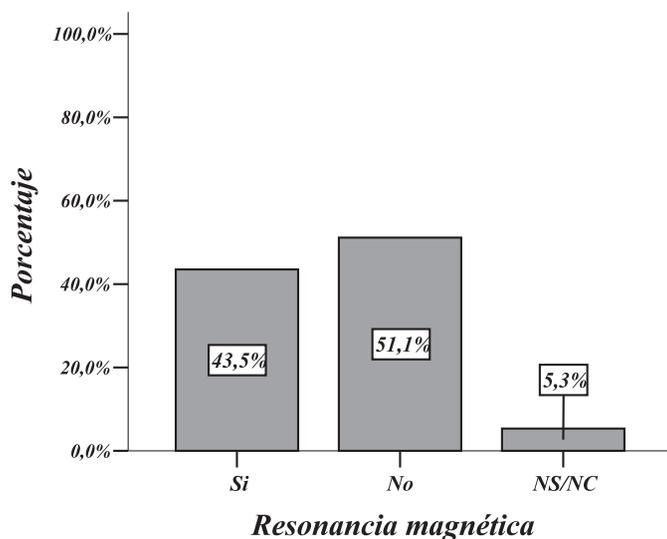
4a. Tomografía computerizada



Gráfica 118. Representación gráfica de la variable Tomografía computerizada

Según la GRÁFICA 118, en referencia a la tomografía computerizada, el número de pacientes de esta prueba radiológica fue el mismo que al que no se le aplicó (47,3%).

4b. Resonancia magnética

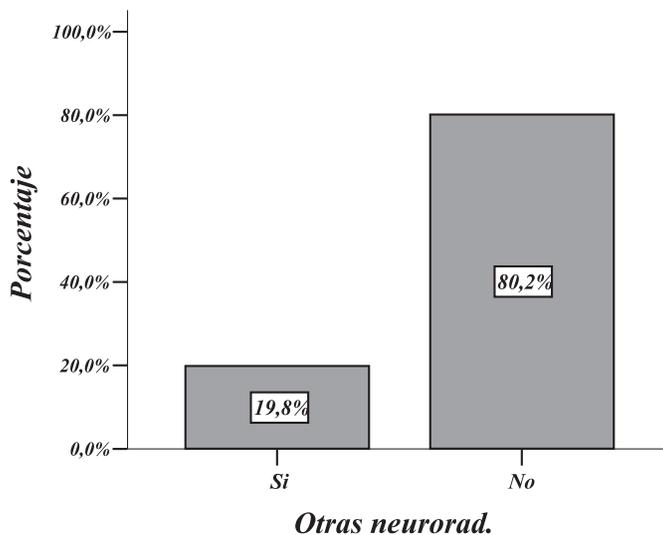


Gráfica 119. Representación gráfica de la variable Resonancia magnética

De forma parecida a la tomografía sucede con la resonancia magnética. Así, un número muy parecido de pacientes recibió (43,5%) o dejó de recibir esa prueba (51,1%), tal y como muestra la GRÁFICA 119.



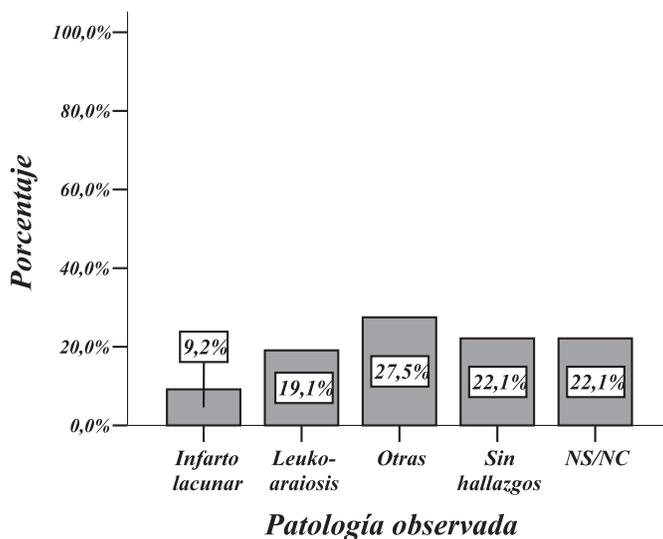
4c. Otras neuro-radiológicas



Gráfica 120. Representación gráfica de la variable Otras neuro-radiológicas

En cuanto a otras pruebas neuro-radiológicas, se hace evidente por la GRÁFICA 120 que a pocos pacientes se les administra (19,8%) frente a, 80,2% que no recibió estas pruebas.

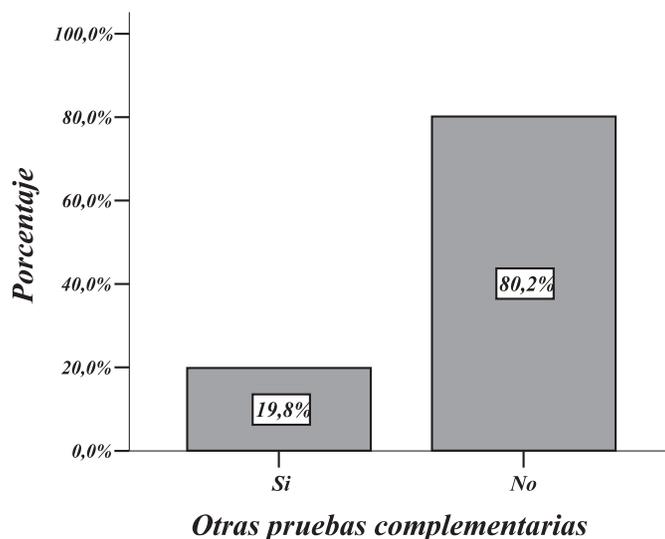
4d. Patología observada



Gráfica 121. Representación gráfica de la variable Patología observada

Se muestran en la GRÁFICA 121 los resultados de la variable “patología observada”. La patología más frecuente fue la leukoaraiosis (19,1%) seguida de la infarto lacunar (9,2%). No obstante, un 22,1% no presentaba ninguna y en un 27,5% la patología era de diversos tipos.

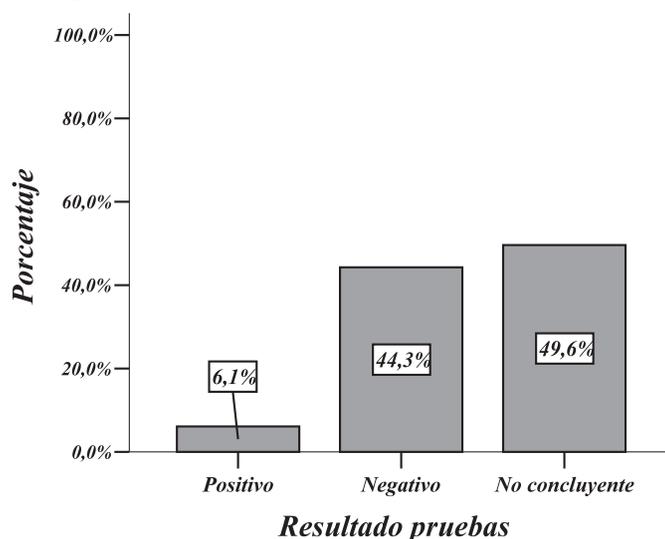
4e. Otras pruebas complementarias



Gráfica 122. Representación gráfica de la variable Otras pruebas complementarias

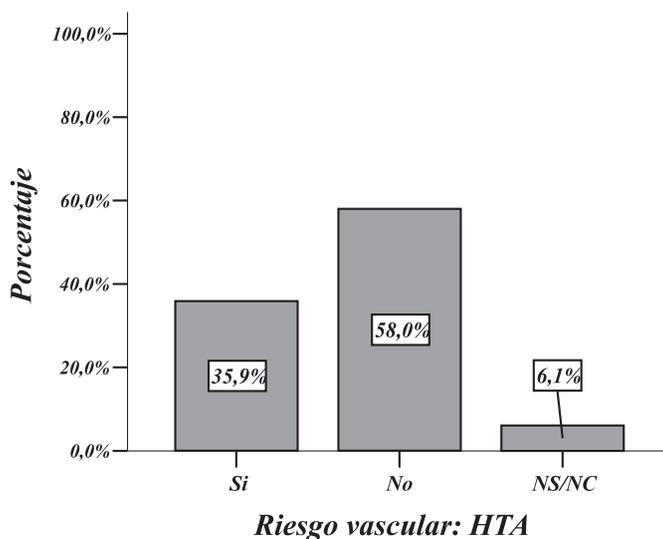
Las respuestas a la pregunta sobre otras pruebas complementarias, muestra en la GRÁFICA 122 que la mayoría de pacientes (80,2%) no recibió estas pruebas, frente a un 19,8% que sí las pasó.

4e1. Resultado pruebas



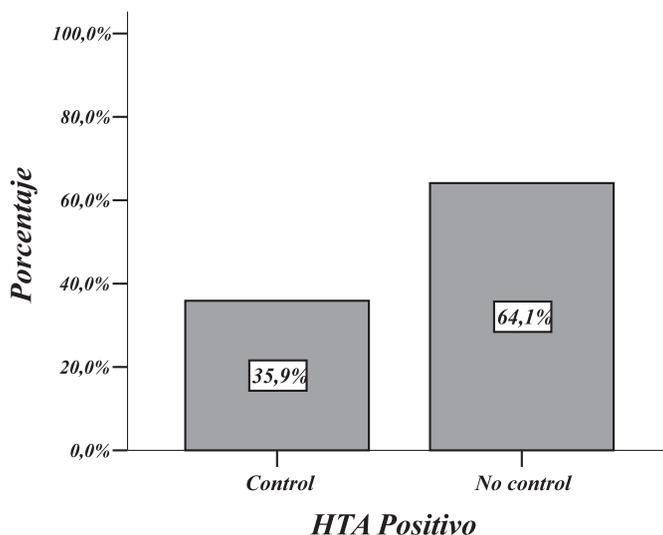
Gráfica 123. Representación gráfica de la variable Resultado pruebas

En cuanto al resultado de las pruebas complementarias, un pequeño porcentaje (6,1%) dio positivo en estas pruebas mientras que el resto de resultados fue negativo (44,3%) o no concluyente (49,6%), tal como se muestra en la GRÁFICA 123.

4f. Riesgo vascular: HTA

Gráfica 124. Representación gráfica de la variable Riesgo vascular: HTA

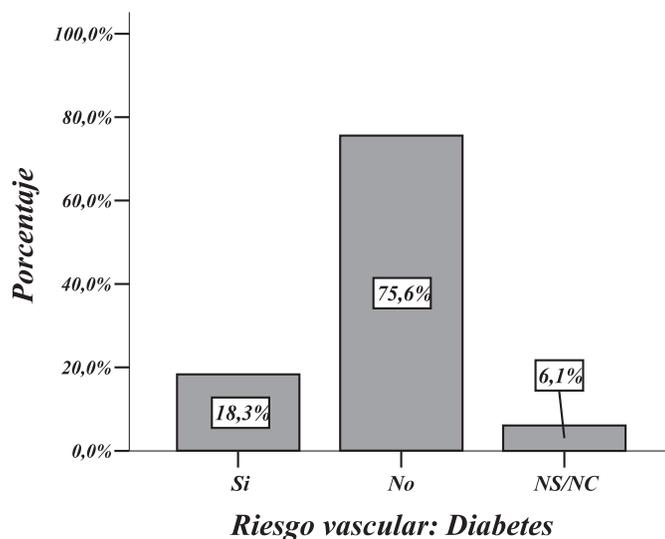
Cerca de dos tercios de los pacientes (58%) respondió “no” a la pregunta sobre riesgo vascular (HTA), como se muestra en la GRÁFICA 124, mientras que un 35,9% respondió de forma afirmativa.

4f1. HTA Positivo

Gráfica 125. Representación gráfica de la variable HTA Positivo

En cuanto al control que llevan aquellos pacientes con HTA, se muestra en la GRÁFICA 125, que la mayoría de ellos (64,1%) no llevaba control alguno de su enfermedad, mientras que un 35,9% afirmó estar siguiendo seguimiento.

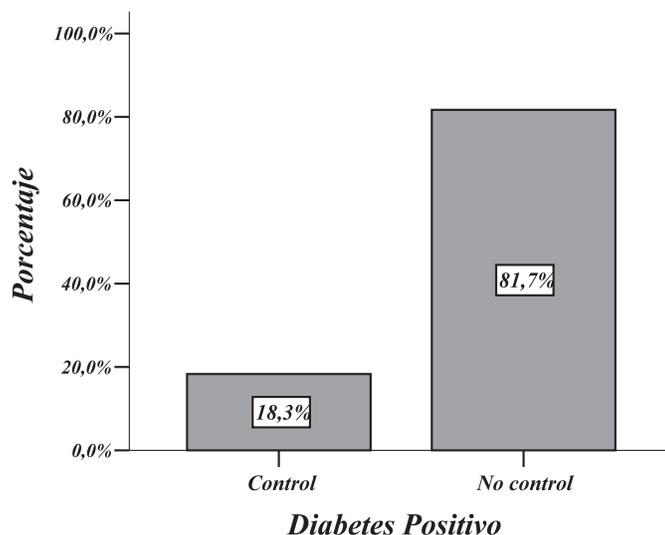
4g. Riesgo vascular: diabetes



Gráfica 126. Representación gráfica de la variable Riesgo vascular: diabetes

Referente al otro tipo de riesgo vascular, el de la diabetes, el 75,6% de los pacientes no se encontraba en dicha situación mientras que un 18,3% presentaba esta enfermedad, como queda representado en la GRÁFICA 126.

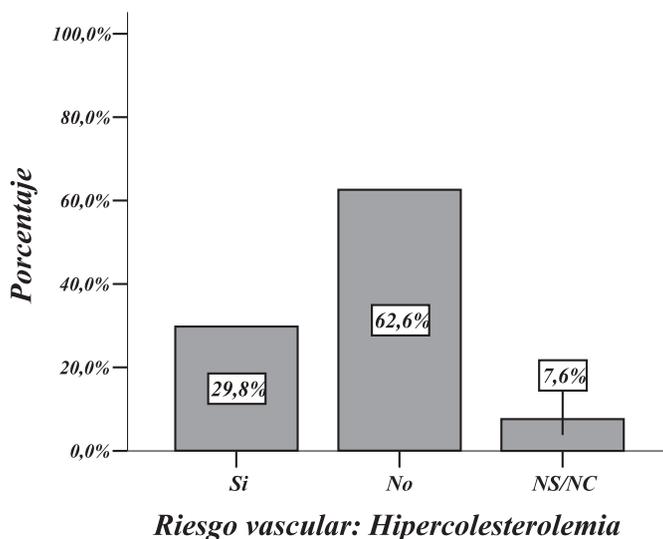
4g1. Diabetes positivo



Gráfica 127. Representación gráfica de la variable Diabetes positivo

El 81,7% de los que se encontraban en una situación de riesgo vascular por diabetes no llevaba un control de su enfermedad, frente a un 18,3% que sí tomaba medidas respecto a dicha situación, como queda representado en la GRÁFICA 127.

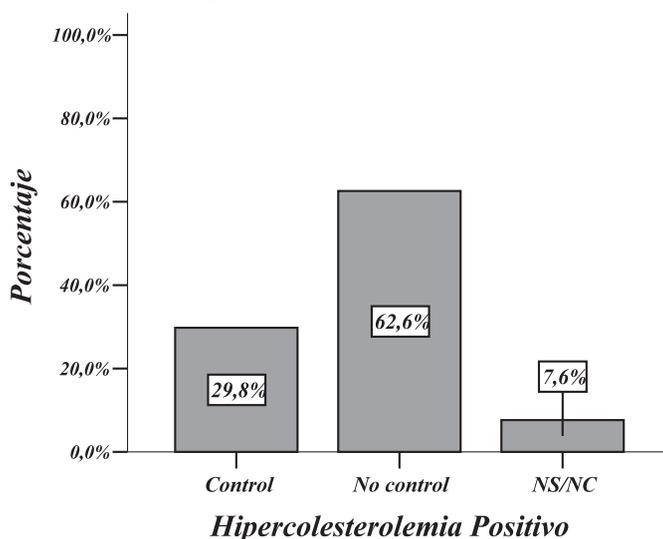
4h. Riesgo vascular: Hipercolesterolemia



Gráfica 128. Representación gráfica de la variable Riesgo vascular: Hipercolesterolemia

Otra de las causas de riesgo, la hipercolesterolemia estaba presente en el 29,8% de los pacientes mientras que 62,6% no padecía de ésta enfermedad, como se representa en la GRÁFICA 128.

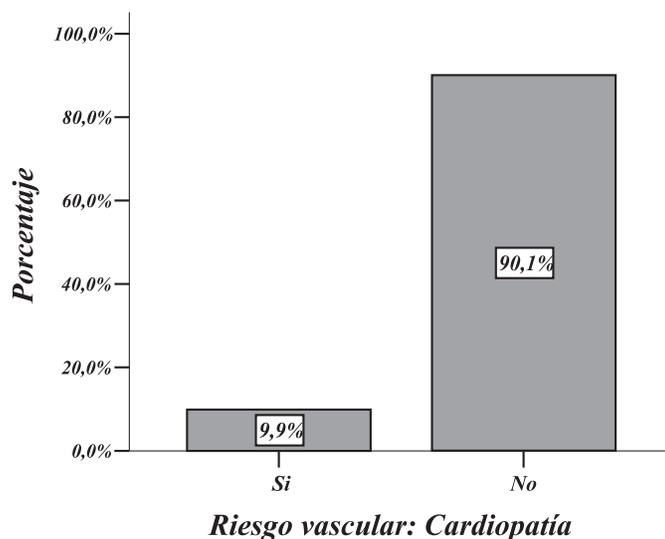
4h1. Hipercolesterolemia positivo



Gráfica 129. Representación gráfica de la variable Hipercolesterolemia positivo

Se muestran en la GRÁFICA 129 los resultados de respecto al control de los pacientes que presentan hipercolesterolemia. Algo más de dos tercios de los pacientes con hipercolesterolemia (62,6%) no controlaban su enfermedad, frente a un 29,8% que sí lo hacía.

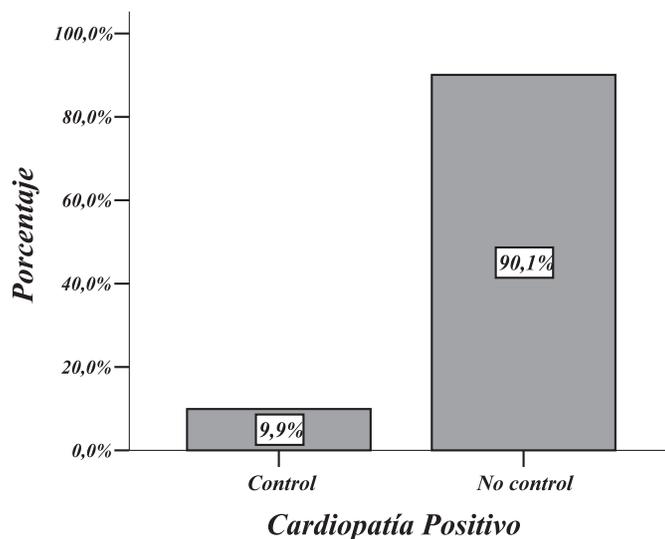
4i. Riesgo vascular: Cardiopatía



Gráfica 130. Representación gráfica de la variable Riesgo vascular: Cardiopatía

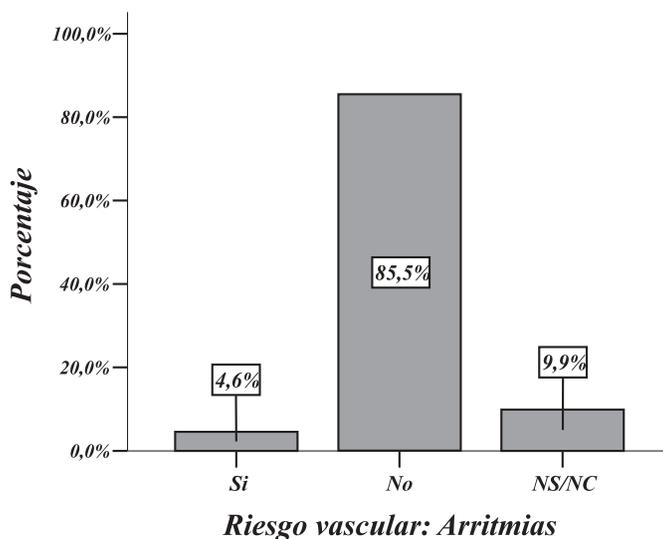
En cuanto al riesgo por cardiopatía, la práctica totalidad de los pacientes (90,1%) no padecían ésta enfermedad, y únicamente un 9,9% sí sufrían de esta alteración, como se ha representado en la GRÁFICA 130.

4i1. Cardiopatía positivo



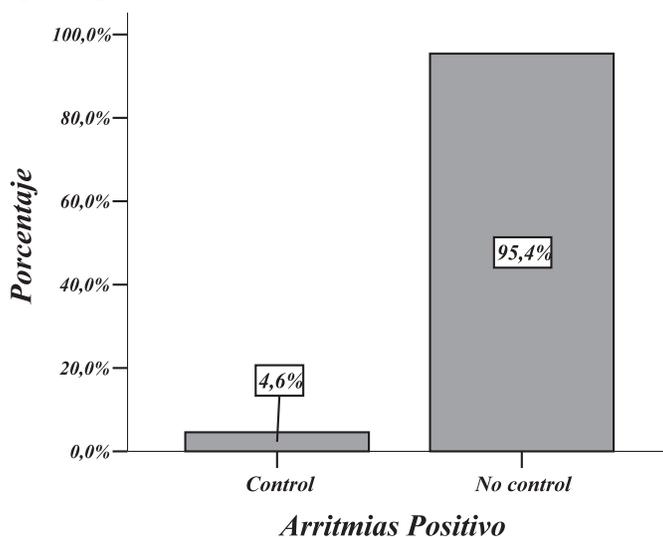
Gráfica 131. Representación gráfica de la variable Cardiopatía positivo

Igualmente, la gran mayoría de los pacientes con cardiopatía (90,1%) no tomaban medidas de control respecto a su enfermedad, en comparación con el 9,9% que sí llevaba un control, tal y como muestra la GRÁFICA 131.

4j. Riesgo vascular: Arritmia

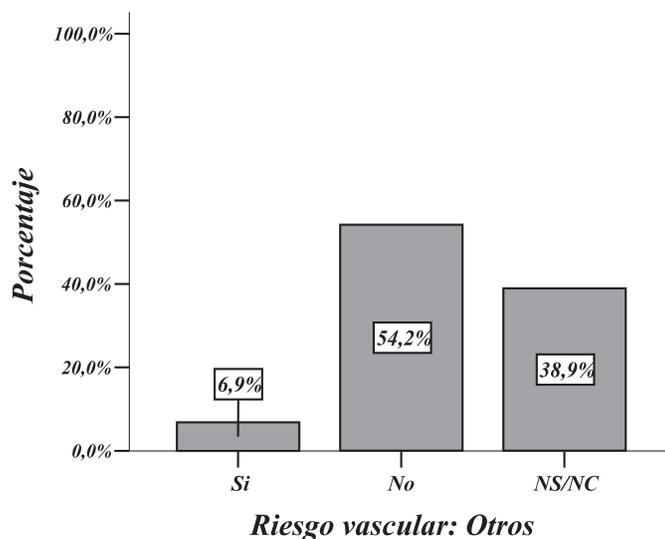
Gráfica 132. Representación gráfica de la variable Riesgo vascular: Arritmias

Si bien un 4,6% de los pacientes padecía de arritmias, un considerable porcentaje (85,5%) no sufría de estas alteraciones, como queda reflejado en la GRÁFICA 132.

4j1. Cardiopatía positivo

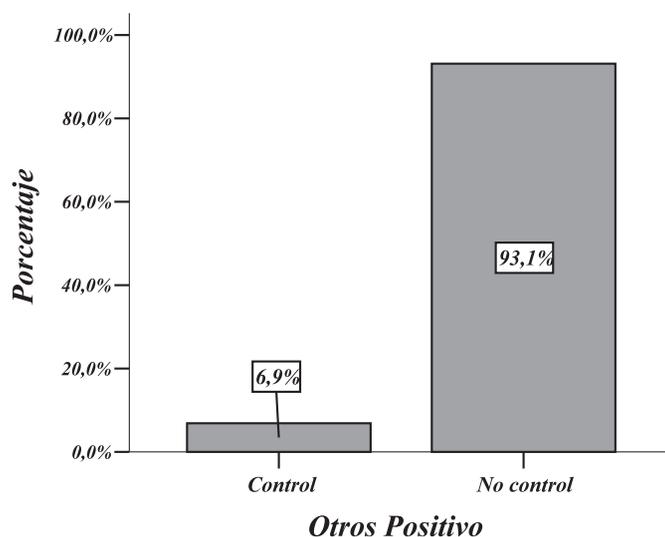
Gráfica 133. Representación gráfica de la variable Cardiopatía positivo

Un 95,4% de los pacientes con arritmias no seguía ninguna medida de control de su enfermedad, si bien un 4,6% controlaba su enfermedad, como se refleja en la GRÁFICA 133.

4k. Riesgo vascular: Otros

Gráfica 134. Representación gráfica de la variable Riesgo vascular: Otros

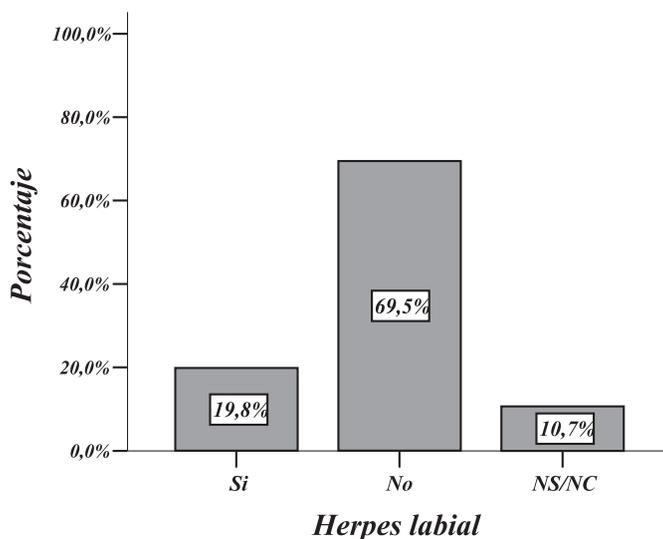
Finalmente, dentro del apartado de otros factores, y tal como observarse en la GRÁFICA 134, únicamente un 6,9% afirmó estar en una situación de riesgo vascular frente a un 54,2% que lo negó. No obstante, es destacable que un 38,9% no expresa opinión alguna.

4k1. Otros positivo

Gráfica 135. Representación gráfica de la variable Otros positivo

De aquellos que presentan algún riesgo vascular debido a causas no especificadas, solo un 6,9% afirmó llevar un control del riesgo vascular mientras que un 93,1% no llevaba ningún tipo de control, como se representa en la GRÁFICA 135.

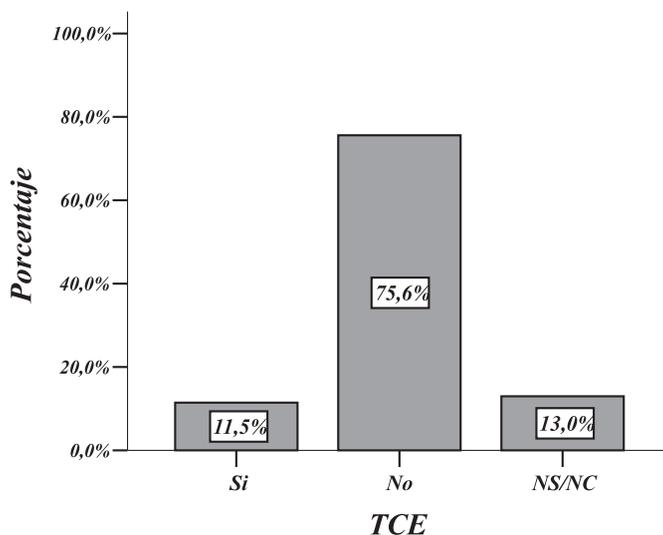
4l. Herpes labial



Gráfica 136. Representación gráfica de la variable Herpes labial

Se muestran en la GRÁFICA 136, los resultados de la variable “Herpes labial”. Cerca de un 70% no mostraba esta manifestación, no obstante, un 19,8% respondió de forma positiva a la pregunta, como refleja dicha gráfica.

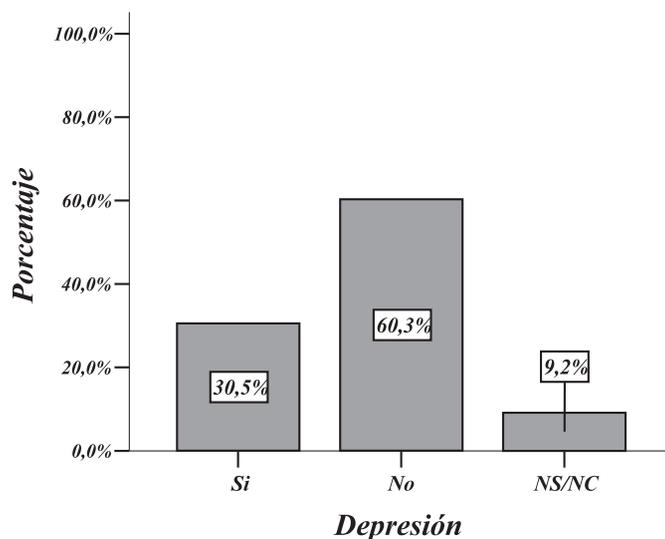
4m. TCE



Gráfica 137. Representación gráfica de la variable TCE

En cuanto al TCE, el 75,6% respondió negativamente a esta cuestión mientras que un 11,5% sufría de este problema. Además, un 13,0% no contestó a esta pregunta, como se muestra en la GRÁFICA 137.

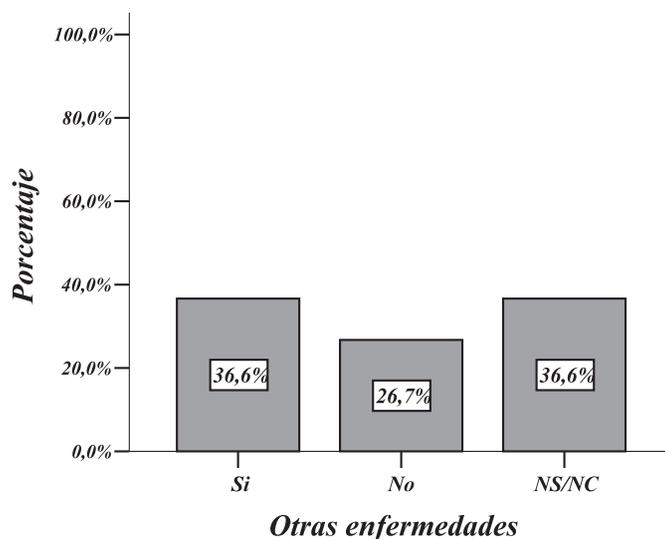
4n. Depresión



Gráfica 138. Representación gráfica de la variable Depresión

En la GRÁFICA 138 se observa como la depresión aparece en un tercio de los pacientes, si bien dos tercios respondieron de forma negativa a la pregunta.

4ñ. Otras enfermedades



Gráfica 139. Representación gráfica de la variable Otras enfermedades

En cuanto a otras posibles enfermedades, porcentajes no muy diferentes de pacientes mostraban otras enfermedades (36,6%) o se hallaban sanos (26,7%) o bien no respondieron a la pregunta (36,6%) como se observa en la GRÁFICA 139.

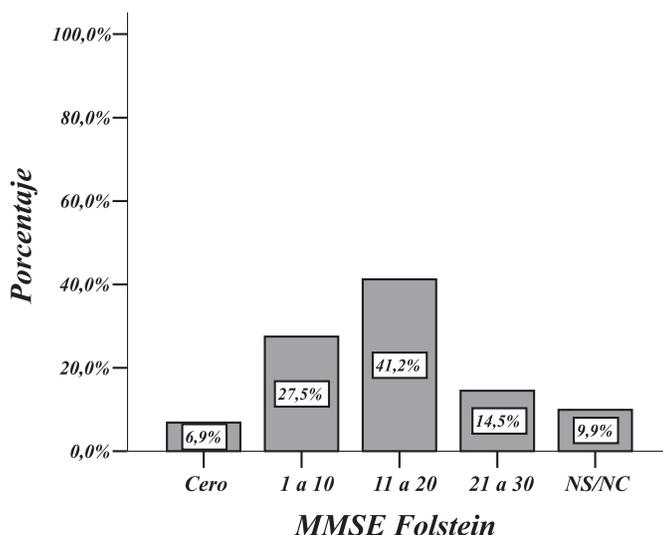
5. Peso, altura e IMC

A partir de los datos de peso y altura se calculó el índice de masa corporal (ver apartado del cuestionario general del donante).

6. Exploración neuropsicológica

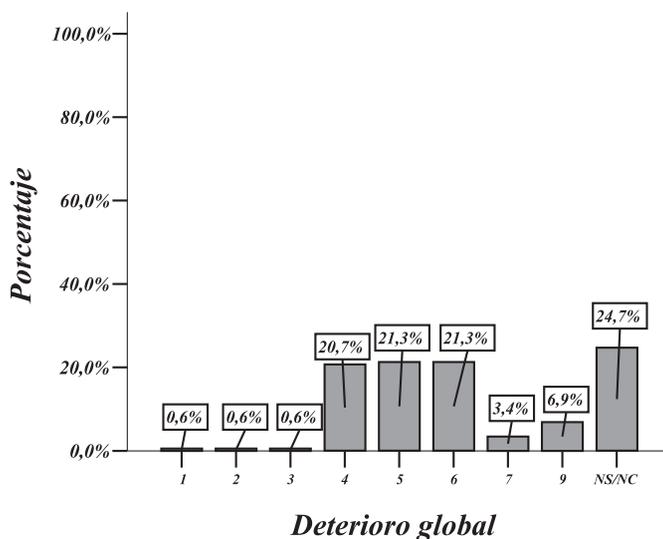
La exploración neuropsicológica consiste en la aplicación de cuatro pruebas que evalúan la capacidad cognitiva de los pacientes: el MMSE Folstein (30), el GDS, la escala Hachinski y el test de fluencia verbal. A continuación se presentan los descriptores de cada uno de ellos.

6a. MMSE Folstein (30)



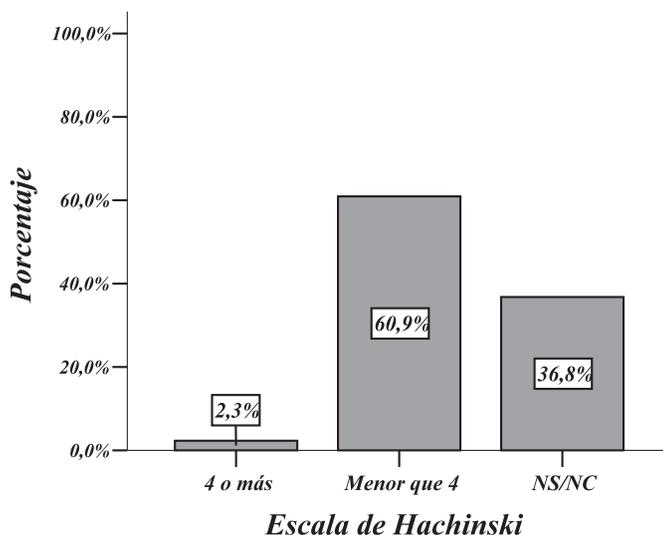
Gráfica 140. Representación gráfica de la variable Minimental de Folstein

Una vez agrupados los valores obtenidos, GRÁFICA 140, se aprecia claramente que los valores más repetidos se encuentran entre 11 y 20 (41,2%), seguidos del intervalo de [1,10] con un porcentaje de 27,5%. Destaca, además, el 6,9% del valor cero, como se aprecia en la gráfica. Por último, añadir que el 85,5% de los pacientes que indicaron una puntuación presentaba una puntuación menor o igual a 23 y solo un 4,6% superior o igual a 24.

6a. GDS

Gráfica 141. Representación gráfica de la variable Deterioro global

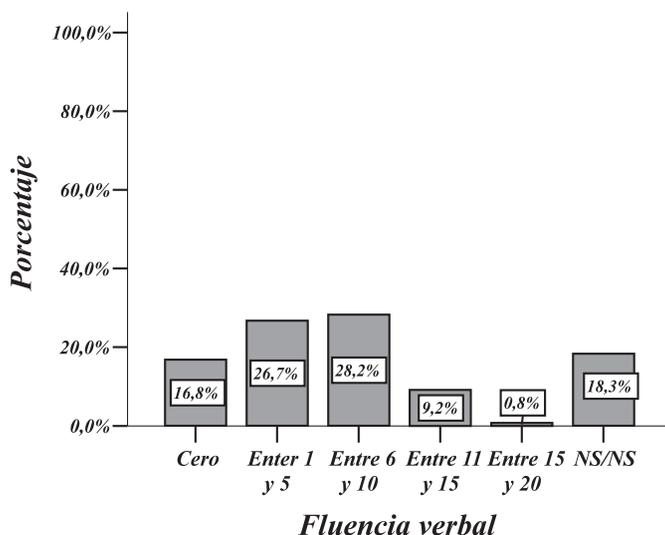
Algo más de tres quintas partes de los pacientes obtuvo una puntuación situada entre 4 y 6, como se representa en la GRÁFICA 141. Otro porcentaje destacable es el 24,7% de la categoría de respuesta NS/NC.

6b. Escala de Hachinski

Gráfica 142. Representación gráfica de la escala de Hachinski

Una vez categorizada las respuestas (criterio habitual, mayor/menor que cuatro), la GRÁFICA 142 muestra claramente como más de la mitad de los pacientes (60,9%) obtuvo una puntuación menor que cuatro y únicamente un 2,3% alcanzó una puntuación similar o mayor que cuatro. Es relevante el 36,8% de la categoría de respuesta NS/NC.

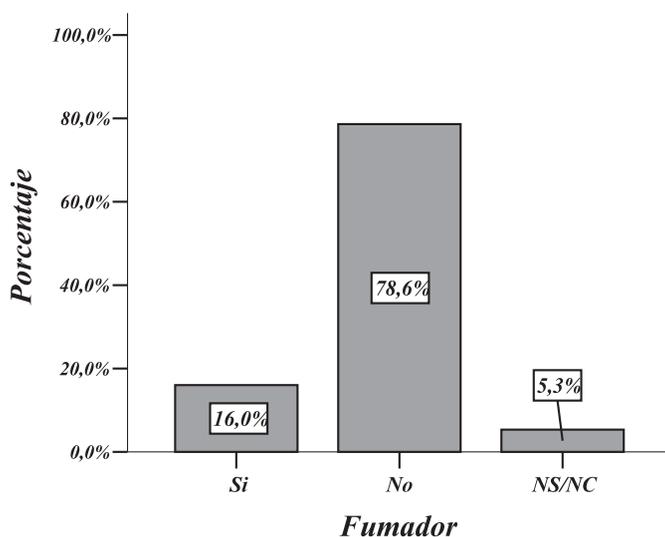
6c. Test de fluencia verbal



Gráfica 143. Representación gráfica del test de fluencia verbal

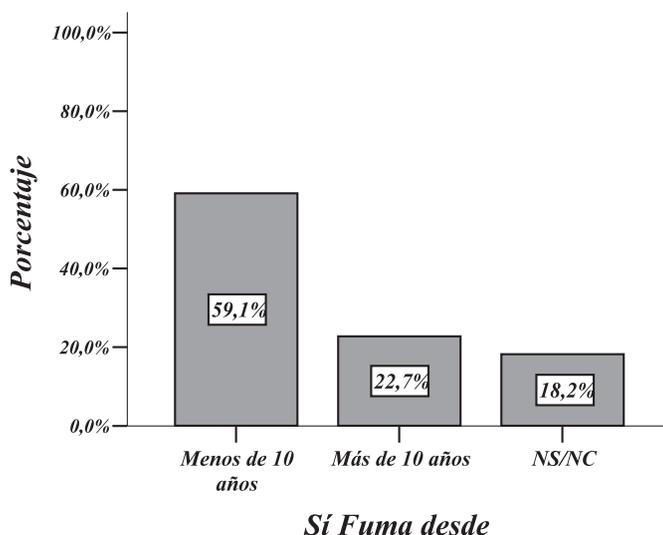
En cuanto al test de fluencia verbal, GRÁFICA 143, un porcentaje considerable de los pacientes puntuó cero (16,8%) mientras que algo más de la cuarta parte puntuó entre 1 y 5 y casi un tercio llegó a una puntuación de entre 6 y 10. De nuevo, es destacable que un 18,3% de los pacientes no respondiera a la pregunta.

7a. Fumador



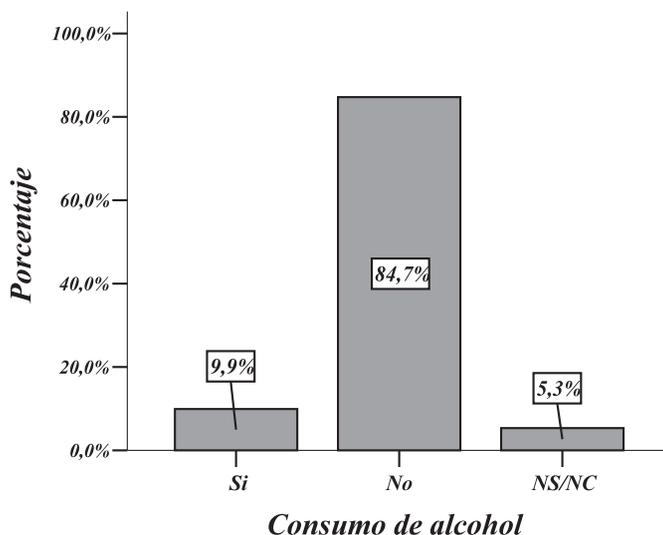
Gráfica 144. Representación gráfica de la variable Fumador

Interrogados sobre si eran fumadores, la GRÁFICA 144 muestra que gran parte de los pacientes (78,6%) declaró no ser fumador mientras que un 16,0% afirmó serlo.

7a1. Sí fuma desde...

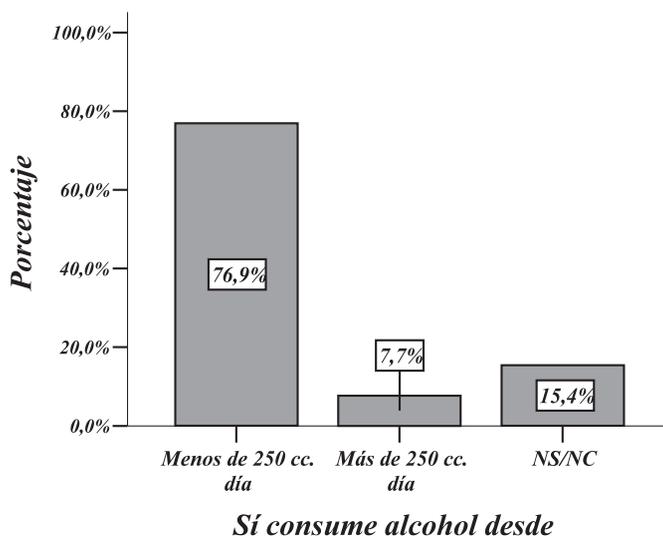
Gráfica 145. Representación gráfica de la variable *Sí fuma desde..*

De aquellos pacientes que eran fumadores, puede observarse en la GRÁFICA 145 como cerca de dos tercios de ellos (59,1%) lo era desde hacía menos de 10 años mientras que un 22,7% fumabas desde más de dos décadas antes.

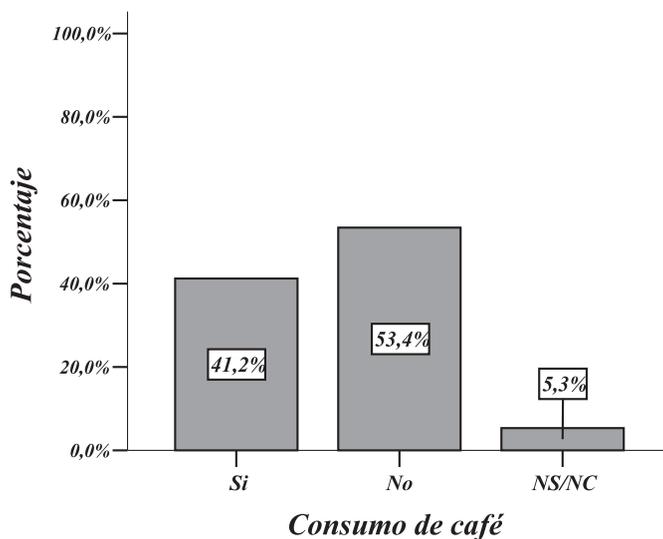
7b. Consumo de alcohol

Gráfica 146. Representación gráfica de la variable *Consumo de alcohol*

El consumo de alcohol no era frecuente entre los pacientes, un 84% afirmó no consumirlo mientras que un 9,9% dijo beber alcohol, como se representa en la GRÁFICA 146.

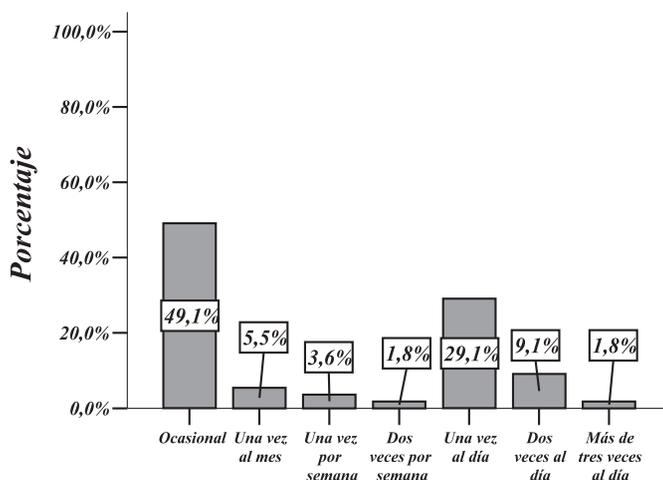
7b1. Sí consume alcohol cuánto...**Gráfica 147.** Representación gráfica de la variable *Sí consume alcohol desde...*

En cuanto a la cantidad de alcohol, GRÁFICA 147, gran parte de los bebedores (76,9%) consumían menos de 250 cc./día. La categoría más de 250 cc. únicamente representaba el 7,7% de los pacientes.

7c. Consumo de café**Gráfica 148.** Representación gráfica de la variable *Consumo de café*

En cuanto al café, algo más de la mitad de los pacientes no lo consumía mientras que un 41,2% sí tomaba café, como queda representado en la GRÁFICA 148.

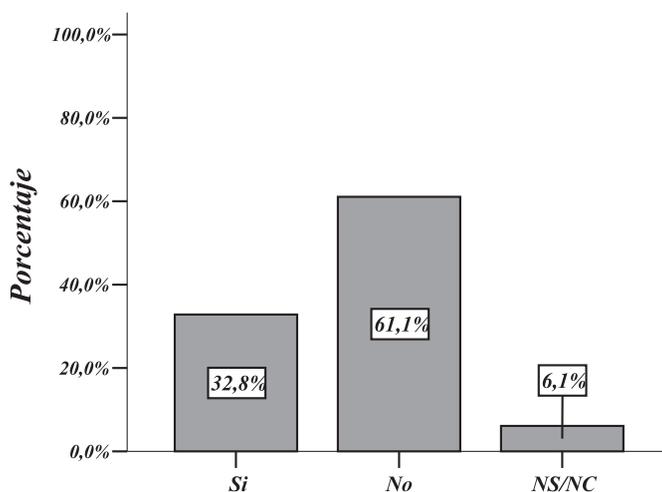
7c1. Frecuencia sí consume café

*Frecuencia sí consume café*

Gráfica 149. Representación gráfica de la variable Frecuencia sí consume café

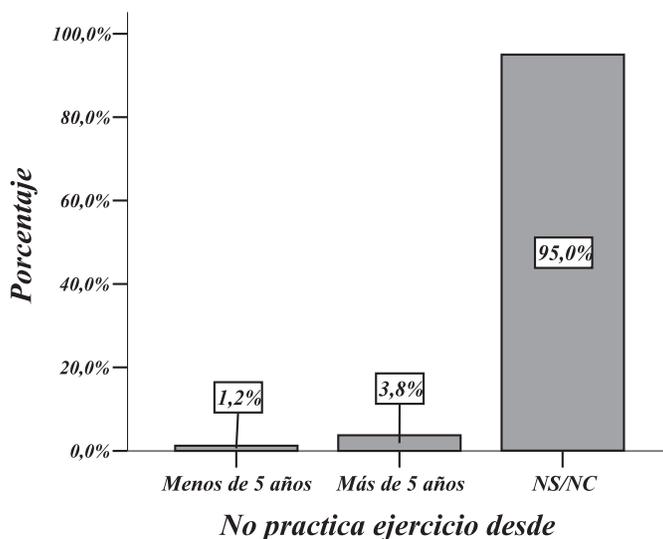
La frecuencia de consumo de café más frecuente era la ocasional (49,1%), como observamos en la GRÁFICA 149, un 29,1% de los pacientes tomaba café una vez al día y un 9,1% lo ingería dos veces al día. No obstante, un 1,8% lo bebía más de tres veces al día.

7d. ¿Ejercicio físico?

*¿Ejercicio físico?*

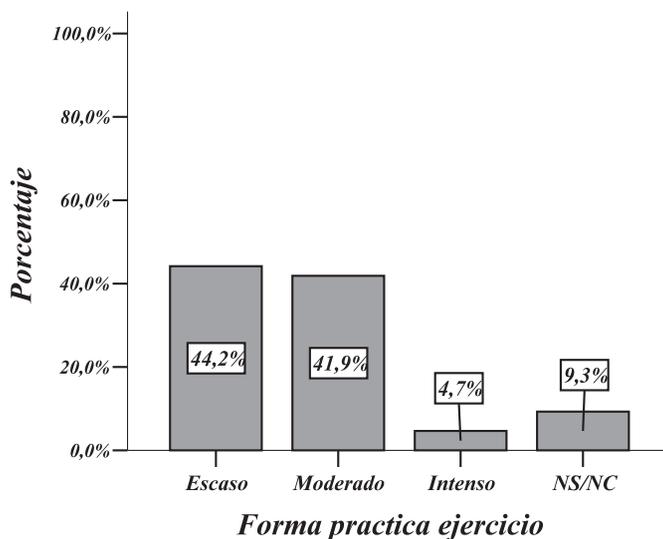
Gráfica 150. Representación gráfica de la variable ¿Ejercicio físico?

En cuanto al ejercicio físico, dos tercios de los pacientes no realizaba ningún tipo de ejercicio físico (61%), doblando al número de pacientes que sí realizaba algún tipo de actividad física (32,8%), tal y como muestra la GRÁFICA 150.

7d1. No practica ejercicio desde...

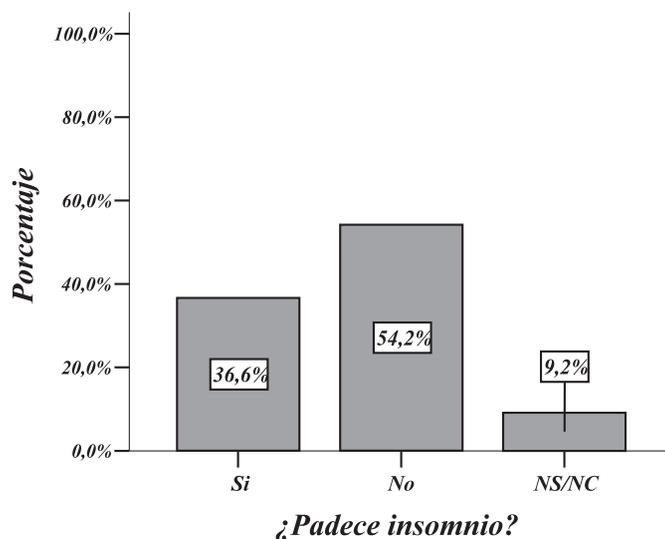
Gráfica 151. Representación gráfica de la variable *No practica ejercicio desde*

En cuanto al número de años transcurridos desde que no se practica ejercicio, GRÁFICA 151, la respuesta de los pacientes era poco concluyente: un 95,0% de ellos no expresa ninguna opinión al respecto.

7d2. Forma practica ejercicio

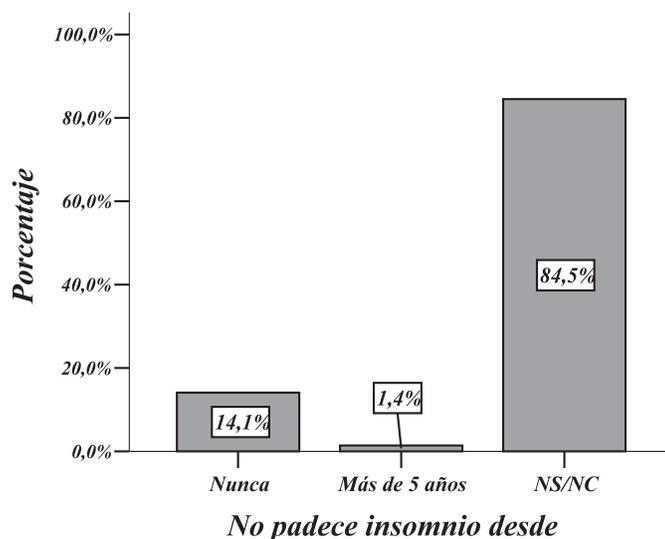
Gráfica 152. Representación gráfica de la variable *Forma practica ejercicio*

De los pacientes que practican ejercicio, el porcentaje de los que realizaba escaso ejercicio físico (44,2%) era similar al de los que realizaban ejercicio moderado (41,9%). Pocos (4,7%) realizaban un ejercicio intenso, como muestra la GRÁFICA 152.

7e. ¿Padece insomnio?

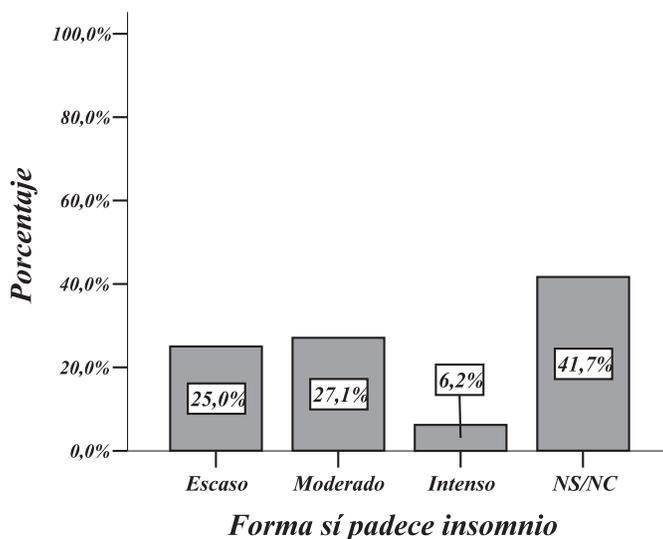
Gráfica 153. Representación gráfica de la variable *¿Padece insomnio?*

Un 36,6% de los pacientes tenía problemas de insomnio mientras que un 54,2% declaró no padecer de insomnio, como se aprecia en la GRÁFICA 153.

7e1. No padece insomnio desde....

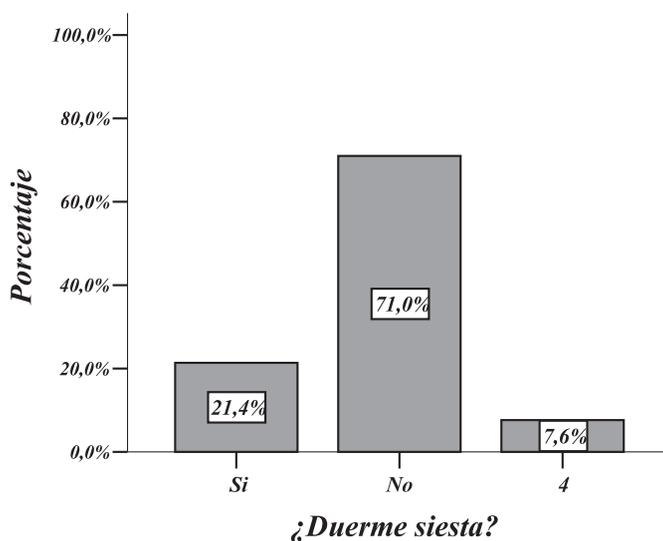
Gráfica 154. Representación gráfica de la variable *No padece insomnio desde*

En cuanto al tiempo transcurrido desde que no se padece insomnio, las respuestas de los pacientes son poco concluyentes, pues un 84,5% no ha opinado o respondido a la pregunta, tal como muestra la GRÁFICA 154.

7e2. Forma si padece insomnio

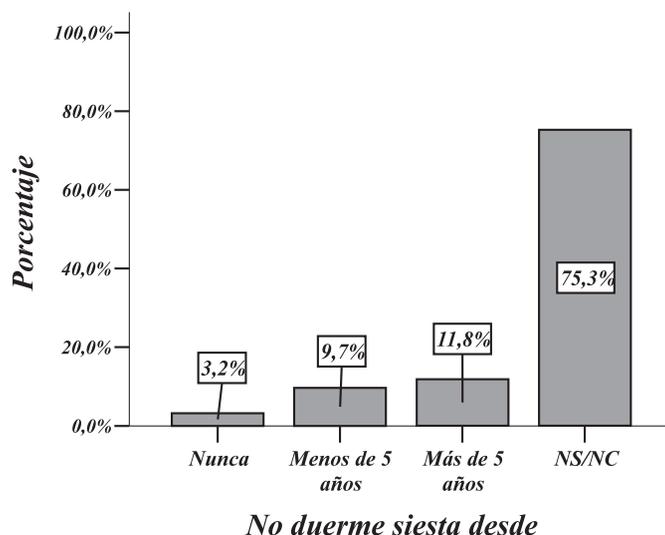
Gráfica 155. Representación gráfica de la variable *Forma si padece insomnio*

Se muestran en la GRÁFICA 155, los resultados de la variable “forma si padece insomnio”. El porcentaje de pacientes con insomnio escaso era similar al de pacientes con insomnio moderado (25,0% y 27,1%, respectivamente). Pocos pacientes (6,2%) padecían insomnio intenso.

7f. ¿Duerme siesta?

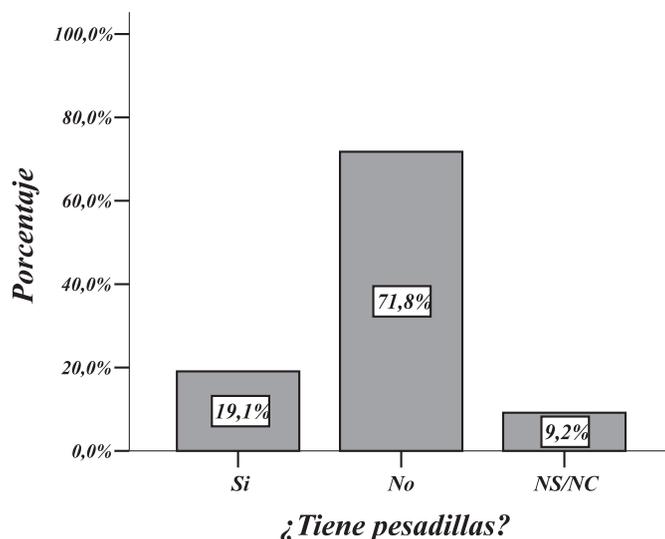
Gráfica 156. Representación gráfica de la variable *¿Duerme siesta?*

Un elevado porcentaje de pacientes (71,0) no dormía la siesta, en cambio un 21,4% si dormía vespertinamente, tal y como se representa pictóricamente en la GRÁFICA 156.

7f1. No duerme siesta desde....

Gráfica 157. Representación gráfica de la variable No duerme siesta desde...

Las respuestas de los pacientes era poco concluyentes, como se observa en la GRÁFICA 157, respecto a desde cuando no dormían la siesta (un 75,3% no se pronunció) mientras que un 3,2% dijo no dormirla nunca, un 9,7% afirmó no dormir siesta desde hacía menos de 5 años y un 11,8% llevaba sin dormir siesta desde hacía más de cinco años.

8. ¿Tiene pesadillas?

Gráfica 158. Representación gráfica de la variable ¿Tiene pesadillas?

En cuanto a si tenían pesadillas, GRÁFICA 158, casi tres cuartas partes de los pacientes (71,8%) declaraba no tener pesadillas, frente a casi una quinta parte (19,1%) que afirmó tener este tipo de evento al dormir.

Análisis de instrumentos: respuestas según sexo y edad

Se presentan a continuación los análisis realizados respecto a la relación tanto del sexo con de la edad con las respuestas en cada uno de los instrumentos utilizados en la investigación.

Cuestionario general del donante BNADN-NEP

Respecto a la actividad cardiaca

El ritmo cardiaco de los 39 pacientes para los que consta este dato osciló entre 54 y 98 pulsaciones, con una media \pm d.s. de $75,73. \pm 10,76$. La presión arterial sistólica de los 39 pacientes para los que consta este dato osciló entre 103 y 189 mmHg con una media \pm d.s. de $135,69 \pm 19,04$. La presión arterial diastólica de los 39 pacientes para los que consta este dato osciló entre 49 y 95 mmHg con una media \pm d.s. de $74,85 \pm 12,35$. No hubo mediciones del hematocrito o la hemoglobina.

La TABLA 17 detalla los valores medios (\pm error estándar) de las variables “ritmo cardiaco”, “presión arterial sistólica” y “presión arterial diastólica” en los pacientes, separados según su sexo.

Tabla 17. Valores medios de actividad cardiaca en hombres y mujeres y prueba t

	Hombres	Mujeres	T de Student	g.l.	p
Ritmo cardiaco	79,20 \pm 5,07	75,11 \pm 2,03	0,778	31	0,442
Presión arterial sistólica	133,33 \pm 7,03	136,12 \pm 3,40	-0,326	37	0,746
Presión arterial diastólica	77,00 \pm 5,59	74,45 \pm 2,13	0,459	37	0,649

Los hombres presentaban valores más altos que las mujeres, pero las diferencias entre sexos, obtenidas tras la aplicación de la prueba t de Student para dos muestras independientes, no eran significativas. Para el conjunto de pacientes la correlación entre la actividad cardiaca y su edad, era muy pequeña y no significativa (TABLA 18).

Tabla 18. Coeficientes de correlación Tau b de Kendall entre las variables de actividad cardiaca, y la edad, talla y peso

	Ritmo cardiaco	Presión arterial sistólica	Presión arterial diastólica
Edad	0,045, gl = 33, p = 0,720	0,009, gl = 39, p = 0,980	-0,085, gl = 39, p = 0,464

Respecto a la tensión sanguínea

La tensión sistólica de los 70 pacientes para los que consta este dato osciló entre 91 y 189 mmHg. con una media \pm d.s. de $131,47. \pm 17,87$. La tensión diastólica de los 79 pacientes para los que consta este dato osciló entre 49 y 110 mmHg. con una media \pm d.s. de $76,40 \pm 12,32$.

Tabla 19. Valores medios de actividad cardiaca (\pm d.s.) en hombres y mujeres y resultados de la comparación de medias con la prueba *t* de student

	Hombres	Mujeres	T de Student	g.l.	<i>p</i>
Tensión sistólica	128.60 \pm 14.71	132.62 \pm 19.09	- 0.848	68	0.399
Tensión diastólica	77.20 \pm 15.26	73.56 \pm 10.94	1.118	68	0.267
Pulso de sedentación	74.10 \pm 13.93	77.00 \pm 12.29	- 0.849	65	0.399

La tensión sanguínea sistólica o diastólica no presentaba diferencias significativas entre los dos sexos (TABLA 19).

Tabla 20. Coeficientes de correlación *Tau b* de Kendall entre la presión sanguínea, y las variables edad, talla y peso

	Tensión sistólica	Tensión diastólica	Pulso de sedentación
Edad	0,068	- 0,079	0,037
	<i>p</i> = 0,442	<i>p</i> = 0,381	<i>p</i> = 0,685
	G,l, = 64	g,l, = 64	g,l, = 61

Adicionalmente, cuando se examinaba la relación de la tensión sanguínea con la edad, talla y peso, mediante el estadístico Thau *b* de Kendall, se observa que la correlación entre estas variables es muy escasa y no significativa (TABLA 20).

Respecto a las limitaciones y el estado de ánimo

Para el conjunto de cuestiones relacionadas con las limitaciones y el estado de ánimo, no se apreciaron diferencias entre sexos de acuerdo en las pruebas realizadas.

Tabla 21. Relación entre sexo y limitaciones y estado de ánimo (Mann-Whitney) y entre edad y limitaciones y estado de ánimo (Kendall)

	Mann-Whitney			Kendall		
	Z	n	<i>P</i>	Thau	g.l.	<i>P</i>
Estado de salud	-1,496	55	0,135	0,178	35	0,185
Limitación por esfuerzos moderados	-0,694	55	0,488	0,393	34	0,005
Limitación subir pisos o peldaños	-0,191	55	0,848	0,208	32	0,165
Abandono de tareas	-	-	-	-	-	-
Dolor dificulta el trabajo	-0,598	55	0,550	-0,010	32	0,944
Grado de calma	-0,110	55	0,913	-0,204	32	0,138
Grado de energía	-0,033	55	0,974	-0,205	31	0,137
Grado de desánimo	-0,725	55	0,469	-0,041	32	0,763

Respecto a la edad, se encontró una relación significativa entre los esfuerzos moderados y la edad, tal y como muestra la TABLA 21. Así, los esfuerzos moderados presentan una relación positiva con la edad de los pacientes.

Por lo que concierne a la variable “abandono de tareas” cuya respuesta era dicotómica, una prueba de Mann-Whitney revelaba que la edad mediana de los que abandonaban tareas no difería estadísticamente de la de los que sí lo hacían ($Z = -0,670$, $p > 0,05$, $n = 33$), tampoco se encontraron diferencias por sexo ($Z = 0,267$, $p > 0,05$, $n = 33$).

Respecto a las enfermedades

No se apreciaron diferencias entre sexos ni en las medianas de edades de los que respondían afirmativamente y las de los que respondían negativamente a la existencia de enfermedades (TABLA 22).

Tabla 22. Relación entre sexo y enfermedad (χ^2) y relación entre la edad y enfermedad (Mann-Whitney)

	χ^2			Mann-Whitney		
	χ^2	g.l.	p	Z	n	p
¿Enfermedad relevante?	0,277	1	0,599	-1,064	53	0,287
Enfermedades infecciosas	2,016	1	0,156	-1,090	40	0,276
Tumores	0,025	1	0,875	-0,205	40	0,837
Enfermedades de la sangre	0,218	1	0,641	-0,914	40	0,361
Enfermedades endocrinas	0,688	1	0,414	-0,193	40	0,847
Enfermedades mentales	0,173	1	0,677	-0,323	40	0,747
Enfermedades del sistema nervioso	0,025	1	0,875	-1,088	40	0,276
Alteraciones oculares	0,519	1	0,471	-0,737	40	0,461
Alteraciones auditivas	0,688	1	0,407	-1,624	40	0,104
Enfermedades circulatorias o del corazón	0,289	1	0,591	-1,249	40	0,212
Enfermedades arteriales o venosas	0,058	1	0,810	-1,615	40	0,106
Enfermedades respiratorias o pulmonares	3,252	1	0,071	-0,553	40	0,580
Enfermedades de los huesos	0,578	1	0,447	-1,064	41	0,287
Enfermedades congénitas	0,211	1	0,646	-0,935	41	0,350
Enfermedades de la piel	2,979	1	0,155	-0,127	42	0,899
Enfermedades digestivas	0,001	1	0,977	-1,465	41	0,143
Enfermedad relevante padres o abuelos	0,069	1	0,966	0,001	40	0,998

Sobre las enfermedades auto-inmunes no se realizaron análisis ya que todas las respuestas a esta pregunta se concentraron en una única categoría.

Respecto a las enfermedades de los progenitores

Numerosos pacientes no respondieron a las preguntas concernientes a las enfermedades de sus progenitores. Se ha optado por resumir las frecuencias a las respuestas y, en los casos en que era posible, se ha analizado la diferencia en las respuestas según sexos mediante prueba de χ^2 y la influencia de la edad mediante prueba de Mann-Whitney.

Tabla 23. Respuestas a las preguntas sobre enfermedades de los progenitores del paciente y análisis estadístico de la influencia del sexo y la edad (valor p)

	SI	NO	NS/NC	Influencia de...	
				sexo	edad
Enfermedades infecciosas padre	0	40	15	-	-
Tumores padre	8	32	15	0,187	0,447
Enfermedades de la sangre padre	0	40	15	-	-
Enfermedades endocrinas padre	0	40	15	-	-
Enfermedades mentales padre	3	37	15	0,548	0,497
Enfermedades del sistema nervioso padre	2	38	15	0,277	0,113
Alteraciones oculares padre	1	39	15	0,045	0,166
Alteraciones auditivas padre	0	40	15	-	-
Enfermedades circulatorias o del corazón padre	5	35	15	0,958	0,057
Enfermedades arteriales o venosas padre	0	40	15	-	-
Enfermedades respiratorias o pulmonares padre	4	36	15	0,292	0,161
Enfermedades de los huesos padre	0	40	15	-	-
Enfermedades congénitas padre	0	40	15	-	-
Enfermedades auto inmunes padre	0	40	15	-	-
Enfermedades de la piel padre	0	40	15	-	-
Enfermedades digestivas padre	1	39	15	0,613	0,352
Enfermedades infecciosas madre	1	27	27	0,595	0,384
Tumores madre	6	22	27	0,103	0,653
Enfermedades de la sangre madre	1	27	27	0,595	0,214
Enfermedades endocrinas madre	1	27	27	0,051	0,214
Enfermedades mentales madre	9	19	27	0,369	0,805
Enfermedades del sistema nervioso madre	0	28	27	-	-
Alteraciones oculares madre	4	24	27	0,951	0,440
Alteraciones auditivas madre	2	26	27	0,307	0,858
Enfermedades circulatorias o del corazón madre	6	22	27	0,748	0,939
Enfermedades arteriales o venosas madre	2	26	27	0,307	0,165
Enfermedades respiratorias o pulmonares madre	1	27	27	0,595	0,384
Enfermedades de los huesos madre	2	26	27	0,443	0,020
Enfermedades congénitas madre	0	28	27	-	-
Enfermedades auto inmunes madre	0	28	27	-	-
Enfermedades de la piel madre	0	28	27	-	-
Enfermedades digestivas madre	0	28	27	-	-

Como se aprecia en la TABLA 23, la mayoría de las respuestas no presentan relación con el sexo o la edad, la única excepción corresponde a las enfermedades de los huesos de la madre, que se relaciona con la edad.

Respecto a las enfermedades de los progenitores del padre del paciente

La práctica totalidad de los pacientes no respondieron a las preguntas concernientes a las enfermedades de sus abuelos y abuelas paternos, por lo que no se realizó ningún análisis estadístico. Se ha optado por presentar las frecuencias de cada una de las respuestas (TABLA 24).

Tabla 24. Respuestas a las preguntas sobre enfermedades de los progenitores del padre del paciente

	SI	NO	NS/NC
Enfermedades infecciosas abuelo paterno	0	1	54
Tumores abuelo paterno	0	1	54
Enfermedades de la sangre abuelo paterno	0	1	54
Enfermedades endocrinas abuelo paterno	0	1	54
Enfermedades mentales abuelo paterno	1	0	54
Enfermedades del sistema nervioso abuelo paterno	0	1	54
Alteraciones oculares abuelo paterno	0	1	54
Alteraciones auditivas abuelo paterno	0	1	54
Enfermedades circulatorias o del corazón abuelo paterno	0	1	54
Enfermedades arteriales o venosas abuelo paterno	0	1	54
Enfermedades respiratorias o pulmonares abuelo paterno	0	1	54
Enfermedades de los huesos abuelo paterno	0	1	54
Enfermedades congénitas abuelo paterno	0	1	54
Enfermedades auto inmunes abuelo paterno	0	1	54
Enfermedades de la piel abuelo paterno	0	1	54
Enfermedades digestivas abuelo paterno	0	1	54
Enfermedades infecciosas abuela paterna	0	0	55
Tumores abuela paterna	0	0	55
Enfermedades de la sangre abuela paterna	0	0	55
Enfermedades endocrinas abuela paterna	0	0	55
Enfermedades mentales abuela paterna	0	0	55
Enfermedades del sistema nervioso abuela paterna	0	0	55
Alteraciones oculares abuela paterna	0	0	55
Alteraciones auditivas abuela paterna	0	0	55
Enfermedades circulatorias o del corazón abuela paterna	0	0	55
Enfermedades arteriales o venosas abuela paterna	0	0	55
Enfermedades respiratorias o pulmonares abuela paterna	0	0	55
Enfermedades de los huesos abuela paterna	0	0	55
Enfermedades congénitas abuela paterna	0	0	55
Enfermedades auto inmunes abuela paterna	0	0	55
Enfermedades de la piel abuela paterna	0	0	55
Enfermedades digestivas abuela paterna	0	0	55

Así, la mayoría de los pacientes no respondieron a ninguna de las preguntas planteadas sobre las enfermedades del padre.

Respecto a las enfermedades de los progenitores de la madre del paciente

La práctica totalidad de los pacientes no respondieron a las preguntas concernientes a las enfermedades de sus abuelos y abuelas maternos, no pudiendo realizarse análisis estadístico. Se ha optado por resumir las frecuencias a las respuestas (TABLA 25).

Tabla 25. Respuestas a las preguntas sobre enfermedades de los progenitores de la madre del paciente

	SI	NO	NS/NC
Enfermedades infecciosas abuelo materno	0	0	55
Tumores abuelo materno	0	0	55
Enfermedades de la sangre abuelo materno	0	0	55
Enfermedades endocrinas abuelo materno	0	0	55
Enfermedades mentales abuelo materno	0	0	55
Enfermedades del sistema nervioso abuelo materno	0	0	55
Alteraciones oculares abuelo materno	0	0	55
Alteraciones auditivas abuelo materno	0	0	55
Enfermedades circulatorias o del corazón abuelo materno	0	0	55
Enfermedades arteriales o venosas abuelo materno	0	0	55
Enfermedades respiratorias o pulmonares abuelo materno	0	0	55
Enfermedades de los huesos abuelo materno	0	0	55
Enfermedades congénitas abuelo materno	0	0	55
Enfermedades auto inmunes abuelo materno	0	0	55
Enfermedades de la piel abuelo materno	0	0	55
Enfermedades digestivas abuelo materno	0	0	55
Enfermedades infecciosas abuela materna	0	2	53
Tumores abuela materna	0	2	53
Enfermedades de la sangre abuela materna	0	2	53
Enfermedades endocrinas abuela materna	1	1	53
Enfermedades mentales abuela materna	0	2	53
Enfermedades del sistema nervioso abuela materna	1	1	53
Alteraciones oculares abuela materna	0	2	53
Alteraciones auditivas abuela materna	0	2	53
Enfermedades circulatorias o del corazón abuela materna	0	2	53
Enfermedades arteriales o venosas abuela materna	0	2	53
Enfermedades respiratorias o pulmonares abuela materna	0	2	53
Enfermedades de los huesos	0	2	53
Enfermedades congénitas abuela materna	0	2	53
Enfermedades auto inmunes abuela materna	0	2	53
Enfermedades de la piel abuela materna	0	2	53
Enfermedades digestivas abuela materna	0	2	53

Como sucedía en el caso del padre, la mayoría de los pacientes no respondieron a ninguna de las preguntas planteadas sobre las enfermedades de la madre.

Respecto a la reproducción femenina

En cuanto a la variable “¿Ha tenido abortos?”, tal y como muestra la TABLA 26, la mediana de edad de las mujeres que han abortado fue similar a la de aquellas que no lo hicieron (Prueba de Mann-Whitney $Z = -0,212$, $p > 0,05$, $n = 45$). Por otro lado, la edad no se relacionó con los parámetros reproductores.

Tabla 26. Resultados de la correlación Thau de Kendall entre edad de los pacientes y la reproducción femenina

	Thau	g.l.	p
Edad inicio menstruación	0,010	30	0,941
Edad fin menstruación	0,108	37	0,369
Número de embarazos	0,063	44	0,592
Número de abortos	0,000	10	0,998

Respecto a la actividad laboral y de ocio

No se encontraron diferencias significativas entre sexos en lo que respecta al ocio, en algunos ítems únicamente respondieron mujeres. A continuación se presentan los resultados para todas las variables (TABLA 27).

Tabla 27. Relación entre sexo y actividad laboral y ocio (Mann-Whitney) y entre edad y actividad laboral y ocio (Kendall)

	χ^2			Kendall		
	χ^2	g.l.	p	Thau	g.l.	p
Ejercicio en el trabajo	5,556	2	0,062	-0,217	50	0,062
Ejercicio en el tiempo libre	0,528	2	0,769	-0,155	53	0,176
Medio habitual de transporte	1,066	4	0,900	-0,043	55	0,694
Su trabajo requiere hacer demasiadas cosas	-	-	-	-0,264	15	0,272
¿Su trabajo es estresante?	-	-	-	-0,221	15	0,344
Seguridad en el trabajo	-	-	-	-0,274	13	0,245
¿Su trabajo requiere un gran esfuerzo físico?	-	-	-	-0,321	14	0,166
Está satisfecho con su trabajo	-	-	-	-0,419	12	0,008

Así pues, tampoco se observó que la edad influyera en las respuestas excepto en el grado de satisfacción con el trabajo, que disminuía significativamente con la edad. En cuanto al medio de transporte, se realizó una prueba de chi-cuadrado ($\chi^2_{4} = 1.066$; $p > 0,05$).

Respecto a la alimentación

Al estudiar la relación entre sexo y los hábitos de alimentación, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas debidas al sexo o la edad (TABLA 28).

Tabla 28. Relación entre sexo y alimentación (χ^2) y entre edad y alimentación (Kendall)

	χ^2			Kendall		
	χ^2	g.l.	<i>p</i>	Thau	g.l.	<i>p</i>
Consumo semanal de fruta	1,252	3	0,535	- 0,085	54	0,472
Consumo semanal de carne	1,890	3	0,596	- 0,128	53	0,247
Consumo semanal de pescado	2,342	3	0,504	0,059	54	0,594
Consumo semanal de pasta, arroz, patatas	1,154	3	0,764	0,001	54	0,993
Consumo semanal de pan, cereales	1,140	3	0,768	- 0,004	54	0,966
Consumo semanal de verduras	1,535	3	0,464	0,106	54	0,338
Consumo semanal de legumbres	2,239	3	0,524	- 0,094	52	0,409
Consumo semanal de embutidos	1,055	2	0,590	- 0,029	53	0,798
Consumo semanal de lácteos	1,534	3	0,674	0,017	54	0,879
Consumo semanal de huevos	0,373	2	0,830	- 0,012	52	0,916
Consumo semanal de dulces, mermeladas	3,201	3	0,362	0,135	52	0,217

Como se aprecia en la TABLA 28, el hecho de ser mujer o varón no afecta al consumo de cada uno de los alimentos por los que se preguntaba, asimismo tampoco la edad presenta relaciones estadísticamente significativas con la ingestión de uno u otro alimento.

Respecto a la ingesta de sustancias

Para la mayoría de las preguntas (23 de 28) no se pudo realizar ningún análisis al no ser respondidas por los entrevistados, o acumularse las respuestas en una sola categoría.

En cuanto al consumo de drogas, la proporción de fumadores era mayor que la de fumadoras. Las diferencias en la edad no pudieron analizarse para “¿Fuma puros?” y “¿Fuma cigarrillos?” porque todas las respuestas se agrupaban en una categoría. El análisis de la pregunta “¿Toma café o té?” revelaba que la mediana de edad de los que tomaban, 78 años, era significativamente inferior que las de los que no lo hacían, 81 años (Prueba de Mann.Whitney, $Z = - 2,409$, $p > 0,05$, $n = 54$). No había diferencias de edad entre quienes tomaban o no vino en las comidas (Prueba de Mann.Whitney, $Z = - 0,439$, $p > 0,05$, $n = 53$).

Tabla 29. Relación entre sexo e ingesta de sustancias (χ^2)

	χ^2	g.l.	<i>P</i>
¿Toma café o té?	3,704	1	0,054
¿Fuma cigarrillos?	13,371	2	0,001
¿Fuma puros?	8,937	1	0,003
¿Consume vino en las comidas?	1,133	1	0,287

La frecuencia de consumo de té o café disminuía con la edad (Thau b de Kendall = - 0,221, $p < 0,05$, $n = 55$). En cuanto a la influencia del sexo, la mediana de tazas de café diarias consumidas por los hombres (1 taza) era mayor que la consumida por

mujeres (0.01 tazas) según los resultados de la prueba de Mann-Whitney ($Z = 2,060$, $p < 0,05$, $n = 55$).

Respecto a los aspectos familiares

De las 15 preguntas de este apartado se contestó únicamente a seis de ellas. Por lo que concierne al sexo, la proporción de mujeres con hermanos/as fallecidos/as era mayor que la de hombres (TABLA 30).

Tabla 30. Relación entre sexo y aspectos familiares (χ^2) y entre edad y aspectos familiares (Mann-Whitney)

	χ^2			Mann-Whitney		
	χ^2	g.l.	p	Z	n	p
¿Tiene usted hijos no adoptados?	0,408	1	0,523	-0,354	52	0,793
¿Ha fallecido algún hijo?	0,420	1	0,517	-0,112	48	0,911
¿Tiene hermanos/as?	0,109	1	0,744	-0,321	53	0,758
¿Hermano fallecido?	4,800	1	0,028	-2,532	48	0,011
¿Hermano con discapacidad intelectual?	0,219	1	0,640	-0,818	51	0,413

Además, la mediana de edades de los pacientes era muy similar en todas las preguntas. Tan sólo la mediana de los que respondían tener hermanos fallecidos (81 años) era significativamente superior de los que respondían que no (71 años).

Por último, el orden propio en los hermanos no se relacionaba con la edad (Thau b de Kendall = -0,128, $p > 0,05$, $n = 47$). Tampoco el sexo se relacionó en el orden propio en los hermanos (Prueba de Mann-Whitney, $Z = -0,944$, $p > 0,05$, $n = 44$). Para las variables con varios niveles de respuesta, únicamente se respondió a 5 de ellas, en las cuales no se encontró ninguna relación entre las respuestas y la edad.

Tabla 31. Resultados de la correlación Thau de Kendall entre edad de los pacientes y la situación familiar

	Thau	g.l.	p
Número de hijos no adoptados	0,017	49	0,870
Edad inicio menstruación	0,010	30	0,941
Edad fin menstruación	0,108	37	0,369
Número de embarazos	0,063	44	0,592
Número de abortos	0,000	10	0,998
Número de hijos no adoptados	0,017	49	0,870
Orden propio en los hermanos	-0,128	47	0,259
Nº hijos fallecidos antes de 1 año de edad	-	-	-
Nº hijos fallecidos de 1-15 años	-	-	-
Nº hijos fallecidos mayores de 15 años	-	-	-
Número de hermanos	-	-	-
Número de hermanas	-	-	-
Nº hermanos < 1 año fallecidos	-	-	-
Nº hermanos 1-15 años fallecidos	-	-	-
Nº hermanos > 15 años fallecidos	-	-	-
Número de hijos no adoptados	-	-	-
Nº hijos fallecidos antes de 1 año de edad	-	-	-

Nº hijos fallecidos de 1-15 años

Con respecto a la relación de la edad sobre la situación familiar, para aquellos casos en los que las respuestas tenían tres o más niveles, los datos únicamente permiten afirmar que las respuestas a las preguntas sobre variables reproductoras eran similares en todas las pacientes al margen de su edad. Para la mayoría de variables no hubo respuesta.

En cuanto a las variables de respuesta dicotómica, la prueba de Mann-Whitney detectó diferencias en la respuesta a la existencia de hermanos/as fallecidos, a continuación, en la TABLA 32, se presentan los resultados.

Tabla 32. Resultados de la prueba de Mann-Whitney para la relación entre la edad y la situación familiar

	Z	g.l.	P
¿Abortos espontáneos?	-0,212	45	0,845
¿Hijos no adoptados?	-0,354	52	0,723
¿Ha fallecido algún hijo?	-0,112	48	0,911
¿Tiene hermanos/as?	-0,321	53	0,748
¿Hermano fallecido?	-2,352	48	0,010
¿Hermano con discapacidad intelectual?	-0,818	51	0,413

Así, la edad mediana de los que respondían afirmativamente (81 años) era mayor que la de los que respondían negativamente (71 años).

Cuestionario de salud SF-36 versión española

Respecto a la salud

Para el conjunto de cuestiones relacionadas con la salud en general, no se apreciaron diferencias entre sexos a la hora de valorar la propia salud, como se aprecia en la TABLA 33.

Tabla 33. Relación entre sexo y salud (χ^2) y entre edad y salud (Kendall)

	χ^2			Kendall		
	χ^2	g.l.	p	Thau	g.l.	p
Enfermo más fácilmente que otras personas	4,507	4	0,342	0,059	149	0,362
Tan sano como cualquiera	4,726	4	0,317	0,043	148	0,507
Creo que mi salud va a empeorar	6,707	4	0,152	-0,023	149	0,717
Mi salud es excelente	0,968	4	0,915	-0,101	148	0,105
Salud en general	8,230	4	0,083	-0,026	153	0,657
Salud actual	5,536	4	0,237	0,002	152	0,980
Dificultad actividades sociales por la salud	1,117	4	0,892	-0,046	151	0,463
Frecuencia dificultad en actividades sociales por la salud	0,123	5	0,104	0,051	151	0,412

Por otra parte, tampoco existía una relación significativa entre la edad y las respuestas a tales cuestiones.

Respecto al estado de ánimo

Cuando se analizaba la relación entre el sexo de los pacientes y las respuestas a preguntas concretas sobre su estado de ánimo o sobre el dolor, únicamente se obtuvo diferencias en cuanto a la vitalidad, de modo que las mujeres afirmaron hallarse con un ánimo más vital que los hombres (TABLA 34).

Tabla 34. Relación entre sexo y estados de ánimo (χ^2) y entre edad y estado de ánimo (Kendall)

	χ^2			Kendall		
	χ^2	g.l.	P	Thau	g.l.	p
Dolor en alguna parte del cuerpo	5,359	5	0,374	0,002	154	0,998
Dificultad para trabajo por dolor	4,532	4	0,339	-0,056	150	0,368
Lleno de vitalidad	12,368	5	0,030	0,074	152	0,217
Nervioso	7,124	5	0,214	0,027	152	0,653
Bajo de moral	0,565	5	0,990	-0,003	150	0,958
Calmado y tranquilo	6,915	5	0,227	0,023	151	0,711
Mucha energía	7,323	5	0,198	0,122	151	0,043
Desanimado y triste	3,008	5	0,699	0,037	152	0,551
Agotado	2,292	5	0,807	-0,005	140	0,940
Feliz	2,051	5	0,842	0,051	149	0,410
Cansado	9,831	5	0,080	0,017	150	0,789

Por lo que concierne a la relación entre la edad de los pacientes y las respuestas a preguntas concretas sobre su estado de ánimo o sobre el dolor, se obtuvo que a medida que aumentaba la edad disminuían los pacientes que se hallaban con mucha energía. Para el resto de variables no se halló ninguna relación de la edad sobre las respuestas.

Respecto a las limitaciones físicas

Tal y como muestra en la TABLA 35, no se halló diferencias significativas entre sexos para la mayoría de variables del cuestionario referentes a las limitaciones de índole física. Únicamente la proporción de mujeres que manifestaban una mayor dificultad a la hora de caminar varias manzanas era superior a la proporción de hombres (TABLA 35).

Tabla 35. Relación entre sexo y limitaciones físicas (χ^2) y entre edad y limitaciones físicas (Kendall)

	χ^2			Kendall		
	χ^2	g.l.	p	Thau	g.l.	p
Limitación para esfuerzos intensos	0,342	2	0,843	-0,225	152	0,006
Limitación para esfuerzos moderados	0,713	2	0,700	-0,245	152	0,002
Limitación para llevar bolsa de la compra	2,037	2	0,361	-0,159	151	0,052
Limitación para subir varios pisos	3,436	2	0,179	-0,148	152	0,069
Limitación para subir un solo piso	3,321	2	0,190	-0,182	152	0,025
Limitación agacharse o arrodillarse	1,991	2	0,369	-0,134	150	0,102
Limitación para caminar un kilómetro o más	2,310	2	0,315	-0,118	152	0,148
Limitación para caminar varias manzanas	6,189	2	0,045	-0,123	152	0,130
Limitación para aseo personal	0,964	2	0,618	-0,125	152	0,126

Existía una relación significativa entre la edad y las respuestas a algunos apartados relacionados con la actividad física de los pacientes, de tal modo que un aumento de la edad se correlacionaba negativamente con la capacidad de ejecutar esfuerzos, llevar la bolsa de la compra, o subir pisos. Sin embargo, aunque la edad también estaba relacionada negativamente en tareas como caminar o agacharse o en el aseo personal, esta relación no era significativa.

Respecto al nivel de actividad

No se hallaron diferencias significativas entre sexos a las respuestas a preguntas relacionadas con la incidencia del estado físico y emocional sobre la capacidad de trabajo o el nivel de actividad, tal y como muestra la TABLA 36.

Tabla 36. Relación entre sexo y capacidad de trabajo (χ^2) y entre edad y nivel de actividad (Mann-Whitney)

	χ^2			Mann-Whitney		
	χ^2	g.l.	P	Z	g.l.	p
Menor tiempo de trabajo por causas físicas	1,126	1	0,289	-0,553	150	0,580
Menor actividad por causas físicas	1,126	1	0,289	-0,229	150	0,829
Dejar de hacer tareas por causas físicas	2,656	1	0,103	-0,463	148	0,643
Dificultad para trabajo por causas físicas	1,342	1	0,247	-0,290	149	0,771
Menor tiempo de trabajo por causas emocionales	0,010	1	0,921	-3,003	151	0,003
Menos actividad por causas emocionales	0,077	1	0,781	-2,370	152	0,018
Dejar tareas por causas emocionales	0,569	1	0,451	-2,186	151	0,029

Cuando se comparaban los rangos de edad entre las respuestas a preguntas sobre la influencia de causas físicas o emocionales en la capacidad de trabajo o actividad, se observaba que las causas físicas no determinaban ninguna variación en la respuesta. Sin embargo, los pacientes que realizaban menos trabajo o actividades por causas emocionales eran significativamente más jóvenes (mediana = 75 años) que los pacientes que no lo hacían (mediana = 79 años).

Cuestionario de salud Euroqol-5d (EQ-ED)

Respecto a los aspectos de la encuesta EuroQol-5D

Con el fin de comprobar si existían diferencias entre sexos en las respuestas a la encuesta, se analizaron las proporciones mediante pruebas de χ^2 . En cuanto a la edad, hemos realizado calculado la correlación entre la edad de los pacientes y sus respuestas a los diferentes apartados de la encuesta EuroQol-5D utilizando el estadístico no paramétrico Thau de Kendall (TABLA 37).

Tabla 37. Relación entre sexo y las respuestas al cuestionario EuroQol-5D (χ^2) y entre edad y las respuestas al cuestionario EuroQol-5D (Kendall)

	χ^2			Kendall		
	χ^2	g.l.	P	Thau	g.l.	p
Movilidad	0,652	2	0,722	0,154	152	0,022
Cuidado personal	1,665	2	0,435	0,166	152	0,010
Actividades cotidianas	2,954	2	0,238	0,131	152	0,041

Dolor/malestar	1,682	2	0,431	-0,016	152	0,811
Ansiedad/depresión	2,965	2	0,227	-0,064	152	0,332
Estado de salud hoy con respecto a los pasados 12 meses	0,285	2	0,867	-0,063	152	0,334

Tal y como muestra la TABLA 37, no se halló diferencias significativas entre sexos para ninguna de las preguntas del cuestionario. Además, los resultados indican que existía una relación significativa entre la edad y las respuestas a aquellos apartados relacionados con la actividad física de los pacientes, de tal modo que un aumento de la edad correlacionaba positivamente con la dificultad a la hora de moverse o ejercitar tareas. En contraste, la edad no se relacionó con las respuestas de los apartados referidos a la autopercepción del estado de salud o mental.

Cuestionario enfermedad de Alzheimer

Respecto a las capacidades cognitivas

Los estadísticos descriptivos de las variables relacionadas con la capacidad cognitiva de los pacientes se muestran a continuación en la TABLA 38, en cuatro tipos de pruebas realizadas.

Tabla 38. Estadísticos descriptivos de las variables sobre la capacidad cognitiva de los pacientes

	n	Mínimo	Máximo	Media	Desv. típ.
Minimental	118	0	30	12,69	7,552
Deterioro global	131	1	9	5,40	1,512
Escala Hachinski	56	0	4	1,96	1,159
Fluencia verbal	107	0	20	5,48	4,445

Cuando desglosamos estos valores por sexos se observa que los valores eran muy similares en hombres y mujeres, como puede observarse en la TABLA 39.

Tabla 39. Valores medios de la capacidad cognitiva (media \pm d.s.) en hombres y mujeres medidos en cuatro pruebas

	Hombres	Mujeres
Minimental	13,16 \pm 8,87	12,47 \pm 6,90
Deterioro global	5,36 \pm 1,57	5,42 \pm 1,49
Escala Hachinski	1,65 \pm 1,09	2,14 \pm 1,17
Fluencia verbal	5,71 \pm 4,84	5,37 \pm 4,27

De hecho, la aplicación a los datos de una prueba no paramétrica de Mann-Whitney revelaba que no existían diferencias entre ambos sexos en la capacidad cognitiva (TABLA 40).

Tabla 40. Prueba de Mann-Whitney para establecer diferencias entre ambos sexos en la capacidad cognitiva

	Minimental	Deterioro global	Escala Hachinski	Fluencia verbal
Z	-0,581	-0,360	-1,680	-0,195
p	0,561	0,719	0,093	0,845

Por otro lado, la relación de la edad sobre la capacidad cognitiva no era estadísticamente significativa (TABLA 41), con la excepción de las mediciones obtenidas a través de la escala de Hachinski, en que se apreciaba que aumentaba con la edad y disminuía con el peso del paciente.

Tabla 41.** Coeficientes de correlación Tau b de Kendall entre las variables de capacidad cognitiva y la edad**

	Minimental	Deterioro global	Escala Hachinski	Fluencia verbal
Edad	- 0,058	0,122	0,293	- 0,036
	<i>p</i> = 0,338	<i>p</i> = 0,079	<i>p</i> = 0,006	<i>p</i> = 0,615
	g.l. = 110	g.l. = 121	g.l. = 53	g.l. = 99

Respecto al diagnóstico clínico

Para el conjunto de cuestiones relacionadas con diferentes pruebas no se apreció ninguna diferencia entre sexos en las respuestas, según muestran las pruebas de χ^2 . La ECV hemorrágica no se pudo analizar por sexos puesto que todos los pacientes respondieron de forma negativa (TABLA 42).

Tabla 42.** Relación entre sexo y diagnóstico (χ^2) y entre edad y diagnóstico (Mann-Whitney)**

	χ^2			Mann-Whitney		
	χ^2	g.l.	<i>P</i>	<i>Z</i>	<i>n</i>	<i>p</i>
Antecedentes familiares	0,088	1	0,767	-0,203	112	0,839
Diagnóstico Demencia	0,206	1	0,650	- 0,079	112	0,937
Diagnóstico EA	1,203	1	0,273	- 0,719	100	0,472
¿Otra enfermedad neurológica?	1,346	1	0,243	- 0,496	112	0,620
ECV isquémica	0,685	1	0,408	- 0,096	115	0,923
Mano dominante	1,386	2	0,500	-	-	-
Tomografía computerizada	3,030	1	0,082	- 1,854	115	0,064
Resonancia magnética	0,173	1	0,677	- 2,026	115	0,043
Otras neurorad.	2,958	1	0,085	- 1,465	121	0,143
Patología observada	3,644	3	0,303	-	-	-
Otras pruebas complementarias	2,958	1	0,085	- 1,465	121	0,143
Resultado pruebas	0,375	1	0,154	- 1,115	62	0,465

La edad de los pacientes con diagnóstico positivo y de las personas con diagnóstico negativo no presentaba diferencias significativas, tal y como reflejan las pruebas de Mann-Whitney en la TABLA 42. Sobre la pregunta “mano dominante” no se pudo realizar ningún análisis ya que los datos no lo permitían (un solo paciente en mano izquierda).

En “patología observada”, que poseía 4 niveles de respuesta, se aplicó una prueba no paramétrica de Kruskal-Wallis ($H = 5,526$, g.l. = 3, $p > 0,05$) cuyo resultado señalaba que no había ninguna diferencia en la edad de los pacientes que sufrían las diferentes patologías (“infarto lacunar”, “leuko-araiosis”, “otras” y “sin hallazgos”).

Respecto a los factores de riesgo

Por lo que concierne a las cuestiones relacionadas con los factores de riesgo (TABLA 43), en el HTA la proporción de mujeres con diagnóstico positivo era superior a la de hombres, mientras que la edad mediana de los pacientes positivos (81 años) era significativamente superior que la de los de diagnóstico negativo (76 años).

Tabla 43. Relación entre sexo y factores de riesgo (χ^2) y entre edad y factores de riesgo (Mann-Whitney)

	χ^2			Mann-Whitney		
	χ^2	g.l.	p	Z	N	p
Riesgo vascular: HTA	5,540	1	0,019	- 2,906	114	0,004
HTA Positivo	5,610	1	0,018	- 2,664	121	0,008
Riesgo vascular: Diabetes	0,036	1	0,849	- 1,107	114	0,268
Diabetes Positivo	0,022	1	0,883	- 0,973	121	0,331
Riesgo vascular: Hipercolesterolemia	0,032	1	0,858	- 0,113	112	0,910
Hipercolesterolemia Positivo	0,053	1	0,974	- 0,113	112	0,910
Riesgo vascular: Cardiopatía	1,843	1	0,175	- 0,491	121	0,624
Cardiopatía Positivo	1,843	1	0,175	- 0,491	121	0,624
Riesgo vascular: Arritmias	0,634	1	0,426	- 0,624	109	0,533
Arritmias Positivo	0,684	1	0,408	- 0,522	121	0,602
Riesgo vascular: Otros	3,154	1	0,076	- 0,099	74	0,921
Otros Positivo	2,449	1	0,118	- 0,198	121	0,843
Herpes labial	1,820	1	0,177	- 1,083	108	0,279
TCE	0,797	1	0,372	- 0,061	106	0,952
Depresión	1,716	1	0,190	- 0,317	110	0,751
Otras enfermedades	0,886	1	0,347	- 0,295	78	0,768

Respecto a los hábitos

No hubo diferencias entre sexos en las respuestas con la excepción de que la proporción de hombres fumadores y bebedores era significativamente mayor que la de mujeres. Las variables “no fuma desde”, “no consume alcohol desde”, “no consume café desde” y “frecuencia si duerme siesta” no se pudieron analizar al concentrarse todas las respuestas en una sola categoría (TABLA 44).

Tabla 44. Relación entre sexo y hábitos (χ^2) y entre edad y hábitos (Mann-Whitney)

	χ^2			Mann-Whitney		
	χ^2	g.l.	p	Z	n	P
Fumador	40,854	1	0,001	- 1,482	116	0,138
Sí Fuma desde	0,407	1	0,523	- 1,142	17	0,154
Consumo de alcohol	13,928	1	0,001	- 1,920	116	0,055
Sí consume alcohol desde	0,413	1	0,521	-	-	-
Consumo de café	2,454	1	0,117	- 1,584	116	0,113
Frecuencia sí consume café	7,222	6	0,301	-	-	-
¿Ejercicio físico?	1,871	1	0,171	- 1,029	115	0,303
No practica ejercicio desde	0,444	1	0,505	-0,943	4	0,500
Forma practica ejercicio	0,291	2	0,865	-	-	-
¿Padece insomnio?	2,003	1	0,157	- 0,613	111	0,540
No padece insomnio desde	0,917	1	0,338	-	-	-
Forma sí padece insomnio	4,659	2	0,097	-	-	-
¿Duerme siesta?	5,302	2	0,071	- 1,370	113	0,171
No duerme siesta desde	0,481	2	0,786	-	-	-
¿Tiene pesadillas?	0,948	1	0,330	- 0,922	111	0,356

La edad mediana de los que consumían alcohol (73 años) era inferior a la de los que no lo hacían (78 años), y ésta diferencia era casi estadísticamente significativa, en el resto de aspectos la edad no presentaba relaciones significativas. En las variables “Si consume alcohol desde” y “no padece insomnio desde” no se pudo realizar ningún análisis por falta de respuestas en algunos niveles de las variables o al existir un solo sujeto en alguno de ellos.

Para la pregunta “Frecuencia si consume café” dado que existían 8 niveles de respuesta progresiva se optó por realizar una correlación no paramétrica utilizando el estadístico Thau b de Kendall. La correlación de la frecuencia de café con la edad no era significativa (Thau = -0,159, g.l. = 53, $p > 0,05$).

En el caso de las variables con tres niveles de respuesta se aplicaron pruebas no paramétricas de Kruskal-Wallis (TABLA 45). La mediana de edad de los que padecían insomnio intenso (68 años) era significativamente menor de la edad de los les afectaba un insomnio moderado (84 años) o escaso (78 años).

Tabla 45. Resultados de la prueba de Kruskal-Wallis para la relación entre la edad y los hábitos

	H de Kruskal-Wallis	n	p
Forma si ejercicio físico	0,939	2	0,625
Forma si padece insomnio	6,407	2	0,041

No duerme siesta desde	5,611	2	0,625
------------------------	-------	---	-------

Rasgos morfométricos (peso y talla)

El peso de los 77 pacientes para los que consta este dato osciló entre 49 y 90 kg. con una media \pm d.s. de 65,72 kg. \pm 9,05. La talla de los 39 pacientes para los que consta este dato osciló entre 144 y 172 cm. con una media \pm d.s. de 156,58 kg. \pm 7,24. La relación entre talla y peso de los pacientes era muy baja y no significativa (Tau b de Kendall = 0,095, g.l. = 39, $p > 0,05$).

Relación con el sexo y la edad

La TABLA 46 detalla los valores medios (\pm error estándar) de las variables “peso” y “talla” en los pacientes, separados según su sexo. Los hombres eran algo más altos y más pesados que las mujeres, pero las diferencias entre sexos, analizadas mediante la aplicación de la prueba *t* de Student para dos muestras independientes, no eran estadísticamente significativas.

Tabla 46. Valores medios del peso y la talla en hombre

	Hombres	Mujeres	<i>t</i> de Student	g.l.	<i>P</i>
Peso (Kg.)	68,18 \pm 1,6	64,74 \pm 1,27	1,518	75	0,133
Talla (cm.)	161,14 \pm 2,90	155,59 \pm 1,21	1,897	37	0,066

Para el conjunto de pacientes la correlación entre la talla y la edad era negativa y significativa (Tau b de Kendall = - 0,395, g.l. = 39, $p < 0,01$). La correlación entre el peso y la edad era también negativa pero muy baja y no significativa (Tau b de Kendall = - 0,095, g.l. = 71, $p > 0,05$), como se aprecia en TABLA 47 y TABLA 48.

Tabla 47. Coeficientes de correlación Tau b de Kendall entre la presión sanguínea, y las variables edad, talla y peso

	Tensión sistólica	Tensión diastólica	Pulso de sedentación
Edad	0,068 <i>p</i> = 0,442 g.l. = 64	- 0,079 <i>p</i> = 0,381 g.l. = 64	0,037 <i>p</i> = 0,685 g.l. = 61
Talla	- 0,004 <i>p</i> = 0,973 g.l. = 31	0,240 <i>p</i> = 0,069 g.l. = 31	0,011 <i>p</i> = 0,937 g.l. = 28
Peso	0,132 <i>p</i> = 0,147 g.l. = 61	0,250 <i>p</i> = 0,052 g.l. = 61	0,065 <i>p</i> = 0,484 g.l. = 58

Tabla 48. Coeficientes de correlación Tau b de Kendall entre las variables sobre capacidad cognitiva y tensión, y la edad, talla y peso

	Minimental	Deterioro global	Escala Hachinski	Fluencia verbal
Edad	- 0,058 <i>p</i> = 0,338 g.l. = 110	0,122 <i>p</i> = 0,079 g.l. = 121	0,293 <i>p</i> = 0,006 g.l. = 53	- 0,036 <i>p</i> = 0,615 g.l. = 99
Talla	0,309 <i>p</i> = 0,085 g.l. = 32	- 0,053 <i>p</i> = 0,750 g.l. = 38	- 0,320 <i>p</i> = 0,196 g.l. = 18	0,330 <i>p</i> = 0,080 g.l. = 29
Peso	0,169 <i>p</i> = 0,172 g.l. = 68	0,029 <i>p</i> = 0,805 g.l. = 76	- 0,561 <i>p</i> = 0,001 g.l. = 32	0,097 <i>p</i> = 0,459 g.l. = 61

En cuanto al IMC, la media de 26,10 mientras que la desviación fue de 4,29. A continuación se muestra los valores para hombres y mujeres, así como la prueba t para comprobar si existen diferencias entre ellos (TABLA 49).

Tabla 49. Estadísticos descriptivos y prueba t de Student según sexo para el IMC

	Hombres	Mujeres	t de Student	g.l.	P
IMC	24,81 ± 3,22	26,76 ± 4,63	-2,098	65,1	0,040

Así, se encontraron diferencias significativas en el IMC entre varones y mujeres. Como se aprecia en la TABLA 49, el valor medio del IMC de las mujeres es mayor que el de los varones.

Tarifa social

Se ha realizado una prueba de diferencias de medias para comprobar si existían diferencias entre varones y mujeres (TABLA 50).

Tabla 50. Estadísticos descriptivos y prueba t de Student según sexo para la tarifa social

	Hombres	Mujeres	t de Student	g.l.	P
Tarifa social	0,57 ± 0,29	0,50 ± 0,26	1,392	150	0,166

Así, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los sexos respecto a la tarifa social. También se calculó la correlación de Pearson entre el valor de la tarifa social y la edad. La correlación fue de -0,18 ($p < 0,05$).

Análisis de instrumentos: dimensiones según sexo y edad

Dimensiones del SF-36

Se han calculado las ocho dimensiones del SF-36 y se han transformado para su mejor interpretación, situándose el mínimo en 0 y el máximo en 100. En todos los casos, una mayor puntuación implica un mejor estado de salud.

Así, puede apreciarse, en la TABLA 51, como en todos los factores la media se sitúa por encima de los 50 puntos. Así, las medias más bajas corresponden al factor Dolor corporal (56,81) y Función social (57,84) y la más alta a Vitalidad (78,44) y Salud mental (70,03). El resto supera ligeramente los 60 puntos.

Tabla 51. Estadísticos descriptivos de los factores del SF-36

	Media	D.T.	Fiabilidad
Salud general	64,73	19,32	0,64
Función física	61,29	31,61	0,93
Rol físico	64,63	45,41	0,96
Rol emocional	62,91	45,14	0,92
Función social	57,84	22,49	0,84
Dolor corporal	56,81	34,14	0,67
Vitalidad	78,45	27,53	0,67
Salud mental	70,03	19,68	0,68

En cuanto a la relación con el sexo y la edad (TABLA 52), no se encontraron diferencias significativas entre varones y mujeres en ninguno de los factores, como se aprecia en la tabla mientras que el factor Función física ($r = -0,23$; $p < 0,01$) y el factor Rol emocional ($r = 0,23$; $p < 0,01$) se relacionan positivamente con la edad.

Tabla 52. Estadísticos descriptivos y prueba *t* de Student según sexo para la tarifa social

	Hombres	Mujeres	<i>t</i> de Student	g.l.	<i>p</i>
Salud general	66,67 ± 23,16	63,94 ± 17,61	0,770	144	0,443
Función física	64,65 ± 32,58	59,90 ± 31,26	0,827	145	0,409
Rol físico	72,09 ± 41,26	61,54 ± 46,86	1,355	88,47	0,179
Rol emocional	65,15 ± 42,50	61,99 ± 46,34	0,390	149	0,697
Función social	61,16 ± 26,09	56,48 ± 20,82	1,152	64,98	0,298
Dolor corporal	52,84 ± 35,78	58,52 ± 33,45	-0,933	148	0,352
Vitalidad	80,81 ± 28,99	77,46 ± 26,97	0,676	147	0,500
Salud mental	70,64 ± 21,48	69,77 ± 18,97	0,244	146	0,807

Capítulo V

Resultados

Resultados entre dimensiones y análisis de predicción entre las mismas. Análisis de relaciones entre variables

Salud percibida

A partir de los factores: Salud general, Función física, Rol físico, Rol emocional, Función social, Dolor corporal, Vitalidad y Salud mental se ha procedido a diversos cálculos. En primer lugar, las correlaciones entre dichos factores y, a continuación, se presentan las diferencias en dichos factores según la calidad de vida, el GDS y la tarifa social de los pacientes. En los casos en los que se requería se ha realizado una prueba robusta de medias y, para las pruebas a posteriori, se ha utilizado la prueba de Tamhane.

Intercorrelaciones de salud percibida

Se presenta a continuación la TABLA 53 de correlaciones entre los factores de salud percibida.

Tabla 53. Correlaciones entre los diversos factores de salud percibida

	1	2	3	4	5	6	7
1. Salud general	1,000						
2. Función física	0,350**	1,000					
3. Rol físico	0,478**	0,491**	1,000				
4. Rol emocional	0,412**	0,175*	0,538**	1,000			
5. Función social	0,419**	0,597**	0,340**	0,301**	1,000		
6. Dolor corporal	0,437**	0,528**	0,512**	0,388**	0,478**	1,000	
7. Vitalidad	0,369**	0,221**	0,239**	0,202*	0,232**	0,232**	1,000
8. Salud mental	0,344**	0,157	0,312**	0,471**	0,249**	0,419**	0,233**

*; $p < 0,05$. **; $p < 0,01$

Así, puede apreciarse que existe una relación estadísticamente significativa entre todos los factores con la excepción de la relación entre Salud mental y Función física. Destaca en particular la relación entre Función social y Función física y entre el primero y Dolor corporal así como la correlación entre Rol Físico y Salud general, por una parte y entre Salud mental y Dolor corporal.

Salud percibida y calidad de vida

Se ha realizado un ANOVA de la salud percibida según el nivel de calidad de vida expresado por los pacientes (se ha omitido uno de los grupos por contar únicamente con 3-5 pacientes). A continuación, se presentan los resultados de las diferencias según la movilidad, el cuidado personal, la actividad cotidiana, el dolor, la ansiedad/depresión y según la valoración del estado de salud (TABLA 54).

Tabla 54. Resultados del ANOVA para salud percibida según valoración de la movilidad

	F _(1,145)	P	Medias	
			1	2
1. Salud general	7,926	0,006	68,691	59,746
2. Función física	101,022	0,000	78,810	38,136
3. Rol físico	16,014	0,000	77,381	48,333
4. Rol emocional	5,873	0,017	70,881	53,006
5. Función social	32,626	0,000	66,353	46,949
6. Dolor corporal	21,359	0,000	67,700	35,261
7. Vitalidad	9,226	0,003	84,755	30,825
8. Salud mental	2,480	0,118	71,671	21,399

Así, se aprecia claramente que aquellos pacientes que afirman no tener problemas para caminar (grupo 1) tienen puntuaciones claramente superiores en todos los factores, salvo en salud mental que aquellos otros que afirman tener algunos problemas para caminar.

Tabla 55. Resultados del ANOVA para salud percibida según valoración del cuidado personal

	F _(1,105)	P	Medias	
			1	2
1. Salud general	0,130	0,719	68,500	67,193
2. Función física	100,467	0,002	82,292	67,273
3. Rol físico	40,452	0,037	84,896	68,860
4. Rol emocional	60,822	0,010	78,000	56,897
5. Función social	80,182	0,005	69,600	57,983
6. Dolor corporal	100,595	0,002	75,556	58,238
7. Vitalidad	0,000	0,992	79,545	79,502
8. Salud mental	80,763	0,004	77,224	66,759

En el caso del cuidado personal, no se encuentran diferencias entre los dos grupos de cuidado personal en relación a la Vitalidad. En el resto de factores, las diferencias son estadísticamente significativas; el grupo que ha respondido no tener problemas de cuidado personal presenta medias mayores que aquellos que afirman tener simplemente algunos problemas (TABLA 55).

Tabla 56. Resultados del ANOVA para salud percibida según valoración de la actividad cotidiana

	F _(1,105)	P	Medias	
			1	2
1. Salud general	2,835	0,095	70,385	63,986
2. Función física	15,345	0,000	85,385	67,500
3. Rol físico	5,952	0,016	87,179	67,754
4. Rol emocional	8,857	0,004	81,667	56,667
5. Función social	13,261	0,000	73,125	58,530
6. Dolor corporal	8,900	0,004	76,666	60,318
7. Vitalidad	1,275	0,261	82,500	76,508
8. Salud mental	8,859	0,004	78,462	68,457

Tanto la en Vitalidad como en Salud general los dos grupos no presentan diferencias estadísticas. En cambio, en el resto de factores los pacientes que afirmaron tener problemas en la actividad cotidiana puntuaron por debajo de aquellos que afirmaron no tener problemas en este aspecto (TABLA 56).

Tabla 57. Resultados del ANOVA para salud percibida según valoración del dolor

	F _(1,105)	P	Medias	
			1	2
1. Salud general	5,777	0,018	68,642	60,776
2. Función física	2,063	0,153	65,124	57,500
3. Rol físico	0,990	0,321	69,512	61,864
4. Rol emocional	3,779	0,054	70,281	55,738
5. Función social	7,873	0,006	62,927	52,290
6. Dolor corporal	1,860	0,175	60,434	52,641
7. Vitalidad	64,160	0,000	92,412	62,963
8. Salud mental	2,455	0,119	73,086	68,067

En el caso del dolor percibido, únicamente se encuentran diferencias en los factores de salud general, Función social y Vitalidad, en el resto los pacientes que dijeron no tener dolor ni malestar presentan puntuaciones iguales estadísticamente que aquellos que afirmaron tener un dolor o molestia moderados (TABLA 57).

Tabla 58. Resultados del ANOVA para salud percibida según valoración de la ansiedad/depresión

	F _(1,105)	P	Medias	
			1	2
1. Salud general	24,680	0,000	71,772	65,410
2. Función física	,577	0,449	63,025	61,343
3. Rol físico	5,382	0,022	74,074	66,912
4. Rol emocional	20,572	0,000	79,675	66,425
5. Función social	12,100	0,001	63,519	58,259
6. Dolor corporal	11,625	0,001	66,392	58,638
7. Vitalidad	10,099	0,002	84,306	78,186

8. Salud mental	65,013	0,000	80,342	72,207
-----------------	--------	--------------	--------	--------

Los grupos de respuesta al ítem de ansiedad/depresión presentan relación con todos los factores, salvo en el caso de la Función física. De nuevo, los pacientes que no se mostraron ansiosos o depresivos presentan mejores puntuaciones que aquellos que dijeron ser algo ansiosos o deprimidos (TABLA 58).

Tabla 59. Resultados del ANOVA para salud percibida según valoración de la salud en los últimos 12 meses

	F _(1,68)	P	Medias	
			1	2
1. Salud general	1,464	0,231	76,053	72,214
2. Función física	0,037	0,848	65,750	66,857
3. Rol físico	0,178	0,674	77,632	80,797
4. Rol emocional	6,912	0,011	59,649	78,404
5. Función social	0,501	0,481	63,000	60,143
6. Dolor corporal	0,290	0,592	67,778	64,762
7. Vitalidad	3,534	0,064	90,000	80,751
8. Salud mental	2,587	0,112	71,789	76,869

Las diferencias únicamente son estadísticamente significativas en el factor Rol emocional (TABLA 59), presentando las personas que afirman que su salud es igual que hace 12 meses (grupo 2) una puntuación mayor que aquellos que dicen tener una salud mejor. En el resto de factores las puntuaciones son similares si bien en algunos factores las medias del grupo 2 superan a las medias del grupo 1 (Función física, Rol físico y Salud mental).

Salud percibida y GDS

Se han realizado ANOVAS para comprobar si la salud percibida era distinta según el GDS de los pacientes. No obstante, se han configurado cuatro grupos de respuesta: 1 (GDS=4), 2 (GDS=5), 3 (GDS=6) y 4 (GDS=7-9).

Tabla 60. Resultados del ANOVA para salud percibida según GDS

	F _(3,98)	p	Medias			
			1	2	3	4
1. Salud general	0,736	0,533	64,000	59,166	64,166	68,750
2. Función física	11,645	0,000	82,241 ^a	58,276 ^b	41,406 ^b	45,666 ^b
3. Rol físico	1,649	0,183	77,586	65,179	53,906	53,571
4. Rol emocional	0,102	0,959	61,111	63,441	62,500	69,048
5. Función social	2,380	0,074	65,500	56,129	49,828	61,071
6. Dolor corporal	3,246	0,025	71,482 ^a	53,047 ^a	44,444 ^b	55,556 ^a
7. Vitalidad	0,790	0,502	73,333	70,609	81,226	79,259
8. Salud mental	0,323	0,809	71,066	67,871	71,200	73,429

a>b

Las diferencias solo son significativas para Función física y Dolor corporal. Así, los pacientes con GDS=4 presentan una puntuación mayor que el resto de grupos (TABLA 60). En cuanto al Dolor corporal, el grupo 3 presenta una puntuación significativamente más baja en dicho factor que el resto de grupos.

Salud percibida y tarifa social

También se ha analizado la relación entre tarifa social y salud percibida, procediéndose de la misma forma (TABLA 61). Para ello, la unidad de la tarifa social se ha dividido en cuatro grupos con el mismo recorrido.

Tabla 61. Resultados del ANOVA para salud percibida según la tarifa social

	Medias					
	F _(3,142)	p	1	2	3	4
1. Salud general	6,017	0,001	55,405 ^c	63,000	66,875 ^b	74,286 ^a
2. Función física	54,393	0,000	25,513 ^d	60,893 ^c	74,434 ^b	87,593 ^a
3. Rol físico	18,212	0,000	28,290 ^b	58,333 ^b	79,546 ^a	91,666 ^a
4. Rol emocional	7,437	0,000	46,154 ^b	51,191 ^b	65,476 ^b	92,857 ^a
5. Función social	25,260	0,000	39,231 ^c	58,846 ^b	60,091 ^b	78,393 ^a
6. Dolor corporal	23,478	0,000	27,635 ^c	51,852 ^b	67,460 ^b	80,952 ^a
7. Vitalidad	3,204	0,025	68,421 ^b	79,835	79,365	88,888 ^a
8. Salud mental	6,948	0,000	61,790 ^b	64,889 ^b	72,571	81,482 ^a

a>b>c>d

En todos los factores de salud percibida se han encontrado diferencias significativas. Así, la tendencia general es que el grupo 4 de tarifa social (comprende el cuarto superior de la unidad) presenta una media superior que en el resto de grupos. Además, son los pacientes del cuarto inferior de la unidad los que sistemáticamente presentan una puntuación menor en todos los factores de salud percibida.

Salud percibida y fluencia verbal y Minimental

A continuación, se presenta la TABLA 62 de correlaciones entre los aspectos de la salud percibida y la fluencia verbal y la puntuación en Minimental.

Tabla 62. Correlación de Pearson entre los distintos aspectos de la salud percibida y la fluencia verbal y Minimental

	Fluidez	Minimental
1. Salud general	0,158	0,180
2. Función física	0,324**	0,200*
3. Rol físico	0,336**	0,021
4. Rol emocional	-0,015	0,033
5. Función social	0,321**	0,147
6. Dolor corporal	0,362**	0,183
7. Vitalidad	-0,003	0,072
8. Salud mental	-0,036	0,005

*; p<0,05. **; p<0,01

En cuanto a las relaciones de la salud percibida con la fluidez verbal y el Minimental, se aprecia cómo la función física presenta una relación positiva tanto con la fluidez como con la puntuación en la escala Minimental. En cambio, mientras que el rol físico, la función social y el dolor corporal se relacionan significativamente con la fluidez, ninguna de estos aspectos presenta una correlación significativa con el Minimental. Finalmente, destaca la escasa relación entre la salud mental y la fluidez

verbal y el Minimental mientras que la salud general, pese a no ser estadísticamente significativa, alcanza valores destacables.

Tarifa social

Al igual que en el caso de la salud percibida, se han realizado sucesivos ANOVAS para relacionar las variables objeto de estudio.

Tarifa social y calidad de vida

Se ha comprobado si existían diferencias estadísticamente significativas en la tarifa social según la respuesta dada a los ítems indicadores de calidad de vida (TABLA 63).

Tabla 63. Resultados del ANOVA para tarifa social según cada uno de los aspectos de la calidad de vida

	F _{1,146})	P	Medias	
			1	2
9. Movilidad	95,627	0,000	0,6725	0,3260
10. Cuidado personal	51,166	0,000	0,7812	0,5353
11. Actividad cotidiana	43,232	0,000	0,7976	0,5469
12. Dolor	11,670	0,001	0,6000	0,4515
13. Ansiedad/depresión	13,516	0,000	0,6109	0,4453
14. Estado de salud	1,734	0,192	0,5296	0,6158

Así, se encuentran diferencias en la tarifa social según las respuestas dadas a los indicadores de calidad de vida, salvo en el caso del Estado de salud. Las personas que no tienen problemas de movilidad, para cuidarse y realizar actividades cotidianas y que no presenta dolores o ansiedad/depresión presentan una tarifa social mayor que las personas que han expresado algún problema en dichas actividades y sentimientos. Aquellos pacientes que dicen tener mejor salud que hace un año presentan puntuaciones similares a las de aquellos que afirman sentirse igual que hace 12 meses.

Tarifa social y GDS

De nuevo, se han calculado una prueba de ANOVA con el GDS como variable de agrupación, y con los cuatro grupos ya definidos anteriormente (TABLA 64).

Tabla 64. Resultados del ANOVA para tarifa social según GDS

	F _{3,104})	P	Medias			
			1	2	3	4
Tarifa social	13,300	0,000	0,7024 ^a	0,5102 ^b	0,3235 ^c	0,4514 ^c

a>b>c

Se aprecia, pues, una relación negativa entre el GDS y la tarifa social: cuanto mayor es el GDS, mayor es la puntuación que presentan de tarifa social de los pacientes. Las diferencias son estadísticamente significativas.

Tarifa social y fluencia verbal y Minimental

En el ANOVA que relaciona la tarifa social y la fluencia verbal se ha utilizado la primera como variable de agrupación, como se ha indicado anteriormente, siendo, por tanto, la fluidez verbal la variable dependiente del análisis (TABLA 65).

Tabla 65. Resultados del ANOVA para fluidez verbal según tarifa social

	F	P	Medias			
			1	2	3	4
Fluencia verbal	5,270	0,002	2,81 ^a	5,28	6,69 ^b	7,29 ^b
Minimental	,429	,733	17,74	18,91	24,03	24,33

a>b>c

Por tanto, las diferencias son estadísticamente significativas y, como se aprecia en la tabla, cuanto mayor es el valor de la tarifa social, mayor es la fluidez verbal expresada por lo pacientes. Así, el grupo 1 es el que presenta una media más baja mientras que el grupo 4 presenta una media mayor que el resto. Respecto a la puntuación en Minimental, se aprecia la misma tendencia si bien las diferencias no resultaron estadísticamente significativas.

Calidad de vida

En esta apartado se presentan los análisis correspondientes a GDS, dado que el resto de relaciones ya se ha analizado anteriormente.

Intercorrelaciones de calidad de vida

Se presenta a continuación la TABLA 66 de correlaciones entre los distintos aspectos de la calidad de vida. En todos los casos el total de casos era de 152.

Tabla 66. Correlaciones Tau b de Kendall entre los diversos aspectos de la calidad de vida

	9	10	11	12	13	14
9. Movilidad	1,000					
10. Cuidado personal	0,406**	1,000				
11. Actividad cotidiana	0,447**	0,641**	1,000			
12. Dolor	0,253**	0,020	0,047	1,000		
13. Ansiedad/depresión	0,066	0,097	0,139	0,346**	1,000	
14. Estado de salud	0,019	0,173*	0,186*	0,137	0,171*	1,000

*: p<0,05. **: p<0,01

Así pues, las correlaciones más relevantes son las que vinculan la movilidad con el cuidado personal y con la actividad cotidiana. Ésta última además, presenta una relación considerable con el cuidado personal. El dolor, la ansiedad/depresión y el estado de salud son los aspectos que menores correlaciones estadísticamente significativas presentan.

Calidad de vida y fluencia verbal y Minimental

Se presenta la relación entre los distintos aspectos de la calidad de vida y las puntuaciones en fluidez verbal y Minimental. Así, la primera variable se ha utilizado como variable de agrupación. Dada la variabilidad en el número de personas que han respondido (con alguna puntuación) se ha indicado los grados de libertad del error entre paréntesis (los grados de libertad entre sujetos son 1).

Tabla 67. Resultados del ANOVA para fluencia verbal y Minimental según valoración de la movilidad

	F	p	Medias	
			1	2
Fluidez verbal (83)	1,086	0,300	5,86	4,85
Minimental (103)	1,720	0,193	23,78	16,98

No se encontraron, pues, diferencias significativas según la movilidad (TABLA 67).

Tabla 68. Resultados del ANOVA para fluencia verbal y Minimental según valoración del cuidado personal

	F	p	Medias	
			1	2
Fluidez verbal (56)	5,819	0,019	8,36	5,64
Minimental (72)	0,026	0,873	24,29	23,26

Es destacable la relación entre el cuidado personal y la fluidez verbal, así aquellas personas que no experimentan problemas en el cuidado personal presentan una mayor puntuación en fluidez verbal (TABLA 68).

Tabla 69. Resultados del ANOVA para fluencia verbal y Minimental según valoración de las actividades cotidianas

	F	p	Medias	
			1	2
Fluidez verbal (56)	0,012	0,914	6,59	6,72
Minimental (72)	0,108	0,744	26,10	23,87

Respecto al cuidado personal, por tanto, no se encontraron, diferencias significativas (TABLA 69).

Tabla 70. Resultados del ANOVA para fluencia verbal y Minimental según valoración del dolor

	F	p	Medias	
			1	2
Fluidez verbal (83)	1,038	0,311	4,75	5,73
Minimental (103)	1,869	0,175	23,77	16,69

De nuevo, no aparecen diferencias significativas en la fluidez verbal ni en el Minimental considerando la percepción del dolor del paciente (TABLA 70).

Tabla 71. Resultados del ANOVA para fluencia verbal y Minimental según valoración de la ansiedad/depresión

	F	p	Medias	
			1	2
Fluidez verbal (79)	0,085	0,772	5,20	5,50
Minimental (98)	0,063	0,802	19,97	18,68

Tampoco se han encontrado diferencias significativas en lo que respecta a la valoración de la ansiedad/depresión (TABLA 71).

Tabla 72. Resultados del ANOVA para fluencia verbal y Minimental según valoración de la salud en los últimos 12 meses

	F	p	Medias	
			1	2
Fluidez verbal (39)	2,420	0,128	7,36	5,07
Minimental (47)	3,577	0,065	33,15	16,89

Si bien, las diferencias en la puntuación en Minimental se acercan a la significación, no se han encontrado diferencias estadísticamente diferentes según la valoración de la salud en los últimos doce meses (TABLA 72).

Calidad de vida y GDS

En el caso de la calidad de vida y el GDS, se ha calculado la Tau de Kendall para examinar la relación entre estos aspectos (TABLA 73).

Tabla 73. Coeficientes de correlación Tau b de Kendall entre los distintos aspectos de la calidad de vida y el GDS

	GDS		GDS
9. Movilidad	0,195	12. Dolor	- 0.140
	p = 0,025		p = 0.109
	g.l. = 107		g.l. = 107
10. Cuidado personal	0,530	13. Ansiedad/Depresión	-0.021
	p = 0.000		p = 0.803
	g.l. = 107		g.l. = 107
11. Actividades cotidianas	0.348	14. Estado de salud	0.131
	p = 0.000		p = 0.124
	g.l. = 107		g.l. = 107

Se aprecia, en consecuencia, que los tres aspectos de la calidad de vida que se relacionan con el GDS son la movilidad, el cuidado personal y las actividades cotidianas, los tres aspectos presentan una relación positiva con el GDS.

Tabla resumen

A partir de los resultados obtenidos se ha elaborado una tabla en la que se resumen las relaciones encontradas entre las variables objeto de estudio (TABLA 74). Las celdas sombreadas corresponden a relaciones que han resultados significativas.

Tabla 74. *Tabla resumen con las relaciones significativas (en gris) encontradas entre las variables*

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	
1. Salud general	-																		
2. Función física		-																	
3. Rol físico			-																
4. Rol emocional				-															
5. Función social					-														
6. Dolor corporal						-													
7. Vitalidad							-												
8. Salud mental								-											
9. Movilidad									-										
10. Cuidado personal										-									
11. Actividad cotidiana											-								
12. Dolor												-							
13. Ansiedad/depresión													-						
14. Salud en los últimos 12 meses														-					
15. GDS															-				
16. Tarifa social																-			
17. Fluencia verbal																	-		
18. Minimental																		-	

Análisis de predicción entre variables

Salud percibida

A partir de aquellas variables que han resultado significativas en el apartado anterior, se han realizado regresiones *stepwise* para cada uno de los aspectos de la salud percibida como variable dependiente. Los resultados que se muestran a continuación corresponden a las variables que han resultado significativas del conjunto original. Todas las ecuaciones resultaron significativas con valor de p menor de 0,01 (TABLA 75).

Tabla 75. Resultados del análisis de regresión para Salud general, Rol físico y emocional, Función social y Vitalidad

	1	2	3	4	5	6	7	8	R ²
1. Salud general			0,324		0,308		0,227		0,375
3. Rol físico		0,347		0,377		0,192			0,453
4. Rol emocional		-0,273	0,457		0,187			0,255	0,417
5. Función social	0,302				0,465				0,395
7. Vitalidad	0,309			0,254					0,222

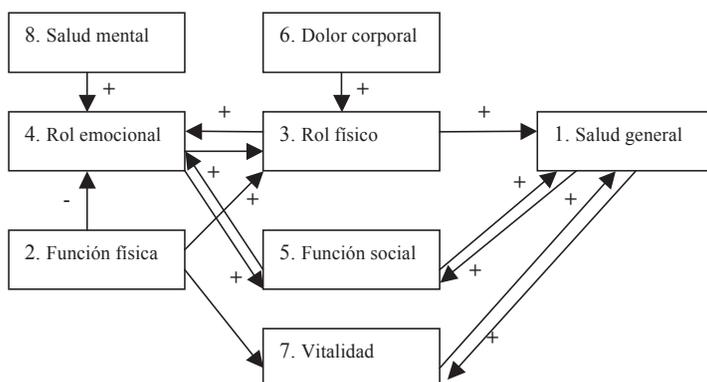
Valores con negrita; $p < 0,05$. Resto, $p < 0,01$

En lo que respecta a la Salud general, los predictores más importantes de la misma son el Rol físico y la Función social y en menor grado la Vitalidad.

Respecto al propio Rol físico, destacan el Rol emocional y la Función física como predictores, en menor grado el Dolor corporal. En el caso del Rol emocional, es destacable su relación con la Función física y la predicción positiva desde el Rol físico. También la Salud mental, y la Función social resultaron significativas.

La Función social presenta relaciones positivas con la Salud general y el Rol emocional. Finalmente, la Vitalidad se relaciona positivamente con la Salud general y con el Rol emocional.

Figura 9. Representación gráfica de los valores beta significativos para las variables dependientes Salud general, Rol físico y emocional, Función social y Vitalidad



En la FIGURA 9, se ha representado los valores *beta* encontrados para cada uno de los aspectos considerados, apreciándose cómo la función social, el rol emocional y la salud general tienen un papel destacable en las relaciones con el resto de variables.

En cuanto a las variables Función física, Dolor corporal y Salud mental, los resultados son más heterogéneos, como se puede apreciar en la siguiente tabla.

Tabla 76. Resultados del análisis de regresión para Función física, Dolor corporal y Salud mental

	3	4	5	6	9	10	13	16	17	R ²
2. Función física	0,271		0,204		-0,265	-0,414				0,674
6. Dolor corporal		0,346						0,492	0,222	0,543
8. Salud mental		0,207		0,215			-0,420			0,431

Valores con negrita; $p < 0,05$. Resto, $p < 0,01$

Así, para la Función física, los predictores obtenidos son el Rol físico, la Función social, la Movilidad y el cuidado personal.

En cambio, el Dolor corporal presenta relaciones significativas con el Rol emocional, la tarifa social y la fluencia verbal.

Finalmente, en cuanto a la Salud mental, se relaciona significativamente con el Rol emocional, el Dolor corporal y la Ansiedad/Depresión.

En resumen, las variables con mayor capacidad rol predictivo de la salud percibida son: el Rol físico, el Rol emocional y la Función social.

Tarifa social

De nuevo, a partir de aquellas variables que han resultado significativas en el apartado anterior, se han realizado regresiones *stepwise* con la tarifa social. Los resultados que se muestran a continuación corresponden a las variables que han resultado significativas del conjunto original, para un mayor detalle, y dada la profusión de variables independientes, se han dividido los análisis en tres partes. Todas las ecuaciones resultaron significativas con valor de p menor de 0,01.

Tabla 77. Resultados del análisis de regresión para Tarifa social con Salud percibida como independiente

	1	2	3	4	5	6	7	8	R ²
Tarifa social		0,442			0,164	0,231		0,150	0,596

Valores con negrita; $p < 0,05$. Resto, $p < 0,01$

Así pues, son las variables de Función física, Dolor corporal, y en menor medida Salud mental y Función social las que más se relacionan con la denominada Tarifa social, todas ellas en sentido positivo.

Tabla 78. Resultados del análisis de regresión para Tarifa social con Calidad de vida como independiente

	9	10	11	12	13	14	R ²
Tarifa social	-0,235	-0,497	-0,290	-0,191	-0,225		0,939

Valores con negrita; $p < 0,05$. Resto, $p < 0,01$

Así pues, se aprecia la alta relación entre los aspectos de calidad de vida y la Tarifa social. En especial, es destacable los valores de las variables Cuidado personal, Actividad cotidiana, Movilidad y Ansiedad/Depresión. En menor medida, la variable Dolor.

Tabla 79. Resultados del análisis de regresión para Tarifa social con Fluencia verbal, Minimental y GDS como variables independientes

	15	17	18	R ²
Tarifa social	-0,778		-0,290	0,474

Valores con negrita; $p < 0,05$. Resto, $p < 0,01$

Finalmente, en cuanto a los aspectos más clínicos, se aprecia una muy alta relación entre GDS y la tarifa social y, en menor grado, entre Minimental y la Tarifa social. La fluencia verbal no resultó significativa.



Capítulo VI

Consideraciones finales

Los resultados, en primer lugar, obtenidos en nuestra investigación reafirman la importancia de factores no genéticos como el sexo y la edad, el nivel educativo, el IMC y el ejercicio físico en la incidencia de la EA.

Así, la edad es un factor de riesgo para la EA, de hecho, el 59.2% de la muestra tiene más de 75 años. Estos resultados son concordantes con los obtenidos por otros autores dado que los pacientes con EA suelen presentar una elevada media de edad (Barranco-Quintana et al, 2005) (Ferri CP et al, 2006). De hecho, el incremento de la edad se ha relacionado con un aumento de la incidencia de la EA y algunos autores han encontrado que, a partir de los 65 años, aumenta la incidencia y la prevalencia (Stafani M et al, 2009) (Minster RL et al, 2009).

Por otra parte, es destacable que en todos los grupos de edad (salvo entre 56 y 65 años) el número de mujeres sea mayor que el de hombres y que dos de cada tres pacientes sean mujeres. Diferentes investigaciones han puesto de manifiesto este mismo patrón de resultados: existe una menor probabilidad de desarrollar la enfermedad para el sexo masculino (Martínez-Lage et al, 2001) (Ruitenberg A et al, 2001) (Martínez-Lage et al, 2002) (Formiga F et al, 2007) (Formiga F et al, 2008). Las alteraciones que se producen, en determinadas hormonas protectoras del SNC en el climaterio, podrían ser la causa. De hecho, un estudio epidemiológico demostró que la terapia sustitutiva con estrógenos en mujeres disminuía el riesgo de padecer EA (Henderson V, 1997).

En los datos obtenidos, el 89% de la muestra lo constituyen pacientes sin estudios o sólo con estudios primarios, además, el 76,3% corresponden a “amas de casa” y “obreros no especializados” frente a un 0,8% que se dedican a tareas ejecutivas. Ello parece apuntar a la relevancia de la actividad cognitiva del paciente en el proceso de la

enfermedad. En efecto, una mayor actividad intelectual —asociada normalmente a un mayor nivel educativo y/o tareas de mayor responsabilidad—supondría una mayor reserva de capacidades cerebrales y por lo tanto un factor de protección frente al deterioro cerebral. Así pues, podríamos afirmar que más allá del nivel educativo, como factor de protección, estaría el ejercicio de la capacidad cognitiva en la que la realización de actividades intelectuales y físicas se asocian a reducción de riesgo de padecer EA según la evidencia científica (Danner DD et al, 2001) (Frierland RP et al, 2001) (Scarmeas N et al, 2001) (Toledo J, 2011) (Fairjones SE et al, 2011) (Yu F et al, 2011) (Sánchez JL et al, 2011). Por tanto, un menor nivel educativo, así como una ocupación laboral inferior supondría menor actividad cerebral o intelectual y una menor reserva cognitiva, incrementando el riesgo de EA.

Respecto a los aspectos familiares, la mediana de edades de los pacientes era muy similar en todas las preguntas. Tan sólo la mediana de los que respondían tener hermanos fallecidos —81 años— era significativamente superior de los que respondían que no —71 años—. La proporción de mujeres que tenía hermanos/as fallecidos/as era mayor que la de hombres —quizá, en las mujeres, el hecho de tener una esperanza de vida mayor que las de los hombres haga que estas vivan el fallecimiento de hermanos—. Por último, el orden propio en los hermanos no se relacionaba con la edad o el sexo. Un aspecto más relevante de la familia lo constituye el historial familiar. También se considera la historia familiar un factor de riesgo en la EA, de hecho, el 40% de los pacientes afectos presentan historia familiar de EA (Setó-Salvia N et al, 2010). Similares resultados hemos encontrados en nuestros datos que muestran que un 38.2% de los pacientes afirma tener antecedentes familiares de enfermedad neurodegenerativa.

En lo que respecta a la obesidad, en España se estima que un 26,4% de los hombres y al 35 % de la mujeres en personas de mayores de 65 años (Toledo J, 2011), presenta

obesidad. En contraste con estos datos, en nuestra muestra, el 64,9% de los pacientes de EA tienen algún tipo de obesidad, lo que parece indicar un vínculo entre el sobrepeso y la EA (Naderali E et al, 2009). De hecho, estudios poblacionales longitudinales han confirmado la existencia del vínculo entre obesidad y riesgo de demencia; las personas que tenía un IMC de 30 o más, tenían un 75% más de probabilidad de desarrollar demencia que quienes tenía un IMC normal, entre 18.5 y 24.9 (Trakas K et al, 2001) (Whitmer RA et al, 2005) (Kivipelto M et al, 2005). Además, se han encontrado diferencias significativas entre hombres y mujeres en IMC, siendo el valor medio de las mujeres mayor que el de los hombres.

El sobrepeso de los pacientes puede relacionarse con la respuesta a la pregunta sobre el ejercicio físico dado que la mayoría (81,8%) de los pacientes manifestó realizar poco esfuerzo físico. Efectivamente, la actividad física se asocia con un menor riesgo de desarrollar la EA, incluso a intensidad baja (Weih M et al, 2010) (Scarmeas N et al, 2011) (Yu F et al, 2011). Los resultados encontrados indican, además, la relación significativa entre la edad y la actividad física de los pacientes, de tal modo que un aumento de la edad correlacionaba positivamente con la dificultad a la hora de moverse y con la capacidad de ejecutar esfuerzos de diverso tipo, en especial los de tipo moderado e incluso más sencillos como llevar la bolsa de la compra, o subir pisos. Sin embargo, una menor edad no garantiza un mayor ejercicio físico o una actividad física pues los pacientes que realizaban menos trabajo o actividades por causas emocionales eran significativamente más jóvenes (mediana = 75 años) que los pacientes que no lo hacían (mediana = 79 años).

Además, la mayoría de los pacientes con EA, el 81,8% manifestó realizar poco esfuerzo físico habitualmente; el 49.1% no hace ejercicio en su tiempo libre. La inactividad física junto con la obesidad se presentan como dos factores de riesgo de EA

modificables (Lippa CF, 2008) (Barnes D, 2011). De hecho, los pacientes con EA que realizaron un programa de ejercicio físico —caminar 30 minutos al día— tendían a deprimirse menos que aquellos que no lo realizaron, igualmente los cuidadores que participaban en la actividad referían tener menos estrés (McCurry S et al, 2010).

Debido a que los individuos que realizan actividad física también tienden a tener una alimentación saludable, se puede argumentar que existe una asociación entre menor riesgo de EA, dieta saludable y ejercicio físico (Scarmeas N et al, 2011). Ello parece deducirse también de los datos obtenidos. Así, el patrón de dieta mediterránea está asociado a un menor riesgo de EA (Scarmeas N et al, 2006) (Scarmeas N et al 2006b), de deterioro cognitivo leve (Scarmeas N et al, 2009) y una menor mortalidad en la EA (Scarmeas N et al, 2007); sobre todo si se asocia a consumo de pescado más de una vez a la semana y consumo moderado de vino. Teniendo en cuenta las recomendaciones generales de alimentación (Aranceta J et al, 2004), la alimentación en nuestros pacientes no es la deseable. Sólo la fruta, el pan y los lácteos se encontrarían en un margen aceptable, por encima del 80% de los pacientes. A pesar de residir en una zona idónea para el consumo de alimentos considerados de “dieta mediterránea” existe un déficit en pescado, verduras y legumbres, y un abuso en los dulces. Apuntar, además, que no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre sexos.

Respecto al consumo de alcohol y tabaco, la proporción de hombres fumadores y bebedores era significativamente mayor que la de mujeres. Ello es particularmente preocupante puesto que en personas mayores que son fumadores, la posibilidad de aparición de EA es mayor que en aquellos que no han fumado nunca (Aggarwal NT et al, 2006). En nuestra muestra, únicamente un 16% de los pacientes fuma pues la mayoría son mujeres. Por ello, el resultado encontrado contrasta con otros estudios que han demostrado, mediante un diseño prospectivo de cohortes, que el tabaco es un factor

de riesgo para la EA, con un riesgo relativo de 1,6-1,8 (Toledo J, 2011). Por último señalar que la mediana de edad de los que consumían alcohol (73 años) era inferior a la de los que no lo hacían (78 años) sucediendo lo contrario con el consumo de café/té, 78 años (sí tomaban) frente a 81 años (no tomaban). Aunque que la frecuencia de consumo de té o café y los problemas de insomnio disminuían con la edad.

Respecto al estado de ánimo, la proporción de mujeres que afirmó sentirse llena de vitalidad fue mayor que la proporción de hombres y, a medida que aumentaba su edad, disminuía el número de pacientes que afirman tener mucha energía. Esta percepción del estado de ánimo sin duda se relaciona con la disminución de las capacidades físicas que acompañan al incremento de la edad. Así, un aumento de la edad correlaciona positivamente con la dificultad a moverse, a realizar tareas, etc., resultados que coinciden con lo publicado al respecto (Berwig M et al, 2011). En efecto, en estudios recientes, se ha demostrado que las correlaciones entre el estado de ánimo y los pacientes con EA fueron altamente significativas pero no para pacientes con DCL. También se encontró que conforme aumenta la edad, disminuye la movilidad, el cuidado personal y las actividades cotidianas. Por tanto, podríamos afirmar que el incremento de la edad así como ser hombre parece asociarse a un peor estado físico y a una autopercepción más negativa del estado de ánimo.

Además, casi la mitad de los encuestados (45,4%) muestran algún grado de ansiedad/depresión y un tercio de los pacientes con EA padecía de depresión (30,5%) (Tsuno N et al, 2009). De hecho, en un estudio multicéntrico (Zubenko GS et al, 2003), se encontraron valores similares, quedando la tasa de depresión en pacientes con EA establecida entre el 22,5% y el 54,5%.

En lo que respecta a la fluencia verbal, en la EA existe una reducción en la producción total de palabras, tanto en la modalidad fonética —asociada al lóbulo frontal— como en la modalidad semántica, —asociada al lóbulo temporal— (Sailor K et al, 2004) (Mcdowd J et al, 2011). De hecho, uno de los deterioros más frecuentes en las enfermedades del SNC es el que afecta al sistema semántico de la memoria (Peratía H et al, 2000), los pacientes con EA tienen una menor capacidad verbal y producen más interferencias a la hora de explicar un texto leído, de integrar los eventos y dar una coherencia global al texto (Creamer S et al, 2010). Nuestros datos ratifican este aspecto pues el 16,8% de los pacientes puntuaron en el test de FV 0, el 25,7% entre 1 y 5, el 28,2% entre 6 y 10, únicamente el 0.8% puntuaron en el test de FV entre 15 y 20 palabras. Si se tiene en cuenta que la media de los participantes control se sitúa por encima de 20 palabras en un minuto, puede apreciarse la alteración en esta capacidad cognitiva. Por tanto, la alteración en la fluidez verbal es indicativa de alteración en funciones ejecutivas, dada la relación existente entre la fluidez verbal y el funcionamiento del lóbulo temporal (Traykov L et al, 2007).

En este sentido, en la escala de Hachinski, el 60 % de los pacientes puntuaron menos de cuatro, lo que indica que tiene demencia degenerativa primaria (EA) y no está relacionada con demencia de tipo vascular (Hachinski VC et al, 1975) (Rosen WG et al, 1980). Además, el 90,1 % de los pacientes no padecen ECV isquémica, lo que indica que la muestra de pacientes con EA no está relacionada con alteraciones circulatorias directamente. En lo que respecta a la GDS o escala de deterioro global, los datos muestran que algo más del 60% de la muestra se encuentran entre la fase 4 y 6 en el que existe, según la escala, un defecto cognitivo moderado / grave. Además, en ninguna de las dos escalas se encontraron diferencias significativas entre hombres y mujeres. Finalmente, en cuanto a la puntuación en el MMSE, la media fue de 12,69, siendo esta

puntuación muy inferior a la obtenida por Mulet (Mulet B et al, 2005) en un grupo de pacientes sanos de 28,4 y algo menor a la media de los pacientes con DC (25,2), del mismo estudio. Además, el 85,5% de nuestros participantes puntuaron por debajo de 21 (se considera demencia una puntuación igual o inferior a 23), lo que supone que la gran mayoría de ellos presentará puntuaciones muy bajas en un breve periodo de tiempo, pues los descensos en el Minimental son de aproximadamente 2.8 puntos por año con EA, con un descenso más lento en fases suaves y más acusado en las moderadas y graves (Guillette-Gunyonnetta S et al, 2011).

Por otra parte, la demencia presenta un alto porcentaje de incidencia en los participantes de nuestra investigación. Así, presentaban un diagnóstico de demencia, el 87,8% de los pacientes según el DSM-IV y un 81,7% según NINCDS-ADRS. Ello contrasta fuertemente con el porcentaje de demencia encontrado en las personas mayores (Tomaszewski S et al, 2011): la tasa de incidencia media anual de demencia en la población española con edades comprendidas entre 65 y 90 años es de 10,6 y aumenta exponencialmente con la edad (Bermejo-Pareja F, 2007).

Además, tanto la EA como la demencia se han asociado a diferentes aspectos cardiovasculares del paciente. En efecto, los estudios epidemiológicos que destacan la asociación entre EA y factores de riesgo cardiovascular (Vogel T et al, 2006). En relación a esto, casi un tercio de los pacientes de nuestra investigación refiere tener o haber tenido alguna enfermedad circulatoria y/o relacionada con el corazón.

Además, la EA y la demencia se han vinculado a la aterosclerosis (Hofman A et al, 1997) y esta última con lesiones neuropáticas de la EA con asociación significativa (Beeri MS et al, 2006). Así, la insuficiencia cardíaca (IC) se ha relacionado con demencia y EA en personas mayores (Qiu C et al, 2006). No obstante, el factor

cardiovascular más prevalente con la demencia y la EA es la HTA (Coll G, 2010). Ello queda reflejado en nuestros datos pues un 35,9% de pacientes presenta algún tipo de HTA. Los factores de riesgo que pueden favorecer la HTA son; la edad, los factores nutricionales —obesidad, sobrepeso— y el consumo de alcohol. Conviene anotar, además, que la proporción de mujeres con diagnóstico positivo de HTA era superior a la de hombres, y que los pacientes con diagnóstico positivo presentaban un mediana de edad (81 años) superior que a los pacientes con diagnóstico negativo (76 años).

Algunas investigaciones han asociado la diabetes mellitus con un mayor riesgo de deterioro cognitivo (Lippa CF, 2008) (Wessels AM et al, 2011). No obstante, diferentes estudios han encontrado relación entre la diabetes tipo 2 y el aumento de riesgo de demencia, en especial, en pacientes que utilizan insulina parenteral frente a los que utilizan antidiabéticos orales (Wu WI et al, 2004) (Craft S, 2007) (Luchsinger JA, 2008). Téngase en cuenta que el 18.3 % de nuestra muestra padece diabetes.

Un elevado porcentaje (29,8%) de los pacientes refiere tener cifras altas de colesterol, este porcentaje parece lo bastante importante como para asignar a esta sustancia un papel relevante en el estudio de EA. De hecho, aquellos pacientes que consumen estatinas para disminuir su nivel de colesterol, reducen el riesgo de padecer la EA (Sjogren M et al, 2006) (Pollen D et al, 2010). Además, un 11,5% refiere haber sufrido algún tipo de TCE. Ello es coherente con algunos estudios clínicos y experimentales que confirman que la presencia del gen ApoE4 juega un papel en la respuesta del cerebro a los traumatismos mecánicos (Spitz WV et al, 2006) (Palomo LJ et al, 2008). Por lo tanto, dado que el gen ApoE4 se muestra como un factor de riesgo genético, asociado a un TCE —como en el accidente vascular cerebral—, podría desencadenar demencia y EA (Llewellyn D et al, 2010).

En cuanto a las pruebas de neuroimagen muestran alteraciones cerebrales características de la EA (Dickerson B, 2010) (Madureira S et al, 2010) (Park D et al, 2011) (Logue MW et al, 2011). Así, el 9.2% de los pacientes presentaba infarto lacunar, el 19.1%, leucoaraiosis y el 27.5% mostraba otras alteraciones. Los cambios en la sustancia blanca cerebral —leucoaraiosis— están relacionados con déficit cognitivo y demencia.

En segundo lugar, son destacables los resultados obtenidos en el análisis de la tarifa social, la salud percibida y la calidad de vida.

Los datos obtenidos en relación a la tarifa social o tarifa de los estados de salud han proporcionado importante información. Respecto a las diferencias por sexo, los valores no presentan diferencias significativas entre hombres y mujeres, como ha sucedido en otros estudios (Herman M et al, 2001) (Pinto LJ et al, 2001) (Baltar J et al, 2002) (Sacristan JA et al, 2002) (Tuesca R, et al 2005) (Zamaro J et al, 2007) (Pradas R et al, 2009) (León-Sales B, 2010), indicando que en lo que se refiere a este índice su valor es aplicable tanto a hombres como a mujeres. En este sentido, no obstante conviene mencionar que la media presentada por los pacientes de nuestra investigación es similar a investigaciones en los países nórdicos (Wolfs C et al, 2007) (Andersen CK et al, 2004), en torno al medio punto. Ello contrasta con los valores obtenidos en enfermos de EA en Canarias (López-Bastida J et al, 2006), cuyo valor medio fue prácticamente la mitad (0,29). A este respecto, tal vez sería interesante considerar si las alteraciones que acompañan la EA son valoradas de forma menos positiva en contextos en los que las condiciones sociales u climatológicas —ambientales— son menos exigentes. Así, las áreas geográficas en las que el clima es más benigno los cambios propios físicos de la EA se perciben de forma más negativa pues impiden disfrutar de las condiciones climáticas positivas. Como era esperable, además, el valor de la tarifa social es menor

conforme avanza la enfermedad, disminuyendo conforme el paciente se encuentra en fases más avanzadas. Además, los pacientes con una menor tarifa social son aquellos que, paralelamente y conforme avanza la enfermedad, presentan un deterioro global más acusado y, en consecuencia, suele implicar un menor grado de fluidez verbal (Almkvist O et al, 2009).

Finalmente, añadir que el análisis de la tarifa social se considera en la actualidad como la base del estudio del costo-efectividad de los tratamientos de las enfermedades neurodegenerativas, y en especial de la EA, (Karlawish JH et al, 2008) (Gustavssona A et al, 2011), dicho estudio en la actual coyuntura económica es cada vez más relevante.

En cuanto a la relación de la tarifa social con la salud percibida, en todos los factores de esta última se han encontrado diferencias significativas. Así, la tendencia general es que el grupo 4 de tarifa social (que comprende el cuarto superior de la unidad) presenta una media superior que en el resto de grupos. Además, son los pacientes del cuarto inferior de la unidad los que sistemáticamente presentan una puntuación menor en todos los factores de salud percibida. Por tanto, es evidente la fuerte relación que existe entre la tarifa social y la salud percibida de los pacientes, pudiéndose afirmar, a partir de los datos obtenidos, que la percepción de su propia salud por parte de los pacientes constituye un componente importante incluso en la objetivación de la calidad de vida, es decir, en la tarifa social. De hecho, se ha encontrado evidencia de la relación entre la salud percibida y la calidad de vida, a menor salud percibida, los pacientes perciben menor calidad en sus vidas (Novoa MM et al, 2008).

La percepción de la salud, la denominada salud percibida constituye un importante aspecto a considerar a la hora de evaluar y valorar la calidad de vida de los pacientes de

EA. Los resultados obtenidos muestran la importancia, en concordancia con las hipótesis planteadas, de la función y rol físico y también del dolor corporal. Se trata de aspectos muy relacionados con las diferentes facetas de salud percibida y entre sí, indicando que el dolor influye limitando las actividades físicas y el rendimiento en el trabajo. De hecho, cuando el paciente piensa que sus actividades laborales y de la vida diaria son buenas tiene una mejor percepción de salud en general y tienen menos problemas emocionales. Existe una relación negativa entre la función física y el rol físico; cuando se realizan menos actividades físicas habituales, las actividades relacionadas con el trabajo y otras personales son peores, existiendo una disminución del rendimiento, limitación/dificultad para realizar estas actividades (Wang HX et al, 2012).

No obstante, existen matizaciones con respecto al papel de estos factores. La función física presenta una relación positiva tanto con la fluidez verbal como con la puntuación en la escala Minimental pero, en cambio, el rol físico, la función social y el dolor corporal únicamente se relacionan significativamente con la fluidez verbal. Ello parece confirmar que existe relación entre actividades y capacidad física y las capacidades cognitivas, si bien algunos autores afirman que los efectos de las primeras en las segundas son muy específicos (Wilbur J et al, 2012). Por tanto, podríamos afirmar que estos aspectos influyen parcialmente y específicamente a nivel cognitivo, de en la fluidez verbal pero no en otras actividades mentales, que en el Minimental se tienen en cuenta.

Además, el grado de deterioro cognitivo también se relaciona con la salud percibida: existen significativas para Función física y Dolor corporal. Así, los pacientes con GDS=4 presentan peores puntuaciones que el resto de participantes, indicando que cuando el paciente va avanzando en el proceso de demencia, que se agudiza, refiere

alteraciones en las dimensiones citadas, y que una vez progresa la demencia (expresado a través del GDS), dado su estado mental, no es capaz de valorar su estado de salud autopercibido. Podríamos añadir pues, que en los pacientes con GDS-4 representan el punto inflexión en el que un paciente con EA puede todavía valorar su estado de salud y que, una vez avanza en el proceso de demencia, esta valoración no es representativa pues es incapaz de autovalorarse.

La salud percibida también se relaciona con otro de los aspectos relevantes en el presente trabajo como es la calidad de vida. En general se ha encontrado que las personas que presentan limitaciones físicas manifiestan tener problemas de movilidad y de su cuidado personal (Yu F, 2011) (Graff-Radford NR, 2011). Nuestros resultados muestran que cuando los pacientes no presentan problemas en ciertas actividades físicas, como caminar, puntúan más alto en todos los factores de la calidad de vida, salvo en salud mental. De hecho, se ha encontrado que las personas mayores que afirman realizar una mayor actividad física, se perciben como más hábiles sensorialmente, con mayor calidad de vida y autonomía, al margen del sexo o estatus económico (Guedes D et al, 2012).

También presentan mejores puntuaciones los pacientes sin problemas de cuidado personal y actividades cotidianas, indicando hasta qué punto la realización de tareas —que usualmente se considerarían como simples— puede incidir en la calidad de vida de los pacientes y mostrar la relevancia de los aspectos sociales de la EA. Algunos estudios han mostrado que la percepción de las personas mayores tienen del entorno social, como por ejemplo el vecindario, se relaciona positivamente con realizar actividad física aunque mínima, como andar (Mendes de León C et al, 2009).

Igualmente, son relevantes los aspectos psicológicos, pues los pacientes que no se mostraron ansiosos o depresivos presentan mejores puntuaciones en salud percibida que aquellos que dijeron ser algo ansiosos o deprimidos. En este sentido, las actividades diarias —relacionadas con el trabajo y otras actividades de la vida diaria— de nuestros pacientes dependen, entre otros, del dolor que se pueda producir al realizar estas y como se encuentre físicamente y emocionalmente para realizarlas (Wang HX et al, 2012).

Además, podríamos afirmar que aquellos pacientes que físicamente se encuentran mejor —tienen menos limitaciones y dificultades al realizar actividades— tienen mejor sensación de vitalidad frente al agotamiento y, por tanto, una percepción mejor de su salud en general (Lippa RL, 2009) (Yu F, 2011) (Graff-Radford NR, 2011).

En cuanto a la calidad de vida los resultados revelan que la autopercepción de salud de los pacientes indica que existe una disminución de la CVRS ocasionada por la EA. De hecho, las medias factoriales se sitúan por encima de los 60 puntos salvo en el caso del factor dolor corporal y función social. Además, tres aspectos presentan una relación positiva con el deterioro global: la movilidad, el cuidado personal y las actividades cotidianas. Podríamos afirmar que conforme aumenta el grado de demencia disminuye la calidad de vida relacionada con la salud autopercebida. Así, se ha encontrado correlaciones negativas entre la calidad de vida y el valor en el Minimental y entre la calidad de vida y la depresión (Bhattacharya S et al, 2010).

Por otra parte, la relación de la calidad de vida es negativa, a mayor edad, menor calidad de vida percibida por los pacientes, resultado encontrado en otras investigaciones (Gary N et al, 2011). De hecho, los pacientes que presentan manifestaciones de alteración mental suelen tener interferencias en el trabajo y otras

actividades diarias por esta causa (Seyfried LS et al, 2011) siendo la depresión predictora de la calidad de vida (Gary N et al, 2011).

En tercer y último lugar, la serie de análisis de regresión —cuyo fin ha sido establecer la importancia relativa en la predicción de la salud percibida y en la objetivación de la calidad de vida, es decir, de la tarifa social— han aportado elementos relevantes para el análisis del enfermo de Alzheimer.

Los análisis de regresión ponen de manifiesto que la salud general, el rol físico y emocional así como el rol emocional y la función social tienen un importante papel en la predicción y criterios de los distintos aspectos de la salud percibida.

Así, la salud general tiene como predictores al rol emocional, la función social y la vitalidad, aquellos pacientes que refieren estar con más vitalidad —podríamos decir, frente al agotamiento— afirman tener mejor salud en general. Los resultados son coherentes con los encontrados por (Vinaccia S et al, 2007) y con los de (Myers C et al, 1999) en los que la salud general presenta una alta correlación con la vitalidad y significativa con rol emocional (Myers C et al, 1999).

En cuanto a la salud mental, sus predictores son el rol emocional, el dolor corporal y la ansiedad/depresión. Por tanto los pacientes que presentan manifestaciones de alteración mental —depresión, ansiedad, etc.,— tienen interferencias en el trabajo y otras actividades diarias por esta causa. También relacionan estas manifestaciones con tener más dolor corporal. Así pues, y teniendo en cuenta que la salud mental es una variable explicativa de enorme importancia de la satisfacción con la vida (Alex C et al, 2007) podría considerarse que el dolor, las emociones y la presencia de ansiedad/depresión afectan negativamente a la forma en la que el paciente evalúa su vida.



Por otra parte, los resultados referentes al rol físico muestran que las actividades diarias —relacionadas con el trabajo y otras actividades de la vida diaria— dependen del dolor que produzcan así como del estado físico y emocional del paciente. Así, el rol físico en la EA explica que cuando el paciente piensa que sus actividades laborales y de la vida diaria son buenas tiene una mejor percepción de salud en general y tienen menos problemas emocionales.

El rol emocional es predicho por la función física, el rol físico, la función social y la salud mental. Por tanto el estado emocional de nuestros pacientes depende de cómo se encuentren física y cognitivamente y de qué tipo de relaciones sociales tienen. La importancia de estos predictores (función física, el rol físico, la función social y la salud mental) queda constatada en otras investigaciones, como la de (Machnicki G et al, 2009) en la que la puntuación en los mismos se relaciona con los valores mostrados por los pacientes en Minimental, así como otras pruebas como el grado de demencia y los síntomas neuropsicológicos.

La puntuación en la función social, por su parte, tiende a incrementarse cuando los pacientes presentan menos problemas físicos o emocionales en sus relaciones sociales y se encuentran más equilibrados cognitivamente, esto hace que también piensen que tienen una mejor salud en general.

En cuanto a la tarifa social, los aspectos de la salud percibida más relevantes son la función física, el dolor corporal y, en menor medida, la salud mental y la función social constituyen indicadores positivos del valor o índice de la calidad de vida. Así pues, aquellos pacientes con una mejor tarifa social presentan menos limitaciones físicas habituales y tienen menos interferencias negativas en sus actividades sociales. Este resultado se relaciona con el obtenido por (Bell C et al, 2001) en el que se establece una

relación positiva entre la utilidad (establecida a partir de la valoración de aspectos físicos del paciente) y la salud mental percibida.

En cuanto a la función física, aquellos pacientes que no tienen limitaciones para actividades físicas tienen mejor rendimiento y menos limitaciones en el trabajo. Por otra parte, aquellos que sí presentan limitaciones físicas manifiestan tener problemas de movilidad y de su cuidado personal. Existe, pues, una relación negativa entre la función física y el rol físico; cuando se realizan menos actividades físicas habituales, las actividades relacionadas con el trabajo y otras personales son peores, existiendo una disminución del rendimiento, limitación/dificultad para realizar estas actividades.

También el cuidado personal, la actividad cotidiana, la movilidad y la ansiedad/depresión son también importantes predictores de la tarifa social. En efecto, cuanto mayor es la puntuación en estos aspectos de la calidad de vida, menor es la tarifa social que se puede atribuir al paciente indicando la relevancia de mantener estos aspectos en valores positivos. La calidad de vida se ha visto que se relaciona negativamente con la depresión y la apatía, y positivamente con la edad (Conde-Sala JL et al, 2010).

Finalmente, en cuanto a los aspectos más clínicos, se aprecia una muy alta relación entre GDS y la tarifa social y, en menor grado, entre Minimental y la tarifa social. Por tanto, los resultados muestran que el grado de enfermedad en EA, expresado a través del GDS y del Minimental, queda reflejado en un decremento de los valores de la tarifa social. La calidad de vida, además, se relaciona con el grado de conductas patológicas mostradas por los pacientes, en los distintos grupos establecidos mediante el MMSE (Missotten P et al, 2008).

El presente trabajo evidencia que la etiología de la EA es heterogénea lo que, sin duda, supone que todo esfuerzo que se deba realizar para su comprensión, investigación y prevención requiera de la intervención de diversas disciplinas, no cayendo en el error de circunscribirse a un enfoque por más que, en ocasiones, puedan parecernos las únicas posibles.

Es por ello que hemos querido mostrar en detalle las características que definen el grupo de pacientes tratados, tal y como nos proponíamos en el Objetivo O1, con la esperanza que puedan aportar indicios relevantes (pistas) en torno a las causas de esta enfermedad.

En cuanto a los objetivos específicos O1.1, el perfil de nuestra muestra corresponde a un paciente mujer, con edad media de 76 años, mayoritariamente amas de casas u obreros no especializados y con estudios primarios o sin estudios. También presentan algún tipo de sobrepeso con una percepción de su salud por debajo de lo aceptable. Además, ocho de cada diez de los pacientes presentaba un diagnóstico premortem de EA y un 88% presentaban un diagnóstico de demencia.

Es asimismo relevante que no existan apenas diferencias entre hombres y mujeres en la respuesta y mediciones de la inmensa mayoría de las variables tratadas, correspondiendo al objetivo O1.5. Se trata de resultados, en algunos casos inesperados, pero que indican que en los enfermos considerados en la presente investigación, el grado de enfermedad es similar según las variables consideradas, y que las relaciones encontradas pueden extrapolarse a ambos sexos. Además, tampoco se ha encontrado evidencia que favorezca una distinción, en los enfermos de EA, entre grupos de edad.

Así, los datos aportados en esta investigación ponen de manifiesto la importancia de los factores de riesgo no genéticos en la EA. En este sentido, la atención a los factores

de riesgo socioculturales parecen de enorme importancia, pues que estos se encuentran, por ejemplo, en la conformación de la reserva cognitiva y constituyen un área en la que es posible diseñar intervenciones de fácil aplicación y de escaso coste, en comparación con el resto de factores tanto genéticos como no genéticos.

En cuanto al segundo de los objetivos, denominado objetivo O2, en efecto, los resultados muestran la interrelación existente entre la percepción del paciente de su vida y su salud y las diferentes mediciones de los aspectos psicológicos y clínicos de la EA. Así, se ha constatado la existencia de relaciones entre los diferentes estadios de la EA (GDS) y la percepción de diferentes aspectos de la salud y el dolor corporal y la función física de la enfermedad. Dichos aspectos, a su vez, se relacionan con otros tales como la fluidez verbal o la movilidad de los pacientes.

Nuestros resultados también muestran la relación negativa entre el grado de enfermedad y la actividad física. De hecho, la actividad física ha sido demostrado ser beneficiosa puesto que la mayor plasticidad del cerebro a través de la sinaptogénesis y la neurogénesis, especialmente en el hipocampo podría ser un mecanismo por el cual la actividad física preserva la función cerebral.

Nuestros resultados también muestran la relación negativa entre el grado de enfermedad y la actividad física. De hecho, la actividad física ha sido demostrado ser beneficiosa puesto que la mayor plasticidad de cerebro a través de la sinaptogénesis y la neurogénesis, especialmente en el hipocampo podría ser un mecanismo por el cual la actividad física preserva la función cerebral.

Actualmente, no existe ninguna intervención “médica” que consiga prevenir o detener la aparición del deterioro cognitivo asociado a la demencia, especialmente en pacientes con EA, aunque si es cierto que el tratamiento farmacológico produce efectos

beneficiosos sobre la cognición y la conducta de los pacientes con demencia. No obstante, se trata de un tratamiento paliativo y, por tanto, parece necesario y conveniente un aumento de las intervenciones basadas en estrategias de carácter psicológico y social.

Desde el punto de vista metodológico, las investigaciones sobre plasticidad cognitiva —también definida como potencial de aprendizaje— se basan en adoptar diseños experimentales con el formato de test-retest también conocido como evaluación dinámica. Dichos estudios han evidenciado mejoras significativas, en grupos de casos, en la capacidad de aprendizaje de recuerdo verbal inmediato así como en la capacidad de aprendizaje en fluidez verbal, con relación a grupos control. Estas intervenciones a nivel cognitivo, por tanto, han logrado ralentizar el declive intelectual, reducir las alteraciones de conducta de los pacientes con demencia y ha mejorado la calidad de vida de los pacientes y sus familias.

También la potenciación de los aspectos físicos se está mostrando como de enorme importancia en el tratamiento de la EA. Así, el ejercicio físico en los pacientes con EA reduce la frecuencia de caídas, mejora la condición física y el estado funcional general, reduce el riesgo de depresión. De nuevo, los beneficios no quedan únicamente en el paciente, pues también suponen una importante aportación a la relación entre éste y el paciente, cuando se realizan de forma conjunta. Por tanto, el ejercicio físico es, junto a algunas de las variables psicológicas consideradas, un importante predictor de la salud percibida, tal y cómo se proponía en el objetivo O2.2.

La tarifa social puede considerarse no solo una objetivación de la salud percibida por el paciente sino también un buen indicador de la calidad de vida y un predictor relevante de su grado de demencia (GDS) e incluso de su fluencia verbal. Se trata, pues,

de un índice útil que permite sintetizar y resumir diversos aspectos de la EA, tanto clínicos —GDS— como psicológicos —la ansiedad/depresión— y sociales, tales como la función social.

Respecto al objetivo O2.1, y cómo se ha mostrado en este trabajo, y dado que la EA comparte manifestaciones con el proceso de envejecimiento usual, es muy relevante la identificación de las etapas iniciales o prodrómicas de la EA, es decir, el diagnóstico precoz del deterioro cognitivo que permitan la puesta en marcha de medidas terapéuticas, idealmente cuando el paciente con EA todavía tiene su independencia funcional preservada. Sin duda que este es un aspecto importante de esta investigación pues, como hemos mostrado, un incremento de la edad supone en muchos casos un incremento de, por ejemplo, las limitaciones para realizar esfuerzos moderados y se relaciona con menores puntuaciones de calma y energía.

Otro de los aspectos relevantes de este trabajo ha sido la denominada tarifa social, relacionándose este aspecto con el objetivo O2.3. Las relaciones encontradas entre dicha tarifa y los distintos aspectos de la calidad de vida muestran que una tarifa social menor implica mejores puntuaciones en movilidad, dolor y actividad cotidiana y cuidado personal.

Queda claro, pues, que este trabajo ha respondido a la hipótesis de partida planteada tanto en lo referido al perfil del paciente, las diferencias entre hombres y mujeres como a las relaciones establecidas entre los distintos aspectos y constructos, tanto psicológicos como fisiológicos, considerados en la misma.

Si bien los objetivos principales de esta tesis se han visto cumplidos, es necesario profundizar en el estudio de la EA valorando los factores de riesgo modificables, e



inciendiando, en particular, en la importancia de la dieta, el entrenamiento cognitivo y la realización de ejercicio físico.

Un primer aspecto lo constituiría la profundización en el análisis de la dieta, puesto que parece razonable pensar que sus conocidos beneficios y perjuicios puedan mejorar o perjudicar el desarrollo de las enfermedades neurodegenerativas. Ahora bien, dicho análisis no supondría la constatación retrospectiva de los alimentos consumidos, con las habituales preguntas formuladas a los pacientes y sus familiares, si no que implicaría la medición de los componentes más relevantes de la misma (cantidad de calcio, de cafeína o de vitamina C en determinados periodos temporales).

Otro reto que se plantea a partir de los resultados en este trabajo es analizar si el deterioro cognitivo, que presentan tanto los pacientes con EA, con otras enfermedades neurodegenerativas pero también personas sanas de edad elevada, es un nivel de funcionamiento cognitivo bajo de envejecimiento no patológico, un estado intermedio entre normalidad o demencia o realmente es un estado transitorio hacia la demencia y la EA. De hecho, la correcta conceptualización del deterioro cognitivo supondría reducir las dificultades de un diagnóstico diferencial, a las que se enfrentan los profesionales sanitarios, entre los distintos tipos de demencia. Dichas dificultades, que se observa en otras enfermedades que tienen una base psicopatológica y/o psiquiátrica, cursan con deterioro cognitivo como en la depresión y en otras alteraciones que se producen en el proceso de la vejez y que, a menudo, implican un retraso en la correcta implementación de las correspondientes medidas paliativas o correctoras.

Una de las medidas de carácter paliativo que ha centrado gran parte de la investigación en los últimos años en la EA es la aplicación de programas de ejercicios físicos. Sin embargo, las evidencias aún no son del todo concluyentes puesto que se

desconoce todavía la “dosis” óptima, la duración del tratamiento y la durabilidad de los efectos beneficiosos para lograr mejoras cognitivas en el curso de la enfermedad. Y, teniendo en cuenta la heterogénea etiología de la EA, puede tardarse mucho tiempo en llegar a concretarse lo que supone un mayor esfuerzo investigador en esta línea.

No podemos olvidar el entrenamiento cognitivo —cualquier tipo de intervención no farmacológica orientada a mejorar el funcionamiento cognitivo con independencia del mecanismo de acción— pues es necesario establecer si realmente se produce una regeneración de nuevas neuronas en determinadas zonas cerebrales y el establecimiento de nuevas conexiones —sinapsis— a través de intervenciones psicológicas. La neuropsicología, la psicología y la psicología social, pues, son una fuente de investigación de la demencia y la EA de gran importancia, como hemos podido comprobar en nuestro trabajo.

Finalmente, queremos añadir que el reto más importante —unido por supuesto a la prevención de la enfermedad— es descubrir las asociaciones de los factores concurrentes que, de alguna manera, actúan individualmente, se potencian, interaccionan y/o anticipan su aparición. Una vez más, la prevención está “un paso por delante” del tratamiento, hay que actuar por tanto en la fase prodrómica.

Bibliografía

ADERINWALE O, ERNST H, MOUSA S. (2010). Current Therapies and New Strategies for the Management of Alzheimer's Disease. *Am J Alzheimers Dis Other Demen*, 25, 414-424.

ADLARD P, PERREAU V, POP V, COTMAN C. (2005). Voluntary Exercise Decreases Amyloid Load in a Transgenic Model of Alzheimer's Disease. *The Journal of Neuroscience*, 25(17), 4217-4221.

AGGARWALL NT, BENNETT DA, WILSON RS, MORRIS ML, SCHNEIDER JA, SHAH RC, EVANS DA. (2006). The relation of cigarette smoking to incident Alzheimer's disease in a biracial urban community population. *Neuroepidemiology*, 26, 140-146.

AGUILAR M. (2002). Tratamiento de otras manifestaciones de la enfermedad de Alzheimer. En: Alberca R, (Eds.), *Tratamiento de las alteraciones conductuales en la enfermedad de Alzheimer y otros procesos neurológicos*. 153-171. Madrid: Editorial Médica Panamericana.

ALEX C, MICHALOS P, HATCH M, HEMINGWAY D, LAVALLEE L, HOGAN A, CHRISTENSEN B. (2007). Health and quality of life of older people, a replication after six years. *Soc Indic Res*, 84, 127-158.

ALGADO MT, BASTERRA A, GARRIGOS JI. (2003). Envejecimiento y enfermedad de Alzheimer. Universidad de Alicante. *Reis*, 81-103.

ALMEIDA OP, GARRIDO GJ, LAUTENSCHLAGER NT. (2008). Smoking in associated with reduced cortical regional gray matter density in brain regions associated with incipient Alzheimer disease. *Am J Geriatr Psychiatry*, 16, 92-98.

ALMEIDA OP, HULSE GK, LAWRENCE D. (2002). Smoking as a risk factor for Alzheimer's disease: contrasting evidence from a systematic review of case-control and cohort studies. *Addiction*, 97, 15-28.

ALMKVIST O, TALLBERG IM. (2009). Cognitive decline from estimated premorbid status predicts neurodegeneration in Alzheimer's disease. *Neuropsychology*, 23(1), 117-124.

ALZHEIMER A. (1907). Über eine eigenartige erkrankung der hirnrinde. *Allg Z Psychiat*, 64, 146-8.

AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION. (1995). DSM-IV. Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales. Barcelona: Masson SA.

ANDERSEN CR, WITTRUP-JENSEN KV, LOLK A, ANDERSEN K, KRAHHSORENSEN P. (2004). Ability to perform activities of daily living is the main factor affecting quality of life in patients with dementia. *Health Qual Life Ourcomes*, 2, 52.

ANDERSEN K, LOLK A, ANDERSEN J, BECKER I, KRAGH P. (1999). Incidence of very mild to severe dementia and Alzheimer's disease in Denmark. The Odense Study. *Neurology*, 52, 85-90.

ANDREOLI V, TRECROCI F, LA RUSSA A, CITTADELLA R, LIGUORI M, SPADAFORA P, CARACCILO M, DI PALMA G, COLICA C, GAMBARDELLA A, QUATTRONE A. (2011). Presenilin enhancer-2 gene: Identification of a novel promoter mutation in a patient with early-onset familial Alzheimer's disease. *Alzheimer's & Dementia*, 7, 574-578.

ANGERMEYER MC, KILLIAN R. (2000). Modelos teóricos de calidad de vida en los trastornos mentales. En: Katschnig H, Freeman H y Sartorius N, (Eds.), *Calidad de vida en los trastornos mentales*. Barcelona: Masson.

ANSTEY KJ, LIPNICKI DM, LOW LF. (2008). Cholesterol as a risk factor for dementia and cognitive decline: a systematic review of prospective studies with meta-analysis. *Am J Geriatr Psychiatry*, 16, 343-54.

ANSTEY KJ, VON SANDEN C, SALIM A. (2007). Smoking as a risk factor for dementia and cognitive decline: a meta-analysis of prospective studies. *Am J Epidemiol*, 166, 357-378.

ARANCETA J, DAPCICH V, SALVADOR G, RIBAS L, PEREZ C, SERRA L. (2004). Guía de la alimentación saludable. Madrid: Sociedad Española de Nutrición Comunitaria (SENC).

ARANGO J, FERNÁNDEZ S. (2003). La Enfermedad de Alzheimer. En: Arango JV, Fernández S, Ardila A, (Eds.), *Las demencias: Aspectos clínicos, neuropsicológicos y tratamiento*. 191-208. México DF: Manual Moderno.

ARANGO J. (2003). Depresión en la enfermedad de Alzheimer. *Rev Lat Psic*, 35, 41-54.

ARBIÑAGA F. (2003). Aspectos emocionales y calidad de vida en pacientes con enfermedades desmielinizantes: El caso de la esclerosis múltiple. *Anal Psicología*, 19(1), 65-74.

ARBONÉS G, CARBAJAL A, GONZALBO B, GONZÁLEZ M, JOYANES M, MARQUES I, MARTIN ML, MARTÍNEZ A, MONTERO P, NÚÑEZ C, PUIGDUETA I, QUER J, RIVERO M, ROSET MA, SNACHEZ FJ, VAQUER MP. (2003). Nutrición y recomendaciones dietéticas para personas mayores. Grupo de trabajo "Salud Pública" de la Sociedad Española de Nutrición (SEN). *Nutr Hosp*, 18, 109-137.

ARCHIVALDO S, BRHRENS P. (2005). Síndrome de Capgras en la enfermedad de Alzheimer: Presentación de dos casos. *Rev Chil Neuro Psiquiat*, 53(2), 137-142.

ARGYLE M. (1997). Is happiness a cause of health? *Psychol Health*, 12, 769-781.

ARROYO-ANYÓ E. (2002). Estimulación psicocognoscitiva en las demencias. Programas de estimulación. Barcelona: Prous Science.

AYLWARD E, BURT D, THORPE LU, LAI F, DALTON AJ. (1995). Diagnosis of Dementia in individuals with intellectual disability. Washington DC: American Association on Mental Retardation.

BACHMANN DL, WOLF PA, CINN K. (1993). Incidence of dementia and probable Alzheimer's disease in a general population: the Framingham Study. *Neurology*, 43, 515-519.

BADDELEY A. (1999). Memoria humana. Teoría y Práctica. Madrid: Internamericana de España.

BADIA X, GARCÍA F. (2002). La medición de la calidad de vida relacionada con la salud y las preferencias en estudios de Investigación de resultados en salud. En: Badia X, (Eds.), *La investigación de resultados en salud. De la evidencia a la práctica clínica*. 61-77. Barcelona: Edimac.

BADIA X, ROSER M, MONTSERRAT S, HERDMAN M. (1999). La versión española del EuroQol: descripción y aplicaciones. *Med Clin*, 112(1), 79-85.

BADIA X, SACRISTAN JL. (1995). La evaluación económica de medicamentos: efectos en la industria farmacéutica y en la administración sanitaria. *Rev San Hig Pub*, 69(1), 17-27.

BADÍA X, SALAMERO M, ALONSO J. (1999). La medida de la salud. Guía de escalas de medición en español. Barcelona: Edimac.

BADIA X, SCHIAFFINO A, ALONSO J. (1998). Using the EuroQol e-D in the Catalan general population: feasibility and construct calisity. *Qual Life Res*, 7, 311-322.

BADÍA X. (1995). La medida de la calidad de vida relacionada con la salud en los ensayos clínicos". En: Sacristán J, Badía J y Rovira J, (Eds.), *Farmacoeconomía*. Madrid: Editores Médicos.

BALDERESCHI M, DI CARLOI A, LEPORE V, BRACO L, MAGGI S, GRIGOLLETO F. (1998). Estrogen-replacement therapy and Alzheimer's disease in the Italian Longitudinal Study on Aging. *Neurology*, 4, 996-1002.

BALDO JV, SCHWARTZ S, WILKINS D, DRONKERS NF. (2006). Papel de la corteza frontal contra temporales en la fluidez verbal según lo revelado por voxel confección de mapas de los síntomas lesión". *J Int Neuropsychol Soc*, 12(6), 896-900.

BALDO JV, SHIMIMAMURA AP, DELIS DC, KRAMER J, KAPLAN E. (2001). Verbal and desing fluency in patients with frontal lobe lesions. *J Int Neuropsychol Soc*, 7, 586-596

BALES K. (2010). Brain lipid metabolism, apolipoprotein E and the pathophysiology of Alzheimer's disease. *Neuropharmacology*, 59, 295-302.

BALLARD C, GAUTHIER S, CORBETT A, BRAYNE C, AARSLAND D, JONES E. (2011). Alzheimer's disease. *Lancet*, 377, 1019-1031.

BALLARD CG, BANNISTER C, OYEBODE F. (1996). Depression in dementia sufferer. *Int J Geriatr Psychiatry*, 11, 507-515.

BALLARD CG, PATEL A, SOLIS M, LOWEK, WILLOCK G. (1996b). One-year follow-up study of depression in dementia sufferers. *Br J Psychiatry*, 168, 287-291.

BALTAR J, ORTEGA F, REBOLLO P, GÓMEZ E, LAURES A, ÁLVAREZ-GRANDE J. (2002). Cambios en la calidad de vida relacionada con la salud durante el primer año del trasplante renal. *Nefrología*, 262-268.

BALTES PB. (1999). Alter und altern als unvollendete architektur der humanontogenese. *Z gerontol geriatr*, 32, 433-448.

BALTES PB. (1990). Psychological perspectives on successful aging: the model of selective optimisation with compensation. En: Baltes PB, Baltes MM, (Eds.), *Successful aging: perspectives from the behavioral sciences*. Cambridge: Cambridge University Press.

BANCO NACIONAL DE ADN. Consentimiento informado. (2008). Consentimiento informado del banco nacional de ADN. Disponible en: <http://www.bancoadn.org/documentacion3.htm>

BANCO NACIONAL DE ADN. Cuestionario de Salud. (2008). Cuestionario de salud. Disponible en: <http://www.bancoadn.org/donantes1.htm>

BAREFOOT JC, MAYNARD KE, BECKHAM JC, BRUMMELT BH, HOOKER K, SIEGLER IC. (1998). Trust, health and longevity. *J Behav Med*, 21, 517-526.

BARNES D. (2011). The projected effects of risk factor reduction on Alzheimer's disease prevalence. *The Lancet Neurology, Early Online Publication*, 19 July.

BARRANCO-QUINTANA JL, ALLAN MF, DEL CASTILLO AS, NAVAJAS RF. (2005). Risk factors for Alzheimer's disease. *Rev Neurol*, 40(10), 613-618.

BARTRES D, CLEMENTE I, JUNQUÉ C. (1999). Alteración cognitiva en el envejecimiento normal: nosología y estado actual. *Rev Neurol*, 29, 64-70.

BASI G, HEMPHILL S, BRIGHAM E, LIAO A, AUBELE D, BAKER J, BARBOUR R, BOVA M, CHEN XH, DAPPEN MS, EICHENBAUM T, GOLDBACH E, HAWKINSON J, LAWLER-HERBOLD R, HU K, HUI T, JAGODZINSKI JJ, KEIM PS, DORA KHOLODENKO D, LATIMER LH, LEE M, MARUGG J, MATTSON MN, MCCAULEY S, MILLER JL, MOTTER R, MUTTER L, NEITZEL ML, NI H, NGUYEN L, QUINN K, RUSLIM L, SEMKO CM, SHAPIRO P, SMITH J, SORIANO F, SZOKE B, TANAKA K, TANG P, TUCKER JA, YE XM, YU M, WU J, XU YZ, GAROFALO AW, SAUER JM, KONRADI A, NESS D, SHOPP G, PLEISS M, FREEDMAN S, SCHENK D. (2010). Amyloid precursor protein selective gammasecretase inhibitors for treatment of Alzheimer's disease. *Alzheimer's Research & Therapy*, 2-36.

BAZTAN JJ, GONZÁLEZ JI, DEL SER T. (1994). Escalas de actividades de la vida diaria. En: Del-Ser T, Peña-Casanova J, (Eds.), *Evaluación neuropsicológica y funcional de la demencia*. 137-164. Barcelona: Proas.

BECK AT. (1987). Cognitive models of depression. *Journal of Cognitive Psychotherapy*, 1, 5-37.

BEERI MS, SILVERMAN JM, SCHMEIDLER J, GROSSMAN HT, FALLON JT, PUROHIT DP, PERL DP, SIDDIQUI A, LESSER G, ROSENDORFF C, HAROUTUNIAN V. (2006). Coronary artery disease in associated with Alzheimer disease neuropathology in APOE4 carriers. *Neurology*, 66(9), 1399-1404.

BELL C, ARAKI S, NEUMANN P. (2001). The Association Between Caregiver Burden and Caregiver Health-Related Quality of Life in Alzheimer Disease. *Alzheimer Disease and Associated Disorders*, 15(3), 129-136.

BERGNER M. (1989). Quality of life, health status and clinical research. *Med Care*, 27, 1485-1456.

BERMEJO F, DEL SER T, CALANDRE L, PORTERA A. (1986). Demencia vascular. Una entidad todavía mal definida. *Neurología*, 1, 107-118.

BERMEJO F. (1999). Epidemiología analítica de la Enfermedad de Alzheimer. Factores de riesgo. En: Alberca R, López-Pousa J, (Eds.), *Enfermedad de Alzheimer y otras demencias*. 169-178. Madrid: Médica Panamericana.

BERMEJO F. (2007). Enfermedades neurológicas crónicas: desde la clínica a la población. *Neurología*, 22, 236-248.

BERNHARDI M. (2005). Envejecimiento: cambios bioquímicos y funcionales del Sistema Nervioso Central. *Rev Chil Neuro*, 43(4), 297-304.

BERRIOS GE. (1994). Dementia and aging since the nineteenth century. En: Huppert FA, Brayne C, O'Connor W, (Eds.), *Dementia and normal aging*. 15-40. Cambridge: Cambridge University Press.

BERTHIER ML. (2001). Síntomas conductuales y psicológicos en la demencia. En: Martínez-Lage JM y Robles A, (Eds.), *Alzheimer 2001: Teoría y práctica*. 223-224. Madrid: Aula Médica.

BERTRAM L, SCHJEIDE BM, HOOLI B, MULLIN K, HILTUNEN M, SOININEN H, INGELSSON M, LANNFELT L, BLACKER D, TANZI RE. (2008). No association between CALHM1 and Alzheimer's disease risk. *Cell*, 135, 993-4.

BERWIG M, LEICHT H, HARTWIG K, GERTZ J. (2011). Self-Rated Quality of life in Mild Cognitive Impairment and Alzheimer's disease. *GeroPsych*, 24(1), 45-51.

BHATTACHARYA S, VOGEL A, HANSEN ML, WALDORFF F, WALDEMAR G. (2010). Generic and Disease-Specific Measures of Quality of Life in Patients with Mild Alzheimer's Disease. *Dement Geriatr Cogn Disord*, 30, 327-333.

BIESALSKI HK (2002). Free radical theory of aging. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*, 5(1), 1-3.

- BIGELOW DA, BRODSKY G, STEWART L, OLSON MM.** (1982). The concept and measurement of quality of life as a dependent variable in evaluation of mental health services. En: Stalher GJ y Tash WR, (Eds.), *Innovative approaches to mental health evaluation*. Nueva York: Academic Press Inc.
- BIRKETT P.** (1998). Psiquiatría clínica y accidente vascular cerebral. Barcelona: Masson.
- BJÖRKMAN MP, SORVA AJ, TILVIS RS.** (2010). Does elevated parathyroid hormone concentration predict cognitive decline in older people? *Aging Clin Exp Res*, 22(2), 164–169.
- BLENNOW K, DE LEON MJ, ZETTERBERG H.** (2006). Alzheimer disease. *The Lancet*, 368, 387-403.
- BOADA M.** (2002). Manifestaciones psicológicas de la enfermedad de Alzheimer. En: Alberca R, (Eds.), *Tratamiento de las alteraciones conductuales en la enfermedad de Alzheimer y otros procesos neurológicos*. 127-140. Madrid: Médica Panamericana.
- BORENSTEIN AR, COPENHAVER CI, MORTIMER JA.** (2006). Early-life risk factors for Alzheimer for Alzheimer disease. *Alzheimer Dis Assoc Disord*, 20, 63-72.
- BOTELLA JJ, FERRERO MI.** (2004). La alimentación del enfermo de Alzheimer en el ámbito familiar. *Nutr Hosp*, 19, 154-159.
- BOTTINO CM, CARVALHO H, ÁLVAEZ AMM, ÁVILA R, ZUKAUSKAS PR, BUSTAMANTE SE, ANDRIADE FC, HOTOTIAN SR, SAFFI F, CAMARGO CH.** (2005). Cognitive rehabilitation combined with drug treatment in Alzheimer's disease patients: A pilot study. *Clinical Rehabilitation*, 19, 861-869.
- BOUCHARD RW, ROSSOR MN.** (1996). Typical Clinical Features. En: Gauthier S, (Eds.), *Clinical Diagnosis and management of Alzheimer's Disease*. 35-46. Londres: Martin Dunitz.
- BRETELER MMB, CLARS JJ, LAUNER LJ, VAN DUJIN CM, HOTMAN A.** (1992). Epidemiology of Alzheimer's disease. *Epidemiol Rev*, 14, 59-82.
- BRODATY H, DRAPER B, SAAB D, LOW LF, RICHARDS V, PATON H.** (2001). Psychosis, depression and behavioural disturbances in Sydney nursing home residents: prevalence and predictors. *Int J Geriatr Psychiatry*, 16, 504-512.
- BRODY H.** (1992). The aging brain. *Acta Neurol Scand*. 137, 40-44.
- BULIC B, PICKHARDT M, MANDELKOWB EM, MANDELKOWB E.** (2010). Tau protein and tau aggregation inhibitors. *Neuropharmacology*, 59, 276- 289.
- BURNS A.** (1991). Affective symptoms in Alzheimer disease. *Int J Geriatr Psychiatry*, 6, 371-376.
- BURNS A.** (1992). Psychiatric phenomena in dementia of the Alzheimer type. *International Psychogeriatrics*, 4(1), 43-54.

BURT DB, ZEMBAR MJ, NIEDEREHE G. (1995). Depression and memory impairment: A meta-analysis of the association, its pattern and specificity. *Psychol Bull*, 117, 285-305.

CABEZA R, NYBERG L, PARK D. (2005). *Cognitive Neuroscience of Aging*. New York: Oxford. University Press.

CABRERIZO L, RUBIO MA, BALLESTEROS MD, MORENO C. (2008). Complicaciones asociadas a la obesidad. *Rev Esp Nutr Comunitaria*, 4(3), 156-162.

CAERMELLI D, SWAN GE, REED T, SCHELLENGER DG, CHRISTIAN JL. (1999). The effect of Apolipoprotein e4 in the relationships of smoking and drinking to cognitive function. *Neuroepidemiology*, 18, 125-133.

CALCEDO A. (1998). Aspectos básicos en el tratamiento de las demencias. En: Alberca R, (Eds.), *Demencias, diagnóstico y tratamiento*. 95-118. Barcelona: Masson.

CARAMELLI P, MANSUR L, NITRINI R. (1996). Language and communication disorders in dementia of the Alzheimer type. En: Stemmer B, Whitaker HA, (Eds.), *Handbook of neurolinguistics*. San Diego, CA: Academic Press.

CARNERO C, MAESTRE J, MARTA J, MOLA S, OLIVARES J, SEMPERE AP. (2000). Validación de un modelo de predicción de fluidez verbal semántica. *Rev Neurol*, 30, 1012-1015.

CARNERO C. (2007). La educación proporciona reserva cognitiva en el deterioro cognitivo y demencia. *Neurología*, 22(2), 78-85.

CASANOVA P. (2004). Trastornos de la memoria asociados con la edad en la atención médica básica. Aspectos conceptuales y epidemiológicos. *Rev Neurol*, 38, 57-61.

CASCABELOS R. (1991). Concepto nosológico, epidemiología y aspectos sociosanitarios. En: Prous JR, (Eds.), *Enfermedad de Alzheimer*. 1-33. Barcelona: Masson.

CASCABELOS R. (2000). Envejecimiento poblacional: epidemiología y sociodemografía. En: *Tratado de neurogeriatría. Enfermedad de Alzheimer y otras demencias*. Barcelona: Masson.

CERVILLA JM, PRINCE M, MAN A. (2000). Smoking, drinking and incident cognitive impairment: a cohort community study included in the Gospel Oak Project. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 68, 622-626.

CHAPMAN SB, VLATOWSKA HK, KING K, JOHNSON J, MCINTIRE DD. (1995). Discourse in early Alzheimer's disease versus normal advanced aging. *American Journal of Speech-Language Pathology*, 4, 125-129.

CHAPUY H. (1996). Alimentación de la personas de edad avanzada. Cuadernos de dietética. Barcelona: Masson.

CHARTIER-HARLIN MC, CRAWFORD F, HOULDEN H, WARREN A, HUGHES D, FIDANI L. (1991). Early-onset Alzheimer's disease caused by mutations at codon 717 of the beta-amyloid. *Nature*, 353, 844-846.

CHAWLA A, BARAK Y, NAGY L, LIAO D, TONTONOZ P, EVANS RM. (2001). PPAR-gamma dependent and independence affects macrophase-gene expression in lípido metabolismo and inflammation. *Nature Medicine*, 7, 48-53.

CHRISTENSEN H, GRIFFITHS K, MACKINNON A, JACOMB P. (1997). A quantitative review of cognitive deficits in depression and Alzheimer-type dementia. *Journal of International Neuropsychological Society*, 3, 631-651.

CLARE L. (2008). Introducing neuropsychological rehabilitation and people with dementia. En: Clare L, (Eds.), *Neuropsychological Rehabilitation and People with Dementia*. 1-4. Hove: Psychology Press.

CLARKE R, JOBST KA, REFSUM H, JUTTON L, VELAND PM. (1998). Folate, vitamin B12, and serum total homocysteine levels in confirmed Alzheimer disease. *Arch Neurol*, 55, 1449-1455.

CLINICAL GUIDELINE. (2006). Supporting people with dementia and their carers in Health and social care. London: National Institute Health and Clinical Excellence (NICE).

COHEN-MANSFIELD J, BILLING N. (1986). N. Agited behaviors in the elderly: A conceptual review. *J Am Geriatr Soc*, 34, 711-721.

COHEN-MANSFIELD J, MARX MS, ROSENTHAL AS. (1989). A description of agitation in a Nursing Home. *Journal of Gerontology. Medical Sciences*, 44(3), 77-84.

COLEND A CC. (1995). Agitation: a conceptual overview. En: Lawlor B, (Eds.), *Behavioural Complications in Alzheimer's Disease*. 3-17. Washington DC: American Psychiatric Press.

COLL G. (2010). Hipertensión arterial y enfermedad de Alzheimer. *Real Invest Demenc*, 45, 30-39.

CONDE-SALA JL, GARRE-OLMO O, TURRÓ-GARRIGA J, VILALTA-FRANCH S, LÓPEZ-POUSA S. (2010). Quality of Life of Patients with Alzheimer's Disease: Differential Perceptions between Spouse and Adult Child Caregivers. *Dement Geriatr Cogn Disord*, 29, 97-108.

CONNER-SPADY B, VOAKLANDER DC, SUÁREZ-ALMANZOR ME. (2000). The effect of different EuroQol weights on potencial QALYS gained in patient with hip and knee replacement. En: Cabasés JM, Gaminde I, (Eds.), *Proceedings of the 17th Plenary Meeting of the EuroQol Group*. 123-126. Pamplona: Universidad Pública de Navarra.

CONTADOR I, FERNANDEZ B, RAMOS F, CACHO LJ, RODRIGUEZ R. (2009). Deterioro de la memoria no verbal en la demencia tipo Alzheimer ¿olvido o adquisición? *Psicothema*, 21(1), 15-20.

COSLETT HB, BOWERS D, VERFAELLIE M, HEILMAN KM. (1991). Frontal verbal amnesia. Phonological amnesia. *Arch Neurol*, 48, 949-955.

CRAFT S. (2007). Insulin resistance and Alzheimer's disease pathogenesis, potential mechanisms and implications for treatment. *Curr Alzheimer Res*, 4(2), 147-152.

CREAMER S, SCHMITTER N. (2010). Narrative comprensión in Alzheimer's Disease: Assessing inferences and memory operations with a think-aloud procedure. *Neuropsychology*, 24(3), 279-290.

CRUM RM, ANTHONY JC, BASSET SS, FOLSTEIN MF. (1993). Population-based norms for the Mini-Mental State Examination by age and educational level. *Journal of the American Medical Association*, 269(18), 2386-2391.

CSIKSZENTMIHALY M. (1998). Aprender a fluir. Barcelona: Kaidós.

CUETOS-VEGA F, MENÉNDEZ-GONZÁLEZ M, CALATAYUD-NOGUERA T. (2007). Descripción de un nuevo test para la detección precoz de la enfermedad de Alzheimer. *Rev Neurol*, 44, 469-474.

CUMMINGS JL, VICTOROFF LI. (1990). Noncognitive neuropsychiatry syndromes in Alzheimer's disease. *Neuropsychiatry, Neuropsychology and Behavioral Neurology*, 3, 140-158.

CUMMINS RA. (1997). Assessing quality of life. En: Brown R, (Eds.), *Quality of life for people with disabilities*. Chentelham: Stanley Thornes.

CUMMINS RA. (1999). A psychometrica evaluation of the comprehensive quality of life scale-fifth edition. En: Yuen LL, Low C, (Eds.), *Urban quality of life: critical issues and options*. Singapore: University of Singapore press.

CUMMINS RA. (2000). Personal inome and subjective well-being: a review. *Journal of Happiness Studies*, 1, 133-158.

CUTLER RG. (1975). Evolution of human longevity and the genetic complexity governing aging rate. *Proc Natl Acad Sci*, 72, 4664-4668.

DAFFNER RK, SCINTO LFM. (2000). Early diagnosis of Alzheimer's disease. An introduction. En: Scinto LFM, Daffner KR, (Eds.), *Early diagnosis of Alzheimer's disease*. 1-27. Towowa: Humana.

DANI SU, HORIA A, WALTER GF. (1997). Principles of neural aging. Amsterdam: Elsevier.

DANNER DD, SNOWDON DA, FRIESEN WV. (2001). Positive emotions in early life and longevity: finding from the nun study. *The Journal of Personality and Social Psychology*, 80(5), 804-813.

DARTIGUES JF, FE'ART C. (2011). Risk factors for Alzheimer disease Aging beyond age? *Neurology*, 77, 206-207.

DE LA TORRE J, HACHINSKI V. (1997). Cerebrovascular pathology in Alzheimer's disease. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 826, 92-102.

DEEG DHJ. (1989). Experiences from longitudinal studies of aging: conceptualisation, organization and output. 148-161. The Netherlands: Eburon.

DÍAZ C, PERATIA H, GARRIGA AJ. (2000). Problemas metodológicos al analizar datos de producción de ejemplares y de atributos en un estudio sobre deterioro semántico en enfermos de Alzheimer. *Psicothema*, 12(2), 192-195.

DICKERSON B. (2010). Advances in quantitative magnetic resonance imaging-based biomarkers for Alzheimer disease. *Alzheimer's Research & Therapy*, 2-21.

DIENER E, SUH EM, LUCAS RE, SMITH HL. (1999). Subjective well-being: three decades of progress. *Psychol Bull*, 125, 276-302.

DING Q, DIMAYUGA E, KELLER JN. (2007). Oxidative damage, protein synthesis, and protein degradation in Alzheimer's disease. *Curr Alzheimer Res*, 4(1), 73-79.

DIPIRO J, TALBERT RL, YEE GC, MATZKE GR, WELLS BG. (2005). Alzheimer's disease. In: Jennifer D, (Ed.), *Pharmacotherapy: A Pathophysiology Approach*. New York: McGraw-Hill.

DRESES-WERRINGLOER U, LAMBERT JC, VINGTDEUX V, ZHAO H, VAIS H, SIEBERT A, JAIN A, KROPPEL J, ROVELET-LECRUX A, HANNEQUIN D, PASQUIER F, GALIMBERTI D, SCARPINI E, MANN D, LENDON C, CAMPION D, AMONUYEL P, DAVIES P, FOSKETT JK, CAMPAGNE F, MARAMBAUD P. (2008). A polymorphism in CALHM1 influences Ca²⁺ homeostasis, Aβ levels, and Alzheimer's disease risk. *Cell*, 133, 1149-1161.

DRUMMOND M, BRANDT A, LUCE B, ROVIRA J. (1993). Standardizing methodologies for economic evaluation in health care. Practice, problems, and potential. *Int J Technol Assess Health Care*, 9(1), 26-36.

DRUMMOND M, O'BRIEN BJ, STODDART GL. (2001). Métodos para la evaluación económica de los programas de asistencia sanitaria. Madrid: Ediciones Díaz de Santos.

DUBOIS B, FELDMAN HH, JACOVA C, DEKOSKY ST, BARBERGER-GATEAU P, CUMMINGS J, DELACOURTE A, GALASKO D, GAUTHIER S, JICHA G, MEGURO K, O'BRIEN J, PASQUIER F, ROBERT P, ROSSOR M, SALLOWAY S, STERN Y, VISSER PJ, SCHELTENS P. (2007). Research criteria for the diagnosis of Alzheimer's disease: revising the NINCDS-ADRDA criteria. *Lancet Neurol*, 6(8), 734-46.

DURON E, HANON O. (2008). Vascular risk factors, cognitive decline, and dementia. *Vas Health Risk Manag*, 4, 363-381.

DUYCKAERTS C, DELATOUR B, POTIR MC. (2009). Classification and basic pathology of Alzheimer disease. *Acta Neuropathol*, 118, 5-36.

ELIAS PK, ELIAS MF, D'AGOSTINO RB, SILBERSHATZ H, WOLF PA. (1999). Alcohol consumption and cognitive performance in the Framingham Heart Study. *American J. Epidemiol*, 150, 580-589.

ELLIS HD, LEWIS MB. (2001). Capgras delusión: A windows on face recognition. *Trends Cogn Sci*, 5, 149-156.

ESIRI MM. (2007). Ageing and the brain. *J Pathol*, 211, 181-187.

ESLER WP, WOLFE MS. (2001). A portrait of Alzheimer secretases-new features and familiar faces. *Science*, 293, 1449-1454.

EUROQOL GROUP. (1990). EuroQol a new facility for the mesurement of Health related quality of life. *Health Policy*, 16, 199-208.

EUROQOL GROUP. (1987). Standardised instrument for use a measure of health outcome. Disponible en: www.euroqol.org [17 de junio de 2009].

EVENHUIS HM, KENGEN MMF, EURLING H. (1990). Dementia questionnaire for mentally retarded persons. Hooge Burch, PO Box 2027, 2470 AA Zwammerdam. The Netherlands.

EVENHUIS HM. (1990). The natural history of dementia in Down`s syndrome. *Arch Neurol*, 47, 263-267.

FAIRJONES SE, VULETICH EJ, PESTELL C, PANEGYRES PK. (2011). Exploring the Role of Cognitive Reserve in Early-Onset Dementia. *Am J Alzheimers Dis Other Demen*, 26,139.

FARRER LA, HAINES JL. (1997). Effects of age, sex and ethhicity on the association between apolipoprotein E genotype and Alzheimer disease. *JAMA*, 278, 1349-1356.

FARRER LA. (2001). Intercontinental epidemiology of Alzheimer disease. A global approach to bad gene. *Science*, 293, 1449-1454.

FERBEYRE G, LOWE SW. (2002). The price of tumour suppression. *Nature*, 415, 26-27.

FERNÁNDEZ-BALLESTEROS R. (1998). Quality of life: concept and assessment. En: Adair J, Bellanger D, Dion K, (Eds.), *Advances in psychological science: Social, personal and cultural aspects*. East Sussex, UK: Psychology Press.

FERNÁNDEZ-CALVO B, RODRIGUEZ R, CONTADOR I, RUBIO A, RAMOS F. (2011). Eficacia del entrenamiento cognitivo basado en nuevas tecnologías en pacientes con demencia tipo Alzheimer. *Psicothema*, 23(1), 44-50.

FERRETI L, MCCURRY SM, LOGSDON R. (2001). Anxiety and Alzheimer`s disease. *J Geriatr Psychiatry Neurol*, 14, 52-58.

FERRI CP, BRAYNE C, BRODATY H. (2006). Global prevalence of dementia: a Delphi consensus study. *The Lancet*, 5, 229-352.

FERRI CP, PRINCE M, BRAYNE C, BRODATY H, FRATIGLIONI L, GANGULI M, HALL K, HASEGAWA K, HENDRIE H, HUANG Y, JORM A, MATHERS C, MENEZES PR, RIMMER E, SCAZUFCA M . (2005). Alzheimer's Disease International. Global prevalence of dementia: A Delphi consensus study. *Lancet*, 366(9503), 2112-2117.

FINKEL SI, COSTA J, COHEN G, MILER S, SARTORIUS N. (1996). Behavioral and Psychological Signs and Symptoms of Dementia: A Consensus Statement on current Knowledge and Implications for rearch and Treatment International. *Psychogeriatrics*, 8, 497-500.

FINKEL SI. (2001). Behavioral and Psychological Symptoms of Dementia: A Current Focus for Clinicians, Researches and Caregivers. *J Clin Psychiatry*, 62(21), 3-6.

FLOREZ J. (2010). Enfermedad de Alzheimer y síndrome de Down. *Síndrome de Down*, 27, 63-76.

FOLSTEIN MF, FOLSTEIN SE, MCHUGH PRT. (1975). Mini-Mental State: a practical method for grading the cognitive state patients for the clinician. *J Psychiatr Res*, 12, 189-198.

FORETTE F, SEUX ML, STAEDDEN JA. (1998). Prevention of dementia in randomised double-blind placebo-controlled systolic hypertension in Europe. *Lancet*, 352, 1347-1351.

FORMIGA F, FORT I, ROBLES MJ, BARRANCO E, ESPINOSA C, RIU S. (2007). Aspectos de comorbilidad en pacientes ancianos con demencia. Diferencias por edad y género. *Rev Clin Esp*, 207(10), 495-500.

FORMIGA F, FORT I, ROBLES MJ, RIU S, RODRIGUEZ B, SABARTES O. (2008). Aspectos diferenciales de comorbilidad en pacientes ancianos con demencia tipo Alzheimer o con demencia vascular. *Rev Neurol*, 46, 67-72.

FOSTER P, DRAGO V, CRUCIAN G, RHODES R, SHENAL B, HEILMAN K. (2009). Verbal learning in Alzheimer's disease: Cumulative word knowledge gains across learning trials. *Neuropsychological Society*, 15, 730-739.

FRANCÉS I, BARANDIAN M, MARCELLÁN T, MORENO L. (2003). Estimulación psicocognoscitiva en las demencias. *An Sist Sanit Navar*, 26(3), 405-422.

FRANCIS PT, RAMIREZ MJ, LAI MK. (2010). Neurochemical basis for symptomatic treatment of Alzheimer's disease. *Neuropharmacology*, 59, 221-229.

FRATIGLIONI L, ANDERSEN K, BRETELER MM, COPELAND JR, DARTIGUES JF, LOBO A, MARTINEZ-LAGE J, SOININEN H, HORMAN A. (2000). Incidence of dementia and major subtypes in Europe: A collaborative study od population-sased cohorts. Neurologic Diseases in the Elderly Research Group. *Neurology*, 54, 10-5.

FRATIGLIONI I, WANG HK, ERICSON K, MAYTAN M, WINBLD B. (2000). Influence of social network on occurrence of dementia: a coomunty-based longitudinal study. *Lancet*, 355, 1315-1319.

FRIERLAND RP, FRITSCH T, SMYTH KA, KOSS E, LERNER AJ. (2001). Patients with Alzheimer's disease have reduced activities in midlife compared with healthy control-group members. *Proc Natl Acad Sci USA*, 98, 3440-3445.

FRUTOS MT, MOLTÓ JM, MORERA J, SÁNCHEZ A, FERRER M. (2007). Perfil neuropsicológico del deterioro cognitivo leve con afectación de múltiples áreas cognitivas. Importancia de la amnesia en la distinción de dos subtipos de pacientes. *Rev Neurol*, 44, 455-459.

FUNDACIÓN ALZHEIMER ESPAÑA. (2010). Disponible en: <http://www.fundacionalzheimeresp.org/> [9 de abril de 2009].

GALANIS DJ, JOSEPH C, MASAKI KH, PETROVICH H. (2000). A longitudinal study of drinking and cognitive performance in elderly Japanese American men: The Honolulu-Asia Aging Study. *Am J Public Health*, 90, 1254-1259.

GANGULI M, DODGE HH, CHEN P, BELLE S, DEKOSKY ST. (2000). Ten year incidence of dementia in a rural elderly US community population. *Neurology*, 54, 1119-1116.

GARCÍA ML, OLAZARÁN J. (2003). Criterios diagnósticos sindrómicos de demencia. En: Grupo de Estudio de Neurología de la Conducta y Demencias (Sociedad Española de Neurología), (Eds.), *Guías en demencias: Conceptos, criterios y recomendaciones para el estudio del paciente con demencia*. Barcelona: Masson.

GARCÍA VA, CUSTODIO N, MONTESINOS R. (2000). Apoptosis y caspasas en enfermedad de Alzheimer. *Rev Per Neurol*, 6, 24-29.

GARRE J, LÓPEZ S, MONSERRAT S, PERICOT I, ESTRADA A, LAX C. (2007). Viabilidad de un registro de demencias clínicas y cobertura diagnóstica. *Rev Neurol*, 44, 385-391.

GARY N, HOGAN D, DAVID B, KRAHN M, BEATTIE M, LYNN B, BLACK MD, SANDRA E, MACKNIGHT MD, PATTERSON F, BORRIE C, BERGMAN H, BYSZEWSKI A, STREINER D, IRVINE J, RITVO, P, COMRIE J, KOWGIER M, TOMLINSON G. (2011). Predictors of Patient Self-Ratings of Quality of Life in Alzheimer Disease: Cross-Sectional Results from the Canadian Alzheimer's disease quality of life studies. The American Journal of Geriatric Psychiatry. *ProQuest Psychology Journals*, 19(10), 881.

GATZ M, FISKE A, FOX LS, KASKIE B, KASL-GODLEY JE, MCCALLUM TJ, WETHERELL JV. (1998). Empirically validated psychological treatment for older adults. *Journal of Mental Health and Aging*, 4, 9-46.

GAVRILOV LA, GAVRILOVA NS. (2002). Evolutionary theories of aging and longevity. *Scientific World Journal*, 2, 339-356.

GILLETTE-GUYONNETA S, ANDRIEUA S, NOURHASHEMIA F, GARDETTEB V, COLEY N, CANTETA C, GAUTHIERE S, OUSSETA PJ, VELLASA B. (2011). Long-term progression of Alzheimer's disease in patients under antedementia drugs. *Alzheimer's & Dementia*, 7, 579-592.

GISPEN WH. (1993). Neuronal plasticity and function. *Clinical Neuropharmacology*, 16, 3-11.

GOATE A, CHARTIER-HARLIN MC, MULLAN M, BROWN J, CRAWFORD F, FIDANI L. (1991). Segregation of a missense mutation in the amyloid precursor protein gene with familial Alzheimer's disease. *Nature*, 349, 704-706.

GOLD MR, PATRICK DL, TORRANCE GW, FRYBACK DG, HADON DC, KAMLET MS. (1996). Identifying and valuing outcomes. In: Gold MR, Siegel JE, Russel LB, Weinsin MC, (Eds.), *Cost-effectiveness in health and medicine Oxford*. 82-134. New York: Oxford University Press.

GOODKIND M, GYURAK A, MCCARTHY M, MILLER B, LEVENSON R. (2010). Emotion Regulation Deficits in Frontotemporal Lobar Degeneration and Alzheimer's Disease. *Psychology and Aging*, 25(1), 30-37.

GRAFF –RADFORD NR. (2011). Can aerobic exercise protect against dementia? *Alzheimer's Research & Therapy*, 3-6.

GRANACHER RP. (2003). Traumatic brain injury: methods for clinical and forensic neuropsychiatric assessment. Florida: CRC Press LCL.

GREENBERG SM. (2002). Cerebral amyloid angiopathy and dementia. Two amyloids are worse than one. *Neurology*, 58, 1587-1588.

GRILL J, CUMMINGS J. (2010). Current therapeutic targets for the treatment of Alzheimer's disease. *Expert Rev Neurother*, 10(5), 711-728.

GROBER E, MANG S. (1995). Sentence comprehension in Alzheimer's disease. *Developmental Neuropsychology*, 11, 95-107.

GROSSBERG G, SCHMITT F, MENG X, TEKIN S, OLIN. (2010). Effects of Transdermal Rivastigmine on ADAS-Cog Items in Mild-to-Moderate Alzheimer's Disease. *Am J Alzheimers Dis Other Demen*, 25, 627-633.

GUEDES D, HATMANN A, MARTINI F, BORGES B, BERNARDELLI R. (2012). Quality of Life and Physical Activity in a Sample of Brazilian Older Adult. *J Aging Health*, 24(2), 212-226.

GUIA DE USUARIO DE LA VERSIÓN ESPAÑOLA DEL EQ-5D. (1999). Barcelona: Health Outcomes Research Europe.

GUIJARRO JL, ZAZPE I, MUÑOZ M. (1999). La alimentación en la vejez. En: Muñoz M, Aranceta J, García J, (Eds.), *Nutrición aplicada y dietoterapia*. 561-578. Pamplona: Eunsa.

GUSTAVSSONA A, BRINCK P, BERGVALL N, KOLASAC K, WIMO A, WINBLAD B, JONSSON L. (2011). Predictors of costs of care in Alzheimer's disease: A multinational sample of 1222 patients. *Alzheimer's & Dementia*, 7, 318-327.

HAAG M, HOFMAN A, KOUDSTA AL, BRETILER M, STRICKER B. (2009). Duration of antihypertensive drug use and risk of dementia. *Neurology*, 72, 1727-1734.

HACHINSKI VC, ILIFF LD, ZILHKA E, DU BOULAY GH, MCALLISTER VL, MARSHALL J. (1975). American Cerebral blood flow in dementia. *Arch Neurol*, 32, 632-637.

HACHINSKI VC, LASSEN NA, MARSHALL J. (1974). Multi-infarct dementia. A cause of mental deterioration in the elderly. *Lancet*, 2, 207-210.

HALL KS, GAO S, UNVERZAGHT FW, HENDRIE HC. (2000). Low education and childhood rural residence. Risk for Alzheimer's disease in African Americans. *Neurology*, 54, 95-99.

HAMER M, CHIDA Y. (2009). Physical activity and risk of neurodegenerative disease: a systematic review of prospective evidence. *Psychol Med*, 39, 3-11.

HAMMERSLEY M, ARKINSON P. (1994). Etnografía. Métodos de investigación. Barcelona: Paidós.

HARDY J. (2006). Alzheimer's disease: the amyloid cascade hipótesis: an unupdate and reappraisal. *J Alzheimers Dis*, 9, 151-153.

HARLAWISH J, ZBROZEK A, KINOSIAN B, GREGORY A, FERGUNSON A, GLICK H. (2008). Preference-based quality of life in patient with Alzheimer's disease. *Alzheimer's and Dementia*, 4, 193-202.

HARLEYN CB, FUTCHER AB, GREIDER CM. (1990). Telomeres shorten during ageing of human fibroblasts. *Nature*, 345, 458-460.

HARMAN D. (2003). The free radical theory of aging. *Antioxid Redox Signal*, 5(5), 557-561.

HARMAN D. (1981). The aging process. *Proc Natl Acad Sci USA*, 78(11), 7124-7128.

HARRIS R, FAHRENHOLZ F. (2005). Alzheimer disease, cellular and molecular aspects of β amyloid subcellular. *Biochemistry*. New York: Springer.

HARWOOD DG, BARKER W, OWNBY RL, DUALA R. (1999). Prevalence and correlates of capgras syndrome in Alzheimer's disease. *Int Geriatr Psychiatry*, 14(6), 415-420.

HASSING LB, JOHANNSSON B, NILSSON SE. (2002). Diabetes mellitus is a risk factor for vascular dementia, but not for Alzheimer's disease: a population-based study of the oldest old. *Int Psychogeriatrics*, 14, 239-248.

HAUP MM, KURZ A, GREINSFENHAGEN A. (1995). Depression in Alzheimer's Disease: phenomenological features and association with severity and progression of cognitive and functional impairment. *Int J Geriatr Psychiatry*, 10, 469-476.

HAYFLICK L. (1997). Mortality and immortality at the cellular level. A review. *Biochemistry (Mosc)*, 62(11), 1180-1190.

- HAYMAN LA, REXER JL, PAVOL.** (1998). Klüver-Bucy syndrome after bilateral selective damage of amygdala and its cortical connections. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*, 10, 354-358.
- HEBERT CE, SCHERR PA, BENNETT DA, BIENIAS JL, WILSON RS, MORRIS MC.** (2004). Blood pressure and late-life cognitive function change: a biracial longitudinal population study. *Neurology*, 62, 2021-2024.
- HEBERT LR, SHERR PA, BECKETT LA.** (1995). Age-specific incidence of Alzheimer's disease in a community population. *J Am Med Assoc*, 273, 1354-1359.
- HELMER C, LETENNEUR L, COMMENGES D, DARTIGUES JF.** (2001). Mortality with dementia: results from a French prospective community-based cohort. *Am J Epidemiol*, 154, 642-648.
- HENDERSON V, PAGANINI A, EMANUEL CK, DUNN ME, BUCKWALTER J.** (1994). Estrogen replacement therapy in older women. *Arch Neurol*, 51, 896-900.
- HENDRIE HC, GAO S, UNVERZAGT FW, OGUNNIYI A, HALL KS.** (2006). International studies in dementia with particular emphasis on populations of African origin. *Alzheimer Dis Assoc Disord*, 20, 42-46.
- HENDRIE HC, OGUNNIYI A, HALL KS, BAIYEWU O, UNVERZAGT FW, GURELE O.** (2001). Incidence of dementia and Alzheimer disease in 2 communities, Yoruba residing in Ibadan, Nigeria and African American residing in Indianapolis, Indiana. *JAMA*, 285, 739-747.
- HENNEKAM RC.** (2006). Hutchinson-Gilford progeria syndrome, review of the phenotype. *Am J Med Genet A*, 140(23), 2603-2624.
- HERDENSON V.** (1997). The epidemiology of estrogen replacement therapy and Alzheimer's disease. *Neurology*, 48, 27-35.
- HERDMAN M, BADIA X, BERRA S.** (2001). El EuroQol-5D; una alternativa sencilla para la medición de la calidad de vida relacionada con la salud en atención primaria. *Aten Primaria*, 28, 425-429.
- HERNANDEZ A, ROYO R, MARTINEZ ML, GRAÑA J, LÓPEZ A, MORALES MM.** (2001). Prevalencia de malnutrición entre ancianos institucionalizados en la Comunidad Valenciana. *Med Clin*, 117, 289-294.
- HEUN R, KOCKLER M.** (2002). Gender differences in the cognitive impairment in Alzheimer's disease. *Arch Women Mental Health*, 4(4), 129-137.
- HLATKY MA, BOOTHROYD D, VITTINGHOFF E, SHARP P.** (2002). Quality of Life and depressive symptoms in post menopausal women after receiving hormone therapy. Result from the Heart and Estrogen / Progestin replacement study (HERS) trial. *JAMA*, 287(5), 591-597.
- HO PI, COLLINS SC, DHITAVAT S, ORTIZ D, ASHLINE D, ROGERS E, SHEA BT.** (2001). Homocysteine potentiates β -amyloid neurotoxicity: role of oxidative stress. *J Neurochem*, 77, 1-6.

HODGES JR. (1998). The amnesic prodrome of Alzheimer disease. *Brain*, 121, 1601-1602.

HOFFMAN A, BRETELER MM. (1997). Atherosclerosis, apolipoprotein E, and prevalence of dementia and Alzheimer's disease in the Rotterdam Study. *Lancet*, 349, 151-154.

HOLF PR, MORRISON JH. (2004). The aging brain, morphomolecular senescence of cortical circuits. *Trends Neurosci*, 27, 607-613.

HOLLAND AJ, HON J, HUPPERT DA, STEVENS F, WATSON P. (1995). Population-based study the prevalence and presentation of dementia in adults with Down's syndrome. *Br J Psychiatry*, 172, 493-498.

HOLMES C, CUNNINGHAM C, ZOTOVA E, CULLIFORD D, PERRY VH. (2011). Proinflammatory cytokines, sickness behavior, and Alzheimer disease. *Neurology*, 77, 212-218.

HÖRNQUIST JO. (1989). Quality of life: concepts and assessment. *Scand J. Soc. Med*, 18, 68-79.

HUFF FJ. (1990). Lenguaje in normal aging and are-related neurological diseases. In: Boller F, Grafman J. *Handbook of Neuropsychology*. BV: Elsevier Science Publishers.

HY LX. (2000). Prevalence of AD among whites: a summary by levels of severity. *Neurology*, 55, 198-204.

IDLER E, BENJAMINI Y. (1997). Fifteen years of self-assessed health. *J. Health Social Behav*, 38, 21-37.

IDLER E, KASSEL S. (1991). Health perceptions and survival: do global evaluations of health really predict mortality? *J. Geront*, 46, 586.

INSTITUTO NACIONAL DE ESTADÍSTICA (INE). Proyección de la población española a largo plazo. 2010. Disponible en: <http://www.ine.es/> [10 julio de 2011].

INTERNATIONAL PSYCHOGERIATRIC ASSOCIATION. (2000). Síntomas conductuales y psicológicos de la demencia. Finkel S, (Eds.). UK: Gardiner Caldwell Communications. Ltd.

JACOBS B, DRISCOLL L, SCHALL M. (1997). Life-span dentrific and spinechanges in areas 10 and 18 of human cortex, a quantitative Golgi study. *J Comp Neurol*, 386, 661-680.

JANICKI MP, SALTON AJ. (2000). Prevalence of dementia and impact on intellectual disability services. *Mental Retard*, 38, 276-288.

JARNE A, TALARN A. (2009). Manual de Psicopatología Clínica. Barcelona: Paidós.

JEAN L, SIMARD M, VAN REEKUM R, CLARKEN DE. (2005). Differential cognitive impairment in subjects with geriatric depression who will develop Alzheimer's

disease and other dementias: A retrospective study. *International Psychogeriatrics*, 17, 289-301.

JELLINGER K. (2004). Head injury and dementia. *Curr Opin Neurol*, 17, 719-723.

JICK H, ZORNBERG GL, JICK SS, SESHADRI S, DRACHMAN DA. (2000). Statins and the risk of dementia. *Lancet*, 356, 1627-1631.

JOBST BC, GROSSBERG GT. (1996). The evolution of psychiatry symptoms in Alzheimer's disease: a natural history study. *JAGS*, 44, 1078-1081.

JORDAN J. (2003). Avances en el tratamiento de las enfermedades neurodegenerativas. *Ámbito farmacéutico*, 22, 102-112.

JORM A. (2000). Risk factors for Alzheimer's disease. En: Brien O, Ames D, Burns A, (Eds.), *Dementia*. 383-390. London: Arnold 2000.

JUNGWIRTH S, ZEHETMAYER S, BAUER P, WEISSGRAM S, TRAGL H, FISCHER P. (2009). Prediction of Alzheimer dementia with short neuropsychological instruments. *J Neural Transm*, 116, 1513-1521.

KADIR A, MARUTLE A, GONZALEZ D, SCHOLL M, OLMKUIST O, MOUSAVI M, MUSTAFIZ T, DARREH-SHORI T, NENNESMO I, NORBERG A. (2011). Positron emission tomography imaging and clinical progression in relation to molecular pathology in the positron emission tomography patient with Alzheimer's disease. *Brain*, 134, 301-317.

KAPLAN GA, GOLDBERG DE, EVERSON JA. (1996). Perceived health status and morbidity and mortality: evidence from the Kuopio ischemic Herat disease risk factor study. *Int J Epidemiol*, 25, 259-265.

KAPLAN HI, SADOCK BJ. (1990). *Psiquiatría Clínica*. Buenos Aires: Médica Hispanoamericana.

KAPLAN RM. (1994). The Ziggy theorem: toward an outcomes-focused health psychology. *Health Psychol*, 13, 451-460.

KARINE R, SANTIARD-BARON D, CHASSÉ JF, PALY E, AUPETIT J, KAMOUN P, LONDON J, JANEL N. (2004). The neuronal SAPK/JNK pathway is altered in a murine model of hyperhomocysteinemia. *J Neurochem*, 89, 33-43.

KAWAS C, RESNICK S, MORRISON A, BROOKMEYER R, CORRADA Z, ZONDERMAN A. (1997). A prospective study of estrogen replacement therapy and the risk of developing Alzheimer's disease: the Baltimore Longitudinal Study of Aging. *Neurology*, 6, 1517-1521.

KEARNEY PM, WHELTON M, REYNOLDS K, MUNTNER P, WHETON PK, HE J. (2005). Global burden of hypertension: analysis of worldwide data. *Lancet*, 365, 217-223.

KHACHATURIAN ZS. (2000). Epilogue. Toward a comprehensive theory of Alzheimer's disease. Challenges, caveats, and parameters. En: Kachaturian ZS,

Mesulam MM, (Eds.), *Alzheimer's disease. A compendium of current theories*. 184-193. NY: Nueva York Acad Sci.

KIDD PM. (2008). Alzheimer's disease, amnesic mild cognitive impairment, and age-associated memory impairment: current understanding and progress toward integrative prevention. *Altern Med Rev*, 13(2), 85-115.

KING KJ, BOHR VA. (2005). Gene expression and DNA repair in progeroid syndromes and human aging. *Ageing Res Rev*, 4(4), 579-602.

KIRKWOOD TB. (2002). Evolution of Ageing. *Mech Ageing Der*, 123(7), 737-745.

KIRKWOOD TBL, HOLLIDAY R. (1979). The evolution of ageing and longevity. *Proc R Soc. London B*, 205, 531-546.

KIVIPELTO M, FRATIGLIONI L, VIITANEN M, KAREHOLT I, WINBLAD B, HELKALA E, TUOMILEHTO J, SOININEN H, HISSINEN A. (2005). Obesity and vascular risk factors at midlife and the risk of dementia and Alzheimer disease. *Arch Neurol*, 62, 1556-1560.

KORF ES, WHITE LR, SCHELTENS P, LAUNER LJ. (2006). Brain aging in very old men with type 2 diabetes: the Honolulu-Asia Aging study. *Diabetes Care*, 29, 2268-2278.

KRAFFT G, KLEIN W. (2010). ADDLs and the signaling web that leads to Alzheimer's disease. *Neuropharmacology*, 59, 230-242.

KRUMAN II, CULMSEE C, CHAN SL, KRUMAN Y, GUO Z, PENIX L, MATTSON PM. (2000). Homocysteine Elicits a DNA Damage Response in Neurons That Promotes Apoptosis and Hypersensitivity to Excitotoxicity. *J Neurosci*, 20, 6920-6926.

KWAR B, MULHAUPT F, MYIT S, MACHT F. (2000). Statins as a newly recognized type of immunomodulator. *Nature Medicine*, 6, 1399-1402.

LAI F, WILLIAMS RS. (1989). A prospective study of Alzheimer disease on Down's syndrome. *Arch Neurol*, 46, 849-853.

LAITINEN MH, ROVIO S, HELKALA EL, EUSITALO V, VIITAMEN M, NISSINEN A, TVOMILEHTO J, SOININEN H, KIVIPELTO M. (2006). Fat intake at midlife and risk of dementia and Alzheimer's disease: a population-based study. *Dement Geriatr Cogn Disord*, 22, 99-109.

LANBERT JC, CAMPAGNE F, MARAMBAUD P. (2008). Calhm1, a novel gene to blame in Alzheimer disease. *Med Sci Paris*, 24, 923-924.

LARSON EB. (2008). Physical activity for older adults at risk for Alzheimer Disease. *JAMA*, 300(9), 1077-1079.

LAUNER L, HOFMAN A. (2000). Frequency and impact of neurologic diseases in the elderly of Europe. *Neurology*, 54(5), 1-40.

LAUNER L, ANDERSEN K, DEWEY ME, LETTENNEUR L, OTT A, AMADUCCI LA. (1999). Rates and risk factors for demencia and Alzheimer's disease. Results from EURODEM pooled analyses. *Neurology*, 52, 78-84.

LAUNER L, FRAIGLIONI L, ANDERSON K, BRETELER MMB, COPELAND RJM, DARTIGUES JF. (1999). Regional differences in the incidence of dementia: EURODEM collaborative analysis. En: Iqbal K, Swaab DF, Winblad B, Wisniewski HM, (Eds.), *Alzheimer's disease and related disorders. Etiology, pathogenesis and therapeutics*. 353-355. Chischester: JW.

LAUTENSCHLAGER NT, COX KL, FLICKER L. (2008). Effect of physical activity on cognitive function in older adults at risk for Alzheimer disease: a randomized trial. *JAMA*, 300(9), 1027-1037.

LAWTON MP. (2001). Quality of life and the end of life. En: Birren JE, Schaie KH, (Eds.), *Handbook of the psychology of aging*. San Diego, CA: Academic Press.

LEE CK, WEINDRUCH R, PROLLA TA. (2000). Gene expression profile of the ageing brain in mice. *Nature Genetic*, 3, 294-297.

LEEUEW FE, OUDKERK M, WITTEMANN JC, HOFMAN A, VAN GIJN J, BRETELER MM. (2002). Hypertension and cerebral White matter lesions in a prospective cohort study. *Brain*, 125, 765-772.

LEÓN-SALES B. (2010). Revisión de instrumentos de calidad de vida utilizados en personas con demencias: II. Instrumentos específicos. *Psicogeriatría*, 2(2), 69-81.

LESSER G, KANDIAH K, LINBOW LS, LIKOUREZOS A, BREUNER B, MARIN D. (2001). Elevated serum total and LDL cholesterol in very old patients with Alzheimer's disease. *Dement Geriat Gogn Disord*, 12, 138-145.

LEVY ML, CUMMINGS JL. (1996). Longitudinal assessment of symptoms of depression, agitation, and psychosis in 181 patients with Alzheimer's disease. *Am J Psychiatry*, 153, 1438-1443.

LEVY ML, LUMMINGS JL, FAIRBANKS LA, MASTERMAN D, MILLER BL, CRAIG AH, PAULSEN JS, LITVAN I. (1998). Apathy is not depression. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*, 10(3), 314-319.

LIBRO BLANCO DE LA DEPENDENCIA. IMSERSO. (2005). Rodriguez A (Coor). Atención a las personas en situación de dependencia. Ministerio de Trabajo y Asuntos Sociales.

LINDSAY J, LAURIN D, VERREAULT R. (2002). Risk factors for Alzheimer's disease: a prospective analysis from the Canadian Study of Health and Aging. *Am J Epidemiol*, 156, 445-453.

LIPPA CF. (2008). Review of Issue: Treatment Strategies, Early Disease Detection, and Insulin Metabolism. *AM J Alzheimers Dis Other Demen*, 24, 123.

LIPPA CF. (2009a). Review of Issue: Clinical Characterization in Alzheimer Disease. *AM J Alzheimers Dis Other Demen*, 24, 83.

LIPPA CF. (2009b). Review of Issue: Strategies for Patient Diagnosis and Management. *AM J Alzheimers Dis Other Demen*, 24, 183.

LIPPA CF. (2010). Review of Issue: When to Use PET Imaging and Issues Regarding Circadian Disturbances. *AM J Alzheimers Dis Other Demen*, 25, 299-300.

LIPPA RL. (2008). Management Strategies, Medical Issues, and Pathobiology. *Am J Alzheimers Dis Other Demen*, 23, 9.

LLEWELLYN D, LANG L, MATTHEWS F, PLASSMAN B, ROGERS M, MORGENSTERN L, FISHER G, KENNETH K. (2010). Vascular health, diabetes, APOE and dementia: the Aging, Demographics, and Memory Study. *Alzheimer's Research & Therapy*, 2-19.

LOBO A, EZQUERRA J, BURGADA FG, SALA JM, SEA A. (1979). El mini-Examen cognoscitivo. *Actas Luso Españolas de Neurología Psiquiátrica*, 7, 189-202.

LOGUE MW, POSNER H, GREEN RC, MOLINE M, CUPPLES LA, LUNETTA KL, ZOU H, HURT SW, FARRER LA, DECARLI C. (2011). Magnetic resonance imaging-measured atrophy and its relationship to cognitive functioning in vascular dementia and Alzheimer's disease patients. *Alzheimer's & Dementia*, 7, 493-500.

LÓPEZ OL, JAGUST WJ, DEKOSKY ST, BECKER JT, FITZPATRICK A, DULBERG C. (2003). Prevalence and classification of mild cognitive impairment in the Cardiovascular Health Study Cognition Study: part 1. *Arch Neurol*, 1385-1389.

LÓPEZ OL. (2003). Clasificación del deterioro cognitivo leve en un estudio poblacional. *Rev Neurol*, 37, 140-144.

LÓPEZ-BASTIDA J, SERRANO-AGUILAR P, PERESTELO-PÉREZ L, OLIVAMORENO J. (2006). Social-economic costs and quality of life of Alzheimer disease in the Canary Islands, Spain. *Neurology*, 67, 2186-2191.

LÓPEZ-PIÑERO JM, TERRADA FERRANDIS ML. (2000). Introducción a la medicina. Barcelona: Crítica.

LÓPEZ-PIÑERO JM. (2005). Breve historia de la medicina. Medicina y salud. Madrid: Alianza Editorial.

LOVESTONE S, MCLOUGHLIN DM. (2002). Protein aggregates and dementia, is there a common toxicity? *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 72, 152-161.

LU FP, LIN KP, KUO HK. (2009). Diabetes and the risk of multi-system aging phenotypes: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One*, 4, 4144.

LUCHSINGER JA. (2008). Adiposity, hyperinsulinemia, diabetes and Alzheimer's disease, an epidemiological perspective. *Eur J Pharmacol*, 585(1), 119-129.

LYKETSOS CG, CARRILLO MC, RYAN JM, KHACHATURIAN AS, TRZEPAC P, AMATNIEK J, CEDARBAUM J, BRASHEAR R, MILLER DS. (2011). Neuropsychiatric symptoms in Alzheimer's disease. *Alzheimer's & Dementia*, 7, 532-539.

MACHNICKI G, ALLEGRI R, RANALLI C, SERRANO C, DILLON C, WYRWICH K, TARAGANO F. (2009). Validity and Reliability of the SF-36 Administered to Caregivers of Patients with Alzheimer's Disease: Evidence from a South American Simple. *Dement Geriatr Cogn Disord*, 28, 206–212.

MADUREIRA S, VERDELHO A, MOLEIRO C, FERRO JM, ERICINJUNTTI T, JOKINEN H, PANTONI C, FAZECAS F, FLIER W, VISSER M, WALDEMAR G, WALLIH A, HENNRICI M, INZIMARI D. (2010). Neuropsychological predictors of dementia in a three-year follow-up period: data from the LADIS Study. *Dement Geriatr Cogn Disord*, 29, 325-334.

MAIA L, DE MENDONCA A. (2002). Does caffeine intake protect from Alzheimer's disease? *Eur J Neurol*, 9, 377-382.

MANZANO-PALOMO S, DE LA MORENA-VICENTE MA, BARQUERO MS. (2006). Neurotransmisores en la Enfermedad de Alzheimer. *Rev Neurol*, 42(6), 350-353.

MARIANI E, POLIDORI MC, CHERUBINI A, MECOCCI P. (2005). Oxidative stress in brain aging, neurodegenerative and vascular disease. *J Chromatogr B*, 827, 65-75.

MARTÍN M. (1999). Trastornos psiquiátricos en el anciano. *Anales*, 22(1), 95-108.

MARTÍNEZ LAGE JM. (1999). Significado de la variación genética apolipoproteína E en la enfermedad de Alzheimer. *Med Clin (Barc)*, 113, 449-451.

MARTÍNEZ LAGE JM. (2002). Factores de riesgo y de protección de Enfermedad de Alzheimer. En: García A, Gandía L, (Eds.), *Fronteras en la enfermedad de Alzheimer*. 1-291. Universidad Autónoma de Madrid. Madrid: Farmaindustria.

MARTINEZ-LAGE JM, MARTINEZ-LAGE P, MOYA M. (2001). Hacia la prevención de la enfermedad de Alzheimer. En: Martínez-Lage JM, Hachinski V, (Eds.), *Envejecimiento cerebral y Enfermedad*. 157-173. Madrid. Triacastela.

MARTÍNEZ-LAGE JM. (1998). Demencias: historia y concepto. En: Alberca R, López-Pousa S, (Eds.), *Enfermedad de Alzheimer y otras demencias*. 213-232. Madrid: Editorial Médica Panamericana.

MARTÍNEZ-LAGE P. (2005). Lo cognitivo. En: Martínez-Lage JM, Gómez T, Manubens JM, (Eds.), *Alzheimer 2005: antes de la demencia*. Madrid: Aula Médica Ediciones.

MASSON. (1998). Diccionario Médico. 4ª ed. Barcelona: Masson.

MAUSKOPF J, MUCHA L. (2011). A Review of the Methods Used to Estimate the Cost of Alzheimer's Disease in the United States. *Am J Alzheimers Dis Other Demen*, 26, 298-309.

MAYEUX C, ALBERT S, MANLY J, STERNY Y. (1999). The influence of smoking on the risk of Alzheimer's disease. *Neurology*, 52, 1408-1412.

MAYEUX R, MAESTRE G, NGAI C, TANG MY, GINSBERG H. (1995). Synergistic effects of traumatic head injury and apolipoprotein epsilon-4 in patients with Alzheimer's disease. *Neurology*, 45, 555-557.

MAYEUX R, REITZA C, BRICKMANA AM, HAANF MN, MANLYA JJ, GLYMOURG MM, WEISSH CC, YAFFEF K, MIDDLETON L, HENDRIEM HC, WARREN P LH, HAYDEN P KM, WELSH-BOHMER P KA, BREITNERR JCS, MORRIST JC. (2011). Operationalizing diagnostic criteria for Alzheimer's disease and other age-related cognitive impairment—Part 1. *Alzheimer's & Dementia*, 7, 15-34.

MAYEUX R, SMALL S. (2000). Finding the beginning or predicting the future? *Arch neurol*, 57, 783-784.

MAYEUX R, TANG MX. (1993). Genetic susceptibility and head injury as risk factors for Alzheimer's disease among community-dwelling elderly persons and their first-degree relatives. *Ann Neurol*, 33, 494-501.

MC CADDON A, HUDSON P, TANDY S, CATTELL H. (1998). Total serum homocysteine in senile dementia of the Alzheimer's type. *Int J Geriatr Psychiatry*, 13, 235-239.

MC CADDON A, REGLAND B, HUDSON P, DAVIES G. (2002). Functional vitamin B₁₂ deficiency and Alzheimer disease. *Neurology*, 58, 1395-1399.

MC DOWD J, HOFFMAN L, ROZEK E, LYONS K, PAHWA R, BURNS J, KEMPER S. (2011). Understanding verbal fluency in healthy aging, Alzheimer's disease, and Parkinson's disease. *Neuropsychology*, 25(2), 210-225.

MCCURRY S, PIKE K, COGSDON R, VITIELLO M, LARSON E, TERI L. (2010). Predictors of short and Long-Term adherence to a daily walking program in persons with Alzheimer's Disease. *Am J Alzheimers Dis Other Demen*, 25, 505-512.

MCDOWD J, HOFFMAN L, ROZEK E, LYONS K, PAHWA R, BURNS J, KEMPER S. (2011). Understanding Verbal Fluency in Healthy Aging, Alzheimer's Disease, and Parkinson's Disease. *Neuropsychology*, 25(2), 210-225.

MCGRATH LT, MCGLEENON BM, BRENNAN S, MCCOLL D, MCILROY S, PASSMORE AP. (2001). Increased oxidative stress in Alzheimer's disease as assessed with 4 hydroxynonenal but not malondialdehyde. *QJM*, 94(9), 485-490.

MCKHANN G, FOLSTEIN M. (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, 939-944.

MCKHANN M, KNOPMAN S, CHERTKO H, HYMAN T, JACK R, KAWAS C. (2011). The diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging and the Alzheimer's Association workgroup. *Alzheimer's dementia*, 1-7.

MEGA M, CUMMINGS JL. (1994). Frontal-Subcortical Circuits and Neuropsychiatric Disorders. *Journal of Neuropsychiatry Clin Neurosci*, 6, 358-370.

MEHTA KM, OTT A, KALMIJN S, SLOOTER AJC, VAN DUIJN CM, HOFMAN A. (1999). Head trauma and risk of dementia and Alzheimer's disease. The Rotterdam Study. *Neurology*, 53, 1959-1962.

MENDES DE LEON C, CAGNEY K, BIENIAS J, BARNES L, SKARUPSKI K, SCHERR P, EVANS D. (2009). Neighborhood Social Cohesion and Disorder in Relation to Walking in Community-Dwelling Older Adults: A Multilevel Analysis. *J Aging Health*, 21(1), 155-171.

MENÉNDEZ M, MARTÍNEZ M, PÉREZ P, CALATAYUD MT. (2006). AINE y Estatinas para el tratamiento de la Enfermedad de Alzheimer. *Arch Med*, 2(2), 1-12.

MERRIAN A, ARONSON N, GASTON P, WEY S, KATZ R. (1988). The psychiatric symptoms of Alzheimer's disease. *JAGS*, 36, 7-12.

MIELKE MM, LYKESTOS CG. (2006). Lipids and the pathogenesis of Alzheimer's disease: is there a link? *Int Rev Psychiatry*, 18(2), 173-186.

MIGLIACCI ML, SCHAROVSKY D, GONORAZKY SE. (2009). Deterioro cognitivo leve: características neuropsicológicas de los distintos subtipos. *Rev Neurol*, 48, 237-241.

MIGLIORELLI R, PETRARCCA G, TESON A, SABEL L, LEIGUARDA R, STARKSTEIN SF. (1995). Neuropsychiatric and neuropsychological correlates of delusiones in Alzheimer's disease. *Psychol Med*, 27, 505-513.

MINATI L, EDGINTON T, BRUZZONE MG, GIACCONE G. (2009). Current concepts in Alzheimer's disease: a multidisciplinary review. *Am J Alzheimers Dis Other Demen*, 24(2), 95-121.

MINISTERIO DE SANIDAD Y POLÍTICA SOCIAL. (2009). Indicadores de salud. Evolución de los indicadores del estado de salud en España y su magnitud en el contexto de la Unión Europea.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLÍTICA SOCIAL E IGUALDAD (2009). Encuesta Europea de Salud en España. Instituto Nacional de Estadística (INE).

MINSTER RL, DEMIRCI FY, DEKOSKY ST, KAMBOH MI. (2009). No association between CALHM1 variation and risk of Alzheimer disease. *Hum Mutat*, 30(4), 566-569.

MIRMIRAN M, SOMEREN EJW, SWAAB DF. (1996). Is brain plasticity preserved during aging and in Alzheimer disease? *Behavioural Brain Research*, 78, 43-48.

MISSOTTEN P, SQUELARD G, YLIEFF M, DI NOTTE D, PAQUAY L, DE LEPELEIRE J, BUNTINX F, FONTAINE O. (2008). Relationship between Quality of Life and Cognitive Decline in Dementia Dement. *Geriatr Cogn Disord*, 25, 564-572.

MOBBS CV. (1996). Neuroendocrinology of ageing. In: Schneider EL, Rowe JW, (Eds.), *Handbook of the biology of ageing*. 234-282. San Diego (CA): Academic Press.

MODREGO PJ. (2004). Depression in patients with mild cognitive impairment increases the risk of developing dementia of Alzheimer type. A prospective cohort study. *Arch Neurol*, 61, 1290-1293.

MOHS RC. (1996). The Alzheimer's Disease Assessment scale. *Int Psychogeriatr*, 8, 195-203.

MOLD JW. (1995). An alternative conceptualisation of health and health care: its implication for geriatrics and gerontology. *Educ. Gerontol*, 21, 85-101.

MOREIRAS O, CARBAJAL A, PEREA I, VARELA-MOREIRAS Y, RUIZ-ROSO B. (1993). Nutrición y salud de las personas de edad avanzada en Europa: Euronut-SÉNECA. Estudio en España. *Rev Esp Geriatr Gerontol*, 8, 197-242.

MORGAN K, LILLEY JM, ARIE T, BURNE EJ, JONES R, WAITE J. (1993). Incidence of dementia in a representative British sample. *Br J Psychiatry*, 163, 467-470.

MORLEY JE, BANK WA. (2010). Lipids and cognition. *J. Alzheimers Dis*, 20, 737-747.

MORTIMER JA, CHANDRA C. (1991). Head as risk factors for Alzheimer's disease: A collaborative re-analysis of case-control studies. *Int J Epidemiol*, 20, 28-35.

MORTIMER JA. (1997). Brain reserve and the clinical expression of Alzheimer's disease. *Geriatrics*, 52, 742-747.

MORUÑO P. (2006). Definición y clasificación de las actividades de la vida diaria. En: Moruño P, Romero D, (Eds.), *Actividades de la vida diaria*. Barcelona: Masson.

MUELA JA, TORRES LJ, PELÁEZ EM. (2002). Comparación entre distintas clasificaciones de las estrategias de afrontamiento en cuidadores de EA. *Psicothema*, 14(3), 558-563.

MULET B, SÁNCHEZ R, ARRUFAT MT, FIGUERA L, LABAB A, ROSICH M. (2005). Deterioro cognitivo ligero anterior a la enfermedad de Alzheimer: tipologías y evolución. *Psicothema*, 17(2), 250-256.

MYERS AJ, GOATE AM. (2001). The genetics of late-onset Alzheimer's disease. *Curr Opin Neurol*, 14, 433-440.

MYERS C, WILKS D. (1999). Comparison of Euroqol EQ-5D and SF-36 in patients with chronic fatigue syndrome. *Quality of Life Research*, 8, 9-16.

NADERALI E, RATCLIFFE S, DALE M. (2009). Obesity and Alzheimer's Disease: A Link Between Body Weight and Cognitive Function in Old Age. *Am J Alzheimers Dis Other Demen*, 24, 445-449.

NARROW WE. (2009). Agenda de investigación para el DSM-V. Consideraciones sobre la edad y el género en el diagnóstico psiquiátrico. Barcelona: Elsevier, Masson.

NEUROPATHOLOGY GROUP OF THE MEDICAL RESEARCH COUNCIL COGNITIVE FUNCTION AND AGEING STUDY (MRC CFAS). (2001). Pathological correlates of late-onset dementia in a multicentre, community based population in England and Wales. *Lancet*, 357, 169-175.

NEWELL KL, SILVER MH, PERLS TT, HEDLEY-WHYTE ET. (2001). What centenarians teach us about clinical neuropathology. En: Martínez-Lage JM, Hachinski V, (Eds.), *Envejecimiento cerebral y enfermedad*. 32-46. Madrid: Triacastela.

NEWMAN AB, ARNOLD AM, SACHS MC. (2009). Long-term function in an older cohort—the cardiovascular health study all stars study. *J Am Geriatr Soc*, 57(3), 432-440.

NICOLAS AS, ANDREU S, NOURHASHEMI H, ROLLAND Y, VELLAS B. (2001). Successful aging and nutrition. *Nutr Reviews*, 11, 88-92.

NOHL H. (1993). Involvement of free radicals in ageing a consequence or cause of senescence. *Free Rad Mer*, 49(3), 653-667.

NOVELL R, ESTEBAN S, RIBAS N, CHARLER R, BARÓ M, PANIELLO N, MARISCOT C. (2007). Utilización conjunta de fármacos inhibidores de la acetilcolinesterasa y antagonistas NMDA en la enfermedad de Alzheimer en personas con síndrome de Down. *Alzheimer Real Invest Demenc*, 36, 5-15.

NOVOA MM, CAYCEDO C, AGUILLÓN M, SUÁREZ RA. (2008). Calidad de vida y bienestar psicológico en pacientes adultos con enfermedad avanzada y en cuidado paliativo en Bogotá. *Pensamiento Psicológico*, 4(10), 177-192.

O'CARROL RE, CONWAY S, RYMAN A, PRENTICE N. (1997). Performance on the delayed word recall test (DWR) fails to differentiate clearly between depression and Alzheimer's disease in the elderly. *Psychological Medicine*, 27, 967-971.

O'MEARA ES, SHEPPARDL L. (1997). Head injury and risk of Alzheimer's disease by apolipoprotein E genotype. *Am J Epidemiol*. 146, 373-384.

O'NEILL S, ANDREOTTI M, DE SIMONE V. (2006). Demencia semántica, una enfermedad de muchas palabras. *Rev Neurol*, 43, 685-689.

OCHOA C, ABAD M, SANZ M. (2004). Tratamiento de la enfermedad de Alzheimer. *Jano*, 67, 45-47.

OKUN MA, STOCK WA, HARING MJ. (1984). Health and subjective well-being: a meta-analysis. *J. Aging Human Dev*, 19, 111-132.

OLIVER C, CRAYTON L, HOLLAND A, HALL S, BRADBURY J. (1998). A four year prospective study of age-related cognitive change in adults with Down's syndrome. *Psychol Med*, 28, 1365-1377.

OLIVER C. (1999). Perspectives on assessment and evaluation. En: Janicki M, Dalton A, (Eds.), *Handbook on aging and dementia and intellectual disabilities*. 123-140. Philadelphia: Taylor and Francis.

OMS. (2001). Clasificación Internacional del Funcionamiento, la Discapacidad y la Salud (CIF). Ginebra: Organización Mundial de la Salud.

OMS. (2010). Global Database on Body Mass Index. Disponible en: www.who.int [12 de julio de 2010].

ONO T, VEHARA Y, SAITO Y, IKEHATA H. (2002). Mutation theory of ageing, assessed in transgenic mice and Knockout mice. *Meg Ageing Dev*, 123(12), 1543-1552.

ORGOGOZO JM, DARTIGUES JF, LAFONTS S. (1997). Wine consumption and dementia in the elderly: a prospective community study in Bordeaux area. *Rev Neurologique*, 153, 185-192.

OSUNTORUN BO, OGUNNIYI A. (1995). Lack of an association between apolipoprotein E and Alzheimer's disease in elderly Nigerians. *Ann Neurol*, 38, 463-465.

OTT A, BRETELER MMB, VAN HARSKAMP F, STIJNEN T, HOFMAN A. (1998). The incidence and risk of dementia. The Rotterdam Study. *Am J Epidemiol*, 147, 574-580.

OTT A, STOLK RP, VAN HARSKAMP F. (1999). Diabetes mellitus and the risk of dementia. The Rotterdam Study. *Neurology*, 53, 1937-1942.

PACKER L, COLMAN C. (1999). The antioxidant miracle. New York: John Wiley and Sons Inc.

PADALA K, PADALA P, POTTER J. (2006). Simvastatin-induced decline in cognition. *Ann Pharmacother*, 40, 1880-1883.

PAGANINI A, HENDERSON VW. (1994). Estrogen deficiency and risk of Alzheimer disease in women. *Am J Epidemiol*, 3, 256-261.

PALOMO LJ, RAMOS V, PALOMO I, LÓPEZ A, SANTOS IM. (2008). Patología forense y neurología asociada de los traumatismos craneoencefálicos. *Cuad Med Forense*, 14(52), 87-118.

PAPP KV, WALSH SJ, SNYDER PJ. (2009). Immediate and delayed effects of cognitive interventions in healthy elderly: a review of current literature and future directions. *Alz Dementia*, 5, 50-60.

PARDO G. (2003). Consideraciones generales sobre algunas teorías del envejecimiento. *Rev Cubana Invest Biomed*, 22(1), 58-67.

PARK D, KENNEDY K, RODRIGUE K, HEBRANK A, BISCHOF G, RIECK J, DEVOUS M. (2011). Impact of amyloid deposition on neural and cognitive function in a large lifespan sample of healthy adults. *Alzheimer's & Dementia*, 7, Suppl 1.

PASCUAL LF. (2006). Tipos básicos y clasificación etiopatogénica de las demencias. En: Alberca R, López-Pousa S, (Eds.), *Enfermedad de Alzheimer y otras Demencias*. Madrid: Médica Panamericana SA.

- PASQUIER F, LEBERT F, GRYMOPREZ L, PETIT H.** (1995). Verbal fluency in dementia of frontal lobe type and dementia of Alzheimer type. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, 58, 81-84.
- PATMAIK BK, MAHAPATRO N, JEAN BS.** (1994). Ageing in fishes. *Gerontology*, 40, 113-132.
- PATRICK DL, ERIKSON P.** (1993). Health status and health policy. Allocating resources to health care. Nueva York: Oxford University Press.
- PEICA R, RODRIGUEZ BL, LAUNER LJ.** (2002). Type 2 diabetes, APOE gene, and the risk for dementia and related pathologies: the Honolulu-Asia Aging Study. *Diabetes*, 51, 1256-1262.
- PELTZ CB, CORRADA M, BERLAU D, KAWAS C.** (2012). Cognitive impairment in nondemented oldest-old: Prevalence and relationship to cardiovascular risk factors. *Alzheimer's & Dementia*, 8, 87-94.
- PEÑA-CASANOVA J.** (1998). Functional and instrumental scales for the activities of daily life. *Rev Neurol*, 27, 27-30.
- PEÑA-CASANOVA J.** (1999a). Enfermedad de Alzheimer. Del diagnóstico a la terapia: conceptos y hechos. Barcelona: Fundación "La Caixa".
- PEÑA-CASANOVA J.** (1999b). Las alteraciones psicológicas y del comportamiento en la Enfermedad de Alzheimer. Barcelona: Fundación "La Caixa".
- PEÑA-CASANOVA J.** (1999d). Intervención cognitiva en la Enfermedad de Alzheimer. Barcelona: Fundación "La Caixa".
- PEÑA-CASANOVA J.** (2001). Exploración neuropsicológica de la demencia. En: Martínez-Lage JM, Robles A, (Eds.), *Alzheimer 2001: teoría y práctica*. 199-222. Madrid: Aula Médica Ediciones.
- PEÑA-CASANOVA J.** (2005). Actualización. La enfermedad de Alzheimer. Barcelona: Fundación "La Caixa".
- PERATIA H, GONZÁLEZ MJ, SÁNCHEZ ML, GALEOTE MA.** (2000). Bateria de evaluación del deterioro de la memoria semántica en Alzheimer. *Psicothema*, 12(2), 192-200.
- PERATIA H, MORENO FJ.** (2006). Análisis de la estructura conceptual de categorías semánticas naturales y artificiales en una muestra de pacientes de Alzheimer. *Psicothema*, 18(3), 492-500.
- PEREA MV, LADERA V.** (1999). Rendimientos prácticos y grado de perfusión cerebral por SPECT en la demencia tipo Alzheimer. *Psicothema*, 11(2), 399-408.
- PÉREZ JM.** (2007). La descripción de los ovillos neurofibrilares en la enfermedad de Alzheimer. *Rev Esp Patol*, 40(1), 60-65.

PERRIN R, FAGAN A, HOLTZMAN D. (2009). Multimodal techniques for diagnosis and prognosis of Alzheimer's disease. *Nature*, 15, 916-922.

PETER A, LEUHA D, MOSS MB, MCNALLY KJ. (1994). The effects of aging on area 46 of the frontal cortex of the Rhesus monkey. *Cereb Cortex*, 6, 621-635.

PETERSEN RC, DOODY R, KURZ A, MOHS RC, MORRIS JC, RABINS PV. (2001). Current Concepts in mild cognitive impairment. *Arch Neurol*, 58, 1985-1992.

PETERSEN RC, SMITH GE, WARING SC, IVNIK RJ, KOKMEN E, TANGELOS EG. (1997). Aging, memory, and mild cognitive impairment. *Int Psychogeriatr*, 9(1), 65-69.

PETERSEN RC. (2003). Mild cognitive impairment. Aging to Alzheimer's Disease. New York: Oxford University Press.

PHILLIPS KA, FIRST MB, PINCUS HA. (2005). Avances en el DSM. Dilemas en el diagnóstico psiquiátrico. Barcelona: Elsevier, Masson.

PHILLIPS L, SCOTT C, HENRY J, MOWAT D, BELL S. (2010). Emotion Perception in Alzheimer's Disease and Mood Disorder in Old Age. *Psychology and Aging*, 25(1), 38-47.

PINTO JA, RAMOS P. (2007). La Enfermedad de Alzheimer y otras Demencias. Madrid: Dirección General de Salud Pública y Alimentación.

PINTO LJ, RODRIGUEZ R. (2001). ¿Cuánto vale la pena gastarse para ganar un año de vida ajustado por calidad? Un estudio empírico. En: Puis J, Pinto JL, Dalmau E, (Eds.), *El valor monetario de la salud*. 49-91. Barcelona: Springer-Verlag.

POLLEN D, BAKER S, HINERFELD D, SWEARER J, EVANS B, EVANS J, CASELLI R, ROGAEVA E, GEORGE-HYSLOP P, MOONIS M. (2010). Prevention of Alzheimer's disease in high risk groups: statin therapy in subjects with *PSEN1* mutations or heterozygosity for apolipoprotein Eε4. *Alzheimer's Research & Therapy*, 2, 31.

POLLOCK B, MULSANT BH. (1998). Behavioral disturbances of dementia. *J Geriatr Psychiatry Neurol*, 4, 206-212.

POVEDA J. (2002). Apraxias gestuales. En: Manubens JM, Berthier M, Barquero S, (Eds.), *Neurología conductual: fundamentos teóricos y prácticos*. 109-115.

PRADAS R, ANTOÑANZAS F, MARTÍNEZ-ZÁRATE MP. (2009). Utilización del cuestionario European Quality of Life-5 Dimensions (5Q-5D) para valorar la variación de la calidad de vida relacionada con la salud debida a la gripe. *Gac.Sanit*, 23(2), 104-108.

PRASHER VP. (1997). Dementia questionnaire for persons with mental retardation (DMR); modified criteria for adults with Down syndrome. *J Appl Intellect Disabil*, 10, 54-60.

- PUGLIELLI L, TANZI RE, KOVACS DM.** (2003). Alzheimer's disease: the cholesterol connection. *Nat Neurosci*, 6(4), 345-351.
- QIU C, MARENGONI A, KLARIN I, FASTBOM J, FRATIGLIONI I.** (2006). Heart failure and risk of dementia and Alzheimer disease: a population-based cohort study. *Arch Intern Med*, 166(9), 1003-1008.
- QIU C, VIITAMEN M, FRATIGLIONI L.** (2003). Pulse pressure and risk of Alzheimer disease in persons aged 75 years and older: A community-based, longitudinal study. *Stroke*, 34, 594-599.
- QUADM P, PEZZATI R.** (2004). Homocysteine, folate, and vitamin B-12 in mild cognitive impairment, Alzheimer disease, and vascular dementia. *Am J Clin Nutr*, 80, 114-122.
- QUI C, KIVIPELTO M, AGÜERO-TORRES H.** (2004). Risk and protective effects of the APOE gene towards Alzheimer's disease in the Kungsholmen projects: variation by age and sex. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 75, 828-833.
- QUO C LU'O'NG KV, HOA'NG NGUYE LT.** (2011). The Beneficial Role of Vitamin D in Alzheimer's Disease. *Am J Alzheimers Dis Other Demen*. 26, 511-520
- RAMOS M, MUNGAS DM, JAGUST WJ, HAAN MD, GREEN R, MILLER JW.** (2005). Low folate status is associated with impaired cognitive function and dementia in the Sacramento Area Latino Study on Aging. *Am j Clin Nutr*, 82, 1346-1352.
- RAMOS-ESQUIVEL A, LEÓN-CÉSPEDES C.** (2007). Efectos no hipolipemiantes de las estatinas. *Ac Med Cos*, 49(4), 182-189.
- RANDALL AD, WITTON J, BOOTH C, HYNES-ALLEN A, BROWN JT.** (2010). The functional neurophysiology of the amyloid precursor protein (APP) processing pathway. *Neuropharmacology*, 59, 243-267.
- RAVAGLIA G, MAION F, MARTELLI M, SERVADEI L, BRUNETTI N, PORCELLINI E, LICASTRO F.** (2005). Homocysteine and folate as risk factors for dementia and Alzheimer disease. *Ann J Clin Nutr*, 82, 636-643.
- RAZ N, RODRIGUEZ K.** (2006). Differential aging of the brain, Patterns, cognitive correlatos and modifiers. *Neurosc Biobeh Rev*, 30, 730-748.
- REA TD, BREITNER JC, PSTAY BM, FITZPATRICK AL, LOPEZ OL, NEWMAN AB.** (2005). Statin use and the risk of incident dementia. *Arch Neurol*, 62, 1047-1051.
- REDD KL, SNADERSON S.** (1980). Concepts of Occupational therapy. Baltimore: Lippincott Willians and Wilkins.
- REDOLAT R, CARRASCO MC.** (1998). ¿Es la plasticidad cerebral un factor crítico en el tratamiento de las alteraciones cognitivas asociadas al envejecimiento? *Anal Psicología*, 14(1), 45-53.

REFSUM H, NYGARD O, WOLLSET SE. (1998). Homocysteine and cardiovascular disease. *Ann Rev Med*, 48, 31-62.

REIG A, BORDES P. (1995). La calidad de vida en la atención sanitaria. En: Tratado de Epidemiología Clínica. Universidad de Alicante. 327-343. Madrid: Du Pont Pharma, SA.

REIG A, CABRERO J, RICHART M. (1996). Comportamiento y salud en la vejez. *Revista Española de Geriátria y Gerontología*, 37, 37-44.

REISBERG B, FERMS SH, DE LEON MS. (1985). Senile dementia of the Alzheimer's type: diagnostic and differential diagnostic features with special reference to functional assessment staging. En: Traber J, Gispen WH, (Eds.), *Senile dementia of the Alzheimer's type*. 18-37. Berlin: Springer-Verlag.

REISBERG B, FERRIS SH, DE LEON MD, CROOK T. (1982). The Global Deterioration Scale for Assessment of Primary Degenerative Dementia. *Am J Psychiatry*, 139, 1136-1139.

REISBERG B, FRANSSSEN EH, HASAN SM, MONTEIRO I, BOKSAY I, SOUREN LE. (1999). Retrogenesis; clinical, physiologic, and pathologic mechanisms in brain aging, Alzheimer's and other dementing processes. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*, 249(3), 28-36.

REISBERG B. (2006). Diagnostic criteria in dementia: a comparison of current criteria, research challenges, and implications for DSM-V. *J Geriatr Psychiatry Neurol*, 19(3), 137-46.

RESNICK S, SOJKOVA J. (2010). Amyloid imaging and memory change for prediction of cognitive impairment. *Alzheimer's Research & Therapy*, 3, 3.

ROBLES A. (2002). Propuesta de criterios para el diagnóstico clínico del deterioro cognitivo ligero, la demencia y la Enfermedad de Alzheimer. *Neurología*, 17, 17-32.

ROBLES A. (2002). Tratamiento de las alteraciones conductuales en otras demencias corticales. En: Alberca-Serrano R, (Eds.), *Tratamiento de las alteraciones conductuales en la enfermedad de Alzheimer y en otros procesos neurológicos*. 173-188. Madrid: Editorial Médica Panamericana.

RODRIGUEZ S. (1995). Intervención clínica y psicosocial en el anciano. Las Palmas de Gran Canaria: ICEPSS.

ROGAEV EI, SHERRINGTON R, ROGAEVA EA, LEVESQUE G, IKEDA M, LIANG Y. (1995). Familial Alzheimer's disease in kindreds with missense mutations in a gene on chromosome 1 related to the Alzheimer's disease type 3 gene. *Nature*, 376, 775-778.

ROGERS H, ARANGO JC. (2006). Retrogenesis theory in Alzheimer's disease. Evidence and clinical implications. *Anal Psicología*, 22(2), 260-266.

ROGERS JC, HOLM MB, BURGIO LD, HSU C, HARDIN JM, MCDOWELL BJ. (2000). Excess disability during morning care in nursing home residents with dementia. *Int Psychogeriatr*, 12, 267-282.

ROGERS T, IVANOIV A, PATTERSON K, HODGES J. (2006). Semantic memory in Alzheimer's disease and the frontotemporal dementias: a longitudinale study of 236 patients. *Neuropsychology*, 20(3), 319-335.

ROMÁN-LAFUENTE F, SANCHEZ-NAVARRO J. (1998). Cambios neuropsicológicos asociados al envejecimiento normal. *Anal Psicología*, 15(1), 27-43.

ROMERO-AYUSO DM. (2007). Actividades de la vida diaria. *Anal Psicología*. 23(2), 264-271.

ROSEN WG, TERRY RD, FULD PA, KATZMAN R, PECK A. (1980). Pathological verification of ischemic score in differentiation of dementias. *Ann Neurol*, 7, 486-488.

ROSENBLATT A, GAO J, MACKELL J, RICHARDSON S. (2010). Efficacy and Safety of Donepezil in Patients With Alzheimer's Disease in Assisted Living Facilities. *Am J Alzheimers Dis Other Demen*, 25, 483-489.

ROSENZWEIG MR, BENNETT EL. (1996). Psychobiology of plasticity effects of training and experience on brain and behavior. *Behavioural Brain Research*, 78, 57-65.

ROSSER A, HODGES JR. (1994). Initial letter and semantic category fluency in Alzheimer's Disease, Huntington's disease, and progressive supranuclear palsy. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, 57, 1389-1304.

ROSSO A, MOSSEY J, LIPPA CF. (2008). Caffeine: Neuroprotective Functions in Cognition and Alzheimer's Disease. *Am J Alzheimers Dis Other Demen*, 23, 417-422.

ROUNTREE S, CHAN W, PAVLIK V, DARBY E, SIDDIQUI S, DOODY R. (2009). Persistent treatment with cholinesterase inhibitors and/or memantine slows clinical progression of Alzheimer disease. *Alzheimer's Research & Therapy*, 1-7.

ROZMAN C. (2000). Medicina Interna Farreras/Rozman. 14ª Edición. Madrid: Elsevier.

RUBIN E, DREVETS W, BURKE W. (1998). The nature of psychotic symptoms in senile dementia of the Alzheimer type. *J Geriatr Psychiatr Neurol*, 1, 16-20.

RUIPÉREZ A. (2003). ¿Se nutren bien las personas mayores? *Med Clin*, 120(5), 175-176.

RUITENBERG A, OTT A, VAN SWIETEN JC, HOFMAN A, BRETILER MM. (2001). Incidence of dementia: does make a difference? *Neurobiol Aging*, 22, 575-580.

RUITENBERG A, VAN SWIETEN JC, WITTERMAN JCM, METHA KM, VAN DUIJN C. (2002). Alcohol consumption and risk of dementia: the Rotterdam Study. *Lancet*, 359, 281-286.

RUIZ EZQUERRO JJ. (2007). 100 años de Enfermedad de Alzheimer: su vida y su obra. *Real Invest Demec*, 35, 12-22.

RUSSOLILLO G, MARTÍ A Y MARTÍNEZ JA. (2001). Alimentación y nutrición en las distintas etapas de la vida. En: Martínez JA, Astiasarán I, Madrigal H, (Eds.), *Alimentación y salud pública*. 127-138. Madrid: McGraw-Hill Interamericana.

RYDEN MB. (1988). Aggressive behavior in persons with dementia who live in the community. *Alzheimer Dis Assoc Disord*, 2, 342-355.

SACRISTAN JA, OLIVA J, DEL LLANO J, PRIETO L, PINTO JL. (2002). ¿Qué es una tecnología sanitaria eficiente en España? *Gac Sanit*, 16(4), 334-343.

SAEZ N, ALEIXANDRE M, VICENTE P, MELENDEZ JC, VILLANUEVA I. (1993). Cambio y socialización en la tercera edad. *Investig psicológicas*, 12, 129-151.

SAHOTA A, GAO S. (1997). Apoprotein E associated risk for Alzheimer's disease in the African-American population in genotype-dependent. *Ann Neurol*, 42, 659-661.

SAILOR K, ANTOINE M, DIAZ M, KUSLANSKY G, FLUGER A. (2004). The effects of Alzheimer's Disease on item output in verbal fluency tasks. *Neuropsychology*, 18(2), 306-314.

SALLOWAY S, CORREIA S. (2009). Alzheimer disease: time to improve its diagnosis and treatment. *Cleve Clin J Med*, 76(1), 49-58.

SANCHEZ CM. (2001). Un factor aterogénico no convencional: La homocisteína. *Bioquim*, 26(3), 54-58.

SÁNCHEZ JL, RODRIGUEZ M, CARPO J. (2002). Influence of cognitive reserve on Neuropsychologic functioning in Alzheimer's disease type sporadic in subjects of Spanish nationality. *Neuropsychiatry, Neuropsychology and Behavioural Neurology*, 15(2), 113-122.

SANCHEZ JL, TORRELLAS C, MARTIN J, FERNANDEZ MJ. (2011). Cognitive Reserve and Lifestyle in Spanish Individuals With Sporadic Alzheimer's Disease. *Am J Alzheimers Dis Other Demen*, 26, 542-554.

SAUNDERS N, SUMMERS M. (2011). Longitudinal Deficits to Attention, Executive, and Working Memory in Subtypes of Mild Cognitive Impairment. *Neuropsychology*, 25(2), 237-248.

SCALCO MZ, ROBERT VAN REEKUM R. (2006). Prevention of Alzheimer Disease. Encouraging evidence. *Can Fam Physician*, 52, 200-207.

SCARMEAS N, LEVY G, TANG MX, MANLY J, STERN Y. (2001). Influence of leisure activity on the incidence of Alzheimer's disease. *Neurology*, 57, 2236-2242.

SCARMEAS N, LUCHSINGER JA, MAYEUX R, STERN Y. (2007). Mediterranean diet and Alzheimer disease mortality. *Neurology*, 69(1), 1084-1093.

SCARMEAS N, LUCHSINGER JA, SCHUPF N, BRICKMAN AM, COSENTINO S, TANG MX, STERN Y. (2011). Physical activity, diet, and risk of Alzheimer Disease. *JAMA*, 302(6), 627-637.

SCARMEAS N, STERN Y, MAYEUX R, LICHSINGER JA. (2006). Mediterranean diet, Alzheimer disease, and vascular mediation. *Arch Neurol*, 63(12), 1709-1717.

SCARMEAS N, STERN Y, MAYEUX R. (2009). Mediterranean diet and mild cognitive impairment. *Arch Neurol*, 66(2), 216-225.

SCARMEAS N, STERN Y, TANG MX. (2006). Mediterranean diet and risk for Alzheimer's disease. *Ann Neurol*, 59(6), 912-921.

SCHNEIDER I. (2006). Psychiatry and behavioral disturbances associated with Alzheimer's disease: are these valid targets for a medication treatment claim? Alzheimer insights online. *An International Educational News Letter*, 6(2), 1-4.

SCHULZ R, HECKHAUSEN J. (1996). A lifespan model of successful aging. *American Psychologist*, 51, 702-714.

SCHWAB C, MCGEER PL. (2008). Inflammatory aspects of Alzheimer disease and other neurodegenerative disorders. *J Alzheimers Dis*, 13(4), 359-369.

SEBASTIÁN MV, ROSA N. (2002). Tipo de material y olvido a corto plazo en pacientes Alzheimer y ancianos sanos. *Psicothema*, 14(2), 199-204.

SELIGMAN MEP. (1975). Helplessness: On depression development ant death. San Francisco: WH Freeman.

SELKOE DJ. (2000). Alzheimer's disease: genes, proteins, and therapy. *Physiological Review*, 81, 741-766.

SEPÚLVEDA SJM, MATÍA FR, MARTÍNEZ SA, GONZÁLEZ TJ, RODRÍGUEZ PM, PORTA EJ. (2004). Homocisteína y enfermedad cerebrovascular. *Rev Neurol*, 38, 347-358.

SERRA J. (2001). Síndromes degenerativos focales. En: López S, Vilalta J, Llinás J, (Eds.), *Manual de demencias*. Barcelona: Prous Science Ediciones.

SERRA L, BOZZALI M, CERCIGNANI M, FADDA R, CALTAGIRONE C, CARLESIMO G. (2010). Recollection and Familiarity in Amnesic Mild Cognitive Impairment. *Neuropsychology*, 24(3), 316-326.

SERRANO F, KLANN E. (2004). Reactive oxygen species and synaptic plasticity in the aging hippocampus. *Ageing Res Rev*, 3, 431-443.

SESHADRI S, BEISER A, SELHUB J, JACQUES FP, ROSENBERG HI, D'AGOSTINO B, WILSON WFP, WOLF AP. (2002). Plasma Homocysteine as a Risk Factor for Dementia and Alzheimer's Disease. *N Engl J Med*, 346, 476-486.

SESHADRIA S, BEISERA A, AU R, WOLFA PA, EVANS DA, WILSON RS, PETERSENI RC, KNOPMANI DS, ROCCAI WA, KAWASL CH, CORRADAL MM, PLASSMANO BL, LANGAP KM, CHUIS HC. (2011). Operationalizing

diagnostic criteria for Alzheimer's disease and other age-related cognitive impairment—Part 2. *Alzheimer's & Dementia*, 7, 35–52.

SETÓ-SALVIA N, CLARIMÓN J. (2010). Genética en la enfermedad de Alzheimer. *Rev Neurol*, 50(6), 360-364.

SEYFRIED LS, KALES HC, IGNACIO RV, CONWELL Y, VALENSTEIN M. (2011). Predictors of suicide in patients with dementia. *Alzheimer's & Dementia*, 7, 567–573.

SHAH RC, BUCHMAN AS, WILSON RS, LEURGANS SE, BENNETT DA. (2011). Hemoglobin level in older persons and incident Alzheimer disease: prospective cohort analysis. *Neurology*, 77, 219–226.

SHAPIRO. E. (1982). Self-rated health: a predictor of mortality among the elderly. *Am. J. Public Health*, 72, 800-808.

SHERRINGTON R, ROGAEV EI, LIANG Y, ROGAEVA EA, LEVESQUE G, IKEDA M. (1995). Cloning of a gene bearing missense mutations in early-onset familial Alzheimer's disease. *Nature*, 375, 754-760.

SHILLING V, JENKINS V, FALLOWFIELD L, HOWELL A. (2001). The effects of oestrogens and anti-oestrogens on cognition. *The breast 2001*, 10(6), 484-491.

SHOBAB LA, HSIUNG GY, FELDMAN HH. (2005). Cholesterol in Alzheimer's disease. *Lancet Neurol*, 4, 842-852.

SHUMAKER S, NAUGHTON M. (1995). The international assessment of health-related quality of life: a theoretical perspective. En: Shumaker S, Berzon R, (Eds.), *The international assessment of health-related quality of life: theory, translation, measurement and analysis*. Oxford: Rapid Communications.

SIEGRIST J, BROER M, JUNGE A. (1996): Profil der lebensqualität chronoschranker (PLC). Göttingen: HogrefeVerlag GmbH.

SIERRA BRAVO R. (1998). Técnicas de investigación social. Madrid: Paraninfo.

SIMONS M, KELLER P, DICHGANS J, SCHULZ JB. (2001). Cholesterol and Alzheimer's disease. Is there a link? *Neurology*, 57, 1089-1093.

SITZER DI, TWAMLEY EV, JESTE DV. (2006). Cognitive training in Alzheimer's disease: A meta-analysis of the literature. *Acta Psychiatr Scand*, 114, 75-80.

SJOGREN M, MIELKE M, GUSTAFSON D, ZAVIDI P. (2006). Colesterol and Alzheimer's disease –is there a relation? *Mech Ageing Dev*, 127(2), 138-47.

SLEEGERS K, BROUWRS N, BETTENS K, ENGELBORGH S, VAN MIEGROET H, DE DEYN PP, VAN BROECKHOVEN C. (2009). No association between CALHM1 and risk for Alzheimer dementia in a Belgian population. *Human Mutat*, 30(4), 570-574.

SLOTTER AJ, BRONZOBA J, WITTERMAN JCM, VAN BROECKHOVEN C, HOFMAN A, VAN DUJIN CM. (1999). Estrogen use and early onset Alzheimer's disease: a population-based study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 67, 779-781.

SMALL RP, BARRY P. (1997). Diagnosis and treatment of Alzheimer's disease and related disorders. Consensus statement of the American Association for Geriatric Psychiatry, the Alzheimer's Association, and the American Geriatric Society. *JAMA*, 278, 1363-1371.

SMITH CA, HENDERSON VW, CLEARLY MC, MURDOCK GA, BURKWALTER JG. (2001). Anosognosia and Alzheimer's Disease: the role of depressive symptoms in mediating impaired insight. *J. Clin Experimental Neuropsychology*, 22, 437-444.

SOBOW T. (2010). Combination treatments in Alzheimer's disease: risks and benefits *Expert Rev Neurother*, 10(5), 693-702.

SOLER C. (2011). Dislipemia y demencia. Alzheimer. *Real Invest Demenc*, 49, 33-39.

SOLOMON B, FRENKEL D. (2010). Immunotherapy for Alzheimer's disease. *Neuropharmacology*, 59, 303-309.

SOTO R. (2006). Técnicas de Análisis Demográficos. *Contribuciones en Economía*. Disponible en: www.eumed.net/ce/2006/alrs.htm [12 de noviembre de 2009].

SPAR J, LA RUE A. (2007). Normal Aging. Clinical Manual of Geriatric Psychiatry Washington DC: American Psychiatry Publishing.

SPECTOR A, THORGRIMSEN L, WOODS RT, ROYAN L, DAVIES S, BUTTERWORTH M, ORRELL M. (2003). Efficacy of an evidence-based cognitive stimulation therapy programme for people with dementia. *British Journal of Psychiatry*, 183, 248-254.

SPITZ WU, SPITZ DJ. (2006). Spitz and Fisher's medico legal investigation of death: guidelines for the application of pathology to crime investigation. 4ª ed. Springfield: Charles C.Thomas.

STARKSTEIN SE, SABE L, VÁZQUEZ S, DI LORENZO G, MARTÍNEZ, PETRACCA G, CHEMERINSKI E, LEIGUARDA R. (1997). Neuropsychological, psychiatric, and cerebral perfusion correlates of leukoaraiosis in Alzheimer's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 63, 66-73.

STARR JM, WHALLEY LJ, INCH S, SHERING PA. (1993). Blood pressure and cognitive function in healthy old people. *J Geriatr Soc*, 41, 753-756.

STEFANI M, LIGURI G. (2009). Cholesterol in Alzheimer's disease: unresolved questions. *Curr Alzheimer Res*, 6, 15-29.

SUMIYOSHI C, MATSUI H, SUMIYOSHI T, YAMASHITA I, SUMIYOSHI S, KURACHI M. (2001). La estructura semántica en la esquizofrenia, evaluado por la prueba de fluidez en la categoría: Efecto de la inteligencia verbal y la edad de inicio. *Psychiatry Research*, 105(3), 187-199.

SUNDSTROM A, NILSSON LG, CRUTS M, ADOLFSSON R, VAN BROECKHOVEN C, NYBERG L. (2007). Increased risk of dementia following mild head injury for carriers but not for non-carriers of the APOE epsilon4 allele. *Int Psychogeriatr*, 19, 159–65.

TANG MX, TSAI WY. (1996). Relative risk of Alzheimer's disease and age-at-onset base don APOE genotypes among elderly African Americans, Carcasians and Hispanics in new York City. *Am J Hum Genet*, 58, 554-574.

TARAWNEH R, HOLTZMAN D. (2010). Biomarkers in translational research of Alzheimer's Disease. *Neuropharmacology*, 59, 310-322.

TARIOT PN, BLAZINA L. (1994). The psychopathology of dementia. In: Morris JC, (Eds.), *Handbook of Dementing Illnesses*. New York: Marcel Decker Inc.

TARIOT PN, SOLOMON PR, MORRIS JC, KERSHAW P, LILIENFELD S, DING C. (2000). A 5-month, randomized, placebo-controlled trial of galantamine in AD. The Galantamine USA-10 Study Group. *Neurology*, 54, 2269-2276.

TÁRRAGA L, BOADA M, MODINOS G, BADENAS S, ESPINOSA A, DIEGO S, MORERA A, GUITART M, BALCELLS J, LÓPEZ GL, BECKER JT. (2006). A randomized pilot study to assess the efficacy of Smartbrain® of cognitive stimulation in Alzheimer's disease". *Neurosurgery and Psychiatry*, 77, 1116-1121.

TERI L, LARSO EB, REIFRER BV. (1988). Behavioral disturbance in dementia of the Alzheimer's type. *J Am Geriatr Soc*, 36(1), 1-6.

THOMPSON PM, CANNON TD, NARR KL, VAN ERP T, POUTANEN VP, HUTTUNEN M. (2001). Genetic influences on brain structure. *Nature neurosciences*, 4, 1253-1258.

TOESCU EC. (2005). Normal brain ageing, models and mechanisms. *Phil Trans Soc B*, 360, 2347-2354.

TOLEDO J. (2011). Epidemiología descriptiva y analítica de la enfermedad de Alzheimer. *Alzheimer Real Invest Demenc*, 47, 16-23.

TOMASZEWSKI S, MUNGAS D, HARVEY DJ, SIMMONS A. (2011). The measurement of everyday cognition: Development and validation of a short form of the Everyday Cognition scales. *Alzheimer's & Dementia*, 7, 593–601.

TOMLINSON BE, BLESSED G, ROTH M. (1970). Observations on the brains of demented old people. *J Neurol Sci*, 11, 205-242.

TORMENTAS G, DIRIKX T, SAERENS J, VERSTRAETEN S, DE DEYN PP. (2003). Sobre el uso de la escala y la agrupación en el estudio de los déficit semántico. *Neuropsicol*, 17(2), 289-301.

TRAKAS K, OH PI, SINGH S, RISEBROUGH H, SHEAR NH. (2001). The health status of obese individuals in Canada. *Internat J Obes Realt Metab Disord*, 5, 662-668.

TRAYKOV L, RAOUY N, LATOUR F, GALLO L, HANON O, BAUDIC S. (2007). Executive functions deficit in mild cognitive impairment. *Neurol*, 20(4), 219-224.

TRIMBLE MR, MENDEZ MF, CUMMINGS JL. (1997). Neuropsychiatric symptoms from the temporolimbic lobes. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*, 9, 429-438.

TROEN BR. (2003). The biology of aging. *Mt Sinai J Med*, 70(1), 3-22.

TROYER AK, MOSCOVITCH M, WINOCUR G, LEACH L, FREEDMAN M. (1998). La agrupación y la de conmutación en las pruebas de fluidez verbal en la enfermedad de Alzheimer y la enfermedad de Parkinson. *J Int Neuropsychol Soc*, 4(2), 137-43.

TSUNO N, HOMMA A. (2009). What is the association between depression and Alzheimer's disease? *Expert Rev Neurother*, 9(11), 1667-1676.

TUESCA R. (2005). La calidad de vida, su importancia y como medir la salud. *Salud UB*, 21, 76-86.

TUHRIM S, LEVINE SR. (2002). Hipertensión+MRI changes = imparaired cognition. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 72, 690-691.

TURKER MS. (2000). Somatic cell mutations, can they provide a link between aging and cancer. *Mech Age ing Dev*, 117(1-3), 1-19.

ULATOWSKA HK, ALLARD L, DONNELL A, BRISTOW J, HAYNES SM, FLOWER A, NORTH AJ. (1988). Discourse performance in subjects with dementia of the Alzheimer type. In: Whitaker HA, (Eds.), *Neuropsychological studies of nonfocal brain damage: dementia and trauma*. New York: Springer-Verlag.

VALENZUELA M, SACHDEV P. (2009). Can cognitive exercise prevent the onset of dementia? Systematic review of randomized clinical trials with longitudinal follow-up. *Am J Geriatr Psychiatry*, 17, 179-87.

VAN DUJIN CM. (1996). Epidemiology of the dementia: recent developments and new approaches. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 60, 478-488.

VAN GELDER BM, BUIJSSE B, TIJHUIS M. (2007). Coffee consumption is inversely associated with cognitive decline in elderly European men: the FINE Study. *Eur J Clin Nutr*, 61, 226-232.

VASTO S, CANDORE G, DURO G, LIO D, GRIMALDI MP, CARUSO C. (2007). Alzheimer's disease and genetics of inflammation: a pharmacogenomic vision. *Pharmacogenomics*, 8(12), 1735-1745.

VERA J. (1998). ABC de los problemas de pérdida de memoria y enfermedad de Alzheimer. Vera J, (Eds.). Madrid: Lab. Esteve.

VERGHESE J, LIPTON R, KATZ M, HALL C, DERBY CA, KUSLANSKY G, AMBROSE AF. (2003). Leisure activities and the risk of dementia in the elderly. *New England Journal of Medicine*, 348, 2508-2516.

VIJG J, BUSUTTIL RA, BAHAR R, DOLLE ME. (2005). Aging and genome maintenance. *Ann NY Acad Sci*, 1055, 35-47.

VILALTA-FRANCH J, LLINAS-REGLÁ J, LÓPEZ-POUSA A. (1999). Depresión y demencia: estudio caso-control. *Rev Neurol*, 29(7), 599-603.

VILALTA-FRANCH J, LLINÁS-REGLÁ J, LÓPEZ-POUSA S. (1998). Aspectos no cognitivos de las demencias. *Rev Neurol*, 27, 409-414.

VIÑA J, BORRAS C, MIQUEL J. (2007). Theories of ageing. *Life*, 59(4-5), 249-254.

VINACCIA S, QUICENO JA, FERNÁNDEZ H, PÉREZ BE, SÁNCHEZ MO, LONDOÑO A. (2007). Calidad de vida relacionada con la salud y apoyo social percibido en pacientes con diagnóstico de tuberculosis pulmonar. *Anal Psicología*. 23(2), 245-252.

VINH QUO LU'O'NG K, LAN THI HOANG NGUYEN LT. (2011). Role of Thiamine in Alzheimer's Disease. *Am J Alzheimers Dis Other Demen*, 26, 588-598.

VINTERS HV. (2001). Cerebral amyloid angiopathy: a microvascular link between parenchymal and vascular dementia. *Ann Neurol*, 49, 691-692.

VOGEL T, VERREAULT R, KATENBACH G, KIESMANN M, BERTHEL M. (2006). Risk Factors for Alzheimer: towards prevention? *Presse Med*, 35, 1309-1316.

WALSH MD, SELKOE DJ. (2004). Deciphering the molecular basis of memory failure in Alzheimer's disease. *Neuron*, 44(1), 181-193.

WALSH TJ, OPELLO KD. (1992). Neuroplasticity, the aging brain and Alzheimer's disease. *Neurotoxicology*, 13, 101-110.

WANG HX, WAHLBERG M, KARP A, WINBLAD B, FRATIGLIONI L. (2012). Psychosocial stress at work is associated. *Alzheimer's & Dementia*, 8, 114-120.

WARE JE, SHERBOURNE CD. (1992). The MOS 36-tem short-form health survey (SF-36). Conceptual framework and item selection. *Med Care*, 30, 473-483.

WARING SC, ROCCA WA, PETERSEN RC, O'BRIEN PC, TANGALOS EG, KOKMEN E. (1999). Postmenopausal estrogen replacement therapy and risk of AD: a population-based study. *Neurology*, 53, 965-970.

WEE WS, RUBIN E, COATS M, MORRIS JC. (2005). Early-stage Alzheimer disease represents increased suicidal risk in relation to later stages. *Alzheimer Dis Assoc Disord*, 19, 214-215.

WEIH M, DEGIRMENCI U, KREIL S, KORNHUBER J. (2010). Physical Activity and Alzheimer's Disease. A Meta-Analysis of Cohort Studies. *Gero Psych*, 23(1), 17-20.

WESSELS AM, LANE KA, GAO S, HALL KS, UNVERZAGT FW, HENDRIE HC. (2011). Diabetes and cognitive decline in elderly African Americans: A 15-year follow-up study. *Alzheimer's & Dementia*, 7, 418-424.

WHITE AR, HUANG X, JOBLIN FM, BARROW JC , BEYREUTHER K, MASTERS LC, BUSH IA, CAPPAR R. (2001). Homocysteine potentiates copper- and amyloid beta peptide-mediated toxicity in primary neuronal cultures: possible risk factors in the Alzheimer's-type neurodegenerative pathways. *J Neurochem*, 76, 1509-1520.

WHITMER RA, GUNDERSON EP, BARRET T, CONNOR E. (2005). Obesity in middle age and future risk of dementia: a 27 year longitudinal population based study. *BMJ*, 330, 1360.

WHITMER RA, GUNDERSON EP, QUESENBERRY CO. (2007). Body mass index in midlife and risk of Alzheimer disease and vascular dementia. *Curr Alzheimer Res*, 4, 103-109.

WHITMER RA, HAAN MN, GUNDERSON EP. (2008). Central obesity and increased risk of dementia more than three decades later. *Neurology*, 71, 1057-1064.

WHO (1958). Organization, constitution of the World Health Organization, Annex 1. En 10 years of WHO. Geneva: WHO.

WILBUR J, MARQUEZ D, FOGG L, WILSON RS, STAFFILENO BA, HOYEM RL, MORRIS MC, BUSTAMANTE EE, MANNING AF. (2012). The relationship between physical activity and cognition in older Latinos. *The Journals of Gerontology. Psychological Sciences and Social Sciences*, 10 (1093), 137.

WILLITS FK, CRIDER DM. (1988). Health rating and life satisfaction on later middle years. *J. Gerontol*, 43, 172-176.

WILSON RS, BARNES LL, BENNETT D. (2003). Assessment of lifetime participation in cognitively stimulating activities. *Journal of clinical and experimental Neuropsychology*, 25, 634-643.

WILSON RS, MENDES DE LEON CF. (2002). Depressive symptoms, cognitive decline, and risk of AD in older persons. *Neurology*, 59, 364-370.

WINBLAD B, PALMER K, KIVIPETO M, JELIC V, FRATIGLIONI L, WAHLUND LO. (2004). Mild cognitive impairment-beyond controversies, towards a consensus: report of the International Working Group on Mild Cognitive Impairment. *J Intern Med*, 256, 240-246.

WINBLAD B. (2009). Review: Donepezil in Severe Alzheimer's Disease *AM J Alzheimers Dis Other Demen*, 24, 85-192.

WISCOTT R, KOPERA-FRYE K, SEIFERT L. (2001). Possible consequences of social drinking in the early stages of Alzheimer disease. *Geriatric Nurs*, 22, 100-105.

WOLFS C, DIRKSEN CD, KESSELS DCM, VERH FRJ, SEVERENS JL. (2007). Performance of the EQ-5D and the EQ.ED+C in elderly patients with cognitive impairment. *Health Qual Life Outcomes*, 5, 53.

WOLOZIN B, KELLMAN W, ROUSSEAU P, CELESIA GG, SIEGEL G. (2000). Decrease prevalence of Alzheimer disease associated with 3-hidroxi-3-metilglutaril coenzima. A reductase inhibitors. *Arch Neurol*, 57, 1439-1443.

WOODS RT, THORGRIMSEN L, SPECTOR A, ROYAN L, ORRELL M. (2006). Improved quality of life cognitive stimulation in dementia. *Aging and mental Health*, 10, 219-226.

WORLD HEALTH ORGANITATION. (1992). The ICD-10 Classification of Mental And Behavioural Disorders. Descriptions and Diagnostic Guidelines. Ginebra: WHO.

WORLD HEALTH ORGANITATION. (1993). The ICD-10 Classification of Mental And Behavioural Disorders. Descriptions and Diagnostic Guidelines. Ginebra: WHO.

XU WL, QUIU CX, WAHLIN A. (2004). Diabetes mellitus and risk of dementia in the Kurgsholment proyect: a 6-year-folow-up study. *Neurology*, 63, 1181-1186.

YANGUAS JJ. (2006). Análisis de la calidad de vida relacionada con la salud en la vejez desde una perspectiva multidimensional. Premio IMSERSO “Infanta Cristina” 2004. Secretaría de Estado de Servicios Sociales, Familias y Discapacidad. Ministerio de Trabajo y Asuntos Sociales. Madrid: Colección Estudios.

YU F, SAVIK K, WYMAN JF, BRONAS UG. (2011). Maintaining Physical Fitness and Function in Alzheimer’s Disease: A Pilot Study. *Am J Alzheimers Dis Other Demen*, 26, 406-412.

YU F. (2011). Guiding Research and Practice: A Conceptual Model for Aerobic Exercise Training in Alzheimer’s Disease. *Am J Alzheimers Dis Other Demen*, 26, 184.

ZAMARRÓN MD, TÁRRAGA L, FERNÁNDEZ R. (2008). Plasticidad cognitiva en personas con la enfermedad de Alzheimer que reciben programas de estimulación cognitiva. *Psicothema*, 20(3), 432-437.

ZAMORA J, KOVACS F, ABRAIRA V, FERNÁNDEZ C, LÁZARO P. (2007). The social tariff of EA-5D is not adequate to assess quality of life in patients with low back pain. *Quality of Life Research*, (3), 523-31.

ZANDI P, SPARKS L, KNACHATURIAN A, TSCHANZ J, NORTON M, STEINBERG M. (2005). Do statins reduce the risk of incident dementia and Alzheimer’s disease. *Arch Gen Psychiatry*, 62, 217-224.

ZHANG CE, WEI W, LIU YH. (2009). Hyperhomocysteinemia increases b-amyloid by enhancing expression of g-secretase and phosphorylation of amyloid precursor protein in rat brain. *Am J Pathol*, 174(4), 1481-1491.

ZIGMAN WB, DEVENNY DA, KRINSKY-MCHALE SJ. (2008). Alzheimer’s disease in adults with down syndrome. *Int Rev Res Ment Retard*, 36, 103-145.

ZUBENKO GS, MCPHERSON S. (2003). A collaborative study of the emergence and clinical freatures of the major depressive syndrome of Alzheimer’s disease. *Am J Psychiatry*, 160, 857-866.

