

**UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID
FACULTAD DE MEDICINA**

Departamento de Medicina



**MORTALIDAD ASOCIADA A DEMENCIA EN LA COHORTE
NEDICES**

**MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR
PRESENTADA POR**

Alberto Villarejo Galende

Bajo la dirección de los doctores
Félix Bermejo Pareja
J. Alfonso Rodríguez Vallejo

Madrid, 2011

ISBN: 978-84-695-1203-6

©Alberto Villarejo Galende, 2011



UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE MEDICINA

DEPARTAMENTO DE MEDICINA

**MORTALIDAD ASOCIADA A DEMENCIA EN
LA COHORTE NEDICES**

TESIS DOCTORAL

Alberto Villarejo Galende

Directores:

Prof. Félix Bermejo Pareja

Prof. J. Alfonso Rodríguez Vallejo

Madrid, 2011

A mis padres

AGRADECIMIENTOS

A todos mis compañeros del Servicio de Neurología del Hospital Universitario Doce de Octubre. Con ellos aprendí y aprendo a ser neurólogo.

A mis directores de tesis, los Dres. Félix Bermejo Pareja y Alfonso Rodríguez Vallejo. Si al final he conseguido terminar esta tesis, se lo debo al Dr. Bermejo. Él me propuso el tema, me motivó para interesarme por la epidemiología, y puso a mi disposición el magnífico estudio que ha liderado durante años, el NEDICES.

Más allá de su ayuda y comentarios útiles para esta tesis, esta es una oportunidad para agradecerle al Dr. Rodríguez Vallejo sus enseñanzas, repartidas en incontables sesiones matinales, que contribuyeron a sistematizar mi pensamiento neurológico.

Al Dr. Ignacio Javier Posada Rodríguez, que marcó la senda de los estudios de mortalidad en el NEDICES.

A Rocío Trincado, Cilia Rodríguez y el Dr. Julián Benito-León, que me proporcionaron gran parte de los datos de esta tesis. Rocío sabe que tuvo que sufrir muchas mañanas de ordenador a mi lado.

A la Dras. María José Medrano y Raquel Boix, del Instituto de Salud Carlos III, expertas en estudios de mortalidad y siempre dispuestas para resolver cualquier duda que me surgiera.

A Helena, nuestra querida profesora.

A Bienve y Agustín, que cuidando a la familia me facilitaron muchas de las horas de trabajo que he necesitado.

A Clara y a Miguel, que a pesar del tiempo que les quitaba no me robaron su sonrisa.

A Ana, ejemplo, apoyo y motivación durante todo el tiempo que ha requerido la elaboración de esta tesis.

A mis padres, que se merecen mucho más que una dedicatoria.

En Madrid, a 8 de Abril de 2011.

ÍNDICE GENERAL

ÍNDICE GENERAL	<u>Pág.</u>
I. INTRODUCCIÓN	14
1. IMPORTANCIA DE LOS ESTUDIOS DE MORTALIDAD	15
1.1. La mortalidad como indicador de salud pública.....	15
1.2. Mortalidad y supervivencia en personas con demencia.	17
2. JUSTIFICACIÓN DE UN ESTUDIO EPIDEMIOLOGICO POBLACIONAL EN EL ANCIANO	20
2.1. Generalidades	20
2.2. El conocimiento sanitario de las EC y ENC.....	22
2.3. Estudios poblacionales y neuroepidemiológicos en el anciano.....	24
2.4. Estudios poblacionales en el anciano	29
3. EL ESTUDIO NEDICES	30
II. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS	32
1. HIPÓTESIS DEL ESTUDIO	33
2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS DEL ESTUDIO	34
III. MÉTODOS	35
1. METODOLOGÍA GENERAL	36
1.1. Estudio poblacional basado en censo	36
1.2. Estudio en dos fases.....	36

1.3. Estudio de prevalencia de enfermedades neurológicas	37
1.4. Estudio de incidencia de enfermedades neurológicas	37
1.5. Cuestionarios y recogida de información	38
1.6. Aspectos éticos	39
1.7. Ayudas recibidas por el estudio NEDICES	39
1.8. Miembros del estudio NEDICES	40
2. POBLACIÓN ESTUDIADA	41
2.1. Selección de áreas geográficas y de sus poblaciones	41
2.2. Justificación de la elección de áreas y tamaño poblacional	43
2.3. Condiciones de elegibilidad	44
3. ESTUDIO DE PERSONAS CON DEMENCIA. Evaluación basal. Prevalencia..	46
3.1. Fase I. Instrumentos de cribado	46
3.2. Fase II. Diagnóstico clínico	49
3.3. Criterios diagnósticos	50
4. OBTENCIÓN DE LA INFORMACIÓN SOBRE MORTALIDAD	52
5. ANÁLISIS DE DATOS	53
6. REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA.....	56
IV. RESULTADOS.....	58
1. MORTALIDAD ASOCIADA A DEMENCIA.....	59
1.1. Población censada, elegible y cribada. Cohorte NEDICES.	59
1.2. Prevalencia de demencia.	60
1.4. Características clínicas	66

2. MORTALIDAD EN LA COHORTE Y EN LAS PERSONAS CON DEMENCIA	67
2.1. Mortalidad general de la cohorte	67
2.2. Mortalidad de los participantes con demencia	72
2.3. Riesgo de muerte asociado a demencia y factores de riesgo	74
2.4. Tiempo de supervivencia.....	76
2.5. Causas de muerte	81
V. DISCUSIÓN.....	83
1. RESUMEN DE RESULTADOS.....	84
1.1. Representatividad de la cohorte NEDICES.....	84
1.2. Principales resultados	85
2. LIMITACIONES Y FORTALEZAS DEL ESTUDIO	88
3. RESULTADOS EN EL CONTEXTO DE LA LITERATURA.....	89
3.1. Riesgo de muerte en personas con demencia	91
3.2. Factores que modifican la mortalidad en personas con demencia	93
3.3. Supervivencia en personas con demencia	99
3.4. Supervivencia en función de la causa de la demencia.....	102
3.5. Causas de muerte	105
3.6. Estudios sobre demencia y mortalidad realizados en nuestro medio	109
VI. CONCLUSIONES.....	111
VII. ANEXOS	114
1. INSTRUMENTOS DE CRIBADO	115

1.1. MMSE-37	115
1.2. Cuestionario de actividades instrumentales (FAQ) de Pfeffer.	118
2. CRITERIOS DIAGNÓSTICOS	120
2.1. Criterios de demencia del DSM-IV (1994).	120
2.2. Criterios de gravedad de demencia de acuerdo con el DSM-III-R (1987)....	121
2.3. Criterios diagnósticos de Enfermedad de Alzheimer, NINCDS/ADRDA.	122
2.4. Demencia vascular (Criterios DSM-IV).....	125
Menos de 4 puntos sugiere trastorno degenerativo.	126
2.6. Criterios de Demencia debida a múltiples etiologías (Demencia mixta). Criterios DSM-IV.....	127
3. PUBLICACIONES RELACIONADAS CON LA PRESENTE TESIS	128
3.1. Artículos	128
3.2. Abstracts (comunicaciones en congresos).....	128
3.3. Dementia-associated mortality at thirteen years in the NEDICES Cohort Study.....	131
VIII. GLOSARIO Y ABREVIATURAS	161
IX. BIBLIOGRAFÍA.....	166

ÍNDICE DE FIGURAS

ÍNDICE DE FIGURAS

Figuras	<u>Pág.</u>
Figura 1. Localización geográfica de las tres poblaciones seleccionadas en el estudio NEDICES	43
Figura 2. Diagrama de flujo de la demencia prevalente, con la corrección efectuada en el segundo corte.....	63
Figura 3. Curvas de Kaplan-Meier que comparan el tiempo de supervivencia en función del grado de demencia	80
Figura 4. Curvas de Kaplan-Meier que comparan el tiempo de supervivencia en función de la causa de demencia.....	80

ÍNDICE DE TABLAS

ÍNDICE DE TABLAS	<u>Pág.</u>
Tabla 1. Población del corte basal (1994) en el estudio NEDICES, según el tipo de evaluación en el estudio: censal, elegible y cribada	59
Tabla 2. Población <i>cribada</i> en el estudio NEDICES por edad, sexo y área.....	60
Tabla 3 . Prevalencia específica por edad y sexo (por 100 personas) de demencia, a fecha 1 de Mayo de 1994.....	64
Tabla 4. Características sociodemográficas de los participantes con y sin demencia	66
Tabla 5. Diagnóstico etiológico de la demencia prevalente	68
Tabla 6. Defunciones y tasas ajustadas de mortalidad según factores sociales y estilos de vida	70
Tabla 7. Mortalidad según estado de salud.....	71
Tabla 8. Mortalidad cruda en personas con demencia, dividida por sexos	73
Tabla 9. Tasas de mortalidad ajustadas por edad y sexo	73
Tabla 10. Riesgo de muerte para los pacientes con demencia respecto al resto de participantes, según el sexo y ajustado por la edad, nivel educativo y comorbilidad	75

Tabla 11. Riesgo relativo (RR) y proporción de riesgo atribuible de muerte (PAR%), divididos por edad y sexo	75
Tabla 12 . Riesgo de muerte (HR, Hazard ratio) asociado a distintas variables según el método de Cox, con la edad como variable de pendiente del tiempo	77
Tabla 13. Supervivencia comparada entre participantes con y sin demencia, desglosada por sexos.....	78
Tabla 14. Supervivencia media en años según la gravedad de la demencia	79
Tabla 15. Supervivencia media en años según la causa de la demencia	79
Tabla 16. Causas de muerte en personas con y sin demencia	81
Tabla 17. Causas de muerte en enfermedad de Alzheimer y demencia vascular.....	82
Tabla 18. Estudios comunitarios sobre mortalidad por demencia que proporcionan riesgos relativos.....	93
Tabla 19. Estudios poblacionales con datos de supervivencia en personas con demencia	101
Tabla 20. Estudios poblacionales con datos de poblacionales con datos de supervivencia en personas con enfermedad de Alzheimer	103
Tabla 21. Estudios poblacionales con datos de supervivencia en personas con Demencia vascular.....	104

Tabla 22. Porcentaje de muerte por cáncer en personas con demencia respecto a población general (estudios comunitarios)..... 108

I. INTRODUCCIÓN

1. IMPORTANCIA DE LOS ESTUDIOS DE MORTALIDAD

1.1. La mortalidad como indicador de salud pública

La salud de las poblaciones se mide por indicadores, variables cuya medida refleja el estado de salud de los individuos de una comunidad y que permiten analizar a lo largo del tiempo la evolución de la salud de estas poblaciones (*Hanslowka, 1985*). Los principales indicadores de salud son: mortalidad-supervivencia, morbilidad-incapacidad, crecimiento y desarrollo de las personas, y productividad económica y social (capacidades que permiten un trabajo).

El estudio de la mortalidad y las causas de muerte constituye una de las fuentes de información más importantes en el campo de la Salud Pública, ya que una de sus mayores necesidades es conocer, lo más aproximadamente posible, las características de salud y enfermedad de la población. Esta información es útil como instrumento de planificación sanitaria, permite generar hipótesis sobre la etiología de las enfermedades y determinar la posible eficacia de nuevas medidas de prevención o tratamiento (*Northridge, 1995*).

La muerte es la consecuencia de un conjunto de causas de tipo biológico, económico, sanitario y social. Por ello, es preciso conocer tanto el número de fallecimientos que se producen en una comunidad en un determinado período, como aquellas circunstancias que rodean el acontecimiento, para facilitar la actuación de la Administración Sanitaria y del resto de fuerzas sociales y económicas. La importancia de esta información, unida a la escasa disponibilidad de indicadores fiables y

exhaustivos para evaluar el nivel de salud de la población, ha motivado que siga incrementándose la demanda de estos datos, cuyos principales objetivos son los siguientes (*Mathers et al, 2005*):

- a. Proporcionar información sobre la mortalidad.
- b. Facilitar datos sobre las causas básicas de la defunción, su distribución por grupos de edad, sexo y otras variables.
- c. Medir la mortalidad perinatal, importante parámetro de calidad de la atención sanitaria.
- d. Construir series temporales para estudiar la evolución de determinadas causas de defunción.
- e. Realizar comparaciones geográficas sobre el comportamiento de la mortalidad por grupos de causas de muerte, para poder identificar patrones de mortalidad diferentes y posibles factores de riesgo.
- f. Suministrar la base para la construcción de indicadores sanitarios recomendados por organismos internacionales.

El sistema de registro de mortalidad que funciona en España, como en la mayoría de países desarrollados, es una fuente de datos exhaustiva, representativa en todos los ámbitos geográficos y que recoge información desde un largo período de tiempo (*López et al, 2006*). La solidez de este sistema lo convierte en una fuente de información completa, universal y de gran tradición, que permite la realización de las estadísticas de mortalidad.

1.2. Mortalidad y supervivencia en personas con demencia.

El conocimiento de la mortalidad y supervivencia de las personas con deterioro cognitivo y demencia es una información necesaria para conocer la historia natural de la enfermedad, proporcionar un pronóstico, planear los cuidados, organizar los recursos socio-sanitarios y predecir el impacto social de la demencia en el futuro. El conocimiento de datos exactos sobre la mortalidad por demencia es importante para los pacientes, sus cuidadores, los profesionales de la salud y las autoridades sanitarias.

La demencia es un síndrome cuya frecuencia está íntimamente relacionada con la edad. Un metanálisis de estudios europeos encontró una prevalencia de demencia del 6,4% en personas mayores de 65 años, con una diferencia notable entre el 0,8% en el grupo de edad de 65 a 69 años, y el 28,5% en los mayores de 90 años (*Lobo et al, 2000*). El mismo grupo encontró diferencias semejantes en las tasas de incidencia, que van del 0,2% en las personas de 65 a 69 años al 7% en las mayores de 90 (*Fratiglioni et al, 2000*). Con el envejecimiento de la mayoría de las poblaciones en el mundo, el número de personas que padecen demencia ha aumentado mucho en los últimos años, y las estimaciones plantean que lo hará más en el futuro. Un trabajo publicado en 2005 calculaba que 24,3 millones de personas sufrían demencia en el mundo, y que esa cifra se doblaría cada 20 años hasta alcanzar los 81 millones de personas en el año 2040 (*Ferri et al, 2005*). Es nuestro país, un trabajo cooperativo que agrupa diferentes estudios epidemiológicos sobre demencia estima que el número de enfermos está en torno a 600.000, de los cuales 400.000 corresponderían a la enfermedad de Alzheimer (*de Pedro-Cuesta, 2009*). Con estas cifras, no hay duda de que el impacto de la

demencia en la salud pública es enorme.

La esperanza de vida está reducida en las personas con demencia (*Dewey y Saz, 2001*), especialmente si se encuentran ingresados en hospitales psiquiátricos o residencias (*van Dijk et al 1991*). Como su prevalencia aumenta de forma marcada con la edad, en los muy ancianos la demencia se convierte en una de las principales causas de muerte en la población. Por ejemplo, en un estudio realizado en población china durante 5 años, el riesgo de muerte atribuible a la demencia (PAR%) pasó de un 5% en el grupo de edad de 65 a 74 años al 24% en los mayores de 75 años (*Katzmann et al, 1994*). En una cohorte escandinava de mayores de 85 años (*Aevarsson et al, 1998*) el riesgo de muerte atribuible a la demencia fue del 31% para los hombres y del 50% para las mujeres, lo que da una idea de la magnitud del problema a estas edades. En algunos estudios que comparan el efecto de diferentes enfermedades sobre la mortalidad, la demencia representa la principal causa de riesgo atribuible de muerte en el anciano, por encima del cáncer y las enfermedades cardiovasculares (*Tschanz et al, 2004*). Además de este riesgo de muerte, la demencia es una causa muy importante de discapacidad y su impacto sanitario, económico y social es enorme, especialmente en los países desarrollados (*Rait et al, 2010*).

La evolución de la enfermedad en las personas con demencia no es uniforme. Por un lado, encontramos personas con un curso benigno, que permanecen en estadios leves durante un tiempo prolongado, y por otro, evoluciones rápidas llevan pronto al fallecimiento. Puesto que se trata de un importante predictor de muerte, es necesario conocer los factores que pueden modificar la asociación de demencia y mortalidad, ya que su identificación puede permitir realizar predicciones acerca de la evolución.

Aunque los resultados no son unánimes, en general la mayoría de los estudios realizados muestran una asociación de la edad y el sexo masculino con mayor mortalidad (*Østbye et al, 1999, Guehne et al, 2005*). Sin embargo, los estudios acerca de la influencia del grado y la causa de demencia en la mortalidad han producido resultados dispares, lo cual probablemente refleje la heterogeneidad de los métodos diagnósticos, edad de los participantes o factores analizados en los diferentes estudios. Por ejemplo, la influencia de la comorbilidad rara vez se contempla.

La metodología empleada en los estudios de mortalidad es muy importante para que los resultados puedan ser válidos. En general, sólo los estudios poblacionales con seguimiento a largo plazo pueden proporcionar una información con la suficiente validez externa como para ser extrapolable a la población general. Muchos de los trabajos realizados en este campo se han hecho con series seleccionadas de pacientes, sobre todo hospitalarias o de unidades de memoria, que tienen el problema de importantes sesgos de selección, fundamentalmente por no incluir a aquellas personas que no buscan atención médica, y que suelen tener un mayor grado de afectación y/o peor nivel educativo o situación económica.

En el presente trabajo nos planteamos aclarar mediante un estudio poblacional las relaciones entre demencia y mortalidad, así como el posible papel de factores que pueden modificar esta relación, como la edad, el sexo, el nivel educativo, la comorbilidad, la gravedad o el tipo de demencia. Como complemento del estudio, también se analizan las causas de muerte de las personas con demencia.

2. JUSTIFICACIÓN DE UN ESTUDIO EPIDEMIOLÓGICO POBLACIONAL EN EL ANCIANO

2.1. Generalidades

El aumento de la longevidad humana es una conquista de la civilización, que tiene como contrapartida el envejecimiento de la población. Éste se asocia con un incremento de enfermedades crónicas (EC) (*Brody y Schneider, 1986*) y especialmente de enfermedades neurológicas crónicas (ENC) como la demencia y el declive cognitivo (*Riggs, 1998; Bermejo-Pareja, 2007a*). La longevidad, sobre todo en los países desarrollados, es mayor de lo que se predijo hace unas décadas, y está dando lugar a un “envejecimiento del envejecimiento” (incremento de los muy ancianos, mayores de 80-85 años) que generará en el año 2050 una pirámide de la población de estructura rectangular. Entonces, dos tercios de la población podrían llegar a superar los 85 años de vida (*Olshansky et al, 1993; Christensen et al, 2009*).

Las EC del anciano se caracterizan por una etiología incierta, con múltiples factores de riesgo (FR), un período de latencia largo, incapacidad manifiesta, e incurabilidad (*Brownson et al, 1993*). Hay EC sistémicas (artrosis, arteriosclerosis), y neurológicas (ENC) como la mayoría de las demencias, la enfermedad de Parkinson (EP), los ictus, el temblor esencial, la esclerosis lateral amiotrófica, y muchas neuropatías crónicas. Por su fisiopatología, algunas de estas ENC se han llamado enfermedades degenerativas o neurodegenerativas (*Calne, 1994*). En la actualidad, las ENC del anciano constituyen una parte sustancial de la práctica neurológica en países

desarrollados (*Riggs, 1998; Bermejo-Pareja, 2007b*).

Existe un importante desconocimiento de las ENC por parte de la población y de los Sistemas Sanitarios. Por un lado, la falta de curación actual de la mayoría de las EC del anciano y su elevada prevalencia en los muy ancianos hace que una amplia proporción de estos enfermos no acudan a los sistemas sanitarios (*Wallace y Woolson, 1992*), aunque quizá esta tendencia haya cambiado en los últimos años (*Villarejo et al, 2004*). Por otro lado, es difícil la detección y diagnóstico de las EC en fases leves, por lo cual muchos médicos de asistencia primaria no lo consideran prioritario. Contribuye también la institucionalización de una parte no desdeñable de los ancianos (*Fried y Wallace, 1992*). Estas circunstancias han motivado que el conocimiento descriptivo de estas enfermedades (prevalencia, incidencia y mortalidad) no pueda realizarse con los datos de los sistemas sanitarios, ni con simples encuestas poblacionales, y se requiera de estudios poblacionales médicos para su adecuado conocimiento.

España es un país que ha envejecido rápidamente, pasando de ser en las primeras décadas del pasado siglo una nación con mayoría de jóvenes a un país con escasos nacimientos en los últimos años. Incluso ha llegado a disputar a Luxemburgo la cabeza de los países con menor natalidad del mundo (poco más de 9 nacimientos por mil habitantes y 1,2 por mujer), y a Japón la mayor expectativa de vida femenina, superando a las mujeres europeas en longevidad (83,48 años de expectativa media de vida en 2005) (*OECD, 2006; INE, 2010*). Estos condicionantes demográficos, escasa natalidad y alta expectativa de vida, han llevado a nuestro país a presentar una tasa de envejecimiento elevada en el contexto de la envejecida Europa, y a entrar en la cuarta fase de la transición epidemiológica, la de las enfermedades degenerativas y

neurodegenerativas (*Olshansky y Ault, 1986*). En suma, España se ha convertido casi de repente en una sociedad de ancianos con escasa cultura histórica al respecto. El conocimiento de su salud y de sus principales enfermedades crónicas tendrá cada vez más importancia, porque estas enfermedades son ya, y van a ser cada vez más en el futuro, parte muy importante de la mortalidad y de la carga de enfermedad (*Pluga y Abellan, 2003; López et al, 2006*).

2.2. El conocimiento sanitario de las EC y ENC

Las investigaciones poblacionales incrementan el conocimiento de las EC y ENC de los ancianos, identifican FR, permiten desarrollar una adecuada planificación de estrategias curativas y preventivas (*Cornoni-Huntley et al, 1992*), y de servicios sociales e instituciones para ancianos (*Génova y Pereira, 2002*). Otros datos sanitarios de diverso origen (clínicos, registros, mortalidad) resultan insuficientes (*Grundy, 1998*).

Los estudios poblacionales en mayores pueden ser de dos tipos: encuestas e investigaciones epidemiológicas socio y biomédicas. Las encuestas a los ancianos se han mostrado muy fiables en la detección de enfermedades crónicas, con gran consistencia con los diagnósticos médicos (*Ferber et al, 1986; Fried y Wallace, 1992*). Sin embargo, para precisar estadios iniciales de las enfermedades crónicas (muchas tienen períodos clínicos paucisintomáticos) o de enfermedades infrecuentes o de diagnóstico problemático (por ejemplo, enfermedad de Parkinson, cardiopatía isquémica, demencia leve, y otras) las encuestas son inapropiadas. Están basadas en datos subjetivos del anciano (o de un allegado), y sujetas por tanto a diferentes sesgos.

En estos casos, es conveniente realizar estudios epidemiológicos biomédicos o sociomédicos de mayor envergadura (*The Italian..., 1997*).

En el ámbito neurológico, también existe la necesidad de estudios poblacionales biomédicos o sociomédicos. Alrededor de la mitad de los casos de demencia y EA, EP y temblor esencial son desconocidos por el sistema sanitario. Estos hechos demuestran la insuficiencia del conocimiento de las ENC en el ámbito clínico y la necesidad de estudios poblacionales para conocer con exactitud la frecuencia real, historia natural y pronóstico (*Tanner y Ross, 2004*).

Por otra parte, este tipo de estudio permite el análisis de factores de riesgo (FR) (*Mayeux, 2003*). Difícilmente desde la epidemiología clínica (estudio de casos y controles) puede obtenerse información suficiente para precisar los FR de enfermedades con períodos de incubación tan largos. En este sentido, la constatación de que los FR cardiovascular facilitan la aparición de la EA, lo que conlleva su posible prevención, tiene importancia práctica (*Haan y Wallace, 2004; Caban-Holt, 2005*). También el descubrimiento de tóxicos ambientales (MPTP, insecticidas, pesticidas y otros) con valor patogénico en parkinsonismos de animales y del hombre, y en otras ENC (esclerosis lateral amiotrófica-parkinsonismo-demencia de Guam) son logros de gran valor desde el punto de vista de la prevención (*Campbell, 2004*).

Es de esperar que, en un futuro, los estudios poblacionales se puedan realizar con datos biológicos individuales (incluidos los genéticos y moleculares) (*Finch et al, 2001*), y con incorporación de información desde el nacimiento (*Barker et al, 1993*). Este tipo de estudios incluirán FR medioambientales y toxicológicos (detectables con

tecnologías de gran precisión), y también análisis de tejidos y necropsias de los fallecidos, lo que mejorará nuestro conocimiento sobre la génesis de las EC y las ENC.

2.3. Estudios poblacionales y neuroepidemiológicos en el anciano

2.3.1. Generalidades

La epidemiología es la ciencia que estudia la frecuencia y distribución de las enfermedades en las poblaciones humanas y las causas que las provocan (*Rothman, 1985*). Los estudios epidemiológicos analizan, en las poblaciones que estudian, sus características demográficas (edad, sexo), datos biológicos, sociales (educación, clase social), hábitos de vida (tabaco, alcohol) y características genéticas (*Lilienfeldt y Stolley, 1994*). El diseño de estas investigaciones es muy variado (*Koepsell y Weiss, 2003*), pero los estudios epidemiológicos poblacionales suelen ser de observación (no se introducen terapias u otras modificaciones en la evolución natural), y los más frecuentes son transversales (o de prevalencia), y longitudinales (o evolutivos).

2.3.2. Estudios transversales o de prevalencia

Los estudios transversales tienen la finalidad de estimar la frecuencia de algún suceso en un momento dado (prevalencia, o proporción de casos concretos en un grupo de personas en un tiempo concreto). La información que se obtiene de los participantes corresponde, habitualmente, a las características (enfermedad u otra variable) que éstos tienen en un momento concreto, lo que proporciona una fotografía instantánea de la

realidad (Last, 2001). Si este período es un día se denomina *prevalencia puntual*, si es un año u otro lapso de tiempo largo se llama *prevalencia de período*, y si es a lo largo de toda la vida, *prevalencia en la vida*.

Estos estudios requieren una metodología propia de una investigación, lo que está fuera del alcance de la práctica clínica habitual (Koepsell y Weiss, 2003). La población a estudiar (tamaño, ubicación) debe ser seleccionada específicamente para la obtención de los objetivos. Con frecuencia se ha de verificar un muestreo (selección) de una población de estudio dentro de una gran población de partida: censo de una ciudad o semejante. Una vez seleccionada la población de estudio se establece el método para detectar los posibles casos de la enfermedad o rasgo que se analiza y, a continuación, se obtiene la información de los casos detectados para, finalmente, inferir los resultados obtenidos en el estudio a la gran población de partida (Lilienfeldt y Stolley, 1994). Los estudios de prevalencia en enfermedades no frecuentes (ejemplo, ENC) requieren un estudio en dos o tres fases. Cribado de la población estudio (fase I), y diagnóstico de la enfermedad a estudiar (fase II), que en las ENC precisa de un especialista, y, en ocasiones, de una revisión hospitalaria (fase III) (Anderson y Kalton, 1990).

Los estudios transversales son relativamente rápidos y económicos, proporcionan el valor de prevalencia (de la enfermedad o de un FR), pueden constituir el inicio de un estudio de cohortes y definen las características clínicas y demográficas del grupo estudiado, pudiendo revelar, en ocasiones, relaciones causales de interés. Una de las principales limitaciones de estos estudios es la posible ausencia de representatividad de la población elegida con respecto a la totalidad de los individuos de una comunidad. Otros inconvenientes son la dificultad, en ocasiones, para establecer

relaciones causales con los FR detectados, su insuficiencia en el estudio de enfermedades muy infrecuentes o raras y su vulnerabilidad a diversos sesgos.

2.3.3. Estudios longitudinales o de cohorte

Los estudios longitudinales o de cohorte permiten determinar la ocurrencia de un evento en un grupo de individuos inicialmente libres del evento (o enfermedad). En este tipo de investigaciones se analiza a una población durante un determinado período de tiempo y se registran cambios de interés durante ese período (*Morales et al, 2004*). La *incidencia* de una enfermedad es el número de casos nuevos en una población definida y en un tiempo especificado. Los estudios de cohortes se efectúan habitualmente después de un estudio transversal inicial (o basal) y se establecen mecanismos de seguimiento de los sujetos de la cohorte, según cuáles sean los objetivos del estudio. El seguimiento suele incluir, al menos, un nuevo corte transversal de toda la cohorte para detectar nuevos casos (habitualmente en el lapso de varios años). La incidencia puede ser cuantificada por dos tipos de medida: *incidencia acumulada*, proporción de una cohorte de sujetos que desarrolla la enfermedad en un tiempo dado, y la *tasa de incidencia o densidad de incidencia*, concepto más complejo, que define con más exactitud el riesgo de una enfermedad, o con palabras técnicas, el potencial instantáneo de cambio en el estatus salud-enfermedad. Se calcula con un numerador (casos nuevos de la enfermedad) y un denominador (personas en riesgo por el tiempo de observación de cada una). La cuantía de personas-tiempo de observación es la suma de los tiempos que cada persona permanece en observación en la cohorte libre de enfermedad. Esta tasa

adecúa en las cohortes con movilidad (por mortalidad o por otra causa) el denominador, pues habitualmente la población que se analiza no es estable (sujetos que mueren o se pierden) en un período de tiempo (habitualmente en varios años). Las tasas de incidencia suelen precisar la *morbilidad* (nuevos casos no fatales) y la *mortalidad* (nuevos casos fatales) en un período de tiempo, que se suele especificar en personas-año (Rothman, 1985).

Los estudios de cohorte son normalmente prospectivos, pero también pueden ser retrospectivos (reconstruyen la cohorte en el tiempo si se dispone de registros adecuados) (Kelsey et al, 1996). En las cohortes prospectivas es el equipo investigador quien documenta el evento, y por esto, la calidad de las mediciones puede ser controlada. Las cohortes estudiadas pueden ser fijas (población definida *ab* inicio) o dinámicas (permiten la entrada y salida de nuevos sujetos de estudio durante la fase de seguimiento). Un estudio de cohortes tiene calidad si la pérdida de sus miembros es reducida y está bien identificada (Deeg et al, 2002).

2.3.4. Dificultades de los estudios poblacionales neuroepidemiológicos

La realización de estudios poblacionales en los ancianos tiene dificultades específicas. Precisar el inicio de la enfermedad, problemas para la realización de exámenes especiales si son necesarios, detección de la frecuente comorbilidad y pérdida de participantes (muerte, institucionalización y otras) (Fried y Wallace, 1992). A éstas se añaden las propias de todos los estudios neuroepidemiológicos (Anderson et al, 1998). Las más importantes son la pérdida de sujetos (mengua, desgaste o *attrition* de la

cohorte), y la necesidad del diagnóstico del caso neurológico (EA, por ejemplo) por un experto (neurólogo, geriatra u otro- o por un consenso entre varios). Además, este diagnóstico ha de ser estandarizado (*Tanner y Ross, 2004*). Dado que la neurología es una especialidad en la que la mayoría de los diagnósticos son cognitivos o clínicos, y no se basan en marcadores biológicos, la presencia en el estudio de campo de neurólogos con experiencia en las enfermedades a estudiar es la norma. Esta necesidad de diagnóstico "experto" (que aún así sólo garantiza en la EA, por ejemplo, poco más del 85-90% de eficacia) se traduce en la práctica en el alto coste de personal (*Tanner y Ross, 2004*).

Cuando estudiamos ENC existe una dificultad añadida de índole práctica, y es que la participación suele disminuir en los muy ancianos, un segmento de la población en el que las ENC siguen aumentando. Esto se debe al asilamiento, cambios de domicilio, la fragilidad o la muerte (a veces lejos del domicilio habitual) que son frecuentes en ellos (*Matthews et al, 2004*). Por todas estas razones, el coste de estos estudios suele ser elevado.

En síntesis, un estudio poblacional de cohortes es largo (años de diseño, desarrollo y análisis), complejo, y costoso económicamente (sobre todo por gastos de personal). También el análisis de los resultados es con frecuencia difícil (*Bermejo et al, 2001*).

2.4. Estudios poblacionales en el anciano

2.4.1. Internacionales

Desde la década de los sesenta se ha analizado el estado de salud y diversas enfermedades de los ancianos en estudios poblacionales transversales, efectuados fundamentalmente en países anglosajones (*Jiménez, 2006*). Los estudios de cohortes han sido mucho más reducidos.

Los estudios longitudinales más conocidos, *Framingham, Alameda County, Honolulu*, fueron diseñados, esencialmente, para investigar los FRCV en sujetos de edad media (*Stallones, 1987*), pero en la actualidad, al haber envejecido las poblaciones, proporcionan numerosos datos sobre la salud de los ancianos.

En la web del *National Institute of Aging* (NIA) (2010) existe una amplia lista de los estudios poblacionales financiados por este instituto (total, o en parte). Se pueden destacar en América, los EPESE (*Established population for epidemiological studies of the elderly*) en EEUU (*Corroni-Huntley, 1986*), y el estudio de envejecimiento en Canadá (*Anónimo, 1994*). Y en Europa, el de Goteburgo en Suecia (*Svanborg, 1988*), el de Rotterdam (*Hofman et al, 1991*) y el estudio de envejecimiento italiano (*Maggi et al, 1994*), aunque existen otros muchos en Alemania (Bonn, Berlín) y en Gran Bretaña (*Milne, 1985; Baltes y Mayer, 1999*). En las dos últimas décadas, dada la creciente longevidad se han realizado estudios (muchos internacionales y multicéntricos- FINE, SENECA, HALE, CALAS) en los muy ancianos o para explorar específicamente la mortalidad y sus causas (*Menotti et al, 2001; Walter-Ginzburg et al, 2002; Knoops et*

al, 2004).

2.4.2. Españoles

En nuestro país se han realizado estudios poblacionales en ancianos en los que se investiga el estado de salud, pero la mayoría son encuestas transversales. No son muy numerosos los estudios epidemiológicos que tienen como objetivo principal la evaluación de demencia, ENC o enfermedades psiquiátricas (*Lobo et al, 1995; López-Pousa et al, 2004; del Barrio et al, 2005*). Los estudios epidemiológicos complejos (*Gabriel et al, 1996*) o en población muy anciana (*Sánchez-Ostiz et al, 1997*) también son limitados.

3. EL ESTUDIO NEDICES

El estudio NEDICES (acrónimo en inglés de *NEurological DIorders in CEntral Spain*) es un estudio poblacional longitudinal, con población de personas de 65 y más años, obtenida de los censos municipales de tres zonas de la región centro de España. Tiene dos tipos de objetivos: neurológicos y generales (*Bermejo-Pareja et al, 2008a*).

Sus objetivos generales son el estudio del estado de salud, estilo de vida, FRCV, su evolución (en el tiempo de seguimiento de la cohorte) y su repercusión en la mortalidad de la misma.

Como objetivos neurológicos se plantea analizar diversos aspectos

epidemiológicos (prevalencia, incidencia, FR y mortalidad) de varias ENC: demencia y EA, DCL, EP y otros parkinsonismos, ictus e isquemia transitoria, y temblor esencial. El estudio ha sido desarrollado por el equipo de Neuroepidemiología del Hospital Universitario Doce de Octubre de Madrid, y ha sido financiado por diversas entidades públicas y privadas.

Sus características, número de participantes y elaboración rigurosa hacen que la cohorte NEDICES sea adecuada para el estudio de las ENC en el anciano. Hasta el momento, se han efectuado análisis pormenorizados, en sub-estudios, de numerosas enfermedades neurológicas, como las patologías cerebrovasculares (*Díaz-Guzmán, 1998 y 2008; Martínez-Salio, 2010*), temblor esencial (*Benito-León et al, 2003a, 2005, 2006a, 2006b; Louis et al, 2007 y 2010*), enfermedad de Parkinson y parkinsonismos (*Benito-León et al, 2003b, 2004; Posada, 2010*), demencia (*Bermejo-Pareja, 2008b, 2009*), enfermedad de Alzheimer (*de Toledo et al, 2004*) deterioro cognitivo leve (*Bermejo, 2002; Olazarán et al, 2004*) epilepsia (*Martínez-Salio et al, 2002*) y cefaleas (*Porta-Etessam et al, 2003*). Por otras parte, también se han analizado las características de algunos grupos de edad de la cohorte, como los nonagenarios (*Carrillo et al, 2003 y 2005; Jiménez et al, 2004, y 2006*). En el momento actual se está analizando la mortalidad de las principales enfermedades estudiadas en la cohorte.

II. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

1. HIPÓTESIS DEL ESTUDIO

1. El riesgo de muerte de las personas con demencia estaría incrementado con respecto a la población sin demencia en la cohorte NEDICES.
2. Las causas de muerte en las personas con demencia podrían ser diferentes a las de la población general.

2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS DEL ESTUDIO

1. Analizar el riesgo de muerte a trece años de los sujetos con demencia prevalente de la cohorte NEDICES, respecto a los participantes sin demencia.
2. Estimar el impacto de la demencia en la mortalidad global, mediante el cálculo de las tasas ajustadas de mortalidad y de la proporción de riesgo atribuible a la población (PAR%).
3. Identificar aquellas características de las personas con demencia que pudieran modificar el riesgo de muerte y condicionar las potenciales diferencias de mortalidad entre individuos.
4. Realizar una estimación de la supervivencia según el grado o intensidad (leve, moderada o grave) y la causa de la demencia.
5. Estudiar las causas de muerte de las personas con demencia, y sus diferencias respecto a las causas de muerte en las personas sin demencia.

III. MÉTODOS

1. METODOLOGÍA GENERAL

1.1. Estudio poblacional basado en censo

Los estudios epidemiológicos sobre enfermedades crónicas deben estudiarse con metodología poblacional, esto es, deben incluir a todos los habitantes de una población definida, ya que muchos de estos pacientes no acuden a los servicios sanitarios (*Bermejo, 2003*). La forma más precisa de seleccionar a la totalidad de una población son los censos municipales, y éste fue el método utilizado en el estudio NEDICES.

1.2. Estudio en dos fases

Las ENC son padecimientos difíciles de diagnosticar y requieren el concurso de especialistas. No es posible por motivos económicos y de tiempo que un grupo de especialistas estudie a gran cantidad de participantes, la gran mayoría de los cuales no padece las enfermedades a estudiar, pues tanto la demencia como la EA son relativamente raras, con una prevalencia en ancianos en torno al 5-6 % (*Bermejo et al., 2009*). Así pues, para que estos estudios epidemiológicos poblacionales sean factibles, se requiere una metodología que se denomina de cribado (*screening*) (*Anderson y Kalton, 1990; Bermejo, 2003*) y que consiste, esencialmente, en realizar un test de detección de la enfermedad a estudiar en toda la población (con conocimiento de su sensibilidad y especificidad). Sólo los sujetos que son positivos en este test son estudiados por los especialistas. Esta metodología se realiza en dos fases. En la primera o fase I (de cribado o *screening*) se encuesta a toda la población elegible; en la fase II

(de diagnóstico) se estudian sólo los posibles casos (con cribado positivo) y se efectúa un diagnóstico. La fase I suele ser realizada por investigadores legos (encuestadores sin capacitación médica, estudiantes o amas de casa del barrio) y la fase II ha de efectuarse por especialistas entrenados en el diagnóstico de las enfermedades que son objeto del estudio (*Koepsell y Weiss, 2003*). Se realiza también un estudio previo de sensibilidad de los instrumentos de cribado efectuados para calcular la eficacia de éste, y un estudio de falsos negativos para el cribado para verificar de nuevo en el estudio de campo esta eficacia (*Anderson et al, 1998; Bermejo, 2003*).

1.3. Estudio de prevalencia de enfermedades neurológicas

Se utilizó la prevalencia puntual como medida de frecuencia más útil en enfermedades crónicas irreversibles (*Last, 2001*), y se estableció el 1 de Mayo de 1994 como día de prevalencia puntual. Esto es, la presencia de demencia, parkinsonismo, temblor e ictus debía estar presente el día de prevalencia para considerar al participante del estudio afecto de la misma.

1.4. Estudio de incidencia de enfermedades neurológicas

Con el objeto de determinar la incidencia de enfermedades crónicas irreversibles se realizó un segundo corte, determinándose como día de prevalencia puntual el 1 de Mayo de 1997, tres años después del corte basal. En líneas generales, la metodología del segundo corte fue similar a la del primero: estudio en dos fases (*screening* y

diagnóstico) y a la misma población de las tres áreas cribadas inicialmente.

1.5. Cuestionarios y recogida de información

El protocolo del estudio NEDICES en el primer estudio transversal constaba de un amplio cuestionario (cuestionario completo) que debía ser cumplimentado por todos los participantes y los allegados en la fase I. Además tenía un minicuestionario que se enviaba por correo a los participantes que no realizaron la encuesta cara a cara; un cuestionario al médico de cabecera si no se realizó el protocolo completo o el minicuestionario; y un cuestionario de mortalidad. Este cuestionario fue realizado por entrevistadores legos, e incluía unos 500 ítems que evaluaban: datos demográficos, estado general de salud (salud subjetiva, principales enfermedades crónicas médicas, neurológicas y psiquiátricas, capacidad funcional y consumo de fármacos), FRCV, FR para enfermedades neurológicas, medicaciones y varias características del estilo de vida (ingesta de alcohol, hábito de fumar y práctica de ejercicio físico). Así mismo, constaba de un protocolo de cribado (*screening*) para las enfermedades neurológicas investigadas: temblor esencial, ictus e isquemia cerebral transitoria (ICT), demencia y parkinsonismo.

En el segundo corte de 1997 se modificó levemente el cuaderno de recogida de datos incrementando moderadamente el contenido de la información general a recoger (unos 800 ítems por participante). Se amplió también el cuestionario de evaluación de los médicos de cabecera a los participantes que no quisieron ser evaluados directamente.

El resto de los cuestionarios (minicuestionario postal y cuestionario de fallecimiento), así como el protocolo de cribado para enfermedades neurológicas, no se modificaron.

1.6. Aspectos éticos

El estudio fue aprobado por los comités éticos y de investigación de los Hospitales Universitarios “12 de Octubre” y “de la Princesa” de Madrid. La firma de un consentimiento informado del ciudadano (o de un allegado en el caso de imposibilidad de aquel) fue condición *sine qua non* para la participación en la cohorte, y aquella se obtuvo de los familiares cuando existía afectación cognitiva o sensorial grave del sujeto. La información obtenida por el estudio ha sido guardada en archivos numerados (sin nombre) y de forma estrictamente confidencial en ordenadores y despachos accesibles sólo al equipo del estudio, de acuerdo con la Ley de Protección de Datos (Ley PDP 15/1999 y RD 1720/2007).

1.7. Ayudas recibidas por el estudio NEDICES

El estudio NEDICES ha sido realizado fundamentalmente con Ayudas de investigación de agencias públicas, como el Fondo de Investigaciones Sanitarias (FIS 93/0773; 96/1993), Comunidad de Madrid (CAM 94/0032 y 05/010/96) y Ministerio de Educación y Ciencia, C. I. de Ciencia y Tecnología (PB 1225-C04). La red CIEN facilitó becarios que han colaborado con las publicaciones y finalmente se dispuso de Ayudas a la investigación 2004 de la Junta de Castilla y León, de la Fundación Mutua

Madrileña (2006) y del FIS (07-9/pi061580) para el estudio de la mortalidad de la cohorte. La asociación científica AEINN facilitó a los neurólogos algunos viajes a las áreas de estudio y reuniones, y la Fundación Pfizer, y la Fundación Neurociencias y Envejecimiento han contribuido al análisis de los factores de riesgo vasculares.

1.8. Miembros del estudio NEDICES

Desde su inicio, el estudio NEDICES ha sido coordinado por el Dr. Félix Bermejo Pareja, en la actualidad Jefe de Servicio de Neurología del Hospital Universitario Doce de Octubre de Madrid. Durante su desarrollo, numerosos colaboradores han participado en las distintas fases:

- *Coordinadores, monitores, psicólogos*: M. Alonso, J.G. Castilla, C. Gómez, F. Pérez del Molino, V. Puertas-Martín, C. Rodríguez, C. Saiz, F. Sánchez-Sánchez.
- *Informáticos y estadísticos*: G. Fernández, R. Trincado, P. Rodríguez.
- *Sociólogos*: J.M. Morales, J. Rivera-Navarro.
- *Epidemiólogos*: R. Boix, R. Gabriel, A. Gómez de la Cámara, M. J. Medrano, F. Pozo.
- *Neurólogos*: J. Benito-León, A. Berbel, J. Díaz-Guzmán, C. Fernández, A. Martínez-Salio, J.A. Molina, J. Olazarán, I.J. Posada, J. Porta-Etessam, J. Rodríguez, M. de Toledo, A. Villarejo.

- *Geriatras*: E. Carrillo, M.T. Jiménez, V. Domingo, S. Vega.
- *Asesores*: J.I. González-Montalvo, E. Louis, A. Portera-Sánchez.

Esta es una lista breve, ya que el estudio no se hubiera podido llevar a cabo sin la colaboración de los médicos de familia y autoridades sanitarias y municipales de las áreas geográficas donde se llevó a cabo.

2. POBLACIÓN ESTUDIADA

Los participantes objeto de estudio en NEDICES son personas de 65 y más años de edad (el texto se refiere a ellos como “ancianos” o mayores”). La edad de los participantes y los cálculos de población de las diferentes áreas de estudio seleccionadas se fijaron a fecha 31 de diciembre de 1993.

2.1. Selección de áreas geográficas y de sus poblaciones

Con la intención de obtener una población que representara de manera adecuada las diferentes características socioeconómicas de nuestro entorno, se seleccionaron tres zonas del centro de España (figura 1): dos urbanas (Getafe y Madrid) y una rural (Arévalo, provincia de Ávila). Las características demográficas básicas de estas poblaciones son las siguientes:

A) Barrio de Las Margaritas (Getafe). En el momento del inicio del estudio tenía una población aproximada de 14.800 personas, de las cuales 2.134 eran mayores de 65

años. Getafe es un municipio de unos 170.000 habitantes situado al sur de la ciudad de Madrid, compuesto principalmente por personas de clase trabajadora (trabajadores de “cuello azul”). El barrio de Las Margaritas se localiza en la zona centro-norte de Getafe y su principal fuente de empleo está en el sector servicios. Presentaba un índice de envejecimiento del 15,5%. Se seleccionaron todos los mayores del censo municipal del citado barrio.

B) Barrio de Lista. Está situado en el centro de Madrid y forma parte del Distrito Municipal de Salamanca. Al inicio del estudio lo habitaban unas 150.000 personas, de los cuáles el 16,5% tenían 65 o más años. Es un barrio de clase media y media-alta (trabajadores de “cuello blanco”), con una población activa que se dedica fundamentalmente al sector administrativo y comercio. Para este estudio se seleccionó una muestra proporcional, aleatoria y estratificada por grupos de 5 años de edad y sexo, integrada por 2.113 mayores del censo municipal del barrio.

C) Zona rural de Arévalo (Ávila). Es un área rural que comprende unos 38 pequeños pueblos menores de 1.000 habitantes cada uno, próximos a la ciudad de Ávila, a unos 125 km. al noroeste de Madrid. En conjunto, los 38 pueblos sumaban, aproximadamente, 9.000 habitantes (se excluyó la propia ciudad de Arévalo, al considerarla zona urbana). Es una población muy envejecida, con un índice de envejecimiento cercano al 24%, y se dedica sobre todo a la agricultura. La población censal fue de 2.148 mayores e integraba a todos los mayores del área rural de Arévalo.

FIGURA 1. LOCALIZACIÓN GEOGRÁFICA DE LAS TRES POBLACIONES SELECCIONADAS EN EL ESTUDIO NEDICES



2.2. Justificación de la elección de áreas y tamaño poblacional

Estas tres zonas fueron elegidas de acuerdo con los siguientes criterios:

A) Población censal de alrededor de 2.000 mayores. Es un tamaño adecuado para poder evaluar prevalencia e incidencia a tres años de las enfermedades neurológicas investigadas por área. El cálculo del tamaño mínimo para la enfermedad de interés con menor incidencia (Enfermedad de Parkinson), con los intervalos de confianza usuales (95%), y una disminución calculada de la cohorte del 15-20% anual, era superior a 1.500 participantes.

B) Existencia de registros informáticos con datos médicos de atención primaria en el área de salud.

C) Motivos profesionales como eran la buena relación entre el grupo de neurólogos y epidemiólogos del estudio NEDICES y los médicos de atención primaria y autoridades locales, para intentar minimizar el rechazo a participar en la cohorte, y poder completar la información con datos médicos en los casos de rechazo.

D) Existencia de suficientes diferencias de estructura socioeconómica que permitieran obtener una población total de estructura social, nivel educativo y socioeconómico, lugar, y estilo de vida variado que facilitara la evaluación de los diferentes FRCV en la génesis de las enfermedades a estudiar. La diferente composición social de las poblaciones permitía *a priori* contar con una mezcla de población anciana con diferentes estilos de vida y verosímelmente de FRCV.

E) Poblaciones que pudieran ser atendidas por un único equipo neurológico (Hospital Universitario Doce de Octubre) para disponer así de criterios diagnósticos más uniformes.

2.3. Condiciones de elegibilidad

En cada municipio (Getafe para Las Margaritas, distrito de Salamanca para Lista y Arévalo), el Ayuntamiento disponía de un censo regular de la población que incluía información sobre el sexo, fecha de nacimiento, domicilio, y nivel educativo.

La base de donde se obtuvo la población del estudio fue la lista de todos los residentes a fecha del 31 de diciembre de 1993, extraída del censo del Ayuntamiento en las áreas de Margaritas y Arévalo. En el barrio de Lista, como se ha expuesto, se realizó

un muestreo *ab initio* de unas 2.000 personas, obtenido por edad (grupos de 5 años) y sexo, de modo que fueran representativas del total de la población de Lista mayor de 65 años.

Las condiciones precisas de elegibilidad de la población anciana en las tres zonas para poder participar en el estudio fueron:

- Estar vivo y localizable
- Tener residencia censal en las áreas a 31-12-1993
- Tener residencia real durante seis o más meses en 1993, para evitar los problemas de seguimiento que acarrea los ciudadanos empadronados en un municipio, pero sin residencia habitual en él.

El estudio incluyó como elegibles a los mayores que vivían en su domicilio o en instituciones, si éstas estaban ubicadas en el barrio o cerca de él, excluyendo a los empadronados en el barrio pero institucionalizados fuera de él. La investigación obtuvo datos de la familia y allegados, si estaban encargados del cuidado de las personas elegibles, en las tres comunidades (*Bermejo et al, 2001; Morales et al, 2004*).

Las autoridades municipales proporcionaron los padrones correspondientes después de la exposición del estudio, ayudas oficiales de investigación, y de la explicación de los objetivos y metodología del mismo.

3. ESTUDIO DE PERSONAS CON DEMENCIA. EVALUACIÓN BASAL. PREVALENCIA

La prevalencia se definió como el número de casos por 100 personas calculados el 1 de Mayo de 1994 (fecha de prevalencia).

3.1. Fase 1. Instrumentos de cribado

La evaluación inicial se realizó entre 1994 y 1995. En una primera fase, entrevistadores entrenados para interrogar de forma uniforme, y con lenguaje no sofisticado médicamente, visitaron a los participantes en su domicilio o en las residencias cercanas. Se administraron dos tipos de cuestionario, uno largo y uno corto. El largo se realizó cara a cara o por teléfono, y consistía en 500 ítem que recogían datos demográficos, estado de salud (incluyendo enfermedades médicas, neurológicas y psiquiátricas), factores de riesgo para enfermedades neurológicas, fármacos y preguntas sobre el estilo de vida, incluyendo hábitos como el consumo de tabaco o alcohol. El cuestionario corto se envió por correo a los sujetos que rehusaron participar o a los que no se pudo contactar telefónicamente o cara a cara. Este cuestionario incluía sólo la información demográfica, las enfermedades neurológicas objeto de estudio (demencia, ictus, temblor esencial y parkinsonismo), medicación y el nombre del médico de Atención Primaria (*Bermejo-Pareja, 2008a*). Familiares y cuidadores rellenaron los cuestionarios en los casos de personas analfabetas.

Los instrumentos de cribado para la demencia fueron las versiones en español

del MMSE de *Folstein* (versión modificada y extendida de 37 preguntas) y de la escala funcional “Cuestionario de Actividades Funcionales” (FAQ) de *Pfeffer*. Este protocolo de cribado se utilizó en el proyecto de la Organización Mundial de la Salud (OMS) de Demencias Asociadas al Envejecimiento (*WHO-ADD, 1990; Amaducci et al, 1991*), y se ha validado en estudios realizados en España (*Villanueva-Iza et al, 2003*), con una sensibilidad cercana al 95%. Se ha realizado también un estudio de la concordancia interobservador de este protocolo para el diagnóstico de demencia (*Baldereschi et al, 1994a*). Sus dos componentes se resumen a continuación:

a) MMSE-37 (Adaptación del MMSE de Folstein; Anexo 1.1)

Se trata de una adaptación del MMSE de Folstein (*Folstein et al, 1975*) modificada y ampliada para hispanoparlantes y con algunas preguntas especialmente adaptadas para los participantes analfabetos, diseñadas por un estudio OMS (*Baldereschi et al, 1994b*). Contiene 37 ítems e incluye tareas de orientación temporal y espacial, memoria, atención, cálculo, lenguaje, reconocimiento de objetos, órdenes elementales y capacidad visuoconstructiva. Las modificaciones que presenta esta versión respecto al MMSE habitual de Folstein son tres: 1) para la evaluación de la capacidad visuoconstructiva, añade la realización de dos círculos entrelazados; 2) en la ejecución de órdenes, se agrega una visual que consiste en la imitación de una lámina que muestra a un sujeto que levanta los brazos; 3) para la atención, se incorpora la repetición de cinco dígitos (1-3-5-7-9) en orden inverso al de su presentación. El ítem de la dificultad de repetición de una frase con complejidad fonética se formuló: *en un trigal había tres tigres*. La puntuación en este test oscila entre 0 y 37 puntos (*Bermejo et*

al, 2008c).

b) Cuestionario de Actividades Funcionales (FAQ – *Functional Activities Questionnaire*) de Pfeffer (*Pfeffer et al, 1982*).

Es un cuestionario adaptado al español y ligeramente modificado del original (*Bermejo et al, 2008c*), que evalúa 11 actividades instrumentales de la vida diaria (AIVD), que se puntúan con arreglo a una escala de 4 posibilidades que oscilan entre la completa independencia (0) a la total incapacidad de su ejecución o dependencia en la misma (3). El FAQ de Pfeffer fue diseñada fundamentalmente para detectar la incapacidad funcional asociada a la alteración cognitiva y la demencia (*Pfeffer et al, 1981, 1982*). En el estudio primitivo, el FAQ permitió establecer siete niveles de capacidad funcional, oscilando desde una capacidad normal (1) hasta total dependencia (7). El objetivo de cribado de demencia lo cumple con alta fiabilidad y capacidad discriminativa, sobre todo en poblaciones de bajo nivel cultural (*Olazarán et al, 2005*). La evaluación de las actividades funcionales puede realizarla el propio sujeto, pero está diseñado para que lo haga un allegado, ya que en el caso de personas con alteración cognitiva su fiabilidad se reduce, pues suelen sobrevalorar su capacidad funcional (*Karagiozis et al, 1998*). La versión en castellano (Anexo 1.2), fue preparada por un equipo de la OMS, y dispone de una validación en el diagnóstico de demencia en un estudio internacional (*Baldereschi et al, 1994 b*). También existen validaciones frente a este diagnóstico en español, realizadas en España (*Villanueva-Iza et al, 2003; Olazarán et al, 2005*) y en Chile (*Quiroga et al, 2004*).

3.2. Fase II. Diagnóstico clínico

En esta fase se realizó la evaluación, por parte de neurólogos, de aquellos participantes que habían resultados positivos en el *screening* de demencia realizado en la fase I. Se consideró positivo el *screening* de demencia si el sujeto cumplía alguno de los siguientes requisitos:

- Puntuación en el MMSE-37 menor o igual a 23.
- Puntuación en la escala FAQ de Pfeffer mayor de 5.
- Quejas en los cuestionarios o por parte del Médico de Familia sobre pérdida de memoria, deterioro cognitivo o demencia.

También fueron evaluados por un neurólogo los participantes que:

- Daban alguna respuesta positiva en los cuestionarios de cribado en ictus, parkinsonismo o temblor.
- Tenían un cuestionario de cribado incompleto.
- Existía alguna información contradictoria sobre los datos del cribado (cribado dudoso).

La fase II se realizó preferentemente en ambulatorios o consultorios del Sistema Nacional de Salud (SNS) u Hospitales (H. U. “12 de Octubre”, y H. U. “de la Princesa”), aunque muchos ciudadanos, sobre todo incapacitados o en cama, fueron visitados en sus domicilios. Se procuró que el neurólogo efectuara la entrevista cara a cara con el paciente. Esta entrevista diagnóstica duraba unos 20-40 minutos de media y

en ella se precisaba el comienzo de las enfermedades neurológicas y su relación con el día de prevalencia. La evaluación incluía una anamnesis semiestructurada, una exploración neurológica y un examen del estado mental, a menudo con un nuevo MMSE-37.

Todos los casos de demencia fueron evaluados al menos por uno de los neurólogos participantes. Si este neurólogo tenía alguna duda respecto al diagnóstico, el paciente era valorado de nuevo por un neurólogo diferente. Además, todos los participantes podían ser remitidos al servicio de Neurología del Hospital Universitario “Doce de Octubre”, si se consideraba que requerían un estudio en profundidad. Las historias clínicas de los participantes que recibieron el diagnóstico de demencia fueron revisadas por un neurólogo especializado en enfermedades neurodegenerativas (F. Bermejo), con la ayuda de un geriatra (S. Vega) y un psicólogo (F. Sánchez-Sánchez). Si persistía alguna duda sobre algún aspecto del diagnóstico, se obtenía información adicional, fundamentalmente del médico de familia a cargo del sujeto.

3.3. Criterios diagnósticos

Para el diagnóstico de demencia, se aplicaron los criterios del DSM-IV (*Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, fourth Edition*) (American..., 1994), que se recogen en el anexo 2.1.

La gravedad de la demencia se clasificó en leve, moderada y grave siguiendo el DSM-III-R (*Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Third Edition*

revised) (*American..., 1987*), criterios que se exponen en el anexo 2.2.

Se estableció una categoría de demencia cuestionable, análoga a la puntuación de 0,5 en el *Clinical Dementia Rating* (*Morris, 1993*), y que ya había sido utilizada en un estudio sobre envejecimiento de la OMS (*Baldereschi et al, 1994a*).

De acuerdo con estos criterios, se clasificaba a los participantes como cognitivamente sanos, con demencia cuestionable o con demencia, que a su vez se dividía en leve, moderada o grave. Desde el punto de vista etiológico, los criterios utilizados para las principales causas de demencia fueron:

- Enfermedad de Alzheimer: criterios del National Institute of Neurological and Communicative Diseases and Stroke-Alzheimer's Disease and Related Disorders Association (NINDS-ADRDA) (*McKhann et al, 1984*). Anexo 2.3.
- Demencia vascular: criterios del DSM-IV (*American..., 1994*), utilizando la escala de Hachinski como soporte (*Hachinski et al, 1974*). Anexos 2.4 y 2.5.
- Demencia mixta (Vascular y EA), de acuerdo con criterios del DSM-IV (*American..., 1994*). Anexo 2.6.
- Demencia con parkinsonismo, categoría que incluía la demencia asociada a la enfermedad de Parkinson y la que aparecía en pacientes con otros tipos de parkinsonismo de más de un año de evolución.
- Demencia secundaria, cuando una causa específica se consideraba la

causante de la demencia.

- Demencia indeterminada, en aquellos casos en que la información disponible era insuficiente para definir una etiología.

4. OBTENCIÓN DE LA INFORMACIÓN SOBRE MORTALIDAD

Se estudió la mortalidad general de toda la cohorte con un período de seguimiento de 13 años, determinando el *status* vida / muerte y fecha de fallecimiento de todos los casos, tomando como fecha inicial la fecha de *screening*, y como fecha de análisis de mortalidad el 1 de Mayo de 2007. Las defunciones ocurridas desde el reclutamiento de la cohorte se obtuvieron a partir de las historias clínicas y mediante el cruce de la base de datos del estudio NEDICES con el Registro Nacional de Defunciones proporcionado por el Instituto Nacional de Estadística (INE). El cruce se realizó mediante la detección de concordancia de sexo, fecha de nacimiento y apellidos (por este orden). En caso de discrepancia en cuanto a fecha de defunción se tomó como correcta la fecha reflejada en el certificado de defunción.

La variable tiempo fue calculada como personas-año desde la fecha de *screening* hasta la fecha de defunción en el caso de los participantes fallecidos (evento a estudio), o hasta el 1 de Mayo de 2007 en los participantes vivos (casos censurados). En el caso de los 50 sujetos fallecidos desde su selección en el censo, pero antes del inicio del estudio, y que habían sido estudiados a través de un familiar, el tiempo de evaluación se

computó como 0,5 meses.

Las causas de muerte se han analizado mediante el "Fichero Nacional Básico de Defunciones según Causa de Muerte" del Instituto Nacional de Estadística, tras obtener los permisos pertinentes. Este registro se realiza con los datos de cada Boletín Estadístico de Defunción, que los médicos rellenan junto con el Certificado de Defunción. Recoge la causa básica o fundamental de muerte, de acuerdo con la Clasificación Internacional de Enfermedades de la Organización Mundial de la Salud, la ICE-9 desde 1980 hasta 1999, y la ICE-10 desde esa fecha.

5. ANÁLISIS DE DATOS

Se efectuó un análisis descriptivo de las características sociodemográficas de la cohorte, y de las características específicas de los participantes con demencia, y se analizaron las posibles diferencias entre las personas con demencia y la población general. Para las variables categóricas se utilizó el test de la chi-cuadrado de Pearson, y para las variables cuantitativas una comparación de medias con la T de *Student* o mediante el análisis de la varianza (ANOVA). En todos los test se utilizaron niveles de confianza del 95%.

Para el estudio del riesgo de muerte asociado a demencia, se utilizaron dos tipos de análisis:

- Univariados, entre ellos el análisis de supervivencia según el método de Kaplan-Meier (*Kaplan y Meier, 1958*), para poder estimar las tasas de supervivencia en

el periodo estudiado, y mediante el estadístico *Log-rank test* determinar la igualdad o no de las distribuciones de supervivencia. De esta manera se examinó la asociación de diferentes variables con la mortalidad, seleccionando para su inclusión en posteriores análisis multivariados a aquellas variables que presentaran una asociación significativa. Las curvas de supervivencia se realizaron también con el método de Kaplan-Meier.

- Multivariados: se utilizó el modelo de riesgos proporcionales de Cox (*Cox y Oaks, 1984*), introduciendo la edad como una variable cambiante en el tiempo, para controlar el efecto del envejecimiento a lo largo de los 13 años de seguimiento, y para evitar la proporcionalidad de riesgos que asume el modelo de Cox. Se estimó el riesgo de mortalidad (*Hazard Ratio, HR*) asociado a demencia, con un nivel de significación del 95 %. Un HR mayor de 1 representa un riesgo aumentado de muerte, mientras que si es menor que 1 la probabilidad de muerte disminuye. El modelo se ajustó por diversas covariables (factores de confusión) de interés, que en el caso de la mortalidad asociada a demencia fueron:

- Edad (tres grupos: '65-74 años', '75-84 años', 'más de 85 años').
- Sexo ('masculino', 'femenino').
- Nivel educativo (dividido en cuatro niveles: 'analfabeto', 'sabe leer y escribir', 'estudios primarios' y 'estudios secundarios o superiores').
- Comorbilidad, reflejada como una variable cuantitativa que incluía 13 enfermedades: hipertensión arterial (HTA), Diabetes Mellitus (DM),

cardiopatía, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), problemas circulatorios, anemia, cáncer, osteoporosis, patología psiquiátrica, hipercolesterolemia tratada, sordera, cataratas, artrosis tratada con anti-inflamatorios no esteroideos (AINEs). El riesgo asociado a este índice es aditivo, y se debe multiplicar por el número de comorbilidades del sujeto para conocer su verdadera relevancia.

- Gravedad de la demencia, dividida en ‘leve’, ‘moderada’ y ‘grave’.

Todos los factores de confusión se determinaron en la fecha de prevalencia (1 de mayo de 1994). Fueron seleccionados en los análisis univariados o por su relación con la mortalidad establecida en la literatura previa. De esta manera, pudo calcularse el riesgo de mortalidad de los participantes con demencia en relación con el resto de la cohorte, independientemente de la influencia que cualquiera de las variables de confusión pudiera tener.

Para conocer el impacto real de la demencia en la mortalidad de la población, se calcularon las tasas ajustadas de mortalidad divididas por edad y sexo, y se calculó la Proporción de Riesgo Atribuible a la Población (PAR%: *Population attributable risk percentage*), de acuerdo con la siguiente fórmula (Northridge, 1995):

$$PAR\% = p(r-1) / [pr + (1-p)]$$

donde p es la prevalencia y r el riesgo relativo de muerte.

La PAR% es un parámetro que se recomienda determinar en los estudios de mortalidad, por proporcionar una buena idea de la magnitud real del problema estudiado. Su valor no solo depende del riesgo de muerte, sino de la prevalencia de la enfermedad, y se puede interpretar como el porcentaje de muertes atribuibles a una enfermedad en una determinada población.

Todos los análisis estadísticos se realizaron con el programa SPSS Version 15.0 (*Statistical Package for the Social Sciences*, Chicago, IL), excepto en el caso del cálculo de las tasas de mortalidad ajustadas por edad y sexo, que se obtuvieron mediante el modelo log-lineal de Poisson utilizando el programa R (*R Development Core Team*, 2007).

6. REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

Antes del análisis de resultados se realizó una revisión informal de la bibliografía, que posteriormente se hizo de manera sistemática para poner los resultados en el contexto de la literatura. Se utilizaron los fondos las bases de datos Medline y Embase, entre 1960 y 2010, utilizando las siguientes palabras clave: “*dementia*”, “*mortality*” y “*death*”.

La revisión se completó con referencias incluidas en la bibliografía de los artículos encontrados. Finalmente, se analizaron con mayor detenimiento y se incluyeron en las tablas sólo los estudios de cohortes comunitarios con poblaciones mayores de 60 años.

IV. RESULTADOS

1. MORTALIDAD ASOCIADA A DEMENCIA

1.1. Población censada, elegible y cribada. Cohorte NEDICES.

La población seleccionada por censo en las tres áreas fue de 6.395 personas. Sólo 5.914 fueron elegibles. De estos 5.914 sujetos, 50 (0,9%) habían fallecido, 292 (4,9%) rehusaron participar y otros 292 (4,9%) no pudieron ser contactados por cambio de domicilio, por lo que finalmente se incluyeron 5.278 (89,2%) ciudadanos en el estudio, que constituyeron la cohorte NEDICES. Las tablas 1 y 2 resumen los principales datos demográficos de la cohorte.

Tabla 1. Población del corte basal (1994) en el estudio NEDICES, según el tipo de evaluación en el estudio: censal, elegible y cribada

G. edad	Población Censal n=6.395 (100%)		Población elegible N=5.914 (92,5%)		Población cribada n=5.278 (82,5%)	
	Hombres	Mujeres	Hombres	Mujeres	Hombres	Mujeres
65-69	853 (32,3)	1072 (28,6)	808 (33,0)	1.009 (29,1)	736 (32,9)	911 (30,0)
70-74	701 (26,5)	945 (25,2)	673 (27,5)	889 (25,6)	623 (27,8)	788 (25,9)
75-79	480 (18,2)	688 (18,3)	437 (17,9)	641 (18,5)	404 (18,1)	555 (18,3)
80-84	342 (12,9)	582 (15,5)	305 (12,5)	533 (15,4)	279 (12,5)	460 (15,1)
85-90	195 (7,4)	329 (8,8)	165 (6,7)	283 (8,2)	151 (6,7)	236 (7,8)
>90	72 (2,7)	135 (3,6)	58 (2,4)	113 (3,3)	45 (2,0)	90 (3,0)
Total	2.643 (41,3)	3.752 (58,7)	2.446 (41,3)	3.468 (58,6)	2.238 (42,4)	3.040 (57,6)

n: número de participantes (Porcentajes entre paréntesis).

Tabla 2. Población *cribada* en el estudio NEDICES por edad, sexo y área (estudio basal, 1994)

	Lista (n= 1.566)		Arévalo (n= 1.937)		Margaritas (n= 1.775)	
	Hombre	Mujer	Hombre	Mujer	Hombre	Mujer
65-69 años	216	303	258	284	265	325
70-74 años	137	225	286	290	198	272
75-79 años	122	170	161	187	120	198
80-84 años	88	125	110	169	81	166
85-89 años	55	75	58	88	38	73
90+ años	20	30	14	32	11	28
Total	638	928	887	1.050	713	1.062

1.2. Prevalencia de demencia.

El estudio NEDICES utilizó una aproximación en dos fases para el estudio de la prevalencia de demencia, con detección de casos en el corte basal y corrección del diagnóstico en el segundo corte (*Bermejo-Pareja et al, 2009*). De esta manera se pretendía estudiar y asegurar la consistencia del diagnóstico. El diagrama de flujo de la figura 2 refleja la distribución de los casos en cada fase.

1.2.1. Diagnóstico de demencia en el estudio basal (1994).

De los 5.278 participantes cribados, 4.503 completaron la evaluación en persona, y 775 el cuestionario por correo. Estos últimos eran de mayor edad ($75,9 \pm 7,6$ años vs. $74,0 \pm 6,8$ años, $p < 0,001$). El cribado de demencia fue negativo en 4.565 participantes

(86,5%), y positivo en 713 (13%). De los 4.565 sujetos que fueron negativos, 843 fueron evaluados directamente por los neurólogos del estudio por las siguientes razones: a) 626 tenían un *screening* positivo para otras enfermedades neurológicas; b) 183 fueron seleccionados al azar para participar en un subestudio sobre la fiabilidad de los test de cribado utilizados; b) 34 fueron examinados a solicitud del participante, para asegurar que seguían participando en el estudio. Por tanto, 1.556 (713+843) completaron la evaluación clínica por parte de los neurólogos. Ésta consistió en un examen en persona en 1.343 participantes (86,3%), y en 213 (13,7%) en la revisión de sus historias clínicas.

De las 4.503 personas que completaron la evaluación cara a cara, se detectaron 228 (5,1%) casos de demencia, incluyendo 11 pacientes con demencia que se diagnosticaron al evaluar a los 626 con cribado positivo para otras enfermedades neurológicas, pero no para demencia. Además, se diagnosticaron dos casos de demencia leve entre los 183 sujetos que habían sido seleccionados al azar para el subestudio de fiabilidad de los test. Utilizando estos datos, la tasa de falsos negativos para el protocolo de *screening* de demencia utilizado fue del 1,5% (IC 95%: 0,9-2,6).

Entre los 775 sujetos que contestaron el cuestionario por correo, se encontraron 80 (10,3%) personas con demencia, 16 a través del examen en persona, y 64 mediante la revisión de sus historias clínicas.

Sumando los datos previos, en el corte basal se identificaron un total de 308 pacientes con demencia (209 diagnosticados en examen en persona y 99 con la revisión de historias clínicas). De estas personas, el 25% (77/308) estaban institucionalizadas en el momento del estudio basal.

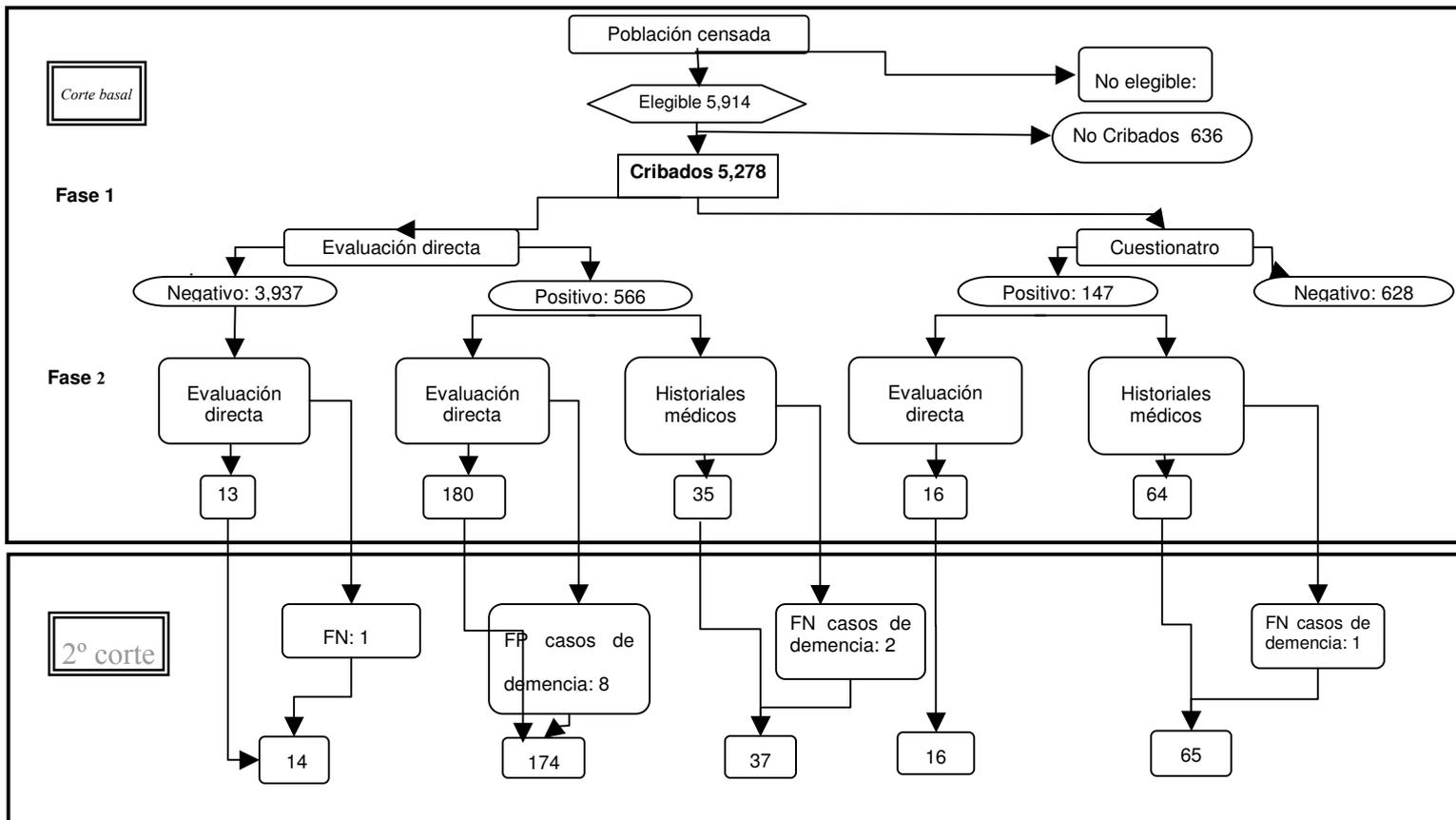
1.2.2. Revisión del diagnóstico (Segundo corte, 1997).

De las 308 personas con demencia, en 132 no se pudo realizar el seguimiento, ya fuera porque declinaron participar (n=26), no pudieron ser localizados (n=15) o habían fallecido (n=91). Los restantes 176 participantes fueron examinados en persona. Ocho casos que habían recibido el diagnóstico inicial de demencia fueron reclasificados a “no demencia” (falsos positivos). En siete de esos ocho casos, el diagnóstico había sido “demencia leve” y los diagnósticos finales que recibieron fueron depresión (2 casos), esquizofrenia (2 casos), déficit sensorial grave (2 casos) y trastorno de personalidad crónico con demencia cuestionable (1 caso).

En el segundo corte se detectaron 167 casos de demencia incidente durante el periodo 1994-1997 (*Bermejo-Pareja et al, 2008b*). De ellos, es muy probable que 6 ya hubieran desarrollado la demencia antes de la fecha de prevalencia (1-Mayo-1994), pudiendo ser considerados en realidad casos prevalentes y, por tanto, falsos negativos en el corte basal.

El número final de casos prevalentes de demencia en el corte basal, tras corregir por falsos negativos y positivos, fue de 306 personas (308 - 8 falsos positivos + 6 falsos negativos).

FIGURA 2. DIAGRAMA DE FLUJO DE LA DEMENCIA PREVALENTE, CON LA CORRECCIÓN EFECTUADA EN EL SEGUNDO CORTE



La prevalencia final tras esta corrección fue del 5,8% (CI 95%: 5,2-6,5) para la población total, 4,3% (CI 95%: 3,6-5,2) en varones, y 6,9% (CI 95%: 6,0-7,8) en mujeres. La tabla 3 muestra las prevalencias específicas por edad y sexo. Entre las tres áreas geográficas la prevalencia era similar.

Tabla 3 . Prevalencia específica por edad y sexo (por 100 personas) de demencia, a fecha 1 de Mayo de 1994

Demencia por grupos de edad	Hombres	Mujeres	Ambos
65-74			
-Nº (Tam. Poblacional)	17 (1359)	32 (1699)	49 (3058)
- Prev. (IC 95%)	1,3%	1,9%	1,6%
75-84			
- Nº(Tam. Poblacional)	35 (683)	92 (1015)	127 (1698)
- Prev. (IC 95%)	5,1%	9,1%	7,5%
>85			
- Nº (Tam. Poblacional)	45 (196)	85 (326)	130 (522)
- Prev. (IC 95%)	23,0%	26,1%	24,9%
Total			
- Nº (Tam. Poblacional)	97 (2238)	209 (3040)	306 (5278)
- Prev. (IC 95%)	4,3%	6,9%	5,8%

1.3. Características sociodemográficas (tabla 4).

En la cohorte total era mayor el número de mujeres (57,6%; IC 95%: 56,3-58,9) que de hombres (42,4%; IC 95%: 41,1-43,7). Entre los participantes sin demencia, se mantenía una distribución por sexos similar (56,9% de mujeres). Sin embargo, el porcentaje de mujeres entre las personas con demencia era mayor (68.3%), y esta diferencia era estadísticamente significativa ($p<0,001$).

La edad media de la cohorte total el día de prevalencia fue de 74,3 años (SD: 6,5), similar a la de los sujetos sin demencia (73,8 años, SD: 6,6), pero menor que la de los que tenían demencia (82,6 años, SD 7,2), una diferencia notable y estadísticamente significativa ($p<0,001$).

En cuanto al nivel educativo, existían diferencias estadísticamente significativas ($p<0,001$) entre los pacientes con y sin demencia. Las diferencias eran especialmente llamativas por el mayor número de analfabetos entre las personas con demencia (31,9% vs. 12,5% en las personas sin demencia).

El número de enfermedades reflejado en el índice de comorbilidad fue discretamente mayor entre los participantes con demencia (3,3 [SD: 2,1] vs. 2,9 [SD: 1,8], $p= 0,008$).

Tabla 4. Características sociodemográficas de los participantes con y sin demencia

Variable	No demencia (n=4.972)	Demencia (n=306)	Valor p
Edad (media y DS en años)	73,8 (6,6)	82,6 (7,2)	<0,001
Sexo (% mujeres)	56,9%	68,3%	<0,001
Nivel Educativo			<0,001
Analfabetos	12,5%	31,9%	
Sabe leer y escribir	40,2%	36,9%	
Primarios	33,5%	21,8%	
Bachiller y superior	13,8%	9,4%	
Comorbilidad (n° de enfermedades; media y DS)*	2,9 (1,8)	3,3 (2,1)	0,008
N° de muertos a los 13 años.	2.426 (49,0%)	275 (89,9%)	<0,001

*Número de enfermedades comórbidas

1.4. Características clínicas

La gravedad de la demencia fue considerada leve en el 30,4% (93 pacientes), moderada en el 33% (101), grave en el 25,8% (79), y no se pudo determinar en el 10,8% (33 sujetos).

Los subtipos diagnósticos de demencia se recogen en la tabla 5. La mayoría eran casos de enfermedad de Alzheimer (67,3% de los casos, y el 73% de los que tenían etiología conocida). Utilizando los criterios NINCDS-ADRDA, los casos de EA fueron considerados posibles (121) o probables (82). La siguiente causa más frecuente era la demencia vascular y mixta (18,6%, y 20,2% de los que tenían etiología conocida). La demencia con parkinsonismo era la tercera causa (4,6%, y 5% con etiología conocida). Es probable que muchos de estos casos fueran demencias con cuerpos de Lewy, cuyos criterios aún no se habían publicado en el momento de diseñar y llevar a cabo este estudio (*McKeith et al, 1996*). En 8 pacientes, la demencia apareció al menos un año después del diagnóstico de Enfermedad de Parkinson, y en otros 6 casos la demencia apareció en pacientes con otros parkinsonismos de larga evolución. Apenas se modificaron los diagnósticos en el segundo corte: en 3 casos de demencia de causa indeterminada en el corte basal, se pudo establecer un diagnóstico final.

2. MORTALIDAD EN LA COHORTE Y EN LAS PERSONAS CON DEMENCIA

2.1. Mortalidad general de la cohorte

De los 5.278 participantes, en todos los casos se pudo determinar su estado vivo/muerto. En 16 de los fallecidos no se pudo determinar la fecha exacta de fallecimiento, por lo que se desconoce su tiempo de supervivencia y fueron excluidos de los cálculos, dejando un número final de 5.262 sujetos. En todas las personas con

demencia se disponía de estos datos y fueron incluidos en el análisis.

Tabla 5. Diagnóstico etiológico de la demencia prevalente

	Número total (%)
Enfermedad de Alzheimer	206 (67,3%)
Enfermedad de Alzheimer posible	121 (39,5%)
Enfermedad de Alzheimer probable	82 (26,8%)
Asociada a otras demencias	3 (1%)
Demencia vascular	57 (18,6%)
Vascular	44 (14,4%)
Mixta (Enfermedad de Alzheimer + vascular)	11 (3,6%)
Asociada a otras demencias	2 (0,6%)
Parkinsonismo y demencia	14 (4,6%)
Demencia asociada a enfermedad de Parkinson	7 (2,3%)
Demencia y parkinsonismo	6 (1,9%)
Enfermedad de Parkinson y otras demencias	1 (0,3%)
Secundarias	5 (1,6%)
Insuficiencia renal crónica	1 (0,3%)
Demencia y esquizofrenia	1 (0,3%)
Hidrocefalia por hemorragia subaracnoidea	1 (0,3%)
Alcoholismo crónico	1 (0,3%)
Residual	1 (0,3%)
Indeterminada	24 (7,8%)
TOTAL	306

La cohorte en su conjunto fue seguida durante 13 años, con un seguimiento medio de $9,5 \pm 4,3$ años, aportando un total de 50.042 personas-año de observación, 19.605 en hombres y 30.437 en mujeres. A lo largo de este tiempo, se contabilizaron 1.342 defunciones en varones (60,2%) y 1.359 (44,8%) en mujeres ($p < 0,001$). Las tasas de mortalidad acumulada ajustadas por edad fueron significativamente mayores en hombres. Además de la edad y el sexo, el único factor social que se asoció significativamente con una mayor mortalidad en ambos sexos fue el consumo excesivo de alcohol en el pasado (tabla 6). Por el contrario, la práctica totalidad de las variables relacionadas con el estado de salud se asociaron significativamente con el riesgo de morir ajustado por edad, tanto en hombres como en mujeres (tabla 7). La presencia de patología crónica se asoció a mayor mortalidad, salvo para artrosis, osteoporosis, depresión e hipercolesterolemia en tratamiento. Las diferencias de mortalidad según el índice de masa corporal (IMC) no alcanzaron la significación estadística. En los hombres, los factores que presentaron mayores tasas de mortalidad fueron, por este orden, la percepción de salud como mala o muy mala, la demencia, el consumo de 5 o más fármacos al día o sufrir limitación para realizar actividades de la vida diaria. Entre las mujeres, las mayores tasas de mortalidad se dieron entre las que presentaron demencia, enfermedad de Parkinson, desnutrición y cardiopatía crónica. En ambos sexos, la enfermedad que tenía tasas de mortalidad ajustada más elevadas era la demencia.

Tabla 6. Defunciones y tasas ajustadas de mortalidad según factores sociales y estilos de vida

	PERS-AÑO	DEFUNCIONES	TASA AJUSTADA (x1000)			
			HOMBRES	valor p	MUJERES	valor p
Total	50.042	2.701	70,87		43,27	
EDAD						
65-74	33.026	1086	49,69		14,62	
75-84	14.205	1.156	91,62		46,86	
85 y mas	2811	459	162,68	<.001	108,49	<.001
NIVEL DE INSTRUCCIÓN						
Analfabeto	6.468	399	80,74		50,72	
Sabe leer / escribir	20.175	1.062	67,46		45,52	
Estudios primarios	16.573	843	69,30		43,37	
Bachiller y superior	6.554	363	75,16	0.253	39,00	0,006
TIPO DE CONVIVENCIA						
Solo	6.475	297	64,00		40,59	
Con 1 ó más personas	32.976	1.664	64,08		42,19	
Institución	570	57	121,37	0.038	60,49	0,078
CONSUMO DE ALCOHOL						
Bebedor	13.553	640	59,03		34,79	
no bebedor	18.234	847	52,47		43,43	
ex-bebedor	7.739	510	75,30	0.004	48,30	<.001
CONSUMO DE TABACO						
Fumador	4.579	264	65,22		39,94	
ex-fumador	10.130	620	67,65		38,64	
no fumador	24.786	1119	54,52	0.004	39,93	0,341

Tabla 7. Mortalidad según estado de salud

	PERS-AÑO	DEFUNCIONES	TASA AJUSTADA (x1000)			
			HOMBRES	valor p	MUJERES	valor p
Total	50.042	2.701	70,87		43,27	
SALUD PERCIBIDA						
Muy buena	5.179	237	48,47		29,17	
Buena	24.436	1.008	52,56		37,52	
Regular	13.826	797	80,80		45,28	
Mala	3.850	319	109,36		64,93	
Muy mala	963	107	270,62	<0,001	68,69	<0,001
FARMACOS						
Ninguno	9.808	361	51,12		37,66	
De 1 a 5	36.582	1.946	69,82		43,52	
Mas de 5	2.509	243	129,22	<0,001	69,45	<0,001
Índice de masa corporal (IMC)						
<18	210	18	69,35		70,21	
18-24	9.253	568	69,24		39,95	
25-30	18.732	851	59,37		39,44	
>30	7.849	341	69,25	0,128	39,80	0,146
LIMITACIÓN ACTIVIDADES DIARIAS						
	8.435	702	109,21	<0,001	65,78	<0,001
PATOLOGÍA CRÓNICA						
Diabetes	7.444	507	89,20	<0,001	55,86	<0,001
Cardiopatía	3.975	353	88,81	<0,001	73,74	<0,001
Bronquitis crónica	6.396	519	90,64	0,048	53,11	<0,001
Cáncer	2.712	192	82,65	0,015	43,37	0,813
Fractura de cadera	1.288	123	108,56	0,006	58,22	0,052
Enfermedad de Parkinson	567	66	90,00	0,043	108,70	<0,001
Demencia	1.369	275	198,08	<0,001	137,56	<0,001
Ictus	1.840	180	102,53	<0,001	64,97	<0,001
Hipertensión arterial	24.167	1397	70,36	0,268	45,44	0,017
Hipercolesterolemia	14.061	556	59,31	0,183	39,81	0,162
Artrosis	29.444	1434	66,05	0,407	44,67	0,187
Osteoporosis	7.601	384	75,01	0,732	45,30	0,114
Depresión	3.632	178	70,10	0,905	48,12	0,63

2.2. Mortalidad de los participantes con demencia

De los 306 casos con demencia prevalente, a los 13 años se habían registrado 275 defunciones (89,9%), mientras que de las 4.971 personas sin demencia fallecieron 2.426 (49,0%), una diferencia estadísticamente significativa ($p<0,001$), que también lo era para los hombres (93,8% vs. 58,6%, $p<0,001$) y las mujeres (88,0% vs. 41,6%, $p<0,001$). Si en la cohorte en general el porcentaje de varones fallecidos fue bastante mayor (60,2% vs. 44,8%, $p<0,001$), en el caso de las personas con demencia la diferencia era menor y no tenía significación estadística (93,8% vs. 88,0%).

La tabla 8 muestra la mortalidad cruda de la cohorte, separada por sexos, en función de si los participantes tenían demencia o no. La tabla 9 recoge las tasas de mortalidad específicas por edad y sexo. En todos los grupos de edad las tasas son más elevadas para las personas con demencia que para la población general, y son mayores para los varones. Se observa una tendencia al aumento de las tasas de mortalidad con la edad.

Tabla 8. Mortalidad cruda en personas con demencia, dividida por sexos

	DEMENCIA		NO DEMENCIA		TOTAL	
	Hombre	Mujer	Hombre	Mujer	Hombre	Mujer
Fallecidos	91	184	1251	1175	1342	1359
	(93,8%)	(88,0%)	(58,6%)	(41,6%)	(60,2%)	(44,8%)
Vivos	6	25	882	1648	888	1673
	(6,2%)	(12,0%)	(41,4%)	(58,4%)	(39,8%)	(55,2%)

Tabla 9. Tasas específicas de mortalidad por edad y sexo.

EDAD	Hombres						Mujeres					
	Sin demencia			Con demencia			Sin demencia			Con demencia		
	p-año	Def.	Tasa									
65-74	13.493	630	46,7	84	15	178,6	19.244	417	21,7	206	24	116,5
75-84	4.928	487	98,8	147	33	224,0	8.641	555	64,2	488	81	166,0
85+	821	134	163,2	132	43	325,8	1.546	203	131,3	312	79	253,2

Abreviaturas: p-año: personas-año. Def.: número total de defunciones. Tasa: tasa de muerte ajustada por 1000 personas-año.

2.3. Riesgo de muerte asociado a demencia y factores de riesgo

2.3.1. Riesgo de muerte asociado a demencia

En un análisis ajustado por edad, sexo, nivel educativo y comorbilidad, el riesgo de muerte para las personas que padecían una demencia estaba aumentado respecto a los que no la tenían, con un riesgo (HR) de 3,16 (IC 95%: 2,74-3,65). Cuando se analiza separadamente por sexos, la demencia incrementó el riesgo de muerte tanto en los hombres como en las mujeres, si bien el riesgo era mayor para las mujeres con demencia respecto a las que no la tenían (Tabla 10). Este mayor riesgo de muerte se mantenía en todos los grupos de edad, mostrando una tendencia descendente con la edad. Este dato refleja que el impacto de la demencia sobre la mortalidad es mayor en las mujeres y los grupos de edad más jóvenes, los grupos que tendrían una supervivencia más favorable si no desarrollaran una demencia. También la proporción de riesgo atribuible a la población (PAR%) era mayor para las mujeres. Si la PAR% de la demencia para toda la cohorte era del 11,3%, para los hombres era del 7,2% y para las mujeres del 13,7%. En este caso, la PAR% aumentaba con la edad, como consecuencia de la mayor prevalencia de la demencia en las personas más ancianas, llegando a alcanzar un valor del 29,5% para las mujeres de más de 85 años. Esto quiere decir que la demencia esta implicada en la muerte de casi un tercio de las mujeres de ese grupo de edad.

Tabla 10. Riesgo de muerte para los pacientes con demencia respecto al resto de participantes, según el sexo y ajustado por la edad, nivel educativo y comorbilidad

DEMENCIA	HR (IC 95%)	Valor <i>p</i>
Hombres	2,83 (2,21-3,63)	<0,001
Mujeres	3,24 (2,72-3,86)	<0,001
Ambos	3,16 (2,74-3,65)	<0,001

Tabla 11. Riesgo relativo y proporción de riesgo de muerte atribuible a la población (PAR%), divididos por edad y sexo.

<i>Edad</i>	HOMBRES			MUJERES		
	RR	Prev.	PAR%	RR	Prev.	PAR%
65-74	3,9 (2,3-6,9)	1,3%	3,6%	5,6 (3,6-8,7)	1,9%	8,0%
75-84	2,4 (1,6-3,6)	5,1%	6,7%	3,2 (2,5-4,1)	9,1%	16,7%
>85	2,4 (1,6-3,7)	23%	24,4%	2,6 (1,9-3,4)	26,1%	29,5%
Todas las edades	2,8 (2,2-3,6)	4,3%	7,2%	3,2 (2,7-3,8)	6,9%	13,7%

RR: riesgo relativo; Prev.: prevalencia. PAR% de la demencia para toda la cohorte 11,3%

2.3.2. Factores que condicionan el riesgo de muerte en personas con demencia

Se analizó el efecto que podrían tener en el riesgo de muerte de las personas con demencia los siguientes factores: edad, sexo, nivel educativo, comorbilidad y gravedad de la demencia (leve, moderada y grave). El riesgo de muerte se incrementaba con la edad, el sexo masculino y cada una de las comorbilidades que padecían. También se incrementaba a medida que aumentaba la gravedad de la demencia, desde un riesgo discreto en la demencia leve hasta un riesgo acusado para la demencia grave (tabla 12).

2.4. Tiempo de supervivencia

El tiempo medio de supervivencia para toda la cohorte, estimado con el método de Kaplan-Meier, fue de 9,78 años (IC 95%: 9,66-9,90), siendo diferente para los hombres (9,00 años [IC 95%: 8,81-9,20]) y para las mujeres (10,35 años [IC 95%: 10,20-10,50], $p < 0,001$). No se pudieron calcular en este caso las medianas de supervivencia por haber sobrevivido más del 50% de la cohorte.

La tabla 13 recoge las diferencias en la supervivencia entre los participantes con y sin demencia. La media de supervivencia fue considerablemente menor en el caso de la demencia, tanto para los hombres como para las mujeres, aunque éstas tenían una supervivencia ligeramente mayor.

Tabla 12 . Riesgo de muerte asociado a distintas variables según el método de Cox, con la edad como variable dependiente del tiempo

Variables	HR (CI 95%)	Valor p
EDAD (AÑOS)		
- 65-74 ‡	1	
- 75-84	1,77 (1,57-1,99)	<0,001
- >85	2,67 (2,21-3,22)	<0,001
SEXO		
- Mujer ‡	1	
- Hombres	2,04 (1,88-2,21)	<0,001
EDUCACIÓN		
- Bachiller y sup. ‡	1	
- Primarios	0,97 (0,86-1,11)	ns
- Sabe leer y escribir	0,95 (0,84-1,09)	ns
- Analfabeto	0,97 (0,83-1,13)	ns
Demencia		
- No demencia ‡	1	
- Leve	2,23 (1,77-2,82)	<0,001
- Moderada	3,10 (2,47-3,89)	<0,001
- Grave	4,98 (3,85-6,44)	<0,001
Comorbilidad*	1,13 (1,10-1,15)	<0,001

HR: Hazard Ratio. IC: Intervalo de confianza. Ns: no significativo. ‡Este grupo sirve como categoría de referencia.*HR para cada una de las 13 enfermedades (efecto aditivo).

Tabla 13. Supervivencia comparada entre participantes con y sin demencia, desglosada por sexos

	Supervivencia en años, (media, IC)	
	No demencia	Demencia
Global	10,11 (9,99-10,23)	4,51 (4,07-4,95)
Hombres	9,24 (9,05-9,43)	3,74 (3,07-4,42)
Mujeres	10,76 (10,61-10,91)	4,86 (4,30-5,41)

Log Rank (Mantel-Cox) = 642,57 , $p < 0,001$

La supervivencia era menor para todos los grados de demencia, y disminuía de manera acusada a mayor gravedad, desde una mediana de 4,99 (3,87-6,11) para la demencia leve hasta 2,25 (1,75-2,75) para la grave (tabla 14). La figura 3 muestra las diferentes curvas de supervivencia para cada grado de demencia.

El efecto de la etiología de la demencia en la supervivencia se resume en la tabla 15. Todas las causas de demencia con un número suficiente de casos para el análisis se asociaban con una menor supervivencia. La supervivencia era ligeramente menor en la enfermedad de Alzheimer respecto a la demencia vascular y el resto de causas agrupadas, pero no existían diferencias estadísticamente significativas (figura 4).

Tabla 14. Supervivencia media en años según la gravedad de la demencia

Gravedad de la demencia	Supervivencia en años (mediana, IC)	Supervivencia en años (media, IC)
No demencia	Mayor de 13 años	10,11 (9,99-10,23)
Leve	4,99 (3,87-6,11)	5,77 (5,00-6,55)
Moderada	3,86 (3,26-4,46)	4,82 (4,06-5,59)
Grave	2,25 (1,75-2,75)	3,48 (2,72-4,25)

Log Rank (Mantel-Cox) = 576,08 $p < 0,001$

Tabla 15. Supervivencia media en años según la causa de la demencia

Gravedad de la demencia	Supervivencia en años (mediana, IC)	Supervivencia en años (media, IC)
Enfermedad de Alzheimer	3,46 (2,93-3,99)	4,36 (3,85-4,88)
Demencia vascular	3,92 (2,47-5,37)	5,09 (3,80-6,39)
Resto de causas	4,62 (3,40-5,84)	5,06 (3,87-6,25)

Log Rank (Mantel-Cox) = 1,66 , $p = 0,44$

FIGURA 3. CURVAS DE KAPLAN-MEIER QUE COMPARAN EL TIEMPO DE SUPERVIVENCIA EN FUNCIÓN DEL GRADO DE DEMENCIA

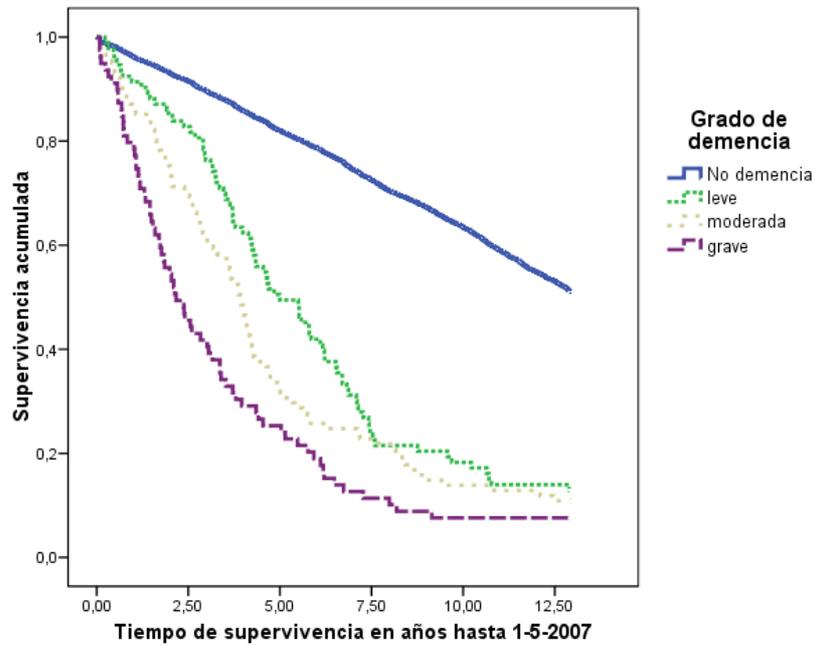
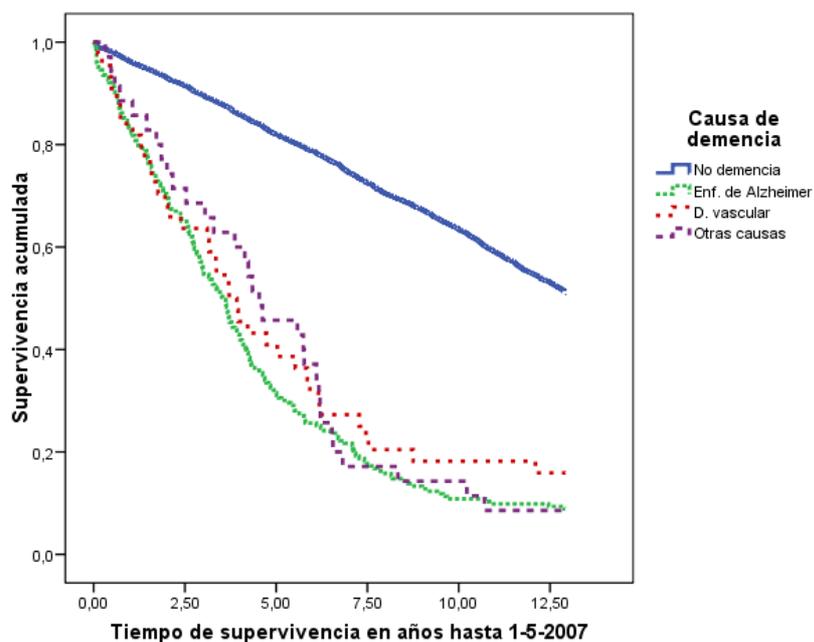


FIGURA 4. CURVAS DE KAPLAN-MEIER QUE COMPARAN EL TIEMPO DE SUPERVIVENCIA EN FUNCIÓN DE LA CAUSA DE DEMENCIA



2.5. Causas de muerte

Se pudo obtener el diagnóstico de la causa fundamental de muerte en todos los participantes fallecidos. En los participantes con demencia, dicho diagnóstico figuraba sólo en el 20% de los casos. Las causas de muerte diferían sobre todo en el caso de las enfermedades cerebrovasculares, aproximadamente dos veces más frecuentes en el caso de la demencia, y del cáncer, que era casi cinco veces más frecuente en las personas sin demencia (tabla 16). El resto de causas de muerte tenían una distribución similar. Al comparar entre la enfermedad de Alzheimer y la demencia vascular (tabla 17), la demencia aparecía reflejada con mayor frecuencia en la enfermedad de Alzheimer, y los ictus representaban un tercio de las muertes en la demencia vascular.

Tabla 16. Causas de muerte en personas con y sin demencia

Causa de muerte	Demencia n (%)	No demencia n (%)	Valor p
Demencia	55 (20,0%)	126 (5,2%)	<0,001
Ictus	41 (14,9%)	188 (7,7%)	<0,001
Enf. cardiocirculatorias	83 (30,2%)	674 (27,8%)	ns
Enf. respiratorias	38 (13,8%)	349 (14,4%)	ns
Cáncer	16 (5,8%)	643 (26,6%)	<0,001
Otras	42 (15,3%)	446 (18,4%)	ns
Total	275 (100%)	2.426 (100%)	

ns: no significativo.

Tabla 17. Causas de muerte en enfermedad de Alzheimer y demencia vascular

Causa de muerte	Enfermedad de Alzheimer n (%)	Demencia Vascular n (%)	Valor <i>p</i>
Demencia	46 (24,9%)	5 (13,5%)	ns
Ictus	20 (10,8%)	12 (32,4%)	<0,001
Enf. cardiocirculatorias	59 (31,9%)	13 (35,1%)	ns
Enf. respiratorias	25 (13,5%)	1 (2,7%)	ns
Cáncer	10 (5,4%)	2 (5,4%)	ns
Otras	25 (13,5%)	4 (10,8%)	ns
Total	185 (100%)	37 (100%)	

Ns: no significativo.

V. DISCUSIÓN

1. RESUMEN DE RESULTADOS

1.1. Representatividad de la cohorte NEDICES

En el estudio NEDICES se consiguió el cribado de una elevada proporción de la población elegible (5.278 de 5.914), con una mengua (attrition) del 10,8%, semejante a la de otros estudios europeos (*Rocca et al*, 1990; *Dartigues et al*, 1991; *Ott et al*, 1995). Las tasas de respuesta al cribado directo (4.503 / 5.278; 85,3%) y a la fase de diagnóstico clínico (1.343 / 1.566; 86,4%) también fueron adecuadas y similares al resto de estudios, tanto europeos (*Dartigues et al*, 1991; *Ott et al*, 1995) como españoles (*Lopez-Pousa et al*, 2004; *del Barrio et al*, 2005). Cuando se revisaron los diagnósticos a los 3 años de seguimiento, el grado de consistencia fue muy alto, cercano al 100% en el caso de las demencias moderadas y graves, y con un porcentaje global de errores diagnósticos bajo, menor del 5%, una cifra similar a la de otros estudios poblacionales (*Copeland et al*, 1992; *Schofield et al*, 1995).

Las estimaciones de prevalencia por edad y sexo son semejantes a las de la mayoría de los estudios europeos y norteamericanos (*Lobo et al*, 2000). La prevalencia específica por edad sigue de forma aproximada el paradigma de Jorm, con las tasas de prevalencia doblándose cada 5 años (*Jorm et al*, 1987), y tiene una distribución similar en las tres áreas geográficas (*Bermejo-Pareja et al*, 2009).

En cuanto a los tipos de demencia, su diagnóstico también fue bastante estable, y similar al de la mayoría de los estudios realizados en nuestro país (*del Barrio et al*, 2005), con la enfermedad de Alzheimer como principal causa, seguida de la demencia

vascular.

El tiempo de seguimiento de 13 años para el análisis de la mortalidad es uno de los más prolongados de la literatura, adecuado para el estudio de una enfermedad crónica como la demencia. La obtención de los datos de mortalidad a través del Instituto Nacional de Estadística es muy fiable, y apenas existe pérdida de información, ya que sólo en 16 participantes se desconocía la fecha exacta de fallecimiento (16/5278= 0,003%). Con sus limitaciones, la revisión de los certificados de defunción es una de las mejores maneras de conocer las causas de muerte en los estudios poblacionales.

1.2. Principales resultados

1.2.1. Riesgo de muerte asociado a demencia

La mortalidad cruda mostró un marcado aumento del número de defunciones entre las personas con demencia. Las tasas ajustadas de mortalidad eran también mayores en este grupo y, al igual que sucede en la población general, reflejaban un aumento con la edad y en el sexo masculino. Comparando con las tasas de la población general, el efecto de la demencia sobre la mortalidad era más acusado en el grupo de menor edad, que tenía tasas específicas 4-5 veces mayores que la población comparable por edad y sexo. De todas las enfermedades analizadas, la demencia fue la que se asoció con tasas ajustadas de mortalidad más elevadas, superando a causas de muerte tan importantes como el cáncer o las enfermedades cardiovasculares.

En el análisis ajustado de la mortalidad según el modelo de riesgos

proporcionales de Cox, las personas con demencia tenían un riesgo de muerte a 13 años que triplicaba el de la población general (HR=3,16; IC 95%: 2,74-3,65). Analizando los riesgos de muerte por edad y sexo, el principal efecto sobre la mortalidad se observaba en las mujeres y disminuía con la edad, alcanzando su valor máximo en las mujeres más jóvenes, de 65 a 74 años (HR=5,6; CI: 3,6-8,7). Éste es precisamente el grupo de edad con supervivencia más favorable de toda la cohorte. Por tanto, el efecto de la demencia sobre la mortalidad y esperanza de vida es mayor cuando aparece en personas con mejor estado de salud. A edades más avanzadas, los principales factores de riesgo de muerte en la población general como la edad, el sexo masculino y la comorbilidad diluyen dicho efecto.

Utilizando una medida del impacto global de la demencia en la mortalidad de la población, como es la proporción de riesgo atribuible (PAR%) o fracción etiológica, que es mayor cuanto mayores sean la prevalencia y el riesgo relativo, el porcentaje de muerte atribuible a la demencia en la población fue del 11,3%. A pesar del mayor riesgo relativo en los grupos de menor edad, el marcado aumento de la prevalencia con el envejecimiento hace que la PAR% aumente con la edad, y sea máxima en las mujeres mayores de 85 años, donde explicaría el 29,5% de los fallecimientos. La PAR% fue mayor en el sexo femenino para todos los grupos de edad, consecuencia lógica de la mayor prevalencia y riesgo relativo en las mujeres.

1.2.2. Factores que aumentan el riesgo de muerte en personas con demencia

Los factores que acortan la supervivencia en las personas con demencia en nuestro estudio son el sexo masculino, la edad, la comorbilidad y el grado de demencia. No se encontró una asociación con el nivel educativo. Por tanto, a pesar del mayor impacto de la demencia sobre la supervivencia en las mujeres y personas más jóvenes, una vez que aparece los factores que influyen en la supervivencia son, salvo la gravedad de la demencia, semejantes a los de la población general.

1.2.3. Supervivencia en personas con demencia

La supervivencia media en los participantes con demencia fue de 4,5 años (IC. 4,1-5,0), algo más de 5 años menor que la de la población sin demencia, y fue menor para los hombres que para las mujeres. La gravedad de la demencia disminuía de manera marcada la supervivencia. La causa de la demencia no se asoció a diferencias significativas.

1.2.4. Causas de muerte

Los principales datos obtenidos en el análisis de las principales causas de muerte en las personas con demencia respecto a la población general son: 1) no es frecuente que la demencia figure como causa fundamental de muerte en los certificados de defunción, incluso en las personas con demencia diagnosticada; 2) la frecuencia de muerte por cáncer es cinco veces mayor en la población sin demencia; 3) el ictus es una causa frecuente de fallecimiento en las personas con demencia, especialmente en la

demencia vascular, pero también es más frecuente en la EA.

2. LIMITACIONES Y FORTALEZAS DEL ESTUDIO

La principal limitación del estudio es haber utilizado casos prevalentes en lugar de incidentes, lo que puede producir sesgos relevantes en la estimación de la supervivencia, al no disponer de un dato fiable acerca del inicio de la enfermedad, que en el caso de la demencia suele ser insidioso y difícil de determinar. La utilización de casos prevalentes suele infraestimar la supervivencia, por incluir a personas con demencia avanzada, pero también la puede sobreestimar, por no incluir a las personas que fallecen poco después de desarrollar la enfermedad (sesgo del superviviente, o “*length bias*” en la literatura anglosajona) (Wolfson et al, 2001). En nuestro caso, hemos decidido estudiar la mortalidad desde la fecha de diagnóstico (inclusión en el estudio), por tres razones: 1) cualquier aproximación estadística a la edad de inicio sólo proporciona una estimación del inicio real; 2) incluso las primeras manifestaciones clínicas de la enfermedad no tienen correlación con el inicio neuropatológico; 3) el cálculo de la mortalidad desde el diagnóstico es más relevante en la práctica clínica (pronóstico individual) y en la planificación sanitaria.

Otra limitación es que el diagnóstico de demencia es clínico, sin confirmación neuropatológica. Esta es una carencia que comparten casi todos los estudios comunitarios.

Las fortalezas de nuestro estudio incluyen su diseño poblacional y longitudinal,

tiempo de seguimiento prolongado, número suficiente de casos de demencia y diagnóstico realizado por neurólogos, con baja tasa de falsos positivos y negativos. Además, dispone de los datos de mortalidad y causa de muerte de casi todos los sujetos de la cohorte.

3. RESULTADOS EN EL CONTEXTO DE LA LITERATURA

La literatura acerca de la influencia de la demencia en la mortalidad es tan numerosa como heterogénea (*Jagger et al, 2000; Dewey y Saz, 2001*). El tipo de estudio epidemiológico más adecuado para realizar un estudio de mortalidad debe reunir ciertas características. Debe ser un estudio prospectivo, basado a ser posible en el seguimiento de casos incidentes, diagnosticados con criterios clínicos estrictos por personal especializado, que reúna un número elevado de casos y que se recluten en un diseño poblacional. Además, en el caso de las enfermedades crónicas, como la mayoría de las demencias, el seguimiento debe ser prolongado, recomendable de más de 10 años, y la supervivencia y riesgo de muerte del grupo de los enfermos estudiados debe compararse con una población control lo más similar y amplia posible (*Posada, 2010*). De los más de 100 estudios dedicados a estudiar la mortalidad en la demencia, no muchos cumplen estos requisitos: hay estudios prospectivos y retrospectivos, de casos incidentes, prevalentes o mixtos, poblacionales o series clínicas, con seguimientos que van de 1 a 25 años, con poblaciones control obtenidas aleatoriamente en el mejor de los casos, o comparados con datos de mortalidad de la población general, que pueden ser diferentes a los de la población en el área de estudio. La mayoría de trabajos se centran en el

impacto de la demencia en los ancianos, pero las edades límite varían, desde estudios que incluyen todas las edades hasta aquellos que se centran sólo en mayores de 85 años (*Aevarsson et al, 1998*). Los criterios diagnósticos también son variables, y en algún caso ni siquiera están validados. Los métodos estadísticos utilizados también son diferentes, especialmente en los trabajos publicados antes de la década de los 90, que en ocasiones sólo presentan datos crudos de mortalidad. Todas estas diferencias metodológicas hacen que los índices de mortalidad sean muy variables y de diferente fiabilidad. Por ejemplo, aunque la disminución de la supervivencia en la demencia es un hallazgo casi unánime, los tiempos de supervivencia oscilan entre los 3,3 (*Wolfson et al, 2001*) y los 9,9 años (*Seltzer y Sherwin, 1983*).

Para el análisis comparativo con el resto de estudios de la literatura que hemos realizado se han considerado como imprescindibles dos criterios: 1) que los datos de mortalidad sean completos y proporcionen la supervivencia y/o el riesgo relativo de muerte; 2) que el estudio sea poblacional, ya sea toda la población de un área geográfica concreta o una muestra representativa seleccionada al azar. Los trabajos realizados con series de casos tienen un sesgo de selección demasiado importante, ya que excluyen los casos más leves, que no buscan asistencia médica o incluso no están diagnosticados, y también los más graves, que tienden a no participar por la dificultad de desplazamiento, dependencia de terceras personas o institucionalización. Otro sesgo es que las clases con peor nivel socioeconómico tienden a estar peor representadas en las series hospitalarias, por disponer de menor información médica. En conjunto, los datos sobre mortalidad que ofrecen tienen escasa validez externa (*Waring et al, 2005*).

Finalmente, se han incluido aquellos estudios comunitarios realizados con una población mayor de 60 años, estableciendo ese límite arbitrario al considerar que incluye a todas las personas mayores de 65 años, y ser un límite adecuado para considerar a una persona anciana o “mayor”, de acuerdo con las poblaciones estándar de la Organización Mundial de la Salud (López *et al*, 2006). Con este criterio, se han excluido algunos estudios poblacionales, ya fuera porque incluían todas las edades (Mölsä *et al*, 1986), o establecían límites por debajo de los 60 años (Markush *et al*, 1977; Diesfeldt *et al*, 1986; Bruce y Leaf, 1989). Tampoco se incluyen algunos estudios que usaron una muestra comunitaria con un grupo de dementes en su interior, pero sin compararlos (Geerlings *et al*, 1997), o que incluyeron voluntarios (Jarvik *et al*, 1980; Sayetta, 1986). Algún estudio, como el realizado en nuestro medio por Saz *et al*. (1999), no dispone de la fecha de muerte de los participantes, por lo que sólo puede hacer un análisis incompleto de la mortalidad y proporciona *odds ratio*.

3.1. Riesgo de muerte en personas con demencia

Todos los estudios comunitarios, sin excepción, han comunicado un incremento de la mortalidad en personas con demencia respecto a las que no la tienen, con riesgos relativos que oscilan entre 1,4 y 3,7 (tabla 18). No está bien establecido si este aumento de mortalidad se debe a la demencia en sí o la predisposición a otros problemas médicos como caídas, inmovilización o infecciones respiratorias.

En los escasos estudios que proporcionan riesgos relativos de muerte por grupos de edad y sexo (Agüero-Torres *et al*, 1999; Knopman *et al*, 2003; Tschanz *et al*, 2004;

Llinás-Regla et al, 2008), la mortalidad cruda de las personas con demencia es mayor y la supervivencia menor para los varones y las personas más ancianas. Sin embargo, el mayor impacto de la demencia en la mortalidad, medido por el riesgo relativo, se da en las mujeres y personas que desarrollan demencia a edades más jóvenes. Este hallazgo se confirma en la cohorte NEDICES, con un claro decremento del riesgo relativo para los grupos más ancianos. Como ya se comentó en un apartado anterior, estos datos sugieren que el impacto de la demencia en la mortalidad es mayor cuando aparece en grupos de población con mejor esperanza de vida.

Un método práctico e intuitivo para estimar la relevancia de una enfermedad en la mortalidad de una población es la fracción etiológica o proporción de riesgo atribuible (PAR%), que estima el porcentaje de muertes atribuibles a una enfermedad en una determinada población. Su valor numérico depende de la prevalencia y del riesgo relativo de muerte asociado. Son pocos los trabajos que proporcionan este dato (*Katzmann et al, 1994; Aearsson et al, 1998; Agüero-Torres et al, 1999; Tschanz et al, 2004; Ganguli et al, 2005; Llinás-Regla et al, 2008*). En la cohorte NEDICES el 11,3% de las muertes pueden atribuirse a la demencia, alcanzando un máximo del 29,5% para las mujeres mayores de 85 años, cifras similares a las que proporcionan otros estudios con edad de participantes parecida, que van del 8-15% para toda la población anciana (*Agüero-Torres et al, 1999; Ganguli, 200; Llinás-Regla et al, 2008*) al 49,7% para las mujeres de más de 85 años (*Aearsson et al, 1998*).

Tabla 18. Estudios comunitarios sobre mortalidad por demencia que proporcionan riesgos relativos

<i>Estudio</i>	Pais	N	Edad	Tipo de pacientes	Seguimiento (años)	RR (IC 95%)
Casos prevalentes						
Evans <i>et al</i> , 1991	USA	467	65+	EA	4,9	1,4 (1,1-2,0)
Li <i>et al</i> , 1991	China	1090	60+	Demencia	3	2,9
Heeren <i>et al</i> , 1992	Holanda	1259	85+	Demencia	4	1,9 (1,7-2,2)
Katzmann, <i>et al</i> , 1994	China	3531	65+	EA/DV/OD	5	EA: 2,8 (3,1-3,6) DV: 3,5 (2,4-5,1)
Jagger <i>et al.</i> , 1995	Inglaterra	377	75+	EA	5	1,5 (1,1-2,2)
Baldereschi <i>et al</i> , 1999	Italia	4521	65+	Demencia	2	3,6 (2,5-5,1)
Perkins <i>et al</i> , 2002	Nigeria /USA	4699	65+	Demencia	5	Nigeria: 2,8 (1,1-7,3) USA: 2,0 (1,0-4,0)
Noale <i>et al</i> , 2003	Italia	4103	65+	Demencia	4	3,7 (3,0-4,6)
Tschanz <i>et al</i> , 2004	USA	4683	65+	Demencia	5	3,0 (2,5-3,5)
NEDICES, 2010	España	5278	65+	Demencia	13	3,2 (2,7-3,7)
Casos incidentes						
Aronson <i>et al.</i> , 1991	USA	488	75+	Demencia	8	3,0 (2,1-3,1)
Bowen <i>et al.</i> , 1996	USA	327	60+	EA	3,3	SMR: 2,1
Agüero-Torres <i>et al.</i> , 1999	Suecia	1474	75+	Demencia	5	2,2 (1,7-2,8)
Helmer <i>et al.</i> , 2001	Francia	3675	65+	Demencia	8	1,8 (1,5-2,2)
Knopman <i>et al.</i> , 2003	USA	958	60+	Demencia	14	1,8 (1,6-2,1)
Fitzpatrick <i>et al.</i> , 2005	USA	3602	65+	Demencia	6,5	2,8 (2,3-3,4)
Guehne <i>et al</i> , 2006	Alemania	1378	75+	Demencia	4,5	2,4 (1,6-3,6)
Llinàs-Regla <i>et al.</i> , 2008	España	1153	75+	Demencia	6	1,8 (1,1-3,0)
Prevalentes e incidentes						
Ganguli <i>et al.</i> , 2005	USA	1670	65+	EA	15	1,4 (1,2-1,8)

Abreviaturas: N: número de participantes; RR: riesgo relativo. IC: Intervalo de confianza; EA: enfermedad de Alzheimer; DV: demencia vascular; SMR: Standardized mortality ratio.

3.2. Factores que modifican la mortalidad en personas con demencia

En los distintos estudios, se han analizado numerosas variables que pueden

modificar la mortalidad de las personas con demencia. Los principales factores que pueden alterar el riesgo de muerte son los siguientes:

- Sexo: Las mujeres con demencia tienen una mayor supervivencia en la mayoría de los estudios publicados (*van Dijk, 1991; Heeren et al, 1992; Katzman, 1994 Jagger et al, 1995; Stern et al, 1995, 1997a; Heyman et al, 1996; Agüero-Torres et al, 1999; Baldereschi et al, 1999; Ganguli et al, 2005; Guehne et al, 2006; Llinás-Regla et al, 2008; Xie et al, 2008*), aunque dos estudios realizados en la enfermedad de Alzheimer no encontraron esta asociación (*Brookmeyer et al, 2002; Helzner et al, 2008*). Esta mayor supervivencia en las mujeres puede reflejar la mayor longevidad de la mujer en la población, y el diferente reparto de factores de riesgo entre ambos sexos.
- Edad. El papel de la edad como uno de los principales factores relacionados con la mortalidad se cumple en el caso de la demencia. Casi todos los estudios han mostrado que, a mayor edad, mayores son las tasas de mortalidad y menor la supervivencia de las personas con demencia (*Hier et al, 1989; van Dijk, 1991; Bonaiuto et al, 1995; Heyman, 1996; Agüero-Torres et al, 1999; Baldereschi et al, 1999; Ganguli et al, 2005; Guehne et al, 2006; Llinás Regla et al, 2008; Xie et al, 2008*).
- Nivel educativo. En nuestro estudio, ningún nivel educativo se asoció con mayor mortalidad en los pacientes con demencia. Los resultados de la literatura son contradictorios. La mayoría de los trabajos tampoco encuentran una asociación (*Geerlings et al, 1997; Wolfson et al, 2001; Helmer et al, 2001; Tschanz et al,*

2004; Guehne et al, 2006; Xie et al, 2008; Llinás-Regla et al, 2008), mientras que otros sí lo hacen, pero con un sentido de la asociación variable. Por ejemplo, se ha descrito que el riesgo de muerte en la enfermedad de Alzheimer podría ser mayor para las personas con mayor nivel educativo (Jagger et al, 1995; Stern et al, 1995; Qiu et al, 2001; Freels et al, 2002), mientras que otros trabajos comunican lo contrario, una menor supervivencia en las personas con menos años de escolarización (Hier et al, 1989; Agüero-Torres et al, 1998a). Para explicar el sorprendente aumento de la mortalidad en las personas con enfermedad de Alzheimer y mayor nivel educativo, se ha propuesto que la teoría de la “reserva cognitiva” (Stern et al, 1994a), que plantea que la capacidad cognitiva previa podría proporcionar una reserva frente a las primeras fases de la enfermedad, que sólo se manifestaría clínicamente cuando el grado de afectación es mayor, y por tanto la progresión desde ese momento es más rápida (Stern, 1995). De esta manera, el nivel educativo previo modificaría la expresión clínica, pero no el curso patológico de la enfermedad, lo que se vería apoyado por estudios de autopsia (del Ser et al, 1999).

- Comorbilidad. Aunque resulta sorprendente, pocos estudios han contemplado el papel de la comorbilidad como factor de riesgo de mortalidad de las personas con demencia. Los resultados no han sido unánimes, aunque la mayoría de los trabajos que la analizan encuentran un aumento de la mortalidad en las personas con mayor número de patologías (Agüero-Torres, 1998a; Helmer et al, 2001; Guehne et al, 2006; Llinás-Regla et al, 2008). En nuestro estudio, la comorbilidad se comporta como un importante factor de riesgo, con un efecto

aditivo de 1,13 por cada enfermedad del índice calculado. Por ejemplo, a la media de 3 comorbilidades de los participantes con demencia le correspondería un riesgo relativo de 3,39. Los dos estudios que no encontraron la asociación entre comorbilidad y demencia eran series hospitalarias (*Walsh et al, 1990; Bianchetti et al, 1995*), lo cual puede reflejar que las personas con demencia y varias comorbilidades pueden no estar bien representadas en este tipo de estudios, y sesgar los resultados.

- Gravedad de la demencia. Nuestro estudio muestra un claro aumento del riesgo de muerte y disminución de la supervivencia en relación con el grado de demencia. Esta asociación aparece en gran parte de los estudios (*Walsh, 1990; Evans et al, 1991; Brodaty et al, 1993; Jagger et al, 1995; Agüero-Torres et al, 1999; Baldereschi et al, 1999; Perkins et al, 2002; Larson et al, 2004; Tschanz et al, 2004; Llinás-Regla et al, 2008*), pero no en todos (*Heeren et al, 1992; Hebert et al, 1995*). Los estudios que han comunicado una asociación entre grado de demencia y mortalidad tenían períodos de seguimiento prolongados, de más de 5 años, mientras que en los que no la encontraron los periodos eran mucho más breves. Este hecho sugiere que los periodos prolongados de seguimiento son más sensibles para detectar la influencia en la mortalidad de una enfermedad crónica como la demencia. Además, es posible que las demencias tengan un curso clínico no lineal, con mayor declive y riesgo de muerte a medida que la enfermedad avanza.
- Otros factores que pueden influir en la supervivencia de las personas con

demencia o EA, no incluidos en nuestro estudio son:

- *ApoE4*. Los resultados de los estudios que han considerado el posible efecto de este gen en la mortalidad de las personas con EA han sido conflictivos. Algunos trabajos han mostrado un discreto incremento de la mortalidad en los portadores de al menos un alelo de ApoE4, sobre todo en los hombres (*dal Forno et al, 2002*). En cambio, otros grupos no han encontrado ninguna asociación (*Slooter et al, 1999; Koivisto et al, 2000; Juva et al, 2000*), e incluso se ha comunicado un incremento de la supervivencia en portadores (*van Duijn et al, 1995; Stern et al, 1997b*).
- *Incapacidad funcional*. De forma aislada, la discapacidad psíquica o física, independientemente de su causa, es un importante factor de riesgo de muerte en la población. En los estudios de mortalidad en demencia que la han incluido, la discapacidad ha demostrado ser un predictor de mortalidad en personas con demencia (*Martin, 1987; Tsuji et al, 1995; Heyman, 1996 Agüero-Torres et al, 1998a; Boersma et al, 1999; Freels et al, 2002; Ganguli et al, 2005; Xie et al, 2008*).
- Aunque los datos son menos consistentes por proceder de pocos estudios o de series clínicas, algunos trabajos han sugerido incrementos de la mortalidad en personas con demencia y:
 - Signos extrapiramidales (*Stern et al, 1994b; Larson et al, 2004*).
 - Trastorno de la marcha (*Larson et al, 2004*).

- Caídas (*Walsh, 1990; Larson et al, 2004*).
- Síntomas psicóticos (*Mölsä et al, 1986; Stern et al, 1997a*).
- Depresión (*Burns et al, 1991; Ganguli et al, 2005*).
- Afasia y otras alteraciones del lenguaje (*Bracco et al, 1994; Boersma et al, 1999*).
- Menor puntuación inicial en el MMSE (*Larson et al, 2004*).
- Mayor duración de los síntomas antes de la primera visita al médico (*Stern et al, 1997a*).
- Índice de masa corporal bajo (*Nielsen et al., 1991*).
- Caquexia (*Evans et al., 1991*).
- Hipotensión arterial en las personas con demencia vascular (*Freels et al, 2002*).
- Alcoholismo (*Jagger et al, 1995*).
- Consumo de un número elevado de fármacos (*Ganguli et al, 2005*).
- Institucionalización (*Baldereschi et al, 1999; Xie et al, 2008*).
- Estado civil, con mayor riesgo para los viudos detectado en un estudio (*Xie et al, 2008*), pero no en otros (*Mölsä et al, 1995; Schäufole et al, 1999*).

- Raza blanca, respecto a población hispana (*Helzner et al., 2008*).
- Mayor morbilidad psicológica de los cuidadores (*Brodsky, 1993*).
- Toma de neurolépticos, tanto típicos como atípicos, asociación descrita en los últimos años y que ha generado un considerable debate (*Schneider et al, 2005; Wang et al, 2005*).

3.3. Supervivencia en personas con demencia

La demencia acorta la supervivencia en todos los estudios publicados hasta la fecha. Inicialmente, la mayoría de ellos eran series hospitalarias y no han sido incluidos en el análisis comparativo (*Barclay et al, 1985; Diesfeldt et al, 1986; Hier et al, 1989; Magnuson, 1989; Walsh et al, 1990; Boniauto et al, 1995; Stern et al, 1997a*). En los estudios comunitarios (tabla 22), no es fácil comparar la supervivencia de las personas con demencia por diversas razones, ya sea por tener los participantes una edad variable, utilizar casos prevalentes o incidentes, o proporcionar parámetros distintos (media o mediana). Por otra parte, algunos trabajos miden la supervivencia desde el inicio estimado de la enfermedad, y otros desde la fecha de evaluación. La primera opción proporciona mayor información sobre la historia natural de la enfermedad, aunque la segunda también aporta información predictiva, quizá más útil para pacientes, familiares, y médicos. En general, las cifras de supervivencia son menores en los estudios con:

- Participantes de mayor edad, como es el caso del trabajo de Aevansson *et al.* (1998), realizado con sujetos de más de 85 años, y que da medianas de supervivencia en torno a los dos años para los hombres y tres años para las mujeres.
- Casos prevalentes: Los tres estudios con datos de supervivencia en casos prevalentes encuentran una supervivencia similar, con una mediana en torno a 3,5 años (*Wolfson et al, 2001, Tschanz et al, 2004, NEDICES, 2010*). La inclusión de un mayor número de demencias graves puede explicar este hecho. No obstante, a pesar de esta similitud, el estudio de *Wolfson et al* (2001) hubiera mostrado una supervivencia mayor si no se hubiera realizado la corrección por el sesgo de supervivencia o “*length bias*”, que los otros dos estudios no realizan. En los trabajos realizados con casos incidentes la mediana de supervivencia oscila entre 3 y 5,2 años (tabla 19).

Tabla 19. Estudios poblacionales con datos de supervivencia en personas con demencia.

Estudio	Criterios diagnósticos	Edad	Tipo de pacientes	Seguimiento (años)	Supervivencia (mediana en años, IC)
Aevarsson <i>et al.</i> (1998)	DSM-III-R	85+	Incidentes	7	Hombres: 1,8 (1,5-3,3) Mujeres: 2,8 (2,5-3,5)
Agüero-Torres <i>et al.</i> (1999)	DSM-III-R	75+	Incidentes	5	3,0 (2,7-3,4)
Wolfson <i>et al.</i> (2001)	ICD-10 y DSM-III-R	65+	Prevalentes	5	3,3 (2,7-4,0) H: 3,2 (2,6-3,8) M: 3,7 (2,2-4,5)
Helmer <i>et al.</i> (2001)	DSM-III-R	65+	Incidentes	8	4,5
Knopman <i>et al.</i> 2003	DSM-IV	60+	Incidentes	14	5,2
Tschanz <i>et al.</i> (2004)	DSM-III-R	65+	Prevalentes	5	3,3 (3,0-3,7)
Guehne <i>et al.</i> , (2006)	DSM-IV	75+	Incidentes	4,5	3,1 (2,8-3,4)
Xie <i>et al.</i> (2008)	AGECAT	65+	Incidentes	14	4,5 (2,8-7,0) H: 4,1 (2,5-7,6) M: 4,6 (2,9-7,0)
Llinàs-Regla <i>et al.</i> (2008)	CAMDEX / DSM-III-R	70+	Incidentes	6	4,7 (4,4-5,0) Leve: 5,5 (5,2-5,8) Moderada: 4,7 (4,1-5,4) Grave: 3,2 (2,6-3,9)
Matsui <i>et al.</i> (2009)	DSM-III-R	65+	Incidentes	17	3,5
NEDICES (2010)	DSM-IV	65+	Prevalentes	13	3,4 (2,9-3,9) Leve: 5,0 (3,9-6,1) Moderada: 3,9 (3,3-4,5) Grave: 2,2 (1,7-2,8)

3.4. Supervivencia en función de la causa de la demencia

Algunos estudios (*Mölsä et al, 1995; Aevansson et al., 1998; Ostbye et al, 1999; Knopman, 2003; Fitzpatrick, 2005*) encuentran una supervivencia menor para las personas con demencia vascular respecto a la EA, con una diferencia en algún caso de cerca de tres años (*Fitzpatrick, 2005*) (Tablas 20 y 21). En cambio, al igual que sucede en nuestro trabajo, la mayoría de estudios con supervivencia comparada entre estos dos tipos de demencia no muestran diferencias relevantes (*Mölsä et al, 1986; Katzman, 1994; Agüero-Torres, 1999; Wolfson et al, 2001; Matsui et al, 2009*), y tampoco se detectan en el único estudio dedicado a los casos de origen presenil (40-65 años) (*Kay et al, 2000*). Varios motivos pueden estar relacionados con estas diferencias de supervivencia, como la diferente distribución por edad y sexo entre las poblaciones o la variedad de criterios utilizados, especialmente para el diagnóstico de demencia vascular, lo cual dificulta las comparaciones. No obstante, la diferencia entre los mecanismos y comorbilidades asociadas a ambos tipos de demencia podrían contribuir a explicar el mayor riesgo para la demencia vascular que encuentran ciertos estudios.

Algunos autores han comunicado un aumento de la supervivencia de los pacientes con enfermedad de Alzheimer en los últimos años (*Beard et al, 1994*), aunque esto pudiera deberse al mayor interés y conocimiento de la enfermedad por parte de los médicos, lo que llevaría a un diagnóstico más precoz. Sin embargo, una revisión de 33 estudios de la literatura realizada previamente (*van Dijk, 1991*) no encontró un hallazgo similar, y tampoco se observa dicha tendencia en estudios recientes.

Tabla 20. Estudios poblacionales con datos de supervivencia en personas con enfermedad de Alzheimer

Estudio	Criterios diagnósticos	Edad	Tipo de participantes	Seguimiento (años)	Supervivencia (mediana en años)
Aevarsson <i>et al.</i> , 1998	NINDS-ADRDA	85+	Incidentes	7	H: 1,8 (0,7-4,3) M: 4,5 (2,8-5,4)
Agüero-Torres <i>et al.</i> , 1999	DSM-III-R	75+	Incidentes	5	3,1 (2,8-3,5)*
Wolfson <i>et al.</i> , 2001	NINDS-ADRDA	65+	Prevalentes	5	3,1 (1,5-4,8)
Knopman <i>et al.</i> , 2003	DSM-IV	Sin límite	Incidentes	14	6,1
Larsson <i>et al.</i> , 2004	NINDS-ADRDA		Incidentes	No precisado	H: 4,2 M: 5,7
Fitzpatrick <i>et al.</i> , 2005	NINDS-ADRDA	65+	Incidentes	8	7,1 (6,7-7,5)
Ganguli <i>et al.</i> , 2005	NINDS-ADRDA	65+	Prevalentes e Incidentes	15	5,9 (3,7)*
Herlzner <i>et al.</i> , 2008	NINDS-ADRDA	65+	Incidentes	4,1	6,0 (5,0-7,1)
NEDICES, 2010	NINDS-ADRDA	65+	Prevalentes	13	3,5 (3,0-4,0)

* Media y desviación standard. . Abreviaturas: H: Hombres. M: mujeres

Tabla 21. Estudios poblacionales con datos de supervivencia en personas con Demencia vascular

Estudio	Criterios diagnósticos	Edad	Tipo de participantes	Seguimiento (años)	Supervivencia (mediana en años e IC)
Aearsson <i>et al.</i> (1998)	Erkinjuntti <i>et al.</i> (1988)	85+	Incidentes	7	H: 1,8 (0,8-2,8) M: 2,5 (2,1-2,8)
Agüero-Torres <i>et al.</i> (1999)	Clínico	75+	Incidentes	5	2,8 (2,2-3,4)*
Wolfson <i>et al.</i> (2001)	ICD-10	65+	Prevalentes	5	3,3 (2,3-4,3)
Knopman <i>et al.</i> , 2003	Clínica Mayo	60+	Incidentes	14	3,3
Fitzpatrick <i>et al.</i> (2005)	NINDS-ADRDA	65+	Incidentes	8	3,9 (3,5-4,2)
NEDICES, 2010	DSM-IV	65+	Prevalentes	13	3,9 (2,5-5,4)

* Media y desviación standard. . Abreviaturas: H: Hombres. M: mujeres

En cuanto a la mortalidad de otros subtipos de demencia, apenas se tienen datos procedentes de estudios poblacionales. En el único estudio que analiza la mortalidad de la demencia por cuerpos de Lewy (*Matsui et al, 2009*), la supervivencia es similar a la de la EA y la demencia vascular, aunque alguna serie clínica con confirmación neuropatológica había sugerido una menor supervivencia para la demencia con cuerpos de Lewy respecto a la EA (*Williams et al, 2006*). En el caso de la demencia frontotemporal no se ha realizado ningún estudio poblacional, sólo series clínicas que plantean una supervivencia en torno a los 7-10 años desde el comienzo de la enfermedad (*Garcin, 2009; Chiu et al, 2010*).

3.5. Causas de muerte

A pesar de que es bien conocido que la demencia incrementa la mortalidad, la referencia a las enfermedades que causan demencia en los certificados de defunción es escasa (*Beard et al, 1996*). Esta baja sensibilidad para el diagnóstico de demencia como causa de muerte contrasta con una alta especificidad (*Macera et al, 1992*), y se observa tanto en la enfermedad de Alzheimer como en la demencia vascular (*Dollear et al, 1992*). Por poner un ejemplo, en un estudio realizado en Estados Unidos, sólo en el 12% de las personas con enfermedad de Alzheimer ésta figuraba en los certificados de defunción (*Ganguli et al, 2005*), porcentaje semejante al que obtenemos en nuestro estudio. Es probable que este infradiagnóstico en los certificados de defunción tenga que ver con la percepción social, y en ocasiones médica, de que la demencia en el anciano no es una enfermedad, sino una consecuencia de la edad. Los escasos estudios de la literatura que revisan las causas de muerte en los casos de demencia de aparición presenil (40-65 años) vendrían a apoyar esta idea, ya que en este grupo de edad la demencia se menciona en los certificados de defunción con una mayor frecuencia (50-90%) (*Newens et al, 1991; Thomas et al, 1997; Kay et al, 2000*).

Puesto que la calidad, fiabilidad y utilidad de las estadísticas de mortalidad dependen de la exactitud en la certificación de la enfermedad o enfermedades que han producido el fallecimiento, esta baja comunicación de la demencia como enfermedad mortal en los certificados de defunción provoca una infraestimación en las estadísticas oficiales. Esto es un problema para la salud pública y las autoridades sanitarias, que

deben encargarse de priorizar recursos para aquellas enfermedades más importantes en la población.

En el aumento de la mortalidad de las personas con demencia influyen diversos factores:

- La mortalidad debida a la disminución de rendimiento cognitivo y los trastornos de conducta.
- La mortalidad secundaria a la discapacidad física que acompaña a las fases más avanzadas de la demencia, que ocasiona situaciones de riesgo de muerte como caídas, inmovilización o disfagia.
- La mortalidad secundaria al propio proceso patológico que ocasiona la demencia (p.ej., ictus en la demencia vascular).
- La mortalidad provocada por la frecuente comorbilidad.

Es difícil que este complejo proceso de interacciones esté bien reflejado en los certificados de defunción, rellenos a menudo en condiciones poco idóneas, o por médicos que no conocían bien al enfermo.

En cuanto al análisis sobre las causas de muerte, debemos distinguir dos tipos de estudios:

- Series de autopsia, que reflejan muy bien todos los factores inmediatos que contribuyeron a la muerte, pero tienen el sesgo de la selección de los pacientes. En este tipo de estudios, las patologías respiratorias, y en concreto la neumonía, son la principal causa de muerte (*Kammoun et al, 2000; Keene et al, 2001*),

llegando a suponer hasta el 57% de los casos. Le siguen en frecuencia las enfermedades cardiovasculares y el tromboembolismo pulmonar.

- Estudios comunitarios. Hasta el momento son escasos los estudios que han incluido las causas de muerte en el análisis de la mortalidad (*Mölsä et al, 1986; Aevansson et al, 1998; Tschanz et al, 2004; Fitzpatrick, 2005; Ganguli et al, 2005*). Basan su información en la causa fundamental de muerte reflejada en los certificados de defunción. Como hemos comentado, en función de la calidad con la que son rellenados, muchas de las causas que han podido contribuir a la muerte, como la propia demencia, pueden no ser reflejadas. La mayoría de los trabajos encuentran que las dos principales causas de muerte en personas con demencia son las enfermedades cardiovasculares, seguidas de las respiratorias. Además, algunos estudios muestran algunas diferencias en las causas de muerte para cada tipo de demencia, semejantes a las encontradas en nuestra cohorte. En la demencia vascular, una de las principales causas de muerte registrada son los ictus (*Fitzpatrick et al, 2005*), mientras que en la EA son las enfermedades cardíacas y respiratorias. No obstante, la frecuencia de muerte por ictus en la enfermedad de Alzheimer es algo mayor que en la población general, tanto en nuestro estudio (10,8% vs. 7,7%) como en la mayoría de las series de la literatura, lo que subraya la importancia de los factores de riesgo vascular en la EA (*Decarli, 2004*). Al igual que sucede en nuestro trabajo, el resto de estudios comunitarios también encuentran una disminución de la frecuencia de muerte por cáncer en las personas con demencia (tabla 25), especialmente en la enfermedad de Alzheimer. Esto podría explicarse por distintos motivos. Por un

lado, ambas enfermedades podrían tener un efecto competitivo sobre la supervivencia, haciendo menos probable que quien fallezca por una llegue a desarrollar la otra. Por otro lado, es posible que la mala situación funcional y edad avanzada de muchos enfermos con demencia limite los esfuerzos diagnósticos, de manera que se detecte un menor número de tumores. Por último, existe la posibilidad de que ambas enfermedades tengan un perfil de factores de riesgo diferentes. En todo caso, se trata de una asociación epidemiológica llamativa que requiere de más estudios.

Tabla 22. Porcentaje de muerte por cáncer es personas con demencia respecto a población general (estudios comunitarios)

Estudio	Porcentaje de muerte por cáncer	
	Demencia	Población general
Mölsä <i>et al</i> , 1986	2%	15%
Aevarsson <i>et al</i> , 1998	14%	21%
Tschanz <i>et al</i> , 2004	2%	14%
Ganguli <i>et al</i> , 2005	12%	26%
Fitzpatrick <i>et al</i> , 2005	13%	40%
NEDICES, 2010	6%	27%

3.6. Estudios sobre demencia y mortalidad realizados en nuestro medio

Hasta la fecha, se han publicado dos estudios de mortalidad por demencia realizados en España (*Saz et al, 1999; Llinás-Regla et al, 2008*). El primer análisis fue publicado por *Saz y cols.* en 1999. Estudiaron una población mayor de 65 años de Zaragoza, elegida al azar. El principal objetivo del estudio era determinar la prevalencia e incidencia de diversas enfermedades neuropsiquiátricas, con un diseño de diagnóstico en dos fases. El análisis de la mortalidad se hizo con información parcial, determinando sólo el estado vivo / muerto de los participantes en el estudio de seguimiento. No se obtuvieron ni la causa ni la fecha de fallecimiento, por lo que no se pudo realizar un análisis de la supervivencia. Sólo proporcionan los datos de una regresión logística, con una *Odds Ratio* (OR) de muerte por demencia de 3,7 (IC: 2,0-6,7). A pesar de ofrecer información parcial sobre la mortalidad asociada a demencia, el estudio es importante por ser el primero que se realizó en nuestro país.

Llinás-Regla y cols. (2008) realizaron un estudio de la mortalidad de una cohorte poblacional de personas con demencia, mayores de 75 años, en un área rural de Girona. Recogieron los casos incidentes, con una metodología de diagnóstico en dos fases semejante al estudio NEDICES, y un período medio de seguimiento de 6 años. El diagnóstico se realizó de manera retrospectiva en los casos que ya habían fallecido. No proporcionan las causas de muerte, pero el análisis de la mortalidad es completo. A pesar de las diferencias metodológicas, los principales resultados son semejantes a los obtenidos en nuestro estudio, especialmente en la supervivencia media de las personas

con demencia (tabla 19), y en la proporción de riesgo atribuible (PAR%), que fue del 11,8% en el estudio de Girona y del 11,3% en nuestra cohorte. El riesgo relativo de muerte es menor que el encontrado en el estudio NEDICES (1,8 por 2,9), lo que probablemente se deba a la inclusión de un mayor número de personas con demencia grave en nuestro estudio, que recoge casos prevalentes. Cuando se compara con la población sin demencia, también encuentran un mayor riesgo relativo de muerte en mujeres y en los grupos de edad más jóvenes. Así mismo, los factores que disminuyen la supervivencia en las personas con demencia son similares: edad, sexo masculino, mayor gravedad de la demencia y dos comorbilidades como el cáncer y las cardiopatías.

En conclusión, los datos que presentamos tienen una buena concordancia con la literatura en general, y en particular con el anterior estudio realizado en nuestro país. Ambos trabajos proporcionan información relevante sobre los rasgos clínicos y demográficos que pueden ayudar a identificar a las personas con demencia y mayor riesgo de muerte. Esta información puede ayudar tanto al clínico en tareas de tratamiento o prevención, como a los pacientes y familiares en la incertidumbre que tengan acerca de la evolución de la demencia.

VI. CONCLUSIONES

1. La demencia incrementa el riesgo de muerte en esta cohorte de ancianos. El riesgo relativo de muerte por demencia, tras 13 años de seguimiento, es el triple del de la población general (HR=3,16; IC: 2,74-3,65), y es algo mayor para las mujeres que para los varones.
2. La demencia es la enfermedad con mayores tasas ajustadas de mortalidad, por encima de causas de muerte bien conocidas como el cáncer o las cardiopatías.
3. La demencia es la causa atribuible del 11,3% de las muertes ocurridas en la cohorte.
4. Los factores de riesgo que aumentan la mortalidad de las personas con demencia en la cohorte son la edad, el sexo masculino, la comorbilidad y la gravedad de la demencia.
5. La supervivencia media de los casos prevalentes de demencia fue de 4,5 años, cinco años menos que la población sin demencia.
6. No existen diferencias estadísticamente significativas entre la supervivencia en la enfermedad de Alzheimer y en la demencia vascular.
7. A pesar del impacto de la demencia en la mortalidad, figura con poca frecuencia en los certificados de defunción.

8. Existen diferencias en las causas de muerte de las personas con demencia respecto a la población general. Destaca una llamativa baja frecuencia de muerte por cáncer, y una mayor frecuencia de muerte por ictus.

VII. ANEXOS

1. INSTRUMENTOS DE CRIBADO

1.1. MMSE-37

ORIENTACIÓN TEMPORAL	Fecha	Paciente	TOB	MMSE	
¿Qué día de la semana es hoy?				0 <input type="checkbox"/> Incorrecto 1 <input type="checkbox"/> correcto	
¿Qué día del mes es hoy?				0 <input type="checkbox"/> Incorrecto 1 <input type="checkbox"/> correcto	
¿En qué mes estamos?				0 <input type="checkbox"/> Incorrecto 1 <input type="checkbox"/> correcto	
¿En qué año estamos?				0 <input type="checkbox"/> Incorrecto 1 <input type="checkbox"/> correcto	
¿Qué hora es aproximadamente?					
¿En qué estación del año estamos?				0 <input type="checkbox"/> Incorrecto 1 <input type="checkbox"/> correcto	
TOTAL Orientación temporal 0-5					
ORIENTACIÓN ESPACIAL					
¿Cuál es su dirección?	Calle y número			0 <input type="checkbox"/> Incorrecto 1 <input type="checkbox"/> correcto	
¿En qué ciudad estamos?				0 <input type="checkbox"/> Incorrecto 1 <input type="checkbox"/> correcto	
¿En qué país estamos?				0 <input type="checkbox"/> Incorrecto 1 <input type="checkbox"/> correcto	
Dígame dos nombres de calles cercanas				0 <input type="checkbox"/> Incorrecto 1 <input type="checkbox"/> correcto	
¿En qué piso estamos?				0 <input type="checkbox"/> Incorrecto 1 <input type="checkbox"/> correcto	
TOTAL Orientación espacial 0-5					
MEMORIA (FIJACIÓN).					
<p>"Ahora le voy a nombrar tres objetos. Después de nombrarlos le ruego que me los repita. Recuérdelos bien porque le pediré que los nombre otra vez al cabo de unos minutos"</p> <p>(Nombre los 3 objetos empleando un segundo para cada uno de ellos: manzana, mesa, peseta. Puntúe 1 por cada respuesta correcta al primer intento y ponga el número de respuestas correctas en el total. Si en el primer intento hay algún error u omisión, repita todos los nombres hasta que el sujeto los aprenda (máximo 5 veces).</p>				Manzana	0 <input type="checkbox"/> Incorrecto 1 <input type="checkbox"/> Correcto
				Mesa	0 <input type="checkbox"/> Incorrecto 1 <input type="checkbox"/> Correcto
				Peseta	0 <input type="checkbox"/> Incorrecto 1 <input type="checkbox"/> Correcto
TOTAL Memoria (fijación) 0-3					
CALCULO					
"¿Puede usted restar 100 menos 7?... ¿Y 93 menos 7?... ¿Y 86 menos 7?... ¿Y 79 menos 7?... ¿Y 72 menos 7?"				93	0 <input type="checkbox"/> Incorrecto 1 <input type="checkbox"/> Correcto

	86	0 <input type="checkbox"/> Incorrecto 1 <input type="checkbox"/> Correcto
	79	0 <input type="checkbox"/> Incorrecto 1 <input type="checkbox"/> Correcto
	72	0 <input type="checkbox"/> Incorrecto 1 <input type="checkbox"/> Correcto
	65	0 <input type="checkbox"/> Incorrecto 1 <input type="checkbox"/> Correcto
TOTAL Calculo. 0-5		
NÚMEROS EN ORDEN INVERSO.		
<p>"Ahora voy a decirle un número (de 5 cifras) y quiero que me lo repita al revés. El número es 1-3-5-7-9".</p> <p>(Si fuera necesario, repítalo otra vez, pero no después que el sujeto haya empezado a repetirlo; anote 1 punto por cada dígito correcto) . Repita "1-3-5-7-9" al revés</p>	9	0 <input type="checkbox"/> Incorrecto 1 <input type="checkbox"/> Correcto
	7	0 <input type="checkbox"/> Incorrecto 1 <input type="checkbox"/> Correcto
	5	0 <input type="checkbox"/> Incorrecto 1 <input type="checkbox"/> Correcto
	3	0 <input type="checkbox"/> Incorrecto 1 <input type="checkbox"/> Correcto
	1	0 <input type="checkbox"/> Incorrecto 1 <input type="checkbox"/> Correcto
TOTAL Números en orden inverso 0-5		
MEMORIA (RETENCIÓN).		
<p>"Ahora dígame las 3 palabras que le pedí que recordara"</p>	Manzana	0 <input type="checkbox"/> Incorrecto 1 <input type="checkbox"/> Correcto
	Mesa	0 <input type="checkbox"/> Incorrecto 1 <input type="checkbox"/> Correcto
	Peseta	0 <input type="checkbox"/> Incorrecto 1 <input type="checkbox"/> Correcto
TOTAL Memoria retención 0-3		
DENOMINACIÓN.		
<p>"¿Qué es esto?"</p>	Reloj	0 <input type="checkbox"/> Incorrecto 1 <input type="checkbox"/> Correcto

	Lapicero	0 <input type="checkbox"/> Incorrecto 1 <input type="checkbox"/> Correcto
TOTAL Denominación 0-2		
REPETICIÓN.		
<i>"Me gustaría que Vd. repitiera la frase que le voy a decir: En un trigal había tres tigres"</i> (Permita solamente un intento)	0 <input type="checkbox"/> Incorrecto	1 <input type="checkbox"/> Correcto
TOTAL Repetición 0-1		
LECTURA EJECUCIÓN.		
<i>"Lea las palabras escritas en este papel y después haga lo que dice". (Muestre la hoja en la que esté escrito "cierre los ojos". Anote 1 si el sujeto los cierra)</i>	0 <input type="checkbox"/> Incorrecto	1 <input type="checkbox"/> Correcto
TOTAL Lectura Ejecución 0-1		
IMITACIÓN GESTUAL.		
<i>"Mire este dibujo y haga lo mismo" (Muestre el dibujo de un hombre levantando las manos. Puntúe 1 si el sujeto levanta las manos).</i>	0 <input type="checkbox"/> Incorrecto	1 <input type="checkbox"/> Correcto
TOTAL Imitación gestual 0-1		
EJECUCIÓN DE ÓRDENES.		
<i>"Le voy a dar a usted un papel. Tómelo con su mano derecha, dóblelo por la mitad con ambas manos y colóquelo sobre sus rodillas". (Lea la frase siguiente y después entregue al sujeto el papel. Anote 1 punto para cada orden correctamente realizada).</i>	0	<input type="checkbox"/>
	1	<input type="checkbox"/>
	2	<input type="checkbox"/>
	3	<input type="checkbox"/>
TOTAL Ejecución de ordenes 0-4		
ESCRITURA.		
<i>"Escriba una frase completa en este papel"</i> (la frase debe tener sujeto, verbo y tener sentido. No cuente las faltas de ortografía ni gramaticales a la hora de puntuar)	0 <input type="checkbox"/> Incorrecto	1 <input type="checkbox"/> Correcto
TOTAL escritura 0-1		
DIBUJO.		
<i>"Esto son dos dibujos. Por favor cópielos en este mismo papel".</i> (La respuesta es correcta si hay una intersección entre los dos pentágonos de modo que en su unión formen una figura de cuatro lados y si todos los ángulos en los pentágono han sido conservados. Los círculos deberán solaparse menos de la mitad)	Pentágonos	0 <input type="checkbox"/> Incorrecto 1 <input type="checkbox"/> Correcto
	Círculos	0 <input type="checkbox"/> Incorrecto 1 <input type="checkbox"/> Correcto
TOTAL Dibujos 0-2		
<u>TOTAL MMSE</u>		

1.2. Cuestionario de actividades instrumentales (FAQ) de Pfeffer.

ⓁIMPORTANTE: ESTE CUESTIONARIO DEBE SER RELLENADO POR UNA PERSONA ALLEGADA AL ENTREVISTADO QUE CONVIVA CON ÉL/ELLA (ESPOSO/A, HIJO/A, CUIDADOR, ETC), NO POR EL PROPIO ENCUESTADO.	
1. ¿Maneja/ administra su propio dinero?	<input type="checkbox"/> Normal; <input type="checkbox"/> Con dificultad pero se maneja solo/a. <input type="checkbox"/> Necesita ayuda (pero lo hace). <input type="checkbox"/> Dependiente (no puede realizarlo).
2. ¿Puede hacer solo/a la compra (alimentos, ropa, cosas de la casa)?	<input type="checkbox"/> Normal; <input type="checkbox"/> Con dificultad pero se maneja solo/a. <input type="checkbox"/> Necesita ayuda (pero lo hace). <input type="checkbox"/> Dependiente (no puede realizarlo).
3. ¿Puede prepararse solo/a el café o el té y luego apagar el fuego?	<input type="checkbox"/> Normal; <input type="checkbox"/> Con dificultad pero se maneja solo/a. <input type="checkbox"/> Necesita ayuda (pero lo hace). <input type="checkbox"/> Dependiente (no puede realizarlo).
4. ¿Puede hacerse solo la comida?	<input type="checkbox"/> Normal; <input type="checkbox"/> Con dificultad pero se maneja solo/a. <input type="checkbox"/> Necesita ayuda (pero lo hace). <input type="checkbox"/> Dependiente (no puede realizarlo).
5. ¿Está al corriente de las noticias de su vecindario, de su comunidad?	<input type="checkbox"/> Normal; <input type="checkbox"/> Con dificultad pero se maneja solo/a. <input type="checkbox"/> Necesita ayuda (pero lo hace). <input type="checkbox"/> Dependiente (no puede realizarlo).

<p>6. ¿Puede prestar atención y entender y discutir las noticias de la radio y programas de TV, libros, revistas?</p>	<p><input type="checkbox"/> Normal;</p> <p><input type="checkbox"/> Con dificultad pero se maneja solo/a.</p> <p><input type="checkbox"/> Necesita ayuda (pero lo hace).</p> <p><input type="checkbox"/> Dependiente (no puede realizarlo).</p>
<p>7. ¿Recuerda si queda con alguien, las fiestas familiares (cumpleaños, aniversarios), los días festivos?</p>	<p><input type="checkbox"/> Normal;</p> <p><input type="checkbox"/> Con dificultad pero se maneja solo/a.</p> <p><input type="checkbox"/> Necesita ayuda (pero lo hace).</p> <p><input type="checkbox"/> Dependiente (no puede realizarlo).</p>
<p>8. ¿Es capaz de manejar su propia medicación?</p>	<p><input type="checkbox"/> Normal;</p> <p><input type="checkbox"/> Con dificultad pero se maneja solo/a.</p> <p><input type="checkbox"/> Necesita ayuda (pero lo hace).</p> <p><input type="checkbox"/> Dependiente (no puede realizarlo).</p>
<p>9. ¿Es capaz de viajar solo/a fuera de su barrio y volver a casa?</p>	<p><input type="checkbox"/> Normal;</p> <p><input type="checkbox"/> Con dificultad pero se maneja solo/a.</p> <p><input type="checkbox"/> Necesita ayuda (pero lo hace).</p> <p><input type="checkbox"/> Dependiente (no puede realizarlo).</p>
<p>10. ¿Saluda apropiadamente a las amistades?</p>	<p><input type="checkbox"/> Normal;</p> <p><input type="checkbox"/> Con dificultad pero se maneja solo/a.</p> <p><input type="checkbox"/> Necesita ayuda (pero lo hace).</p> <p><input type="checkbox"/> Dependiente (no puede realizarlo).</p>
<p>11. ¿Puede salir a la calle solo/a sin peligro?</p>	<p><input type="checkbox"/> Normal;</p> <p><input type="checkbox"/> Con dificultad pero se maneja solo/a.</p> <p><input type="checkbox"/> Necesita ayuda (pero lo hace).</p> <p><input type="checkbox"/> Dependiente (no puede realizarlo).</p>

2. CRITERIOS DIAGNÓSTICOS

2.1. Criterios de demencia del DSM-IV (1994).

A. La presencia de los múltiples déficit cognoscitivos se manifiesta por:

1. deterioro de la memoria (deterioro de la capacidad para aprender nueva información o recordar información aprendida previamente)

2. una (o más) de las siguientes alteraciones cognoscitivas:

(a) afasia (alteración del lenguaje)

(b) apraxia (deterioro de la capacidad para llevar a cabo actividades motoras, a pesar de que la función motora está intacta)

(c) agnosia (fallo en el reconocimiento o identificación de objetos, a pesar de que la función sensorial está intacta)

(d) alteración de la ejecución (p. ej., planificación, organización, secuenciación y abstracción)

B. Los déficit cognoscitivos en cada uno de los Criterios A1 y A2 provocan un deterioro significativo de la actividad laboral o social y representan una merma importante del nivel previo de actividad.

C. Los déficit no aparecen exclusivamente en el transcurso de un delirium.

D. Existe una relación etiológica con una causa orgánica, con los efectos persistentes de una sustancia tóxica, o con ambas cosas.

2.2. Criterios de gravedad de demencia de acuerdo con el DSM-III-R (1987)

A) Demencia Leve.

Afectación significativa de las actividades laborales y sociales, pero se mantiene la capacidad para vivir de forma independiente y tener una adecuada higiene personal. El juicio se conserva relativamente intacto.

B) Demencia Moderada.

El sujeto no puede llevar una vida independiente, y necesita cierto grado de supervisión.

C) Demencia Grave.

Las actividades de la vida cotidiana están tan afectadas que la persona requiere supervisión continua. Por ejemplo, no es capaz de mantener una mínima higiene personal, el discurso es incoherente o mutista.

2.3. Criterios diagnósticos de Enfermedad de Alzheimer, NINCDS/ADRDA.

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 tests 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 como lenguaje, (afasia) habilidades motoras (apraxia) y trastornos de la percepción (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,
- Atrofia cerebral en TAC, 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.
- TAC cerebral 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", y
- Comprobación histopatológica, obtenida a través de biopsia o autopsia.

Referencia: McKhann G et al. 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* 1984; 34: 939-944.

2.4. Demencia vascular (Criterios DSM-IV)

A. La presencia de los múltiples déficit cognoscitivos se manifiesta por:

1. deterioro de la memoria (deterioro de la capacidad para aprender nueva información o recordar información aprendida previamente)

2. una (o más) de las siguientes alteraciones cognoscitivas:

(a) afasia (alteración del lenguaje)

(b) apraxia (deterioro de la capacidad para llevar a cabo actividades motoras, a pesar de que la función motora está intacta)

(c) agnosia (fallo en el reconocimiento o identificación de objetos a pesar de que la función sensorial está intacta)

(d) alteración de la actividad constructiva (p. ej., planificación, organización, secuenciación y abstracción)

B. Los déficit cognoscitivos en cada uno de los criterios A1 y A2 provocan un deterioro significativo de la actividad laboral o social y representan una merma importante del nivel previo de actividad.

C. Los signos y síntomas neurológicos (p. ej., exageración de los reflejos tendinosos profundos, respuesta de extensión plantar, parálisis pseudobulbar, anomalías en la marcha, debilidad de una extremidad) o las pruebas de laboratorio sugerentes de la presencia de una enfermedad cerebrovascular se estiman etiológicamente relacionadas con la alteración (p. ej., infartos múltiples que implican al córtex y a la sustancia blanca acompañante).

D. Los déficit no aparecen exclusivamente en el transcurso de un delirium.

2.5 Escala de Hachinski (*Hachinski et al, 1974*).

Dato clínico	Puntuación
Comienzo súbito	2
Deterioro a brotes	1
Curso fluctuante	2
Confusión nocturna	1
Conservación de la personalidad	1
Depresión	1
Síntomas somáticos	1
Labilidad emocional	1
Antecedentes de hipertensión arterial sistémica	1
Antecedentes de ictus	2
Signos de aterosclerosis	1
Signos neurológicos focales	2
Síntomas neurológicos focales	2

Menos de 4 puntos sugiere trastorno degenerativo.

Entre 4 y 7 puntos: casos dudosos y demencias mixtas.

Más de 7 puntos sugiere demencia vascular.

2.6. Criterios de Demencia debida a múltiples etiologías (Demencia mixta). Criterios DSM-IV.

A. La presencia de los múltiples déficit cognoscitivos se manifiesta por:

- 1.** deterioro de la memoria (deterioro de la capacidad para aprender nueva información o recordar información aprendida previamente)
- 2.** una (o más) de las siguientes alteraciones cognoscitivas:

- (a)** afasia (alteración del lenguaje)
- (b)** apraxia (deterioro de la capacidad para llevar a cabo actividades motoras, a pesar de que la función motora está intacta)
- (c)** agnosia (fallo en el reconocimiento o identificación de objetos, a pesar de que la función sensorial está intacta)
- (d)** alteración de la ejecución (p. ej., planificación, organización, secuenciación y abstracción)

B. Los déficit cognoscitivos en cada uno de los Criterios A1 y A2 provocan un deterioro significativo de la actividad laboral o social y representan una merma importante del nivel previo de actividad.

C. Demostración a través de la historia, de la exploración física o de los hallazgos de laboratorio de que la alteración posee más de una etiología (p. ej., traumatismo craneal más consumo crónico de alcohol, demencia tipo Alzheimer con el subsiguiente desarrollo de demencia vascular).

D. Los déficit no aparecen exclusivamente en el transcurso de un delirium.

3. PUBLICACIONES RELACIONADAS CON LA PRESENTE TESIS

3.1. Artículos

- 1) Villarejo A, Benito-León J, Trincado R, Posada IJ, Puertas-Martín V, Boix R, Medrano MJ, Bermejo-Pareja F. Dementia-associated mortality at thirteen years in the NEDICES Cohort Study. *J Alzheimer Dis* (aceptado para su publicación el 28 de abril de 2011, Ref. 11-0443).
- 2) Villarejo A, Bermejo-Pareja F, Trincado R, Olazarán J, Benito-León J, Rodríguez C, Medrano MJ, Boix R, Vega S. (2011). Memory impairment in a simple recall task increases mortality at 10 years in non-demented elderly. *Int J Geriatr Psychiatry*, 26, 182-187.

3.2. Abstracts (comunicaciones en congresos).

- 1) Bermejo-Pareja F, Trincado R, Puertas-Martin V, Contador I, Villarejo A, Mitchell AJ, Medrano MJ, Benito-León J. Is mild cognitive impairment associated with mortality?: Data from the NEDICES cohort. Poster # 920107 en web ConYCon Barcelona 2010.
- 2) C Sánchez, A Villarejo, J Benito-León, R Trincado, R Boix, MJ Medrano, S Vega, ED Louis, F Bermejo-Pareja. Death certificate mortality causes of dementia and Alzheimer's disease in an elderly cohort. Data from the NEDICES Cohort Study. *Neuroepidemiology* 2010;34:195.
- 3) Hernández Ramos FJ, Villarejo A, Ramirez Moreno JM, Varona F, Sánchez-Ferro A, Trincado R, Boix R, Vega S, Benito-León J, Bermejo-Pareja F. Dementia mortality in NEDICES Cohort. Dementia intensity is more predictive

- than dementia aetiology. *Neuroepidemiology*, 2009, 33: 184.
- 4) Morales JM, Bermejo-Pareja F, Benito-León J, Trincado R, Boix R, Vega S, Medrano MJ, Neurological Disorders in Central Spain (NEDICES) Study Group. Predictors of long term mortality in an elderly cohort. Preliminary data from the NEDICES Cohort Study. *Neuroepidemiology*, 2009, 33: 155.
 - 5) Villarejo A, Bermejo-Pareja F, Trincado R, Olazarán J, Puertas-Martín V, Rodríguez C, Medrano MJ, Benito-León J, Vega S. Memory impairment in a simple word-recall task increases mortality in non-demented individuals. A population-based study. *Neuroepidemiology*, 2009, 33:182-3.
 - 6) F Bermejo-Pareja, J Benito-León, IJ Posada, A Villarejo, C Rodríguez, R Trincado, JM Morales, J Díaz, S Vega, MJ Medrano. Las enfermedades neurológicas crónicas son importantes predictores de mortalidad a largo plazo. Datos de la cohorte de ancianos NEDICES. *Neurología*, 2009; 24: 534-5.
 - 7) A Villarejo, F Bermejo-Pareja, R Trincado, J Olazarán, J Benito-León, C Rodríguez, V. Puertas-Martín, R Boix, MJ Medrano. La pérdida de memoria en el recuerdo de tres palabras incrementa la mortalidad en ancianos sin demencia. *Neurología*, 2009; 24: 585-6.
 - 8) A Villarejo, F Bermejo-Pareja, R Trincado, R Boix, C Rodríguez, V Puertas-Martin, MJ Medrano, S Vega. Alzheimer's Disease associated mortality in the NEDICES Cohort Study. 9th International Conference on Alzheimer's and Parkinson's disease. Praga 2009. *Neurodegenerative Diseases*, 2009:26:127.
 - 9) Bermejo-Pareja F, Villarejo AG, Moreno T, Boix R, Rodríguez C, Lizarralde L, Vega LQ, Valderrama L, Benito-León L for the Neurological Disorders in Central Spain (NEDICES) Study Group. Dementia and cognitive impairment associated mortality in the NEDICES Cohort Study. *Neuroepidemiology*, 2008; 30:156.

3.3. Dementia-associated mortality at thirteen years in the NEDICES Cohort Study.

Artículo aceptado para su publicación *Journal of Alzheimer's Disease* (28-4-2011; Ref. 11-0443). Factor de impacto en 2010 según el Journal Citation Report: 3,832).

ABSTRACT

Objective: To evaluate the mortality, thirteen years after the baseline wave (1994), of participants suffering dementia in the Neurological Disorders in Central Spain (NEDICES) Cohort Study.

Methods: Population-based cohort study in the elderly (65 years and more) with 5,278 screened participants at baseline. Mortality has been evaluated by means of the National Death Registry of Spain at 1-5-2007, 13 years after enrolment. Cox's proportional hazards regression models were used to evaluate the hazard of death according to dementia severity and type, adjusting for potential covariates (sex, age, level of education and co-morbidity). Survival was estimated using Kaplan-Meier method.

Results: Of the 5,278 participants screened at baseline, 306 had dementia. Mortality at 13 years was: 275 deaths (89,9%) in dementia subjects; and 2,426 (49.0%) in subjects without dementia. Mortality was higher and statistically significant in dementia subjects. The degree of dementia (DSM-III-R) correlated with the risk of mortality, from mild (HR= 2.23; CI: 1.77-2.82) to moderate (HR=3.10; CI: 2.47-

3.89) and severe dementia (HR= 4.98; CI: 3.85-6.44). Survival was similar in Alzheimer's disease and vascular dementia. Factors associated with higher mortality in Cox proportional hazard models were older age, male sex and comorbidity. Using Population Attributable risk (PAR%), dementia was related to 11.3% of all deaths.

Conclusions: Dementia intensity increases the mortality risk at ten years in the NEDICES Study as in other cohort studies. Age, sex and co-morbidity are associated with higher mortality in dementia patients. Almost one third of deaths in persons over 85 years-old could be attributable to dementia.

Introduction

Dementia is one of the leading causes of disability, decreased quality of life and increased mortality among the elderly, and one of the principal obstacles to successful aging [1]. With the rapid increase of the elderly populations observed during recent decades, and expected for the future, epidemiological information on dementia is very important [2]. Mortality and survival are two of the most relevant public health indicators. In dementia, information about mortality and duration of survival is important for doctors, patients, families, caregivers and public authorities determining the resource planning and economic effects of dementia.

All community-based studies report an increased mortality and reduced survival rate in individuals with dementia [3,4]. However, information about the possible factors that could modulate the course of the disorder is scarce or inconsistent. One of the reasons may be that dementia is an heterogeneous syndrome, with different

etiologies and prognoses, but even in the same disease, e.g. Alzheimer's disease, the evolution can be very different from patient to patient, with cases of rapid course which quickly lead to death, and others with slow courses where patients remain in a mild stage for a long time. Thus, it would be very important to know the possible factors that can change the course of dementia, because identifying them would improve the possibilities of offering more accurate prognosis, and even to develop preventive measures if these factors could be modified.

The objectives of this study are to analyse the mortality of demented subjects in a prospective community cohort study in central Spain, followed-up over a period of 13 years, and to investigate the effect on mortality of several variables: sex, age, level of education, co-morbidity, dementia severity and dementia subtypes. In addition, we studied the causes of death in the participants with and without dementia.

Population and Methods

Aim of the study.

The NEDICES cohort survey is a population census-based study aimed at detecting age-associated neurological disorders in people aged 65 and over. The aim of this sub-study is to obtain epidemiological data on dementia-related mortality and cause of death.

Study design and population.

The survey area consisted of three communities: Las Margaritas, a working-

class neighborhood in Getafe (Greater Madrid); Lista, a professional-class neighborhood in the Salamanca district of Central Madrid; and Arévalo, an agricultural zone of Arévalo county (125 km northwest of Madrid). These areas had sufficient differences in social structures to allow the study of elderly samples with different lifestyles and risk factors, and represent a broad spectrum of current social and economic conditions in Spain. Initially, letters explaining the survey and inviting participation were mailed to 6,395 participants. Of these, 5,914 were deemed eligible for screening; however, only 5,278 persons (89.2%) were actually screened. Detailed methodological issues have been described elsewhere [5, 6, 7].

Study development.

The NEDICES Study used a two-phase investigation method (screening followed by detailed clinical examination):

Phase-1 and screening instrument. In this phase of the baseline study (1994 - 1995), an in-person evaluation was performed by interviewers (social workers, student nurses and general physicians). The evaluation included a questionnaire of approximately 500 items assessing demographic information, health status (including medical and neurological disorders), neurological disease risk factors, all current medications, and variables about lifestyle. A short questionnaire was mailed to subjects (or to their proxies or to their general physicians) who had refused the in-person (direct) interview. Most importantly for this study, the screening protocol for dementia included a cognitive test (a validated 37-item version of the Mini-Mental State Examination, MMSE) and a functional scale, the Pfeffer Functional Activities Questionnaire (FAQ) [8,9,10]. This screening protocol for dementia was designed and validated in the

Age Associated Dementia Project of a WHO Aging Study [11]. Sensitivity of both the 37-item version of the MMSE and the Pfeffer FAQ scale was high for standard cut-off points [10, 11]. There is also a specific validation of the diagnostic accuracy of this screening instrument in Spain [12] with sensitivities close to 0.95 for standard cut-off points.

Phase-2 and clinical diagnosis. Phase-2 refers to the examination by trained neurologists of individuals that screened positive for dementia (i.e., a score of 23 points or less in the MMSE-37 and >5 points on the Pfeffer FAQ scale; missing values in the dementia screening protocol (in-person interview); or information from responders – mailed questionnaire-, or family doctor about cognitive decline or dementia). Dementia cases were examined by one study neurologist. If this neurologist had any doubt about the diagnosis or the etiology, the subject could be sent to the Department of Neurology of the University Hospital “12 de Octubre” for further assessment. The medical records, including neuroimaging, of all participants who received a diagnosis of dementia were reviewed by a senior neurologist specializing in dementing illnesses with the aid of a geriatrician and a psychologist. For the diagnosis of dementia, we applied the Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM)–IV criteria [13]. Severity of dementia was established by the Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Revised Third Edition (DSM-III-R) criteria [14]. The dementia subtypes diagnoses were: Alzheimer’s disease (AD) according to the NINCDS-ADRDA criteria) [15], vascular dementia (VaD), (DSM-IV criteria) [13] using the Hachinski scale [16].

In the second Cross-Sectional Study, participants were evaluated again and the consistency of dementia diagnosis was high, leaving a final corrected number of participants with dementia at baseline of 306 (308 minus 8 false-positive plus 6 false-negative cases of dementia) [17, 18].

Follow-up data on death were collected until May 1, 2007. The date of death was obtained from the National Population Register of Spain (Instituto Nacional de Estadística). In Spain, all deceased individuals receive a death certificate, completed by a doctor, at the time of death. The certificate is then sent to the local police authority in the municipality where the person had been living, and the information is collected in the National Register. The cause of death (using the International Classification of Diseases –ICD-, 9th Revision, <http://www.cdc.gov/nchs/icd/icd9.htm>) was classified into 6 main categories: dementia, cerebrovascular disorders, other cardiovascular disorders (pulmonary embolism, congestive heart failure, myocardial infarction, heart or aortic rupture, and asystole); respiratory diseases; cancer; and other causes (infections, trauma, genitourinary or gastrointestinal disorders).

Statistical analysis.

Baseline characteristics of the groups with and without dementia were compared using ANOVA tests for numerical variables and Chi-square tests for categorical variables. Mortality rates per 1,000 person-years were calculated based on the baseline cohort. We used Cox's proportional-hazards models to estimate the relative risk of mortality associated with dementia severity; this generated Hazard ratios (HR) with 95% confidence intervals (CI). Age was introduced as a time-dependent covariate to

adjust for the effect of aging along the study period. All participants alive on or after May 1st, 2007 were censored in the analysis. The time variable was person-years of observation, defined as the interval between screening date and death or May 1, 2007. Several potential confounding variables (baseline age, gender, educational category, dementia severity and comorbidity) were included. The index of comorbidity included the following diseases: hypertension, diabetes mellitus, hyperlipidemia, heart disease, cancer, anemia, chronic obstructive pulmonary disease, psychiatric disorders, osteoarthritis, osteoporosis, hypoacusis, cataracts and peripheral vascular disease. We used the Kaplan-Meier method to calculate mean survival times. Log-rank tests were performed in order to evaluate the significance of the difference between survival curves for different degrees of dementia (mild, moderate and severe) and dementia subtypes (Alzheimer's disease vs. vascular dementia). Population-attributable risk (PAR%) of death from dementia was calculated using the formula $PAR\% = p(r-1)/[pr + (1-p)]$, where p is the prevalence of dementia in our cohort, and r is the relative risk (hazard ratio [HR]) of mortality associated with dementia, derived from the Cox proportional hazards model. All the other statistical analyses were performed using SPSS software, version 18.0 (SPSS, Inc., Chicago, IL).

Results

Beginning in January 1994, letters explaining the survey and inviting participation were mailed to 6,395 subjects. Of these, 5,914 subjects were deemed eligible for screening and 5,278 subjects (89.2%) were screened. The remaining 636 subjects refused (292, 45.9%), could not be located due to an address change (292,

45.9%) or had died (52, 8.2%). Of the 5,278 participants screened at the baseline evaluation, 16 were excluded because they lacked data on death status. Therefore, the final cohort consisted of 5,262 subjects. At baseline, 306 were diagnosed as having dementia. Of those with dementia, 206 were classified with AD, 57 with vascular dementia and 43 had other types. Degree of dementia was mild in 93 participants (30.4%), moderate in 101 (33%), severe in 79 participants (25.8%) and undetermined in 33 participants (lack of adequate information to establish the severity of dementia, in general, moderate-severe cases).

Baseline demographic characteristics and crude mortality are shown in table 1. Subjects with dementia were significantly older and had a lower level of education. There were a higher proportion of women and a slightly increased number of medical conditions in the dementia group.

During the course of 50,042 person-years of follow-up until May 1, 2007, the cohort experienced 2,701 deaths, 275 (89.9%) in the dementia group and 2,426 (49.0%) in the group without dementia. Age-specific mortality rates, per 1,000 person-years, in men and women with and without dementia, are shown in Table 2. The rates increased with age and were higher in men for all age groups.

Using Cox's proportional hazards regression models with a time-dependent covariable, adjusting for sex, age, level of education and comorbidity, individuals with dementia had an increased risk of death more than three times that of persons without dementia (HR: 3.16; CI 95%: 2.74-3.65). There was a clear trend of increasing mortality risk from mild to severe dementia. Older age, male gender and comorbidity

were also associated with mortality, but level of education was not (table 3). When analysed by age and sex strata, the hazard ratios of death with dementia decreased with age and were higher for women (table 4). The population-attributable risk of death (PAR%), a parameter which estimates the proportion of all deaths attributable specifically to a risk factor (here, dementia), was 11.3% for the whole cohort. PAR% depends directly on the prevalence and hazard ratio of the risk factor. The increasing prevalence of dementia with age compensated the decreasing hazard ratios, resulting in the highest PAR% in the older groups (e.g., 29.5% of all deaths in women older than 85 years) (table 4).

We derived mean survival times from Kaplan-Meier estimates from prevalence day. Figure 1 shows the survival function for the different groups of dementia severity, demonstrating a less favorable rate of survival according to dementia severity. Mean and median survival times from prevalence day for each group are shown in table 5. The survival times according to the type of dementia were similar in Alzheimer's disease (median: 3.46 years; CI: 2.93-3.99) and vascular dementia (3.92 years; CI: 2.47-5.37). Dementia severity ratings did not differ substantially between the different dementia types.

Cause of death noted on the death certificates also differed significantly by dementia status (table 6). Dementia was only rarely reported as the primary cause of death, even in the participants with dementia (20.0%). In both groups, cardiovascular disease was the most frequent cause of death, but stroke was more frequent in dementia participants, especially in vascular dementia (32.4% of all deaths in this group), but also in Alzheimer's disease (10.8% vs. 7.7% in persons without dementia). Cancer was

listed significantly less often in those with dementia (5.8%) than in those without dementia (26.5%).

Discussion.

Summary of findings.

Dementia clearly increased the risk of death in the elderly population of this large, prospective, population-based study. The mortality rates for dementia were higher than for any other disease, including cancer or cardiovascular disease, underlining the malignancy of dementia [19]. As happens in the general population, mortality rates were higher in men and older groups, reflecting the important roles of age and sex as predictors of mortality. After adjusting for potential covariates, severity of dementia substantially increased the mortality risk. Other factors associated with an increased risk of death in persons with dementia were age, male sex and comorbidity.

The role of sex as a modulator of mortality in dementia seems to be complex. On the one hand, male sex decreases survival in persons with dementia. On the other hand, the analysis by age and sex strata shows that the relative risks of mortality are higher for women and decrease with age. This reflects the fact that the impact of dementia on mortality is more important in those groups with a better life expectancy. Regardless of these lower relative risks in the older groups, the increasing prevalence of dementia with age causes a parallel increase in the PAR%, a recommended parameter to estimate the true impact of dementia in the whole population [20]. In this study 11.3% of all deaths could be attributable to dementia.

Limitations of the study.

A limitation of our study is that our estimates are based on prevalent cases, a mixture of new and long existing cases. This leads to biases for a estimation of survival, that may be of different direction: 1) patients dying soon after onset and before diagnosis would not be included, thereby overestimating true survival [21]; 2) long existing cases may represent a healthy core, thus leading to an overestimate of survival; 3) a lot of long existing cases may mean that they will die sooner and the survival will be underestimated [22]. Most dementia and mortality studies include prevalent cases like this study, but survival estimation is better addressed with incident dementia.

We measured survival from study enrolment and dementia diagnosis, and not from disease onset. There are many difficulties in establishing the date of onset of dementia, particularly retrospectively. The disease onset usually refers to the appearance of one or more symptoms related to dementia, which would usually reach the diagnostic level some time later. Onset of the disease is insidious and progression is gradual, so it is very difficult to establish a time point were the disease begins, and even the very early clinical manifestations of dementia might not reflect the neuropathological onset of the disease. Thus, the calculation of survival from disease diagnosis instead of from disease onset leads to an underestimation of survival, but may be more relevant for public health planning [23]. The survival of each degree of dementia (mild, moderate,

severe) has less bias and more clinical implications.

Causes of death were obtained from the death certificates, a real life but often inaccurate source of information, completed sometimes by physicians who may not have enough information about the deceased.

Findings in the context of the literature.

All community studies published to date show that dementia is associated with a higher risk of mortality (RR=1.4-3.7) [4] and a decreased survival (estimates of median survival vary from 3.1 to 4.7 years in those older than 65 years) [24,25]. Although, studies of mortality and dementia are difficult to compare because they use different criteria, age groups or length of follow-up, our results are in line with these figures. Van Dijk et al. [26] found that survival is conditioned by the reference population, with a lower survival for studies conducted in an institution than in community-based studies. This also seems to be true for community-based studies, which in populations of similar age distribution usually show higher relative risks of death in the studies performed with prevalent cases (HR: 1.4-3.7) [19, 27-31] than in those based on incident cases (HR: 1.4-2.8) [21,25,32-35]. The reasons for this increase in mortality are not clear, and may be related to increased frailty and to the disease process itself. Several factors could modify survival in patients with dementia. As in the general population, male sex and age of participants are strong predictors of mortality and decreased survival in dementia, but their role seems to be complex. In the few other studies that analyze mortality by age and sex strata [23, 25, 31, 33], males and older participants have higher crude

mortality and lower survival. However, the relative risks of death are higher in women and in persons developing dementia at younger ages. This suggests that the impact of dementia on mortality is bigger when it appears in groups with a better life expectancy.

Most of the studies that have included comorbidity in the analysis of mortality found a relevant increase of the risk of death of the participants with mortality and significant comorbidities [23, 24 31, 36]. Only two studies did not find an association between dementia and comorbidity [37, 38], and both included only hospital cases, which suggests that patients with dementia and important or several comorbidities may not be well represented in these studies. Dementia severity clearly increases mortality and decreases survival in most [23, 25, 28, 29, 31, 39, 40] but not in all the studies [41, 42]. The reason for this discrepancy may be the length of follow-up. The studies that show an association describe follow-ups of more than 5 years, and the lack of association appears in the studies with a short follow-up period. Longer follow-ups are more sensitive for detecting the effect on mortality of a chronic disease like dementia. Moreover, dementia may not have a linear course, with faster decline and higher mortality as the disease progresses.

In this study, educational level did not show any significant effect on mortality, a finding consistent with other studies [21, 24, 25, 31, 32, 43, 44]. Other groups have reported a modulating effect of education on mortality, but with conflicting results. Some authors have found an increased risk of mortality associated with a higher educational level [39, 45, 46, 47], but others found the opposite [36,48]. To explain the surprising association of higher level of education and mortality, the hypothesis of the

brain reserve capacity has been proposed [49].

Although both AD and vascular dementia are associated with a decreased survival rate, there is conflicting evidence as to whether the survival rate differs between these disorders [50]. We did not find significant differences in the survival rates of those with vascular dementia than in those with AD, in accordance with other studies [19, 21, 23, 51, 52]. However, some studies found a poorer survival rate in those with vascular dementia [33, 34, 50, 53, 54]. Many reasons could be related with these inconsistent results, such as the different distribution of age, sex or severity of dementia in the target populations, or different definitions of vascular dementia between studies. Nevertheless, the differences in physiopathology and associated comorbidities between vascular dementia and AD could explain the differences in survival found by some authors.

As for the cause of death, our findings are consistent with the other community-based studies that use the death certificates [31, 34, 35, 50, 51]. Dementia is an under-reported condition, even in persons with a known diagnosis of dementia. Potential reasons might be the underdetection of dementia, particularly in the presence of overwhelming comorbidity, but also the social and sometimes medical perception that dementia in the old age is not a disease, but an inevitable consequence of the aging process. This idea could be supported by the mortality studies on early-onset dementia (40-65 years), with the diagnosis recorded on 50-90% of the death certificates [55-57], much more than the 10-20% described in the late-onset dementia studies [31,34,35,50,51].

Cardiovascular diseases are the most frequent cause of death in persons with dementia, as happens in the general population. We found that stroke is more frequently the cause of death in dementia than in the general population, a finding previously described by some [31, 34] but not all the community studies [35, 50]. Cancer-related deaths in dementia are significantly under-represented in all the community studies [31, 34, 35, 50, 51], a striking finding that deserves more research. It may be partially explained by competing effects on mortality of the two conditions, different risk factors, or limited diagnosis effort and underdetection of cancer among the cognitively impaired.

In the 20th century, there were remarkable achievements in extending life expectancy, but societies are now facing the problems of age-related diseases such as dementia, a major killer in the older population. Precise data on mortality and survival with dementia are important for health planning in the community and accurate prognosis in the individual patient. In the future, these data may help to evaluate whether new therapies for dementia can improve survival in persons with this syndrome.

References

- 1) Kawas CH, Brookmeyer R (2001) Aging and the public health effects of dementia. *New Eng J Med* 344, 1160-1161.
- 2) 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, Sczufca M; Alzheimer's Disease International (2005). Global prevalence of dementia: a Delphi consensus study. *Lancet* 366, 2112–17.
- 3) Dewey ME, Saz P (2001). Dementia, cognitive impairment and mortality in persons aged 65 and over living in the community: a systematic review of the literature. *Int J Geriatr Psychiatry* 16, 751-61.
 - 4) Guehne U, Riedel-Heller S, Angermeyer MC (2005). Mortality in dementia. *Neuroepidemiology* 25, 153-162.
 - 5) Morales JM, Bermejo FP, Benito-León J, Rivera-Navarro J, Trincado R, Gabriel S R, Vega S; NEDICES Study Group (2004). Methods and demographic findings of the baseline survey of the NEDICES cohort: a door-to-door survey of neurological disorders in three communities from Central Spain. *Public Health* 118, 426-433.
 - 6) Bermejo-Pareja F, Benito-León J, Vega-Q S, Díaz-Guzmán J, Rivera-Navarro J, Molina JA, Olazarán-Rodríguez J, Morales-González JM (2008). The NEDICES cohort of the elderly. Methodology and main neurological findings. *Rev Neurol* 46, 416-423.
 - 7) Vega S, Benito-León J, Bermejo-Pareja F, Medrano MJ, Vega-Valderrama LM, Rodríguez C, Louis ED (2010). Several factors influenced attrition in a population-based elderly cohort: Neurological disorders in Central Spain Study. *J Clin Epidemiol* 63, 215-22.
 - 8) Folstein MF, Folstein SE, Mchugh PR (1975). "Mini-Mental State". A practical

- method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiat Res* 12, 189-198.
- 9) Pfeffer RI, Kerosaki TT, Harrah CH, Chance JM, Filos S (1982). Measurement of functional activities in older adults in community. *Gerontology* 37, 323-329.
- 10) Baldereschi M, Amato MP, Nencini P, Pracucci G, Lippi A, Amaducci L, Gauthier S, Beatty L, Quiroga P, Klassen G (1994). Cross-national interrater agreement on the clinical diagnostic criteria for dementia. WHO-PRA Age-Associated Dementia Working Group, WHO-Program for Research on Aging, Health of Elderly Program. *Neurology* 44, 239-242.
- 11) Baldereschi M, Meneghini F, Quiroga P, Albala C, Mamo J, Muscat P (1994). Cognitive versus functional screening for dementia across different countries: cross-cultural validation of the Mini-Mental State Examination (MMSE) and the Pfeffer activities questionnaire (PFAQ) against the standardised clinical diagnosis of dementia. *Neurology* 44(suppl 2), A365 [Abstract].
- 12) Villanueva-Iza C, Bermejo-Pareja F, Berbel-García A, Trincado Soriano R, Rivera Navarro J (2003). Validación de un protocolo para la detección de demencia en la población. *Rev Neurol* 36, 1121-1126.
- 13) American Psychiatric Association (1994). DSM-IV: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. Washington DC. American Psychiatric Association.
- 14) American Psychiatric Association (1987). DSM-III-R. Diagnostic and Statistical

- Manual of Mental Disorders. Washington DC. American Psychiatric Association. (se pueden poner en web...en el texto (www....))
- 15) McKhann G, Drachman D, Folstein M, Katzman R, Price D, Stadlan EM. Clinical diagnosis of Alzheimer's disease (1984). 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.
- 16) Hachinski VC, Lassen NA, Marshall J (1974). Multi infarct dementia. A cause of mental deterioration in the elderly. *Lancet* 2, 207-210.
- 17) Bermejo-Pareja F, Benito-León J, Vega S, Olazarán J, de Toledo M, Díaz-Guzmán J, Sánchez-Sánchez F, Morales-González JM, Trincado R, Portera-Sánchez A, Román GC (2009). Consistency of Clinical Diagnosis of Dementia in NEDICES: A population-Based Longitudinal Study in Spain. *J Geriatr Neurol Psychiatry* 22, 246-255.
- 18) Bermejo-Pareja F, Benito-León J, Vega S, Medrano MJ, Román GC; Neurological Disorders in Central Spain (NEDICES) Study Group (2008). Incidence and subtypes of dementia in three elderly populations of central Spain. *J Neurol Sci* 264, 63-72.
- 19) Katzman R, Hill LR, Yu ESH, Wang ZY, Booth A, Salmon DP, Liu WT, Qu GY, Zhang M (1994). The malignancy of dementia: predictors of mortality in clinically diagnosed dementia in a population survey of Shanghai, China. *Arch Neurol* 51, 1220-1225.

- 20) Northridge ME (1995). Annotation: Public health methods—Attributable risk as a link between causality and public health action. *Am J Public Health* 85, 1202–1203
- 21) Wolfson C, Wolfson DB, Asgharian M, M'lan CM, Østbye T, Rockwood K, Hogan DB (2001). A reevaluation of the duration of survival after the onset of dementia. *New Engl J Med*, 344:1111-1116.
- 22) Jagger C, Andersen K, Breteler MM, Copeland JR, Helmer C, Baldereschi M, Fratiglioni L, Lobo A, Soininen H, Hofman A, Launer LJ (2000). Prognosis with dementia in Europe: A collaborative study of population-based cohorts. Neurologic Diseases in the Elderly Research Group. *Neurology*, 54, S16-20.
- 23) Agüero-Torres H, Fratiglioni L, Guo Z, Viitanen M, Winblad B (1999). Mortality from dementia in advanced age: a 5-year follow-up study of incident dementia cases. *J Clin Epidemio*, 52, 737–43.
- 24) Guehne U, Matschinger H, Angermeyer MC, Riedel-Heller SG. 2006b. Incident dementia cases and mortality. Results of the leipzig Longitudinal Study of the Aged (LEILA75+). *Dement Geriatr Cogn Disord*, 22:185-93.
- 25) Llinás-Regla J, Lopez-Pousa S, Vilalta-Franch J, Garre-Olmo, Roman GC (2008). Mortality after a diagnosis of dementia in a Population Aged 75 and Over in Spain. *Neuroepidemiology* 31,80-88.
- 26) van Dijk PTM, Dippel DWJ, Habbema JFD (1991). Survival in patients with dementia. *J Am Geriatr Soc* 39,603-610.

- 27) Evans DA, Smith LA, Scherr PA, Albert MS, Funkenstein HH, Hebert LE (1991). Risk of death from Alzheimer's disease in a community population of older persons. *Am J Epidemiol* 134, 403–12.
- 28) Baldereschi M, Di CA, Maggi S, Grigoletto F, Scarlato G, Amaducci L, Inzitari D (1999). Dementia is a major predictor of death among the Italian elderly. ILSA Working Group. Italian Longitudinal Study on Aging. *Neurology* 52, 709-13.
- 29) Perkins AJ, Hui SL, Ogunniyi A, Gureje O, Baiyewu O, Unverzagt FW, Gao S, Hall KS, Musick BS, Hendrie HC (2002). Risk of mortality for dementia in a developing country: the Yoruba in Nigeria. *Int J Geriatr Psychiatry* 17, 566–57.
- 30) Noale M, Maggi S, Minicuci N, Marzari C, Destro C, Farchi G, Scafato E, Baldereschi M, Di Carlo A, Crepaldi G; ILSA Working Group (2003). Dementia and disability: impact on mortality. The Italian longitudinal study on aging. *Dement Geriatr Cogn Disord*, 16, 7-14.
- 31) Tschanz JT, Corcoran C, Skoog I, Khachaturian AS, Herrick J, Hayden KM, Welsh-Bohmer KA, Calvert T, Norton MC, Zandi P, Breitner JC; Cache County Study Group (2004). Dementia: the leading predictor of death in a defined elderly population. The Cache County Study. *Neurology*, 62, 1156-1162.
- 32) Helmer C, Joly P, Letenneur L, Commenges D, Dartigues JF (2001). Mortality with Dementia: results from a French Prospective Community-based Cohort. *Am J Epidemiol* 154, 642-648.

- 33) Knopman DS, Rocca WA, Cha RH, Edland SD, Kokmen E (2003). Survival study of vascular dementia in Rochester, Minnesota. *Arch Neurol* 60, 85-90.
- 34) Fitzpatrick AL, Kuller LH, Lopez OL, Kawas CH, Jagust W (2005). Survival following dementia onset: Alzheimer's disease and vascular dementia. *J Neurol Sci*, 229–230, 43–49.
- 35) Ganguli M, Dodge HH, Shen C, Pandav RS, DeKosky ST (2005). Alzheimer's disease and mortality. A 15-year epidemiological study. *Arch Neurol* 62, 779-784.
- 36) Agüero-Torres H, Fratiglioni L, Guo Z, Viitanen M, Winblad B (1998). Prognostic factors in very old demented adults: a seven-year follow-up from a population-based survey in Stockholm. *J Am Geriatr Soc* 46, 444-52.
- 37) Walsh JS, Welch G, Larson EB (1990). Survival of outpatients with Alzheimer-type dementia. *Ann Intern Med* 113, 429-434.
- 38) Bianchetti A, Scuratti A, Zanetti O, Binetti G, Frisoni GB, Magni E, Trabucchi M (1995). Predictors of mortality and institutionalization in Alzheimer disease patients 1 year after discharge from an Alzheimer dementia unit. *Dementia* 6,108-112.
- 39) Jagger C, Clarke M, Stone A (1995). Predictors of survival with Alzheimer's disease: a community-based study. *Psychol Med* 25, 171–177.
- 40) Larson EB, Shadlen MF, Wang L, McCormick WC, Bowen JD, Teri L, Kukull WA (2004). Survival after initial diagnosis of Alzheimer disease. *Ann Intern*

Med 140:501-9.

- 41) Heeren TJ, van Hemert AM, Rooymans HGM (1992). A community-based study of survival in dementia. *Acta Psychiatr Scand* 85, 415–18.
- 42) Hebert M, Parlato V, Lese GB, Dabaj A, Forette F, Boller F (1995). Survival in institutionalized patients: influence of dementia and loss of functional capacities. *Arch Neurol* 52, 469-76.
- 43) Geerlings MI, Deeg DJH, Schmand B, Lindeboom J, Jonker C (1997). Increased risk of mortality in Alzheimer's disease patients with higher education? A replication study. *Neurology* 49, 798–802.
- 44) Xie J, Brayne C, Matthews FE and the MRC Cognitive Function and Ageing Study collaborators (2008). Survival times in people with dementia: analysis from population based cohort study with 14 year follow-up. *Br Med J* 336, 258-62.
- 45) Stern Y, Tang MX, Denaro J, Mayeux R. (1995). Increased risk of mortality in Alzheimer's disease patients with more advanced educational and occupational attainment. *Ann Neurol* 37, 590–5.
- 46) Qiu C, Backman L, Winblad B, Agüero-torres H, Fratiglioni L (2001). The influence of education on clinically diagnosed dementia incidence and mortality data from the Kungsholmen Project. *Arch Neurol* 58, 2034–2039.
- 47) Freels S, Nyenhuis DL, Gorelick PB (2002). Predictors of survival in African American patients with AD, VaD, or stroke without dementia. *Neurology*, 59,

- 1146-53.
- 48) Hier DB, Warach JD, Gorelick PB, Thomas J (1989). Predictors of survival in clinically diagnosed Alzheimer's disease and multi-infarct dementia. *Arch Neurol* 46, 1213-1216.
- 49) Stern Y, Gurland B, Tatemichi TK, Tang MX, Wilder D, Mayeux R (1994). Influence of education and occupation on the incidence of Alzheimer's disease. *JAMA* 271,1004-1010.
- 50) Aevansson O, Svanborg A, Skoog I (1998). Seven-year survival rate after age 85 years. Relation to Alzheimer disease and vascular dementia. *Arch Neurol* 55, 1226–1232.
- 51) Mölsä PK, Marttila RJ, Rinne UK (1986). Survival and cause of death in Alzheimer's disease and multi-infarct dementia. *Acta Neurol Scand* 74, 103–7.
- 52) Matsui Y, Tanizaki Y, Arima H, Yonemoto K, Doi Y, Ninomiya T, Sasaki K, Iida M, Iwaki T, Kanba S, Kiyohara Y (2009). Incidence and survival of dementia in a general population of Japanese elderly: the Hisayama study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 80, 366-70.
- 53) Mölsä PK, Marttila RJ, Rinne UK (1995). Long-term survival and predictors of mortality in Alzheimer's disease and multiinfarct dementia. *Acta Neurol Scand* 91, 159–64.
- 54) Østbye T, Steenhuis R, Wolfson C, Wolton R, Hill G (1999). Predictors of five-year mortality in older Canadians: the Canadian Study of Health and Aging. *J*

Am Geriatr Soc 47, 1249-1254.

55) Newens AJ, Forster DP, Kay DW. (1991). Death certification after a diagnosis of presenile dementia. *J Epid Comm Health* 47, 293-297.

56) Thomas BM, Starr JM, Whalley LJ (1997). Death certification in treated cases of presenile Alzheimer's disease and vascular dementia in Scotland. *Age and Ageing* 26, 401-406.

57) Kay DW, Forster DP, Newens AJ (2000). Long-term survival, place of death and death certification in clinically diagnosed pre-senile dementia in northern England. *Br J Psychiatry* 177, 156-62.

Table 1. Baseline sociodemographic variables and crude mortality

Variable	No dementia (n=4,956)	Dementia (n=306)	<i>p</i> value
Age (Mean and SD in years)	73.8 (6.6)	82.6 (7.2)	<0.001
Sex (% women)	56.9%	68.3%	<0.001
Education			
% illiterate	12.5%	31.9%	<0.001
% Can read and write	40.2%	36.9%	
% primary studies	33.5%	21.8%	
% ≥Secondary studies	13.8%	9.4%	
Comorbidity (number of diseases: mean and SD)*	2.9 (1.8)	3.3 (2.1)	0.008
Number of deaths n (%)	2,426 (49.0%)	275 (89.9%)	<0.001

*Comorbidity included 13 diseases: Hypertension, diabetes mellitus, hyperlipidemia, heart disease, cancer, anemia, chronic obstructive pulmonary disease, psychiatric disorders, osteoarthritis, osteoporosis, hypoacusis, cataracts, peripheral vascular disease.

Table 2. Age and sex-specific mortality rates per 1,000 person-years among participants with and without dementia.

Age	Men						Women					
	No dementia			<i>Dementia</i>			No Dementia			<i>Dementia</i>		
	p-y	Deaths	Rate	p-y	Deaths	Rate	p-y	Deaths	Rate	p-y	Deaths	Rate
65-74 y	13.493	630	46,7	84	15	178,6	19.244	417	21,7	206	24	116,5
75-84 y	4.928	487	98,8	147	33	224,0	8.641	555	64,2	488	81	166,0
85+ y	821	134	163,2	132	43	325,8	1.546	203	131,3	312	79	253,2

Abbreviations: y: years; p-y: person-years; Rate: mortality rate per 1,000 person-years.

Table 3. Hazard ratios (HR) for death, with multiple adjustments for all variables shown in Cox proportional Hazards Models with time-dependent covariable.

Variables	Hazard Ratio (95% CI)	<i>p</i> value
Age (years)		
- 65-74 ‡	1	
- 75-84	1.77 (1.57-1.99)	<0.001
- ≥85	2.67 (2.21-3.22)	<0.001
Sex		
- Women ‡	1	
- Men	2.04 (1.88-2.21)	<0.001
Education		
- ≥Secondary studies ‡	1	
- Primary studies	0.97 (0.86-1.11)	Not significant
- Can read and write	0.95 (0.84-1.09)	Not significant
- Illiterate	0.97 (0.83-1.13)	Not significant
Dementia		
- No dementia ‡	1	
- Mild	2.23 (1.77-2.82)	<0.001
- Moderate	3.10 (2.47-3.89)	<0.001
- Severe	4.98 (3.85-6.44)	<0.001
Comorbidity*	1.13 (1.10-1.15)	<0.001

CI: Confidence Interval. A hazard ratio of less than 1.00 represents a decreased likelihood of death, whereas a hazard ratio greater than 1.00 represents an increased likelihood of death. ‡This group served as the reference category. *HR for each disease included (additive effect for each disease).

Table 4. Hazard Ratios, Prevalence and Population-Attributable Risk (PAR%) of death with dementia, by sex and age group.

Age	Men			Women		
	HR	Prev.	PAR%	HR	Prev.	PAR%
65-74 y	3.9 (2.3-6.9)	1.3%	3.6%	5.6 (3.6-8.7)	1.9%	8.0%
75-84 y	2.4 (1.6-3.6)	5.1%	6.7%	3.2 (2.5-4.1)	9.1%	16.7%
>85 y	2.4 (1.6-3.7)	23%	24.4%	2.6 (1.9-3.4)	26.1%	29.5%
All age groups	2.8 (2.2-3.6)	4.3%	7.2%	3,2 (2,7-3,8)	6.9%	13.7%

Abbreviations: HR: Hazard Ratio; Prev.: Prevalence; PAR%: Population-Attributable Risk; y: years.

Table 5. Median and mean survival time in years, according to dementia severity.

Severity of dementia	Survival in years (median, 95% CI)	Survival in years (mean, 95% CI)
No dementia	Over 13 years	10.11 (9.99-10.23)
Mild	4.99 (3.87-6.11)	5.77 (5.00-6.55)
Moderate	3.86 (3.26-4.46)	4.82 (4.06-5.59)
Severe	2.25 (1.75-2.75)	3.48 (2.72-4.25)

Log Rank (Mantel-Cox) = 576.08 , $p < 0.001$.

Table 6. Primary cause of death (IDC 9th) by diagnostic groups.

	Dementia n (%)	No dementia n (%)	Valor p
Dementia	55 (20.0%)	126 (5.2%)	<0.001
Cerebrovascular disorders	41 (14.9%)	188 (7.7%)	<0.001
Other cardiovascular diseases	83 (30.2%)	674 (27.8%)	ns
Respiratory diseases	38 (13.8%)	349 (14.4%)	ns
Cancer	16 (5.8%)	643 (26.5%)	<0.001
Other	42 (15.3%)	446 (18.4%)	ns
Total	275 (100%)	2426 (100%)	

Figure 1. Kaplan-Meier curves comparing survival according to dementia intensity (DSM-III-R)

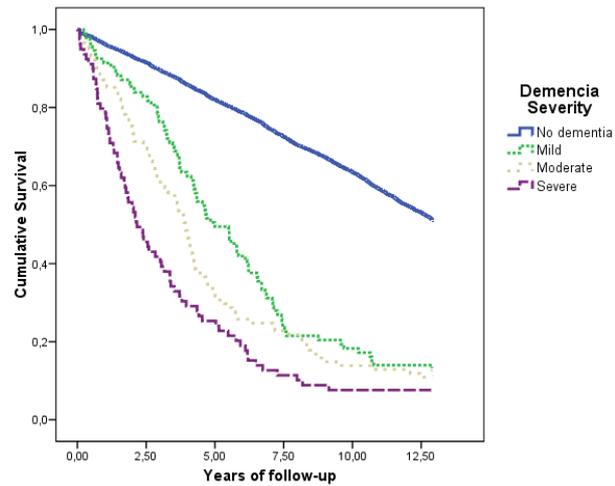
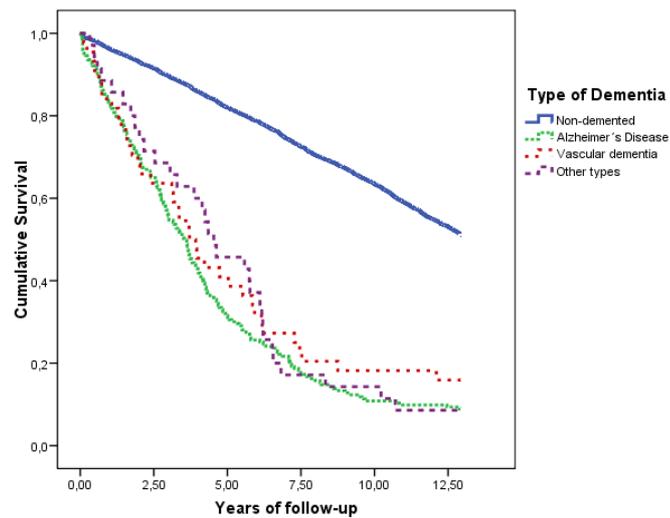


Figure 2. Kaplan-Meier curves comparing survival according to type of dementia.



VIII. GLOSARIO Y ABREVIATURAS

GLOSARIO

- **Causa básica de defunción:** Es la enfermedad o lesión que inició la cadena de acontecimientos patológicos que condujeron directamente a la muerte, o las circunstancias del accidente o violencia que produjo la lesión fatal.
- **Causa de muerte:** Se entiende como el conjunto de todas aquellas enfermedades, estados morbosos o lesiones que produjeron la muerte o que contribuyeron a ella, y las circunstancias del accidente o de la violencia que produjo dichas lesiones.
- **Comorbilidad:** presencia de más de una enfermedad en una persona en un momento determinado.
- **Defunción:** Se considera defunción el fallecimiento de toda persona nacida viva, independientemente de las horas que haya vivido.
- **Demencia:** síndrome adquirido y persistente de deterioro de varias funciones mentales superiores producido por patología orgánica en un paciente sin alteraciones del nivel de conciencia y que le produce una incapacidad en la actividad social y laboral.
- **Demografía:** ciencia que estudia el tamaño, crecimiento y estructura de las poblaciones, así como de los factores (fertilidad, mortalidad, migración) que las modifican.
- **Desviación estándar:** medida de la dispersión de los valores de una variable en torno a la media.

- **Discapacidad:** Limitación o pérdida de capacidad para realizar una actividad en la manera que se considera habitual, y que resulta de una enfermedad.
- **Epidemiología:** estudio de la aparición y las causas de las enfermedades y lesiones en las poblaciones.
- **Esperanza de vida:** Número promedio de años de vida que se esperan que vivan aquellas personas que tienen una determinada edad.
- **Factor de riesgo:** atributo o exposición que está causalmente asociado con una mayor probabilidad de enfermedad o lesión.
- **Incidencia:** Nuevos casos de una enfermedad que aparecen en una población en un periodo de tiempo determinado.
- **Proporción de riesgo atribuible a la población (PAR%) o fracción etiológica:** es una medida de riesgo absoluto de carácter poblacional. Expresa el exceso de riesgo de muerte en la población para un determinado factor. Su valor depende de la prevalencia y del riesgo relativo, y se puede interpretar como el porcentaje de muertes atribuibles a una enfermedad en una determinada población.
- **Prevalencia:** Número de casos existentes de una enfermedad de una determinada población en un momento concreto.
- **Riesgo relativo:** Medida de la intensidad de una asociación. Se calcula como el cociente entre el riesgo de enfermedad o muerte en dos poblaciones, los expuestos al factor de riesgo y los no expuestos.

ABREVIATURAS

AINE: anti-inflamatorios no esteroideos.

AIVD: Actividades Instrumentales de la Vida Diaria.

DM: Diabetes Mellitus.

EA: Enfermedad de Alzheimer.

EC: Enfermedades Crónicas.

EEG: Electroencefalograma.

ENC: Enfermedades Neurológicas Crónicas.

EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica

EP: Enfermedad de Parkinson.

FR: Factor de riesgo.

FRCV: Factores de riesgo cardiovascular.

HR: *Hazard Ratio* (riesgo de mortalidad en este estudio).

HTA: hipertensión arterial.

IC: Intervalo de confianza.

INE: Instituto Nacional de Estadística.

NEDICES: Neurological Disorders in Central Spain

OECD: Organisation for Economic Co-operation and Development.

OMS: Organización Mundial de la Salud.

PAR%: *Population Attributable Risk* (Proporción de riesgo atribuible a la población).

RMN: Resonancia magnética nuclear.

SNC: Sistema nervioso central.

SNS: Sistema Nacional de Salud.

TAC: Tomografía axial computerizada.

IX. BIBLIOGRAFÍA

- 1) Aevarsson O, Svanborg A, Skoog I. (1998). Seven-year survival rate after age 85 years. Relation to Alzheimer disease and vascular dementia. *Arch Neurol*, 55, 1226–1232.
- 2) Agüero-Torres H, Fratiglioni L, Guo Z, Viitanen M, Winblad B. (1998a). Prognostic factors in very old demented adults: a seven-year follow-up from a population-based survey in Stockholm. *J Am Geriatr Soc*, 46, 444-52.
- 3) Agüero-Torres H, Fratiglioni L, Winblad B. (1998b). Natural history of Alzheimer's disease and other dementias: Review of the literature in the light of the findings from the Kungsholmen project. *Int J Geriatr Psychiatry*, 13, 755-766.
- 4) Agüero-Torres H, Fratiglioni L, Guo Z, Viitanen M, Winblad B. (1999). Mortality from dementia in advanced age: a 5-year follow-up study of incident dementia cases. *J Clin Epidemiol*, 52, 737–43.
- 5) Amaducci L, Baldereschi M, Amato MP, *et al.* (1991). The World Health Organization cross-national research program on age associated dementias. *Aging*, 3, 89-96.
- 6) American Psychiatric Association. (1987). *DSM-III-R. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*, Third Edition revised. Washington DC.
- 7) American Psychiatric Association. (1994). *DSM-IV. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*, Fourth Edition. Washington DC.
- 8) Anderson DW, Kalton G. (1990). Case-finding strategies for studying rare chronic diseases. *Ital J Appl Stat*, 2, 309-321.

- 9) Anderson DW, Rocca WA, Rosario JA. (1998). Pitfalls in neuroepidemiology research. *Neuroepidemiology*, 17: 55-62.
- 10) Anónimo. (1994). Canadian study of health and aging: study methods and prevalence of dementia. *Can Med Assoc J*, 150, 899-913.
- 11) Aronson MK, Ooi WL, Geva DL, Masur D, Blau A, Frishman W. (1991). Dementia: Age-dependent incidence, prevalence, and mortality in the old old. *Arch Intern Med* 151, 989–92.
- 12) Baldereschi M, Amato MP, Nencini P *et al.* (1994). Cross-national interrater agreement on the clinical diagnostic criteria for dementia. *Neurology*, 44, 239-242.
- 13) Baldereschi M, Meneghini F, Quiroga P. *et al.* (1994b). Cognitive versus functional screening for dementia across different countries: cross-cultural validation of the Mini-Mental State Examination (MMSE) and the Pfeffer activities questionnaire (PFAQ) against the standardised clinical diagnosis of dementia. *Neurology*, 44 (suppl 2), A365.
- 14) Baldereschi M, Di CA, Maggi S, Grigoletto F, Scarlato G, Amaducci L, *et al.* (1999). Dementia is a major predictor of death among the Italian elderly. ILSA Working Group. Italian Longitudinal Study on Aging. *Neurology*, 52, 709-13.
- 15) Baltes PB, Meyer KV, eds. (1999). *Berlin Aging Study*. Cambridge: Cambridge University Press.
- 16) Barclay LL, Zemcov A, Blass JP, Sansone J. (1985). Survival in Alzheimer's disease and vascular dementias. *Neurology* 35, 834-840.
- 17) Barker D, Osmond C, Simmonds S, Wield G. (1993). The relation of small head circumference and thinness at birth to death from cardiovascular disease in later

- life. *Br Med J*, 306, 422-426.
- 18) del Barrio JL, de Pedro-Cuesta J, Boix R, *et al.* (2005). Dementia, stroke and Parkinson's disease in spanish populations: a review of door-to-door prevalence surveys. *Neuroepidemiology*, 24, 179-188.
 - 19) Beard CM, Kokmen K, O'Brien PC, Kurkland LT. (1994). Are patients with Alzheimer's disease surviving longer in recent years? *Neurology*, 44, 1869-1871.
 - 20) Beard CM, Kokmen E, Sigler C, Smith GE, Petterson T, O'Brien P. (1996). Cause of death in Alzheimer's disease. *Ann Epidemiol*, 6, 195-200.
 - 21) Benito-León J, Bermejo-Pareja F, Morales JM, *et al.* (2003a). Prevalence of essential tremor in three elderly populations of central Spain. *Mov Disord*, 18, 389-94.
 - 22) Benito-León J, Bermejo-Pareja F, Rodriguez J, *et al.* (2003b). Prevalence of PD and other types of parkinsonism in three elderly populations of central Spain. *Mov Disord*, 18, 267-74.
 - 23) Benito-Leon J, Bermejo-Pareja F, Morales JM, *et al.* (2004). Incidence of Parkinson disease and parkinsonism in three elderly populations of central Spain. *Neurology*, 62, 734-41.
 - 24) Benito-Leon J, Bermejo-Pareja F, Louis ED. (2005). Incidence of essential tremor in three elderly populations of central Spain. *Neurology*, 64, 1721-25.
 - 25) Benito-Leon J, Louis ED, Bermejo-Pareja F. (2006a). Population-based case-control study of cognitive function in essential tremor. *Neurology*, 66, 69-74.
 - 26) Benito-Leon J, Louis ED, Bermejo-Pareja F. (2006b). Elderly-onset essential

tremor is associated with dementia. *Neurology*, 66, 1500-5.

- 27) Bermejo FP, Gabriel R, Vega SQ, *et al.* (2001). Problems and issues with door-to-door, two-phase surveys: An illustration from Central Spain. *Neuroepidemiology*, 20, 225-231.
- 28) Bermejo FP. (2002). Alteración cognitiva leve. Una revisión de la clínica y epidemiología con datos del estudio NEDICES. En: García AG, Gandía L, (coord.): *Fronteras en la enfermedad de Alzheimer* (pp. 231-254). Madrid: Farmaindustria.
- 29) Bermejo FP. (2003). Reflexiones sobre el cribado de enfermedades neurológicas. *Neurología*, 18 (Suppl 2), 29-38.
- 30) Bermejo-Pareja F. (2007a). Enfermedades neurológicas crónicas: desde la clínica a la población. *Neurología*, 22, 236-248.
- 31) Bermejo-Pareja F. (2007b). La neurología y los neurólogos en España: ¿la consolidación del neurólogo de cabecera?. *Neurología*, 22, 221-235.
- 32) Bermejo-Pareja F, Benito-León J, Vega-Q S, *et al.* (2008a). La cohorte de ancianos NEDICES. Metodología y principales hallazgos neurológicos. *Rev Neurol*, 46, 416-23.
- 33) Bermejo-Pareja F, Benito-León J, Vega S, Medrano MJ, Román GC. (2008b). Incidence and subtypes of dementia in three elderly populations of central Spain. *J Neurol Sci*, 264, 63-72.
- 34) Bermejo Pareja F, Villanueva Iza C, Rodríguez C, Villarejo A. (2008c). Escalas de utilidad en la evaluación de la alteración cognitiva y la demencia. En: Bermejo FP, Porta-Etessam J, Díaz JG, Martínez-Martín P, eds. *Más de cien*

escalas con interés en Neurología. 2ª ed. Madrid : Aula Médica.

- 35) Bermejo-Pareja F, Benito-León J, Vega S, *et al.* (2009). Consistency of clinical diagnosis of dementia in NEDICES: A population-based longitudinal study in Spain. *J Geriatr Psychiatry Neurol*, 22, 246-55.
- 36) Bianchetti A, Scuratti A, Zanetti O, *et al.* (1995). Predictors of mortality and institutionalization in Alzheimer disease patients 1 year after discharge from an Alzheimer dementia unit. *Dementia*, 6, 108-112.
- 37) Boersma F, Van Den BW, Deeg DJ, Eefsting JA, Van TW. (1999). Survival in a population-based cohort of dementia patients: predictors and causes of mortality. *Int J Geriatr Psychiatry*, 14, 748-53.
- 38) Bonaiuto S, Mele M, Galluzzo L, Giannandrea E. (1995). Survival and dementia: A 7-year follow-up of an Italian elderly population. *Arch Gerontol Geriatr*, 20, 105-113.
- 39) Bowen JD, Malter AD, Sheppard L, *et al.* (1996). Predictors of mortality in patients diagnosed with probable Alzheimer's disease. *Neurology*, 47, 433-9.
- 40) Bracco L, Gallato R, Grigoletto F, *et al.* (1994). Factors affecting course and survival in Alzheimer's disease: A 9-year longitudinal study. *Arch Neurol*, 51, 1213-1219.
- 41) Brodaty H, McGilchrist C, Harris L, Peters KE. (1993). Time until institutionalization and death in patients with dementia. *Arch Neurol*, 50, 643-650.
- 42) Brody JA, Schneider EL. (1986). Diseases and disorders of aging: a hypothesis. *J Chron Dis*, 39, 871-976.

- 43) Brookmeyer R, Corrada MM, Curriero FC, Kawas C. (2002). Survival following a diagnosis of Alzheimer disease. *Arch Neurol*, 59, 1764–1767.
- 44) Brownson RC, Remington PL, Davis JR. (1993). *Chronic disease epidemiology and control*. Washington DC: American Public Health Association..
- 45) Bruce ML, Leaf PJ. (1989). Psychiatric disorders and 15-month mortality in a community sample of older adults. *Am J Public Health*, 79, 727-730.
- 46) Burns A, Lewis G, Jacoby R, Levy R. (1991). Factors affecting survival in Alzheimer's disease. *Psychol Med*, 21, 363-370.
- 47) Caban-Holt A, Mattingly M, Cooper G, Schmitt FA. (2005). Neurodegenerative memory disorders: a potential role of environmental toxins. *Neurol Clin*, 23, 485-521.
- 48) Calne DB. (1994). *Neurodegenerative Diseases*. Philadelphia : W.B. Saunders Co.
- 49) Campbell AJ. (2004). Inflammation, neurodegenerative diseases, and environmental exposures. *Ann N Y Acad Sci*, 1035, 117-132.
- 50) Carrillo ME, Domingo V, Jiménez MT, *et al.* (2003). Estado cognitivo en una muestra poblacional de nonagenarios: datos preliminares del estudio NEDICES. *Act Neurol Neurocienc Envejec*, 1, 248-251.
- 51) Carrillo ME. (2005). *Estudio poblacional en nonagenarios de la cohorte NEDICES. Datos de salud general y prevalencia de demencias y alteración cognitiva*. Universidad Complutense de Madrid. Tesis Doctoral.
- 52) Chiu WZ, Kaat LD, Seelaar H, *et al.* (2010). Survival in progressive supranuclear palsy and frontotemporal dementia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*

- 81, 441-5.
- 53) Copeland JR, Davidson IA, Dewey ME, *et al.* (1992). Alzheimer's disease, other dementias, depression and pseudodementia: prevalence, incidence and three-year outcome in Liverpool. *Br J Psychiatry*, 161, 230-9.
- 54) Cornoni-Huntley J, Brock DB, Ostfeldt AM, *et al.*, eds. (1986). *Established population for epidemiological studies of the elderly, resource data book*. Washington. DC: National Institute of Aging. (NIH publication No. 86: 2443).
- 55) Cornoni-Huntley J, Foley D, White L, eds. (1992). Epidemiology of disability in the oldest old. En: Suzman R., Willis D and Manton G (Eds.): *The Oldest Old*. (pp. 268-282). New York: Oxford University Press.
- 56) Cox DR, Oaks D. (1984). *Analysis of Survival Data*. New York: Chapman & Hall.
- 57) Christensen K, Doblhammer G, Rau R, Vaupel JW. (2009). Ageing populations: the challenges ahead. *Lancet*, 374, 1196-208.
- 58) Dal Forno G, Carson KA, Brookmeyer R, Troncoso J, Kawas CH, Brandt J. (2002). APOE genotype and survival in men and women with Alzheimer's disease. *Neurology*, 58, 1045-1050.
- 59) Dartigues JF, Gagnon M, Michel P, *et al.* (1991). Le programme de recherche Paquid sur l'épidémiologie de la démence. Méthodes et résultat initiaux. *Rev Neurol (Paris)* 147, 225-30.
- 60) Decarli C. (2004). Vascular factors in dementia : an overview. *J Neurol Sci*, 226, 19-23.
- 61) Deeg DJH, van Tilburg T, Smit JH, de Leeuw ED. (2002). Attrition in the

- Longitudinal Aging Study Amsterdam: The effect of differential inclusion in side studies. *J Clin Epidemiol*, 55, 319-328.
- 62) Dewey ME, Saz P. (2001). Dementia, cognitive impairment and mortality in persons aged 65 and over living in the community: a systematic review of the literature. *Int J Geriatr Psychiatry*, 16, 751-61.
- 63) Díaz-Guzmán J. (1998). *Estudio epidemiológico-poblacional de las enfermedades cerebrovasculares en los ancianos*. Universidad Complutense de Madrid. Tesis Doctoral.
- 64) Díaz-Guzmán J, Bermejo-Pareja F, Benito-León J, Vega S, Gabriel R, Medrano MJ. (2008). Prevalence of stroke and transient ischemic attack in three elderly populations of central Spain. *Neuroepidemiology*, 30, 247-253.
- 65) Diesfeldt HFA, van Houte LR, Moerkens RM. (1986). Duration of survival in senile dementia. *Acta Psychiatr Scand*, 73, 366-71.
- 66) Dollear W, Gorelick P, Harris Y, Miles T, Bozzola F. (1992). Vascular dementia: a clinical and death certificate study. *Neuroepidemiology*, 11, 53:58.
- 67) Evans DA, Smith LA, Scherr PA, Albert MS, Funkenstein HH, Hebert LE. (1991). Risk of death from Alzheimer's disease in a community population of older persons. *Am J Epidemiol*, 134, 403-12.
- 68) Ferber R, Sheastley P, Turner A, Waksberg J. (1986). *What is a survey?* Washington DC: American Statistical Association.
- 69) Ferri CP, Prince M, Brayne C, *et al.* (2005). Global prevalence of dementia: a Delphi consensus study. *Lancet*, 366, 2112-17.
- 70) Finch CE, Vaupel JW, Kinsella K. (2001). *Cells and surveys. Should biological*

measures be included in social science research. Washington DC: National Academic Press.

- 71) Fitzpatrick AL, Kuller LH, Lopez OL, Kawas CH, Jagust W. (2005). Survival following dementia onset: Alzheimer's disease and vascular dementia. *J Neurol Sci*, 229–230, 43–49.
- 72) Folstein MF, Folstein SE, Mchugh PR. (1975). "Mini-Mental State". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiat Res*, 12, 189-198.
- 73) Fratiglioni L, Launer LJ, Andersen K, *et al.* (2000). Incidence of dementia and major subtypes in Europe: A collaborative study of population-based cohorts. Neurologic Diseases in the Elderly Research Group. *Neurology*, 54, 10–15.
- 74) Freels S, Nyenhuis DL, Gorelick PB. (2002). Predictors of survival in African American patients with AD, VaD, or stroke without dementia. *Neurology*, 59, 1146-53.
- 75) Fried LP, Wallace RB. (1992). The complexity of chronic illness in the elderly: from clinic to community. The epidemiologic study of the elderly. En: Wallace RB , Woolson RF, eds. *The Epidemiologic Study of the Elderly* (pp. 10-19). New York: Oxford University Press.
- 76) Gabriel R, Alonso MA, Bermejo FP, *et al.* (1996). Proyecto EPICARDIAN: estudio epidemiológico sobre enfermedades y factores de riesgo cardiovasculares en ancianos españoles. Diseño, métodos y resultados preliminares. *Rev Esp Geriatr Gerontol*, 31, 327-334.
- 77) Gambassi G, Landi F, Lapane KL, *et al.* (1999). Predictors of mortality in patients with Alzheimer's disease living in nursing homes. *J Neurol Neurosurg*

Psychiatry, 67, 59-65.

- 78) Ganguli M, Dodge HH, Shen C, Pandav RS, DeKosky ST. (2005). Alzheimer's disease and mortality. A 15-year epidemiological study. *Arch Neurol*, 62, 779-784.
- 79) Garcin B, Lillo P, Hornberger M, *et al.* (2009). Determinants of survival in behavioral variant frontotemporal dementia. *Neurology*, 73, 1656-61.
- 80) Geerlings MI, Deeg DJH, Schmand B, Lindeboom J, Jonker C. (1997). Increased risk of mortality in Alzheimer's disease patients with higher education? A replication study. *Neurology*, 49, 798-802.
- 81) Genova MR, Pereira JC. (2002). Las expectativas de salud. En: Sancho MC, Ed. *Las personas mayores en España. Informe 2002*. (pp. 514-547) Madrid: Ministerio de Trabajo y Asuntos Sociales.
- 82) Grundy E. (1998). Epidemiology of aging. En Tallis (Eds.): *Brocklehurst's Textbook of Geriatric Medicine and Gerontology*. (pp.1-17). London: Churchill Livingstone,
- 83) Guehne U, Riedel-Heller S, Angermeyer MC. (2005). Mortality in dementia. *Neuroepidemiology*, 25, 153-162.
- 84) Guehne U, Matschinger H, Angermeyer MC, Riedel-Heller SG. (2006). Incident dementia cases and mortality. Results of the leipzig Longitudinal Study of the Aged (LEILA75+). *Dement Geriatr Cogn Disord*, 22, 185-93.
- 85) Haan MN, Wallace R. (2004). Can dementia be prevented? Brain aging in a population based context. *Annu Rev Public Health*, 25, 1-24.
- 86) Hachinski VC, Lassen NA, Marshall J. (1974). Multi-infarct dementia. A cause

- of mental deterioration in the elderly. *Lancet*, 2, 207-10.
- 87) Hanslowka HE. (1985). Measuring the health of populations, indicators and interpretations. *Soc Sci Med*, 20, 1207-1224.
- 88) Hebert M, Parlato V, Lese GB, et al. (1995). Survival in institutionalized patients: influence of dementia and loss of functional capacities. *Arch Neurol*, 52, 469-76.
- 89) Heeren TJ, van Hemert AM, Rooymans HGM. (1992). A community-based study of survival in dementia. *Acta Psychiatr Scand*, 85, 415–18.
- 90) Helmer C, Joly P, Letenneur L, Commenges D, Dartigues JF. (2001). Mortality with Dementia: results from a French Prospective Community-based Cohort. *Am J Epidemiol*, 154, 642-648.
- 91) Helzner EP, Scarmeas N, Cosentino S, Tang MX, Schupf N, Stern Y. (2008). Survival in Alzheimer disease: a multiethnic, population-based study of incident cases. *Neurology*, 71, 1489-95.
- 92) Heyman A, Peterson B, Fillenbaum G, Pieper C. (1996). The consortium to establish a registry for Alzheimer's disease (CERAD). Part XIV: Demographic and clinical predictors of survival in patients with Alzheimer's disease. *Neurology*, 46, 656-60.
- 93) Hier DB, Warach JD, Gorelick PB, Thomas J. (1989). Predictors of survival in clinically diagnosed Alzheimer's disease and multi-infarct dementia. *Arch Neurol*, 46, 1213-1216.
- 94) Hofman A, Grobbee DE, de Jong PT, et al. (1991). Determinants of disease and disability in the elderly: the Rotterdam Elderly Study. *Eur J Epidemiol*, 7, 403-

22.

- 95) Instituto Nacional de Estadística. *Tablas de Mortalidad de la Población de España 1992-2005*. Obtenidas de www.ine.es (Entrada en Julio 2010).
- 96) Jagger C, Clarke M, Stone A. (1995). Predictors of survival with Alzheimer's disease: a community-based study. *Psychol Med*, 25, 171-7.
- 97) Jagger C, Andersen K, Breteler MM, *et al.* (2000). Prognosis with dementia in Europe: A collaborative study of population-based cohorts. Neurologic Diseases in the Elderly Research Group. *Neurology*, 54, S16-20.
- 98) Jarvik LF, Ruth V, Matsuyama SS. (1980). Organic brain syndrome and aging: A six year follow-up of surviving twins. *Arch gen Psychiatr* 37, 280-286.
- 99) Jiménez MT, Almaraz A, Carrillo ME, *et al.* (2004). Factores asociados a mortalidad en mayores de 85 años. Estudio NEDICES. Cinco años de seguimiento. *Act Neurol Neurocienc Envejec*, 2, 276-80.
- 100) Jiménez MT. (2006). *Salud general, mortalidad y supervivencia en personas mayores de 85 años. Estudio NEDICES, Cinco años de seguimiento*. Universidad Complutense de Madrid. Tesis Doctoral.
- 101) Jorm AF, Korten AE, Henderson AS. (1987). The prevalence of dementia: a quantitative integration of the literature. *Acta Psychiatr Scand*, 76, 465-479.
- 102) Juva K, Verkkoniemi A, Viramo P, *et al.* (2000). ApoE epsilon-4 does not predict mortality, cognitive decline, or dementia in the oldest old. *Neurology*, 54, 412-5.
- 103) Kammoun S, Gold G, Bouras C, *et al.* (2000). Immediate causes of death of

- demented and non-demented elderly. *Acta Neurol Scand Suppl*, 176, 96-9.
- 104) Kaplan EL, Meier P. (1958). Nonparametric estimation for incomplete observations. *J Am Stat Assoc*, 53, 457–81.
- 105) Karagiozis H, Gray S, Sacco J, *et al.* (1998). The Direct Assessment of Functional Abilities (DAFA): a comparison to an indirect measure of instrumental activities of daily living. *Gerontologist*, 38, 113-21.
- 106) Kay DW, Forster DP, Newens AJ. (2000). Long-term survival, place of death and death certification in clinically diagnosed pre-senile dementia in northern England. *Br J Psychiatry*, 177, 156–62.
- 107) Kaztman R, Hill LR, Yu ESH, *et al.* (1994). The malignancy of dementia: predictors of mortality in clinically diagnosed dementia in a population survey of Shanghai, China. *Arch Neurol*, 51, 1220-1225.
- 108) Keene J, Hope T, Fairburn CG, Jacoby R. Death and dementia. (2001). *Int J Geriatr Psychiatry*, 16, 969–74.
- 109) Kelsey JL, Whitmore AS, Evans AS. (1996). *Methods in observational epidemiology*. 2nd Ed. New York: Oxford University Press.
- 110) Knoops KT, de Groot LC, Kromhout D, *et al.* (2004). Mediterranean diet, lifestyle factors, and 10-year mortality in elderly European men and women: the HALE project. *JAMA*, 292, 1433-9.
- 111) Knopman DS, Rocca WA, Cha RH, Edland SD, Kokmen E. (2003). Survival study of vascular dementia in Rochester, Minnesota. *Arch Neurol*, 60, 85-90.
- 112) Koepsell TD, Weiss NS. 2003. *Epidemiologic methods. Studying the occurrence*

- of illness*. New York: Oxford University Press.
- 113) Koivisto AM, Lempiainen P, Koivisto K, *et al.* (2000). Apolipoprotein E phenotype alone does not influence survival in Alzheimer's disease: a population-based longitudinal study. *Neuroepidemiology*, 19, 327–332.
- 114) Larson EB, Shadlen MF, Wang L, *et al.* (2004). Survival after initial diagnosis of Alzheimer disease. *Ann Intern Med*, 140, 501-9.
- 115) Last JM. (2001). *A Dictionary of Epidemiology*. Fourth Ed. Oxford: Oxford University Press.
- 116) Li G, Shen YC, Chen CH, Zhau YW, Li SR, Lu M. (1991). A three-year follow-up study of age-related dementia in an urban area of Beijing. *Acta Psychiatr Scand*, 83, 99-104.
- 117) Lilienfeldt DE, Stolley PD. (1994). *Foundations of Epidemiology*. 3rd ed. Oxford: Oxford University Press.
- 118) Llinàs Regla, J, Lopez-Pousa S, Vilalta-Franch J, Garre-Olmo J, Román GC. (2008). Mortality after a Diagnosis of Dementia in a population Aged 75 and Over in Spain. *Neuroepidemiology*, 31, 80-88.
- 119) Lobo A, Saz P, Marcos G, Día JL, de la Camara C. (1995). The prevalence of dementia and depression in a Southern European population. The Zaragoza Study. *Arch Gen Psychiatry*, 52, 497-506.
- 120) Lobo A, Launer LJ, Fratiglioni L, *et al.* (2000). Prevalence of dementia and major subtypes in Europe: A collaborative study of population-based cohorts. Neurologic Diseases in the Elderly Research Group. *Neurology*, 54, S4-9.
- 121) Lopez AD, Mathers CD, Ezzati M, Jamison DT, Murray CJL. (2006).

- Measuring the Global Burden of Disease and Risk Factors, 1990-2001. En: Lopez AD, Mathers CD, Ezzati M, Jamison DT, Murray CJL (Eds.). *Global burden of disease and risk factors*. (pp. 1-37). New York: Oxford University Press.
- 122) López-Pousa S, Vilalta-Franch J, Llinàs-Regla J, Garre-Olmo J, Román GC. (2004). Incidence of dementia in a rural community in Spain: the Girona cohort study. *Neuroepidemiology*, 23, 170-7.
- 123) Louis ED, Benito-León J, Ottman R, Bermejo-Pareja F. (2007). A population-based study of mortality in essential tremor. *Neurology*, 69, 1982-9.
- 124) Louis ED, Benito-León J, Vega-Quiroga S, Bermejo-Pareja F. (2010). Cognitive and motor functional activity in non-demented community-dwelling essential tremor cases. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 81, 997-1001.
- 125) Macera CA, Sun RK, Yeager KK, Brandes DA. (1992). Sensitivity and specificity of death certificate diagnoses for dementing illnesses, 1988-1990. *J Am Geriatr Soc*, 40, 479-81.
- 126) Maggi S, Zucchetto M, Grigoletto F, *et al.* (1994). The Italian Longitudinal Study on Aging (ILSA): design and methods. *Aging*, 6, 464-73.
- 127) Magnusson H. (1989). Mental health of octogenarians in Iceland. *Acta Psychiatr Scand*, 79 (suppl. 349), 1-112.
- 128) Markush RE, Schway JJ, Farris P, Present PA, Holzer CE. (1977). Mortality and community mental health. *Arch Gen Psychiatry*, 34, 1393-1401.
- 129) Martin DC, Miller JK, Kapoor W, *et al.* (1987). A controlled study of survival with dementia. *Arch Neurol*, 44, 1122-1126.

- 130) Martínez-Salio A, Trincado R, González-Martínez V, *et al.* (2002). El diagnóstico de epilepsia como estigma social en la población anciana. *Neurología*, 17, 456.
- 131) Martínez-Salio A, Benito-León J, Díaz-Guzmán J, Bermejo-Pareja F. (2010). Cerebrovascular disease incidence in central Spain (NEDICES): a population-based prospective study. *J Neurol Sci*, 298, 85-90.
- 132) Mathers CD, Fat DM, Inoue M, Rao C, Lopez AD. (2005). Counting the dead and what they died from: an assessment of the global status of cause of death data. *Bull World Health Organ*, 83, 171-7.
- 133) Matthews FE, Chatfield M, Freeman C, *et al.* (2004). Attrition and bias in the MRC cognitive function and ageing study: an epidemiological investigation. *BMC Public Health*, 4, 12.
- 134) Matsui Y, Tanizaki Y, Arima, *et al.* (2009). Incidence and survival of dementia in a general population of Japanese elderly: the Hisayama study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 80, 366-70.
- 135) Mayeux R. (2003). Epidemiology of neurodegeneration. *Annu Rev Neurosci*, 26, 81-104.
- 136) McKeith IG, Galasko D, Kosaka K, *et al.* (1996). Consensus guidelines for the clinical and pathologic diagnosis of dementia with Lewy bodies (DLB): report of the consortium on DLB international workshop. *Neurology*, 47, 1113-24.
- 137) McKhann G, Drachman D, Folstein M, Katzman R, Price D, Stadlan EM. (1984). Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: report of the NINCDS-ADRDA Work Group under the auspices of Department of Health and Human Services Task Force on Alzheimer's Disease. *Neurology*, 34, 939-44.

- 138) Menotti A, Mulder I, Nissinen A, Giampaoli S, Feskens EJ, Kromhout D. (2001). Prevalence of morbidity and multimorbidity in elderly male populations and their impact on 10-year all-cause mortality: The FINE study (Finland, Italy, Netherlands, Elderly). *J Clin Epidemiol*, 54, 680-686.
- 139) Milne JS. (1985). *Clinical effects of Aging. A longitudinal study*. Kent: Croom Helm.
- 140) Mölsä PK, Marttila RJ, Rinne UK. (1986). Survival and cause of death in Alzheimer's disease and multi-infarct dementia. *Acta Neurol Scand*, 74, 103-7.
- 141) Mölsä PK, Marttila RJ, Rinne UK. (1995). Long-term survival and predictors of mortality in Alzheimer's disease and multiinfarct dementia. *Acta Neurol Scand*, 91, 159-64.
- 142) Morales JM, Bermejo FP, Benito-León J, *et al.* (2004). Methods, demographic findings, and global data of the baseline survey of the NEDICES cohort. A door-to-door survey of neurological disorders in three communities from Central Spain. *Public Health*, 118, 426-33.
- 143) Morris JC. (1993). The Clinical Dementia Rating (CDR): current version and scoring rules. *Neurology*, 43, 2412-2414.
- 144) Newens AJ, Forster DP, Kay DW. (1991). Death certification after a diagnosis of presenile dementia. *J Epid Comm Health*, 47, 293-297.
- 145) Nielsen H, Lok A, Pedersen I, *et al.* (1991). The accuracy of early diagnosis of dementia and predictors of death in Alzheimer's disease and vascular dementia: a follow-up study. *Acta Psychiatr Scand*, 84, 277-282.
- 146) Noale M, Maggi S, Minicuci N, *et al.* (2003). Dementia and disability: impact on mortality. The Italian longitudinal study on aging. *Dement Geriatr Cogn*

Disord, 16, 7-14.

- 147) Northridge ME. (1995). Annotation: Public health methods—Attributable risk as a link between causality and public health action. *Am J Public Health*, 85, 1202-1203.
- 148) OECD Health Data 2006 (Eco-Salud OCDE 2006). *A comparative analysis of 30 countries*. CD-Rom. OECD Publishing.
- 149) Olazarán J, Trincado R, Bermejo F, Benito-León J, Díaz J, Vega S. (2004). Selective memory impairment on an adapted Mini-Mental State. Examination increases risk of future dementia. *Int J Geriatr Psychiatry*, 19, 1173-80.
- 150) Olazarán J, Mouronte P, Bermejo F. (2005). Validación de dos escalas de actividades instrumentales en la enfermedad de Alzheimer. *Neurología*, 20, 395-401.
- 151) Olshansky SJ, Ault AB. (1986). The fourth stage of the epidemiologic transition: the age of delayed degenerative diseases. *Milbank Q*, 64, 355-391.
- 152) Olshansky SJ, Ault AB, Cassel CK. (1993). The aging of human species. *Sci Am* 268, 46-52.
- 153) Østbye T, Steenhuis R, Wolfson C, Wolton R, Hill G. (1999). Predictors of five-year mortality in older Canadians: the Canadian Study of Health and Aging. *J Am Geriatr Soc*, 47, 1249-1254.
- 154) Ott A, Breteler MM, van Harskamp F, *et al.* (1995). Prevalence of Alzheimer's disease and vascular dementia: association with education. The Rotterdam study. *Br Med J*, 310, 970-3.
- 155) de Pedro-Cuesta J, Virués-Ortega J, Vega S, *et al.* (2009). Prevalence of

- dementia and major dementia subtypes in Spanish populations: a reanalysis of dementia prevalence surveys, 1990-2008. *BMC Neurol*, 9, 55.
- 156) Perkins AJ, Hui SL, Ogunniyi A, *et al.* (2002). Risk of mortality for dementia in a developing country: the Yoruba in Nigeria. *Int J Geriatr Psychiatry*, 17, 566-573.
- 157) Pfeffer RI, Kurosaki TT, Harrah CH Jr, *et al.* (1981). A survey diagnostic tool for senile dementia. *Am J Epidemiol*, 114, 515-27.
- 158) Pfeffer RI, Kurosaki TT, Harrah CH Jr, *et al.* (1982). Measurement of functional activities in older adults in the community. *J Gerontol*, 37, 323-9.
- 159) Plugá MD, Abellán A. (2003). *Dependencia y necesidades asistenciales de los mayores en España. Previsión al año 2010*. Madrid: Publicaciones de la Fundación Pfizer.
- 160) Porta-Etessam J, Bermejo FP, Trincado R, *et al.* (2003). Prevalencia de jaqueca en ancianos. Datos preliminares del estudio NEDICES. *Neurología*, 18, 550.
- 161) Posada IJ. (2010). *Mortalidad de la enfermedad de Parkinson y otros parkinsonismos. Datos del estudio poblacional NEDICES*. Tesis Doctoral. Universidad Autónoma de Madrid.
- 162) Quiroga P, Albala C, Klaasen G. (2004). Validación de un test de tamizaje para el diagnóstico de demencia asociada a edad, en Chile. *Rev Med Chil*, 132, 467-78.
- 163) Qiu C, Backman L, Winblad B, Agüero-torres H, Fratiglioni L. (2001). The influence of education on clinically diagnosed dementia incidence and mortality data from the Kungsholmen Project. *Arch Neurol*, 58, 2034-2039.

- 164) R Development Core Team (2007). *R: A language and environment for statistical computing*. R Foundation for Statistical Computing, Viena, Austria. URL www.R-project.org.
- 165) Rait G, Walters K, Bottomley C, Petersen I, Iliffe S, Nazareth I. (2010). Survival of people with clinical diagnosis of dementia in primary care: cohort study. *Br Med J*, 341, c3584.
- 166) Riggs JE. (1998). The aging population: implications for the burden of Neurologic disease. *Neurol Clin*, 16, 555-560.
- 167) Rocca WA, Bonaiuto S, Lippi A, *et al.* (1990). Prevalence of clinically diagnosed Alzheimer's disease and other dementing disorders: a door-to-door survey in Appignano, Macerata Province, Italy. *Neurology*, 40, 626-31.
- 168) Rothman KJ. (1985). *Modern epidemiology research*. Boston: Little-Brown.
- 169) Sánchez-Ostiz RG, Santidrián SA, Guijarro JLG. (1997). *Aproximación al estado socio-sanitario de los nonagenarios de Pamplona: estado funcional, cognitivo, nutricional, hemático, antioxidante e inmunológico*. Premio Nacional 1997 de investigación Gerontológico. Fundación Caja Madrid. Anales del Sistema Sanitario de Navarra. p. 20.
- 170) Sayetta RB. (1986). Rates of senile dementia, Alzheimer's type in the Baltimore Longitudinal study. *J Chron Dis*, 39, 271-286.
- 171) Saz P, Launer LJ, Día JL, de la Camara C, Marcos G, Lobo A. (1999). Mortality and mental disorders in a Spanish elderly population. *Int J Geriatr Psychiatry*, 14, 1031-1038.
- 172) Schäufele M, Bickel H, Weyerer S. (1999). Predictors of mortality among

- demented elderly in primary care. *Int J Geriatr Psychiatry*, 14, 946-956.
- 173) Schneider LS, Dagerman KS, Insel P. (2005). Risk of death with atypical antipsychotic drug treatment for dementia: meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *JAMA*, 294, 1934-43.
- 174) Schofield PW, Tang M, Marder K, *et al.* (1995). Consistency of clinical diagnosis in a community-based longitudinal study of dementia and Alzheimer's disease. *Neurology*, 45, 2159-64.
- 175) Seltzer B, Sherwin I. (1983). A comparison of clinical features in early- and late-onset primary degenerative dementia. *Arch Neurol*, 40, 143-146.
- 176) del Ser T, Hachinski V, Merskey H, Munoz DG. (1999). An autopsy-verified study of the effect of education on degenerative dementia. *Brain*, 122, 2309-2319.
- 177) Slioter AJC, Houwing-Duistermaat JJ, van Harskamp F, *et al.* (1999). Apolipoprotein E genotype and progression of Alzheimer's disease: the Rotterdam Study. *J Neurol*, 246, 304-308.
- 178) Stallones RA. (1987). The use and abuse of subgroup analysis in epidemiological research. *Prev Med*, 16, 183-94.
- 179) Stern Y, Gurland B, Tatemichi TK, Tang MX, Wilder D, Mayeux R. (1994a). Influence of education and occupation on the incidence of Alzheimer's disease. *JAMA*, 271, 1004-1010.
- 180) Stern Y, Albert M, Brand J, *et al.* (1994b). Utility of extrapyramidal signs and psychosis as predictors of cognitive decline and functional decline, nursing home admission, and death in Alzheimer's disease: Prospective analyses from

- the predictors study. *Neurology*, 44, 2300-2307.
- 181) Stern Y, Tang MX, Denaro J, *et al.* (1995). Increased risk of mortality in Alzheimer's disease patients with more advanced educational and occupational attainment. *Ann Neurol*, 37, 590-5.
- 182) Stern Y, Tang M-X, Albert MS, *et al.* (1997a). Predicting time to nursing home care and death in individuals with Alzheimer disease. *JAMA*, 277, 806-812.
- 183) Stern Y, Brandt J, Albert M, *et al.* (1997b). The absence of an apolipoprotein epsilon4 allele is associated with a more aggressive form of Alzheimer's disease. *Ann Neurol*, 41, 615-620.
- 184) Svanborg A. (1998). Cohort differences in the Gotheborg studies of Swedish 70-years-old. En: Brody JA, Maddox GL, Eds. *Epidemiology of Aging*. (pp. 27-35). New York: Springer Publishing Company.
- 185) Tanner CM, Ross GW. (2004). Neuroepidemiology: Fundamental considerations. En: Nelson LM, Tanner CM, Van der Eeden SK, McGuire VM (eds.). *Neuroepidemiology. From Principles to practice*. (pp. 1-22). Oxford: Oxford University Press.
- 186) The Italian Study of Ageing (ILSA) Working Group. (1997). Prevalence of chronic diseases in older Italians: comparing self-reported and clinical diagnoses. *Int J Epidemiol*, 26, 995-1002.
- 187) Thomas BM, Starr JM, Whalley LJ. (1997). Death certification in treated cases of presenile Alzheimer's disease and vascular dementia in Scotland. *Age and Ageing*, 26, 401-406.
- 188) de Toledo M, Bermejo-Pareja F, Vega-Quiroga S, *et al.* (2004). Alteraciones conductuales en la enfermedad de Alzheimer. Datos de un estudio poblacional.

Rev Neurol 38, 901-5.

- 189) Tschanz JT, Corcoran C, Skoog I, *et al.* (2004). Dementia: the leading predictor of death in a defined elderly population. The Cache County Study. *Neurology*, 62, 1156-1162.
- 190) Tsuji I, Minami Y, Fukao A, *et al.* (1995). Dementia and physical disability as competing risks for mortality in a community-based sample of elderly Japanese. *J Exp Med*, 176, 99-107.
- 191) van Dijk PTM, Dippel DWJ, Habbema JFD. (1991). Survival in patients with dementia. *J Am Geriatr Soc*, 39, 603-610.
- 192) van Duijn CM, de Knijff P, Wehnert A, *et al.* (1995). The apolipoprotein E epsilon 2 allele is associated with an increased risk of early-onset Alzheimer's disease and a reduced survival. *Ann Neurol*, 37, 605-610.
- 193) Villanueva-Iza C, Bermejo-Pareja F, Berbel-Garcia A, *et al.* (2003). Validación de un protocolo clínico para la detección de demencia en la población. *Rev Neurol*, 36, 1121-6.
- 194) Villarejo A, Porta-Etessam J, Martínez-Salio A, *et al.* (2004). Análisis comparativo de la asistencia neurológica ambulatoria en el área sanitaria 11 de Madrid entre los años 1986-87 y 2004. *Neurología*, 19, 481.
- 195) Wallace RB, Woolson RF. (1992). *The epidemiologic Study of the Elderly*. New York: Oxford University Press.
- 196) Walsh JS, Welch G, Larson EB. (1990). Survival of outpatients with Alzheimer-type dementia. *Ann Intern Med*, 113, 429-434.
- 197) Walter-Ginzburg A, Blumstein T, Chetrit A, Modan B. (2002). Social factors

- and mortality in the old-old in Israel: the CALAS study. *J Gerontol B Psychol Soc Sci*, 57, 308-318.
- 198) Wang PS, Schneeweiss S, Avorn J, *et al.* (2005). Risk of death in elderly users of conventional vs. atypical antipsychotic medications. *N Engl J Med*, 353, 2335-41.
- 199) Waring SC, Doody RS, Pavlik VN, Massman PJ, Chan W. (2005). Survival among patients with dementia from a large multi-ethnic population. *Alzheimer Dis Assoc Disord*, 19, 178-183.
- 200) Williams MM, Xiong C, Morris JC, Galvin JE. (2006). Survival and mortality differences between dementia with Lewy bodies vs Alzheimer disease. *Neurology*, 67, 1935-41.
- 201) WHO (World Health Organization) - Program for Research on Aging. NIA-NIH-SMID. (1990). *Protocol of the Study. SMID Centre*. WHO. Florence..
- 202) Wolfson C, Wolfson DB, Asgharian M, *et al.* 2001. A reevaluation of the duration of survival after the onset of dementia. *New Engl J Med*, 344, 1111-1116.
- 203) Xie J, Brayne C, Matthews FE. (2008). Survival times in people with dementia: analysis from population based cohort study with 14 year follow-up. *Br Med J*, 336, 258-62.

NOTA: Para la organización de las citas en el texto y las referencias de la bibliografía se ha utilizado el estilo Harvard, de acuerdo con las recomendaciones de la APA (American Psychological Association, Publication Manual).