

EL NIVELL I LA VARIACIÓ DEL RISC  
CARDIOVASCULAR EN LA PREVENCIÓ  
PRIMÀRIA DE LA DEMÈNCIA

**Ester Fages i Masmiquel**



<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/deed.ca>

Aquesta obra està subjecta a una llicència Creative Commons Reconeixement-NoComercial-SenseObraDerivada

Esta obra está bajo una licencia Creative Commons Reconocimiento-NoComercial-SinObraDerivada

This work is licensed under a Creative Commons Attribution-NonCommercial-NoDerivatives licence

Universitat  
de Girona

TESI DOCTORAL

*El nivell i la variació del risc cardiovascular  
en la prevenció primària de la demència*

**Ester Fages i Masmiquel**

**2023**



El nivell i la variació del risc cardiovascular en la prevenció primària de la demència



## TESI DOCTORAL

# *El nivell i la variació del risc cardiovascular en la prevenció primària de la demència*

**Ester Fages i Masmiquel**

**2023**

PROGRAMA DE DOCTORAT EN BIOLOGIA MOLECULAR,  
BIOMEDICINA I SALUT

**Dirigida per**

Anna Ponjoan Thans i Rafel Ramos Blanes

**Tutor**

Rafel Ramos Blanes

Memòria presentada per optar al títol de doctora per la Universitat de Girona

El nivell i la variació del risc cardiovascular en la prevenció primària de la demència

*“Els que asseguren que és impossible, no haurien d’interrompre als que  
ho estem intentant”*

*— Thomas Edison, inventor (1847-1931)*

*“El secret de la felicitat no és fer sempre el que es vol, sinó voler sempre  
el que es fa”*

*— Lev Tolstoi, escriptor i pedagog (1828-1910)*

*“Curar de vegades, alleujar sovint i confortar sempre”*

*—Hipòcrates, pare de la medicina (460-380 aC)*



## *Agraïments*

A la Conxa i l'Albert, sense els quals difícilment m'hauria embrancat en aquest projecte. No els hi tindrè en compte que es retiressin, deixant-me sense els meus homòlegs predilectes en aquest projecte.

Als meus pares, sense els quals és assegurat que no hauria estat mai embrancada ni en aquest, ni en cap altre projecte. Gràcies per haver-m'ho inculcat tot i per haver cregut en mi.

Als meus fills Quirze, Taís i Clàudia per fer gala de la seva paciència fins i tot sense tenir-ne.

A l'Albert de nou: pel suport logístic, per haver estat capaç de renunciar a la crítica contínua per fer-me créixer en alguns els moments, per la seva confiança infinita en les meves capacitats i per haver estat un impuls tot sovint. Gràcies per estimar-me i ser el meu company de viatge: generós, endreçat, tranquil i alguna vegada fins i tot incondicional, podria ser?

A mi mateixa, per no haver defallit!

Als directors, l'Ani i en Rafel, per ser-hi cada vegada que els he cridat, per socórrer-me amb tota la seva paciència i professionalitat sempre que m'ha calgut, procurant ajudar-me i engrescant-me sense perdre mai massa el rigor científic. També per haver-hi posat el punt de vista pràctic,



inculcant-me el sentit de tot plegat i auxiliant-me quan topava amb murs de ciment armat que m'ho feien tot incompreensible... i preguntava i tornava a preguntar. Han estat sempre la meua guia ferma per trobar un camí en aquest doctorat.

També a la resta de persones de la Unitat de Suport a la Recerca, amb qui he tingut un contacte menys intens, sobretot perquè a partir d'un determinat moment tot es va fer virtual... a la Ruth, per introduir-me al Mendeley i alguna altra eina més que útil amb la seva visió sempre pràctica; a la Lia, pel seu suport i interès; a en Jordi, per donar forma i color als conceptes, posar i treure dades, taules i imatges, i canviar-ne l'idioma segons convingués per a cada ocasió. I per tenir la paciència inesgotable d'instruir-me en el món de l'estadística analítica i de contestar tots els meus dubtes tantes vegades com ha calgut.

A la Sara Rodríguez, per haver dipositat sempre la seva confiança en la meua vàlua professional. I a tots els companys de feina, que al llarg de tota la meua vida professional, m'han acompanyat i m'han ajudat a créixer. A en Toni Guerrero, la Laura Guerrero i en Jordi Amblàs, per haver estat doctorands i escriure unes fantàstiques tesis que en una o altra etapa m'han servit de guia.

A tots els meus amics: les Lloques, els Magnayaquis, els Pairots, la Judit i en Jordi, la Casalé i en Pere, els meus co-R... i més encara. Al meu germà en Carles, la meua cunyada l'Anna, els meus nebots en Jan i en Magí, la llarga llista de tiets i cosins que tinc el plaer de tenir i tots "els de casa", per ser-hi i fer-me la vida més entretinguda, divertida, rica i feliç... plena a

vessar de moments irrepetibles i de records excepcionals. No em vull oblidar dels meus avis: en Joan (el meu padrí), la Lola (la iaia), en Lluís (l'avi) i la Neus (l'àvia)... quina meravella haver-los pogut gaudir tots quatre fins a la majoria d'edat i quina tristor veure'n dos d'afectats per aquest maleït mal. *Desde Santurce a Bilbao...* el camí ha estat sempre distret i memorable. Aquells amb qui vaig compartir tots els diumenges de la nostra infància, ja saben perquè ho escric... i no podran evitar de somriure.

Aquest projecte s'ha realitzat amb una beca de l'Institut d'Investigació en Atenció Primària Jordi Gol. El meu agraïment més sincer per aquesta oportunitat.

Acabo amb paraules manllevades de la literatura, escrites per l'il·lustre Carles Fages de Climent en la seva "Oració al Crist de la Tramuntana", que m'ha acompanyat en moments importants de la meua vida i ha estat també una màxima per a mi:

*"Braços en creu damunt la pia fusta,  
Senyor, empareu la closa i el sembrat,  
doneu el verd exacte al nostre prat  
i mesureu la tramuntana justa  
que eixugui l'herba i no ens espolsi el blat."*

Moltíssimes gràcies a tots.



## ***Publicacions i presentacions a congressos derivades del contingut d'aquesta tesi fins l'actualitat***

1. ***Validez del diagnóstico de la Enfermedad de Alzheimer en el registro de Atención Primaria de Salud (comunicación oral).***  
Ramos R, Garcia-Gil M, Blanch J, Garré-Olmo J, Ponjoan A, Fages-Masmiquel E. XXXVI Congreso SECA (Sociedad Española de Calidad Asistencial) 2018. España.
2. ***Epidemiology of dementia: prevalence and incidence estimates using validated electronic health records from primary care.***  
Ponjoan A, Garré-Olmo J, Blanch J, Fages-Masmiquel E, Alves-Cabratosa L, Martí-Lluch R, Comas-Cufí M, Parramon D, Garcia-Gil M, Ramos R. Clinical Epidemiology 2019;11 217–228.
3. ***Efecto de la edad y el sexo en los factores asociados a la demencia.***  
Fages-Masmiquel E, Ponjoan A, Blanch J, Alves-Cabratosa L, Martí-Lluch R, Comas-Cufí M, et al. Revista Neurología 2021; 73: 409-15.



## *Llista d'abreviatures*

ATC	Anatòmic, Terapèutic i Químic
ATDOM	Programa d'Atenció Domiciliària
CIM-10	Classificació Internacional de Malalties, versió 10
DCL	Deteriorament Cognitiu Lleu
DE	Desviació Estàndard
DSM-IV-TR	<i>Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders-IV versión-Texto Revisado</i>
EAP	Equip d'Atenció Primària
ECAP	Estació Clínica d'Atenció Primària
GBD	Grans Bases de Dades
GDS/FAST	<i>Global Deterioration Scale Global / Functional Assessment Staging</i>
HDL	Lipoproteïnes d'alta densitat
HTA	Hipertensió Arterial
IACE	Inhibidors de l'AcetilColinEsterasa
IC	Interval de confiança
ICS	Institut Català de la Salut
IDIAPJGol	Institut d'Investigació en Atenció Primària Jordi Gol
LDL	Lipoproteïnes de baixa densitat
MA	Malaltia d'Alzheimer
MEDEA	Mortalitat en àrees petites Espanyoles i Desigualtats Socioeconòmiques i Ambientals
MMSE	<i>Mini-Mental State Examination</i>

MP	Malaltia de Parkinson
N	Nombre de casos
NA	Valors o casos perduts
OMS	Organització Mundial de la Salut
OR	<i>Odds Ratio</i>
ReDeGi	Registre Gironí de Demències
REGICOR	Registre Gironí del Cor
RIQ	Rang Interquartílic
RTFMA	Registre de Tractament Farmacològic de la Malaltia d'Alzheimer
RSE	Registres Sanitaris Electrònics
SCV	Salut cardiovascular
SIDIAP	Sistema d'Informació pel Desenvolupament de la Investigació a l'Atenció Primària
SIRE	Sistema Integrat de Recepta Electrònica
TAD	Tensió Arterial Diastòlica
TAS	Tensió Arterial Sistòlica
VPP	Valor Predictiu Positiu

## *Índex de Figures*

Figura 1	Resum Visual del PLAEMCAT	53
Figura 2	Resum del qüestionari per a la validació del diagnòstic de demència	80
Figura 3	Mesures de confidencialitat de les dades aplicades durant la transferència d'informació	82
Figura 4	Definició de casos reals i casos falsos de demència	83
Figura 5	Taxa d'incidència de la demència de la població catalana d'almenys 65 anys	104
Figura 6	Taxa de prevalença de la demència de la població catalana d'almenys 65 anys	108
Figura 7	Definició de grups d'edat segons el sexe mitjançant una corba spline de prevalença	111
Figura 8	Odds ratio i interval de confiança al 95% dels factors de risc de la demència en funció del sexe ajustat per edat i la resta de covariables	113
Figura 9	Odds ratio i interval de confiança al 95% dels factors de risc de la demència en funció dels grups d'edat ajustats per sexe i la resta de covariables	114



Figura 10	Odds ratio i interval de confiança al 95% dels factors de risc de la demència en funció dels grups d'edat i per sexe	116
Figura 11	Diagrama de flux de l'estudi de cohorts	117
Figura 12	Probabilitat de supervivència de la població inicialment lliure de demència de la cohort d'estudi, segons puntuació REGICOR	121
Figura 13	Gràfic del model de Cox separat per sexe i estratificat per edat en el model d'imputació de dades, segons els valors de la raó de riscos instantanis (hazard ratio)	124

## *Índex de Taules*

Taula 1	Resultats del VPP Valor predictiu positiu (VPP) dels diagnòstics de demència registrats al SIDIAP utilitzant com a referència la informació proporcionada per l'enquesta de metges de família	100
Taula 2	Característiques de la població d'estudi per estimar la taxa d'incidència de demència	102
Taula 3	Taxes d'incidència brutes i estandarditzades de demència (per 1.000 persones-any) en persones $\geq 65$ anys a Catalunya (Espanya) l'any 2016, estratificades per sexe i edat	103
Taula 4	Característiques de la població d'estudi per estimar la prevalença de demència que inclou persones $\geq 65$ anys inscrites al SIDIAP el 31 de desembre de 2016	105
Taula 5	Descripció de les característiques dels entorns d'Atenció Primària a Catalunya en relació a l'avaluació de la demència	106
Taula 6	Prevalença bruta i estandarditzada de demència en persones $\geq 65$ anys a Catalunya (Espanya) el 2016, estratificada per edat i sexe	107

Taula 7	Descriptiva de les característiques demogràfiques i clíniques de la població total i les específiques per la població amb i sense demència	109
Taula 8	Descriptiva de la població d'estudi amb la base de dades imputades (I). Variables de caire més descriptiu	118
Taula 9	Descriptiva de la població d'estudi amb la base de dades imputades (II). Variables patologia o condicions de salut	119
Taula 10	Taula d'incidència de demència per nivell de risc cardiovascular	122
Taula 11	Taula del model de Cox separat per sexe i estratificat per edat en el model d'imputació de dades, amb els valors de la raó de riscos instantanis ( <i>hazard ratio</i> )	123
Taula 12	Taxes d'incidència brutes i estandarditzades de demència (per 1.000 persones-any) en persones $\geq 65$ anys a Catalunya (Espanya) l'any 2016, estratificades per sexe i edat	201
Taula 13	Prevalença bruta de demència en persones $\geq 65$ anys a Catalunya (Espanya) el 2016, estratificada per edat i sexe	202

Taula 14	Descriptiva de la base de dades pel conjunt de casos complets (I). Variables de caire més descriptiu	203
Taula 15	Descriptiva de la base de dades pel conjunt de casos complets (II). Variables patologia o condicions de salut	204
Taula 16	Taula d'anàlisi de proporcionalitat de riscos per la demència del model multivariant separat per sexes i estratificat per edat en el model d'imputació de dades	205
Taula 17	Taula d'anàlisi de proporcionalitat de riscos per la demència del model multivariant separat per sexes i estratificat per edat en el model d'imputació de dades per a menors de 75 anys	206
Taula 18	Taula del model de Cox separat per sexe i estratificat per edat en el model dels casos complets, amb els valors de la raó de riscos instantanis ( <i>hazard ratio</i> )	207
Taula 19	Taula del model de Cox separat per sexe i estratificat per edat en el model d'imputació de dades per a menors de 75 anys d'edat, amb els valors de la raó de riscos instantanis ( <i>hazard ratio</i> )	208



## ÍNDEX

RESUM	21
RESUMEN	25
SUMMARY	29
1. INTRODUCCIÓ	33
1.1. Definició de demència	35
1.2. Tipus de demència	37
1.3. Aproximació clínica a la demència i abordatge al llarg dels temps	41
1.4. Epidemiologia de la demència	43
1.5. Factors de risc de la demència	46
1.6. La demència a l'Atenció Primària de Salut	51
1.7. Grans Bases de Dades clíniques: una oportunitat per l'estudi de les demències	58
1.8. Justificació	64
2. HIPÒTESI	67
3. OBJECTIUS	71
4. METODOLOGIA	75
4.1. Validació dels diagnòstics de demència	77
4.1.1. Estimació del Valor Predictiu Positiu (VPP)	77
4.1.2. Estimació de taxes d'incidència i prevalences	86
4.2. Identificació dels principals factors de risc i la seva relació amb edat i sexe	89
4.3. L'efecte del risc cardiovascular sobre la incidència de demència	91
4.4. Aspectes ètics	96

5. RESULTATS	97
5.1. Validació dels diagnòstics de demència	99
5.1.1. Estimació del VPP	99
5.1.2. Estimació de taxes d'incidència i prevalences	101
5.2. Identificació dels principals factors de risc i la seva relació amb edat i sexe	109
5.3. L'efecte del risc cardiovascular sobre la incidència de demència	117
6. DISCUSSIÓ	127
6.1. Validació dels diagnòstics de demència	129
6.1.1. Estimació del VPP	129
6.1.2. Estimació de taxes d'incidència i prevalences	131
6.1.3. Limitacions i Fortaleses	137
6.2. Identificació dels principals factors de risc i la seva relació amb edat i sexe	140
6.2.1. Limitacions i Fortaleses	144
6.3. L'efecte del risc cardiovascular sobre la incidència de demència	145
6.3.1. Factors de Risc Cardiovascular	146
6.3.2. Antecedents de malaltia cardiovascular	150
6.3.3. Altres factors de risc	151
6.3.4. Prevenció	153
6.3.5. Limitacions i fortaleses	155
6.4. Discussió conjunta dels resultats i implicacions generals	157
6.4.1. Registres Sanitaris Electrònics	159
6.4.2. Implicacions a la pràctica clínica	161
7. CONCLUSIONS	167
8. BIBLIOGRAFIA	171
9. ANNEX	199

## **RESUM**

### **Introducció**

La demència causa deteriorament cognitiu progressiu i incapacitació per portar una vida independent, per la qual no disposem d'un tractament curatiu i considerem fonamental la seva prevenció primària. Sabem que l'edat és el principal factor de risc per desenvolupar demència i, amb el progressiu envelliment de la societat, cal actualitzar-ne les estimes epidemiològiques per planificar els serveis de salut. Les Grans Bases de Dades clíniques ens ofereixen l'oportunitat de fer-ho a un cost assequible, essent necessari validar-les per evitar l'infradiagnòstic. D'entre els factors de risc no modificables hi ha: els genètics, malaltia de Parkinson, edat i sexe/gènere. D'entre els modificables destaquem: hipertensió, obesitat, tabaquisme, trastorn depressiu, diabetis, baix nivell educatiu, escàs contacte social i consum excessiu d'alcohol. Una gran part són factors de risc cardiovasculars i per estudiar-los de forma integrada, explorarem el paper de les equacions de risc cardiovascular, com és el REGICOR.

### **Objectius**

- 1r.- Validar els diagnòstics de demència de la història d'Atenció Primària: estimar el Valor Predictiu Positiu en  $\geq 40$  anys i la incidència i prevalença en  $\geq 65$  anys.
- 2n.- Analitzar com varia l'associació entre factors de risc i demència segons l'edat i el sexe, en la població de  $\geq 65$  anys.
- 3r.- Determinar l'efecte del nivell del risc cardiovascular estimat amb l'equació de REGICOR sobre la incidència de demència.



## *Metodologia*

Vàrem realitzar un estudi transversal per dur a terme el primer i segon objectiu, i un estudi de cohorts per estimar la incidència de demència i avaluar l'associació de la puntuació REGICOR amb aquesta incidència.

La font de dades va ser la base de dades SIDIAP.

Vàrem comparar els diagnòstics de demència en pacients a partir de 40 anys d'edat registrats al SIDIAP amb dades obtingudes d'una enquesta online adreçada a metges/ses de família i per calcular el VPP vàrem considerar els casos amb una definició validada de cas (diagnòstic CIM-10 o tractament), que hem utilitzat també en la resta d'estudis. Per calcular les estimes epidemiològiques es va incloure la població de  $\geq 65$  anys, viva a 31 de desembre de 2016. Per estimar la incidència, l'estudi es va realitzar durant l'any 2016. Vàrem estratificar les estimacions per sexe i per grups d'edat.

Els factors de risc i la seva relació amb l'edat i el sexe, es van estudiar en població  $\geq 65$  anys. Es va avaluar l'exposició a edat, sexe, consum de tabac, malaltia coronària, malaltia cerebrovascular, insuficiència cardíaca, arteriopatia perifèrica, consum excessiu d'alcohol, hipertiroidisme, malaltia de Parkinson, trastorn depressiu, ruralitat, hipertensió arterial, hiperlipèmia, diabetis mellitus. La variable resposta va ser el diagnòstic CIM-10 o DSM-IV per qualsevol tipus de demència o el tractament per la demència. Es varen estratificar les anàlisi per sexe, per grups d'edat i per ambdós.

Finalment, per estudiar l'efecte del risc cardiovascular sobre la demència, es varen incloure les persones ateses de 50 a 85 anys d'edat i el seguiment va durar del 2008 al 2016. L'exposició es va definir com el risc

cardiovascular estimat amb l'equació de REGICOR, dividit en quatre grups amb risc creixent i un cinquè grup de persones amb antecedents de malaltia cardiovascular. El risc cardiovascular es va estimar amb la funció REGICOR-Framingham. Les covariables varen ser: consum excessiu d'alcohol, hipertiroidisme, malaltia de Parkinson, trastorn depressiu i ruralitat. La variable resposta va ser el diagnòstic de demència segons la definició validada de cas. Es va estimar la taxa d'incidència bruta de demència i la seva relació amb la puntuació REGICOR, amb models de Cox estratificats per grups d'edat.

### **Resultats**

El VPP va ser del 91% (IC95% 87,5%-94,5%) pels diagnòstics de demència registrats al SIDIAP. El VPP per la definició alternativa de cas va ser del 77,8% (IC95% 73,6%–82,0%). Les estimacions de demència estandarditzades per edat i sexe pel mètode directe varen donar una incidència de 8,6 per 1.000 persones–any (IC95% 8,0-9,3) i una prevalença del 5,1% (IC95% 4,5%-5,7%). Totes dues, varen ser més altes en dones i varen incrementar de manera més pronunciada en dones que en homes a mesura que augmentava l'edat.

Per l'estudi de l'efecte de l'edat i el sexe en els factors associats a la demència, les variables més associades amb la demència varen ser, per aquest ordre: la malaltia de Parkinson, el consum excessiu d'alcohol, el trastorn depressiu i els antecedents de malaltia cerebrovascular. Tant el sexe com l'edat varen modular l'associació entre diversos factors de risc i la demència.

Per l'estudi de cohorts, la incidència de demència va ser de 6,2 per 1.000 persones-any (IC95% 6,15-6,24). Aquesta incidència va augmentar fins a 10,19 (IC95% 9,98-10,41) en els grups amb risc REGICOR més elevat, amb un creixent efecte dosi-resposta. I va ser més elevada en les persones amb antecedents de malaltia cardiovascular: 12,28 (IC95% 12,05-12,50). Es va identificar també una relació diferenciada en funció del sexe per alguns factors.

### **Conclusions**

Els diagnòstics de demència registrats a la base de dades SIDIAP són vàlids per ser utilitzats amb finalitats d'investigació, amb un VPP del 91,0%. Les taxes d'incidència i prevalença de la demència estandarditzades per edat i sexe, estimades en valors de 8,6 per 1.000 persones-any i de 5,1% respectivament, varen ser més altes per les dones i la població de més edat.

La malaltia de Parkinson, el consum excessiu d'alcohol, el trastorn depressiu i l'antecedent de malaltia cerebrovascular són les variables de risc més associades a la demència i el seu efecte es veu alterat per l'edat i pel sexe.

El risc de desenvolupar demència augmenta significativament a nivells més elevats de risc cardiovascular calculats amb l'equació REGICOR. En comparació amb el risc baix, s'observa un increment d'un 3% per a les persones amb un risc intermedi-baix, d'un 9% per a les de risc intermedi-alt, d'un 17% per a les de risc alt i d'un 33% per a les persones amb antecedents de malaltia cardiovascular.

## **RESUMEN**

### **Introducción**

La demencia causa deterioro cognitivo progresivo e incapacitación para llevar una vida independiente; no disponemos de un tratamiento curativo y consideramos fundamental su prevención primaria. Sabemos que la edad es el principal factor de riesgo para su desarrollo y, con el progresivo envejecimiento de la sociedad, es necesario actualizar su epidemiología para planificar los servicios de salud. Las Grandes Bases de Datos clínicos son una oportunidad de hacerlo a un bajo coste, siendo necesario validarlas para evitar el infradiagnóstico. Entre los factores de riesgo no modificables se encuentran: los genéticos, enfermedad de Parkinson, edad y sexo/género. Entre los modificables destacamos: hipertensión, obesidad, tabaquismo, trastorno depresivo, diabetes, bajo nivel educativo, escaso contacto social y consumo excesivo de alcohol. Una gran parte de ellos son factores de riesgo cardiovasculares y para estudiarlos de forma integrada, exploramos el papel de la ecuación de riesgo cardiovascular REGICOR.

### **Objetivos**

- 1º.- Validar los diagnósticos de demencia de la historia de Atención Primaria: estimar VPP en  $\geq 40$  años e incidencia y prevalencia en  $\geq 65$  años.
- 2º.- Analizar cómo varía la asociación entre factores de riesgo y demencia según la edad y el sexo, en la población de  $\geq 65$  años.
- 3º.- Determinar el efecto del nivel del riesgo cardiovascular estimado con la ecuación REGICOR sobre la incidencia de demencia.

### **Metodología**

Realizamos un estudio transversal para llevar a cabo el primer y segundo objetivo, y un estudio de cohortes para estimar la incidencia de demencia y evaluar la asociación de la puntuación REGICOR con esta incidencia.

La fuente de datos fue la base de datos SIDIAP.

Comparamos los diagnósticos de demencia registrados en la historia clínica electrónica con datos obtenidos de una encuesta online dirigida a médicos/as de familia, utilizando un algoritmo para definir casos reales y falsos de demencia. La población de estudio tenía  $\geq 40$  años y un diagnóstico de demencia CIE-10 registrado en ECAP.

Para calcular la prevalencia e incidencia se incluyó a la población de  $\geq 65$  años, viva a 31 de diciembre de 2016. Para estimar la incidencia, el estudio se desarrolló de 1 de enero de 2016 a 31 de diciembre de 2016. Se utilizó la definición de caso validada para la estimación del VPP. Estratificamos las estimaciones por sexo y por grupos de edad.

El estudio para identificar los factores de riesgo y su relación con la edad y sexo, incluyó la misma población utilizada para las estimaciones. Se evaluó la exposición a edad, sexo, consumo de tabaco, enfermedad coronaria, enfermedad cerebrovascular, insuficiencia cardíaca, arteriopatía periférica, consumo excesivo de alcohol, hipertiroidismo, enfermedad de Parkinson, trastorno depresivo y ruralidad. También los diagnósticos CIE-10 de hipertensión arterial, hiperlipidemia, diabetes mellitus o personas medicadas para estas patologías. La variable respuesta fue el diagnóstico CIE-10 o DSM-IV para cualquier tipo de demencia o el tratamiento para la demencia. Se estratificaron los análisis por sexo, por grupos de edad y por ambos.

Finalmente, en el estudio de los factores de riesgo y REGICOR, se incluyó población atendida de 50 a 85 años de edad. El seguimiento se realizó de 1 de enero de 2008 a 31 diciembre de 2016. Las variables fueron los factores de riesgo cardiovascular clásicos y los diagnósticos de enfermedad coronaria, insuficiencia cardíaca, consumo excesivo de alcohol, hipertiroidismo, enfermedad de Parkinson, trastorno depresivo y ruralidad. La exposición se definió como el riesgo cardiovascular estimado con la ecuación de REGICOR, dividido en cuatro grupos de riesgo y además, un grupo con antecedentes de enfermedad cardiovascular. La variable respuesta fue el diagnóstico de demencia o inicio de tratamiento para la demencia. Se estimó la tasa de incidencia bruta de demencia y su relación con la puntuación REGICOR, estratificando por grupos de edad.

### **Resultados**

El VPP fue del 91% (IC95% 87,5%-94,5%) para los diagnósticos de demencia registrados en SIDIAP. Los análisis de sensibilidad mostraron un VPP del 77,8% (IC95% 73,6%-82,0%). Las estimaciones de demencia estandarizadas por edad y sexo reportaron una incidencia de 8,6 por 1.000 personas-año (IC95% 8,0-9,3) y prevalencia de 5,1% (IC95% 4,5%-5,7%). Ambas fueron más elevadas en mujeres y tuvieron un incremento mayor en mujeres que en hombres con el avance de la edad.

En el estudio del efecto de la edad y el sexo en los factores asociados a la demencia, las variables con mayor asociación con la demencia fueron, por este orden: enfermedad de Parkinson, consumo excesivo de alcohol, trastorno depresivo y antecedentes de enfermedad cerebrovascular.

Tanto el sexo como la edad modularon la asociación entre varios factores de riesgo y la demencia.

En el estudio de cohortes, la mediana de REGICOR fue de 3,4 [RIQ 2,1-5,9] y la incidencia de demencia de 6,2 por 1.000 personas-año (IC95% 6,15-6,24). Esta incidencia aumentó hasta un 10,19 (IC95% 9,98-10,41) en los grupos REGICOR con mayor riesgo. Y en las personas con antecedentes de enfermedad cardiovascular, 12,28 (IC95% 12,05-12,50). Se identificó también una relación distinta en función del sexo, para algunos factores.

### *Conclusiones*

Los diagnósticos de demencia registrados en la base de datos SIDIAP son válidos para ser utilizados con fines de investigación, con un VPP del 91,0% (IC95% 87,5%-94,5%). Las tasas de incidencia y prevalencia de demencia estandarizadas por edad y sexo, estimadas en valores de 8,6 por 1.000 personas-año (IC95% 8,0%-9,3%) y de 5,1% (IC95% 4,5%-5,7%) respectivamente, fueron más altas para las mujeres y la población de mayor edad. La enfermedad de Parkinson, el consumo excesivo de alcohol, el trastorno depresivo y el antecedente de enfermedad cerebrovascular son las variables de riesgo más asociadas a la demencia y su efecto se ve alterado por la edad y el sexo. El riesgo de desarrollar demencia aumenta significativamente a niveles más elevados de riesgo cardiovascular calculados con la ecuación REGICOR. En comparación con el riesgo bajo, se observa un incremento de un 3% para las personas con un riesgo intermedio-bajo, de un 9% para las de riesgo intermedio-alto, de un 17% para las de riesgo alto y de un 33% para las personas con antecedentes de enfermedad cardiovascular.

## **SUMMARY**

### ***Introduction***

Dementia is characterized by progressive cognitive impairment and the loss of ability to lead an independent life. Currently, there is no curative treatment for it, and thus primary prevention is essential. Age is the main risk factor for developing dementia and, with the progressive aging of society, update of the epidemiological estimates to plan health services are necessary. Real World Data are an opportunity to do it at a low cost, although data validation is required to avoid underdiagnosis. The non-modifiable risk factors for dementia include certain genetic traits, Parkinson's disease, advanced age, and sex or gender. The modifiable risk factors for dementia include: hypertension, smoking, obesity, depressive disorder, diabetes, low educational level, little social life, and excessive alcohol consumption. Most are cardiovascular risk factors and to study them in an integrated way, we will explore the role of cardiovascular risk score such as REGICOR.

### ***Objectives***

1st.- To validate dementia diagnoses from the Primary Care History by estimating Positive Predictive Value in  $\geq 40$  year-olds, and incidence rate and prevalence in  $\geq 65$  year-olds.

2nd.- To analyze how the association between risk factors and dementia varies according to age and gender, in the population aged  $\geq 65$  years.

3rd.- To determine the association of cardiovascular risk estimated with the REGICOR score with the incidence of dementia.



## *Methodology*

We designed a cross-sectional study to carry out the first and second objectives, and a cohort study to estimate incidence of dementia and evaluate the association of the REGICOR score with such incidence.

The data source was the SIDIAP database.

We compared the dementia diagnoses recorded in electronic medical records with data obtained from an online survey directed to general practitioners. We used an algorithm to define real and false cases of dementia. The study population for this comparison were  $\geq 40$  year-olds with an ICD-10 dementia diagnosis in their ECAP records.

To calculate the prevalence and incidence of dementia, we included the population aged  $\geq 65$  years, alive on December 31, 2016, as per SIDIAP records. To estimate the incidence, the study lasted from January 1, 2016, to December 31, 2016. The definition of dementia validated with the PPV estimate was used. We stratified the estimates by gender and age groups. The study to identify risk factors for dementia and their relationship with age and gender included the same population for the epidemiological estimates. The following were considered as variables of exposure: age, gender, tobacco use, coronary heart disease, cerebrovascular disease, heart failure, peripheral arterial disease, excessive alcohol consumption, hyperthyroidism, Parkinson's disease, depressive disorder, and rurality. Also, the ICD-10 diagnoses of arterial hypertension, hyperlipidaemia, diabetes mellitus, or people medicated for these pathologies. The outcome variable was the ICD-10 or DSM-IV diagnosis for any type of dementia or treatment for dementia. Analyses were stratified by gender, age group, and by both.

Finally, in the study of risk factors and REGICOR, people who were 50 to 85 years old receiving treatment for dementia were included and the follow-up lasted from January 1, 2008, to December 31, 2016. The outcome variables were the classic cardiovascular risk factors and the diagnoses of coronary heart disease, heart failure, excessive alcohol consumption, hyperthyroidism, Parkinson's disease, depressive disorder, and rurality. Exposure was defined as the cardiovascular risk score estimated with the REGICOR equation, and divided into four groups according to risk and a fifth group of people with a history of cardiovascular disease. The outcome variable was the diagnosis of dementia or initiation of treatment for dementia. We estimated the crude incidence rate of dementia and the relationship of the REGICOR score with it, stratifying by age group.

### **Results**

The PPV of dementia diagnoses registered in the SIDIAP was 91% (95% CI 87.5%-94.5%). Sensitivity analysis yielded a PPV of 77.8% (95%CI 73.6%–82.0%). The incidence of dementia standardized by age and sex gave was 8.6 per 1,000 person-years (95%CI 8.0-9.3) and the prevalence was 5.1% (95%CI 4.5%-5.7%). Both estimates were higher in women and the increase with age was more pronounced in women than in men.

In the study about the effect of age and sex on the factors associated with dementia, the variables with a highest association with dementia ranked in: Parkinson's disease, excessive alcohol consumption, depressive disorder, and history of cerebrovascular disease. Both sex and age

modulated the association between several of these risk factors and dementia.

In the cohort study, the REGICOR score median was 3.4 [IQR 2.1-5.9] and the incidence of dementia was 6.2 per 1,000 person-years (95%CI 6.15-6.24). This incidence increased to 10.19 (95%CI 9.98-10.41) in the higher REGICOR risk groups; and it was higher in people with a history of cardiovascular disease: 12.28 (95%CI 12.05-12.50). Some of risk factors showed differences by sex.

### *Conclusions*

Dementia diagnoses recorded in the SIDIAP database were deemed valid to use for research purposes, and present a PPV of 91.0%. Incidence and prevalence estimates of dementia were 8.6 per 1,000 person-years and 5.1%, respectively. Standardization by age and sex yielded higher for women and the older population. The risk variables most associated with dementia were Parkinson's disease, excessive alcohol consumption, depressive disorder, and a history of cerebrovascular disease: and their effect was altered by age and sex. The risk of developing dementia increases significantly with higher levels of cardiovascular risk calculated with the REGICOR equation. Compared to low risk, we observe an increase of 3% for people with an intermediate-low risk, 9% for those with an intermediate-high risk, 17% for high risk, and 33% for people with a history of cardiovascular disease.

## **1. INTRODUCCIÓ**



## 1.1. DEFINICIÓ DE DEMÈNCIA

Per començar, ens és necessari poder trobar una definició de demència que ens proporcioni el punt de partida i ens ajudi a concretar de què estem parlant. Per l'OMS (27 de gener de 2021) la demència és una síndrome deguda a una malaltia cerebral, generalment de naturalesa crònica o progressiva, en la qual hi ha un dèficit de múltiples funcions corticals superiors, més enllà del que podria considerar-se una conseqüència de l'envelliment normal. Entre les funcions corticals superiors deficitàries hi podem comptar: la memòria, el pensament, l'orientació, la comprensió, el càlcul, la capacitat d'aprenentatge, el llenguatge i el judici. El dèficit cognitiu s'acompanya generalment, i a vegades és precedit, d'un deteriorament del control emocional, del comportament social o de la motivació.

La desena revisió de la Classificació Internacional de Malalties (CIM-10), inclou el terme demència entre els trastorns mentals orgànics, en el seu Capítol V sobre trastorns mentals i del comportament<sup>1</sup> i en aquest mateix sentit es pronuncia l'Associació Psiquiàtrica Americana al DSM-IV-TR<sup>2</sup>.

Segons el World Alzheimer Report de 2018, *demència és un terme general per a una col·lecció de símptomes causats per trastorns que afecten el cervell i afecten la memòria, el pensament, el comportament i les emocions. La més freqüent és la malaltia d'Alzheimer, que afecta el 60% de les persones amb demència. Altres tipus de demència inclouen demència vascular, demència per cossos de Lewy i demència fronto-*

*temporal. De vegades, la demència pot afectar a persones menors de 65 anys i es coneix com demència d'inici jove<sup>3</sup>.*

Al nostre entorn, segons un consens d'experts conduït pel TERMCAT<sup>4</sup> es pot definir com un *trastorn mental orgànic, amb tendència a una evolució crònica i irreversible, caracteritzat pel deteriorament de les funcions intel·lectuals, la memòria i l'adaptació social de la persona, sense alteració del nivell de consciència.*

S'ha de tenir en compte que el deteriorament de la memòria associat a l'edat fa referència a canvis en la cognició que es produeixen amb l'envelliment, que no afecten el funcionament diari i, per tant, no indiquen demència. Amb la demència es produeix una disminució de la funció cognitiva, en general a llarg termini, més enllà del que seria esperable de l'envelliment normal i que, tot i que la demència és molt més comú en la població geriàtrica, pot aparèixer en qualsevol etapa de l'edat adulta. De manera lenta però implacable, la cognició disminueix, el llenguatge es veu interromput i s'acumulen canvis de comportament, que disminueixen la independència de la persona<sup>5</sup>. Tot i que cada persona experimentarà demència d'una manera diferent, finalment els afectats no podran cuidar-se i necessitaran ajuda en tots els aspectes de la vida quotidiana<sup>3</sup>.

Amb tot això, em permeto resumir la conceptualització de la demència com a *síndrome clínica caracteritzada per un deteriorament cognitiu progressiu i per la pèrdua de les capacitats per portar una vida de forma independent.*

## 1.2. TIPUS DE DEMÈNCIA

Si bé demència és el nom genèric que reben el conjunt de signes i símptomes exposats i produïts per determinades malalties i alteracions que afecten el funcionament normal del cervell, la demència pot ser produïda per diferents etiologies, tot i que les causes neuro-degeneratives són les més freqüents<sup>6</sup>.

**Segons el DSM-IV-TR les demències es poden classificar de diverses maneres<sup>2</sup>:**

- De tipus Alzheimer o no Alzheimer.
- Corticals o subcorticals.
- Irreversibles o potencialment reversibles (tot i que alguns experts restringeixen el terme demència al deteriorament cognitiu irreversible).
- Freqüents o rares.

### De tipus Alzheimer o no Alzheimer

La **Malaltia d'Alzheimer (MA)** és la forma més comuna de demència entre la gent gran. Causa placa i cabdells al cervell provocats pel creixement anormal de diferents proteïnes. La proteïna beta-amiloide s'acumula i forma placa entre les cèl·lules cerebrals. També hi ha una pèrdua de connexió entre les cèl·lules nervioses del cervell.

De les que no són MA, podem destacar:



- **Demència amb cossos de Lewy.** Causa símptomes de moviment i demència. Els cossos de Lewy són dipòsits anormals d'una proteïna al cervell.
- **Demència fronto-temporal.** Causen canvis en certes parts del cervell: els canvis al lòbul frontal condueixen a símptomes del comportament i els canvis en el lòbul temporal condueixen a trastorns del llenguatge i emocionals.
- **Demència vascular.** Causa canvis al flux de sang del cervell. Sovint és causat per un vessament cerebral o arteriosclerosi al cervell.
- **Demència mixta.** És una combinació de dos o més tipus de demència. Per exemple, algunes persones tenen malaltia d'Alzheimer i demència vascular.

I altres afeccions que poden causar demència o símptomes semblants són:

- **Malaltia de Creutzfeldt-Jakob.** Trastorn cerebral poc freqüent causada per un prió i coneguda popularment com la malaltia de les vaques boges.
- **Malaltia de Huntington.** Malaltia cerebral progressiva i hereditària, que causa demència i moviments coreics involuntaris.
- **Encefalopatia traumàtica crònica.** Causada per constants lesions cerebrals traumàtiques.
- **Demència associada al Virus de la Immunodeficiència Humana.**
- **Complex Parkinson-demència.**
- **Altres:** paràlisi supranuclear progressiva, síndrome de Gerstmann-Sträussler-Scheinker, altres trastorns per prions, neurosífilis, traumatisme cranioencefàlic greu o malaltia traumàtica crònica i

certs tumors encefàlics localitzats en àrees corticals o subcorticals relacionades amb la funció cognitiva.

### Corticals o subcorticals

Les demències també es poden classificar segons les zones cerebrals principalment afectades. En aquest cas es té en compte si, a grans trets, l'afectació és de predomini cortical o subcortical. A les **demències corticals** l'alteració afecta principalment el còrtex cerebral, que té un paper crucial en els processos cognitius de la memòria i el llenguatge. Per això els pacients amb demència cortical tenen alteracions importants de memòria i afectació del llenguatge, amb dificultat o incapacitat per evocar paraules i/o per comprendre el llenguatge comú: afàsia d'expressió i/o de comprensió. La MA és un cas prototípic de demència cortical.

A les **demències subcorticals** la disfunció fonamental afecta parts del cervell situades per sota del còrtex. En aquests casos, són més freqüents com a manifestacions inicials la disminució en la capacitat d'atenció i alentiment del pensament, així com variacions significatives en l'estat d'ànim. Són més infreqüents les pèrdues de memòria o de llenguatge entre els seus primers símptomes. Alguns exemples d'aquest grup són les demències que es poden derivar de malalties com ara la de Parkinson o la de Huntington.

Sovint, la demència es pot considerar **cortico-subcortical** perquè totes dues grans àrees cerebrals es veuen afectades, com acostuma a passar en moltes formes de demència vascular. De fet, les demències mixtes són

formes també molt comunes, no només pel què fa a l'afectació d'àrees, sinó també pel què fa a les seves causes.

### **Irreversibles o potencialment reversibles**

Les **demències reversibles** són aquelles que se'n pot modificar el curs. En aproximadament un 10%<sup>7</sup> dels casos els símptomes de la demència poden estar causats per condicions mèdiques sobre les que es pot actuar i es poden curar totalment o parcial. És el cas dels traumatismes cranioencefàlics, els tumors cerebrals, determinades infeccions, consum de drogues o determinats fàrmacs, abús de l'alcohol, i deficiències hormonals o vitamíniques.

La major part de tipus de demència no es poden curar i són **demències irreversibles** i la causa més habitual de demència és la malaltia d'Alzheimer. Aquí també hi hem d'incloure tant les demències de tipus vascular i les provocades per malalties neurològiques degeneratives, a banda de la MA, com la demència per cossos de Lewy, o la malaltia de Huntington.

En resum, *la Malaltia d'Alzheimer és el subtipus de demència més freqüent i representa entre el 60 i el 80% dels casos de demència, seguida de la demència vascular (incloent les formes mixtes de MA i malaltia cerebrovascular) amb el 20-30% dels casos<sup>8</sup>. El % restant inclou altres demències degeneratives, com ara la demència per cossos de Lewy, la demència associada a la malaltia de Parkinson o la demència fronto-*

*temporal; i en un grup encara minoritari, tindriem les demències secundàries i les demències no especificades*<sup>8,9</sup>.

### 1.3. APROXIMACIÓ CLÍNICA I ABORDATGE AL LLARG DELS TEMPS

Probablement el paradigma més conegut i senzill de patró de comportament és aquell relacionat amb la història natural d'una malaltia. Un exemple n'és la malaltia d'Alzheimer: la seva evolució s'ha relacionat de forma inversa amb l'adquisició d'habilitats durant el desenvolupament infantil –primer bàsiques, posteriorment instrumentals i finalment complexes<sup>10</sup>; mentre que el nen va adquirint capacitats de forma progressiva i ordenada, el pacient amb demència les va perdent de forma també progressiva i més o menys ordenada<sup>11</sup>.

**Abans del diagnòstic** de demència hi ha una etapa pre-clínica que pot durar de mitjana uns 10 anys<sup>12</sup> i en la qual és fonamental i aplicable la prevenció primària. En aquesta fase, **ens hem de focalitzar en els factors de risc** perquè n'hi ha que poden ser modificables i que poden arribar a condicionar un % rellevant del deteriorament. Un estudi realitzat a Espanya sobre la càrrega de la demència i l'impacte dels factors de risc, va concloure que una intervenció que porti a un canvi del 20% en els factors de risc i de protecció, reduiria la demència un 9%, evitaria més de 100.000 casos de demència i estalviaria prop de 4.900 milions d'euros l'any 2050<sup>13</sup>.

**Després del diagnòstic, la dependència del pacient augmenta** amb la progressió de la malaltia fins arribar a ser absoluta en els casos més greus. L'impacte de la patologia es produeix directament sobre el pacient però també té una repercussió enorme sobre l'entorn familiar i social, que queda afectat en aspectes afectius, emocionals, d'organització, amb canvis de rol i amb un potencial impacte econòmic. El deteriorament progressiu cognitiu, funcional i de conducta pot afectar també els cuidadors. Aquestes alteracions conductuals són freqüentment el principal motiu per institucionalitzar el pacient.

Durant anys, ha tingut èxit el paradigma de tractament de les persones amb demència per part dels professionals. Actualment, la pràctica assistencial incorpora el paradigma participatiu com la base fonamental de les relacions interpersonals, de les quals Kitwood el 1997<sup>14</sup> va determinar en cinc necessitats universals per a les persones afectades de demència:

1. Confort (necessitat de tracte càlid i proper).
2. Identitat (necessitat de saber qui som).
3. Vincle (necessitat de tenir compromisos).
4. Ocupació (sentir-se útil i participar en activitats significatives).
5. Inclusió (necessitat de sentir-se part d'un grup social, d'evitar l'aïllament i la solitud).

En aquest sentit, Brooker<sup>15</sup>, deixeble de Kitwood i integrant del Grup de Demències de la Universitat de Bradford, va formular el 2003 el model

VIPS on es proposen els quatre elements constitutius de l'atenció a la persona amb demència:

- V = Valoració de la persona amb demència.
- I = Tractament Individualitzat de la persona.
- P = Perspectiva de la persona amb demència.
- S = Entorn social positiu.

Amb tot això, vull deixar palès que *les repercussions de la demència, van molt més enllà d'una pèrdua d'habilitats i cognició: comporten una reducció de l'esperança de vida (condicionada per múltiples factors) i un gran impacte socioeconòmic*. I que l'atenció a les persones afectades de demència, no es pot quedar en l'abordatge inicial de la malaltia i ha d'incloure l'atenció a tot aquest ventall de necessitats, tant del malalt com dels seus familiars.

## 1.4. EPIDEMIOLOGIA DE LA DEMÈNCIA

L'any 2018 la demència afectava uns 50 milions de persones a tot el món<sup>3</sup> i sabem que es relaciona directament amb dependència, mala qualitat de vida, institucionalització i mortalitat<sup>8,16</sup>. L'edat és el principal factor de risc per a desenvolupar una demència, dada que resulta molt rellevant tenint en compte el grau d'envelliment de la nostra societat<sup>17</sup>. Amb l'esmentat progressiu envelliment de la població mundial, l'any 2050 s'espera que el

nombre de persones afectades per demència augmenti fins als 152 milions<sup>3</sup>, cosa que revertirà en uns costos socials i econòmics enormes<sup>8,17</sup>. A més, d'acord amb els resultats de l'informe sobre la càrrega global de malaltia promogut per l'Organització Mundial de la Salut (OMS)<sup>18</sup>, figura entre els principals trastorns responsables dels anys viscuts amb discapacitat. **Totes aquestes dades contribueixen a que la demència sigui considerada per l'OMS com un important problema de salut pública a nivell mundial<sup>17</sup>.**

A través dels diversos World Alzheimer Report publicats anualment, podem constatar un increment progressiu de la prevalença de la demència tal i com ja s'havia predit. Així, el 2015 s'informava de 46,8 milions de casos a nivell mundial<sup>16</sup>, el 2018 l'informe en reportava 50 milions<sup>3</sup> i el recent 2021, va estimar en 55 milions el nombre de casos de demència arreu del món<sup>19</sup>. Aquestes dades constaten la projecció estimada de l'increment de la prevalença de demència al món, malgrat que persisteix una infradiagnosi arreu i que és més marcada en els països de renda més baixa<sup>19</sup>. Gran part de l'augment de casos doncs, es produirà en països amb ingressos baixos i mitjans: el 2015, el 58% de totes les persones amb MA viuen en aquests països, i es preveu que arribin al 63% el 2030 i al 68% el 2050<sup>20</sup>. Amb aquesta diversitat d'estimacions i estudis de prevalença i incidència de la malaltia, ens manquen encara xifres reals sobre les persones amb el diagnòstic de la malaltia<sup>21</sup>.

Totes aquestes premisses ens han portat a posar de relleu la necessitat de fer una actualització de les estimes epidemiològiques de la demència i a

realitzar un estudi que doni una resposta contrastada a aquesta qüestió en el nostre entorn. Les estimacions epidemiològiques de prevalença i incidència de la demència basades en la població són crucials per planificar i pressupostar els serveis de salut, i avaluar la seva càrrega econòmica. Per tant, calen estimacions sòlides i actualitzades per donar suport a la creació de polítiques públiques útils respecte de la demència<sup>22</sup>. No obstant, les estimacions actualitzades de prevalença i d'incidència de demència a la població europea són escasses<sup>16</sup>, especialment a Espanya on la majoria dels estudis publicats entre el 2011 i el 2016 utilitzaven dades de l'any 1990 al 2000. Només quatre d'aquests estudis varen utilitzar dades recollides durant els 10 anys previs<sup>23,24,25,26</sup> i la majoria varen incloure entre 500 i 1000 pacients a les seves mostres. Podem destacar l'estudi epidemiològic de Vega Alonso de 2016 realitzat a nivell estatal en 5 comunitats autònomes, amb una població d'estudi de 1.723.216 persones i 4.360 pacients de 65 o més anys d'edat, vàlids per a incloure en l'estudi<sup>27</sup>. Descriu una prevalença de demència i de deteriorament cognitiu lleu ajustada pel conjunt de la població estudiada del 18,5% (IC95% 17,3-19,7) amb les següents diferències: prevalença significativament més elevada en les dones que en els homes (21,3 i 14,8% respectivament) i també més elevada en el grup de més edat (arribant fins el 42,3% a partir dels 85 anys)<sup>27</sup>.

Els elevats costos econòmics de les enquestes porta a porta o els estudis basats en qüestionaris, poden contribuir a la dificultat d'actualitzar les estimacions de prevalença i incidència de la demència. Així doncs, cal trobar noves eines que facilitin l'actualització dels estudis epidemiològics



sobre la demència i aplicar-les en el context de la població catalana/espanyola per tal d'ajustar els recursos sanitaris a la demanda actual de les persones amb demència.

## 1.5. FACTORS DE RISC DE LA DEMÈNCIA

Els factors de risc de la demència són fonamentals en l'abordatge de la demència com a peça clau en l'enfocament de la seva prevenció i fre de la seva evolució. S'han descrit els factors de risc modificables, l'efecte dels quals és mitigable a través d'estils de vida més saludables o una pràctica clínica més eficient; i també els factors de risc no modificables, el risc dels quals és inherent a la persona.

D'entre els **factores de risc no modificables** hi ha els factors genètics<sup>28,29</sup>, determinats diagnòstics com ara la malaltia de Parkinson<sup>30</sup>, així com l'edat i el sexe o el gènere<sup>29</sup>. En relació a l'edat, el seu paper com a factor de risc s'ha constatat tant pel conjunt de les demències com per cadascun dels subtipus coneguts de demència<sup>31</sup>, i així, la prevalença i incidència de demència incrementen de forma exponencial a partir dels 65 anys d'edat. La prevalença de demència en la població de 60 a 64 anys és inferior a l'1%, mentre que a partir dels 65 anys es duplica aproximadament cada 5 anys<sup>29</sup> i arriba a una prevalença al voltant del 50% per a les persones de 90 anys i més<sup>32</sup>.

Pel què fa al sexe, l'evidència indica que la demència és més comú en les dones<sup>8,33</sup>, amb una prevalença significativament més elevada que en els

homes (21,3% en dones i 14,8% en homes)<sup>27</sup>. Aquest fet podria obeir a motius biològics que inclouen factors de risc específics de la dona associats a trastorns relacionats amb l'embaràs (per exemple, pre-eclàmpsia), menopausa<sup>34</sup> i teràpia de substitució hormonal. A més, la presència de certs factors de risc comòrbids, com la diabetis, l'obesitat i la hipertensió, també poden afectar més negativament a les dones que als homes<sup>35</sup>.

També s'ha explorat el paper del rol de gènere en la demència; per exemple, degut als rols de gènere les dones més grans tenen un nivell d'estudis més baix perquè menys dones varen tenir accés a la formació<sup>36,37</sup> i està demostrat que el grau de formació influeix en el risc de patir demència<sup>34,37,38,39,40</sup>. A banda de les diferències en educació, també s'ha postulat que el paper i la responsabilitat social de les dones són barreres per a l'auto-cura i accés a l'atenció sanitària<sup>41</sup> i així, podrien comportar un retard en el diagnòstic de la demència.

D'entre els **factores de risc modificables**, la Comissió Lancet del 2020 sobre prevenció, intervenció i atenció de la demència n'ha destacat aquests 12: menor educació, hipertensió, discapacitat auditiva, tabaquisme, obesitat, trastorn depressiu, inactivitat física, diabetis, escàs contacte social, consum excessiu d'alcohol, traumatisme crani-encefàlic, i contaminació de l'aire<sup>42</sup>. Aquest mateix informe estima que la modificació d'aquests factors de risc podria prevenir o retardar el 40% dels casos de demència a tot el món<sup>42</sup>. Cal destacar que la meitat dels factors de risc que inclou aquesta revisió són **factores de risc cardiovasculars**.

D'entre els factors de risc modificables, la revisió de la literatura, ens ha portat a considerar l'hipertiroïdisme com un factor de risc, tal i com queda reflectit en una recent meta-anàlisi<sup>43</sup>. A més, la funció tiroïdal s'ha considerat una causa potencialment reversible de deteriorament cognitiu, de tal manera que les guies clíniques en recomanen l'anàlisi com una avaluació de rutina pel diagnòstic de demència<sup>44</sup>.

La diabetis mellitus, la hipertensió arterial, la hiperlipèmia<sup>34,45</sup> i determinats estils de vida com el consum de tabac<sup>34,37,46</sup> i el consum d'alcohol<sup>47,48,49</sup>, s'han identificat com factors de risc associats a la demència en d'altres estudis. El pes d'aquests factors en l'aparició de la demència és notable: el 70% dels casos inclosos al Registre de Demències de Girona<sup>33</sup> presentava un o més factors de risc cardiovascular, mentre que només el 26,6% tenia antecedents familiars de demència. Un aspecte clau en la prevenció de la demència és doncs el risc cardiovascular, ja que exerceix un paper fonamental en la seva etiologia<sup>50</sup>.

Els factors de risc cardiovascular interactuen entre sí i també amb els factors de risc no modificables, especialment amb l'edat i el sexe/gènere. L'edat influeix en l'efecte dels factors de risc cardiovasculars sobre la demència i en fa variar l'impacte<sup>46</sup>; per exemple, la hipertensió és un factor de risc en l'edat adulta, però en canvi té un efecte protector en edats més avançades<sup>38,51,52</sup>. De fet, hi ha estudis que han conclòs que d'entre tots els factors de risc cardiovascular que feien predir una demència incident entre els 65 i 70 anys d'edat, cap d'ells va ser predictiu de demència després dels 90 anys<sup>53</sup>. D'una manera semblant, el sexe pot

afectar a la influència dels factors de risc cardiovasculars en la demència; i el trastorn depressiu<sup>54</sup> o la malaltia de Parkinson<sup>55</sup> que s'han descrit com a factors de risc de demència, tenen un efecte més pronunciat en els homes<sup>56,57</sup>.

Tot això ens porta a la necessitat d'estudiar de forma conjunta i integrada els diferents factors de risc i una eina que ens ho pot facilitar són les equacions de risc cardiovascular<sup>29</sup>. S'han desenvolupat algunes funcions de risc per estimar la probabilitat de patir demència, com ara la de CAIDE<sup>58</sup> però el seu ús en entorns reals és limitat, i així, els models predictius de demència, malgrat puguin tenir un bon poder predictiu no s'utilitzen a la pràctica clínica en l'Atenció Primària de Salut.

Donat que

- molts dels factors de risc de demència se solapen o coincideixen amb els de la malaltia cardiovascular,
- atès que disposem de l'equació REGICOR integrada a l'ECAP (Estació Clínica de treball de l'Atenció Primària),
- i que aquesta equació s'utilitza assíduament en l'entorn d'Atenció Primària de Salut,

ens plantejem si aquesta eina ja coneguda i utilitzada pels metges de família del nostre entorn, ens podria proporcionar també informació sobre el risc de demència. La practicitat, àmplia experiència i utilitat contrastada de les equacions de risc cardiovascular per al càlcul del risc coronari, juntament amb el fet que existeix evidència sobre l'impacte de la coexistència de diversos factors de risc cardiovascular sobre el risc de

demència, ens porten a explorar la seva utilitat i contribució en la prevenció de la demència.

### *Les equacions de risc cardiovascular*

Les **equacions predictives de risc cardiovascular** com la del REGICOR<sup>59</sup> desenvolupada a Catalunya i adaptada a la població Espanyola a partir de la de Framingham, són eines molt útils en la presa de decisions a la pràctica clínica per a la prevenció i control dels factors de risc cardiovascular en les malalties cardiovasculars.

El REGICOR és una equació de fàcil utilització i està integrada des de fa 20 anys a la pràctica clínica diària per al càlcul del risc coronari a 10 anys segons les característiques dels factors de risc. Inclou les variables:

- edat
- sexe
- condició de fumador
- condició de diabètic
- xifra de colesterol total
- xifra de colesterol d'alta densitat de lipoproteïnes (HDL)
- xifra de tensió arterial sistòlica (TAS) i
- de tensió arterial diastòlica (TAD).

L'aplicació d'aquesta equació de REGICOR ens donarà, tal i com ja s'ha exposat, una puntuació predictiva del risc de patir un esdeveniment coronari a 10 anys. Amb la puntuació obtinguda, s'estableix una estratificació del risc simplificada en quatre categories:

- risc baix amb menys de 5%
- risc moderat de 5 a 9.9%
- risc alt de 10 a 14.9%
- i risc molt alt si s'obté el 15% o més.

La consideració del sexe en el càlcul de la puntuació REGICOR implica una estratificació del risc diferenciada entre homes i dones de la mateixa edat, amb les mateixes xifres de TAS i TAD, i les mateixes xifres de colesterol total, d'acord amb unes taules definides. Es considera en canvi de la mateixa manera, l'impacte del valor d'HDL en ambdós sexes.

## 1.6. LA DEMÈNCIA A L'ATENCIÓ PRIMÀRIA DE SALUT

De tots aquests factors de risc cardiovascular exposats, habitualment se'n fa el seguiment, control i tractament des de l'Atenció Primària de Salut, així com a l'Atenció Primària és on generalment es proposen les actuacions preventives necessàries que els han de millorar. D'aquí el fet d'haver-ne ressaltat el seu paper en la introducció d'aquesta tesi.

El deteriorament cognitiu és un motiu de consulta freqüent en atenció primària. Tant la sospita com la confirmació del deteriorament cognitiu pot realitzar-los el metge de família<sup>27</sup> amb instruments sensibles i validats, cosa que permet iniciar el tractament de forma precoç<sup>9,29,60</sup>.

El paper de l'Atenció Primària de Salut en el diagnòstic i abordatge de la demència és fonamental com a porta d'entrada al sistema sanitari que

som. Alhora, l'Atenció Primària té un paper cabdal en el control i seguiment de la demència, atès que un dels nostres objectius és el control dels factors de risc cardiovasculars, tal i com ja s'ha posat de relleu, i també el maneig dels trastorns de conducta en aquests pacients. La proximitat, l'accessibilitat i transversalitat que oferim, són valors de l'Atenció Primària de Salut que considerem de vital importància en aquests pacients amb un grau de discapacitat creixent a mesura que avança la malaltia. Amb l'envelliment de la població i el conseqüent augment de la prevalença de deteriorament cognitiu i demència, el número de pacients que es presenten a les consultes d'Atenció Primària i Hospitalària amb queixes cognitives s'ha disparat els darrers anys<sup>61</sup>.

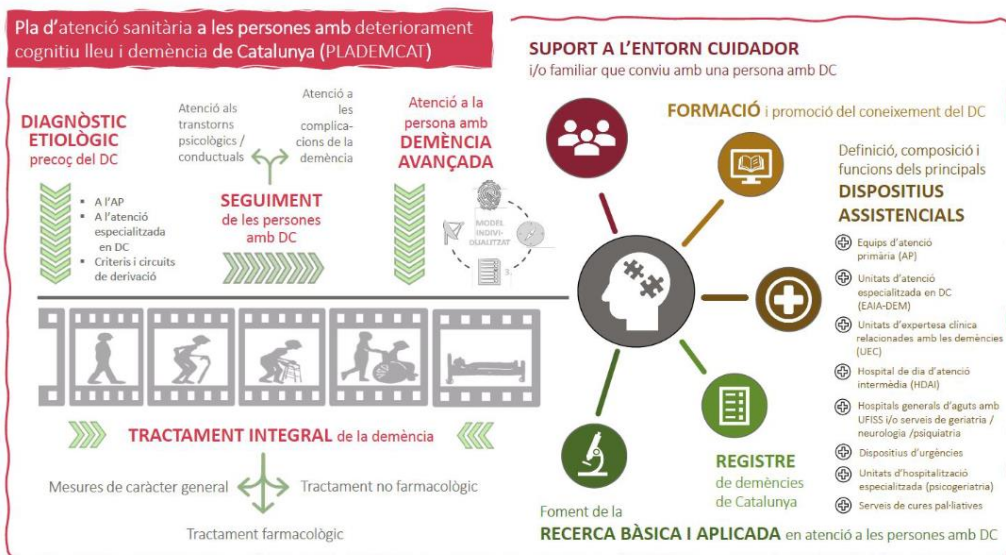
### *L'abordatge de la demència a l'atenció primària a Catalunya*

El Departament de Salut de Catalunya, a través del Pla Director Sociosanitari defineix les accions necessàries per donar resposta a l'avenç d'aquesta malaltia, establint un pla d'atenció sanitària a les persones amb deteriorament cognitiu lleu (DCL) i demència de Catalunya (PLADEMCAT)<sup>61</sup> com a eina clau per tal de garantir una atenció integral i integrada a les persones i el seu entorn cuidador al llarg de tota l'evolució de la malaltia des del diagnòstic precoç fins al final de la vida.

El rol recomanat al mateix PLADEMCAT<sup>61</sup> pels recursos assistencials és:

- L'Equip d'Atenció Primària (EAP) farà un seguiment periòdic durant tota la malaltia, amb un control especial de les comorbilitats, prevenció, suport a la família i instauració de programes d'atenció domiciliària quan sigui necessari, i

- les Unitats d'Atenció Especialitzada en Demència seran les responsables del diagnòstic etiològic de la major part de les persones que presenten deteriorament cognitiu a Catalunya i les encarregades d'establir i controlar el pla terapèutic específic, avaluar les teràpies no farmacològiques realitzades a l'atenció intermèdia, fer la prescripció adequada de fàrmacs associats al deteriorament cognitiu segons les Pautes d'harmonització farmaco-terapèutica establertes en la malaltia d'Alzheimer i altres demències, així com de renovar aquestes prescripcions de fàrmacs específics (en coordinació amb el seu metge de família) i realitzar l'atenció en les situacions de crisi establint els mecanismes necessaris per poder donar resposta en menys de 24 hores<sup>61</sup>.



**Figura 1.** Resum visual del PLADEMCAAT (Font: PLADEMCAAT Model Assistencial. De Jordi Amblàs Novellas)



El model de la Comissió Lancet reforça la importància d'un enfocament coordinat de l'atenció al pacient<sup>42</sup>. La proposta d'enfocament coordinat dels diferents dispositius assistencials, ens permet posar l'accent en la importància de l'abordatge de la demència des de la visió global i integrada que ofereix l'Atenció Primària de Salut. Així mateix, l'estudi de Vega Alonso, posa de manifest l'important paper que juguen els professionals sanitaris d'Atenció Primària en la detecció precoç i l'atenció sanitària i social que han de rebre aquests pacients des de l'inici dels símptomes<sup>27</sup>.

L'abordatge de la demència engloba les següents fases: sospita de deteriorament cognitiu, diagnòstic i tractament, i dintre d'aquest tractament, hi incloem el seu seguiment.

### *Sospita de deteriorament cognitiu*

D'acord amb el què es recomana en les activitats preventives de la gent gran (actualització PAPPS 2018), els **Equips d'Atenció Primària** (EAP) han de sospitar un deteriorament cognitiu en les persones que presentin:

- Queixes de memòria ratificades per un informador fiable;
- Observació directa de canvis cognitius i conductuals;
- Desorientació en el temps i/o en l'espai;
- Alteracions del llenguatge;
- Canvis persistents de l'humor i de la personalitat, o
- Aparició de dificultats per fer les activitats instrumentals de la vida diària.

La sospita clínica de deteriorament cognitiu ha de ser avalada amb un test de cribratge, com podria ser per exemple el *Mini-Mental State Examination* (MMSE), un dels més utilitzats. I abans de la derivació a Unitats d'Atenció Especialitzada, l'EAP ha de realitzar un estudi inicial a partir d'una analítica i una prova de neuro-imatge estructural. A les Unitats d'Atenció Especialitzada, els mètodes diagnòstics biològics i de neuro-imatge permetran un diagnòstic etiològic específic de les diferents malalties neuro-degeneratives. Això no obstant, aquests mètodes no es poden utilitzar de manera generalitzada per qüestions de disponibilitat, i el seu ús es restringeix a casos lleus i pre-senils<sup>62</sup>.

### **Diagnòstic de demència**

El diagnòstic de la demència és fonamentalment clínic<sup>63</sup> i es realitza segons criteris del DSM-IV-TR<sup>64,65</sup>. Per a una detecció àgil i precoç, és necessari que els professionals d'Atenció Primària puguem disposar d'eines útils, senzilles i d'aplicació breu, que permetin detectar el deteriorament cognitiu quan tenim una sospita de demència. Cal optimitzar els recursos a l'hora d'avaluar aquests pacients en termes de temps i organització assistencial, justament per no perdre els valors exposats. També cal que aquestes eines estiguin validades en el nostre entorn, que siguin fiables i que tinguin capacitat de discriminació, com qualsevol prova o test de cribratge<sup>66,67</sup>.

Tal i com passa en d'altres patologies, no existeix el test ideal i per tant n'utilitzarem un o altre en funció del temps que disposem i la nostra experiència a l'hora d'administrar-lo<sup>67</sup>. També en funció d'acords i

consensos que es puguin haver desenvolupat en el nostre entorn. Hi ha tests de diversos tipus: cognitius, auto-administrats, de l'informador i escales funcionals.

Amb els **tests cognitius** intentem mesurar de manera objectiva el rendiment de l'individu en una tasca concreta de l'examen mental del pacient. Un dels més utilitzats és l'MMSE<sup>68</sup>.

En el diagnòstic de demència és fonamental la **informació proporcionada** per una persona que conegui abastament el pacient, perquè sovint el malalt no és conscient dels símptomes o els minimitza, i és el familiar qui informa de la vertadera rellevància del problema. D'aquí la importància del test de l'informador.

Finalment, un dels criteris diagnòstics per la demència del DSM-IV-TR, és que l'alteració de les funcions cognitives ha de traduir-se en un deteriorament significatiu de l'activitat social o laboral de l'individu. Per tant, també ens seran molt útils els tests d'avaluació de les activitats de la vida diària, tant pel seu diagnòstic com per la seva evolució. Disposem **d'escales funcionals** per avaluar les activitats bàsiques (com ara l'índex de Barthel<sup>69</sup> o l'índex de Katz<sup>70</sup>), instrumentals (com l'escala de Lawton i Brody<sup>71</sup>) o avançades (utilitzant per exemple l'escala de Blessed<sup>72</sup>).

Per a realitzar un **cribratge** inicial però, ens seran molt útils els tests breus, perquè s'adiuen amb una limitació tan comuna com és la manca de temps i perquè no requereixen una gran expertesa en la seva aplicació. És recomanable familiaritzar-se amb un número reduït de tests per adquirir

major destresa en la seva aplicació i prendre consciència de les seves avantatges i limitacions<sup>73</sup>. A partir d'una acurada anamnesi i amb l'ajuda dels tests de cribratge, podem classificar els pacients segons el seu grau de severitat, essent la classificació més utilitzada a l'escala GDS/FAST de Reisberg<sup>74</sup> que tot i ser aplicable a la major part de demències, sobretot en fases més avançades, està específicament dissenyada per a pacients amb demència neuro-degenerativa tipus Alzheimer (la més freqüent de les demències). El metge o metgessa de família pot diagnosticar i tractar algunes de les demències secundàries (causades per alteracions metabòliques, hipotiroïdisme, dèficit de vitamina B12, etc.) i fer-se càrrec de les malalties concomitants de les demències neuro-degeneratives.

### *Tractament*

En el mateix sentit s'encaminen les accions del PLADEMCAT<sup>61</sup>, i la presa de decisions pel què fa al tractament de la demència. El tractament actual de la demència ha d'incloure sempre el tractament simptomàtic. Disposem alhora de fàrmacs específics, resumits en dos grups farmacològics:

- **els inhibidors de l'enzim acetilcolinesterasa (IACE):**  
donepezil, rivastigmina i galantamina,
- i un antagonista no competitiu dels receptors d'N-metil D-aspartat (NMDA), la **memantina**.

Tal i com ja he exposat, la prescripció dels fàrmacs específics anirà a càrrec de les EAIA-DEM. Des de 1997 i fins el 2011, tota prescripció de IACE o memantina realitzada al Sistema Públic de Salut de Catalunya, havia de

passar el filtre del Consell Assessor sobre el tractament farmacològic de la malaltia d'Alzheimer, que vetllava per la seva indicació adequada en base a criteris de gravetat, etc<sup>75</sup>. A partir del 2011, s'implanta el Registre de Tractament Farmacològic de la Malaltia d'Alzheimer (RTFMA) per a les persones diagnosticades amb MA, una aplicació informàtica vinculada al Sistema Integrat de Recepta Electrònica (SIRE) i que es va actualitzar l'any 2016 d'acord amb els criteris diagnòstics especificats en les Pautes d'harmonització de la MA. El RTFMA s'empra per a la validació automàtica de la dispensació dels tractaments per a la MA des de l'any 2012. Cal incloure les dades personals, clíniques, i dels tractaments prescrits als pacients, com a condició necessària per la validació i dispensació dels fàrmacs a l'inici del tractament. La validesa del tractament té una durada de 24 mesos, i aleshores cal sol·licitar la renovació, canvi o discontinuació del tractament. Així mateix, quan estigui indicat, cal instaurar els fàrmacs específics com els IACE i la memantina, seguint les guies clíniques vigents<sup>76</sup>.

## **1.7. GRANS BASES DE DADES CLÍNIQUES: UNA OPORTUNITAT PER L'ESTUDI DE LES DEMÈNCIES**

Les dades del món real en l'àmbit de la sanitat, conegudes com a *Real World Data* o Grans Bases de Dades Clíniques, són dades recopilades rutinàriament a les consultes de milers de metges i metgesses de família, pediatres, infermers i administratius dels serveis clínics d'Atenció Primària o Secundària. En el cas de l'Atenció Primària, donat que al nostre país és

la porta d'entrada al sistema sanitari públic i té la capacitat de generar gran quantitat de dades clíniques, si les podem ordenar i organitzar en Grans Bases de Dades poblacionals, ens ofereixen noves oportunitats per a l'estudi epidemiològic de moltes malalties. Les Grans Bases de Dades creades per a finalitats científiques són una eina molt potent per a la investigació clínica i en diversos països europeus s'han utilitzat amb èxit en les últimes dècades<sup>77</sup>. Recentment diversos projectes europeus han abordat l'estudi de les demències mitjançant l'aplicació d'aquestes Grans Bases de Dades clíniques. Un exemple n'és la iniciativa finançada per *European Medical Informatics Framework (EMIF)* que va aglutinar diverses Grans Bases de Dades, algunes d'elles constituïdes amb dades d'Atenció Primària, com per exemple la *Health Search Database (GENOMEDICS)*, l'*Aarhu University Hospital (AUH)*, l'*Integrated Primary Care Information (IPCI)*, o *The Health Improvement Network (THIN)* d'Itàlia, Dinamarca, Els Països Baixos o el Regne Unit, respectivament. La recopilació de totes aquestes bases de dades, va permetre actualitzar l'epidemiologia de la demència a nivell europeu<sup>78</sup>. Una altra recent iniciativa europea és el projecte ROADMAP finançat per *Innovative Medicines Initiative (IMI)* en el qual es varen identificar les principals variables per a la investigació de la demència segons el seu estadi, i es varen identificar més de 60 bases de dades que contenen aquestes variables, entre les quals la plataforma SIDIAP<sup>79</sup>.

El Sistema d'Informació per al Desenvolupament de la Investigació en Atenció Primària (SIDIAP) ([www.sidiap.org](http://www.sidiap.org)) és una font primària de dades procedents dels registres longitudinals de la història clínica electrònica

relacionats amb dades de més de 8 milions de pacients (més del 80% de la població catalana, un 15% de la població espanyola) atesos a l'Atenció Primària del Servei Català de la Salut<sup>80,81</sup> (en 275 consultoris d'Atenció Primària de l'Institut Català de la Salut). La inclusió de participants al SIDIAP s'inicia el 2005 aproximadament amb 1.200.000 pacients i actualment inclou dades sobre més de 8.154.000 pacients i el seguiment de prop de 40.000.000 persones-any. SIDIAP conté de cada pacient informació pseudo-anonimitzada com: informació demogràfica (sexe i edat), variables de complexitat, indicadors socioeconòmics incloent l'índex de privació MEDEA<sup>82</sup>, variables clíniques, escales, problemes de salut codificats segons el CIM-10, antecedents patològics, visites clíniques als centres de salut, proves de laboratori, la medicació prescrita i detalls de la prescripció, com ara la dispensació de farmàcia, atenció preventiva, derivacions a especialistes hospitalaris, ingressos hospitalaris i els seus principals resultats. Aquesta base de dades que constitueix el SIDIAP, ens ofereix avantatges com ara el fet que es pot vincular amb d'altres bases de dades que són importants de cares al diagnòstic de la demència. Així per exemple, es pot vincular amb bases de dades de mortalitat, amb un registre específic de demències de la província de Girona<sup>83,84</sup> o amb un registre de prescripció de farmàcia (registre del Consell Assessor<sup>75</sup>). L'objectiu final del SIDIAP és la investigació, per la qual cosa es dirigeixen els esforços no només a l'emmagatzematge de gran quantitat de dades, sinó que també es treballa per vetllar per la seva qualitat. S'han realitzat diferents processos de validació, com per exemple la comparació de taxes o anàlisi de sensibilitat que varen indicar la qualitat de les dades del SIDIAP i la representativitat en termes geogràfics de la població catalana<sup>81</sup>. Així

mateix, diversos estudis han validat els registres relacionats amb l'epidemiologia cardiovascular<sup>85</sup>. Actualment ja són més de 300 els estudis realitzats amb dades SIDIAP que han estat publicats en revistes científiques.

Els estudis basats en Grans Bases de Dades clíniques validades permeten:

- abordar la gran heterogeneïtat i complexitat de situacions i poblacions pròpies de la pràctica clínica real, cosa que no és possible mitjançant els assajos clínics per la seva població d'estudi de perfil limitat;
- obtenir mides de mostra grans, que garanteixen la representativitat de la població estudiada i una major validesa externa;
- disposar de períodes llargs de seguiment;
- reduir la proporció de pèrdues en el seguiment;
- reduir els costos econòmics, atès que l'execució dels estudis amb Grans Bases de Dades clíniques validades és molt més econòmica que amb estudis convencionals

i les seves conclusions són igual de vàlides<sup>77</sup>. No obstant, una limitació dels estudis basats en les grans bases de dades clíniques és la qualitat d'aquestes dades i el possible infraregistre.

Els elevats costos econòmics de les enquestes porta a porta o els estudis basats en qüestionaris, poden haver contribuït a la dificultat d'actualitzar les estimacions de prevalença i d'incidència de la demència. Així doncs, la



confirmació de la validació dels registres clínics electrònics validats ens permetrà afrontar amb garanties les principals dificultats pròpies dels estudis de demència com són la baixa incidència de la malaltia, que ens obligaria a disposar de llargs períodes de seguiment (per exemple 15 anys) o mides de mostra molt grans (per exemple 40.000 pacients o més).

Els Registres Sanitaris Electrònics (RSE) i amb ells les Grans Bases de Dades (GBD), varen sorgir doncs com una nova oportunitat per estudiar un dels principals problemes de salut de la nostra societat com és la prevenció o retard de la demència i més específicament la seva epidemiologia: d'aquesta manera, les estimacions de prevalença i la taxa d'incidència es poden actualitzar amb un baix cost si utilitzem les dades recollides de forma ordinària en l'entorn sanitari real.

Així i tot, la precisió dels registres de diagnòstic de demència en el conjunt de dades d'assistència sanitària que es recullen de manera rutinària és sempre una preocupació tal i com ja he expressat anteriorment en aquesta tesi, i les cohorts haurien de dur a terme la seva pròpia validació específica de l'entorn<sup>86</sup>.

Aquesta inquietud sobre l'ús de les Grans Bases de Dades i la seva precisió diagnòstica, ja es va posar de manifest en la investigació sobre els diagnòstics de demència a l'Atenció Primària realitzada a Espanya el 2003<sup>87</sup>, a Canadà el 2014<sup>88</sup> o al Regne Unit el 2017<sup>89</sup>. Estudis recents informen molt positivament respecte del valor predictiu positiu (VPP) dels diagnòstics de les Grans Bases de Dades i podem inferir que les bases de dades d'Atenció Primària són prou precises per a la investigació, pel què

fa als codis de demència. No obstant això, la literatura sobre la precisió de les bases de dades en la demència es centra principalment en els registres hospitalaris<sup>90,91</sup> i les dades de l'Atenció Primària són escasses<sup>89,92</sup>. D'aquí que consideréssim necessari avaluar la disponibilitat i la qualitat dels registres de les Grans Bases de Dades clíniques per a l'estudi de les demències, cosa que ens ha portat a plantejar l'avaluació de la precisió dels diagnòstics de demència registrats a SIDIAP. Els resultats d'aquesta avaluació s'exposaran més endavant en el cos d'aquesta tesi, en l'apartat de l'estudi que exposa la validació dels diagnòstics. Entenem que aquest pas previ, ha de donar valor a la resta del treball tant respecte de la seva validesa com de la seva aplicabilitat en el nostre entorn.

Cal tenir en compte que amb la sistemàtica de treball establerta a l'Atenció Primària de Catalunya, es generen molts registres de tests i escales que contribueixen a poder identificar amb èxit els casos de demència. Així al SIDIAP, el 2016 vàrem poder constatar que del total de persones diagnosticades de demència, un 75% de persones havien estat avaluades per les seves habilitats cognitives i un 65% havien estat avaluades per les seves habilitats funcionals i independència. Aquestes dades són molt positives si les comparem amb les analitzades per Maserejian et al el 2020 que destaca l'infraregistre en els RSE dels EUA en relació al deteriorament cognitiu<sup>93</sup>, i en el que es va posar de manifest que només l'11% dels pacients amb demència tenien una avaluació cognitiva introduïda abans del diagnòstic. L'estudi conclou també que els camps estructurats i les indicacions per a les entrades de dades cognitives al punt d'atenció poden ajudar a abordar aquestes llacunes<sup>93</sup>.

## 1.8. JUSTIFICACIÓ

La demència és un dels principals problemes de salut en els països desenvolupats a causa de l'impacte que aquesta malaltia té en el malalt, en la família i en l'entorn cuidador, així com en la utilització dels recursos sanitaris i socials disponibles<sup>16</sup>.

S'observa una tendència a l'alça dels casos de demència arreu del món i calen estimes actualitzades sobre l'epidemiologia de la demència per tal d'ajustar els recursos sanitaris a la demanda<sup>22</sup>.

A Espanya les dades epidemiològiques ja hem exposat que són antigues<sup>23,24,25,26</sup>, i en part els elevats costos econòmics de les enquestes porta a porta o els estudis basats en qüestionaris, poden haver contribuït a la dificultat d'actualitzar les estimacions de prevalença i d'incidència de la demència.

Una nova eina, les Grans Bases de Dades clíniques, ens permetrà fer un seguiment de la malaltia amb un cost econòmic més assequible, tot i que és necessari fer una validació d'aquests registres per evitar l'infradiagnòstic<sup>94,87</sup>.

Actualment no existeix cap tractament curatiu per la demència i, per tant, la seva prevenció és clau<sup>95</sup>. La millora del control dels seus factors de risc podria retardar l'aparició o la progressió de la demència, disminuir-ne la prevalença i, de retruc, comportaria estalvis considerables al sistema sanitari<sup>50</sup>. Un aspecte determinant en la prevenció de la demència és el risc cardiovascular, ja que exerceix un paper fonamental en la seva etiologia<sup>45</sup>. Les esmentades Grans Bases de Dades clíniques són una

oportunitat per estudiar l'efecte dels factors de risc cardiovascular i factors de risc modificables en el món real. Ens ofereixen a un baix cost econòmic, llargs períodes de seguiment i una mida mostral molt gran, aspectes que són clau en la recerca sobre la demència.

A les consultes d'Atenció Primària, diàriament es prenen decisions que afecten a milers de pacients i que poden condicionar el control cardiovascular i, en conseqüència, la prevenció o retard de l'inici de la demència. Aquestes decisions comporten un impacte assistencial i clínic immediat i un efecte sobre la salut pública a curt i llarg termini. L'interès de l'estudi és, per tant, un interès relacionat amb la salut pública, ja que permetrà obtenir resultats sobre un tema prioritari per la nostra societat: la qualitat de vida en la vellesa.



## **2. HIPÒTESI**



El nivell i la variació del risc cardiovascular són útils en la prevenció primària de la demència. Una millora en el control dels factors de risc de la demència podria retardar la seva aparició i també la seva progressió i disminuir-ne la prevalença.





### **3. OBJECTIUS**



***1r.- Validar els diagnòstics de demència registrats a la història clínica electrònica d'Atenció Primària.***

1.1. Estimar el valor predictiu positiu (VPP) dels diagnòstics de demència en la població usuària dels serveis d'Atenció Primària a partir de 40 anys d'edat.

1.2. Estimar la taxa d'incidència i la prevalença de demència en població catalana a partir de 65 anys d'edat, usuària dels serveis d'Atenció Primària, i comparar-les amb la literatura.

***2n.- Analitzar com varia l'associació entre els factors de risc i la demència segons l'edat i el sexe, en la població general a partir de 65 anys mitjançant una Gran Base de Dades clíniques d'Atenció Primària.***

***3r.- Determinar l'efecte del nivell del risc cardiovascular estimat amb l'equació de REGICOR sobre la incidència de demència mitjançant una Gran Base de Dades clíniques d'Atenció Primària.***



## **4. METODOLOGIA**



## 4.1. VALIDACIÓ DELS DIAGNÒSTICS DE DEMÈNCIA

### 4.1.1. *Estimació del VPP*

#### **Disseny d'estudi**

Es tracta d'un estudi transversal en què es comparen els diagnòstics de demència registrats a la història clínica electrònica<sup>96,97</sup> amb unes dades externes obtingudes a través d'una enquesta realitzada a metges/ses de família, un mètode utilitzat anteriorment en validacions del diagnòstic de demència<sup>96,97</sup>. Es descriu per tant, la valoració que fan de la demència els metges/esses de família de l'Atenció Primària catalana.

#### **Població d'estudi**

Es varen incloure els pacients que a la seva història clínica tenien registrat un codi diagnòstic (CIM-10) de demència en la malaltia d'Alzheimer (F00, G30), demència vascular (F01), demència en altres malalties classificades en altres llocs (F02.8), demència no especificada (F03), malaltia de cossos de Lewy (G31.8) o demència fronto-temporal (G31.0).

Com a criteri d'inclusió es va establir una edat mínima de 40 anys, i pertànyer al contingent d'un/a metge/ssa de la xarxa de l'Agència de Gestió d'Investigació Clínica en Atenció Primària<sup>98</sup> (AGICAP)(veure apartat de recollida de dades).

Es varen excloure els codis de demència considerats de baixa, eliminats o evolucionats.



## Font de dades

Els codis diagnòstics i de tractament es varen obtenir de la base de dades del Sistema d'Informació per al Desenvolupament de la Recerca a l'Atenció Primària (SIDIAP) de la qual ja s'han exposat les particularitats a l'apartat de grans bases de dades clíniques (<https://www.sidiap.org/>). Breument, el SIDIAP és una font primària de dades procedents dels registres longitudinals de la història clínica electrònica de més de 8 milions de pacients de la població catalana, atesos a l'Atenció Primària del Servei Català de la Salut<sup>80,81</sup> i conté de cada pacient informació pseudo-anonimitzada, d'entre la qual hi trobem registrats els codis CIM-10 de la demència.

Per avaluar la qualitat dels diagnòstics de demència registrats al SIDIAP, aquests es varen comparar amb una font externa de dades obtingudes a partir d'una enquesta realitzada a metges/ses de família (veure apartat de recollida de dades).

## Mida de mostra i procediment de mostratge

El càlcul de la mida mostral es va realitzar d'acord amb el càlcul per conglomerats –cada conglomerat correspon a un/a metge/ssa de família. Es va considerar una estimació bilateral, un interval de confiança del 95% segons una distribució normal, una proporció esperada del 85% –similar a l'observada en diagnòstics registrats a les històries clíniques a Anglaterra<sup>99</sup>– i una precisió del 0,05%. L'efecte del disseny (ED) es va estimar amb la següent fórmula:

$$ED = 1 + ((m-1)*CCI)$$

on “m” és la mitjana de pacients i “CCI” és el coeficient de correlació intraclasse. L'efecte del disseny es va estimar en 1,55 considerant una mitjana de 12 pacients amb diagnòstic de demència per cada metge/ssa (d'acord amb dades agregades facilitades pel SIDIAP) i un coeficient de correlació intraclasse de 0,05<sup>100</sup> i llavors s'estima que són necessaris 303 pacients. Aquests es varen distribuir en 30 conglomerats, és a dir, cada metge/ssa hauria de revisar uns 10 pacients amb un diagnòstic de demència registrat a la seva història clínica electrònica.

La previsió era d'obtenir una taxa de resposta al voltant del 70%, per la qual cosa l'enquesta es va enviar a 42 metges/ses de família.

### **Recollida de dades**

Vàrem dissenyar una breu enquesta online que preguntava si el diagnòstic havia estat fet per un metge especialista hospitalari o no, si el diagnòstic complia o no amb els criteris diagnòstics del DSM-IV-TR o CIM-10, quins símptomes s'havien observat, el subtipus i la gravetat de la demència i, si després d'aquesta avaluació, el diagnòstic es podia considerar correcte, incorrecte, evolucionat o incert –aquest darrer a causa d'una informació incompleta (figura 2).

Quan es va considerar, es va demanar informació addicional sobre la puntuació aconseguida en les proves cognitives i funcionals.

**Pregunta: “Actualment en què es basa el diagnòstic de demència?”**

**Resposta 1 – En el diagnòstic fet per un especialista hospitalari (públic o privat).**

- Indiqueu el subtipus de demència
- Indiqueu la gravetat clínica de la demència

**Resposta 2 – El diagnòstic es basa en el resultat d’una o més proves de valoració cognitiva i/o funcional**

- Especifiqueu el test/s i la puntuació/ns obtinguda/es
- Indiqueu el subtipus de demència
- Indiqueu la gravetat clínica de la demència
- Considereu que el pacient compleix criteris diagnòstics DSM-IV-TR o bé criteris CIM-10 de demència? (Si/No)

**Resposta 3 – El diagnòstic es basa en una impressió clínica**

- Síntomes observats pel metge de família o referits per la família o el cuidador
- Indiqueu el subtipus de demència
- Indiqueu la gravetat clínica de la demència
- Considereu que el pacient compleix criteris diagnòstics DSM-IV-TR o bé criteris CIM-10 de demència? (Si/No/Potser)

**Resposta 4 – El pacient no té demència (diagnòstic erroni, passiu o evolucionat)**

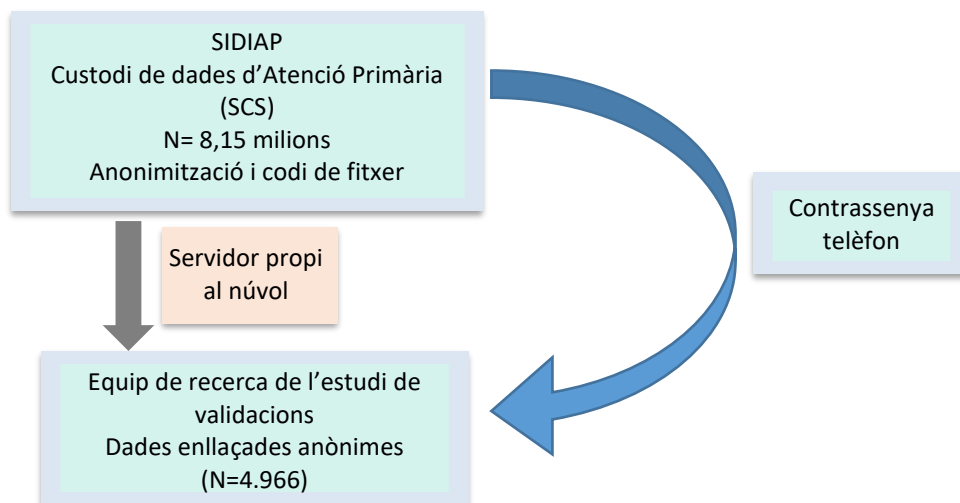
**Resposta 5 – Base incerta per manca d’informació**

**Figura 2.** Resum del qüestionari per a la validació del diagnòstic de demència.

Es va enviar un correu electrònic per convidar a participar als metges/ses de família de l'AGICAP de l'IDIAPJGol, una organització dedicada a la gestió i promoció dels assaigs clínics amb fàrmacs que abasta tot el territori de Catalunya, arribant al 87% de la població i a més de 340 investigadors acreditats amb experiència en la realització d'assaigs clínics. Aquests professionals, per formar part d'aquesta xarxa, han rebut formació en investigació i recerca i a més tenen experiència en captació de pacients en assaigs clínics i en revisió de diagnòstics registrats a la història clínica electrònica.

A aquells professionals que varen acceptar de participar en la validació, se'ls va fer arribar l'enquesta per correu electrònic aplicant les mesures de confidencialitat especificades a la figura 3 i un llistat amb uns 10 pacients del seu contingent per tal que n'avaluessin el diagnòstic de demència.

L'enquesta es va administrar durant el mes de gener de 2018 i va romandre activa durant 1 mes, període durant el qual els metges/ses podien fer les validacions. Per tal de millorar la taxa de resposta, els vàrem oferir un petit incentiu econòmic i també vàrem enviar un correu electrònic, a títol de recordatori, als que no havien respòs el qüestionari.



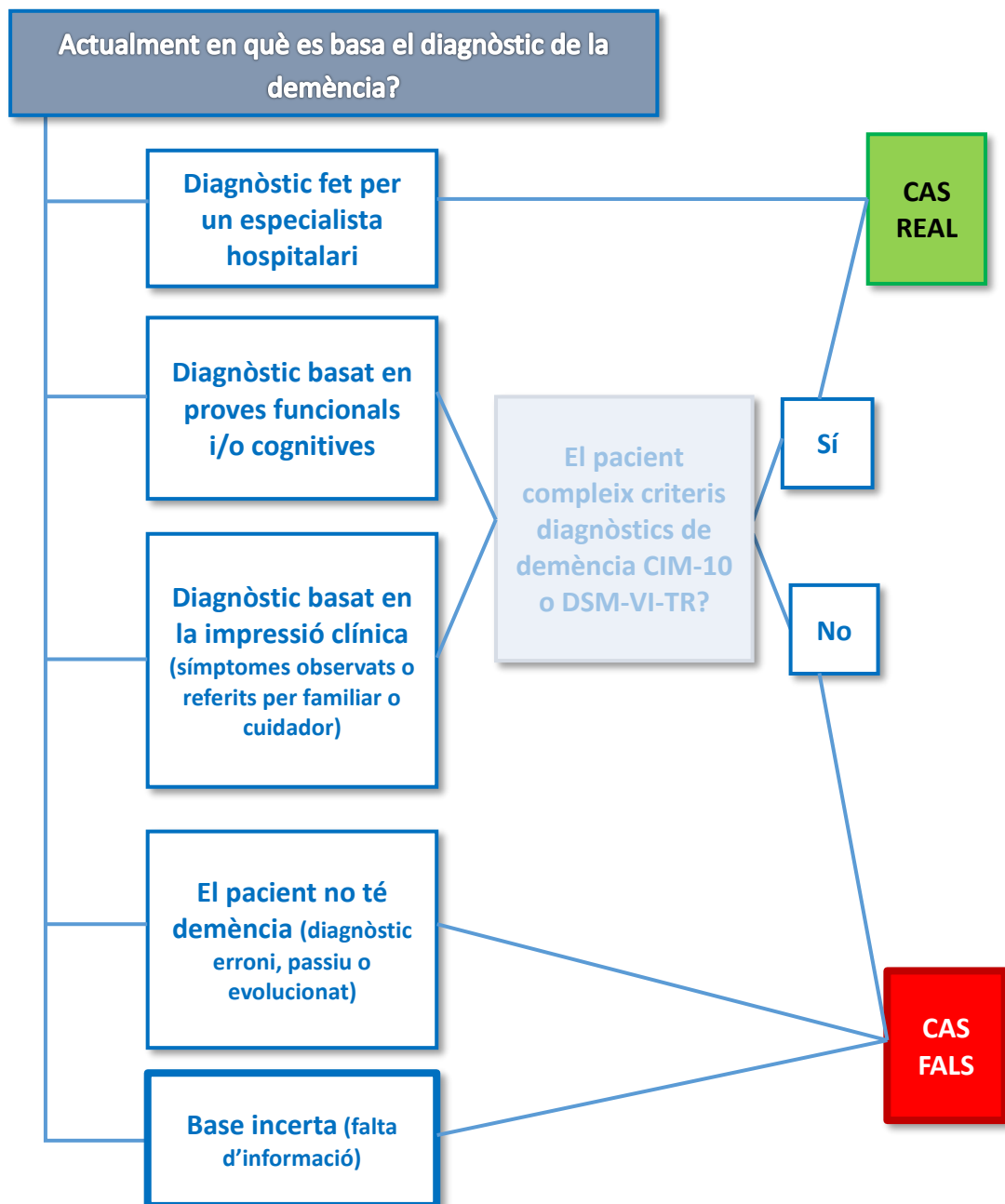
**Figura 3.** Mesures de confidencialitat de les dades aplicades durant la transferència d'informació (dades codificades amb fletxes grises; contrassenya amb fletxes blaves).

### Variables

Es varen definir com a **casos reals** els pacients que varen ser diagnosticats per un especialista hospitalari (per exemple neuròleg o psiquiatre), per proves cognitives o funcionals, o quan a criteri clínic del metge de família i per DSM-IV-TR o CIM-10 es varen complir els criteris de diagnòstic de demència.

Els pacients es varen definir com a **casos falsos** quan el metge de família considerava que el diagnòstic no complia els criteris diagnòstics del DSM-IV-TR o CIM-10, o bé es basava en evidències inconsistents, s'havia evolucionat a un altre diagnòstic o aquest s'havia considerat que era incorrecte.

Amb els resultats de les respostes al qüestionari, es varen aplicar les definicions de cas real i cas fals, segons l'algoritme de la figura 4.



**Figura 4.** Definició de casos reals i casos falsos de demència

## Covariables

Vàrem identificar també:

- Edat.
- Sexe.
- Tractament per la demència (codis ATC-N06DA i N06DX01).
- Nombre de persones que estaven institucionalitzades.
- Nombre de persones ateses pel programa d'atenció domiciliària (ATDOM).
- Nombre de persones que tenien un registre d'avaluació cognitiva.
- Nombre de persones que tenien un registre de deteriorament cognitiu. S'ha definit com a deteriorament cognitiu quan s'ha obtingut una puntuació  $\leq 23$  encerts en el Mini-Mental Status Examination<sup>101</sup> o de  $\geq 3$  errors en el test de Pfeiffer<sup>102</sup> (versions validades en castellà).
- Nombre de persones que tenien un registre d'avaluació de la capacitat funcional i la independència. L'avaluació de la capacitat funcional i la independència es va definir tenint com a mínim una puntuació registrada a l'índex de Barthel<sup>103,104</sup>, l'escala de Lawton<sup>71</sup>, l'índex de Katz<sup>70</sup> o l'escala de valoració de la demència de Blessed<sup>72</sup>.
- Nombre de persones que tenien un registre d'alteració de la capacitat funcional i la independència. Es va considerar una capacitat funcional baixa o dependència, quan la puntuació era  $< 90$  a l'índex de Barthel,  $< 3$  en homes i  $< 5$  en dones a l'escala de Lawton,  $\geq 2$  a l'índex de Katz o  $\geq 4$  a l'escala de Blessed.

## **Anàlisi estadística**

Per a validar els diagnòstics de demència, es va estimar el Valor Predictiu Positiu (VPP, amb un Interval de Confiança (IC) del 95%) del diagnòstic de demència mitjançant dades de l'enquesta realitzada als metges de família. El VPP és un indicador de la probabilitat que una persona amb un registre de diagnòstic de demència al SIDIAP tingui realment la malaltia: un VPP més alt, és a dir proper al 100, indica una millor precisió dels registres de demència a SIDIAP. El VPP es va definir com el nombre de diagnòstics confirmats de demència, respecte de tots els diagnòstics de demència avaluats pels metges de família mitjançant el qüestionari.

$$VPP = \frac{\text{nombre diagnòstics demència confirmats}}{\text{nombre diagnòstics demència avaluats}} \times 100$$

Els resultats es varen estratificar per sexe i per grup d'edat.

També vàrem realitzar anàlisi de sensibilitat per explorar la robustesa dels nostres resultats. Considerant l'escenari més conservador, vàrem replicar les anàlisi considerant tant els diagnòstics de demència avaluats com els no avaluats. Es va replicar el VPP, incloent al numerador tots els diagnòstics de demència confirmats pels metges de família o amb evidència de tractament amb fàrmacs per la demència, i en el denominador tots els diagnòstics de demència registrats inclosos en l'estudi de validació (avaluats o no pels metges de família enquestats).

$$VPP = \frac{\text{nombre diagnòstics demència confirmats o en tractament amb fàrmacs per demència}}{\text{nombre total de diagnòstics demència registrats}} \times 100$$



Totes les anàlisi es varen realitzar mitjançant el programari R versió 3.5.2<sup>105</sup>.

#### **4.1.2. Estimació de taxes d'incidència i prevalences**

##### **Disseny d'estudi**

Es tracta d'un estudi poblacional en el qual vàrem estimar taxes d'incidència i prevalences per a poder-les comparar amb la literatura existent<sup>106,50</sup>. Es descriu per tant, l'estimació epidemiològica de la demència segons les dades registrades pels metges de família de l'Atenció Primària catalana.

##### **Font de dades**

Totes les dades es varen obtenir de la plataforma SIDIAP (<https://www.sidiap.org/>).

##### **Població d'estudi**

Es varen incloure les persones de 65 anys i més de la població catalana que tenien registres a SIDIAP i estaven vives a 31 de desembre de 2016. No es varen definir criteris d'exclusió addicionals més enllà del criteri d'edat i el període d'estudi.

##### **Període d'estudi**

La data d'inici de l'estudi va ser el dia 1 de gener de 2016 i la data final el 31 de desembre de 2016. Aquest període va ser el definit en l'estudi de cohorts que es va realitzar per a l'estimació de les taxes d'incidència.

### **Definició de variables**

Es va utilitzar la definició de cas validada per l'estimació del VPP: un cas és un pacient amb un codi diagnòstic de demència (CIM-10 malaltia d'Alzheimer (F00 o G30), demència vascular (F01), demència en altres malalties classificades en una altra part (F02.8), demència no especificada (F03), malaltia de cossos de Lewy (G31.8) o demència fronto-temporal (G31.0)) o un codi de tractament per la demència (ATC: N06DA i N06DX01) registrats al SIDIAP.

### **Anàlisi estadística**

Per descriure les variables, vàrem utilitzar percentatges per a les variables categòriques, i mitjanes amb desviació estàndard (DE) o medianes amb rang interquartílic (RIQ) per a les variables contínues. Es va estimar la prevalença i les taxes d'incidència brutes generals i es va calcular l'IC del 95% assumint una distribució de Poisson.

Per estimar la **taxa d'incidència** es varen incloure les persones que estaven vives l'any 2016 segons els registres del SIDIAP. Els casos incidents foren els diagnosticats o tractats durant l'any 2016. Es varen excloure els pacients que tenien un codi diagnòstic de demència o un codi de tractament per la demència registrat al SIDIAP abans de l'1 de gener de 2016.

$$TI = \frac{\text{nombre casos incidents de demència en persones de 65 anys i més}}{\text{total població d'estudi } \times \text{ temps en anys}} \times 1000 \text{ hab}$$

Per estimar la **prevalença** (P) de la demència es varen incloure les persones que tenien registres SIDIAP i estaven vives a 31 de desembre de 2016 i es varen excloure els pacients que es varen traslladar abans d'aquesta data. Els casos prevalents es varen definir com els pacients amb un codi diagnòstic de demència o un codi de tractament per la demència registrats al SIDIAP, a 31 de desembre de 2016.

$$P = \frac{\text{nombre casos totals a 31 desembre 2016}}{\text{total població estudi 31 desembre 2016}}$$

Vàrem estratificar les estimacions de prevalença i incidència per sexe i per grups d'edat. Vàrem utilitzar el mètode directe per estimar la prevalença i la incidència de demència estandarditzada per edat i sexe. La revisió de 2013 de la població estàndard europea va servir de base per a l'ajustament (població estàndard de la UE27/Associació Europea de Lliure Comerç<sup>107</sup>: pesos de 0,28, 0,26, 0,21, 0,13, 0,08 i 0,05 per als grups d'edat de 65 a 69 anys, 70 a 74 anys, 75 a 79, 80 a 84, 85 a 89 i ≥90 anys respectivament, i 0,5 tant per a homes com per a dones). Vàrem utilitzar l'estimació oficial de població de 2015 d'11.045.521 ciutadans a Espanya de ≥65 anys (<http://www.ine.es>). Finalment, vàrem calcular les taxes estandarditzades per edat per a dones i homes i les taxes estandarditzades per sexe per a grups d'edat per separat. Vàrem utilitzar la prova de la proporció de probabilitat per examinar la interacció edat-sexe.

Totes les anàlisi es varen realitzar mitjançant el programari R versió 3.5.2<sup>105</sup>.

## 4.2. IDENTIFICACIÓ DELS PRINCIPALS FACTORS DE RISC I LA SEVA RELACIÓ AMB EDAT I SEXE

### **Disseny d'estudi**

Es tracta d'un estudi transversal.

### **Població d'estudi**

Es varen incloure les persones de 65 anys i més a 31 de desembre de 2016, ateses al Servei d'Atenció Primària de l'Institut Català de la Salut. Es consideren persones ateses, aquelles que s'han visitat almenys una vegada en aquest servei d'Atenció Primària en el darrer any. No es varen definir criteris d'exclusió addicionals més enllà del criteri de l'edat i de la població atesa.

### **Font de dades**

Totes les dades es varen obtenir de la plataforma SIDIAP (<https://www.sidiap.org/>).

### **Variables**

#### Factors de risc

Es va avaluar l'exposició a factors de risc clàssics com edat, sexe, consum de tabac (fumador, ex-fumador o no fumador) i els diagnòstics (CIM-10) de malaltia coronària (I25.9), malaltia cerebrovascular (I63.9 o I67.9), insuficiència cardíaca (I50), arteriopatia perifèrica (I73.9), consum excessiu d'alcohol (F10), hipertiroidisme (E05.90), malaltia de Parkinson

(G20) i trastorn depressiu (F32 o F33). També es varen incloure a l'estudi el diagnòstic o medicació (CIM-10/ATC) relacionat amb hipertensió arterial (I10/C02, C07, C08 o C09), hiperlipèmia (E78.5/C10A), o diabetis mellitus (E11.9/A10). Finalment, es va incloure la condició de ruralitat definida per <10.000 habitants en el municipi i una densitat de població <150/km<sup>2</sup> <sup>108</sup>.

### Variable resposta

La variable resposta va ser la demència identificada amb un algoritme prèviament dissenyat i que defineix com a casos de demència les persones que tenen a la seva història clínica electrònica un registre de prescripció o facturació de tractament específic per la demència (ATC-N06DA o N06DX01), o bé un registre de diagnòstic de qualsevol dels subtipus de demència (CIM-10): malaltia d'Alzheimer (F00 o G30), demència vascular (F01), demència en altres malalties classificades en una altra part (F02.8), demència no especificada (F03), malaltia de cossos de Lewy (G31.8) o demència fronto-temporal (G31.0).

### **Anàlisi estadística**

La descripció de la població es va fer amb el recompte i la proporció per les variables categòriques i amb la mitjana i DE per les variables contínues. Varem definir els grups d'edat segons els canvis de tendència anual de la prevalença de demència en escala logarítmica, estimats amb el paquet de *R segmented*<sup>109</sup>.

Es va construir un model de regressió logística que incloïa totes les variables independents rellevants segons la bibliografia<sup>95,45</sup>. Es varen estratificar les anàlisi per sexe, per grups d'edat i per ambdós, i tots els models es varen construir amb les mateixes variables. Vàrem considerar significatius els resultats amb un valor de  $p < 0,05$ . Totes les anàlisi es varen realitzar mitjançant el programari R versió 3.5.2<sup>105</sup>.

### 4.3. L'EFECTE DEL RISC CARDIOVASCULAR SOBRE LA INCIDÈNCIA DE DEMÈNCIA

#### **Disseny d'estudi**

Es tracta d'un estudi retrospectiu de cohorts.

#### **Població d'estudi**

Es varen incloure les persones de 50 a 85 anys d'edat, ateses al Servei d'Atenció Primària de l'Institut Català de la Salut. Com a criteri d'exclusió es va definir les persones que tenien un diagnòstic previ de demència, càncer, eren pacients inclosos al programa d'atenció domiciliària, estaven institucionalitzats a l'inici o els que no havien estat atesos al Servei d'Atenció Primària l'any 2007. També es va excloure la població amb diagnòstic CIM-10 de deteriorament cognitiu (R41.8), trastorns mentals per drogues (F11, F12, F13, F14, F15, F16, F18, F19), trastorns mentals transitoris (F05, F53.1, F59), trastorns de la personalitat (A52.1, A52.3, E83.0, F04, F06, F07, F09), trastorn de l'espectre autista (F84), retard

mental i discapacitat intel·lectual (F70, F71, F72, F73, F78, F79, F80, F81, F82, F88, F89).

### **Font de dades**

Totes les dades es varen obtenir de la plataforma SIDIAP (<https://www.sidiap.org/>).

### **Període d'estudi**

La data d'inici de l'estudi va ser l'1 de gener de 2008 i la data final el 31 de desembre de 2016. El període de reclutament va incloure el període de l'1 de gener fins al 31 de desembre de 2008. La data d'entrada a la cohort corresponia al mateix dia i mes de l'aniversari del participant i a l'any 2008. El seguiment es va iniciar en la data d'entrada a la cohort i es va allargar fins el moment en què es va produir un esdeveniment (diagnòstic de demència o inici de tractament per la demència), un trasllat fora de l'àrea de referència o es va arribar al final del període d'estudi.

### **Variables**

#### L'exposició

L'exposició es va definir com el risc cardiovascular estimat amb l'equació de REGICOR, que és la validació espanyola de la puntuació de Framingham<sup>110</sup>. S'ha demostrat que la puntuació REGICOR és vàlida i fiable per a la població general d'entre 35 i 74 anys sense malaltia cardiovascular prèvia. Vàrem incloure tota la població d'estudi en el càlcul REGICOR; en la població de 75 a 85 anys d'edat també es va utilitzar l'equació, tot i no estar validada tal i com ja s'ha exposat anteriorment.

Els participants es varen classificar en quatre grups segons el seu risc REGICOR inicial: baix (<5%), intermedi-baix (5-7,5%), intermedi-alt (7,5-10%) o alt (>10%). A més, vàrem crear un cinquè grup que va incloure aquelles persones amb antecedents de malaltia cardiovascular existents a la data d'inici de l'estudi.

Aquesta re-agrupació l'hem realitzat per obtenir una major discriminació de l'increment de risc de demència.

### Variable resposta

La variable resposta va ser el diagnòstic de demència o inici de tractament amb fàrmacs per la demència. Es va utilitzar la mateixa definició que per l'estudi de validació, és a dir, pacients que a la seva història clínica tenien registrat un codi diagnòstic (CIM-10) de demència en la malaltia d'Alzheimer (F00, G30), demència vascular (F01), demència en altres malalties classificades en altres llocs (F02.8), demència no especificada (F03), malaltia de cossos de Lewy (G31.8) o demència fronto-temporal (G31.0).

### Covariables

Es varen considerar les covariables següents a l'inici de l'estudi:

- Edat.
- Sexe.
- Mesures de TAS i TAD.
- HTA o que pren medicació (CIM-10-I10; ATC-C02, C07, C08 o C09).
- Colesterol total.



- Colesterol HDL.
- Colesterol de baixa densitat de lipoproteïnes (LDL).
- Diagnòstic de diabetis o que pren medicació (CIM-10-E11.9; ATC-A10).
- Obesitat.
- Diagnòstic d'hipertiroïdisme (E05.90).
- Diagnòstic de consum excessiu o de risc d'alcohol o alcoholisme o abús o dependència d'alcohol (F10).
- Diagnòstic de malaltia de Parkinson (G20).
- Diagnòstic de trastorn depressiu (F32 o F33)
- Registre de tabaquisme (fumador o no fumador).
- Registre de ruralitat (rural, urbà), d'acord amb la definició de ruralitat del programa de desenvolupament rural de Catalunya elaborat per la Generalitat de Catalunya<sup>108</sup>.

### **Anàlisi estadística**

Per descriure la població d'estudi, vàrem utilitzar percentatges per a les variables categòriques, i mitjanes (DE) o medianes (RIQ) per a les variables contínues. Vàrem utilitzar 10 imputacions múltiples mitjançant equacions encadenades<sup>111</sup> per substituir els valors perduts de les variables necessàries per a calcular el REGICOR: colesterol total, HDL i pressió arterial. A més, es va estimar la taxa d'incidència bruta de demència i es va calcular l'interval de confiança (IC) del 95% assumint una distribució de Poisson.

Vàrem construir models de risc proporcional de Cox estratificant el risc basal per estimar l'efecte del risc cardiovascular en la nova aparició de demència. L'estratificació es va realitzar per sexes i grups d'edat. En els models per homes o dones, vàrem estratificar només per edat. Els models de Cox són models semi-paramètrics que consten de dues parts: una corba de risc basal en funció del temps (part no paramètrica) i l'efecte de les co-variables (part paramètrica). Els models estratificats es diferencien respecte del model estàndard, en què estimem un risc basal per a cada categoria de la variable estratificada, en comptes d'una de sola. Vàrem escollir aquest model perquè el risc basal depèn de l'edat. La incidència de demència al cap de 5 anys de seguiment no és la mateixa per les persones joves que per les velles, i amb aquest model, s'espera poder capturar aquest efecte i millorar la proporcionalitat del model. Quan apliquem aquest model, la voluntat no és conèixer l'efecte de l'edat en cada estrat de risc, sinó que l'efecte de l'equació sigui independent de l'edat. En els models de Cox, estratificant el risc basal per edat es va agrupar l'edat en majors de 75 anys i menors de 75. En els menors de 75, es va dividir el rang de valors en 3 intervals iguals i així, tenim quatre grups d'edat: 50-58,3, 58,3-66,7, 66,7-75, 75-90.

Vàrem comprovar l'assumpció de la proporcionalitat de la raó de riscos instantanis (hazard ratio). En les anàlisi de sensibilitat vàrem calcular els models Cox restringits a persones de menys de 75 anys, al conjunt de dades de casos complerts, i models estratificats per sexe. La significació estadística es va establir en  $p < 0,05$ . Totes les anàlisi es varen realitzar mitjançant el programari R versió 3.5.2<sup>105</sup> i vàrem utilitzar el paquet MICE per a la imputació múltiple<sup>112</sup>.

#### 4.4. ASPECTES ÈTICS

Aquest estudi té l'aprovació del comitè ètic d'investigació de la Fundació Institut Universitari per la Investigació en Atenció Primària de Salut Jordi Gol i Gurina. Es va iniciar en el marc del projecte *“El Control y la variación de los factores de riesgo cardiovascular en la prevención primaria de la demencia. Estudio CORDEM”* aprovat amb el codi CEIC P13/102. I finalitza en el context de l'estudi *“Nivel y variación del riesgo cardiovascular y prevención de la demència”* amb el codi CEIm: 21/197-P.

## **5. RESULTATS**



## 5.1. VALIDACIÓ DELS DIAGNÒSTICS DE DEMÈNCIA

### 5.1.1. *Estimació del VPP*

Per estimar el VPP dels diagnòstics de demència registrats al SIDIAP, vàrem enviar qüestionaris a 42 metges de família, 29 dels quals varen participar en l'estudi de validació (taxa de resposta del 69%). Aquests 29 metges de família tenien registres de 374 pacients amb un diagnòstic de demència, dels quals s'han avaluat 256 diagnòstics durant el període de validació que ha estat d'1 mes. Entre els 118 diagnòstics de demència no avaluats, 58 dels pacients varen ser tractats amb fàrmacs contra la demència i 60 no varen ser tractats amb fàrmacs específics per la demència.

Els metges de família varen avaluar 256 diagnòstics de demència i varen considerar-ne 233 com a casos reals: 209 eren pacients diagnosticats per un especialista hospitalari i 24 eren pacients que complien els criteris diagnòstics del DSM-IV-TR o del CIM-10. Es varen identificar 23 casos com a falsos: 21 d'aquests es varen considerar diagnòstics evolucionats, incorrectes o incerts i els altres 2, es va considerar que no complien els criteris diagnòstics del DSM-IV-TR o del CIM-10.

Per tant, **el VPP dels codis de demència registrats a SIDIAP va ser del 91,0% (IC95% 87,5%-94,5%)**. L'estimació del VPP va incloure 233 casos reals al numerador (209 diagnòstics de demència avaluats i confirmats pels metges de família per tractar-se de diagnòstics hospitalaris, i 24 de

confirmats per complir criteris diagnòstics de demència) i 256 diagnòstics de demència al denominador (tots ells avaluats per metges de família).

A més, els metges de família varen avaluar 128 diagnòstics de pacients que tenien tant un diagnòstic com un tractament farmacològic de demència registrats al SIDIAP, i el 99% d'aquests es varen confirmar com a casos reals, fet pel qual vàrem considerar els pacients tractats com a casos confirmats.

Els resultats estratificats per edat i sexe varen proporcionar resultats similars: el VPP es va estimar en un **89,8%** (IC95% 85,2%-94,4%) **per a les dones**, **93,3%** (IC95% 88,1%-98,5%) **per als homes**, **90,3%** (IC95% 85,6%-95,0%) **per a persones de <80 anys** i **92,1%** (IC95% 86,9%-97,3%) **per a persones a partir de 80 anys** (taula 1).

Població	N	Anàlisi principal		
		VP	FP	VPP (IC95%)
<b>Dones</b>	166	149	17	89,8% (85,2%-94,4%)
<b>Homes</b>	90	84	6	93,3% (88,1%-98,5%)
<b>&lt; 80 anys</b>	154	139	15	90,3% (85,6%-95,0%)
<b>&gt;= 80 anys</b>	102	94	8	92,1% (86,9%-97,3%)
<b>Total</b>	256	233	23	91,0% (87,5%-94,5%)
	N	Anàlisi de sensibilitat		
		VP	FP	VPP (IC95%)
<b>Total</b>	374	291	83	77,8% (73,6%-82,0%)

**Taula 1.** Resultats del Valor predictiu positiu (VPP) dels diagnòstics de demència registrats al SIDIAP utilitzant com a referència la informació proporcionada per l'enquesta de metges de família (VP=vertader positiu; FP=fals positiu)

En l'anàlisi de sensibilitat, l'estimació del VPP va incloure 291 casos reals al numerador (233 diagnòstics de demència avaluats i confirmats pels metges de família, i 58 diagnòstics de demència no avaluats, en pacients tractats per la malaltia) i 374 diagnòstics de demència al denominador (256 avaluats per metges de família i 118 no avaluats). **El VPP resultant en un escenari conservador va ser del 77,8% (IC95% 73,6%–82,0%).**

*Així doncs, el VPP resultant és del 91% (IC95% 87,5%-94,5%) pels diagnòstics de demència registrats al SIDIAP. Les anàlisi de sensibilitat varen mostrar que en un escenari conservador, el VPP seria del 77,8% (IC95% 73,6%–82,0%).*

### **5.1.2. Estimació de taxes d'incidència i prevalences**

#### **Taxa d'incidència**

Per l'any 2016 vàrem obtenir dades d'1.035.046 de persones de 65 anys i més, principalment dones (56,2%), que vivien en un nucli urbà (80,9%) i que tenien 75,7 (DE 7,9) anys d'edat de mitjana. Una vegada aplicats els criteris d'exclusió, vàrem obtenir 1.008.755 persones-any i d'entre aquestes, es varen detectar 9.596 **casos incidents**, dels quals 8.553 havien estat diagnosticats de demència i 1.043 no tenien el diagnòstic, però sí que havien estat tractats amb fàrmacs contra la demència. La taula 2 ofereix més detalls de la població estudiada per estimar les taxes d'incidència.



<b>Característiques</b>	<b>Població d'estudi (n=1.008.755)</b>	<b>Pacients sense demència (n=999.159)</b>	<b>Pacients amb demència (n= 9.596)</b>
<b>Edat</b> $\bar{x}$ [DE]	75,7 [7,9]	75,6 [7,9]	82,9 [7,0]
<b>Dona</b> $n$ (%)	581.660 (56,2)	575.442 (56,1)	6.218 (64,8)
<b>Malaltia coronària</b> $n$ (%)	101.284 (9,8)	100.134 (9,8)	1.150 (12,0)
<b>Malaltia cerebrovascular</b> $n$ (%)	94.576 (9,1)	92.722 (9,0)	1.854 (19,3)
<b>Hipertensió</b> $n$ (%)	660.764 (63,8)	653.792 (63,8)	6.972 (72,7)
<b>Hiperlipèmia</b> $n$ (%)	554.673 (53,6)	549.597 (53,6)	5.076 (52,9)
<b>Trastorn depressiu</b> $n$ (%)	166.404 (16,1)	163.728 (16,0)	2.676 (27,9)
<b>Diabetis</b> $n$ (%)	254.467 (24,6)	251.599 (24,5)	2.868 (29,9)
<b>Hipertiroidisme</b> $n$ (%)	5.129 (0,5)	5.072 (0,5)	57 (0,6)

**Taula 2.** Característiques de la població d'estudi per estimar la taxa d'incidència de demència

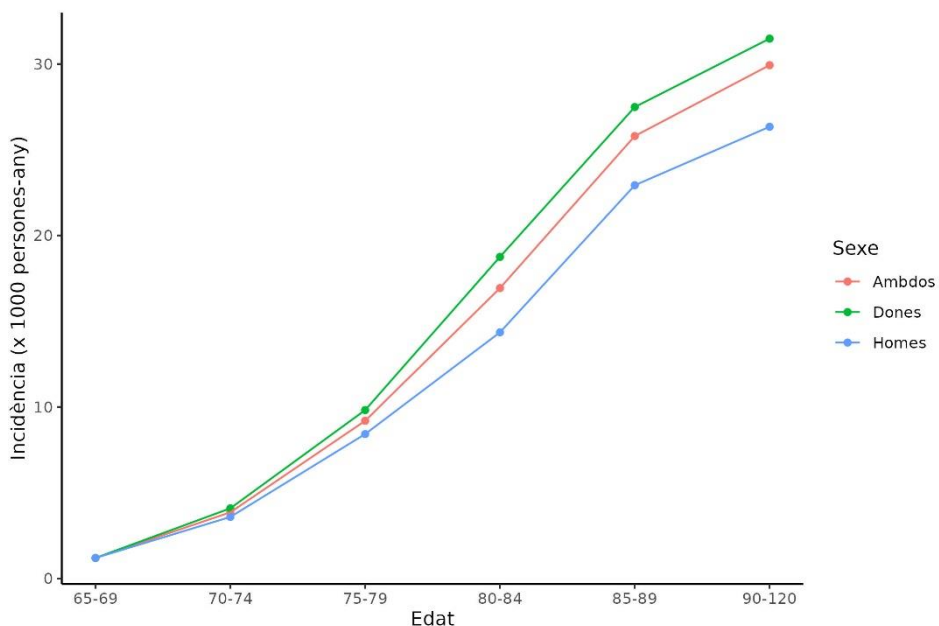
**La incidència bruta de la demència es va estimar en 9,5 per 1.000 persones–any (IC95% 9,3-9,7), la incidència estandarditzada per sexe en 9,4/1.000 persones–any (IC95% 9,0-9,6), la incidència estandarditzada per edat en 8,8/1.000 persones–any (IC95% 8,4-9,2) i la incidència estandarditzada per edat i sexe en 8,6 per 1.000 persones–any (IC95% 8,0-9,3).** La taxa d'incidència va ser més alta entre les dones que entre els homes i va augmentar amb l'edat: va ser unes 25 vegades més gran en les persones majors de 90 anys que en les persones de 65 a 69 anys (taula 3).

Grups	Casos, n	Persones -any	Incidència bruta, 1.000 persones- any (IC95%)	Incidència estandarditzada, 1.000 persones- any (IC95%)
<b>Població</b>	9.596	1.008.755	9,5 (9,3-9,7)	8,6 (8,0-9,3) <sup>a</sup>
<b>Sexe</b>				
<b>Dones</b>	6.218	567.836	11,0 (10,7-11,2)	9,4 (8,9-10,0) <sup>b</sup>
<b>Homes</b>	3.378	440.919	7,7 (7,4-7,9)	7,8 (7,2-8,5) <sup>b</sup>
<b>Edat (anys)</b>				
<b>65-69</b>	330	282.876	1,2 (1,0-1,3)	1,2 (1,0-1,4) <sup>c</sup>
<b>70-74</b>	920	240.706	3,8 (3,6-4,1)	3,8 (3,5-4,2) <sup>c</sup>
<b>75-79</b>	1.574	173.703	9,1 (8,6-9,5)	9,0 (8,4-9,6) <sup>c</sup>
<b>80-84</b>	2.667	159.296	16,7 (16,1-17,4)	16,4 (15,5-17,3) <sup>c</sup>
<b>85-89</b>	2.490	97.631	25,5 (24,5-26,5)	24,9 (23,5-26,4) <sup>c</sup>
<b>≥90</b>	1.615	54.543	29,6 (28,2-31,1)	28,6 (26,5-30,8) <sup>c</sup>

**Taula 3.** Taxes d'incidència brutes i estandarditzades de demència (per 1.000 persones-any) en persones ≥65 anys a Catalunya (Espanya) l'any 2016, estratificades per sexe i edat

**Nota:** <sup>a</sup> Estandarditzat per edat i sexe; <sup>b</sup> Estandarditzat per edat; <sup>c</sup> Estandarditzat per sexe.

Vàrem poder determinar que hi ha una interacció significativa entre l'edat i el sexe ( $p < 0,001$ ) i que l'augment de la incidència relacionat amb l'edat va ser més pronunciat en dones que en homes (figura 5). Els valors de les taxes d'incidència estratificades per sexe i per grups d'edat, els podem veure a la taula 12 de l'annex.



**Figura 5.** Taxa d'incidència de la demència per grups d'edat de la població catalana d'almenys 65 anys

**Nota:** Segons el sexe (línia verda, dones; línia blava, homes; línia vermella, població total)

## Prevalença

**Per estimar la prevalença de demència** es varen obtenir dades de 1.048.956 persones registrades al SIDIAP el 31 de desembre de 2016. Els participants eren majoritàriament dones (57,2%) i predominantment habitants de zones urbanes (80,9%). L'edat mitjana era de 75,9 (DE=7,9) anys. La taula 4 mostra les condicions mèdiques de la població d'estudi utilitzades per estimar la prevalença de la demència.

<b>Característiques</b>	<b>Població d'estudi (n=1.048.956)</b>	<b>Pacients sense demència (n=985.839)</b>	<b>Pacients amb demència (n=63.117)</b>
<b>Edat (anys) <sub>x</sub> [DE]</b>	75,9 [7,9]	75,4 [7,7]	83,7 [6,9]
<b>Dona <sub>n</sub> (%)</b>	599.942 (57,2)	555.947 (56,4)	43.995 (69,7)
<b>Malaltia coronària <sub>n</sub> (%)</b>	100.871 (9,6)	93.749 (9,5)	7.122 (11,3)
<b>Malaltia cerebrovascular <sub>n</sub> (%)</b>	98.159 (9,4)	85.878 (8,7)	12.281 (19,5)
<b>Hipertensió <sub>n</sub> (%)</b>	673.663 (64,2)	628.783 (63,8)	44.880 (71,1)
<b>Hiperlipèmia <sub>n</sub> (%)</b>	567.751 (54,1)	533.427 (54,1)	34.324 (54,4)
<b>Trastorn depressiu <sub>n</sub> (%)</b>	175.765 (16,8)	157.376 (15,9)	18.389 (29,1)
<b>Diabetis <sub>n</sub> (%)</b>	258.214 (24,6)	239.853 (24,3)	18.361 (29,1)
<b>Hipertiroidisme <sub>n</sub> (%)</b>	5.280 (0,5)	4.868 (0,5)	412 (0,7)

**Taula 4.** Característiques de la població d'estudi per estimar la prevalença de demència que inclou persones ≥65 anys inscrites al SIDIAP el 31 de desembre de 2016

Vàrem trobar 63.117 casos prevalents, dels quals 55.951 havien estat diagnosticats de demència i 7.166 no tenien el diagnòstic, però sí que havien estat tractats amb fàrmacs contra la demència. La mediana de la durada de la demència en casos prevalents va ser de 3,77 (RIQ 1,67-6,50) anys. A la taula 5 es descriuen les característiques dels entorns d'Atenció Primària catalans en relació a la demència: si estaven inclosos o no en un programa d'atenció domiciliària i si estaven o no institucionalitzats. També hi observem si se'ls havia realitzat una avaluació en habilitats

cognitives i en capacitat funcional/independència i quines de totes les persones avaluades, tenien una discapacitat.

<b>Valoració de la demència</b>	<b>Població d'estudi (n=1.048.956)</b>	<b>Pacients sense demència (n=985.839)</b>	<b>Pacients amb demència (n=63.117)</b>
<b>Pacients en programa d'atenció a domicili</b> n (%)	67.441 (6,4)	50.944 (5,2)	16.497 (26,1)
<b>Pacients institucionalitzats</b> n (%)	41.825 (4,0)	23.288 (2,4)	18.537 (29,4)
<b>Habilitats cognitives</b>			
<b>Persones avaluades</b> n (%)	268.229 (25,6)	220.506 (22,4)	47.723 (75,6)
<b>Persones amb discapacitat</b> n (%)	76.410 (7,3)	40.787 (4,1)	35.623 (56,4)
<b>Capacitat funcional i independència</b>			
<b>Persones avaluades</b> n (%)	242.251 (23,1)	201.203 (20,4)	41.048 (65,0)
<b>Persones amb discapacitat</b> n (%)	121.090 (11,5)	87.698 (8,9)	33.392 (52,9)

**Taula 5.** Descripció de les característiques dels entorns d'Atenció Primària a Catalunya en relació a l'avaluació de la demència

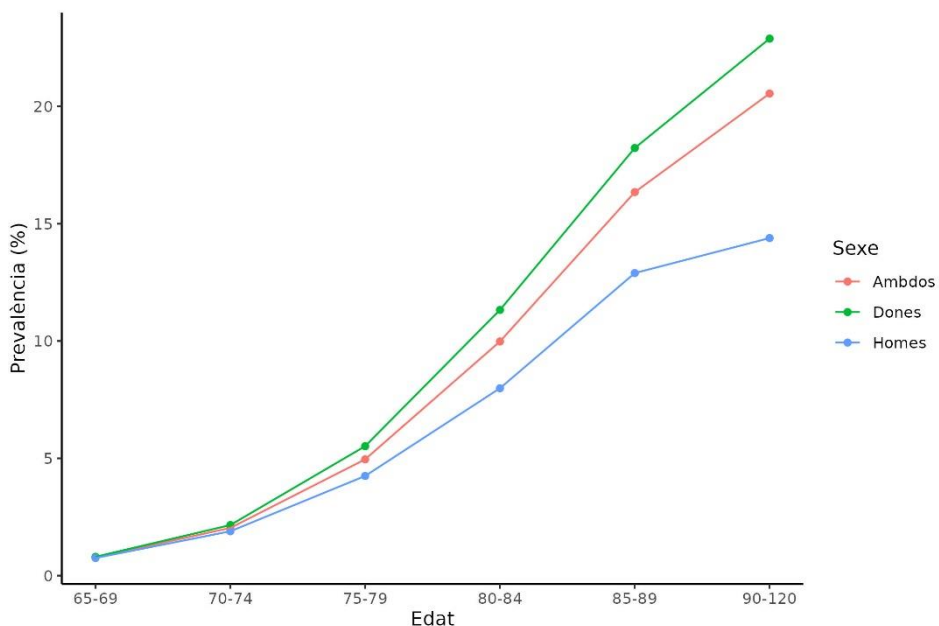
**Es va estimar la prevalença bruta en el 6,0%** (IC95% 6,0%-6,1%), la prevalença estandarditzada per sexe del 5,8% (IC95% 5,7%-5,9%), la prevalença estandarditzada per l'edat del 5,3% (IC95% 5,0%-5,6%), i la **prevalença estandarditzada tant per sexe com per edat del 5,1%** (IC95% 4,5%-5,7%). **La prevalença de demència va ser més alta en dones que en homes i va augmentar amb l'edat** (taula 6).

Grups	Casos, n	Població, n	Prevalença bruta, % (IC95%)	Prevalença estandarditzada % (IC95%)
<b>Població</b>	63.117	1.048.956	6,0 (6,0-6,1)	5,1 (4,5-5,7) <sup>a</sup>
<b>Sexe</b>				
<b>Dones</b>	43.995	599.942	7,3 (7,3-7,4)	5,9 (5,5-6,3) <sup>b</sup>
<b>Homes</b>	19.122	449.014	4,3 (4,2-4,3)	4,2 (3,8-4,7) <sup>b</sup>
<b>Edat (anys)</b>				
<b>65–69</b>	2.151	282.815	0,8 (0,7-0,8)	0,8 (0,7-0,8) <sup>c</sup>
<b>70–74</b>	4.812	242.888	2,0 (1,9-2,0)	2,0 (1,9-2,1) <sup>c</sup>
<b>75–79</b>	8.750	179.329	4,9 (4,8-5,0)	4,8 (4,6-5,0) <sup>c</sup>
<b>80–84</b>	16.906	171.494	9,9 (9,7-10,0)	9,5 (9,2-9,8) <sup>c</sup>
<b>85–89</b>	17.884	110.530	16,2 (16,0-16,4)	15,4 (14,9-15,8) <sup>c</sup>
<b>≥90</b>	12.614	61.900	20,4 (20,1-20,7)	18,5 (17,8-19,2) <sup>c</sup>

**Taula 6.** Prevalença bruta i estandarditzada de demència en persones ≥65 anys a Catalunya (Espanya) el 2016, estratificada per edat i sexe

**Nota:** <sup>a</sup> Estandarditzat per edat i sexe; <sup>b</sup> Estandarditzat per edat; <sup>c</sup> Estandarditzat per sexe.

**L'augment de la prevalença relacionat amb l'edat va ser significativament més gran en dones que en homes, amb un valor  $p < 0,001$  per a la interacció edat-sexe (figura 6). Els valors de prevalença bruta de demència en persones ≥65 anys estratificats per edat i sexe, els podem veure a la taula 13 de l'annex.**



**Figura 6.** Taxa de prevalença de la demència per grups d'edat de la població catalana d'almenys 65 anys

**Nota:** Segons el sexe (línia verda, dones; línia blava, homes; línia vermella, població total)

*Les estimacions epidemiològiques estandarditzades per edat i sexe, varen ser de 8,6 per 1.000 persones-any (IC95% 8,0-9,3) per la incidència i de 5,1% (IC95% 4,5%-5,7%) per la prevalença, i vàrem poder constatar que la incidència i la prevalença de la demència varen ser més altes en dones i en persones de més edat. Tant la incidència com la prevalença varen incrementar de manera més pronunciada en les dones que en els homes a mesura que augmentava l'edat.*

## 5.2. IDENTIFICACIÓ DELS PRINCIPALS FACTORS DE RISC I LA SEVA RELACIÓ AMB EDAT I SEXE

En l'estudi realitzat per analitzar l'efecte de l'edat i el sexe en els factors associats a la demència, vàrem obtenir una població de 1.048.956 persones, el 6% de les quals eren casos de demència. La població estava dominada per dones (57,2%), pacients d'àmbit urbà (80,9%) i hipertensos (64,2%). L'edat mitjana va ser de 75,9 anys (DE 7,9). La població afectada de demència era més envellida i tenia més dones (taula 7).

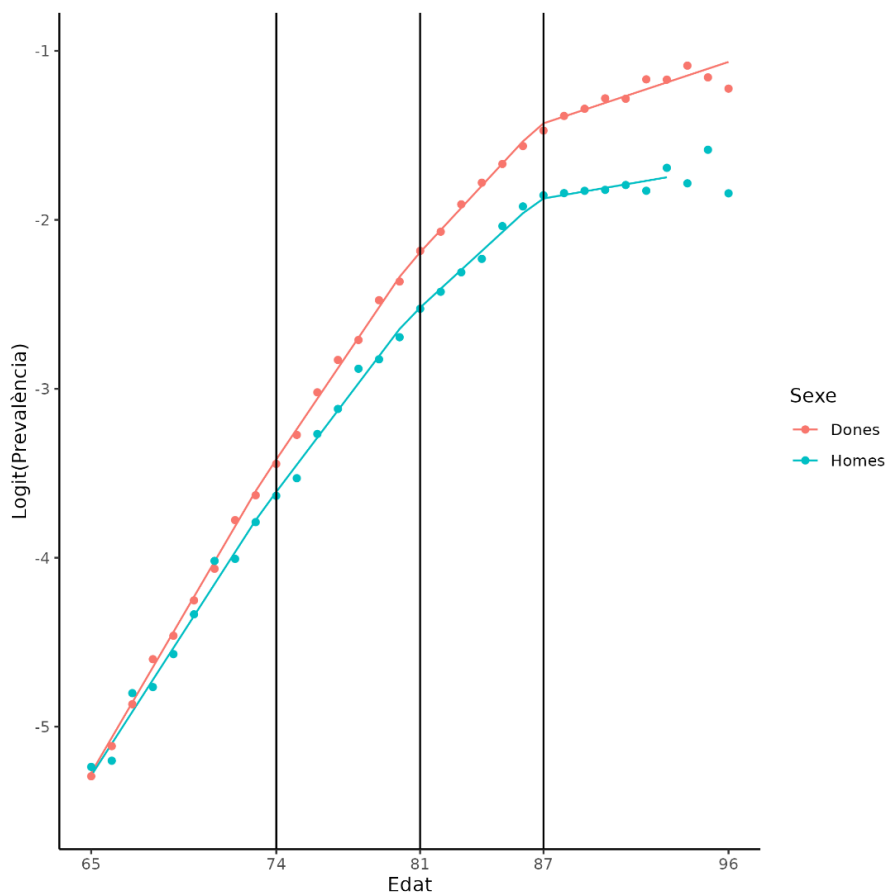
Variable	Total	Sense demència (sense diagnòstic ni medicació)	Demència (diagnosticats o medicats)
<b>Població</b> n (%)	1.048.956	985.020	63.936
<b>Edat</b> x [DE]	75,9 [7,9]	75,4 [7,7]	83,6 [6,9]
<b>Dones</b> n (%)	599.942 (57,19)	555.483 (56,39)	44.459 (69,54)
<b>Rural</b> n (%)	200.785 (19,14)	187.412 (19,03)	13.373 (20,92)
<b>No fumador</b> n (%)	729.267 (69,52)	678.164 (68,85)	51.103 (79,93)
<b>Fumador</b> n (%)	82.560 (7,87)	80.141 (8,14)	2.419 (3,78)
<b>Ex-fumador</b> n (%)	237.129 (22,61)	226.715 (23,02)	10.414 (16,29)
<b>Hipertensió</b> n (%)	812.174 (77,43)	756.250 (76,78)	55.924 (87,47)
<b>Hiperlipèmia</b> n (%)	705.141 (67,22)	660.296 (67,03)	44.845 (70,14)
<b>Hipertiroidisme</b> n (%)	18.425 (1,76)	16.948 (1,72)	1.477 (2,31)
<b>Diabetis</b> n (%)	298.756 (28,48)	276.794 (28,10)	21.962 (34,35)
<b>Trastorn depressiu</b> n (%)	175.765 (16,76)	157.101 (15,95)	18.664 (29,19)



Variable	Total	Sense demència (sense diagnòstic ni medicació)	Demència (diagnosticats o medicats)
Malaltia coronària <sub>n (%)</sub>	100.871 (9,62)	93.655 (9,51)	7.216 (11,29)
Malaltia cerebrovascular <sub>n (%)</sub>	107.475 (10,25)	92.348 (9,38)	15.127 (23,66)
Malaltia de Parkinson <sub>n (%)</sub>	19.423 (1,85)	14.762 (1,50)	4.661 (7,29)
Insuficiència cardíaca <sub>n (%)</sub>	64.074 (6,11)	57.312 (5,82)	6.762 (10,58)
Arteriopatia perifèrica <sub>n (%)</sub>	42.963 (4,10)	39.942 (4,05)	3.021 (4,73)
Consum excessiu alcohol <sub>n (%)</sub>	3.587 (0,34)	3.360 (0,34)	227 (0,36)
Institucionalització <sub>n (%)</sub>	41.825 (3,99)	23.169 (2,35)	18.656 (29,18)
Atenció domiciliària <sub>n (%)</sub>	67.441 (6,43)	50.768 (5,15)	16.673 (26,08)

**Taula 7.** Descriptiva de les característiques demogràfiques i clíniques de la població total i les específiques per la població amb i sense demència

L'anàlisi segmentada per edat va identificar tres punts de canvi de tendència: 74, 81 i 87 anys (figura 7). Aquests tres punts varen determinar la definició de quatre categories d'edat: de 65 a 73 anys, de 74 a 80 anys, de 81 a 86 anys i de 87 anys o més.



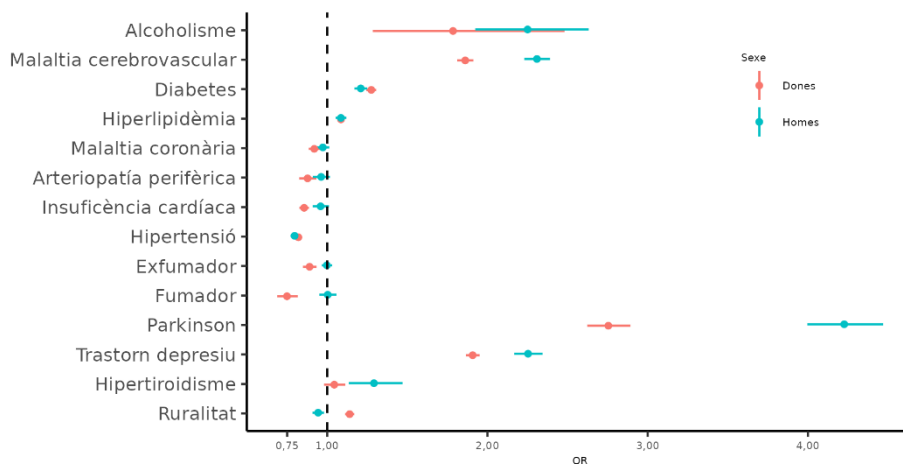
**Figura 7.** Definició de grups d'edat segons el sexe mitjançant una corba *spline* de prevalença

**El model logístic va indicar que les variables més associades amb la demència varen ser, per aquest ordre: la malaltia de Parkinson, el consum excessiu d'alcohol, el trastorn depressiu i els antecedents de malaltia cerebrovascular (amb Odds Ratios (ORs) entre 1,94 i 3,24). També es va detectar una associació positiva i significativa de la demència amb la diabetis mellitus, la hiperlipèmia, l'hipertiroïdisme o la ruralitat**

(amb ORs entre 1,06 i 1,23). Es va observar una associació significativament negativa de la malaltia coronària, la insuficiència cardíaca, el consum de tabac o l'arteriopatia perifèrica amb la demència (amb ORs entre 0,81 i 0,89). En canvi no vàrem identificar cap associació significativa entre la hipertensió i la demència.

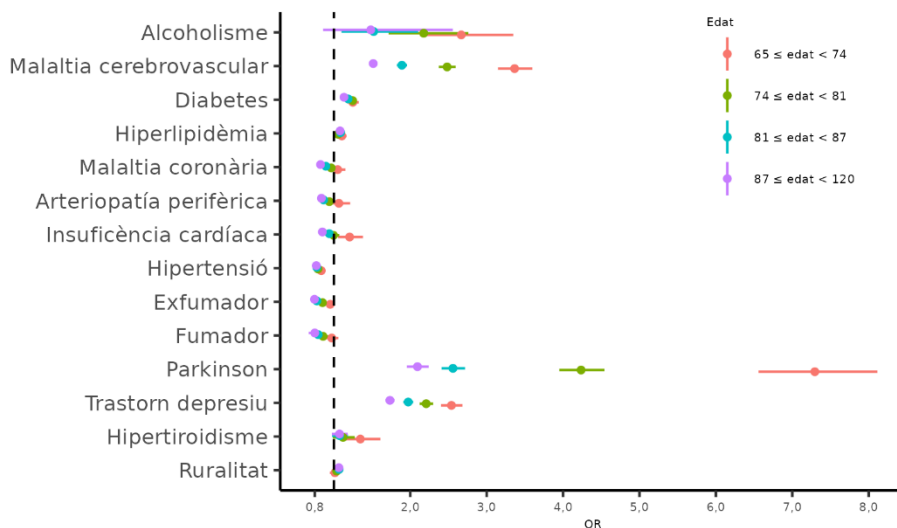
El sexe va modular l'associació observada entre diversos factors de risc i la demència (figura 8). **L'associació positiva i significativa observada dels antecedents de malaltia cerebrovascular, de malaltia de Parkinson, de trastorn depressiu o d'hipertiroïdisme amb la demència va ser més pronunciada en els homes. L'associació negativa de la malaltia coronària, la insuficiència cardíaca o el consum de tabac amb la demència va ser més pronunciada i només significativa en les dones.** Un cas particular va ser la ruralitat, per a la qual vam detectar una relació significativa i oposada entre sexes: en les dones l'associació era positiva i en els homes, negativa.

Finalment, no es varen observar diferències significatives segons el sexe en la resta de les associacions.



**Figura 8.** Odds ratio i interval de confiança al 95% dels factors de risc de la demència en funció del sexe ajustat per edat i la resta de covariables (vermell: dones; blau: homes)

**L'edat va alterar l'associació de la majoria dels factors de risc amb la demència (figura 9), sobretot en la malaltia cerebrovascular, la malaltia de Parkinson o el trastorn depressiu, i l'odds ratio va ser clarament més gran per als grups de menor edat i significativa per a totes les edats.** Aquesta tendència de major associació en els grups d'edat més jove es va observar també en d'altres variables –consum excessiu d'alcohol, diabetis, hiperlipèmia o hipertiroïdisme–, tot i que de manera no significativa. **En la hipertensió, la malaltia coronària, la insuficiència cardíaca o el consum de tabac, es va detectar una relació protectora només en els grups de més edat.** La variable ruralitat va mostrar una relació nociva únicament en les persones de més de 80 anys d'edat. En cap altre cas no es va observar que l'associació amb el factor de risc augmentés en els grups d'edat més avançada.



**Figura 9.** Odds ratio i interval de confiança al 95% dels factors de risc de la demència en funció dels grups d'edat ajustats per sexe i la resta de covariables

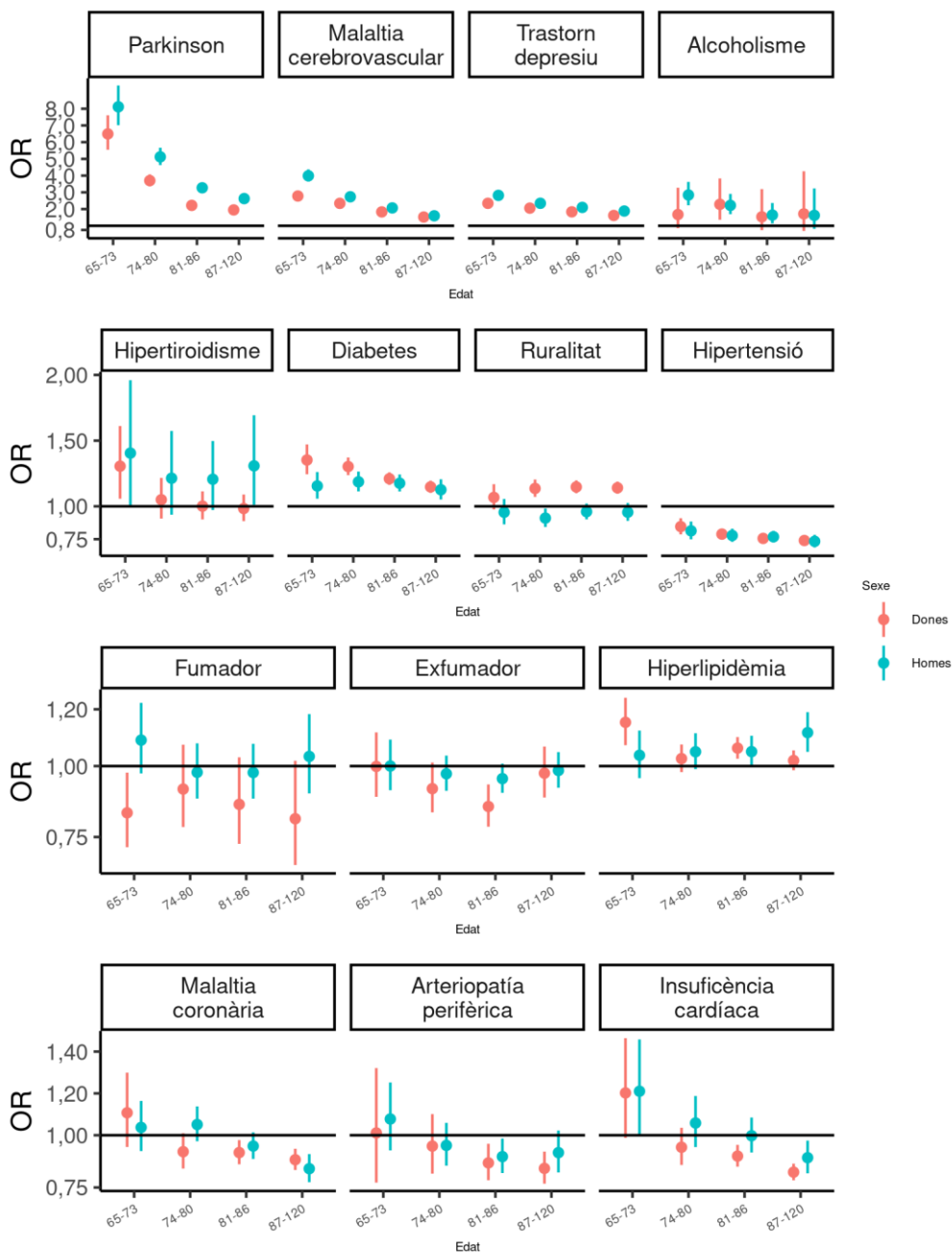
**Revisant l'efecte dels factors per edat i sexe (figura 10), es va observar una tendència decreixent de l'associació nociva amb l'edat** –que va ser significativa en tots els grups– **i més gran en el grup dels homes en les associacions entre demència i malaltia de Parkinson, demència i antecedents de malaltia cerebrovascular o demència i trastorn depressiu.** També es va observar un altre patró relacionat amb l'edat on només els grups de més edat es beneficiaven d'una associació negativa, apareixent en edats més primerenques en les dones; aquest és el cas de la relació entre la demència i la insuficiència cardíaca o la malaltia coronària.

En canvi, altres variables varen estar més influïdes pel sexe que per l'edat; per exemple, el consum de tabac va mostrar una associació negativa

únicament en les dones de determinats grups d'edat i la ruralitat va afectar perjudicialment només les dones a partir dels 74 anys.

Finalment, en aquesta anàlisi, no es va observar un efecte ni del sexe ni de l'edat en el consum excessiu d'alcohol (possiblement per manca de casos), en la diabetis (que afectava significativament i nociva tots els grups) o en la hiperlipèmia (amb afectació en ambdós sexes i grups d'edat dispars).

El nivell i la variació del risc cardiovascular en la prevenció primària de la demència

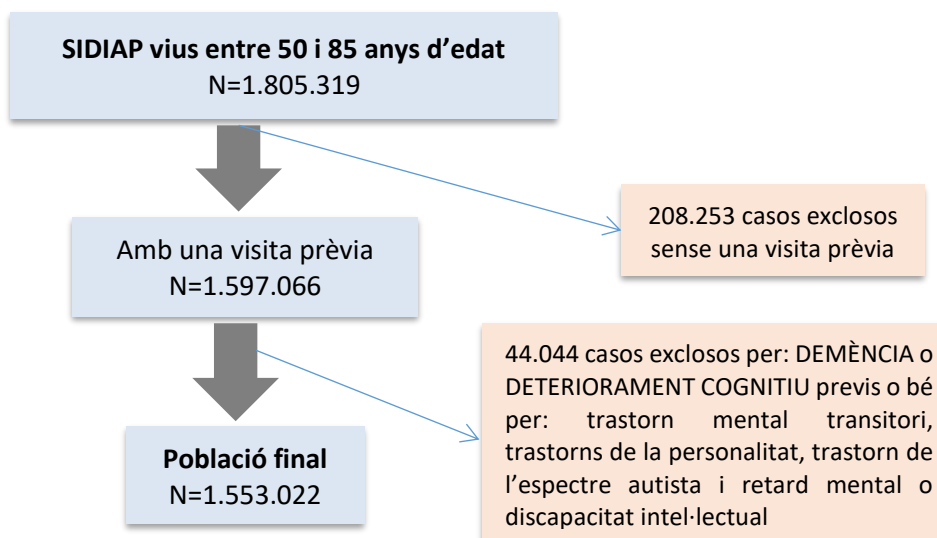


**Figura 10.** Odds ratio i interval de confiança al 95% dels factors de risc de la demència en funció dels grups d'edat i per sexe

*Les variables més associades directament amb la demència varen ser la malaltia de Parkinson, el consum excessiu d'alcohol, el trastorn depressiu i els antecedents de malaltia cerebrovascular. La seva associació amb la demència, va ser més pronunciada en els homes i en els grups de menor edat, excepte en el cas del consum excessiu d'alcohol. Aquest efecte i per aquests factors de risc, també es va confirmar revisant l'efecte per l'edat i el sexe.*

### 5.3. L'EFECTE DEL RISC CARDIOVASCULAR SOBRE LA INCIDÈNCIA DE DEMÈNCIA

En el decurs del reclutament, vàrem identificar 1.805.319 de persones de 50 a 85 anys; 252.297 varen ser excloses per diferents motius (figura 11).



**Figura 11.** Diagrama de flux de l'estudi de cohorts



Una vegada aplicats els motius d'exclusió detallats al diagrama de flux, finalment la nostra mostra va incloure 1.553.022 persones que complien els criteris d'inclusió. El seguiment va durar fins a un màxim de 9 anys, amb una mitjana de 7,7 anys. D'aquestes, 71.888 persones (un 4,6% dels inclosos inicialment) es varen perdre a causa del seu trasllat fora de la base de dades SIDIAP i 206.906 persones (un 13,3% de la població inicial) havien mort al final de l'estudi.

Els participants de l'estudi varen ser principalment dones (54,2%), de zones urbanes (80,3%) i les seves característiques es mostren a les taules 8 i 9 (amb el conjunt de dades imputades). L'edat mitjana de tota la població de l'estudi va ser de 64,6 anys d'edat (DE 9,66) amb una mediana d'edat de 64 [RIQ 56-73]. La mediana dels valors REGICOR va ser de 3,4 [RIQ 2,1-5,9] i les estimacions de REGICOR varen ser baixes en el 63,8% de la població estudiada, intermèdies-baixes en el 13,4%, intermèdies-altes en el 6,6% i altes en el 7,5% dels participants. A més, el 8,8% dels participants tenien antecedents de malaltia cardiovascular.

<b>Variable</b>	<b>Resultat</b>
<b>Població</b> n	1.553.022
<b>Dones</b> n (%)	841.184 (54,2)
<b>Rural</b> n (%)	305.818 (19,7)
<b>Edat</b> mediana [RIQ]	64 [56-73]
Edat (50-55) n (%)	286.740 (18,5)
Edat (55-60) n (%)	268.945 (17,3)

Variable	Resultat
Edat (60-65) n (%)	268.005 (17,3)
Edat (65-70) n (%)	211.600 (13,6)
Edat (70-75) n (%)	204.722 (13,2)
Edat (75-85) n (%)	313.010 (20,2)
<b>REGICOR mediana [RIQ]</b>	<b>3,4 [2,1-5,9]</b>
REGICOR (0-5) n (%)	990.150 (63,8)
REGICOR (5-7,5) n (%)	207.791 (13,4)
REGICOR (7,5-10) n (%)	102.319 (6,6)
REGICOR (>10) n (%)	116.743 (7,5)
<b>MCV prèvia n (%)</b>	<b>136.020 (8,8)</b>
<b>Institucionalització n (%)</b>	<b>6.853 (0,4)</b>
<b>ATDOM n (%)</b>	<b>19.629 (1,3)</b>
<b>Visites (visites 1,5 anys anteriors a l'entrada a la cohort) mediana [RIQ]</b>	<b>17.0 [8.0 - 29.0]</b>

**Taula 8.** Descriptiva de la població d'estudi amb la base de dades imputades (I). Variables de caire més descriptiu

Variable	Resultat
<b>Fumadors (actius i ex-fumadors de &lt;1 any) n (%)</b>	<b>314.089 (20,2)</b>
<b>Hipertensió arterial n (%)</b>	<b>838.473 (54,0)</b>
<b>Hiperlipèmia n (%)</b>	<b>508.876 (32,8)</b>
<b>Diabetis n (%)</b>	<b>280.393 (18,1)</b>
<b>Obesitat n (%)</b>	<b>245.848 (15,8)</b>
<b>Colesterol total mediana [RIQ]</b>	<b>208,4 [184,0-233,0]</b>
<b>Colesterol HDL mediana [RIQ]</b>	<b>55,0 [46,0-65,0]</b>

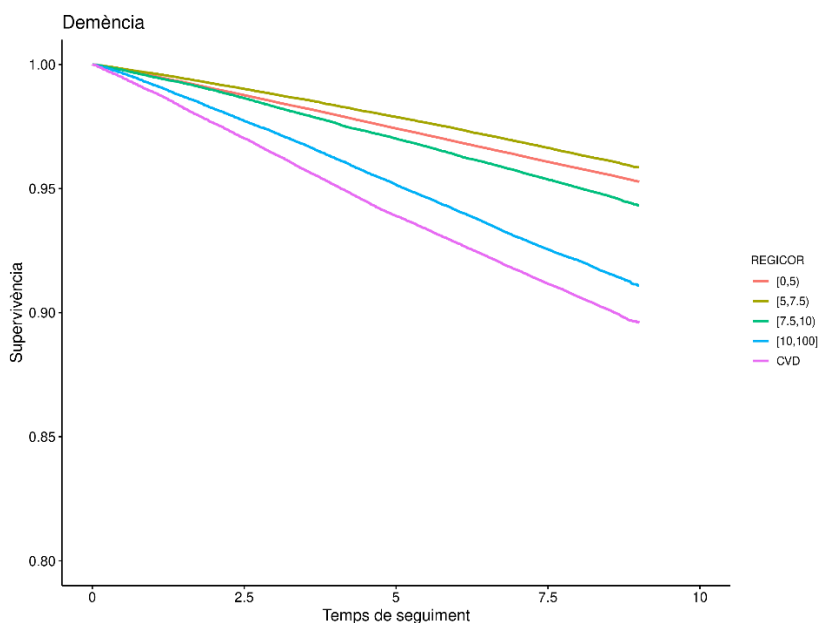
Variable	Resultat
<b>TAD</b> mediana [RIQ]	78,0 [70,0 – 83,0]
<b>TAS</b> mediana [RIQ]	130,0 [120,0 – 140,0]
<b>Trastorn depressiu</b> n (%)	81.116 (5,2)
<b>Malaltia coronària</b> n (%)	44.596 (2,9)
<b>Ictus</b> n (%)	38.779 (2,5)
<b>Accident Isquèmic Transitori</b> n (%)	7.661 (0,5)
<b>Insuficiència cardíaca</b> n (%)	25.792 (1,7)
<b>Arteriopatia perifèrica</b> n (%)	20.659 (1,3)
<b>Consum excessiu d'alcohol</b> n (%)	3.543 (0,2)
<b>Hipertiroidisme</b> n (%)	11.337 (0,7)

**Taula 9.** Descriptiva de la població d'estudi amb la base de dades imputades (II). Variables patologia o condicions de salut

A les taules 14 i 15 de l'annex, es poden veure les característiques de la població amb el conjunt de dades complertes, sense la imputació de dades, i que varen presentar característiques similars, si bé, la població amb el conjunt de casos complets tendeix a tenir una població de més edat, amb més hipertensió, diabetis i dislipèmia i un major nombre de visites justificat per aquestes condicions.

Vàrem testar la proporcionalitat i podem veure que majoritàriament es va complir. També per les anàlisi de sensibilitat, tal i com trobem a les taules 16 i 17 de l'annex.

A la figura 12 podem observar la gràfica Kaplan-Meier de supervivència de la població d'estudi segons la població REGICOR.



**Figura 12.** Probabilitat de supervivència de la població inicialment lliure de demència de la cohort d'estudi, segons puntuació REGICOR

Vàrem identificar 74.179 casos de demència, dels quals un 92,7% tenien entre 65 i 85 anys d'edat, i **vàrem estimar la incidència de demència en 6,2 per 1.000 persones–any (IC95% 6,1-6,2)**. La taxa bruta d'incidència de demència va augmentar en els grups amb un risc cardiovascular calculat amb l'equació REGICOR més elevat (intermedi-alt i alt), i les persones amb antecedents de malaltia cardiovascular varen presentar una incidència de demència més elevada que en qualsevol dels grups REGICOR (taula 10).

REGICOR	Població (n)	Demència (n)	Persones-any	Temps_mitjana seguiment (anys)	Taxa d'incidència de demència (1.000 persones-any, IC95%)
<b>0-5</b>	990.130,8	41.697,8	7.803.872	7,88	5,34 (5,29-5,39)
<b>5-7,5</b>	207.805,8	7.444,1	1.615.311	7,77	4,61 (4,50-4,71)
<b>7,5-10</b>	102.323,2	5.022,4	774.464	7,57	6,49 (6,31-6,67)
<b>&gt;10</b>	116.742,2	8.508,7	834.935	7,15	10,19 (9,98-10,41)
<b>MCV prèvia</b>	136.020,0	11.506,0	937.110	6,89	12,28 (12,05-12,50)

Taula 10. Taula d'incidència de demència per nivell de risc cardiovascular REGICOR

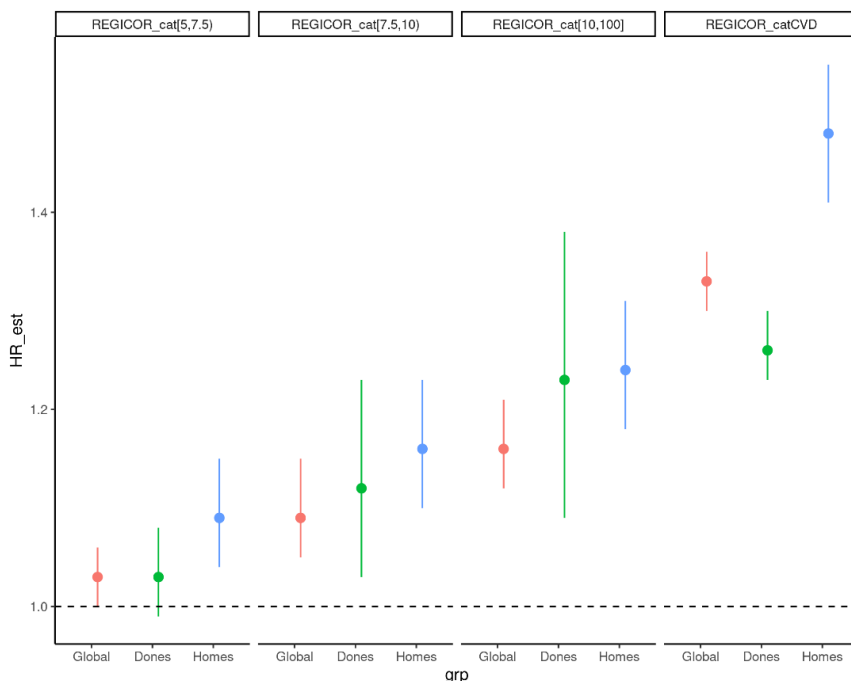
**Els models de Cox varen indicar que el risc de desenvolupar demència augmentava significativament a nivells més alts de risc cardiovascular (taula 11).** Així mateix, vàrem constatar que a partir d'una puntuació de risc en l'equació de REGICOR intermèdia-baixa ( $\geq 5\%$ ), va augmentar el risc de patir demència i que aquest risc va augmentar progressivament amb l'increment de la puntuació al REGICOR. El risc de patir demència va ser més elevat encara per als qui tenien diagnosticada una malaltia cardiovascular prèvia. L'efecte de l'increment del risc de patir demència amb l'increment del REGICOR, d'acord amb els models estratificats per sexes, va ser similar en homes i en dones, i va ser més accentuat en els homes quan aquests varen tenir antecedents de malaltia cardiovascular prèvia.

Variable	Global*, HR (IC95%)	Dones**, HR (IC95%)	Homes**, HR (IC95%)
<b>REGICOR (5-7,5)</b>	1,03 (1,00 - 1,06)	1,04 (0,99 - 1,09)	1,09 (1,03 - 1,15)
<b>REGICOR (7,5-10)</b>	1,09 (1,04 - 1,14)	1,12 (1,03 - 1,22)	1,15 (1,09 - 1,22)
<b>REGICOR (&gt;10)</b>	1,17 (1,13 - 1,21)	1,23 (1,09 - 1,38)	1,24 (1,18 - 1,31)
<b>MCV prèvia</b>	1,33 (1,30 - 1,36)	1,26 (1,23 - 1,30)	1,48 (1,41 - 1,55)
<b>Consum excessiu d'alcohol</b>	1,53 (1,28 - 1,82)	0,84 (0,52 - 1,37)	1,72 (1,42 - 2,07)
<b>Hipertiroidisme</b>	1,01 (0,93 - 1,09)	1,01 (0,92 - 1,09)	1,00 (0,83 - 1,20)
<b>Malaltia de Parkinson</b>	2,13 (1,76 - 2,57)	1,77 (1,38 - 2,27)	2,87 (2,16 - 3,82)
<b>Trastorn depressiu</b>	1,52 (1,48 - 1,55)	1,47 (1,43 - 1,51)	1,73 (1,64 - 1,81)
<b>Ruralitat</b>	1,09 (1,07 - 1,11)	1,14 (1,11 - 1,16)	1,01 (0,99 - 1,04)

\*El risc basal del model ha estat estratificada per edat i sexe

\*\* El risc basal del model ha estat estratificada per edat

**Taula 11.** Taula del model de Cox separat per sexe i estratificat per edat en el model d'imputació de dades, amb els valors de la raó de riscos instantanis (*hazard ratio*)



**Figura 13.** Gràfic del model de Cox separat per sexe i estratificat per edat en el model d'imputació de dades, segons els valors de la raó de riscos instantanis (*hazard ratio*)

Els resultats del risc cardiovascular calculat amb l'equació de risc REGICOR obtinguts en l'entorn d'Atenció Primària de Salut catalana, ens indiquen una relació clara d'aquesta equació de risc cardiovascular amb el risc de patir demència en els 9 anys posteriors que va durar el seguiment de la cohort.

A més, els models de Cox generals (taula 11) varen indicar un **efecte significatiu del consum excessiu d'alcohol, la malaltia de Parkinson, el trastorn depressiu i la vida en entorns rurals**, amb algunes diferències segons el sexe. L'efecte de la malaltia de Parkinson i el trastorn depressiu va ser més gran per als homes; l'efecte del consum excessiu d'alcohol,

únicament significatiu en els homes; i l'efecte de la ruralitat va ser un risc únicament significatiu per a les dones.

En les anàlisi de sensibilitat restringides al conjunt de dades de casos complets (taula 18 de l'annex) i les restringides a persones menors de 75 anys i estratificades per edat (taula 19 de l'annex) es varen trobar efectes significatius i amb valors de la raó de riscos instantanis (*hazard ratio*) molt similars als dels models multivariants amb població total de fins a 85 anys d'edat.

Es confirma doncs en aquest estudi el pes i la influència en el desenvolupament de la demència per la malaltia de Parkinson, pel consum excessiu d'alcohol, pel trastorn depressiu i per la ruralitat per aquest ordre, igualment que en l'estudi transversal efectuat anteriorment. També es confirma que la malaltia de Parkinson i el trastorn depressiu són un factor de risc més rellevant per a homes per a desenvolupar demència. Així mateix, el consum excessiu d'alcohol ha demostrat ser un factor amb associació directa significativa només per als homes i amb un efecte similar al del trastorn depressiu; aquest efecte diferenciat pels dos sexes, no s'havia demostrat en l'estudi transversal.

***La incidència de demència va augmentar progressivament amb l'augment de puntuació REGICOR i va ser més elevada en les persones amb antecedents de malaltia cardiovascular. El risc de desenvolupar demència augmenta significativament a nivells més alts de risc cardiovascular.***





## **6. DISCUSSIÓ**



## 6.1. DISCUSSIÓ DE LA VALIDACIÓ DELS DIAGNÒSTICS DE DEMÈNCIA

Aquest estudi a escala nacional amb més d'1 milió de participants ha actualitzat l'epidemiologia de la demència a Catalunya. Els nostres resultats, varen posar de relleu que els registres de diagnòstics de demència recollits rutinàriament a l'Atenció Primària i registrats al SIDIAP són prou precisos per a ser utilitzats amb finalitats d'investigació i recerca. A més, ens varen permetre proporcionar una actualització detallada sobre les taxes de prevalença i incidència brutes i estandarditzades, que podrien ajudar a millorar les polítiques relacionades amb la demència en el nostre entorn més proper, tant d'Atenció Primària com d'Atenció Secundària.

### 6.1.1. *Estimació del VPP*

Vàrem trobar un VPP del 91% (IC95% 87,5%-94,5%) pels diagnòstics de demència registrats al SIDIAP i les anàlisi de sensibilitat varen mostrar que en un escenari conservador, el VPP seria del 77,8% (IC95% 73,6%-82,0%). La nostra estimació de VPP va ser lleugerament superior als valors observats en tres estudis anteriors que avaluaven la qualitat de les dades recollides rutinàriament respecte de la demència als serveis d'Atenció Primària amb finalitats d'investigació<sup>86,113,114</sup>. De les tres publicacions referenciades, dos estudis es varen situar en aquest rang de VPP (VPP=84,5% (IC95% 77,3%-91,7%)<sup>113</sup> i VPP=80,4% (IC95% 74,0%-86,8%)<sup>114</sup>) i sempre situats en valors de VPP inferiors al nostre. La tercera publicació, una revisió de la literatura, va trobar VPPs entre 33 i 100%,

però el VPP va ser major del 75% en 16 dels 27 estudis revisats<sup>86</sup>; molt inferior al resultat del 91% obtingut en el nostre estudi. Aquesta revisió recomanava que idealment les cohorts haurien de dur a terme una validació pròpia i específica de l'entorn atesa l'heterogeneïtat de les estimacions de precisió. Aquesta recomanació reforça l'encert d'haver fet l'estimació del VPP prèviament a la resta de la nostra investigació.

També disposem de resultats de validació de la base de dades SIDIAP en 25 tipus de càncer. El VPP de les dades de SIDIAP per a diferents tipus de càncer està al voltant del 75%<sup>115</sup>. I s'ha portat a terme també la validació dels diagnòstics de Malaltia d'Alzheimer amb resultats de VPP 74,8% (IC95% 73,1%-76,4%) i sensibilitat del 71,4% (IC95% 69,6%-73,0%)<sup>116</sup>. Totes aquestes validacions efectuades amb la base de dades SIDIAP, contrasten la seva validesa i precisió a l'hora de poder-la utilitzar amb finalitats d'investigació per a patologies tan variades com el càncer o la demència.

Els nostres resultats posen de manifest que els falsos positius en casos de demència són escassos al SIDIAP i que els pacients que tenen un registre a SIDIAP d'un diagnòstic de demència, són molt propensos a tenir la malaltia. Quan els Registres de Salut Electrònics recollits de manera rutinària s'apliquen a la investigació, amb les Grans Bases de Dades és més important evitar els diagnòstics falsos positius que evitar els falsos negatius, ja que per exemple en estudis longitudinals, els falsos positius poden diluir els efectes observats i reduir el poder estadístic<sup>99</sup>.

**Per tant, la base de dades SIDIAP és vàlida per a la investigació epidemiològica sobre la demència.**

### **6.1.2. Estimació de taxes d'incidència i prevalences**

**L'estimació de la incidència estandarditzada per edat i sexe va ser de 8,6 per 1.000 persones–any (IC95% 8,0–9,3),** similar a la incidència estimada l'any 2011 per Lobo et al (8,6 per persones-any (IC95% 7,2-10,2)<sup>117</sup>) sobre població espanyola de  $\geq 55$  anys. Altres estudis realitzats també a Espanya varen informar d'estimacions més elevades de la incidència de la demència que les nostres, com l'estudi NEDICES de Bermejo-Pareja et al (10,6 per 1000 persones-any (IC95% 8,9-12,3) en població de  $\geq 65$  anys<sup>118</sup>, o el de López-Pousa et al (23,2 per persones-any (IC95% 19,1-27,3)<sup>119</sup>) en població de  $\geq 75$  anys. Les diferències que hi ha entre les poblacions d'estudi i les metodologies limiten la comparabilitat amb els nostres resultats. Quan es va comparar la incidència de demència segons el grup d'edat, la incidència va ser sempre creixent amb l'edat i les nostres estimacions varen ser similars a les informades per Bermejo-Pareja et al<sup>118</sup> i Lobo et al<sup>117</sup> en tots els grups d'edat, excepte en els més grans (a partir de 85 anys), grup en què els nostres valors (24,9 per 1.000 persones-any (23,5-26,4) en persones de 85 a 89 anys d'edat i 28,6 per 1.000 persones-any (26,5-30,8) en persones a partir de 90 anys d'edat) varen ser inferiors als d'aquests estudis (40,2 per 1.000 persones-any (28,1-55,6) en persones de 85 a 89 anys d'edat i 69,2 per 1.000 persones-any (44,8-102,2) en persones a partir de 90 anys d'edat<sup>118</sup>, i 36,8 per 1.000 persones-any (26,9-49,1) en persones de 85 a 89 anys d'edat i 119,7 per 1.000

persones-any (85,9-162,6) en persones a partir de 90 anys d'edat<sup>117</sup>). Aquesta disparitat podria ser parcialment atribuïda a un possible infraregistre que es podria donar a l'Atenció Primària principalment en els pacients més grans, en línia amb altres estudis anteriors<sup>93,120</sup>. Una part d'aquest infraregistre es podria explicar pel fet que alguns metges de família poden considerar les dificultats de memòria com a part del procés normal de l'envelliment, més que no pas una discapacitat que requereixi atenció i suport especialitzats<sup>121</sup>. Una altra part de l'infraregistre es podria explicar per la reticència d'alguns metges de família a utilitzar codis de demència en aquest grup d'edat, ja que consideren que en aquests pacients el diagnòstic i el tractament de la demència ja no són útils<sup>122,121</sup>. I per últim, pot ser també per la menor participació en estudis i l'elevada taxa d'abandonaments<sup>8</sup>.

**L'estimació de la prevalença de la demència estandarditzada per edat i sexe va ser d'un 5,1% (IC95% 4,5%–5,7%)** i es va solapar amb les estimacions estandarditzades reportades pels estudis més recents a la població espanyola d'almenys 65 anys<sup>24,25,118</sup>. A Espanya, 5 estudis porta-a-porta anteriors, realitzats majoritàriament abans del 2010, varen informar d'estimacions de prevalença brutes que anaven del 5,5% al 17,2% en espanyols de  $\geq 65$  anys<sup>123,124,125,126,127</sup>. Les prevalences més altes es podrien atribuir a què l'estudi va incloure els casos amb deteriorament cognitiu a més dels de demència<sup>24</sup> o perquè el criteri d'edat va ser de 70 anys o més<sup>127,128</sup>. A altres països europeus, en poblacions nacionals, les estimacions més recents varen ser del 6,5% al Regne Unit<sup>129</sup>, del 3,7% a Portugal<sup>130</sup> i del 5,0% a Grècia<sup>131</sup>.

En població Europea, la prevalença de la demència estandarditzada per edat i sexe es va estimar en un 6,4% per un estudi de cohorts de població  $\geq 65$  anys realitzat a la dècada dels 90<sup>132</sup> i en un 7,1% a partir d'una metaanàlisi d'articles basats en dades obtingudes els anys noranta i els 2000<sup>64</sup>. I un estudi que va fer una revisió sistemàtica de la literatura sobre la prevalença de la demència (1980-2009) i el mateix estudi va fer una metaanàlisi per estimar la prevalença i el nombre d'afectats  $\geq 60$  anys, va trobar que la prevalença es movia en una banda estreta del 5 al 7% a la majoria de les 21 regions del món estudiades<sup>133</sup>.

La nostra estimació de prevalença es va situar en el rang inferior dels resultats publicats els anys 90 i principis dels anys 2000 en estudis porta-a-porta realitzats a Espanya i en la població europea, i està més en línia amb les estimacions més recents. S'ha informat que la taxa d'incidència està disminuint<sup>134</sup> i estudis realitzats a Europa i Estats Units han quantificat aquest decreixement fins a un 13% per dècada en els darrers 25 anys<sup>135</sup>. Així mateix, també hi ha estudis que informen que la prevalença de la demència està disminuint als països que tenen rendes més elevades<sup>136</sup>, als EUA<sup>137</sup>, al Regne Unit<sup>129</sup> i a Espanya<sup>117</sup>. No obstant això, les comparacions entre estudis són difícils de fer tal i com ja he exposat, a causa de les diferències metodològiques, entre d'altres factors. Per tant, és plausible que les nostres estimacions de 2016 reflecteixin una reducció dels casos de demència respecte dels anys 90 ó 2000, però no podem refusar altres explicacions: les característiques de la població en podrien ser una justificació. Per exemple, la majoria de la població de Catalunya és bilingüe, catalanoparlant i castellanoparlant, i atès que el bilingüisme pot contribuir a la reserva cognitiva i protegir contra l'aparició



de la demència<sup>138</sup>, podria explicar parcialment perquè la prevalença observada és menor que en altres poblacions. No podem recolzar de manera ferma aquesta tesi, ja que SIDIAP no ens proporciona dades sobre el nombre d'idiomes parlats pels pacients.

En comparació amb altres estudis basats amb grans bases de dades, els nostres resultats varen proporcionar noves aportacions sobre l'epidemiologia de la demència. Aquests resultats varen ser similars als d'un estudi que va utilitzar dades de diagnòstic i prescripció de medicaments de bases de dades electròniques d'Atenció Primària i Farmàcia per estimar la prevalença no ajustada en un 5,9% (IC95% 5,8%-6%) en persones d'almenys 65 anys que vivien a Madrid l'any 2011<sup>26</sup>. No obstant això, les nostres estimacions varen ser superiors a les d'estudis anteriors en altres poblacions europees: un estudi danès, per exemple, va estimar la prevalença de la demència en un 3,8% utilitzant els RSE dels centres d'Atenció Secundària<sup>139</sup>; un altre estudi publicat el 2018, el de Perera et al, va recopilar dades de sis sistemes diferents de RSE, incloent l'Atenció Primària i Secundària de diferents països europeus, per estimar les taxes de prevalença i incidència de la demència<sup>78</sup> i va informar d'estimacions d'incidència i prevalença més baixes en tots els grups d'edat que les que vàrem observar en el nostre estudi. Quan aquest mateix estudi va realitzar estimacions amb dades únicament d'entorns d'Atenció Primària, el major nombre de casos de demència registrats a SIDIAP respecte les altres bases de dades, es va mantenir<sup>78</sup>. Aquestes diferències també es podrien explicar parcialment per qüestions metodològiques, aspectes demogràfics i característiques dels entorns d'Atenció Primària.

En relació a la metodologia, Perera et al (2018), varen identificar casos de demència utilitzant només codis de diagnòstic o text lliure<sup>78</sup>, i en canvi la nostra definició mixta de cas de demència, incloïa tant el diagnòstic com la prescripció o la facturació de fàrmacs contra la demència.

En relació a la demografia, l'esperança de vida a Espanya és la més llarga de la Unió Europea (83,3 anys)<sup>140</sup>, i la bretxa de sexes en l'esperança de vida afavoreix les dones en major mesura que en altres països com Dinamarca, els Països Baixos o el Regne Unit<sup>140</sup>. Atès que la prevalença de la demència és superior en dones i augmenta amb l'edat, les característiques demogràfiques de la població podrien facilitar un major nombre de casos de demència a Espanya que en altres països europeus.

En relació a les característiques de l'Atenció Primària, que també poden contribuir a explicar les disparitats entre els resultats dels estudis sobre l'epidemiologia de la demència basats en les Grans Bases de Dades de l'Atenció Primària. Els nostres resultats suggereixen que l'alt nivell d'infradiagnòstic de demència reportat en els altres sistemes d'Atenció Primària<sup>121,141</sup>, poden no ser equiparables al nostre entorn. D'una banda, els entorns d'Atenció Primària catalans dels quals el SIDIAP obté dades, podrien ser molt sensibles al diagnòstic de casos de demència ja que les proves cognitives s'administren àmpliament per identificar casos de demència: al SIDIAP més del 22% dels pacients sense diagnòstic de demència en la seva història clínica electrònica tenien registrada una prova cognitiva, ja sigui de cribatge o com a exploració justificada per haver manifestat queixes cognitives, ja que:

- es demana als pacients amb queixes de memòria notificades per ells mateixos, els seus familiars o els metges de família que facin una prova cognitiva, i
- també es demana als pacients inclosos en programes específics d'atenció domiciliària o institucionalitzats per malaltia crònica complexa que realitzin una prova cognitiva, encara que no tinguin queixes de memòria o cognitives.

Per tant, podria ser que el gran nombre de proves cognitives que s'administren a l'Atenció Primària catalana sigui un facilitador de la identificació de nous casos de demència<sup>142,143</sup>.

D'altra banda, vàrem trobar que la majoria de pacients amb codi de demència al SIDIAP havien estat diagnosticats per un especialista hospitalari o tenien una prescripció de fàrmacs per la demència feta per especialistes hospitalaris. Aquestes dades suggereixen una bona coordinació entre els àmbits d'Atenció Primària i Secundària de l'Institut Català de la Salut. En el nostre entorn més immediat, aquesta coordinació ha estat reforçada per iniciatives com el Sistema de Suport Informàtic al Diagnòstic de la Demència a l'Atenció Primària (SISDDAP), un programa asíncron de telemedicina en el qual vàrem participar tant professionals d'Atenció Primària com d'Atenció Hospitalària, que establia protocols pel cribratge i diagnòstic de la demència i que tenia com a objectiu el diagnòstic compartit de demència entre professionals d'Atenció Primària i Atenció Secundària<sup>144</sup>. Una comunicació i coordinació adequades entre aquests dos nivells assistencials, podrien facilitar la identificació de nous

casos de demència i el registre dels diagnòstics a la història clínica electrònica. Les nostres conclusions estan alineades amb la literatura anterior que suggereix que els entorns actius amb Unitats de Diagnòstic de Demència (com és el cas en la nostra àrea de referència amb la Unitat de Trastorns Cognitius) poden detectar una proporció més alta de casos comunitaris a les bases de dades d'atenció sanitària<sup>78</sup>.

La preocupació i la formació dels metges de família, així com els programes i polítiques dissenyades per diagnosticar millor els casos de demència, poden haver ajudat doncs a minimitzar l'infradiagnòstic. Així, les bases de dades que contenen dades recollides rutinàriament a l'Atenció Primària en el decurs de la pràctica clínica diària, són una eina poderosa per estudiar l'epidemiologia de la demència, sobretot si les dades s'han registrat en un entorn amb gestió activa dels casos de demència i s'ha validat la seva precisió per a la investigació, com és el nostre cas. En aquest sentit, actualment a la Regió Sanitària de Girona, la Unitat de Trastorns Cognitius segueix treballant en l'evolució i actualització del que es va iniciar amb el programa SISDDAP, per tal de mantenir i millorar la coordinació entre l'Atenció Primària i l'Atenció Hospitalària, i per mantenir la sensibilització dels metges de família amb el diagnòstic precoç de la demència i el suport específic que ofereix aquesta unitat.

### **6.1.3. Limitacions i fortaleces**

En el nostre estudi reconeixem diverses **limitacions**. En primer lloc, el VPP podria haver estat sobreestimat, perquè l'estudi de validació estava

limitat als metges de família de la xarxa AGICAP que participen regularment en assaigs clínics i, per tant, podrien ser més propensos a registrar els diagnòstics amb precisió en la història clínica electrònica. En segon lloc, com que no tots els diagnòstics de demència varen ser avaluats pels metges de família, no podem descartar un biaix potencial que podria haver donat lloc a una sobreestimació del VPP. Per aquest motiu, varem replicar l'estimació del VPP considerant un escenari conservador, en què es varen utilitzar dades de diagnòstics de demència avaluats i no avaluats. Aquesta estimació del VPP en un escenari conservador indicaria el valor mínim del VPP. En tercer lloc, l'estudi de validació no va proporcionar estimacions de sensibilitat dels diagnòstics de demència registrats al SIDIAP: representava un cost prohibitiu buscar casos en persones sense diagnòstic de demència registrat al SIDIAP. Tanmateix, s'ha considerat que la sensibilitat és menys important que VPP a l'hora d'avaluar la precisió de les dades de salut recollides de manera rutinària, perquè els efectes dels falsos negatius es diluirien entre la gran població de control<sup>86</sup>. A més, les nostres estimacions de prevalença varen ser força similars a les reportades pels estudis clínics realitzats a Espanya durant l'última dècada i a més, en els darrers anys s'ha observat una tendència a la disminució de les xifres de prevalença en països d'ingressos alts<sup>136</sup>. Tot això fa pensar que el registre dels diagnòstics de demència al SIDIAP és satisfactori. També cal afegir que la base de dades SIDIAP ja havia estat validada per als factors de risc cardiovascular i les malalties vasculars i va obtenir resultats coherents quan es va realitzar la comparació de les prevalences dels factors de risc cardiovascular i la seva associació amb la incidència de malaltia vascular observada a l'estudi EMMA amb les prevalences del

REGICOR<sup>85</sup>. En quart lloc, no vàrem utilitzar text lliure per millorar la identificació de les persones amb demència. Tanmateix, vàrem utilitzar una definició mixta de cas de demència que va incloure el diagnòstic i també els codis de prescripció o facturació; així vàrem implicar no només dades del metge de família, sinó també de la base de dades de facturació de farmàcia. L'ús de dues fonts de dades diferents va minimitzar el possible efecte de l'infraregistre de diagnòstics de demència al SIDIAP. Finalment, un nivell educatiu més baix s'ha associat amb un major risc de demència<sup>39</sup> i no hem pogut estratificar els resultats segons l'alfabetització, ja que aquesta informació no està disponible a SIDIAP.

El nostre estudi té diversos **punts forts**. En primer lloc, va incloure uns 10.000 casos incidents en 1 any i 63.000 casos prevalents, mentre que la majoria d'estudis epidemiològics sobre demència realitzats a Europa occidental tenia mostres més petites (entre 500 i 1.000 pacients)<sup>16</sup>. En segon lloc, el nostre estudi no depenia de la taxa de resposta dels participants, i per tant no es va veure afectat pel biaix de selecció a causa de la manca de resposta, que pot ser freqüent entre les persones amb demència a causa de la reticència de familiars per participar o les dificultats dels afectats per omplir els qüestionaris<sup>16</sup>. Finalment, cal destacar que es tracta d'un estudi d'àmbit nacional que va incloure més d'1 milió de persones a Catalunya, una regió de 32.000 km<sup>2</sup> del sud d'Europa. Per tant, aquest estudi ofereix una millor representació de la població espanyola que els estudis anteriors realitzats en una sola ciutat o una zona limitada<sup>25,125,145,128</sup>, ja que inclou dades de tota una comunitat autònoma i de persones tant d'àmbit rural com urbà. L'enfocament

nacional pot facilitar el disseny i la implementació de noves polítiques de demència als sistemes nacionals de salut.

## **6.2. DISCUSSIÓ DE LA IDENTIFICACIÓ DELS PRINCIPALS FACTORS DE RISC I LA SEVA RELACIÓ AMB EL SEXE I L'EDAT**

L'estudi transversal sobre factors de risc associats a la demència i la seva variació en relació al sexe i l'edat, de nou un estudi de base poblacional amb més d'un milió de participants i més de 60.000 casos de demència, ens proporciona una visió completa sobre com s'associen els factors de risc i malalties o condicions amb la demència en el nostre entorn. Les principals aportacions d'aquest estudi són la identificació de la malaltia de Parkinson<sup>55,146</sup>, el consum excessiu d'alcohol<sup>47,147</sup>, el trastorn depressiu i la malaltia cerebrovascular<sup>46,148</sup> com els factors més associats directament amb la demència, especialment en els homes i en els grups d'edat més joves.

En el cas de la malaltia de Parkinson vàrem observar una major associació amb la demència en els homes en línia amb altres estudis<sup>57,149</sup>, que podria explicar-se per l'efecte favorable dels estrògens en les neurones i les vies dopaminèrgiques<sup>150</sup>. En contraposició amb estudis previs<sup>151</sup>, vàrem detectar una major associació entre la malaltia de Parkinson i la demència en els grups de menor edat. Aquest resultat podria estar afectat per les

limitacions intrínseques al disseny transversal, que no permeten considerar ni els efectes longitudinals ni els riscos competitius derivats d'una major mortalitat entre els pacients amb malaltia de Parkinson i demència<sup>152</sup>, o també per l'eventual infraregistre diagnòstic entre la població de major edat<sup>153</sup>.

En el nostre estudi, el consum excessiu d'alcohol es va associar directament amb la demència, com ja s'havia identificat en estudis anteriors<sup>47,147</sup>. No obstant, hi ha altres estudis que suggereixen que un consum lleu o moderat d'alcohol reduiria el risc de demència<sup>154,155</sup> o milloraria la funció cognitiva<sup>156</sup>. Aquesta disparitat de resultats podria atribuir-se a què considerem la variable diagnòstica consum de risc i excessiu d'alcohol, abús d'alcohol i alcoholisme, diagnòstics que impliquen un elevat consum d'alcohol<sup>147</sup>. En la pràctica clínica diària de caire preventiu, és recomanable el consell de minimitzar la ingesta alcohòlica, també pel què fa a la cura cognitiva.

El trastorn depressiu en el nostre estudi també es va associar positivament amb la demència, igual que en una recent metaanàlisi<sup>157</sup>. Alguns estudis apunten al trastorn depressiu com a predictora de demència<sup>54</sup>, però podria tractar-se d'un factor d'anticipació o una conseqüència<sup>158,159</sup>, fet que no hem pogut dilucidar amb el nostre estudi. Per tal de poder aprofundir en aquesta qüestió, caldria plantejar una nova línia de recerca. Aquesta associació de la depressió amb la demència és major en els homes, situació que es podria explicar per la major freqüència de patologia vascular en homes associada al trastorn depressiu, que podria



facilitar el desenvolupament de la demència<sup>160</sup>. Vàrem observar aquest marcat efecte amb relació positiva de la malaltia cerebrovascular sobre la demència, tal i com s'havia observat en estudis previs<sup>46,148</sup>, també major en el cas dels homes<sup>56</sup>.

Alguns factors de risc cardiovascular, com la diabetis i la hiperlipèmia, es varen mostrar com un factor amb efecte directe independent per la demència, com s'havia apuntat en una revisió sistemàtica d'estudis anteriors publicada el 2015<sup>161</sup>. Vàrem observar que ni l'edat ni el sexe afecten la seva associació directa amb la demència, la qual cosa ens proporciona arguments per insistir en la necessitat del bon control metabòlic en tots els pacients sense distincions d'edat o sexe, com ja s'havia definit per la hiperlipèmia<sup>162</sup>.

Pel què fa a la hipertensió arterial, no vàrem observar cap relació amb la demència en el model global ni tampoc en el model ajustat per sexes, però sí que vàrem detectar una associació negativa en els grups de major edat. En alguns estudis s'havia objectivat una associació de la hipertensió amb la demència<sup>38,51</sup> i en d'altres, aquesta associació es va observar únicament en les dones<sup>81</sup>. És necessari continuar investigant per conèixer la relació de risc de la hipertensió amb la demència amb més fermesa.

L'hipertiroïdisme es va confirmar com un factor associat a la demència d'acord amb estudis previs<sup>155</sup> i vàrem observar una associació més gran en els homes i també en els grups de menor edat. Els nostres resultats, alineats amb una recent metaanàlisi<sup>43</sup>, han aportat evidències per

continuar estudiant detalladament l'efecte de l'hipertiroïdisme sobre la demència.

Sobre el tabac, hem observat una associació negativa amb la demència. Aquest fet ja es va exposar en una revisió d'estudis epidemiològics<sup>163</sup>, on en molts estudis de casos i controls es va detectar una relació negativa, però els estudis prospectius varen demostrar una relació de risc<sup>46,155,164</sup>. Aquesta associació positiva s'ha descrit especialment en les dones<sup>162</sup>, la qual cosa contradiu els nostres resultats. En canvi, i d'acord amb els resultats d'estudis previs<sup>165</sup>, vàrem observar una associació negativa entre tabac i demència en els grups d'edat més avançada. Aquest fet, es podria atribuir a la manca d'iniciativa i a la pèrdua de capacitats en fases avançades de la demència, així com a les dificultats normatives per seguir fumant en els centres d'institucionalització.

La insuficiència cardíaca i la malaltia coronària varen mostrar una associació negativa amb la demència. Aquestes malalties podrien estar infradiagnosticades en pacients amb demència, ja sigui per la seva falta de manifestació explícita, ja sigui per la dificultat per objectivar els signes clínics d'aquestes malalties en persones amb menor expressivitat i activitat física. L'infradiagnòstic de la insuficiència cardíaca, a més, ja ha estat documentat sobretot en pacients d'edat avançada amb poca simptomatologia, especialment en dones i individus amb elevada comorbiditat<sup>166</sup>. Altres estudis, les han descrit com a factors de risc<sup>148</sup> i fins i tot han quantificat la comorbiditat associada en pacients amb demència:

el 12,1% de les persones afectades de demència tenia el diagnòstic d'insuficiència cardíaca, i el 10% de malaltia coronària<sup>103</sup>.

Finalment, al nostre estudi, la ruralitat es va associar positivament amb la demència en consonància amb un estudi previ<sup>167</sup>, que va atribuir a l'educació les diferències observades entre l'àmbit urbà i el rural. La tendència nociva observada únicament en les dones, no es va trobar en l'estudi de Rajkumar o el de Menesgere a la Índia<sup>168,169</sup>, ni tampoc en el de Jia a la Xina<sup>167</sup>. Es podrien explicar les diferències pels rols de gènere, el menor grau d'educació o el menor accés a la formació educativa en les dones. També per un impacte menor de la demència en un entorn amb menys requisits cognitius per les activitats de la vida diària i fins i tot, per una menor tendència a consultar per símptomes de deteriorament cognitiu en medis rurals<sup>142</sup>.

### **6.2.1. Limitacions i fortalezes**

Una **limitació** de l'estudi és intrínseca als estudis transversals: el nostre treball no proporciona evidències de relació causal entre predictors i demència. Algunes variables de confusió (educació, dieta o exercici físic) no s'han pogut incloure perquè la base de dades del SIDIAP no disposa d'aquesta informació.

Les **fortalezes** del nostre estudi resideixen en la gran mida de la mostra i la seva representativitat<sup>81</sup>. Partim d'una base de dades de treball en entorn real, que ens permet observar què passa des de la pràctica clínica diària i considerar factors cardiovasculars, factors de risc i variables

neurològiques. Els nostres resultats són directament aplicables a la pràctica clínica, ja que diversos dels factors més associats amb la demència són modificables, és a dir, es poden millorar mitjançant intervencions preventives (per exemple, abstinència alcohòlica) o tractament farmacològic (per exemple, estatines).

### **6.3. DISCUSSIÓ DE L'EFECTE DEL RISC CARDIOVASCULAR SOBRE LA INCIDÈNCIA DE DEMÈNCIA**

En l'estudi de l'efecte del risc cardiovascular sobre la incidència de demència es va fer palès que amb l'increment del risc cardiovascular, estimat amb l'equació REGICOR, va augmentar la incidència de demència. El nostre estudi aporta resultats novedosos pel que fa a la gradació que fem de l'efecte en funció del risc cardiovascular i comparant-ho amb la malaltia incident. Cal destacar que no només hem trobat un diferencial de risc, sinó que hem observat una relació "dosi-resposta" que és un dels criteris de causalitat. També cal destacar que es tracta d'un estudi realitzat amb una base de dades de població d'Atenció Primària, construïda amb dades generades en el decurs de la pràctica clínica real i diària.

### 6.3.1. Factors de Risc Cardiovascular

S'han utilitzat **equacions creades per a predir demència** i així, una metaanàlisi de 2018 que va analitzar estudis amb resultats de demència, ja va publicar un risc relatiu de demència d'1,20 (IC95% 1,04-1,39) per a un factor de risc, d'1,65 (IC95% 1,40-1,94) per a dos factors de risc i de 2,21 (IC95% 1,78-2,73) per a tres o més, en relació amb el fet de no tenir cap factor de risc per la demència<sup>170</sup>. Aquesta metaanàlisi focalitza la investigació en l'anàlisi dels factors de risc i la seva relació amb la demència. En l'estudi dels factors de risc cardiovascular i la seva relació amb la demència, s'han utilitzat també **equacions** com la del **CAIDE**<sup>171</sup> (factors de risc cardiovascular, envelliment i incidència de demència), una eina validada<sup>58</sup> i utilitzada en diversos entorns i dissenyada per predir el risc de demència tardana, basada en factors de risc vasculars presents en la mitjana edat, com: la hipertensió, la hipercolesterolèmia, la inactivitat física, l'obesitat i el nivell educatiu, i a més a més l'edat. Amb aquesta equació es va poder descriure per exemple, un risc més elevat calculat amb CAIDE en una cohort rural de la Índia, o una disminució del risc de demència per a les persones amb salut cardiovascular òptima respecte les que tenien una pobra salut cardiovascular<sup>169</sup>. Es tracta però d'equacions dissenyades per predir el risc de demència, que actualment no estan implantades en la pràctica clínica real. A més, trobem estudis com el realitzat a Manhattan el 2020, que han publicat resultats on la puntuació global de risc cardiovascular va ser un predictor més fort de declivi cognitiu que el CAIDE<sup>172</sup>.

Altres estudis, en la mateixa línia que el nostre, han utilitzat les **equacions creades per predir el risc cardiovascular**, per a poder estudiar la demència com per exemple, **l'equació de Framingham**. Aquesta equació estima el risc d'un esdeveniment coronari a 10 anys comparant el risc de l'individu avaluat amb el de la mitjana de la població, i el calcula a partir de la mitjana d'edat i de la prevalença dels factors de risc considerats d'aquesta població. Utilitza un mètode de puntuació en base a les variables: edat, sexe, colesterol HDL, colesterol total, pressió arterial sistòlica, tabaquisme i diabetis. Alguns estudis com el realitzat als Països Baixos el 2013<sup>173</sup>, han utilitzat l'equació de predicció del risc cardiovascular de Framingham per a la identificació de persones amb risc de desenvolupar deteriorament cognitiu lleu o demència, i han determinat que el risc cardiovascular elevat estimat amb l'equació de Framingham en població jove, està relacionat amb l'empitjorament de la funció cognitiva en adults i gent gran<sup>173</sup>. En la mateixa línia, un estudi realitzat a Illinois el 2021<sup>174</sup>, va establir l'equació de Framingham com una important oportunitat per la prevenció de la demència, proporcionant noves evidències que una càrrega cardiovascular més elevada avaluada per aquesta equació, s'associa amb un augment del risc de demència. I també, un estudi realitzat al Japó el 2021 que també va concloure que les equacions de risc cardiovasculars són útils per a predir la incidència del deteriorament cognitiu en la vellesa<sup>175</sup>. Per tant, es podria utilitzar l'equació de risc cardiovascular de Framingham per fer una detecció precoç del deteriorament cognitiu lleu i així poder-lo tractar, amb la finalitat d'ajudar a prevenir i frenar el desenvolupament de la demència<sup>176</sup>. Un altre estudi realitzat a Mèxic el 2013<sup>177</sup>, també va determinar que la puntuació de risc de malaltia

cardiovascular estimada amb l'equació de Framingham, podria proporcionar una eina útil per a identificar les persones amb risc de deteriorament cognitiu i demència<sup>177</sup>. També en aquest sentit, els resultats d'un estudi publicat el 2022 amb la cohort original de Framingham, donen suport a l'ús de puntuacions de risc de demència específiques per l'edat<sup>178</sup> amb preferència a un enfocament únic per a la predicció del risc de demència, i que hauríem de prioritzar factors diferencials per als diferents grups d'edat: als 55 anys, la TAS i la diabetis; als 65 anys, la malaltia cardiovascular; als 70 i 75 anys, diabetis i ictus; i als 80 anys, diabetis, ictus i l'ús d'antihipertensius. Reconeixent però, la utilitat de l'equació de predicció del risc de demència generalitzable a nivell de població per a la prevenció de la demència<sup>178</sup>. Atès que no tots els factors de risc tenen el mateix pes, és important la utilització de les funcions de risc. A més, algunes d'aquestes funcions de risc, com ara el Framingham o el REGICOR, ens permet tenir en compte el valor dels paràmetres mesurats (per exemple el valor de la TA) i no només una descripció binària de les variables. La diversitat metodològica dels diversos estudis, dificulta una comparació més exhaustiva amb els nostres resultats.

**L'estratègia *Life's Simple 7*** de l'*American Heart Association*<sup>179</sup> va proposar 7 mètriques de salut cardiovascular ideal: 4 comportaments (IMC <25, no fumar, dieta saludable, activitat física moderada  $\geq 150$  min a la setmana) i 3 mesures biològiques (colesterol total <200mg/dl, TAS <120mmHg/ TAD <80mmHg i glucèmia basal <100mg/dl) i va analitzar prospectivament l'impacte de les mètriques basals *Life's Simple 7* en la incidència

d'esdeveniments cardiovasculars majors. Un estudi dut a terme a Washington el 2021<sup>180</sup> va confirmar que, utilitzant la mètrica *Life's Simple 7*, les puntuacions més altes protegien de la demència. També un estudi coreà de 2022<sup>181</sup> va relacionar l'increment de la puntuació en la mètrica de salut cardiovascular amb la reducció del risc de demència i un estudi realitzat a EUA el 2018<sup>182</sup>, va afirmar que una millora de la salut cardiovascular la mitjana edat, pot promoure una salut cognitiva duradora. Així mateix, un altre estudi realitzat pel *National Health Service* el 2019<sup>183</sup> va poder relacionar la puntuació de la mètrica de SCV avaluada als 50 anys d'edat amb un risc posterior de demència: es va observar una incidència de demència prop del triple en els pacients que tenien mala salut cardiovascular respecte dels que tenien una salut cardiovascular òptima<sup>183</sup> i a més, aquesta associació entre salut cardiovascular als 50 anys d'edat i posterior demència, es va donar també en persones que no varen patir ni malaltia coronària ni ictus, concloent per tant, que els esdeveniments cardiovasculars no explicaven completament l'associació entre demència i salut cardiovascular. En aquest mateix sentit, un estudi alemany de 2016<sup>184</sup> o un de xinès de 2022<sup>185</sup>, varen investigar si es podria utilitzar una mètrica de salut cardiovascular (SCV) que combinava els mateixos paràmetres sanguinis i les mateixes conductes de salut que el *Life's simple 7* (exceptuant la dieta), per a poder identificar pacients d'Atenció Primària amb risc de demència i per tant, tributaris d'intervenció mèdica. Tot i que el primer va poder relacionar el tabac, l'activitat física moderada o baixa i els nivells baixos de glucosa com a paràmetres de risc de demència, els resultats no varen donar suport a la idoneïtat de l'equació de SCV per a poder identificar pacients amb risc de



demència<sup>184</sup>. En el cas de l'estudi xinès, es va relacionar una vegada més la salut cardiovascular òptima amb la reducció del risc de demència<sup>185</sup>.

Amb un o altre enfocament, es desenvolupen línies d'investigació que ens permetin relacionar els factors de risc cardiovascular amb el risc de demència, com hem proposat nosaltres amb l'equació REGICOR. Diversos dels estudis que han utilitzat les funcions de risc, no han estudiat la seva relació dosi-resposta amb la incidència de demència, i aquesta és una aportació que podem destacar del nostre estudi. Per últim, els nostres resultats són més modestos que alguns estudis que hem revisat i que sí que han aportat resultats d'incidència, com per exemple la revisió sistemàtica de Peters<sup>170</sup>, però cal tenir en compte que analitzen factors de risc cardiovasculars relacionats amb la demència i en el nostre cas hem analitzat una funció de risc cardiovascular i l'hem relacionada amb la demència, de la mateixa manera que s'havia fet amb l'equació de Framingham.

### **6.3.2. Antecedents de malaltia cardiovascular**

El fet que en diversos d'aquests estudis<sup>148,177,183</sup> i també en el nostre, les persones que varen presentar antecedents de malaltia cardiovascular també varen presentar una incidència de demència significativament més elevada respecte dels que no tenien aquests antecedents, confirma la importància del control dels factors de risc cardiovascular en aquests grups de pacients. És extensa la literatura que ha explorat la relació de la malaltia cardiovascular amb la demència. Per exemple, l'estudi britànic de

Sabia 2019<sup>183</sup> realitzat en una població de 50 anys d'edat i amb un seguiment de 25 anys, va associar la malaltia cardiovascular amb un risc més elevat de demència incident (ràtio de risc 1,96 (1,56-2,48) fins i tot superior als nostres resultats (HR 1,33 (1,30-1,36)). També l'estudi de memòria realitzat per la Iniciativa per a la Salut de les Dones de 2019<sup>186</sup>, va obtenir resultats que varen suggerir que la malaltia cardiovascular estava associada amb un deteriorament cognitiu en dones post menopàusiques i que els antecedents d'infart de miocardi varen duplicar el risc de deteriorament cognitiu o probable demència en comparació amb les dones sense infart de miocardi<sup>186</sup>. Altres estudis han valorat la possible connexió entre l'aterosclerosi caròtida i la demència. Algunes de les possibles explicacions han estat la contribució de l'aterosclerosi caròtida a esdeveniments cerebrovasculars silenciosos o simptomàtics. Altres explicacions plausibles han estat la hipoperfusió cerebral crònica<sup>187</sup> o bé, que la prevenció de la malaltia vascular crònica mitjançant la identificació i el tractament de tots els factors de risc modificables, pot ajudar a reduir la incidència global del deteriorament cognitiu lleu i la demència posterior<sup>188</sup>.

Els nostres resultats i la concordança amb la literatura existent, donen suport a la hipòtesi de la rellevància de la malaltia cardiovascular en la prevenció del desenvolupament i l'evolució de la demència.

### **6.3.3. *Altres factors de risc***

En relació a altres factors de risc no cardiovascular, l'efecte directe i significatiu del consum excessiu d'alcohol, la malaltia de Parkinson, el

trastorn depressiu i la vida en entorns rurals que hem trobat al nostre estudi, està en consonància amb estudis anteriors<sup>169</sup>.

L'efecte més gran per als homes en el cas de la malaltia de Parkinson i el trastorn depressiu, ja el vàrem observar en l'estudi transversal de l'efecte dels factors de risc i igualment en la literatura revisada, tant en el cas de la malaltia de Parkinson<sup>57,149</sup>, com en el cas del trastorn depressiu<sup>160</sup>.

Pel què fa al consum excessiu d'alcohol, en l'estudi de cohorts hem observat una relació directa només en els homes, fet que ja s'havia observat en un estudi anterior<sup>147</sup> que va reportar una relació dosi-resposta en els homes i no va trobar una relació significativa en les dones. I en canvi en un altre estudi, no s'havien observat diferències<sup>47</sup>. En línia amb aquest darrer, en el nostre estudi transversal dels factors de risc, no vàrem detectar un efecte del consum excessiu d'alcohol sobre la demència diferent entre ambdós sexes. Una possible explicació de les diferents troballes en els nostres estudis podria ser el disseny de l'estudi, o bé les diferències d'edat de les dues poblacions d'estudi.

La ruralitat es va associar positivament amb la demència en les dones, tal i com també vàrem observar en l'estudi transversal dels factors de risc i en consonància amb un estudi previ<sup>167</sup>. Les possibles justificacions ja han estat exposades en l'apartat de discussió de l'esmentat estudi transversal. L'impacte diferenciat d'alguns factors de risc en un i altre sexe/gènere, ens porten a la necessitat d'aquest enfocament diferenciat entre sexes/gèneres en l'abordatge de la prevenció de la demència, en línia amb

estudis anteriors. Alguns estudis previs han atribuït les diferències de sexe/gènere a diverses possibles causes:

- el nivell d'educació més baix en les dones<sup>189</sup>
- la major incidència de cardiopatia isquèmica i ictus en els homes<sup>189</sup>
- la major càrrega de la diabetis en el risc cardiovascular en les dones<sup>190</sup>
- la major associació de la TAS elevada i HTA amb la demència en les dones<sup>191</sup>
- o les diferències entre homes i dones en alguns biomarcadors, possiblement atribuïbles a la dràstica disminució d'hormones després de la menopausa, que pot provocar canvis metabòlics en el cervell augmentant el risc de malaltia d'Alzheimer<sup>192</sup>.

Així mateix, cal estar alerta en els entorns rurals, on especialment les dones arriben amb més retard a les consultes o hi tenen menys accés<sup>169</sup> i on la prevalença de demència és més elevada com ja s'havia definit anteriorment<sup>168,167</sup>. Aquest factor podria ser atribuïble a les diferències de nivell educatiu entre les poblacions rurals i urbanes<sup>167</sup>, especialment una vegada més en les dones: s'accentuen les diferències de nivell educatiu en el gènere femení<sup>189</sup> i conserven el seu rol de cuidador més marcat que en els entorns urbans.

#### **6.3.4. Prevenció**

Amb totes aquestes dades, cal fer major incís en el control del risc cardiovascular en aquest grup de població amb la perspectiva de reduir el desenvolupament i l'evolució de la demència. La prevenció és un element

important per afrontar el repte que suposa la triplicació esperada dels casos de demència per al 2050. El perfil de risc cardiovascular s'ha pogut relacionar amb la demència en el nostre i en d'altres estudis i fins i tot, en un d'aquests es va poder observar tan aviat com als 35 anys<sup>168</sup>. Els factors de risc cardiovascular inclosos en la funció de REGICOR són majoritàriament modificables i això els converteix en objectius de prevenció estratègicament importants. Les mesures obtingudes de les avaluacions rutinàries del risc cardiovascular ens podrien proporcionar la capacitat de detectar el deteriorament cognitiu lleu<sup>193</sup> i ser una eina útil per identificar les persones amb risc de deteriorament cognitiu i demència<sup>177</sup>.

Els nostres resultats afirmen que l'equació de risc REGICOR, vàlida i àmpliament utilitzada als nostres equips d'Atenció Primària per a la predicció d'esdeveniments cardiovasculars, pot ser una eina útil i accessible per a poder predir també quines persones tenen més risc de demència. La principal implicació d'aquesta tesi és que el REGICOR és conegut, i àmpliament utilitzat pels professionals assistencials de l'Atenció Primària. L'equació REGICOR la tenim a l'abast a les consultes d'Atenció Primària i s'utilitza habitualment per al càlcul del risc cardiovascular i la predicció de malaltia coronària. I aquesta és la principal avantatge respecte de crear, per exemple, una funció de risc específica de demència, juntament amb la seva relació dosi-resposta amb la incidència de demència. Amb aquest estudi l'equació REGICOR es postula com una eina pràctica per a la predicció o identificació de les persones amb un major risc de demència. Això ens permetrà incidir en la prevenció de la demència

en els grups de major risc, tal com recomana la Comissió Lancet de Demència<sup>37</sup>.

El nostre estudi dóna suport a les polítiques de salut pública per millorar la salut cardiovascular i promoure la salut cognitiva, en línia amb estudis anteriors<sup>183,194</sup>. Si a més, hi afegim el coneixement de les malalties i condicions que incrementen el risc de demència i no estan contemplades en l'equació REGICOR, podrem afinar encara més i incidir en aquelles persones que sabem que requereixen la nostra especial atenció per al diagnòstic precoç i en les que hem d'insistir en el control dels factors de risc cardiovascular modificables. Si aconseguim millorar la prevenció i el diagnòstic precoç de la demència, aquesta opció ens obre les portes també a altres repercussions del diagnòstic precoç: podria significar la possibilitat de desenvolupar tractaments per a prevenir i retardar el desenvolupament de la demència<sup>193</sup>.

### **6.3.5. Limitacions i fortaleces**

Aquest estudi té diverses **limitacions**, la majoria d'elles inherents als estudis observacionals que utilitzen registres mèdics. En primer lloc, com que es tracta d'un estudi observacional, no podríem inferir la causalitat. En segon lloc, els valors no disponibles podrien influir en els resultats: hem imputat els valors que falten de les variables contínues colesterol total, colesterol HDL i pressió arterial en l'estudi, per evitar el biaix de selecció que es podria produir en excloure aquests registres. En tercer lloc, podria haver-hi alguna confusió residual a causa de variables no observades, per

exemple no podríem considerar l'efecte del nivell educatiu<sup>39</sup> perquè aquestes dades no estan disponibles a la base de dades SIDIAP. En quart lloc, cal tenir en compte que l'equació REGICOR no ha estat validada a partir dels 75 anys d'edat, i per tant, no tenim la certesa que l'estimació REGICOR a partir d'aquesta edat sigui acurada. No obstant, podria ser adequada per reflectir la discriminació del comportament entre les diferents categories REGICOR i el risc de demència i a més, per tal de pal·liar aquesta limitació, hem inclòs l'anàlisi de sensibilitat restringit als menors de 75 anys d'edat (taula 17 de l'annex).

Un dels **punts forts** d'aquest estudi és l'elevada validesa externa. La mida de la nostra mostra inclou més d'1 milió de participants i de 70.000 casos de demència incident, mentre que en estudis anteriors similars, la mida de la mostra oscil·lava entre 400 i 10.300<sup>193,183</sup>. A més, la mida de la nostra mostra cobreix tota la regió de Catalunya i ofereix una bona representativitat de la població catalana<sup>81</sup>. Aquest fet, pot facilitar el disseny i la implementació de noves polítiques de demència als sistemes nacionals de salut. Un altre punt fort és que es tracta d'un seguiment que va durar fins a 9 anys, més llarg que la majoria d'estudis similars (4-11 anys)<sup>184,189,178,192</sup>. Aquest seguiment més prolongat, ens permet identificar les persones amb alt risc de demència molt abans que es produeixin els primers símptomes, i per tant amb marge de temps per promoure estils de vida més saludables per a prevenir l'aparició de la demència. La qualitat de les dades és també un punt fort del nostre estudi; els factors de risc cardiovascular registrats al SIDIAP han estat validats externament<sup>85</sup>; i els casos de demència es varen identificar mitjançant un algoritme validat<sup>153</sup>.

Finalment, els nostres resultats es poden aplicar fàcilment a la configuració del món real, ja que l'equació de REGICOR està implementada en el programari utilitzat per gestionar les històries clíniques a l'Atenció Primària de salut catalana. La mateixa eina que s'utilitza diàriament per controlar la salut cardiovascular dels pacients, podria ser útil per prevenir la demència.

## **6.4. DISCUSSIÓ CONJUNTA DELS RESULTATS I IMPLICACIONS GENERALS**

L'augment de l'esperança de vida comporta un progressiu envelliment de la població que incrementa la prevalença de les malalties cròniques, entre elles la demència, que té l'edat com a principal factor de risc conegut. La demència es relaciona directament amb dependència, mala qualitat de vida, institucionalització i mortalitat<sup>16</sup>. I així, les malalties cròniques i també la demència, generen una gran càrrega de treball als Equips d'Atenció Primària i un elevat consum de recursos sanitaris<sup>17</sup>. També suposen un gran impacte social i alhora econòmic i emocional per als pacients i les seves famílies.

Així doncs, és una prioritat per a la investigació, cercar noves estratègies que ajudin a mitigar el sofriment dels pacients, de les seves famílies i a reduir el consum de recursos del sistema sanitari.



Actualment el cribratge i el diagnòstic de la demència en la població general, són fonamentalment reactius: es realitzen proves de cribratge i/o de diagnòstic a aquelles persones que acudeixen als seus metges de família manifestant queixes cognitives pròpies, o dels seus familiars. En població específica inclosa en programes d'atenció domiciliària o institucionalitzada per malaltia crònica complexa, amb la finalitat de garantir la detecció precoç del deteriorament cognitiu, es realitza una atenció proactiva i es recomana realitzar-los una prova cognitiva, sense necessitat de què presentin queixes de memòria o cognitives<sup>195</sup>. Cal destacar l'esforç que s'ha realitzat els darrers anys a la Regió Sanitària de Girona per sensibilitzar els metges i infermeres de família en la detecció precoç de la demència i per administrar adequadament les proves cognitives que ens han de servir per identificar nous casos de demència i determinar-ne la fase evolutiva. També, per millorar la coordinació entre Atenció Primària i Atenció Secundària en pro d'incrementar l'agilitat a l'hora de realitzar valoracions més exhaustives o prescriure tractament farmacològic<sup>196</sup>.

Atès que no es recomana el cribratge en població general sinó en població seleccionada (actualització PAPPS 2018) per la seva relació cost-benefici, una estratègia que podria millorar el cribratge en la població general seria l'aplicació de les equacions de risc cardiovascular. Aquestes equacions ens podrien ajudar a informar a la població de la importància de tenir una bona salut cardiovascular, no només per a prevenir les malalties cardiovasculars sinó també la demència. Ja hem documentat que una bona salut cardiovascular en l'edat adulta redueix el risc de demència en

la gent més gran. La quantificació del risc cardiovascular amb l'equació REGICOR ens podria ajudar a poder determinar també el risc de demència, sense que això signifiqui la realització de proves que puguin representar un sobre-cost al sistema sanitari o una iatrogènia per a la persona implicada en el cribratge. Un gran nombre dels factors de risc de la demència, estan inclosos en l'equació REGICOR i per tant, aquesta podria esdevenir una eina de suport excel·lent per a intervenir sobre els factors de risc modificables i així poder reduir el risc de desenvolupar la demència. Amb el nostre estudi hem pogut demostrar que el risc de desenvolupar demència augmenta significativament a nivells més elevats de risc cardiovascular i encara més en persones que ja han presentat un esdeveniment cardiovascular. Hi ha una associació entre la puntuació obtinguda en l'equació de risc REGICOR i la incidència de demència, que la converteix en l'eina que estàvem cercant com una oportunitat per millorar la prevenció de la demència, optimitzant les mètriques disponibles a ECAP i en la utilització de les quals actualment els metges de família ja són experts.

#### **6.4.1. Registres Sanitaris Electrònics i Demència**

Les Grans Bases de Dades clíniques disponibles actualment són una oportunitat per a la recerca i investigació. En el cas de l'Atenció Primària disposem d'una gran avantatge que és l'accés quotidià a la població general, per ser la porta d'entrada al sistema sanitari públic. A més, tenim la capacitat de generar una gran quantitat de dades clíniques, i disposem per tant d'una gran diversitat de dades de la població atesa, extretes dels

registres de la pràctica clínica diària. La base de dades SIDIAP ens permet poder analitzar problemes de salut des d'una perspectiva més àmplia com és la medicina de família i amb una gran varietat de paràmetres per a poder tenir en compte, i ens ofereix noves oportunitats per a l'estudi epidemiològic de moltes malalties. Les avantatges d'utilitzar les GBD ja s'han exposat en l'apartat específic de la introducció i a mode de resum en podem destacar que ens proporcionen períodes de seguiment llargs, aspecte important per al seguiment de la demència tant pel fet que es manifesta clínicament després d'un període pre-clínic d'uns 10 anys, com per poder valorar la seva progressió; mostres poblacionals grans que ens permeten obtenir molts casos de demència<sup>78</sup>, fet que permet estudiar variacions geogràfiques (rural/urbà), estratificar per sexe, o per comorbiditats o determinants socials que estiguin registrats a la base de dades; vincular el SIDIAP amb altres registres, fet que pot ser especialment interessant en l'àmbit de la demència, per exemple, també amb el registre de demències, amb dades de proves d'imatge o de necròpsies que reforcin el diagnòstic de demència i permetin fer anàlisi de sensibilitat. Per tant, són una font inestimable de dades per als estudis epidemiològics de la demència<sup>197</sup>.

La validació de la base de dades SIDIAP específicament per als diagnòstics de demència, ens ha permès actualitzar les estimacions epidemiològiques de la malaltia i així hem pogut estimar la taxa d'incidència de la demència i la seva prevalença. També ens ha permès valorar la incidència i la prevalença per trams d'edat i hem trobat una interacció significativa de l'edat amb la demència, així com una major afectació de les dones amb

l'increment de l'edat. Amb el SIDIAP podem actualitzar periòdicament totes aquestes dades epidemiològiques amb un baix cost econòmic, cosa que ens ajudaria a gestionar els recursos sanitaris necessaris i poder aprofundir en aspectes fins ara estudiats parcialment o fins i tot no explorats fins l'actualitat. El nostre estudi, també ens ha permès identificar els factors de risc principals de la demència, i estudiar i establir l'associació del REGICOR amb la demència.

#### **6.4.2. *Implicacions a la pràctica clínica***

La validació dels diagnòstic de demència registrats a l'Atenció Primària no només ens ha permès actualitzar les estimes d'incidència i prevalença, amb dades fiables i reals pel nostre entorn, sinó que a més ha posat en valor la tasca diària dels professionals sanitaris catalans i la seva aplicabilitat amb finalitats de recerca i de planificació sanitària.

Hem pogut determinar les variables més associades directament amb la demència: malaltia de Parkinson, consum excessiu d'alcohol, trastorn depressiu, antecedents de malaltia cerebrovascular i la vida en entorns rurals. I que l'edat i el sexe hi tenen un paper significatiu. Aquestes troballes es tradueixen a la pràctica clínica en el fet que hem de valorar la necessitat de tenir en compte aquests factors a més a més de l'avaluació amb l'equació de REGICOR, i alhora ens poden ajudar a prendre decisions en els casos dubtosos, per acumulació de factors de risc.

Finalment, quan hem analitzat l'efecte del risc cardiovascular sobre la incidència de demència amb l'equació de risc REGICOR, objecte principal d'aquesta tesi, ho hem fet sobre una població de més d'1 milió de persones, amb més de 70.000 casos de demència incidents, i amb un seguiment de la cohort de fins a 9 anys. La nostra investigació ens ha permès relacionar l'equació REGICOR amb la incidència de demència, de manera que el risc de desenvolupar demència augmenta significativament a nivells més alts de risc cardiovascular calculat amb l'equació REGICOR. Els nostres resultats ens porten a proposar la utilització de l'equació REGICOR per a la identificació dels casos amb més risc de patir demència i proposem alhora dues actuacions a la pràctica clínica, ambdues de caire preventiu:

- La primera, incidir en el control dels factors de risc cardiovascular modificables en aquestes persones que presenten major risc de desenvolupar demència, i
- la segona, aplicar a aquestes persones les eines i recursos necessaris per tal de descartar el deteriorament cognitiu des de les seves fases inicials, per exemple incloent les persones de risc més elevat de patir demència com a població diana del cribratge de la demència, tal i com es fa amb les persones incloses en el programa d'atenció domiciliària o les que estan institucionalitzades.

El REGICOR està disponible a l'Estació Clínica d'Atenció Primària (ECAP) i és una eina coneguda pels professionals d'Atenció Primària, que tenim destresa en la seva utilització, ja que s'utilitza habitualment per al càlcul

del risc cardiovascular per a la predicció de malaltia coronària. No requereix una formació afegida per als nostres professionals d'Atenció Primària i aquesta és una de les seves avantatges a nivell pràctic.

Identificant les persones amb REGICOR més alt, podrem fer recomanacions cardiosaludables que resultin favorables a qualsevol persona adulta. L'efecte protector d'aquests factors cardiosaludables serà beneficiós per a les malalties cardiovasculars i per a la demència, sense implicar riscos ni efectes secundaris. Aplicant les mesures necessàries per la reducció del risc cardiovascular i alhora, posant el focus en la detecció precoç del deteriorament cognitiu lleu per poder-lo tractar quan aparegui, aconseguirem la finalitat proposada d'ajudar a prevenir la demència en el primer cas i frenar el desenvolupament de la demència en el segon.

De la mateixa manera, cal fer incís en altres pràctiques clíniques de reconeguda utilitat com ara incidir en la minimització de riscos de la ingesta enèrgica i diagnosticar i tractar també la depressió a l'Atenció Primària, factors de risc molt importants en el desenvolupament de la demència i que poden haver augmentat aquests darrers anys com a conseqüència dels canvis provocats per la pandèmia de covid-19<sup>198,199</sup>. És necessari fer major incís en el control del risc cardiovascular en el grup de població amb més risc de desenvolupar demència, amb la perspectiva de reduir-ne el seu desenvolupament i evolució. Havent demostrat la utilitat del REGICOR en la detecció de població diana amb major risc de demència, caldria valorar la necessitat de fer un pas més enllà i valorar si aporta valor i és cost-eficient el disseny d'una equació específica per al càlcul del risc

de demència, que pugui incloure altres factors d'entre els que hem pogut relacionar amb el desenvolupament de la demència. Qualsevol intervenció destinada al càlcul de risc i al cribratge d'una malaltia, implica la necessitat de destinar més temps a l'assistència sanitària de les persones que atenem en el nostre dia a dia. No hem realitzat un estudi econòmic del que podria significar aquesta major dedicació dels professionals de l'Atenció Primària, però donat que en aquest cas proposem la utilització d'eines ja presents en la nostra pràctica diària i que s'utilitzen també amb altres finalitats, pensem que l'increment hauria de ser quasi menyspreable i no hauria de significar un problema si ho comparem amb les avantatges que en podríem obtenir.

La demència és una malaltia multifactorial progressiva que implica canvis fisiopatològics durant un llarg període pre-clínic. La prevenció és un element important per afrontar el repte que suposa l'increment esperat de casos de demència en un futur proper.

Els nostres resultats afirmen que l'equació de risc REGICOR és una eina potencial per a poder identificar les persones que tenen més risc de demència, poder incidir-hi reduint els factors de risc cardiovascular i prevenir la demència. La reducció a partir dels 50 anys del risc cardiovascular, utilitzant l'equació de REGICOR dissenyada per a incidir en la prevenció de malalties cardiovasculars, també podria ajudar-nos a disminuir el risc de demència en l'edat avançada. El risc de demència s'ha fet evident en tot el continu de la puntuació de salut cardiovascular, i encara més quan ja s'ha patit un esdeveniment cardiovascular, la qual

cosa suggereix que fins i tot petites millores en els factors de risc cardiovascular probablement siguin beneficioses per a la salut cognitiva.

**Des d'una perspectiva clínica, aquestes dades recolzen la justificació perquè els metges de família insistim en el control eficaç dels factors de risc cardiovascular i perquè els pacients segueixin aquestes recomanacions per reduir també el risc de demència<sup>200</sup>. És necessari tenir en compte els resultats d'aquest estudi per seguir avançant en la prevenció de la demència, frenar la seva evolució i millorar la qualitat de vida dels afectats i les seves famílies.**





## **7. CONCLUSIONS**



Els diagnòstics de demència registrats a la base de dades SIDIAP són vàlids per ser utilitzats amb finalitats d'investigació, amb un VPP del 91,0%. La taxa d'incidència i de prevalença de la demència estandarditzades per edat i sexe, estimades el 2016 en valors de 8,6 per 1.000 persones-any i de 5,1% respectivament, varen ser més altes en dones i en persones de més edat. Tant la incidència com la prevalença varen incrementar de manera més pronunciada en les dones que en els homes a mesura que augmentava l'edat.

Les dades de la pràctica clínica real recollides de manera rutinària en entorns d'Atenció Primària, es poden aplicar a estudis epidemiològics per complementar els estudis presencials i proporcionar informació actualitzada i valuosa per a poder estudiar la demència amb un cost raonable.

La malaltia de Parkinson, el consum excessiu d'alcohol, el trastorn depressiu i l'antecedent de malaltia cerebrovascular són les variables de risc amb major associació amb la demència i el seu efecte es veu alterat per l'edat i pel sexe.

El risc de desenvolupar demència augmenta significativament a nivells més elevats de risc cardiovascular calculats amb l'equació REGICOR. En comparació amb el risc baix, s'observa un increment d'un 3% per a les persones amb un risc intermedi-baix, d'un 9% per a les de risc intermedi-alt, d'un 17% per a les de risc alt i d'un 33% per a les persones amb antecedents de malaltia cardiovascular.

Des de la pràctica clínica de l'Atenció Primària, la utilització de la funció REGICOR pot contribuir a identificar persones en risc de patir demència i amb això, promoure una bona salut cardiovascular pot contribuir a reduir la incidència de la demència i millorar la qualitat de vida en la vellesa.

## **8. BIBLIOGRAFIA**



1. *Organització Mundial de La Salut. (2019). Classificació Estadística Internacional de Malalties i Problemes de Salut - CIM-10 (10a Ed.).*
2. *American Psychiatric Association - APA. (2000). Manual Diagnóstico y Estadístico de Los Trastornos Mentales - DSM-IV-TR (4a Ed., Texto Revisado).*
3. Patterson C. *World Alzheimer Report 2018 - The State of the Art of Dementia Research: New Frontiers.*; 2018.
4. Reig Vilallonga J., Navarro Acebes X VCA et al. Diccionari de neurociència [en línia]. Barcelona: TERMCAT, Centre de Terminologia (Diccionaris en línia). Published online 2012.
5. An age-old story of dementia. *Nature*. 2018;559:S2-S3.
6. Blog de la Fundació Pasqual Maragall.  
<https://blog.fpmaragall.org/ca/quins-son-els-tipus-i-les-causes-de-demencia>
7. Bevins EA, Peters J, Léger GC. The Diagnosis and Management of Reversible Dementia Syndromes. *Curr Treat Options Neurol*. 2021;23(1).
8. Villarejo Galende A, Eimil Ortiz M, Llamas Velasco S, Llanero Luque M. Informe de la Fundación del Cerebro. Impacto social de la enfermedad de Alzheimer y otras demencias. *Neurología*. 2021;36(1):39-49.
9. Nowrangi MA, Rao V, Lyketsos CG. Epidemiology, assessment and treatment of dementia. *Psychiatr Clin North Am*. 2011;34(2):275-294.
10. Vaivre-Douret, L.; Kheroua H. Julian de Ajuriaguerra (1911-1993) Bio-bibliographie: vers une neuropsychologie du



- développement—Principaux apports. ANAE. *Approch Neuropsychol des apprentissages chez l'enfant*. 2009;104(05):349-355.
11. Amblàs Novellas J. *La Fragilitat Com a Base Del Diagnòstic Situacional Davant El Repte de La Complexitat Clínica Al Final de La Vida. Memòria de La Tesi Doctoral de Jordi Amblàs Novellas*. 2016.
  12. Valls Pedret C, Molinuevo Guix JL, Rami González L. Diagnóstico precoz de la enfermedad de Alzheimer: fase prodrómica y preclínica. *Rev Neurol*. 2010;51(08):471.
  13. Soto-Gordoa M, Arrospe A, Moreno-Izco F, Martínez-Lage P, Castilla I, Mar J. Projecting Burden of Dementia in Spain, 2010-2050: Impact of Modifying Risk Factors. *Alzheimer Dis*. 2015;48(3):721-730.
  14. Kitwood T. *Dementia Reconsidered: the Person Comes First*. Open University Press, Buckingham. - References -. *Sci Res Publ*. Published online 1997.
  15. Brooker D. What is person-centred care in dementia? *Rev Clin Gerontol*. 2003;13(3):215-222.
  16. Prince M, Wimo A, Guerchet M, Gemma-Claire A, Wu YT, Prina M. World Alzheimer Report 2015: The Global Impact of Dementia - An analysis of prevalence, incidence, cost and trends. *Alzheimer's Dis Int*. Published online 2015.
  17. Vos T, Flaxman AD, Naghavi M, et al. Years lived with disability (YLDs) for 1160 sequelae of 289 diseases and injuries 1990–2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010.

- Lancet*. 2012;380(9859):2163-2196.
18. Soriano JB, Rojas-Rueda D, Alonso J, et al. The burden of disease in Spain: Results from the Global Burden of Disease 2016. *Med Clin (Barc)*. 2018;151(5):171-190.
  19. Gauthier S, Rosa-Neto P, Morais JA, Webster C. *World Alzheimer Report 2021: Journey through the Diagnosis of Dementia*. London, England: Alzheimer's Disease International.; 2021.
  20. *Global Action Plan on the Public Health Response to Dementia 2017-2025*. World Health Organization.; 2017.
  21. González Ingelmo MI, Vicente Fuentes F, Martínez-Lage P, Rodrigo Ramos J, Lleó Bisa A. *Plan Integral de Alzheimer y Otras Demencias (2019-2023)*. Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social de España.; 2019.
  22. Wu YT, Fratiglioni L, Matthews FE, et al. Dementia in western Europe: Epidemiological evidence and implications for policy making. *Lancet Neurol*. 2016;15(1):116-124.
  23. Virués-Ortega J, de Pedro-Cuesta J, Vega S, et al. Prevalence and European comparison of dementia in a  $\geq 75$ -year-old composite population in Spain. *Acta Neurol Scand*. 2011;123(5):316-324.
  24. Rodríguez-Sánchez E, Mora-Simón S, Patino-Alonso MC, et al. Prevalence of cognitive impairment in individuals aged over 65 in an urban area: DERIVA study. *BMC Neurol*. 2011;11(1):147.
  25. Tola-Arribas MA, Yugueros MI, Garea MJ, et al. Prevalence of Dementia and Subtypes in Valladolid, Northwestern Spain: The DEMINVALL Study. *PLoS One*. 2013;8(10):77688.
  26. De Hoyos-Alonso MC, Bonis J, Tapias-Merino E, Castell M V., Otero

- A. Estimación de la prevalencia de demencia a partir del análisis de bases de datos sobre uso de fármacos. La situación en la Comunidad de Madrid (España). *Neurología*. 2016;31(1):1-8.
27. Vega Alonso T, Miralles Espí M, Mangas Reina JM, et al. Prevalencia de deterioro cognitivo en España. Estudio Gómez de Caso en redes centinelas sanitarias. *Neurología*. 2018;33(8):491-498.
28. Llewellyn DJ, Lourida I, Hannon E, et al. Association of Lifestyle and Genetic Risk with Incidence of Dementia. *JAMA - J Am Med Assoc*. 2019;322(5):430-437.
29. Manzano MS, Fortea J, Villarejo A, Sánchez del Valle R. Guía Oficial de Práctica Clínica en Demencia. Guías diagnósticas y terapéuticas de la Sociedad Española de Neuología. Published online 2018.
30. Bocanegra García Y, Trujillo Orrego N, Pineda Salazar DA. Dementia and mild cognitive impairment in parkinson's disease: A review. *Rev Neurol*. 2014;59(12):555.
31. Villarejo Galende A, Eimil Ortiz M, Llamas Velasco S, Llanero Luque M, López de Silanes de Miguel C, Prieto Jurczynska C. Report by the Spanish Foundation of the Brain on the social impact of Alzheimer disease and other types of dementia. *Neurol (English Ed)*. 2021;36(1):39-49.
32. Drachman DA. If we live long enough, will we all be demented? *Neurology*. Published online 1994.
33. Calvó-Perxas L, Teresa Osuna M, Gich J, et al. Características clínicas y demográficas de los casos de demencia diagnosticados en la Región Sanitaria de Girona durante el período 2007-2010:

- Datos del Registro de Demencias de Girona (ReDeGi). *Rev Neurol.* 2012;54:399-406.
34. Jia L, Du Y, Chu L, et al. Prevalence, risk factors, and management of dementia and mild cognitive impairment in adults aged 60 years or older in China: a cross-sectional study. *Lancet Public Heal.* 2020;5(12):e661-e671.
35. Gannon OJ, Robison LS, Custozzo AJ, Zuloaga, KL. Sex differences in risk factors for vascular contributions to cognitive impairment & dementia. *Neurochem Int.* 2019;127:38-55.
36. Charvat M. Gender Inequality in Dementia Health disparities for women in dementia: why it happens and what we can do. *Psychol Today.* Published online 2020.
37. Livingston G, Huntley J, Sommerlad A, et al. Dementia prevention, intervention, and care: 2020 report of the Lancet Commission. *Lancet.* 2020;396(10248):413-446.
38. Rizzi L, Rosset I, Roriz-Cruz M. Global epidemiology of dementia: Alzheimer's and vascular types. *Biomed Res Int.* Published online 2014.
39. Sharp ES, Gatz M. The Relationship between Education and Dementia An Updated Systematic Review NIH Public Access. *Alzheimer Dis Assoc Disord.* 2011;25(4):289-304.
40. Petersen RC, Lopez O, Armstrong MJ, et al. Practice guideline update summary: Mild cognitive impairment report of the guideline development, dissemination, and implementation. *Neurology.* 2018;90(3):126-135.
41. Mielke M. Sex and Gender Differences in Alzheimer's Disease

- Dementia. *Psychiatr Times*. 2018;35(11):14-17.
42. Georgiou A. *2020 Lancet Commission of Dementia: A Call to Action for Integrated Hearing Healthcare.*; 2020.
43. Ma LY, Zhao B, Ou YN, Zhang DD, Li QY, Tan L. Association of thyroid disease with risks of dementia and cognitive impairment: A meta-analysis and systematic review. *Front Aging Neurosci*. 2023;13(15):1137584.
44. Sorbi S, Hort J, Erkinjuntti T, et al. EFNS-ENS Guidelines on the diagnosis and management of disorders associated with dementia. *Eur J Neurol*. 2012;19(9):1159-1179. doi:10.1111/j.1468-1331.2012.03784.x
45. Duron E, Hanon O. *Vascular Risk Factors, Cognitive Decline and Dementia*. Vol 4.; 2008.
46. Meyer JS, Rauch GM, Crawford K, et al. Risk factors accelerating cerebral degenerative changes, cognitive decline and dementia. *Int J Geriatr Psychiatry*. 1999;14(12):1050-1061.
47. Van den Berg JF, Dogge B, Kist N, Kok RM, Van der Hiele K. Gender Differences in Cognitive Functioning in Older Alcohol-Dependent Patients. *Subst Use Misuse*. 2017;52(5):574-580.
48. Rehm J, Hasan OSM, Black SE, Shield KD, Schwarzingler M. Alcohol use and dementia: A systematic scoping review. *Alzheimer's Res Ther*. 2019;11(1).
49. Mohan D, Iype T, Varghese S, Usha A, Mohan M. A cross-sectional study to assess prevalence and factors associated with mild cognitive impairment among older adults in an urban area of Kerala, South India. *BMJ Open*. 2019;9(3).

50. Garre Olmo J. Epidemiología de la enfermedad de Alzheimer y otras demencias. *Rev Neurol*. 2018;66:377-386.
51. Chen ST, Siddarth P, Ercoli LM, Merrill DA, Torres-Gil F, Small GW. Modifiable risk factors for Alzheimer disease and subjective memory impairment across age groups. *PLoS One*. 2014;9(6).
52. Yang Z, Slavin MJ, Sachdev PS. Dementia in the oldest old. *Nat Rev Neurol*. 2013;9(7):382-393.
53. Legdeur N, Van Der Lee SJ, De Wilde M, et al. The association of vascular disorders with incident dementia in different age groups. *Alzheimer's Res Ther*. 2019;11(1).
54. Deví Bastida J, Puig Pomés N, Jofre Font S, Fetscher Eickhoff A. La depresión: Un predictor de demencia. *Rev Esp Geriatr Gerontol*. 2016;51(2):112-118.
55. Garcia-Ptacek S, Kramberger MG. Parkinson Disease and Dementia. *J Geriatr Psychiatry Neurol*. 2016;29(5):261-270.
56. Su X, Shang L, Xu Q, et al. Prevalence and predictors of mild cognitive impairment in Xi'an: A community-based study among the elders. *PLoS One*. Published online 2014.
57. Cereda E, Cilia R, Klersy C, et al. Dementia in Parkinson's disease: Is male gender a risk factor? *Park Relat Disord*. Published online 2016.
58. Exalto LG, Quesenberry CP, Barnes D, Kivipelto M, Biessels GJ, Whitmer RA. Midlife risk score for the prediction of dementia four decades later. *Alzheimer's Dement*. 2014;10(5):562-570.
59. Comín E, Solanas P, Cabezas C, et al. Rendimiento de la estimación del riesgo cardiovascular en España mediante la utilización de

- distintas funciones. *Rev Esp Cardiol.* 2007;60(7):693-702.
60. Guía de Práctica Clínica sobre la Atención Integral a las Personas con Enfermedad de Alzheimer y otras Demencias. Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya (AQuAS). Published online 2011.
61. *Pla d'atenció Sanitària a Les Persones Amb Deteriorament Cognitiu Lleu i Demència de Catalunya (PlaDemCat). Model Assistencial 2022.* Departament de Salut Catalunya, Generalitat de Catalunya.; 2022.  
[https://salutweb.gencat.cat/web/.content/\\_departament/ambits-estrategics/atencio-sociosanitaria/docs/plademcat/plademcat-model-asistencial.pdf](https://salutweb.gencat.cat/web/.content/_departament/ambits-estrategics/atencio-sociosanitaria/docs/plademcat/plademcat-model-asistencial.pdf)
62. Baquero M, Álvarez-Sánchez L. Differential diagnostic protocol for dementia. *Med.* 2023;13(74):4400-4403.
63. *Management of Patients with Dementia : A National Clinical Guideline / Scottish Intercollegiate Guidelines Network.* Edinburgh: Scottish Intercollegiate Guidelines Network.; 2006.
64. Bacigalupo I, Mayera F, Lacortea E, et al. A Systematic Review and Meta-Analysis on the Prevalence of Dementia in Europe: Estimates from the Highest-Quality Studies Adopting the DSM IV Diagnostic Criteria. *J Alzheimer's Dis.* 2018;66(4):1471–1481.
65. Hugo J, Ganguli M. Dementia and cognitive impairment: epidemiology, diagnosis and treatment. *Clin Geriatr Med.* 2014;30(3):421-442.
66. Contador I, Fernández-Calvo B, Ramos F, Tapias-Merino E, Bermejo-Pareja F. El cribado de la demencia en atención primaria.

- Revisión crítica. *Rev Neurol*. 2010;51(11):677-686.
67. Carnero-Pardo C, Rego-García I, Mené Llorente M, Alonso Ródenas M, Vílchez Carrillo R. Diagnostic performance of brief cognitive tests in cognitive impairment screening. *Neurologia*. 2022;37(6):441-449.
  68. Blesa R, Pujol M, Aguilar M, et al. Clinical validity of the “mini-mental state” for Spanish speaking communities. *Neuropsychologia*. 2001;39(11):1150-1157.
  69. Mahoney F, Barthel D. Functional evaluation: the barthel index. *Md State Med J*. 1965;14:61-65.
  70. Alvarez Solar M, De Alaiz Rojo A, Brun Gurpegui E. Capacidad funcional de pacientes mayores de 65 años, según El Índice de Katz. *Atención Primaria*. 1992;10:812–815.
  71. Lawton MP, Brody EM. Assessment of older people: Self-maintaining and instrumental activities of daily living. *Gerontologist*. 1969;9(3):179-186.
  72. Blessed G, Tomlinson B, Roth M. The Association Between Quantitative Measures of Dementia and of Senile Change in the Cerebral Grey Matter of Elderly Subjects. *Br J Psychiatry*. 1968;114(512):797-811.
  73. Villarejo A, Puertas-Martín V. Utilidad de los test breves en el cribado de demencia. *Neurología*. 2011;26(7):425-433.
  74. Reisberg B, Ferris SH, de Leon MJ, Crook T. The Global Deterioration Scale for assessment of primary degenerative dementia. *Am J Psychiatry*. 1982;139(9):1136–1139.
  75. Alay M, Gaspar-Caro M, Rams-Pla N. Malaltia d'Alzheimer a



- Catalunya durant els anys 2000-2010: tractament amb fàrmacs antidemència. *Butll Epidemiol Catalunya*. 2010;31(9):157-161.
76. *Pautes per a l'harmonització Del Tractament Farmacològic de La Malaltia d'Alzheimer*. Barcelona: Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya. Departament de Salut. Generalitat de Catalunya; 2016 (Programa d'Harmonització Farmacoterapèutica de M).
77. Lawrenson R, Williams T, Farmer R. Clinical information for research; the use of general practice databases. *J Public Health Med*. 1999;21(3):299-304.
78. Perera G, Pedersen L, Ansel D. Dementia prevalence and incidence in a Federation of European electronic health record databases—the European medical informatics framework resource. *Alzheimers Dement*. 2018;14(2):130–139.
79. Janssen O, Vos S, García-Negredo G, et al. Real-world evidence in Alzheimer's disease: The ROADMAP Data Cube. *Alzheimers Dement*. 2020;16(3):461-471.
80. Bolívar B, Fina Avilés F, Morros R, et al. Base de datos SIDIAP: La historia clínica informatizada de Atención Primaria como fuente de información para la investigación epidemiológica. *Med Clin (Barc)*. 2012;138(14):617-621.
81. Del Mar García-Gil M, Hermosilla E, Prieto-Alhambra D, et al. Construction and validation of a scoring system for the selection of high-quality data in a Spanish population primary care database (SIDIAP). *Inform Prim Care*. 2012;19(3):135-145.
82. Domínguez-Berjón M. Construcción de un índice de privación a

- partir de datos censales en grandes ciudades españolas (Proyecto MEDEA). *Gac Sanit.* 2008;22(3):179–187.
83. Turró-Garriga O, Calvó-Perxas L, Vilalta-Franch J, et al. Registry of Dementia of Girona Study Group (ReDeGi Study Group). Adherence to Clinical Practice Guidelines during Dementia Work-Up in a Real-World Setting: A Study from the Registry of Dementias of Girona. *J Alzheimer's Dis.* 2017;59(3):997-1007.
84. Garre-Olmo J, Flaqué M, Gich J, et al. A clinical registry of dementia based on the principle of epidemiological surveillance. *BMC Neurol.* 2009;9:1-9.
85. Ramos R, Balló E, Marrugat J, et al. Validity for Use in Research on Vascular Diseases of the SIDIAP (Information System for the Development of Research in Primary Care): the EMMA Study. *Rev Española Cardiol (English Ed.* 2012;65(1):29-37.
86. Wilkinson T, Ly A, Schnier C, et al. Identifying dementia cases with routinely collected health data: A systematic review. *Alzheimer's Dement.* 2018;14(8):1038-1051.
87. Zunzunegui Pastor MV, del Ser T, Rodríguez Laso A, García Yébenes MJ, Domingo J, Otero Puime A. Demencia no detectada y utilización de los servicios sanitarios: implicaciones para la atención primaria. *Atención Primaria.* 2003;31(9):581-586.
88. Williamson T, Green ME, Birtwhistle R, et al. Validating the 8 CPCSSN case definitions for chronic disease surveillance in a primary care database of electronic health records. *Ann Fam Med.* 2014;12(4):367-372.
89. McGuinness LA, Warren-Gash C, Moorhouse LR, Thomas SL. The

- validity of dementia diagnoses in routinely collected electronic health records in the United Kingdom: A systematic review. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2019;28(2):244-255.
90. Van de Vorst I, Vaartjes I, Sinnecker L, Beks L, Bots M, Koek H. The validity of national hospital discharge register data on dementia: a comparative analysis using clinical data from a university medical centre. *Neth J Med.* 2015;73(2):69-75.
91. Solomon A, Ngandu T, Soininen H, Hallikainen M, Kivipelto M, Laatikainen T. Validity of dementia and Alzheimer's disease diagnoses in Finnish national registers. *Alzheimers Dement.* 2014;10(3):303-309.
92. Imfeld P, Brauchli Pernus Y, Jick S, Meier C. Epidemiology, comorbidities and medication use of patients with Alzheimer's disease or vascular dementia in the UK. *Alzheimers Dis.* 2013;35(3):565-573.
93. Maserejian N, Krzywy H, Eaton S, Galvin JE. Cognitive measures lacking in EHR prior to dementia or Alzheimer's disease diagnosis. *Alzheimer's Dement.* 2021;17(7):1231-1243.
94. Drummond N, Birtwhistle R, Williamson T, Khan S, Garies S, Molnar F. Prevalence and management of dementia in primary care practices with electronic medical records: a report from the Canadian primary care sentinel surveillance network. *C Open.* 2016;4(2):E177-E184.
95. Bermejo-Pareja F, Llamas-Velasco S, Villarejo-Galende A. Prevención de la enfermedad de Alzheimer: un camino a seguir. *Rev Clin Esp.* 2016;216(9):495-503.

96. Brown A, Kirichek O, Balkwill A, et al. Comparison of dementia recorded in routinely collected hospital admission data in England with dementia recorded in primary care. *Emerg Themes Epidemiol.* 2016;13(1):1-9.
97. Pujades-Rodriguez M, Assi V, Gonzalez-Izquierdo A, et al. The diagnosis, burden and prognosis of dementia: A record-linkage cohort study in England. *PLoS One.* 2018;13(6):e0199026.
98. Vinyoles Bargalló E, Pujol Ribó E. Ensayos clínicos en atención primaria. La experiencia de la red AGICAP en Cataluña. *Atención Primaria.* 2004;34(1):38-42.
99. Herrett E, Shah AD, Boggon R, et al. Completeness and diagnostic validity of recording acute myocardial infarction events in primary care, hospital care, disease registry, and national mortality records: Cohort study. *BMJ.* 2013;346:f2350.
100. Campbell MK, Elbourne DR, Altman DG. Ensayos clínicos aleatorizados comunitarios (CONSORT CLUSTER). *Med Clínica.* 2005;125(Supplement 1):28-31.
101. Lobo A, Saz P, Marcos G, et al. Revalidación y normalización del Mini-Examen Cognoscitivo (primera versión en castellano del Mini-Mental Status Examination) en la población general geriátrica. *Med Clin (Barc).* 1999;112(20):767-774.
102. Martínez de la Iglesia J, Dueñas Herrero R, Onís Vilches M, Aguado Taberné C, Albert Colomer C, Luque Luque R. Adaptación y validación al castellano del cuestionario de Pfeiffer (SPMSQ) para detectar la existencia de deterioro cognitivo en personas mayores de 65 años. *Med Clin (Barc).* 2001;117(4):129-134.

103. Formiga F, Fort I, Robles MJ, Riu S, Rodríguez D, Sabartes O. Features differentiating comorbidity in elderly patients with Alzheimer-type dementia or with vascular dementia. *Rev Neurol*. 2008;46(2):72-76.
104. Batzán J, Pérez del Molino J, ALARCÓN T, San Cristóbal E, Izquierdo G, Manzarbeitia J. Índice de Barthel: instrumento válido para la valoración funcional de pacientes con enfermedad cerebrovascular. *Rev Esp Geriatr Gerontol*. 1993;28:32-40.
105. Team RC. R Development Core Team. R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria; 2014. *Google Sch*. Published online 2018.
106. Hofman A, Rocca W, Brayne C, et al. The prevalence of dementia in Europe: a collaborative study of 1980-1990 findings. Eurodem Prevalence Research Group. *Int J Epidemiol*. 1991;20(3):736-748.
107. European Commission. Revision of the European Standard Population. Report of Eurostat's Task Force. Published online 2013.
108. Generalitat de Catalunya. Departament d'Agricultura, Ramaderia, Pesca, Alimentació i Medi Natural. Programa de desarrollo rural de Catalunya. Período de programación 2007-2013. Decisión C (2008) 702. Versión séptima. Mayo de 2011.
109. Muggeo VMR. Estimating regression models with unknown break-points. *Stat Med*. Published online 2003.
110. Ramos R, Solanas P, Cordón F, et al. Comparación de la función de Framingham original y la calibrada del REGICOR en la predicción

- del riesgo coronario poblacional. *Med Clin (Barc)*. 2003;121(14):521-526.
111. Sterne J, White I, Carlin J, et al. Multiple imputation for missing data in epidemiological and clinical research: potential and pitfalls. *BMJ*. 2009;338(b2393).
  112. Van Buuren S, Groothuis-Oudshoorn K. MICE: Multivariate Imputation by Chained Equations in R. *J Stat Softw*. 2011;45(3):1–67.
  113. Williamson T, Miyagishima RC, Derochie JD, Drummond N. Manual review of electronic medical records as a reference standard for case definition development: a validation study. *C open*. 2017;5(4):E830-E833.
  114. Jaakkimainen RL, Bronskill SE, Tierney MC, et al. Identification of Physician-Diagnosed Alzheimer’s Disease and Related Dementias in Population-Based Administrative Data: A Validation Study Using Family Physicians Electronic Medical Records. *J Alzheimer’s Dis*. 2016;54(1):337 – 349.
  115. Recalde M, Manzano-Salgado CB, Díaz Y, et al. Validation Of Cancer Diagnoses In ElectronicHealth Records: Results From The InformationSystem For Research In Primary Care (SIDIAP) InNortheast Spain. *Clin Epidemiol*. 2019;11:1015–1024.
  116. Ponjoan A, Garre-Olmo J, Blanch J, et al. How well can electronic health records from primary care identify Alzheimer’s disease cases? *Clin Epidemiol*. 2019;11:509-518.
  117. Lobo A, Lopez-Anton R, Santabàrbara J, et al. Incidence and lifetime risk of dementia and Alzheimer’s disease in a Southern

- European population. *Acta Psychiatr Scand.* 2011;124(5):372-383.
118. Bermejo-Pareja F, Benito-León J, Vega S, Medrano M, Román G. Neurological Disorders in Central Spain (NEDICES) Study Group. Incidence and subtypes of dementia in three elderly populations of central Spain. *J Neurol Sci.* 2008;264(1-2):63-72.
119. López-Pousa S, Vilalta-Franch J, Llinàs-Regla J, Garre-Olmo J, Román G. Incidence of dementia in a rural community in Spain: the Girona cohort study. *Neuroepidemiology.* 2004;23(4):170-177.
120. Skinner TR, Scott IA, Martin JH. Diagnostic errors in older patients: A systematic review of incidence and potential causes in seven prevalent diseases. *Int J Gen Med.* 2016;9:137-146.
121. Lang L, Clifford A, Wei L, et al. Prevalence and determinants of undetected dementia in the community: A systematic literature review and a meta-analysis. *BMJ Open.* 2017;7(2):11146.
122. Van Bussel EF, Richard E, Arts DL, et al. Dementia incidence trend over 1992-2014 in the Netherlands: Analysis of primary care data. *PLoS Med.* 2017;14(3).
123. Gavrilá D, Antúnez C, Tormo M, et al. Prevalence of dementia and cognitive impairment in Southeastern Spain: the Ariadna study. *Acta Neurol Scand.* 2009;120(5):300-307.
124. Pi J, Olivé J, Roca J, Masana L. Prevalence of dementia in a semi-rural population of Catalunya, Spain. *Neuroepidemiology.* 1996;115(1):33-41.
125. García García F, Sánchez Ayala M, Pérez Martín A, et al. Prevalencia de demencia y de sus subtipos principales en sujetos mayores de 65 años: efecto de la educación y ocupación. Estudio

- Toledo. *Med Clínica*. 2001;116(11):401-407.
126. Fernández M, Castro-Flores J, Perez-de las Heras S, Mandaluniz-Lekumberri A, Gordejuela M, Zarranz J. Prevalencia de la demencia en mayores de 65 años en una comarca del País Vasco. *Rev Neurol*. 2008;46(2):89-96.
127. De Pedro-Cuesta J, Virués-Ortega J, Vega S, et al. Prevalence of dementia and major dementia subtypes in Spanish populations: A reanalysis of dementia prevalence surveys, 1990-2008. *BMC Neurol*. Published online 2009.
128. Gascón-Bayarri J, Reñé R, Del Barrio J, De Pedro-Cuesta J, Ramón J, et al. Prevalence of dementia subtypes in El Prat de Llobregat, Catalonia, Spain: the PRATICON study. *Neuroepidemiology*. 2007;28(4):224-234.
129. Matthews FE, Arthur A, Barnes LE, et al. A two-decade comparison of prevalence of dementia in individuals aged 65 years and older from three geographical areas of England: Results of the cognitive function and ageing study i and II. *Lancet*. 2013;382(9902):1405-1412.
130. Gonçalves-Pereira M, Cardoso A, Verdelho A, et al. The prevalence of dementia in a Portuguese community sample: a 10/66 Dementia Research Group study. *BMC Geriatr*. 2017;17:261.
131. Kosmidis M, Vlachos G, Anastasiou C, et al. Dementia prevalence in Greece: The Hellenic Longitudinal Investigation of Aging and Diet (HELIAD). *Alzheimer Dis Assoc Disord*. 2018;32(3):232–239.
132. Lobo A, Launer L, Fratiglioni L, et al. Prevalence of dementia and major subtypes in Europe: A collaborative study of population-



- based cohorts. *Neurology*. 2000;54(11 Suppl 5):S4-9.
133. Prince M, Bryce R, Albanese E, Wimo A, Ribeiro W, Ferri C. The global prevalence of dementia: a systematic review and metaanalysis. *Alzheimer's Dement*. 2013;9(1):63-75.e2.
134. Avan A, Hachinski V. Global, regional, and national trends of dementia incidence and risk factors, 1990–2019: A Global Burden of Disease study. *Alzheimer's Dement*. 2023;19:1281–1291.
135. Wolters FJ, Chibnik LB, Waziry R, et al. Twenty-seven-year time trends in dementia incidence in Europe and the United States: The Alzheimer Cohorts Consortium. *Neurology*. 2020;95(5):E519-E531.
136. Roehr S, Pabst A, Luck T, Riedel-Heller S. Is dementia incidence declining in high-income countries? A systematic review and meta-analysis. *Clin Epidemiol*. 2018;10:1233-1247.
137. Langa KM, Larson EB, Crimmins EM, et al. A comparison of the prevalence of dementia in the United States in 2000 and 2012. *JAMA Intern Med*. 2017;177(1):51-58.
138. Craik F, Bialystok E, Freedman M. Delaying the onset of Alzheimer disease: bilingualism as a form of cognitive reserve. *Neurology*. 2010;75(19):1726-1729.
139. Phung T, Waltoft B, Kessing L, Mortensen P, Waldemar G. Time trend in diagnosing dementia in secondary care. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2010;29(2):146-153.
140. Database - Eurostat. [Accessed July 13, 2018]. Available from: <http://ec.europa.eu/eurostat/data/database>.
141. Rait G, Walters K, Bottomley C, Petersen I, Iliffe S, Nazareth I. Survival of people with clinical diagnosis of dementia in primary

- care: Cohort study. *BMJ*. 2010;341(7768):337.
142. Calvó-Perxas L, Aguirregomozcorta M, Casas I, et al. Rate of dementia diagnoses according to the degree of aging of the population. *Int Psychogeriatrics*. 2015;27(3):419-427.
143. Eichler T, Thyrian JR, Hertel J, et al. Rates of formal diagnosis of dementia in primary care: The effect of screening. *Alzheimer's Dement Diagnosis, Assess Dis Monit*. 2015;1(1):87-93.
144. Vilalta-Franch J, Garre-Olmo J, López-Pousa S, et al. Viabilidad de un sistema de telemedicina de soporte para el diagnóstico de demencia en atención primaria. *Rev Neurol*. 2012;55(5):263-269.
145. Lobo A, Saz P, Marcos G, et al. Prevalence of dementia in a southern European population in two different time periods: the ZARADEMP Project. *Acta Psychiatr Scand*. 2007;116(4):299-307.
146. Garre-Olmo J, Ponjoan A, Inoriza JM, et al. Survival, effect measures, and impact numbers after dementia diagnosis: A matched cohort study. *Clin Epidemiol*. 2019;11:525-542.
147. Park B, Park J, Jun JK, Choi KS, Suh M. Gender Differences in the Association of Smoking and Drinking with the Development of Cognitive Impairment. *PLoS One*. Published online 2013.
148. Sequeira Rojas LA. Deterioro Cognitivo Moderado y Factores de Riesgo. *Rev Clínica Esc Med UCR-HSJD*. 2019;9(5):16-22.
149. Cholerton B, Johnson CO, Fish B, et al. Sex differences in progression to mild cognitive impairment and dementia in Parkinson's disease. *Park Relat Disord*. Published online 2018.
150. Miller IN, Cronin-Golomb A. Gender differences in Parkinson's disease: Clinical characteristics and cognition. *Mov Disord*.

Published online 2010.

151. Buter TC, van den Hout A, Matthews FE, Larsen JP, Brayne C, Aarsland D. Dementia and survival in parkinson disease: A 12-year population study. *Neurology*. Published online 2008.
152. Chang CCH, Zhao Y, Lee CW, Ganguli M. Smoking, death, and Alzheimer's disease: A case of competing risks. *Alzheimer Dis Assoc Disord*. 2012;26(4):300-306.
153. Ponjoan A, Garre-Olmo J, Blanch J, et al. Epidemiology of dementia: Prevalence and incidence estimates. *Clin Epidemiol*. 2019;11.
154. Letenneur L. Risk of dementia and alcohol and wine consumption: A review of recent results. *Biol Res*. Published online 2004.
155. Hersi M, Irvine B, Gupta P, Gomes J, Birkett N, Krewski D. Risk factors associated with the onset and progression of Alzheimer's disease: A systematic review of the evidence. *Neurotoxicology*. Published online 2017.
156. Bond GE, Burr RL, McCurry SM, Rice MM, Borenstein AR, Larson EB. Alcohol and cognitive performance: A longitudinal study of older Japanese Americans. The Kame Project. *Int Psychogeriatrics*. Published online 2005.
157. Santabàrbara J, Sevil-Pérez A, Olaya B, Gracia-García P, López-Antón R. Clinically relevant late-life depression as risk factor of dementia: A systematic review and meta-analysis of prospective cohort studies. *Rev Neurol*. 2019;68(12):493-502.
158. Kuring JK, Mathias JL, Ward L. Prevalence of Depression, Anxiety and PTSD in People with Dementia: a Systematic Review and

- Meta-Analysis. *Neuropsychol Rev*. Published online 2018.
159. Dal Forno G, Palermo MT, Donohue JE, Karagiozis H, Zonderman AB, Kawas CH. Depressive symptoms, sex, and risk for Alzheimer's disease. *Ann Neurol*. Published online 2005.
160. Fuhrer R, Dufouil C, Dartigues JF. Exploring sex differences in the relationship between depressive symptoms and dementia incidence: Prospective results from the PAQUID study. *J Am Geriatr Soc*. Published online 2003.
161. Deckers K, Van Boxtel MPJ, Schiepers OJG, et al. Target risk factors for dementia prevention: A systematic review and Delphi consensus study on the evidence from observational studies. *Int J Geriatr Psychiatry*. Published online 2015.
162. Kim MY, Kim K, Hong CH, Lee SY, Jung YS. Sex differences in cardiovascular risk factors for dementia. *Biomol Ther*. 2018;26(6):521–532.
163. Letenneur L, Larrieu S, Barberger-Gateau P. Alcohol and tobacco consumption as risk factors of dementia: a review of epidemiological studies. *Biomed Pharmacother*. 2004;58(2):95-99.
164. Ferri CP, West R, Moriyama TS, et al. Tobacco use and dementia: Evidence from the 1066 dementia population-based surveys in Latin America, China and India. *Int J Geriatr Psychiatry*. Published online 2011.
165. Liu J, Shang S, Li P, et al. Association between current smoking and cognitive impairment depends on age: A cross-sectional study in Xi'an, China. *Med Clínica (English Ed)*. Published online 2017.
166. Mena González A, Puigserver Mena R. Epidemiología y diagnóstico

- de la insuficiència cardíaca. *FMC Form Medica Contin en Aten Primaria*. 2022;29(2):2-15.
167. Jia J, Wang F, Wei C, et al. The prevalence of dementia in urban and rural areas of China. *Alzheimer's Dement*. 2014;10(1):1-9.
168. Rajkumar S, Kumar S. Prevalence of Dementia in the Community: a Rural-Urban Comparison from Madras, India. *Aust J Ageing*. Published online 1996.
169. Menesgere A, Sundarakumar JS, Shahul Hameed SK, Ravindranath V. Comparison of risk factors for dementia among rural and urban elderly adults-data from two cohort studies in India. *Alzheimer's Dement*. Published online 2022:1-7.
170. Peters R, Booth A, Rockwood K, Peters J, D'Este C, Anstey KJ. Combining modifiable risk factors and risk of dementia: A systematic review and meta-analysis. *BMJ Open*. 2019;9(1).
171. Sindi S, Calov E, Fokkens J, et al. The CAIDE Dementia Risk Score App: The development of an evidence-based mobile application to predict the risk of dementia. *Alzheimer's Dement Diagnosis, Assess Dis Monit*. 2015;1(3):328-333.
172. Rundek T, Gardener H, Dias Saporta AS, et al. Global Vascular Risk Score and CAIDE Dementia Risk Score Predict Cognitive Function in the Northern Manhattan Study. *J Alzheimer's Dis*. 2020;73(3):1221-1231.
173. Joosten R, Hanneke Van Eersel M, Gansevoort R, Bilo H, Slaets J, Izaks G. Cardiovascular Risk Profile and Cognitive Function in Young, Middle-Aged, and Elderly Subjects. *Stroke*. 2013;44:1543-1549.

174. Song R, Pan KY, Xu H, et al. Association of cardiovascular risk burden with risk of dementia and brain pathologies: A population-based cohort study. *Alzheimer's Dement*. 2021;17(12):1914-1922.
175. Makino K, Lee S, Bae S, et al. Absolute Cardiovascular Disease Risk Is Associated With the Incidence of Non-amnestic Cognitive Impairment in Japanese Older Adults. *Front Aging Neurosci*. 2021;13:685683.
176. Petersen RC. Mild cognitive impairment. *Contin (Minneap Minn)*. 2016;22(2):404-418.
177. Zeki A, Hazzouri A, Haan MN, et al. Cardiovascular Risk Score, Cognitive Decline, and Dementia in Older Mexican Americans: The Role of Sex and Education. *Am Heart Assoc*. 2013;2:e004978.
178. McGrath ER, Beiser AS, O'Donnell A, et al. Determining Vascular Risk Factors for Dementia and Dementia Risk Prediction Across Mid- to Later Life: The Framingham Heart Study. *BMJ*. 2022;366(2):E142-E153.
179. Enserro DM, Vasan RS, Xanthakis V. Twenty-year trends in the American Heart Association cardiovascular health score and impact on subclinical and clinical cardiovascular disease: The Framingham offspring study. *J Am Heart Assoc*. 2018;7(11).
180. Guo J, Brickman AM, Manly JJ, et al. Association of Life's Simple 7 with incident dementia and its modification by the apolipoprotein E genotype. *Alzheimer's Dement*. 2021;17:1905-1913.
181. Cho S, Yang PS, Kim D, et al. Association of cardiovascular health with the risk of dementia in older adults. *Sci Rep*. 2022;12(1).
182. González HM, Tarraf W, Harrison K, et al. Midlife cardiovascular

- health and 20-year cognitive decline: Atherosclerosis Risk in Communities Study results. *Alzheimer's Dement.* 2018;14(5):579-589.
183. Sabia S, Fayosse A, Dumurgier J, et al. Association of ideal cardiovascular health at age 50 with incidence of dementia: 25 Year follow-up of Whitehall II cohort study. *BMJ.* 2019;366:1-10.
184. Hessler JB, Ander KH, Brönnner M, et al. Predicting dementia in primary care patients with a cardiovascular health metric: A prospective population-based study. *BMC Neurol.* 2016;16(1).
185. Han X, Wang Y, Jiang Z, et al. Association of Cardiovascular Health Metrics with Dementia in Rural Chinese Older Adults: A Population-Based Study. *Clin Interv Aging.* 2022;17:947-956.
186. Haring B, Leng X, Robinson J, et al. Cardiovascular disease and cognitive decline in postmenopausal women: results from the Women's Health Initiative Memory Study. *J Am Heart Assoc.* 2013;2(6):e000369.
187. Zhong W, Cruickshanks K, Schubert C, et al. Carotid atherosclerosis and 10-year changes in cognitive function. *Atherosclerosis.* 2012;224(2):506-510.
188. Paciaroni M, Bogousslavsky J. Connecting cardiovascular disease and dementia: further evidence. *J Am Heart Assoc.* 2013;2(6):e000656.
189. Abdulrahman H, Richard E, Van Gool WA, Moll Van Charante EP, Van Dalen JW. Sex Differences in the Relation Between Subjective Memory Complaints, Impairments in Instrumental Activities of Daily Living, and Risk of Dementia. *J Alzheimers Dis.*

- 2022;85(1):283-294.
190. Chatterjee S, Peters SAE, Woodward M, et al. Type 2 Diabetes as a Risk Factor for Dementia in Women Compared With Men: A Pooled Analysis of 2.3 Million People Comprising More Than 100,000 Cases of Dementia. *Diabetes Care*. 2016;39:300-307.
  191. Blanken AE, Nation DA. Does Gender Influence the Relationship Between High Blood Pressure and Dementia? Highlighting Areas for Further Investigation. *J Alzheimers Dis*. 2020;78(1):23-48.
  192. Liu C, Li Y, Nwosu A, et al. Sex-specific biomarkers in Alzheimer's disease progression: Framingham Heart Study. *Alzheimer's Dement (Amsterdam, Netherlands)*. 2022;14(1).
  193. Buawangpong N, Aramrat C, Pinyopornpanish K, et al. Risk Prediction Performance of the Thai Cardiovascular Risk Score for Mild Cognitive Impairment in Adults with Metabolic Risk Factors in Thailand. *Healthc (Basel, Switzerland)*. 2022;10(1959).
  194. Anastasiou CA, Yannakoulia M, Kosmidis MH, et al. Mediterranean diet and cognitive health: Initial results from the Hellenic Longitudinal Investigation of Ageing and Diet. *PLoS One*. 2017;12(8).
  195. Departament de Salut. Model del Programa d'atenció domiciliària (ATDOM) de l'atenció primària i comunitària (APiC). Published online 2022.
  196. Informació sobre la Unitat de Trastorns Cognitius IAS.  
<http://www.ias.cat/ca/contingut/sociosanitari/553>
  197. Lawrenson R, Williams T, Farmer R. Clinical information for research; the use of general practice databases. *J Public Health*



- Med.* 1999;21(3):299-304.
198. Sandín B, Valiente RM, García-Escalera J, Chorot P. Impacto psicológico de la pandemia de COVID-19: Efectos negativos y positivos en población española asociados al periodo de confinamiento nacional. *J Psychopathol Clin Psychol / Rev Psicopatología y Psicol Clínica.* 2020;25(1):1-22.
199. Torres-Cantero AM, Álvarez León EE, Morán-Sánchez I, et al. El impacto de la pandemia de COVID-19 sobre la salud. Informe SESPAS 2022. *Gac Sanit.* 2022;36:S4-S12.
200. Fillit H, Nash DT, Rundek T, Zuckerman A. Cardiovascular risk factors and dementia. *Am J Geriatr Pharmacother.* Published online 2008.

## 9. ANNEX



Sexe / Grup d'edat (anys)	Casos, n	Persones-any	Incidència (IC95%), 1.000 persones-any
<b>Dones</b>			
65-69	174	149.440	1,2 (1,0-1,4)
70-74	522	129.528	4,0 (3,7-4,4)
75-79	929	95.991	9,7 (9,1-10,3)
80-84	1.739	93.356	18,6 (17,8-19,5)
85-89	1.667	61.408	27,2 (25,9-28,5)
≥90	1,187	38,113	31,1 (29,4-33,0)
<b>Homes</b>			
65-69	156	133.436	1,2 (1,0-1,4)
70-74	398	111.178	3,6 (3,2-4,0)
75-79	645	77.711	8,3 (7,7-9,0)
80-84	928	65.940	14,1 (13,2-15,0)
85-89	823	36.223	22,7 (21,2-24,3)
≥90	428	16.430	26,1 (23,6-28,6)

**Taula 12.** Taxes brutes d'incidència de demència (per 1.000 persones-any) en persones ≥65 anys a Catalunya (Espanya) l'any 2016, estratificades per sexe i edat

<b>Sexe / Grup d'edat (anys)</b>	<b>Casos, n</b>	<b>Població, n</b>	<b>Prevalença, % (IC95%)</b>
<b>Dones</b>			
<b>65-69</b>	1.180	149.811	0,8 (0,7-0,8)
<b>70-74</b>	2.767	131.252	2,1 (2,0-2,2)
<b>75-79</b>	5.446	100.054	5,4 (5,3-5,6)
<b>80-84</b>	11.493	102.434	11,2 (11,0-11,4)
<b>85-89</b>	12.923	71.533	18,1 (17,8-18,3)
<b>≥90</b>	10.186	44.858	22,7 (22,3-23,1)
<b>Homes</b>			
<b>65-69</b>	971	133.004	0,7 (0,7-0,8)
<b>70-74</b>	2.045	111.636	1,8 (1,8-1,9)
<b>75-79</b>	3.304	79.275	4,2 (4,0-4,3)
<b>80-84</b>	5.413	69.060	7,8 (7,6-8,0)
<b>85-89</b>	4.961	38.997	12,7 (12,4-13,1)
<b>≥90</b>	2.428	17.042	14,2 (13,7-14,8)

**Taula 13.** Prevalença bruta de demència en persones ≥65 anys a Catalunya (Espanya) el 2016, estratificada per edat i sexe

<b>Variable</b>	<b>Resultat</b>
<b>Població</b> n	568.093
<b>Dones</b> n (%)	318.526 (56,1)
<b>Rural</b> n (%)	113.030 (19,9)
<b>Edat</b> mediana [RIQ]	67,0 [60,0 – 75,0]
Edat (50-55) n (%)	59.454 (10,5)
Edat (55-60) n (%)	74.780 (13,2)
Edat (60-65) n (%)	94.880 (16,7)
Edat (65-70) n (%)	92.294 (16,2)
Edat (70-75) n (%)	98.127 (17,3)
Edat (75-85) n (%)	148.558 (26,2)
<b>REGICOR</b> mediana [RIQ]	4,0 [2,4-6,9]
REGICOR (0-5) n (%)	312.308 (55,0)
REGICOR (5-7,5) n (%)	82.158 (14,5)
REGICOR (7,5-10) n (%)	45.069 (7,9)
REGICOR (>10) n (%)	57.202 (10,1)
<b>MCV prèvia</b> n (%)	71.356 (12,6)
<b>Institucionalització</b> n (%)	1.154 (0,2)
<b>ATDOM</b> n (%)	7.383 (1,3)
<b>Visites</b> (visites 1,5 anys anteriors a l'entrada a la cohort) mediana [RIQ]	26,0 [17,0 – 38,0]

**Taula 14.** Descriptiva de la base de dades pel conjunt de casos complets (I). Variables de caire més descriptiu

<b>Variable</b>	<b>Resultat</b>
<b>Fumadors</b> (actius i ex-fumadors de <1 any) n (%)	94.639 (16,7)
<b>Hipertensió arterial</b> n (%)	424.318 (74,7)
<b>Hiperlipèmia</b> n (%)	268.225 (47,2)
<b>Diabetis</b> n (%)	181.497 (31,9)
<b>Obesitat</b> n (%)	142.889 (25,2)
<b>Colesterol total</b> mediana [RIQ]	206,0 [181,0-232,0]
<b>Colesterol HDL</b> mediana [RIQ]	54,0 [45,0-64,0]
<b>TAD</b> mediana [RIQ]	78,0 [70,0-82,0]
<b>TAS</b> mediana [RIQ]	134,0 [124,0-142,0]
<b>Trastorn depressiu</b> n (%)	32.328 (5,7)
<b>Malaltia coronària</b> n (%)	24.419 (4,3)
<b>Ictus</b> n (%)	19.643 (3,5)
<b>Accident Isquèmic Transitori</b> n (%)	3.905 (0,7)
<b>Insuficiència cardíaca</b> n (%)	13.884 (2,4)
<b>Arteriopatia perifèrica</b> n (%)	11.300 (2,0)
<b>Consum excessiu d'alcohol</b> n (%)	1.401 (0,2)
<b>Hipertiroïdisme</b> n (%)	5.048 (0,9)

Taula 15. Descriptiva de la base de dades pel conjunt de casos complets (II). Variables patologia o condicions de salut

Variable	Global*, p valor	Dones**, p valor	Homes**, p valor
REGICOR (5-7,5)	0,147	0,198	0,488
REGICOR (7.5-10)	0,520	0,218	0,693
REGICOR (>10)	0,098	0,435	0,188
MCV prèvia	0,000	0,000	0,029
Consum excessiu d'alcohol	0,020	0,547	0,026
Hipertiroïdisme	0,453	0,208	0,332
Malaltia de Parkinson	0,009	0,062	0,114
Trastorn depressiu	0,000	0,000	0,000
Ruralitat	0,199	0,033	0,509

\*El risc basal del model ha estat estratificada per edat i sexe

\*\* El risc basal del model ha estat estratificada per edat

**Taula 16.** Taula d'anàlisi de proporcionalitat de riscos per la demència del model multivariant separat per sexes i estratificat per edat en el model d'imputació de dades



<b>Variable</b>	<b>Global*, p valor</b>	<b>Dones**, p valor</b>	<b>Homes**, p valor</b>
<b>REGICOR (5-7,5)</b>	0,114	0,613	0,078
<b>REGICOR (7,5-10)</b>	0,361	0,431	0,547
<b>REGICOR (&gt;10)</b>	0,204	0,538	0,261
<b>MCV prèvia</b>	0,000	0,001	0,000
<b>Consum excessiu d'alcohol</b>	0,019	0,420	0,009
<b>Hipertiroïdisme</b>	0,479	0,461	0,922
<b>Malaltia de Parkinson</b>	0,122	0,142	0,583
<b>Trastorn depressiu</b>	0,000	0,000	0,000
<b>Ruralitat</b>	0,518	0,160	0,612

\*El risc basal del model ha estat estratificada per edat i sexe

\*\* El risc basal del model ha estat estratificada per edat

**Taula 17.** Taula d'anàlisi de proporcionalitat de riscos per la demència del model multivariant separat per sexes i estratificat per edat en el model d'imputació de dades per a menors de 75 anys

Variable	Global*, HR (IC95%)	Dones**, HR (IC95%)	Homes**, HR (IC95%)
<b>REGICOR (5-7,5)</b>	1,03 (0,99 - 1,07)	1,05 (1,00 - 1,11)	1,07 (1,00 - 1,15)
<b>REGICOR (7,5-10)</b>	1,06 (1,01 - 1,11)	1,07 (0,98 - 1,17)	1,12 (1,04 - 1,20)
<b>REGICOR (&gt;10)</b>	1,18 (1,13 - 1,23)	1,17 (1,03 - 1,33)	1,25 (1,18 - 1,34)
<b>MCV prèvia</b>	1,29 (1,25 - 1,33)	1,24 (1,19 - 1,29)	1,42 (1,33 - 1,51)
<b>Consum excessiu d'alcohol</b>	1,61 (1,27 - 2,05)	0,95 (0,49 - 1,82)	1,79 (1,38 - 2,31)
<b>Hipertiroïdisme</b>	1,01 (0,91 - 1,12)	1,02 (0,91 - 1,14)	0,99 (0,78 - 1,27)
<b>Malaltia de Parkinson</b>	1,86 (1,40 - 2,48)	1,67 (1,15 - 2,41)	2,24 (1,43 - 3,51)
<b>Trastorn depressiu</b>	1,49 (1,44 - 1,54)	1,44 (1,39 - 1,50)	1,71 (1,59 - 1,84)
<b>Ruralitat</b>	1,07 (1,05 - 1,10)	1,13 (1,10 - 1,17)	0,98 (0,94 - 1,02)

\*El risc basal del model ha estat estratificada per edat i sexe

\*\* El risc basal del model ha estat estratificada per edat

**Taula 18.** Taula del model de Cox separat per sexe i estratificat per edat en el model dels casos complets, amb els valors de la raó de riscos instantanis (hazard ratio)

Variable	Global*, HR (IC95%)	Dones**, HR (IC95%)	Homes**, HR (IC95%)
REGICOR (5-7,5)	1,11 (1,07 - 1,16)	1,14 (1,08 - 1,21)	1,11 (1,03 - 1,19)
REGICOR (7,5-10)	1,18 (1,10 - 1,26)	1,23 (1,11 - 1,35)	1,17 (1,08 - 1,28)
REGICOR (>10)	1,34 (1,27 - 1,41)	1,36 (1,20 - 1,53)	1,35 (1,26 - 1,44)
MCV prèvia	1,77 (1,70 - 1,84)	1,66 (1,57 - 1,76)	1,84 (1,73 - 1,96)
Consum excessiu d'alcohol	1,85 (1,52 - 2,27)	0,93 (0,48 - 1,78)	2,06 (1,67 - 2,55)
Hipertiroïdisme	1,04 (0,91 - 1,19)	1,04 (0,90 - 1,20)	1,03 (0,77 - 1,39)
Malaltia de Parkinson	3,45 (2,42 - 4,90)	2,54 (1,50 - 4,29)	4,74 (2,94 - 7,63)
Trastorn depressiu	1,63 (1,57 - 1,69)	1,56 (1,50 - 1,63)	1,87 (1,75 - 2,01)
Ruralitat	1,06 (1,03 - 1,10)	1,12 (1,08 - 1,17)	0,99 (0,94 - 1,04)

\*El risc basal del model ha estat estratificada per edat i sexe

\*\* El risc basal del model ha estat estratificada per edat

**Taula 19.** Taula del model de Cox separat per sexe i estratificat per edat en el model d'imputació de dades per a menors de 75 anys d'edat, amb els valors de la raó de riscos instantanis (*hazard ratio*)