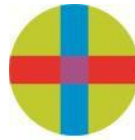


Universidad CEU Cardenal Herrera

CEINDO - CEU Escuela Internacional de Doctorado

PROGRAMA en MEDICINA TRASLACIONAL



CEU

*Escuela Internacional
de Doctorado*

**CRIBADO DE DETERIORO COGNITIVO EN
POBLACIÓN CON QUEJA SUBJETIVA DE
MEMORIA. UNA ACTUACIÓN COORDINADA
ENTRE LA FARMACIA COMUNITARIA Y LA
ATENCIÓN MÉDICA PRIMARIA.**

TESIS DOCTORAL

Presentada por:

Hernán Ramos García

Dirigida por:

Dra. Lucrecia Moreno Royo

Dr. Juan Pardo Albiach

VALENCIA

2022

La presente tesis, titulada “Cribado de Deterioro Cognitivo en Población con Queja Subjetiva de Memoria. Una actuación coordinada entre la Farmacia Comunitaria y la Atención Médica Primaria” se presenta como un compendio de artículos publicados. Esta tesis se encuentra dentro del marco normativo para la Tesis Doctoral por compendio de publicaciones, aprobada por el Comité de Dirección de la CEINDO el 30 de noviembre de 2017.

Los trabajos originales publicados en esta tesis son los siguientes:

1. **Título:** Pharmacist-Physician Interprofessional Collaboration to Promote Early Detection of Cognitive Impairment: Increasing Diagnosis Rate.

Autores: Hernán Ramos, Juan Pardo, Rafael Sánchez, Esteve Puchades, Jordi Pérez-Tur, Andrés Navarro y Lucrecia Moreno.

Publicado en: Frontiers in Pharmacology

Volumen: 12

Artículo: 579489

Factor de impacto: 5.81 (JCR 2020)

Cuartil: Q1 (Farmacología & Farmacia)

Fecha de publicación: 27 de abril de 2021

DOI: 10.3389/fphar.2021.579489

2. **Título:** Pharmacists’ Knowledge of Factors Associated with Dementia: The A-to-Z Dementia Knowledge List.

Autores: Hernán Ramos, Lucrecia Moreno, María Gil, Gemma García-Lluch, José Sendra-Lillo y Mónica Alacreu.

Publicado en: International Journal of Environmental Research and Public Health.

Volumen: 18

Página de inicio: 9934

Factor de impacto: 3.39 (JCR 2020)

Cuartil: Q1 (Salud pública, medioambiental y laboral)

Fecha de publicación: 22 de septiembre 2021

DOI: 10.3390/ijerph18199934

3. **Título:** Lifestyle Variables Such as Daily Internet Use, as Promising Protective Factors against Cognitive Impairment in Patients with Subjective Memory Complaints. Preliminary Results.

Autores: Hernán Ramos, Mónica Alacreu, María Dolores Guerrero, Rafael Sánchez y Lucrecia Moreno.

Publicado en: Journal of Personalized Medicine

Volumen: 11

Página de inicio: 1366

Factor de impacto: 4.94 (JCR 2020)

Cuartil: Q1 (Ciencias de la Salud & Servicios)

Fecha de publicación: 14 de diciembre de 2021

DOI: 10.3390/jpm11121366

4. **Título:** CRIDECO Anticholinergic Load Scale: An Updated Anticholinergic Burden Scale. Comparison with the ACB Scale in Spanish Individuals with Subjective Memory Complaints.

Autores: Hernán Ramos, Lucrecia Moreno, Jordi Pérez-Tur, Consuelo Cháfer-Pericás, Gemma García-Lluch y Juan Pardo.

Publicado en: Journal of Personalized Medicine

Volumen: 12

Página de inicio: 207

Factor de impacto: 4.94 (JCR 2020)

Cuartil: Q1 (Ciencias de la Salud & Servicios)

Fecha de publicación: 3 de febrero de 2022

DOI: 10.3390/jpm12020207

Portada de la revista: JPM Vol. 12, Revista 2, Febrero 2022

SOLICITUD DE AUTORIZACIÓN DE DEFENSA DE TESIS DOCTORAL POR COMPENDIO DE PUBLICACIONES

La Dra. Lucrecia Moreno Royo y el Dr. Juan Pardo Albiach como directores de la tesis doctoral: *Cribado de deterioro cognitivo en población con queja subjetiva de memoria. Una actuación coordinada entre la farmacia comunitaria y la atención médica primaria* presentada por D. Hernán Ramos García.

SOLICITAN que, a la vista de los 4 artículos publicados en los cuales el investigador en formación es primer autor, sea admitida su defensa por compendio de las publicaciones.

- 1 Ramos H, Pardo J, Sánchez R, *et al.* Pharmacist-Physician Interprofessional Collaboration to Promote Early Detection of Cognitive Impairment: Increasing Diagnosis Rate. *Front Pharmacol* 2021; **12**: 579489. DOI:10.3389/fphar.2021.579489.
- 2 Ramos H, Moreno L, Gil M, García-Lluch G, Sendra-Lillo J, Alacreu M. Pharmacists' Knowledge of Factors Associated with Dementia: The A-to-Z Dementia Knowledge List. *Int J Environ Res Public Health* 2021; **18**: 9934.
- 3 Ramos H, Alacreu M, Guerrero MD, Sánchez R, Moreno L. Lifestyle Variables Such as Daily Internet Use, as Promising Protective Factors against Cognitive Impairment in Patients with Subjective Memory Complaints. Preliminary Results. *J Pers Med* 2021; **11**: 1366.
- 4 Ramos H, Moreno L, Pérez-Tur J, Cháfer-Pericás C, García-Lluch G, Pardo J. CRIDECO Anticholinergic Load Scale: An Updated Anticholinergic Burden Scale. Comparison with the ACB Scale in Spanish Individuals with Subjective Memory Complaints. *J Pers Med* 2022; **12**: 207.

Fdo. Dra. Lucrecia Moreno Royo

Fdo. Dr. Juan Pardo Albiach

*“No es la más fuerte ni la más inteligente
de las especies la que sobrevive,
sino la que mejor se adapta al cambio”.*

Charles Darwin

A mi familia

AGRADECIMIENTOS

En primer lugar, me gustaría recordar aquel momento en el que inicié este camino tres años y medio atrás. A mi mente vienen momentos de dudas respecto a mi futuro, pero si algo tenía claro entonces era que debía de continuar con mi formación académica, lo que no sabía era exactamente qué hacer. Soy un firme creyente de que las decisiones que tomamos acaban marcándonos a lo largo de nuestra vida, y la decisión que tomé puedo confirmar actualmente que ha ejercido un profundo impacto en mi persona. Al fin y al cabo, ¿qué hacemos desde que nacemos? Tomar decisiones de forma continua, esperando que estas decisiones nos lleven a la consecución de unos determinados objetivos que viven en nuestro interior.

Desde que comencé el grado de Farmacia, tenía claro que en algún momento acabaría realizando la Tesis Doctoral. Soy consciente de que los niños cuando se les pregunta por su futuro, entre las profesiones escogidas no está la de farmacéutico, quizá sí la de bombero, futbolista... pero es que ser el hijo de un farmacéutico en un pueblo pequeño de la Sierra de la Culebra en Zamora, puede hacer que tu forma de pensar cambie. Y que cuando te pregunten, ¿que quieres ser de mayor? Entre tus respuestas internas exista esa posibilidad.

Con el paso del tiempo comprendí que los hijos admiran a sus padres hasta que se hacen mayores, o que cuando se hacen mayores admiran aún más a sus padres. Aún perdura en mi memoria la imagen de mi padre frente al ordenador a altas horas de la noche, con una cajetilla de Ducados que afortunadamente más tarde conseguiría abandonar. Y sí, todo este rollo, viene para introducir a quien ha sido uno de los grandes culpables indirectos de la realización de esta tesis doctoral, mi padre, porque las vivencias que experimentamos marcan nuestros objetivos, y, en consecuencia, las decisiones que tomamos.

Recuerdo aquel día de septiembre de 2018, cuando me acerqué al despacho de la **Dra. Lucrecia Moreno Royo** para preguntarle si quería ser mi directora de tesis. **Lucrecia**, mi profesora de farmacología, aquella que había despertado mi curiosidad por el aprendizaje de los medicamentos, aquella que había conseguido motivar a un alumno que había perdido el interés por otras muchas materias, y que, junto a otros profesores, pero principalmente a ella, me hizo recuperar la ilusión por aprender.

En primer lugar, me gustaría darte las gracias a ti **Lucrecia**, por tu honestidad, tu confianza en mí y por la cantidad de horas que has invertido en enseñarme el mundo de la investigación. Porque me has enseñado que el trabajo es mejor cuando se realiza mediante "equipos multidisciplinares", porque los grandes proyectos no los hacen las personas si no el

conjunto. Gracias por darme la posibilidad de participar en un proyecto ilusionante y beneficioso para la sociedad, y por contar conmigo para participar en él. Gracias por tu implicación, tu paciencia, y tu ejemplo de trabajo y esfuerzo constante que transmites a tus alumnos día a día. Pero sobretodo, gracias de verdad por trasmitirme la ilusión y las ganas por el aprendizaje de la investigación científica.

En segundo lugar, me gustaría darle las gracias al **Dr. Juan Pardo Albiach**, por su perfeccionismo en el trabajo, por su paciencia, y por el tiempo que ha dedicado durante estos tres años y medio a instruirme en la investigación científica. Gracias **Juan**, por insistir en que las líneas de investigación hay que acabarlas, y que, si tenemos un hilo, tenemos que seguir tirando de él. Porque a veces, estos pequeños detalles, son los que marcan la diferencia entre un trabajo bueno y uno excelente. Gracias por la ayuda prestada en la recta de final de esta tesis, ya me quedaban pocas energías para escribir el último artículo, y tu ayuda con el análisis estadístico ha sido fundamental para la consecución de este objetivo. Gracias de verdad por tu inestimable ayuda.

Por otro lado, me gustaría darle las gracias a todos **los equipos de las Farmacias Comunitarias** que han participado en este proyecto y en especial a sus farmacéuticos titulares. Me gustaría agradecer enormemente este trabajo a **Andrés Navarro, María Victoria González de Buitrago, Eduardo García, Carlos Nielfa, Rosa Prats y Asunción Meliá**. En este apartado, me gustaría destacar a la **Dra. María Teresa Climent Catalá**, puesto que ella fue el germen de este proyecto junto a la **Dra. Moreno**, en el que cada uno de los investigadores que colaboramos aportamos nuestro granito de arena, porque el proyecto sigue, con excelentes doctorandas e investigadoras a las cuales haré mención posteriormente.

También me gustaría destacar dentro de estos equipos a farmacéuticas como **María José, Esther Marco y Silvia Martínez**. Se trata de excelentes profesionales, que viven la profesión y generan un bien incalculable a la sociedad con su atención diaria. Gracias **María José**, por tu preocupación constante y tu inestimable ayuda en la farmacia.

También me gustaría darles las gracias a los médicos participantes en este proyecto. En primer lugar, a **Esteve Puchades**, sin él este proyecto hubiera sido imposible, pues nos abrió las puertas del Centro de Salud de Moncada haciéndonos sentir como en nuestra propia casa. A **Rafael Sánchez**, jefe del servicio de neurología del Hospital Arnau de Vilanova, por facilitarnos la información del diagnóstico de los pacientes y aportarnos su conocimiento en la materia. Al **Dr. José Antonio Costa**, por su colaboración y ayuda de la difusión del proyecto. Por último, dar las gracias a todos los médicos de atención primaria del Centro de Salud de Moncada.

Respecto a los miembros del equipo de investigación, me gustaría darle las gracias a la **Dra. Mónica Alacreu**, por su inestimable ayuda durante estos años. Su enorme contribución

estadística, sus consejos y su capacidad de trabajo a cualquier hora del día. Para mí, si existiera el concepto de tercera directora de Tesis, ese lugar sería sin duda para ti, **Mónica**. Darle las gracias también a las **doctoras María Dolores Guerrero** y **Consuelo Cháfer Pericás** por su contribución en el proyecto y a la redacción de los manuscritos. Por último, en este apartado, quería agradecer la contribución a este proyecto al **Dr. Jordi Pérez Tur**, por su brillantez, su capacidad de análisis durante la investigación y la aportación de su gran experiencia como investigador.

Por otra parte, me gustaría darles las gracias a los miembros del MICOE, por su apuesta por la formación constante del colectivo farmacéutico y su compromiso con la sociedad, como así lo atestigua la creación de la Cátedra DeCo. Principalmente, me gustaría darle las gracias al **Dr. José Sendra**, por su templanza y capacidad reflexiva a lo largo de este proyecto. Estoy seguro de que bajo su dirección y la de la **Dra. Moreno** la cátedra obtendrá grandes resultados.

También me gustaría darle las gracias a **las doctorandas** y compañeras de viaje durante estos últimos años. Gracias a **Gemma García Lluch, Teresa López de Coca, Marta Sala Climent, María Gil Peinado** y **Cristina García García** por su ilusión diaria en la investigación. No me quiero olvidar de darle las gracias en este trabajo a **Carlos Barea Torregrosa**, por su inestimable ayuda en la realización de los cribados a los pacientes.

Gracias también a mis amigos, por su comprensión y apoyo moral en esta etapa de la vida. Especialmente a **Juanjo**, ahora tendremos más tiempo para ir a los Pirineos, prometido.

Finalmente me gustaría darles las gracias a mi familia y seres queridos. Como veréis este no es un trabajo de una sola persona, si no de muchas personas que han aportado su granito de arena en esta investigación. Pero si de algo estoy seguro, es que del porcentaje que yo he podido aportar, la mayor parte de la culpa la tiene **mi madre, Yolanda**. Creo que la gratitud que siento hacia ti no puede expresarse con palabras, has sido la persona que más ha creído en mí, la que me ha enseñado la mayor parte de valores que tengo, la que me ha impulsado a conseguir los objetivos que me proponía y que con tu ayuda han ido llegando. Gracias mamá, por transmitirme los valores del sacrificio y el trabajo. Gracias por ayudarme a tomar las decisiones correctas desde hace 29 años.

Gracias **a mi padre, Eduardo**. Gracias **a ti papá**, eres uno de los grandes culpables, si no el gran culpable de que en mi cabeza rondara la idea de realizar una Tesis Doctoral. Porque como decía en la introducción, has sido desde pequeño mi espejo profesional y personal, al cual he intentado e intento imitar. Gracias por tus consejos, siempre acertados, con una capacidad de análisis de las situaciones excepcional. Gracias por darme tantos días libres en el trabajo para poder realizar este proyecto. Por guiarme y por ser una fuente de inspiración constante.

Gracias a ti **Carmencita**, porque para mi siempre serás “la pequeñaja”, llevarse 9 años entre hermanos es lo que tiene. Por aguantarme en las comidas familiares hablando de medicamentos, y porque el hermano mayor sea el que está orgulloso de la hermana pequeña. Has sacado lo mejor de papá y de mamá, y como le dije a mamá hace poco, “de mi hermana no tienes que preocuparte de nada porque todo lo que quiera en esta vida lo conseguirá”.

Gracias **a mis abuelos, Felipe y Consa**, os sigo queriendo a los dos por igual, a pesar abuela de que me sigas haciendo patatas fritas para que te quiera más que al abuelo. Y es que ostentar un título nobiliario en casa de mi abuela tiene sus ventajas, para ella soy “el marqués”, y cuando llega la nobleza ya se sabe, uno le da lo mejor que tiene. Gracias por el amor que me habéis transmitido desde hace tantos años. Os quiero mucho.

Gracias **a mi tío Felipe**. Gracias tío por tu cariño constante desde pequeño, y por demostrarme que nunca es tarde para estudiar, como has demostrado tú a los 50 años, 30 para los amigos. Eres un “profesional al volante”, como te gusta decir, pero no de la ambulancia, sino de la vida.

Gracias **a ti Sandra**, por ser mi pilar fundamental durante estos últimos años, por aguantarme mis días de mal humor, de agotamiento físico y mental, que han sido muchos por desgracia este último año. Has pasado por momentos muy difíciles en tu vida, y sigues conservando esa sonrisa de la que me enamoré hace 6 años. Gracias por tu inestimable ayuda durante este tiempo y por ese cariño y alegría que me transmites cada día. Soy muy afortunado. Te quiero.

ÍNDICE DE CONTENIDOS

| | | |
|-------------|--|----|
| 1. | INTRODUCCIÓN | 1 |
| 1.1. | Demencia | 1 |
| 1.2. | Prevalencia | 1 |
| 1.3. | Tipos de demencia | 3 |
| 1.3.1. | Enfermedad de Alzheimer | 3 |
| 1.3.2. | Demencia vascular..... | 4 |
| 1.3.3. | Demencia por cuerpos de Lewy | 4 |
| 1.3.4. | Demencia frontotemporal..... | 5 |
| 1.3.5. | Demencia por enfermedad de Parkinson..... | 5 |
| 1.3.6. | Demencia con esclerosis hipocampal..... | 6 |
| 1.3.7. | Demencia mixta..... | 6 |
| 1.4. | Hipótesis de la enfermedad de Alzheimer | 7 |
| 1.4.1. | Hipótesis de la cascada A β | 7 |
| 1.4.2. | Hipótesis colinérgica | 8 |
| 1.4.3. | Hipótesis tau..... | 8 |
| 1.4.4. | Hipótesis neuroinflamatoria | 9 |
| 1.4.5. | Hipótesis del hipometabolismo de la glucosa | 9 |
| 1.4.6. | Hipótesis del estrés oxidativo | 9 |
| 1.4.7. | Hipótesis infecciosa | 9 |
| 1.4.8. | Hipótesis de la microbiota intestinal..... | 10 |
| 1.5. | Importancia de la detección precoz del deterioro cognitivo | 11 |
| 1.5.1. | Estadios de la enfermedad de Alzheimer (Alzheimer continuum)..... | 11 |
| 1.5.2. | Queja subjetiva de memoria..... | 13 |
| 1.5.3. | Deterioro cognitivo leve..... | 13 |
| 1.5.4. | Papel del farmacéutico en la detección precoz y colaboración interprofesional..... | 14 |
| 1.5.5. | Pruebas de cribado de deterioro cognitivo | 15 |
| 1.6. | Importancia social y económica | 17 |
| 1.6.1. | Impacto social..... | 17 |
| 1.6.2. | Impacto económico..... | 19 |
| 1.7. | Prevención de la demencia | 20 |
| 1.7.1. | Reserva cognitiva..... | 20 |
| 1.7.2. | Factores de riesgo modificables más influyentes | 22 |
| <i>I.</i> | <i>Educación</i> | 22 |

| | | |
|--------|---|-----|
| II. | <i>Pérdida auditiva</i> | 23 |
| III. | <i>Lesión cerebral traumática</i> | 24 |
| IV. | <i>Hipertensión</i> | 24 |
| V. | <i>Inactividad y ejercicio físico</i> | 25 |
| VI. | <i>Diabetes</i> | 25 |
| VII. | <i>Excesivo consumo de alcohol</i> | 26 |
| VIII. | <i>Obesidad</i> | 27 |
| IX. | <i>Tabaquismo</i> | 27 |
| X. | <i>Depresión</i> | 27 |
| XI. | <i>Aislamiento social</i> | 28 |
| XII. | <i>Polución ambiental</i> | 29 |
| 1.7.3. | Variabilidad del riesgo entre diferentes países | 30 |
| 1.7.4. | Genética..... | 31 |
| 1.7.5. | Otros factores de riesgo modificables..... | 31 |
| 1.7.6. | Polifarmacia y fármacos con influencia en el deterioro cognitivo..... | 31 |
| I. | <i>Antihipertensivos</i> | 32 |
| II. | <i>Estatinas</i> | 32 |
| III. | <i>Tratamiento hormonal sustitutivo</i> | 33 |
| IV. | <i>Antiinflamatorios no esteroideos</i> | 33 |
| V. | <i>Anticolinérgicos</i> | 34 |
| 2. | HIPÓTESIS Y OBJETIVOS | 39 |
| 3. | MÉTODOS Y RESULTADOS | 45 |
| 4. | DISCUSIÓN | 121 |
| 4.1. | Colaboración interprofesional para promover la detección precoz del deterioro cognitivo | 121 |
| 4.2. | Conocimiento de los farmacéuticos comunitarios sobre los factores relacionados con la demencia | 123 |
| 4.3. | VARIABLES DEL ESTILO DE VIDA RELACIONADAS CON EL DETERIORO COGNITIVO EN PACIENTES CON QUEJA SUBJETIVA DE MEMORIA | 127 |
| 4.4. | Desarrollo de una escala anticolinérgica actualizada mediante revisión sistemática | 130 |
| 5. | CONCLUSIONES | 137 |
| 6. | BIBLIOGRAFÍA | 141 |

ÍNDICE DE FIGURAS

| | |
|---|----|
| Figura 1. Tendencias estimadas de la prevalencia global de la demencia | 2 |
| Figura 2. Estructura fisiológica de un cerebro y neuronas sanas (a) frente a un cerebro y neuronas con EA (b) | 4 |
| Figura 3. Vías de escisión de la APP | 8 |
| Figura 4. El rol de la nutrición y la microbiota intestinal en la enfermedad de Alzheimer | 10 |
| Figura 5. Estadios sintomáticos de la EA según el marco de investigación NIA-AA | 12 |
| Figura 6. Modelo de biomarcadores dinámicos de la cascada patológica de la EA..... | 12 |
| Figura 7. Costes anuales de la demencia en diferentes países de Europa | 20 |
| Figura 8. Fracciones atribuibles a la población de los factores de riesgo de demencia potencialmente modificables..... | 23 |
| Figura 9. Fracciones atribuibles a la población de los factores de riesgo de demencia potencialmente modificables en los países de bajos y medios ingresos | 30 |
| Figura 10. Efecto de los fármacos anticolinérgicos sobre los receptores muscarínicos | 34 |

ABREVIATURAS

| | |
|-----------------|---|
| ABCA7 | Del inglés <i>ATP Binding Cassette Subfamily A Member 7</i> |
| ACB | Del inglés <i>Anticholinergic Cognitive Burden Scale</i> |
| ACE-R | Del inglés <i>Addenbrooke's Cognitive Examination-Revised</i> |
| ACh | Acetilcolina |
| AD | Del inglés <i>Alzheimer's Disease</i> |
| ADI | Del inglés <i>Alzheimer's Disease International</i> |
| ADKS | Del inglés <i>Alzheimer's Disease Knowledge Scale</i> |
| ADPM | Del inglés <i>Alzheimer's Disease Prediction Model</i> |
| ADS | Del inglés <i>Anticholinergic Drug Scale</i> |
| AINE | Antiinflamatorio no esteroideo |
| AMT | Del inglés <i>Abbreviated Mental Test</i> |
| ANOVA | Del inglés <i>Analysis of variance</i> |
| APOE | Apolipoproteína E |
| APP | Proteína precursora de amiloide |
| ARA-II | Antagonistas de los receptores de la angiotensina II |
| ARS | Del inglés <i>Anticholinergic Risk Scale</i> |
| ATC | Del inglés <i>Anatomical, Therapeutic, Chemical classification system</i> |
| BIN1 | Del inglés <i>Bridging Integrator 1</i> |
| BMI | Del inglés <i>Body mass index</i> |
| CALS | Del inglés <i>CRIDECO Anticholinergic Load Scale</i> |
| CD33 | Del inglés <i>Siglec-3</i> |
| CDT | Del inglés <i>Clock Drawing test</i> |
| CI | Del inglés <i>Cognitive Impairment</i> |
| CIE | Clasificación Internacional de Enfermedades |
| CLU | Del inglés <i>Clustering</i> |
| CNS | Del inglés <i>Central Nervous System</i> |
| CR1 | Del inglés <i>Complement receptor 1 gene</i> |
| CRIDECO | Cribado de Deterioro Cognitivo |
| COVID-19 | Del inglés <i>Coronavirus disease 2019</i> |
| COX-2 | Ciclooxigenasa-2 |
| DC | Deterioro cognitivo |
| DCL | Deterioro cognitivo leve |
| DS | Del inglés <i>Duran Scale</i> |

| | |
|----------------------|---|
| DSM-5 | Del inglés <i>Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders V</i> |
| EA | Enfermedad de Alzheimer |
| ELSA | Del inglés <i>English Longitudinal Study of Ageing</i> |
| FDA | Del inglés <i>Food and Drug Administration</i> |
| FINGER | Del inglés <i>Finnish Geriatric Intervention Study to Prevent Cognitive Impairment and Disability</i> |
| GABS | Del inglés <i>German Anticholinergic Burden Scale</i> |
| GDPR | Del inglés <i>General European Data Protection Regulation</i> |
| GPCOG | Del inglés <i>General Practitioner Assessment of Cognition</i> |
| h | Horas |
| HDL | Del inglés <i>High-density lipoprotein</i> |
| HHV-6A | Del inglés <i>Human Herpesvirus type 6A</i> |
| HHV-7 | Del inglés <i>Human Herpesvirus type 7</i> |
| HSV-1 | Del inglés <i>Herpes simplex virus type 1</i> |
| HSV-2 | Del inglés <i>Herpes simplex virus type 2</i> |
| IC | Intervalo de confianza |
| IMC | Índice de masa corporal |
| INE | Instituto Nacional de Estadística |
| inh | Del inglés <i>inhalative</i> |
| IPC | Del inglés <i>Interprofessional collaboration</i> |
| IQCODE | Del inglés <i>Informant Questionnaire on Cognitive Decline in Elderly</i> |
| ISRS | Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina |
| JCR | Del inglés <i>Journal Citation Reports</i> |
| KABS | Del inglés <i>Korean Anticholinergic Burden Scale</i> |
| kg | Kilogramos |
| LCT | Lesión cerebral traumática |
| LDL | Del inglés <i>Low-density lipoprotein</i> |
| M1 | Del inglés <i>muscarinic receptor type 1</i> |
| M2 | Del inglés <i>muscarinic receptor type 2</i> |
| M3 | Del inglés <i>muscarinic receptor type 3</i> |
| M4 | Del inglés <i>muscarinic receptor type 4</i> |
| M5 | Del inglés <i>muscarinic receptor type 5</i> |
| m² | metro cuadrado |
| MCI | Del inglés <i>Mild cognitive impairment</i> |
| MI | Microbiota intestinal |

| | |
|-------------------------|--|
| MICOF | Muy Ilustre Colegio Oficial de Farmacéuticos de Valencia |
| MIS | Del inglés <i>Memory Impairment Screen</i> |
| MMSE | Del inglés <i>Mini Mental State Examination</i> |
| MoCa | Del inglés <i>Montreal Cognitive Assessment</i> |
| MSQ | Del inglés <i>Mental Status Questionnaire</i> |
| n | Tamaño de la población o universo |
| NIA-AA | Del inglés <i>National Institute of Aging-Alzheimer's Association</i> |
| NMDA | N-metil D-aspartato |
| NSAID | Del inglés <i>Non-steroidal anti-inflammatory drugs</i> |
| NO₂ | Dióxido de nitrógeno |
| NonIPC | Del inglés <i>Without interprofessional collaboration</i> |
| OMS | Organización Mundial de la Salud |
| OR | Del inglés <i>Odds ratio</i> |
| PAS | Presión arterial sistólica |
| PCCI | Del inglés <i>Patient's compatible with cognitive impairment</i> |
| PICALM | Del inglés <i>Phosphatidylinositol binding clathrin assembly protein</i> |
| PM_{2,5} | Partículas finas < 2,5 µm |
| PRISMA | Del inglés <i>Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses</i> |
| PSEN1 | Presenilina 1 |
| PSEN2 | Presenilina 2 |
| Q1 | Cuartil 1 |
| QSM | Queja subjetiva de memoria |
| RC | Reserva cognitiva |
| RR | Riesgo relativo |
| SARS-CoV-2 | Del inglés <i>Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2</i> |
| SARI | Del inglés <i>Serotonin antagonist and reuptake inhibitor</i> |
| SCD | Del inglés <i>Subjective cognitive decline</i> |
| SD | Del inglés <i>Standard deviation</i> |
| SMC | Del inglés <i>Subjective memory complaint</i> |
| SNRI | Del inglés <i>Selective serotonin and norepinephrine reuptake inhibitor</i> |
| SPMSQ | Del inglés <i>Short Portable Mental State Questionnaire</i> |
| SS | Del inglés <i>Salahudeen Scale</i> |
| SSRI | Del inglés <i>Selective serotonin reuptake inhibitor</i> |
| SVF | Del inglés <i>Semantic Verbal Fluency test</i> |
| TAB | Del inglés <i>Total anticholinergic burden</i> |

| | |
|---------------|--|
| TOMM40 | Del inglés <i>Translocase of Outer Mitochondria Membrane 40</i> |
| TDP-43 | Del inglés <i>TAR DNA-binding protein 43</i> |
| TREM2 | Del inglés <i>Triggering receptor expressed on myeloid cells 2</i> |
| TV | Televisión |
| UCH | Universidad Cardenal Herrera |
| USA | Del inglés <i>United States of America</i> |
| UK | Del inglés <i>United Kingdom</i> |
| VHS-1 | Virus del herpes simple tipo 1 |
| VHS-2 | Virus del herpes simple tipo 2 |
| WHO | Del inglés <i>World Health Organization</i> |
| 3MS | Del inglés <i>Mini-Mental State Examination</i> |
| µm | Micrómetro |

RESUMEN

RESUMEN

La enfermedad de Alzheimer constituye la principal causa de demencia. Se trata de una enfermedad neurodegenerativa, sin tratamiento curativo, que puede comenzar hasta 20 años antes de su diagnóstico clínico. Esta patología, constituye uno de los principales problemas sanitarios a nivel mundial, con una prevalencia actual de 57,4 millones de personas, número que se prevé que incrementará a 152 millones en el año 2050. Lo cual, se debe principalmente al incremento de la esperanza de vida y al crecimiento poblacional.

En la actualidad, existen fuertes evidencias que sostienen que la patología presenta un alto porcentaje potencialmente modificable. Lo que sugiere que la corrección de los factores de riesgo asociados puede disminuir la probabilidad de sufrir la enfermedad o retrasar su evolución cuando los pacientes son diagnosticados en fases tempranas. Por otro lado, la relación entre el grado de patología y la sintomatología asociada no se correlaciona de forma lineal, siendo aquellos individuos con un mayor nivel de estudios o una mayor estimulación cognitiva los que presentan una mayor protección sintomatológica a la enfermedad. Esta teoría se conoce como reserva cognitiva, y se ha definido como la adaptabilidad de los procesos cognitivos que ayuda a explicar la susceptibilidad diferencial de las habilidades cognitivas o la función diaria al envejecimiento, la patología o la agresión cerebral.

El trastorno por enfermedad de Alzheimer es actualmente conocido por ser un continuum biológico entre las primeras fases con muy pocos o ningún síntoma (Alzheimer preclínico) o ligeramente sintomáticas (deterioro cognitivo subjetivo y deterioro cognitivo leve) y la fase más severa de la enfermedad (demencia). Sin embargo, a pesar de la evolución sintomatológica progresiva, la mayor parte de pacientes son diagnosticados en la fase final de la patología, cuando la demencia se encuentra presente. Por lo que las intervenciones clínicas dirigidas al diagnóstico precoz, en las primeras fases de la enfermedad, pueden ayudar a retrasar su progresión, ofreciendo un mejor pronóstico y calidad de vida a los pacientes.

Dentro de las primeras fases, se encuentra el deterioro cognitivo leve, entidad clínica en ocasiones reversible, que constituye la antesala de la demencia. Previamente a este estadio, en muchos pacientes se producen manifestaciones verbalizadas de pérdida cognitiva, lo que constituye la queja subjetiva de memoria. Esta variable, según el sistema de clasificación del "National Institute of Aging" y la "Alzheimer's Association", constituye el estadio previo al deterioro cognitivo leve en aquellos pacientes con biomarcadores positivos de la enfermedad de Alzheimer. Lo que hace de esta variable un síntoma de alarma de deterioro cognitivo, como así lo han demostrado numerosos estudios.

En este contexto, la utilización de esta variable en los cribados de deterioro cognitivo podría ayudar a aumentar la detección de pacientes con demencia en fases precoces de la enfermedad. Además, la Farmacia Comunitaria ha demostrado previamente su potencial para la realización de estrategias de prevención primaria o secundaria de la enfermedad. Sin embargo, la falta de colaboración con atención primaria ha sido hasta la fecha una barrera difícil de solventar, la cual ha repercutido directamente en la salud de los pacientes.

Por ello, **la primera parte de este proyecto** se ha dirigido al desarrollo de un protocolo de actuación que permita una estrecha colaboración entre el farmacéutico y el médico, con objeto de llevar a cabo una actuación coordinada para la detección precoz del deterioro cognitivo. En este sentido, se realizó un cribado de deterioro cognitivo en Farmacia Comunitaria, utilizando la queja subjetiva como criterio de inclusión. Finalmente, para valorar la importancia de esta colaboración, se realizó un estudio comparativo entre Farmacias Comunitarias, un grupo de ellas realizó el cribado con un protocolo de colaboración interprofesional y otro grupo de ellas exento de dicha colaboración. En este primer trabajo de investigación se observa que la sensibilidad en el cribado de deterioro cognitivo realizado en Farmacia Comunitaria es muy alta cuando se realiza mediante equipos de colaboración interprofesional (90%), que incluyan farmacéuticos comunitarios, médicos de atención primaria y médicos especialistas en neurología. Además, la creación de estos equipos permite aumentar la detección de pacientes con deterioro cognitivo o demencia, optimizar su seguimiento y conseguir un diagnóstico en las fases tempranas de la enfermedad.

Por otro lado, **el segundo trabajo de investigación** se ha enfocado a la evaluación del conocimiento de los farmacéuticos comunitarios sobre los factores de riesgo y factores protectores de demencia. Debido a la repercusión sanitaria directa que ejercerá este conocimiento sobre los pacientes y a la responsabilidad de cribado que recaerá sobre estos profesionales en proyectos presentes y futuros. Para ello, se realizó un estudio transversal con una muestra de 361 farmacéuticos, los cuales fueron evaluados mediante un cuestionario online que incluía una lista de factores relacionados con la demencia. En este trabajo, los factores de riesgo menos identificados fueron: el virus del herpes simple tipo 1, el sueño superior a 9 horas y la baja audición. Por el contrario, los factores protectores menos conocidos fueron: la utilización de internet, la evasión de la polución ambiental y el tratamiento con fármacos antiinflamatorios. La menor edad, unida a la formación universitaria más próxima, prevalecieron en esta área de conocimiento sobre los años de experiencia.

El tercer trabajo de investigación se dirige a la evaluación de los factores modificables del estilo de vida que se relacionan con el deterioro cognitivo en una población con queja

subjetiva de memoria. En este trabajo, se observa que algunos factores que podrían aumentar la reserva cognitiva, como las horas de lectura y el uso diario de internet se asocian con un menor deterioro cognitivo en nuestra población. Por el contrario, el número de horas de sueño nocturno y de consumo de televisión se asocian con menor deterioro cognitivo. La realización futura de estudios longitudinales permitirá detectar si estas asociaciones constituyen factores de riesgo o protectores, con el objetivo de establecer estrategias preventivas en pacientes con queja subjetiva de memoria.

Finalmente, dentro de estas variables, en el marco de la Farmacia Comunitaria, destacan las medicaciones que ejercen un impacto en la cognición, como es el caso de los fármacos con efecto anticolinérgico. Este **cuarto** y último **trabajo de investigación**, tiene por objetivo el desarrollo de una escala anticolinérgica actualizada mediante revisión sistemática. Dicha escala, fue comparada con la escala más utilizada en la actualidad, la “Anticholinergic Cognitive Burden Scale”, con el fin de evaluar su asociación con el deterioro cognitivo en una población con queja subjetiva de memoria. En este último estudio, se observa que la utilización de una escala anticolinérgica actualizada puede proporcionar una mejor medida de la influencia que ejercen estos fármacos en enfermedades neurodegenerativas como la demencia. La nueva escala puede ayudar a concienciar a los clínicos sobre sus prescripciones y promover un enfoque farmacológico personalizado para cada paciente.

INTRODUCCIÓN

1. INTRODUCCIÓN

1.1. Demencia

El término “demencia”, también conocido como “trastorno neurocognitivo mayor”, no es una enfermedad específica, sino un grupo de síntomas que se producen a causa de una enfermedad.¹ Afecta a la memoria, el comportamiento, el pensamiento y las capacidades sociales de forma suficientemente severa como para interferir en las actividades de la vida diaria y la autonomía social.¹

Existen varias definiciones para este término, pero la más comúnmente usada es la provista por el “Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders V” (DSM-5).² De acuerdo con este manual, se define como un deterioro cognitivo adquirido significativo en uno o más dominios cognitivos (p. ej., aprendizaje, memoria, lenguaje, función ejecutiva, atención compleja, función perceptivo-motora, cognición social) que representa un declive significativo respecto a una medida inicial y que interfiere con la independencia en las actividades diarias.²

La palabra demencia deriva de las palabras latinas “de” (fuera de) y “mens” (mente), y su uso ha sido considerado por algunos autores como un vocablo con connotación denigrante.³ Este hecho, ha conllevado a que el DSM-5 haya cambiado la palabra a “trastorno neurocognitivo mayor”.⁴ Se trata de enfermedades con anomalías demostrables del sustrato neural junto con síntomas de carácter cognitivo, que aparecen en personas que han tenido un desarrollo cerebral normal.⁵

1.2. Prevalencia

Las últimas evidencias sugieren una tendencia a la baja en la incidencia de demencia en América del Norte y Europa, probablemente debido al incremento del nivel educativo y las mejoras en el manejo de la enfermedad cardiovascular y sus factores de riesgo.^{6,7} Sin embargo, el número total de personas con demencia experimentará un gran incremento en los próximos años.^{8,9}

De forma global, se estimó un aumento de la prevalencia de un 117% entre 1990 y 2016, en gran medida ocasionado directamente por el envejecimiento poblacional.¹⁰ En esta misma dirección se posicionan los últimos análisis demográficos, sugiriendo que estos patrones están impulsados por la disminución de la fertilidad junto con el aumento de la esperanza de vida, lo que conlleva a grandes cambios en la estructura poblacional. Observándose en los últimos años un incremento poblacional en las edades avanzadas respecto a décadas anteriores.¹¹ Debido a estos cambios demográficos, se espera que la demencia continúe creciendo en el futuro.¹⁰

En este sentido, estimaciones recientes reportan un cambio porcentual global en la prevalencia de la demencia estandarizada por edad en ambos sexos de solo el 0,1%, lo que indica que la prevalencia global específica por edad y por sexo se mantendrán estables. La prevalencia de la demencia fue mayor en mujeres que en hombres, aumentando con la edad y duplicándose aproximadamente cada 5 años hasta los 85 años, tanto en el año 2019 como en el 2050.¹²

Por otro lado, se estima que en el año 2050 la prevalencia de la demencia en los hombres a nivel mundial sea del 0,5% entre los 40-69 años, del 6,5% entre los 70-84 años y del 23,5% a partir de los 85 años. Sin embargo, en mujeres será del 0,6% entre los 40-69 años, del 8,5% entre los 70-84 años y del 30,5% de 85 años en adelante.¹² Además, se estima un aumento del 166% en la prevalencia global de demencia entre 2019 y 2050, debido a la combinación de envejecimiento y crecimiento poblacional (Figura 1).¹²

Por tanto, los últimos análisis de prevalencia a nivel global reportan que 57,4 millones de individuos viven con demencia actualmente en el mundo, número que se incrementará a 83,2 millones en 2030, 116 millones en 2040 y 152,8 millones para el año 2050.¹²

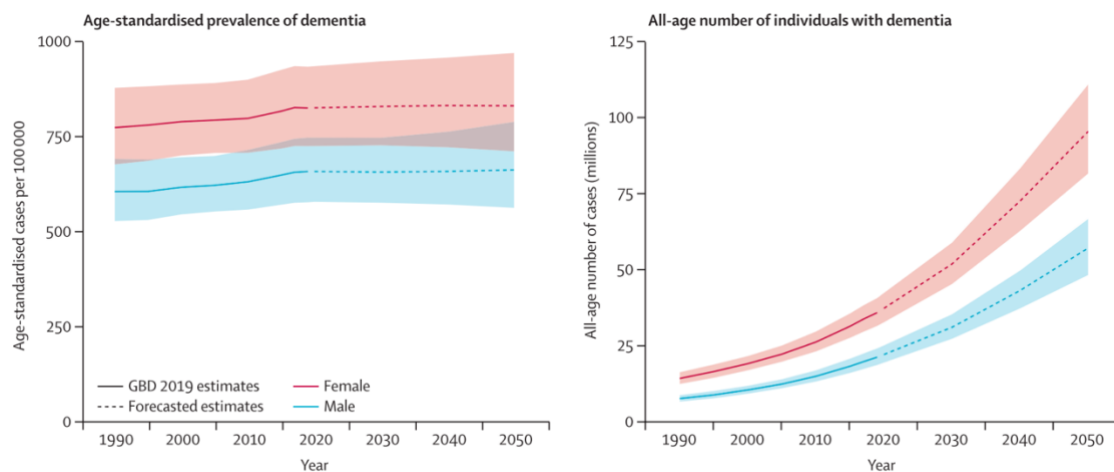


Figura 1. Tendencias estimadas de la prevalencia global de la demencia estandarizada por edad (A) y del número de casos de todas las edades (B) con intervalos de incertidumbre del 95%, 2019-2050.¹²

En lo que respecta a nuestro país, se estima que durante el año 2019 el número de pacientes con demencia fue de 826.686, sin embargo, para el año 2050 se espera que esta cifra se incremente en un 83% a 1.516.523 pacientes.¹² Además, de acuerdo con la Oficina Europea de Estadística, durante el año 2018 España fue el tercer país de Europa con mayor número de fallecidos por demencia, tras Reino Unido y Alemania. En este año, 36.547 personas murieron a causa de esta patología, representando el 8,5% de los fallecimientos totales en nuestro país.¹³

Estos datos, subrayan la necesidad de la investigación en el descubrimiento de tratamientos modificadores de la enfermedad, el establecimiento de intervenciones preventivas

eficaces de bajo coste y el descubrimiento de nuevos factores de riesgo modificables para la prevención o el retraso de la enfermedad.¹²

1.3. Tipos de demencia

Existen diferentes causas o tipos de demencia, siendo la demencia por enfermedad de Alzheimer (EA) la más común, seguido de la demencia vascular y la demencia por cuerpos de Lewy.³ También cabe resaltar la demencia mixta (aquella que presenta características de diferentes subtipos), la demencia por enfermedad de Parkinson y las demencias asociadas a lesiones cerebrales (degeneración frontotemporal, esclerosis hipocampal), infecciones y abuso de alcohol, siendo estas últimas menos comunes.¹⁴

1.3.1. Enfermedad de Alzheimer

La EA es el tipo más común de demencia, ya que representa entre el 60% y el 80% de todos los casos de trastorno neurocognitivo mayor.¹⁵ Esta patología, denominada así por su descubridor Alois Alzheimer, se caracteriza por la acumulación de fragmentos de proteína beta-amiloide o A β 42 (placas neuríticas o seniles) de forma externa a las neuronas y hebras retorcidas de proteína tau intraneuronal (ovillos) (Figura 2).¹⁶ Dichos cambios histopatológicos están acompañados de la muerte neuronal y del daño en el tejido cerebral, lo que se conoce como neurodegeneración. Se trata de una enfermedad cerebral lentamente progresiva que comienza mucho antes de que aparezcan los primeros síntomas.¹⁵

Alois Alzheimer notificó la presencia de placas amiloides y masiva pérdida neuronal al examinar el cerebro de su primer paciente, que sufría pérdidas de memoria y cambios de personalidad antes de fallecer, describiendo la afección como una grave enfermedad de la corteza cerebral.¹⁷ Posteriormente, Emil Kraepelin denominó por primera vez esta condición médica con el término “enfermedad de Alzheimer” en la octava edición de su manual de psiquiatría.¹⁷

Estudios recientes a gran escala, basados en autopsias, muestran que más de la mitad de los pacientes con EA presentan cambios cerebrales específicos de esta enfermedad, junto a cambios de otra causa de demencia, como la enfermedad cerebrovascular o la demencia por cuerpos de Lewy.^{18,19} Este tipo de patología combinada se denomina demencia mixta.¹⁹

La dificultad para recordar conversaciones, nombres o eventos recientes supone un síntoma clínico precoz, de la misma forma que la apatía y la depresión.²⁰ Los síntomas avanzados incluyen: deterioro en la comunicación, desorientación, confusión, alteración del juicio, cambios en el comportamiento, y finalmente, dificultad para el habla, tragar o caminar.¹⁵

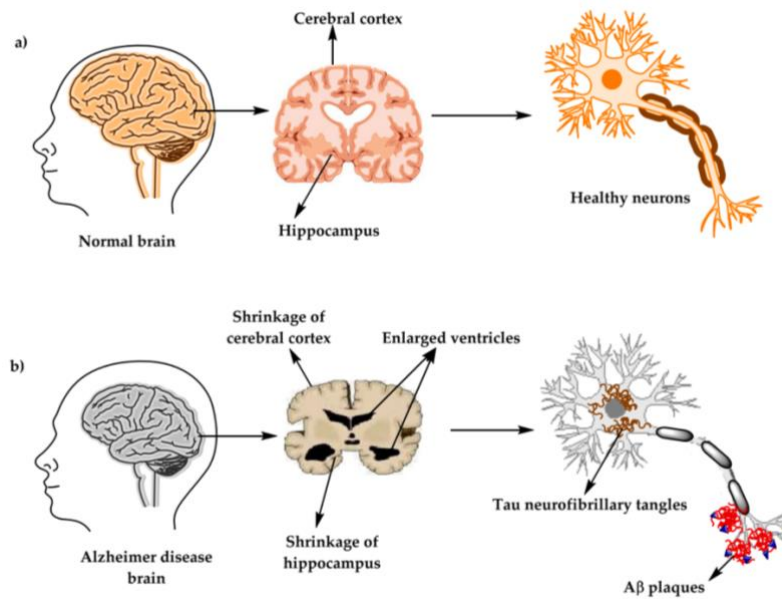


Figura 2. Estructura fisiológica de un cerebro y neuronas sanas (a) frente a un cerebro y neuronas con EA (b).²¹

1.3.2. Demencia vascular

La enfermedad cerebrovascular se refiere al proceso por el que los vasos sanguíneos o tejidos cerebrales quedan dañados debido al déficit de oxígeno o nutrientes.¹⁵ Los pacientes cuyo cerebro muestra evidencia clínica de enfermedad cerebrovascular son diagnosticados con el término “demencia vascular”. Este tipo de trastorno representa alrededor del 5% al 10% de todos los casos totales de demencia.^{18,19} Sin embargo, es más común la demencia de carácter mixto, ya que muchos de los pacientes que viven con demencia muestran los cambios cerebrales característicos de la enfermedad cerebrovascular y la EA.^{18,19}

El deterioro en el juicio o las alteraciones en la toma de decisiones, planificación y organización pueden ser los síntomas iniciales, pudiendo presentar afectación de memoria, especialmente cuando los cambios cerebrales de otras causas de demencia están presentes. Además de los cambios en la función cognitiva, las personas con demencia vascular comúnmente tienen dificultades en la función motora, principalmente en la marcha lenta y en el equilibrio.¹⁵ La localización, el número y el tamaño de las lesiones cerebrales determina la aparición demencial, junto con el grado de afectación del pensamiento y el funcionamiento físico del individuo.¹⁵

1.3.3. Demencia por cuerpos de Lewy

Los cuerpos de Lewy son agregaciones anormales de la proteína alfa-sinucleína en las neuronas. Cuando estas agregaciones se desarrollan en la corteza cerebral aparece el trastorno de demencia por cuerpos de Lewy. Se estima que alrededor del 5% de las demencias se

corresponden con esta patología, aunque un porcentaje muy elevado de pacientes presentan también EA.¹⁵

Los individuos con esta patología presentan algunos de los síntomas característicos de la EA, pero son más susceptibles de presentar síntomas iniciales como alteración del sueño, alucinaciones visuales formadas y deterioro visoespacial. Estos síntomas pueden ocurrir en ausencia de un deterioro significativo de la memoria, aunque a menudo se produce la pérdida de ésta, especialmente cuando están presentes los cambios cerebrales de otros tipos de demencia.¹⁵

1.3.4. Demencia frontotemporal

Este trastorno incluye demencias como la variante conductual de la demencia frontotemporal, la afasia primaria progresiva, la enfermedad de Pick, la degeneración corticobasal y la parálisis supranuclear progresiva. Los primeros síntomas típicos incluyen cambios marcados en la personalidad y el comportamiento y/o alteraciones en la producción y comprensión del lenguaje. Esta patología suele diferenciarse de la EA por el mantenimiento de la memoria en las primeras fases de la enfermedad.¹⁵

Las células nerviosas en el lóbulo frontal y lóbulos temporales del cerebro se ven afectadas especialmente, lo que conduce a una atrofia y reducción del volumen notable. Además, las capas superiores de la corteza cerebral suelen volverse blandas y esponjosas, presentando inclusiones proteicas anormales (habitualmente la proteína tau o la proteína de unión al ADN de respuesta transaccional, TDP-43).¹⁵ Los síntomas de este trastorno pueden aparecer en personas de 65 años en adelante, como ocurre con la EA, pero la mayoría de las personas con demencia frontotemporal desarrollan los síntomas con anterioridad a esa edad, ya que alrededor del 60% de las personas con la patología tienen entre 45 y 64 años.²²

Algunos estudios apuntan que la demencia frontotemporal podría ser la segunda causa más común de demencia en personas menores de 65 años.²³ En una revisión sistemática con 26 estudios, la demencia frontotemporal supuso aproximadamente el 3% de los casos de demencia en mayores de 65 años y el 10% de los casos de demencia en los estudios realizados en menores de 65 años.²⁴

1.3.5. Demencia por enfermedad de Parkinson

Las alteraciones en el movimiento (lentitud, rigidez, temblores y cambios en la marcha) son síntomas característicos de la enfermedad de Parkinson.¹⁵ En este sentido, un estudio reciente indica que aproximadamente el 10% de los pacientes con enfermedad de Parkinson desarrollan demencia cada año.²⁵ Los síntomas cognitivos se desarrollan justo antes de los síntomas de movimiento o en una fase posterior de la enfermedad.¹⁵

Por otro lado, en la enfermedad de Parkinson, aparecen aglomeraciones de la proteína alfa-sinucleína en una región profunda cerebral denominada sustancia negra.²⁶ La hipótesis principal en la actualidad se basa en que estos cúmulos proteicos provocan la degeneración de las células nerviosas encargadas de la producción de dopamina.²⁶ El progreso de la enfermedad posibilita la acumulación de la alfa-sinucleína en la corteza cerebral, produciendo un efecto similar a la demencia por cuerpos de Lewy.¹⁵

1.3.6. Demencia con esclerosis hipocampal

Esta patología está causada por el envejecimiento del tejido hipocampal cerebral. El hipocampo ejerce un papel fundamental en la formación de los recuerdos, por lo que el síntoma más pronunciado es la pérdida de memoria, lo que conlleva que algunos individuos puedan ser diagnosticados erróneamente con la EA.¹⁵

Los cambios cerebrales de la demencia con esclerosis hipocampal normalmente están acompañados de acumulaciones de una forma mal plegada de una proteína denominada TDP-43.²⁷ Este tipo de demencia es una causa común en pacientes ancianos, es decir, con edades iguales o superiores a los 85 años.²⁷

1.3.7. Demencia mixta

Cuando un individuo presenta los cambios cerebrales de más de una causa de demencia, se estima que la causa se debe a una patología mixta. En el momento que se produce un cuadro demencial, se diagnostica al paciente con el término “demencia mixta”.¹⁵

Estudios recientes sugieren que la demencia mixta es más común de lo que se creía años atrás, ya que más de la mitad de los sujetos con demencia que fueron estudiados en los centros de investigación de la EA, presentaban evidencias patológicas de varias causas de demencia.¹⁹ En esta misma línea, los estudios poblacionales han mostrado que el número de casos de demencia mixta es considerablemente mayor.¹⁸ Para finalizar, la probabilidad de padecer esta patología aumenta directamente con la edad, como ocurre con la mayoría de demencias, siendo mayor en las personas de 85 años en adelante.²⁸

1.4. Hipótesis de la enfermedad de Alzheimer

La EA es considerada como una enfermedad multifactorial asociada a diversos factores de riesgo, como el incremento de la edad, factores genéticos, lesiones cerebrales, enfermedades vasculares o factores medioambientales, etc.²¹ Sin embargo, actualmente se desconoce con exactitud la causa subyacente de los cambios patológicos de la EA.

La hipótesis más aceptada, o la que acumula mayor cantidad de datos en la actualidad es la de la cascada A β , causada por depósitos anormales de esta proteína.²⁹ Por otro lado, esta hipótesis no es la única, a pesar de la que las proteínas anormales tau y beta deben tener una implicación fisiológica en la EA, el origen de estas anomalías puede ser la base de la curación futura de la enfermedad y varias teorías han intentado explicar su origen. Entre ellas, se encuentran: la hipótesis colinérgica,³⁰ la hipótesis tau,³¹ la hipótesis neuroinflamatoria,²⁹ la hipótesis del hipometabolismo de la glucosa,³² la hipótesis del estrés oxidativo³³ o algunas más recientes como las relacionadas con la microbiota²⁹ u organismos patógenos.³⁴

1.4.1. Hipótesis de la cascada A β

La hipótesis amiloide sugiere que la degradación de A β , derivada de la APP (proteína precursora de amiloide) de β y γ -secretasa, está disminuida con la edad o las condiciones patológicas, lo que conduce a una acumulación de péptidos (A β 40 y A β 42) (Figura 3).³⁵ El incremento de la proporción de A β 42/A β 40 induce la formación de fibrillas de A β amiloide, resultando en neurotoxicidad e inducción de la patología tau, y consecuentemente, conduciendo a la muerte celular y neurodegeneración.³⁶ En este sentido, factores de riesgo de la EA como la mutación de los genes de la proteína precursora de amiloide (APP), presenilina 1 (PSEN1) y presenilina 2 (PSEN2) se ha observado que afectan al catabolismo y anabolismo de A β , lo que conduce a una rápida acumulación de este péptido, acelerando por tanto la progresión a la neurodegeneración.³⁶

Por tanto, los péptidos A β han sido valorados desde hace años como dianas terapéuticas de la enfermedad. Sin embargo, las estrategias dirigidas a la β y γ -secretasa no han sido factibles, ya que producen sustratos fisiológicos esenciales en el proceso biológico normal y las reacciones adversas derivadas serían inevitables.³⁷ Además, los tratamientos dirigidos directamente sobre el A β amiloide no han tenido excesivo éxito en los ensayos clínicos,²⁹ a excepción del anticuerpo monoclonal aducanumab, cuya mejoría ha sido puesta en evidencia por la comunidad científica, a pesar de haber sido aprobado recientemente por la "Food and Drug Administration" (FDA) de los Estados Unidos.³⁸⁻⁴⁰

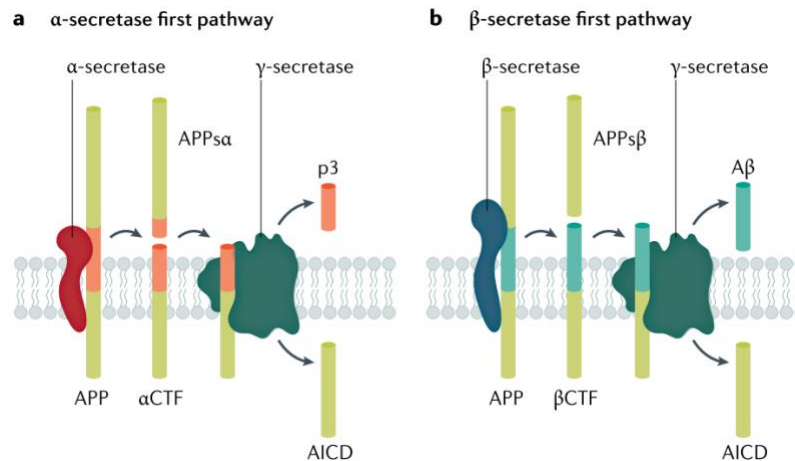


Figura 3. Vías de escisión de la APP. A) Vía normal mediante la escisión por α -secretasa. B) Vía "amiloidogénica" o "patológica" mediante la escisión por β y γ -secretasa.³⁵

1.4.2. Hipótesis colinérgica

La acetilcolina (ACh) es un importante neurotransmisor utilizado por las neuronas colinérgicas, cuyo funcionamiento es crítico para algunos procesos fisiológicos, como la atención, el aprendizaje, la memoria, la respuesta al estrés, la información sensorial, el estado de vigilia o el sueño.³⁰ El daño de las neuronas colinérgicas ha sido un cambio patológico que se correlacionó con el deterioro cognitivo (DC) en la EA, lo que condujo a la hipótesis de que la EA se debía a una disminución en la síntesis de ACh.^{21,30,41}

En este sentido, la tacrina, un inhibidor de la acetilcolinesterasa fue el primer fármaco aprobado frente la EA,⁴² aunque posteriormente fue retirado debido a sus efectos secundarios hepáticos.²¹ No obstante, en la actualidad, la mayor parte de los tratamientos sintomáticos aprobados para esta patología en Europa se dirigen al restablecimiento de esta vía, a excepción de la memantina, un antagonista del receptor NMDA del glutamato.²¹

1.4.3. Hipótesis tau

Los ovillos neurofibrilares, característicos de la EA, están compuestos por la proteína tau. Dicha proteína, en condiciones normales, está asociada a los microtúbulos ejerciendo funciones de estabilización del citoesqueleto neuronal. Sin embargo, en condiciones patológicas, la agregación de tau deteriorará los axones neuronales conduciendo a la neurodegeneración.³¹

En este contexto, la escasa eficacia de los fármacos dirigidos frente al péptido A β amiloide, ha centrado el interés en las terapias dirigidas a la proteína tau, particularmente tras los estudios de biomarcadores, que sugerían que la patología tau estaba más ligada a la progresión de la EA.³¹ Dentro de este marco, se han evaluado fármacos dirigidos al bloqueo de la agregación de esta proteína sin demostrar beneficios terapéuticos en los ensayos de fase III.⁴³ Por otro lado, cabe

destacar que algunas vacunas frente a tau se encuentran en fase de ensayos clínicos en la actualidad.⁴⁴

1.4.4. Hipótesis neuroinflamatoria

La gliosis reactiva y la neuroinflamación son distintivos característicos de la EA.⁴⁵ De hecho, las vías relacionadas con la microglía han sido consideradas fundamentales para el riesgo y la patogénesis de la EA, como apoyan los nuevos estudios genéticos y transcriptómicos.^{46,47} En este sentido, cada vez existen más pruebas de que la microglía ejerce un papel central en esta patología, ya que, en los estadios tempranos, la microglía, TREM2 y el sistema del complemento son los responsables de la reducción sináptica.⁴⁸ Posteriormente, la microglía y los astrocitos rodean las placas amiloides y secretan numerosas citoquinas proinflamatorias, lo que es considerado un motor principal y temprano en la evolución de la EA.²⁹

1.4.5. Hipótesis del hipometabolismo de la glucosa

El hipometabolismo de la glucosa es un evento patogénico temprano en la fase prodrómica de la EA, y se asocia con el deterioro cognitivo y funcional.³² La intervención terapéutica temprana antes de la degeneración irreversible se ha convertido en una diana terapéutica de la EA.⁴⁹ Sin embargo, la mayoría de estas estrategias terapéuticas van dirigidas a las mitocondrias y a la bioenergética, siendo prometedores en fase preclínica pero carentes de éxito en los ensayos clínicos.^{49,50}

1.4.6. Hipótesis del estrés oxidativo

El estrés oxidativo es considerado como un factor importante en la patogénesis de la EA.^{33,51} Concretamente, el cerebro utiliza más oxígeno que otros tejidos y experimenta la respiración mitocondrial, lo que aumenta el potencial de exposición a especies reactivas de oxígeno.²⁹ De hecho, la EA está fuertemente asociada con el estrés oxidativo celular, incluyendo aumento de la oxidación y nitración proteica, la peroxidación de lípidos y la acumulación de A β .³³

1.4.7. Hipótesis infecciosa

Algunos investigadores han sugerido que las infecciones pueden iniciar la producción de placas β -amiloides, otorgando a esta proteína característica de la EA un rol protector frente a las infecciones.^{34,52,53} Esta hipótesis, se basa principalmente en dos razones. La primera de ellas es que los péptidos β -amiloides han demostrado in vitro una actividad antibacteriana similar a la de otros péptidos antimicrobianos.⁵⁴ La segunda, es debida a la observación de un aumento de la supervivencia en ratones transgénicos, modificados genéticamente para producir el péptido A β 42, al inyectarles una dosis letal del virus herpes simplex tipo-1 (HSV-1).⁵⁵ Además, este mismo

efecto ha sido reproducido en un organoide de células neuronales, diseñado para imitar las condiciones de la EA.⁵⁶

La hipótesis postula que los microorganismos estimulan las células de la microglía, desencadenando una reacción inmunológica y aumentando la producción de β -amiloide. Esta proteína podría tener un papel defensivo envolviendo e inhabilitando los patógenos, sin embargo, su falta de eliminación aumentaría la inflamación y crearía un circuito de retroalimentación tóxica.³⁴

1.4.8. Hipótesis de la microbiota intestinal

Existen pruebas experimentales, epidemiológicas y clínicas que sugieren que las manifestaciones de la EA no se limitan exclusivamente al cerebro.²⁹ Concretamente, algunas investigaciones han revelado un profundo impacto de la microbiota intestinal (MI) en la formación de la barrera hematoencefálica, la mielinización, la neurogénesis y la maduración de la microglía.^{57,58} Además, la MI puede interactuar con los factores dietéticos contribuyendo a la homeostasis energética y a los factores de riesgo metabólico, modulando la respuesta inflamatoria sistémica y afectando a la disponibilidad de nutrientes necesarios para el correcto funcionamiento cerebral (Figura 4).⁵⁹

Finalmente, los resultados obtenidos en modelos animales libres de gérmenes o expuestos a infecciones patógenas, antibióticos, probióticos o trasplantes fecales mostraron que la MI modulaba muchos aspectos de su comportamiento, sugiriendo un papel de esta en la cognición o en la patogénesis relacionada con la EA.^{60,61}

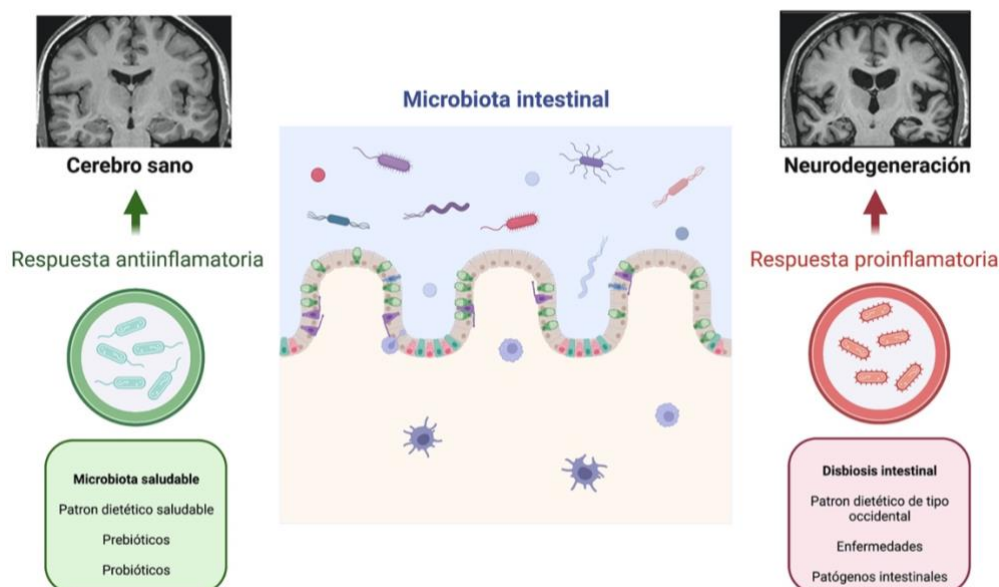


Figura 4. El rol de la nutrición y la microbiota intestinal en la enfermedad de Alzheimer, adaptada de la original.⁵⁹

1.5. Importancia de la detección precoz del deterioro cognitivo

La EA presenta un largo periodo preclínico y un porcentaje potencialmente modificable elevado, por lo que la detección precoz cobra una mayor importancia, aún más si cabe ante la ausencia de tratamientos farmacológicos curativos de la enfermedad.⁶² Mediante una detección precoz del DC, se podría mejorar el pronóstico del paciente, asegurar el seguimiento de su salud mental y frenar la evolución de la enfermedad.⁶³

1.5.1. Estadios de la enfermedad de Alzheimer (Alzheimer continuum)

La EA es actualmente conocida por ser un continuum biológico entre las primeras fases con muy pocos o ningún síntoma (EA preclínico) o ligeramente sintomáticas (declinación cognitiva subjetiva y deterioro cognitivo leve) y la fase más severa de la enfermedad (demencia).⁶⁴ Se trata de un proceso en el que los cambios fisiopatológicos se acumulan a lo largo de varios años y culminan en una enfermedad clínicamente aparente, que luego progresa con un declive gradual de las capacidades cognitivas y funcionales, sin que existan límites definidos entre las diferentes etapas clínicas.⁶⁵ De hecho, se cree que la EA comienza al menos 20 años antes de que aparezcan los primeros síntomas.¹⁵

Recientemente, según el sistema de clasificación NIA-AA (National Institute of Aging-Alzheimer's Association), la EA se ha clasificado en 6 estadios diferenciales.⁶⁴ Los estadios 1 y 2 engloban a los pacientes que no tienen deterioro cognitivo, mientras que los estadios 3, 4, 5 y 6, engloban a los individuos con un rendimiento anormal (deterioro) en la prueba cognitiva objetiva, y se corresponden con los diferentes estadios del DC. En concreto, el estadio 3 refleja el deterioro cognitivo leve (DCL), mientras que el estadio 4 refleja la demencia leve, el estadio 5 la demencia moderada y el estadio 6 la demencia severa (Figura 5).⁶⁶

Durante la progresión de la enfermedad, a través de un largo periodo preclínico, los cambios fisiopatológicos se reflejan en una evidencia creciente de la patología por medio de biomarcadores, hasta la fase sintomática, durante la cual los cambios de biomarcadores continúan y los síntomas de DC y funcional se hacen cada vez más evidentes, con la pérdida de la independencia y el fallecimiento.⁶⁵

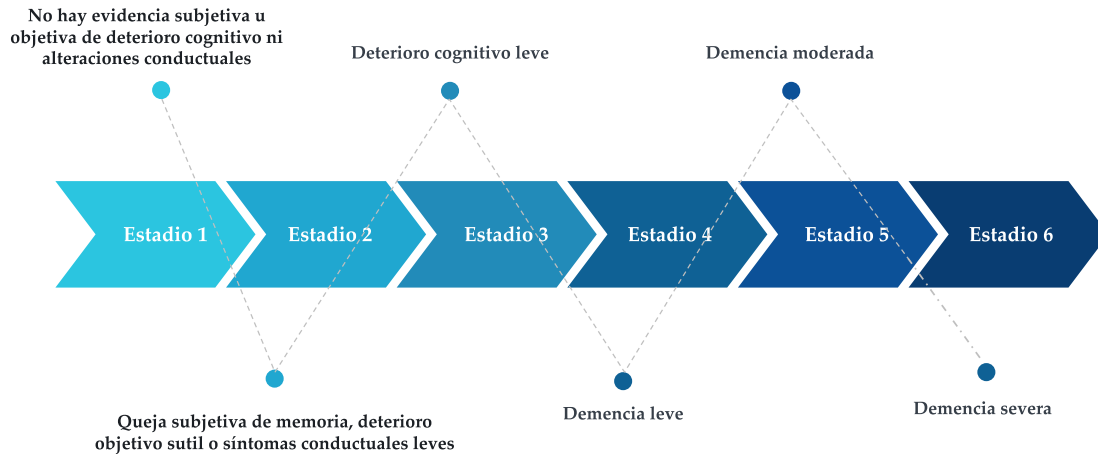


Figura 5. Estadios sintomáticos de la EA según el marco de investigación NIA-AA, adaptada de la original.⁶⁶

Jack y colaboradores resumieron el modelo de biomarcadores para un individuo prototípico, en el que el eje vertical representa la gravedad de la anomalía de biomarcadores y el eje horizontal representa la progresión fisiopatológica de la EA (Figura 6).⁶⁷ En este sentido, los primeros biomarcadores que se vuelven anormales en los portadores de mutaciones determinantes de la EA son los de $A\beta$.^{68,69} Sin embargo, los datos actuales sugieren que la β -amiloidosis por sí sola es insuficiente para causar el DC directamente, pero puede ser suficiente para causar cambios patológicos descendentes (es decir, tauopatía y neurodegeneración) que conducen finalmente al DC.⁶⁴

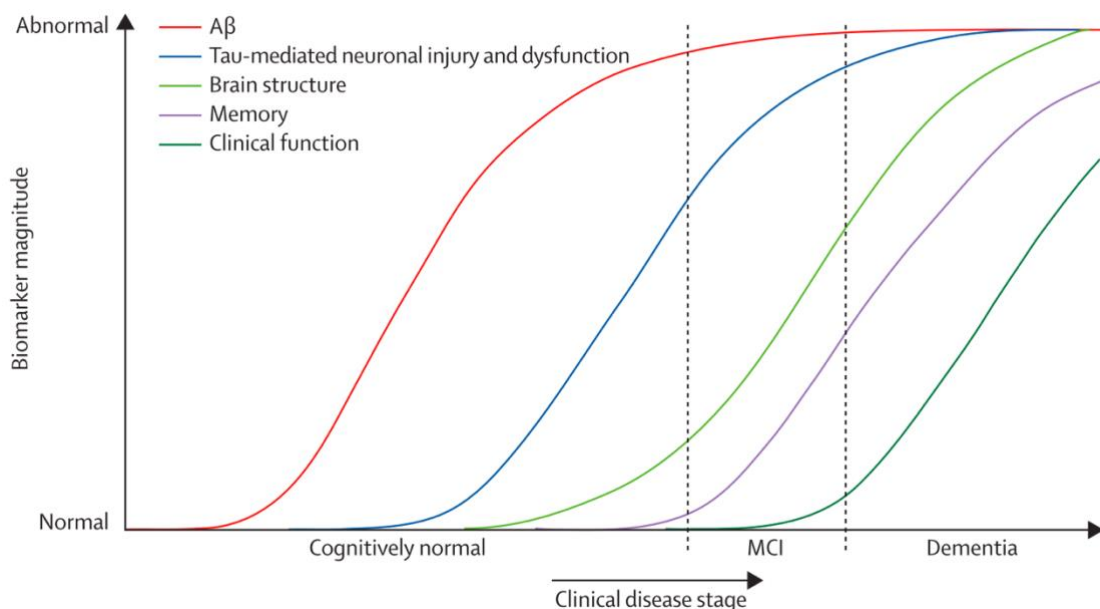


Figura 6. Modelo de biomarcadores dinámicos de la cascada patológica de la EA.⁶⁷

Estos datos, indican que los biomarcadores de β -amiloidosis por sí solos no se pueden tratar como firma definitoria de la EA, por lo que a un individuo con evidencia de biomarcadores de deposición $A\beta$ pero con un biomarcador de tau patológico normal se le asignaría la etiqueta “cambio patológico de Alzheimer”. El término EA se aplicaría si hubiera evidencia de biomarcadores tanto de $A\beta$ como de tau patológica.⁶⁴

1.5.2. Queja subjetiva de memoria

El estadio 2 está relacionado con la denominada “queja subjetiva de memoria” (QSM) y se caracteriza por la autopercepción de fallos de memoria por parte del sujeto, pero sin ninguna limitación funcional.⁶⁶ La QSM puede ser un indicador de riesgo de demencia, de hecho, el ensayo clínico preDIVA encontró una fuerte asociación entre la QSM y la demencia en una cohorte de 3.454 adultos mayores no institucionalizados.⁷⁰

En esta misma dirección se sitúa varios estudios recientes. En primer lugar, un metaanálisis sugirió que las personas con QSM tenían el doble de posibilidades de desarrollar demencia que aquellos sujetos que no la manifestaban.⁷¹ Por otro lado, un trabajo basado en un árbol de decisión obtenido mediante técnicas de inteligencia artificial, indicó que la QSM fue la variable más fuertemente asociada con la detección de sujetos con DC.^{72,73} Igualmente, un estudio prospectivo ha demostrado que los pacientes con EA preclínica con QSM tenían un 62% de riesgo de progresión de DCL a demencia en 3 años.⁷⁴ Por último, los marcadores de resonancia magnética por imagen de la enfermedad de pequeños vasos cerebrales y de la EA han sido relacionados con la QSM, como lo demuestra la mayor hiperintensidad de la sustancia blanca observada en adultos sanos de mediana y avanzada edad con QSM.⁷⁵

En este contexto, la QSM podría estar presente en los pacientes como la primera manifestación clínica del daño cerebral causado por el depósito β -amiloide, la tau patológica y la neurodegeneración.⁶⁴

1.5.3. Deterioro cognitivo leve

El DCL representa un estadio intermedio de la función cognitiva entre los cambios observados durante el envejecimiento y aquellos cambios que cumplen con los criterios de demencia.⁷⁶ En el DCL se observan problemas de memoria, lenguaje, pensamiento y juicio no relacionados con el envejecimiento, que se identifican mediante un estudio neuropsicológico.⁷⁷ No obstante, en esta fase la independencia del sujeto se mantiene preservada.⁶⁶ La prevalencia estimada en España es del 9,6% y afecta principalmente a mujeres de edad avanzada.⁷⁸

El DCL puede dividirse en 4 categorías dependiendo del déficit producido en diferentes dominios: DCL amnésico, DCL no amnésico en un solo dominio, DCL amnésico multidominio y

DCL no amnésico multidominio.^{76,79} El término amnésico es utilizado cuando se producen pérdidas de memoria en el paciente, siendo clasificado como multidominio cuando se producen déficits en más de un dominio cognitivo: atención, lenguaje, función ejecutiva o visoespacial.^{76,79}

El tipo no amnésico de DCL es probablemente menos común que el tipo amnésico (proporción de 1 a 2) y puede ser el precursor de demencias que no están relacionadas con la EA, como la degeneración frontotemporal, la demencia por enfermedad de Parkinson, la afasia progresiva primaria o la demencia por cuerpos de Lewy.^{76,80}

Por otro lado, el DCL amnésico se asocia con la EA, ya que en los ensayos clínicos realizados en estos pacientes se observó que el 90% de los que progresaron a demencia presentaban signos clínicos de la EA.⁷⁶ Además, el perfil más característico del DCL debido a la EA suele manifestarse principalmente en la memoria episódica, manifestándose como un síndrome amnésico de tipo hipocampal, que se caracteriza por una pérdida de recuerdo libre y dirigido.⁸¹

Cuando las pruebas de biomarcadores muestran que los individuos con DCL tienen los cambios cerebrales de la EA, se clasifica como DCL por EA, el cual se correspondería con el estadio 3 según los criterios NIA-AA.⁶⁴ La presencia de DC objetivo lo distingue del estadio 2, ya que en el DCL el paciente debe presentar puntuaciones por debajo de los puntos de corte en las pruebas psicométricas.^{64,66}

Entre los pacientes con DCL, se estima que aproximadamente el 15% de ellos desarrollará demencia en dos años.⁸² Otros estudios, señalan que un tercio (32%) de los individuos con DCL desarrollarán demencia por EA en los 5 años posteriores de su diagnóstico.⁸³ Por último, cabe remarcar, que algunos individuos con DCL revierten a una cognición normal o no progresan en el DC.¹⁵

1.5.4. Papel del farmacéutico en la detección precoz y colaboración interprofesional

La extensión de la esperanza de vida media ha originado un incremento en el número de personas con enfermedades crónicas, aumentando los niveles de morbilidad, costes sanitarios e incremento en la presión sobre la atención primaria.^{84,85} En este contexto, los pacientes con enfermedades crónicas presentan una serie de necesidades sanitarias, como el control regular de sus patologías, la gestión de regímenes de dosificación complejos, la garantía del uso apropiado de sus medicamentos y la educación sanitaria sobre su estilo de vida.⁸⁵

Esta presión requiere de la implementación de nuevas estrategias de salud pública para afrontar la que es considerada la gran epidemia silenciosa del siglo XXI.⁸⁴ De hecho, los responsables políticos mundiales han reconocido el potencial de las Farmacias Comunitarias para satisfacer algunas de las necesidades de los pacientes con enfermedades crónicas y reducir la

carga de trabajo de los médicos de atención primaria.^{86,87} Además, los farmacéuticos comunitarios poseen cada vez una mayor formación clínica, cuyas competencias y conocimientos podrían aprovecharse en mayor medida.⁸⁶ En este sentido, estos profesionales sanitarios pueden realizar muchas actividades asociadas al manejo de enfermedades crónicas en la comunidad, desplazando parte de la presión actual sobre la atención primaria.⁸⁸

La Farmacia Comunitaria ha demostrado ser un punto adecuado para el cribado de DC, debido a su cercanía con la población, pero se ha encontrado con barreras de colaboración interprofesional.⁷² Según varios estudios, los enfoques interprofesionales de los problemas de salud dan lugar a una mejoría sanitaria directa sobre el paciente respecto a los enfoques tradicionales.^{89,90} Por lo tanto, es pertinente desarrollar un plan de acción preventivo interdisciplinar para detectar tempranamente estos primeros signos de cambio cognitivo. El concepto de equipos interprofesionales ha sido definido por la Organización Mundial de la Salud (OMS) en el contexto de la educación. Sin embargo, también es aplicable a la práctica clínica, y se refiere a dos o más profesionales aprendiendo o practicando juntos para mejorar los resultados sanitarios.⁹¹

En este sentido, para crear un plan de acción eficaz es esencial mejorar la colaboración interdisciplinar entre los profesionales de atención primaria y estudiar factores que garantizarán el éxito de dicha colaboración.⁹² Dentro de estos factores, la comunicación regular es el factor de colaboración más citado. Por lo tanto, se necesita una comunicación directa, honesta y proactiva, con retroalimentación e intercambio de información. La confianza y el respeto son otros factores importantes que favorecen la colaboración. Para ello, es necesario el entendimiento del papel de cada profesión, el reconocimiento mutuo, la implicación en la relación de trabajo y el deseo de colaborar.⁹³

1.5.5. Pruebas de cribado de deterioro cognitivo

La evaluación cognitiva se lleva a cabo normalmente con pruebas neuropsicológicas bien establecidas. Entre ellas, cabe destacar el *Mini Mental State Examination* (MMSE) desarrollado por Folstein y colaboradores⁹⁴ en 1975 y el *Montreal Cognitive Assessment* (MoCA) desarrollado por Nasreddine y colaboradores en 2005.⁹⁵ En una encuesta reciente sobre 1.111 médicos de diferentes especialidades el test más utilizado para la detección de DC fue el MMSE (81%), seguido del MoCA (61%), el *Five-Word test* (11%) y el *Mini-Cog* (11%). Sin embargo, otros médicos reportaron el uso de otros cuestionarios distintos (31%).¹

Las pruebas cognitivas o test neuropsicológicos son herramientas económicas, rápidas y no invasivas para identificar individuos con riesgo de EA.⁹⁶ Actualmente, varios autores señalan que la herramienta más utilizada es el cuestionario MMSE, sin embargo, un metaanálisis de 39

estudios concluyó que este test tenía una capacidad muy limitada para diferenciar entre sujetos con DCL y controles sanos.⁹⁷ En este sentido, otros autores también recomiendan sustituir el MMSE por alternativas más eficaces, argumentando que este cuestionario presenta importantes limitaciones, debido a la falta de estandarización, la dificultad de aplicación en población analfabeta, la gran influencia de las variables socioeducativas en las puntuaciones y la moderada utilidad para la detección de DC.^{98,99}

En la actualidad, la amplia variedad de instrumentos validados de cribado de DC que existe en circulación dificulta la elección, aún más si cabe, debido a la falta de consenso respecto a la utilización de una prueba concreta para la detección de DC o EA en un estadio temprano.⁹⁶ Entre las pruebas más utilizadas, según varias revisiones, además de las anteriormente citadas, destacan las siguientes: *Abbreviated Mental Test* (AMT), *Short Portable Mental State Questionnaire* (SPMSQ), *Memory Impairment Screen* (MIS), *Mental Status Questionnaire* (MSQ), *Semantic Verbal Fluency* o *Verbal Fluency test* (SVF), *Addenbrooke's Cognitive Examination Revised* (ACE-R), *Clock Drawing test* (CDT), *General Practitioner Assessment of Cognition* (GPCOG), *Informant Questionnaire on Cognitive Decline in Elderly* (IQCODE) y *modified Mini-Mental State Examination* (3MS).^{100,101}

En el contexto de la Farmacia Comunitaria, las pruebas requeridas de cribado han de ser rápidas y sensibles, a costa de perder especificidad, pero con la idea de detectar el mayor número de verdaderos positivos. Por este motivo, y tras consultar con la Sociedad Valenciana de Neurología, se decidió utilizar en este proyecto tres cuestionarios de cribado diferentes, con el objetivo de aumentar la precisión del proceso global. Concretamente, los cuestionarios escogidos fueron el MIS,¹⁰² el SPMSQ o test de Pfeiffer¹⁰³ y el SVF (Anexo final).^{104,105}

1.6. Importancia social y económica

La demencia ejerce un elevado impacto social y económico sobre los pacientes y sus familias, de hecho, la mayoría de los pacientes con esta enfermedad viven en comunidad, y el 90% depende directamente de algún tipo de apoyo familiar ¹⁰⁶.

1.6.1. Impacto social

Las identidades personales y las relaciones sociales de las personas con demencia dependen directamente de factores como: el sexo, la etnia, la clase social y la edad. Estos factores pueden determinar las experiencias personales frente a este trastorno dentro de su contexto sociocultural.¹⁰⁷ De hecho, muchos de los factores asociados a la demencia se concentran en los grupos socioeconómicos más bajos.¹⁰⁸ Esto se debe a que en las áreas de menor poder adquisitivo existe un aumento de prevalencia de factores de riesgo asociados, como es el caso de déficits nutricionales, obesidad, depresión, baja actividad física, tabaquismo, bajos niveles de participación social y escasa educación académica.¹⁰⁹ De hecho, los efectos son acumulativos, con fuertes correlaciones entre la clase social y el acceso al diagnóstico de demencia, tratamiento y asistencia sanitaria.¹¹⁰ En conclusión, el mensaje principal de salud pública se resume en que la desventaja social eleva el riesgo de desarrollar demencia durante el envejecimiento.

Otro factor que cabe subrayar, son las situaciones derivadas del cuidado de los pacientes con demencia. El concepto de cuidar se refiere a la atención de las necesidades de salud y bienestar de otra persona.¹⁵ Entre los cuidados de los pacientes con demencia se suelen incluir la asistencia en una o más actividades de la vida diaria, como bañarse y vestirse, así como en las múltiples actividades de carácter instrumental de la vida, como pagar las facturas, hacer la compra y utilizar el transporte.¹¹¹ Los cuidadores proporcionan soporte emocional a las personas con EA u otros tipos de demencia, comunican y coordinan el cuidado de los pacientes con otros miembros de la familia y sus proveedores de salud, garantizan la seguridad en el hogar y gestionan sus condiciones sanitarias.¹⁵

Según datos estadísticos, el 83% de la ayuda prestada a los ancianos proviene de familiares, amigos u otros cuidadores no remunerados.¹¹² En este sentido, casi la mitad de los cuidadores (48%) que proporcionan ayuda a los ancianos lo hace para pacientes con EA u otro tipo de demencia.¹¹³ De hecho, en 2020 los cuidadores de personas con demencia proporcionaron unos 15.300 millones de horas de asistencia informal o no remunerada.¹⁵ Se estima que el 70% del coste de los cuidados durante la vida de los pacientes es asumido por los cuidadores familiares, mediante la atención no remunerada y gastos relacionadas con la alimentación y el tratamiento farmacológico.¹¹⁴ Lo cual es consistente con los datos económicos obtenidos en nuestro país, como se comentará posteriormente.

Entre las motivaciones de los cuidadores se encuentran principalmente el amor y el sentido del deber y obligación, como ellos mismos describen cuando son preguntados sobre la influencia de este factor en las responsabilidades de cuidado de un familiar o amigo que vive con demencia.¹¹⁵ Dentro de los cuidadores, los datos recientes indican que dos tercios son mujeres, y un 25% de ellos mayores de 65 años.¹¹⁶ Además, más de la mitad de los cuidadores son familiares directos que prestan asistencia a un padre o pariente político, y el 10% de ellos son los propios conyugues.¹¹⁷

El cuidado de una persona con demencia plantea un reto importante, ya que los enfermos en estadios moderados y graves de la demencia por EA experimentan pérdidas de juicio, orientación y dificultades cognitivas en el razonamiento y la comunicación. De hecho, las alteraciones de la personalidad y el comportamiento que acompañan a la patología suelen ser uno de los mayores desafíos para los cuidadores familiares.^{118,119} A medida que la enfermedad progresa y la sintomatología de la enfermedad se agrava, los cuidadores pueden experimentar un aumento del estrés emocional y presentar cuadros de depresión, problemas de salud nuevos o exacerbados, pérdidas económicas por interrupciones en el empleo o por el pago de atención médica para su persona o los familiares con demencia.¹²⁰

Los cuidadores de pacientes con demencia manifiestan el doble de dificultades emocionales, financieras y físicas respecto a los cuidadores de enfermos con otras patologías.¹²¹ De hecho, la prevalencia de depresión en estos fue del 30 al 40%, comparado con valores variables entre el 5% y el 17% de sujetos no cuidadores de su misma edad.¹²²⁻¹²⁷ En este mismo sentido, entre los cuidadores conyugales, tener una pareja con demencia se asocia con un incremento del 30% en los síntomas depresivos comparados con cuidadores conyugales de parejas sin demencia.¹²⁸ Además, la prevalencia de ansiedad estimada de cuidadores de enfermos con demencia fue del 44%, la cual es más alta que entre los cuidadores de pacientes con ictus (31%).¹²² Otro aspecto a tener en cuenta es el impacto sobre la calidad del sueño de los cuidadores de pacientes con EA u otro tipo de demencia, ya que se estima una pérdida de sueño semanal entre 2,4 y 3,5 horas respecto a sujetos de su misma edad.¹²⁹

Siguiendo esta línea, también se ha observado un impacto sobre otras condiciones de salud general de los cuidadores, ya que una encuesta del 2017 reveló que el 27% de los cuidadores de personas con demencia retrasaron sus citas médicas o desatendieron su propia salud.¹³⁰ En este sentido, el estrés crónico de los cuidadores podría estar asociado con un incremento la incidencia de hipertensión¹³¹⁻¹³⁶ y un alto número de cambios fisiológicos que podrían incrementar el riesgo de desarrollar condiciones crónicas, entre los que se incluyen altos niveles

de cortisol,¹³⁷ deterioro de la función inmunológica,¹³⁴ retraso en la curación de heridas¹³⁵ y enfermedad coronaria.¹³⁶

1.6.2. Impacto económico

Los costes de atención sanitaria y cuidados a largo plazo para las personas con demencia son considerables, ya que esta patología constituye una de las más costosas en la actualidad.¹³⁸ En 2015 los costes mundiales de la demencia se estimaron en 818 billones de dólares (720,55 billones de euros), lo que equivaldría al 1,1% del producto interior bruto mundial, oscilando entre el 0,2% de los países de bajos y medios ingresos y el 1,4% en los de altos ingresos.¹³⁹ Sin embargo, para el año 2030, las estimaciones económicas del cuidado de pacientes con demencia se prevé que se eleven hasta los 2 trillones de dólares (1,76 trillones de euros), lo que podría entorpecer el desarrollo social y económico a nivel mundial sobrecargando los servicios sanitarios y sociales, incluyendo los sistemas de atención médica a largo plazo.¹³⁹

Las personas con demencia y sus familiares se enfrentan a un importante impacto financiero, esto se debe al coste en cuidados sanitarios y sociales y a la posible reducción o pérdida de ingresos. En aquellos países de ingresos altos, los costes asociados a la enfermedad se reparten principalmente entre cuidados sociales (45%) e informales (40%), lo que contrasta con los costes en países de bajos y medios ingresos, los cuales se sitúan en el 16% y el 54%.¹³⁹

Durante el año 2021, en Estados Unidos se estima que el coste anual total ascendió a 355 billones de dólares (312,71 billones de euros), en los cuales no se incluyen los costes de cuidados de los pacientes.¹⁵ De hecho, se espera que los programas de cobertura de sanidad Medicare y Medicaid se hagan cargo de 239 billones, lo que se correspondería con el 67% del costo total. Por otro lado, se espera que el gasto propio de los pacientes sea 76 billones de dólares, es decir, el 22% del coste total.

Concretamente, en España datos del 2007 sitúan los costes anuales por paciente en 14.557 euros.¹⁴⁰ Sin embargo, datos más recientes del gasto sanitario de enfermedades neurológicas, sitúan a la demencia como la segunda enfermedad neurológica con mayor gasto económico anual por paciente, cifrando el gasto sanitario anual en 25.303 euros, frente a los 36.946 euros de un paciente con esclerosis múltiple.¹⁴¹ En esta línea se sitúa un informe independiente presentado en el Ministerio de Sanidad, exponiendo que el coste anual por paciente sería de 24.184 euros, de los cuales, 15.724 (65%) recaerían directamente sobre la economía del paciente.¹⁴² De hecho, este mismo informe atribuye los gastos médicos al 22% del total, el 13% a los gastos directos sociales y el 65% a los gastos indirectos informales (Figura 7).

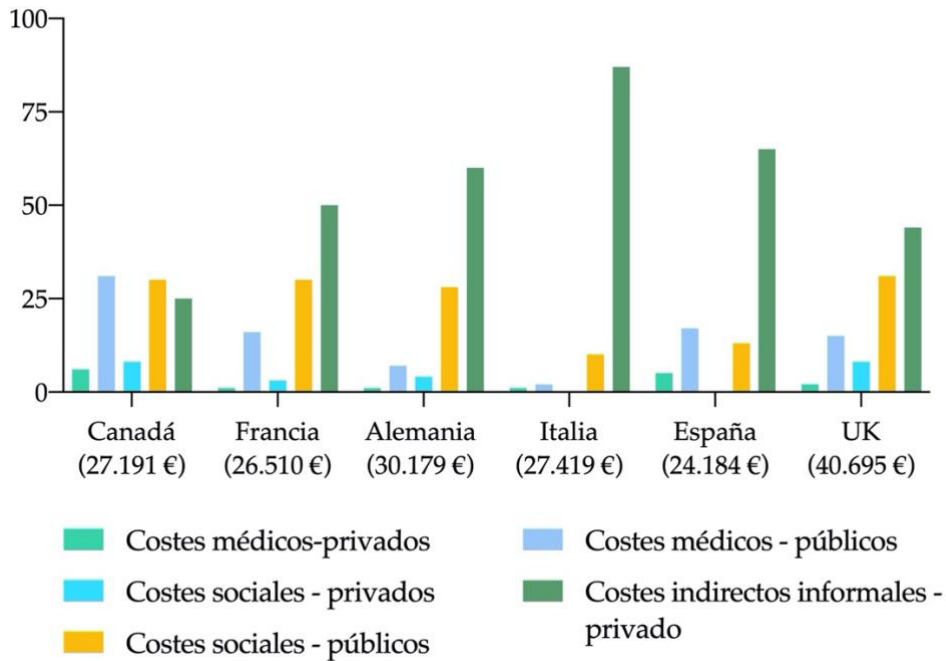


Figura 7. Costes anuales de la demencia en diferentes países de Europa, adaptada de la original.¹⁴²

1.7. Prevención de la demencia

La demencia, según los últimos datos publicado por el Instituto Nacional de Estadística (INE), constituyó en España la quinta causa de muerte en el año 2020, tras la COVID-19, enfermedades isquémicas del corazón, enfermedades cerebrovasculares y cáncer de bronquios y pulmón.¹⁴³ Siguiendo esta línea, se ha postulado que las intervenciones que retrasen al menos cinco años el inicio de la patología podrían reducir su prevalencia en un 50%.¹⁴⁴ En este contexto, en el que se ha demostrado la importancia de la detección precoz de la enfermedad, las estrategias dirigidas a la prevención primaria o secundaria (cuando ya existe DC) de la patología en nuestro país cobran una importancia significativa.

Para ello, será de alta importancia el conocimiento de los factores de riesgo y/o protectores de esta patología. En este apartado, se recogen las evidencias actuales sobre los diferentes factores relacionados con esta patología.

1.7.1. Reserva cognitiva

El concepto de reserva cognitiva (RC) ha sido definido como la diferente susceptibilidad de una persona a tener una mayor o menor sintomatología demencial durante las mismas fases de la enfermedad (RC).¹⁴⁵⁻¹⁴⁹ La RC se refiere a la adaptabilidad (eficiencia, capacidad o flexibilidad) de los procesos cognitivos que ayuda a explicar la susceptibilidad diferencial de las habilidades cognitivas o la función diaria al envejecimiento, la patología o la agresión cerebral.¹⁴⁶

Estos procesos, hacen referencia a las redes neuronales de regiones del cerebro asociadas a la realización de una tarea, así como el patrón de interacciones entre estas redes neuronales.¹⁴⁶

Las diferencias en la RC están determinadas por las diferencias individuales en los procesos cerebrales cognitivos o funcionales existentes.¹⁴⁶ Estos procesos, pueden verse influidos por la interacción de las diferencias individuales innatas y las exposiciones a lo largo de la vida. Los datos epidemiológicos que apoyan la hipótesis de la RC incluyen observaciones de que un menor nivel educativo y ocupacional está asociado con un mayor riesgo de demencia.¹⁴⁹

En esta misma línea, una menor capacidad lingüística (expresada mediante el número de ideas y la complejidad gramatical) en los primeros años de vida y las puntuaciones de la capacidad mental en la infancia son fuertes predictores de un mala función cognitiva y de demencia en los últimos años de la vida.¹⁵⁰ El estudio de las monjas de Snowdon, fue uno de los primeros estudios que presentó ejemplos de cómo el envejecimiento saludable y la demencia se relacionan con el grado de patología presente en el cerebro y el nivel de resistencia a la expresión clínica de la neuropatología.¹⁵⁰⁻¹⁵² En este estudio, se observó que los individuos con un nivel educativo bajo y una circunferencia craneal pequeña tenían una probabilidad cuatro veces mayor de presentar síntomas clínicos de demencia,¹⁵² siendo este uno de los primeros análisis que observó que el grado de patología cerebral no se correlacionaba de forma directa con la expresión clínica de la enfermedad.

Por tanto, la RC no es fija ni inmutable, sino que se ve influenciada por diferentes exposiciones a lo largo de la vida. Estas incluyen, la capacidad cognitiva general durante los primeros años de vida, la educación, la ocupación, el ejercicio físico, las actividades de ocio y el compromiso social.¹⁴⁶ En este sentido, la estimulación cognitiva refuerza el funcionamiento y la plasticidad de los circuitos neuronales, apoyando a la RC, y dando validez a la hipótesis de que esta no es una variable estanca, sino que puede mantenerse o mejorarse a lo largo de la vida.¹⁵³

La RC constituye un modelo activo de reserva, es decir, cuando se producen cambios cerebrales relacionados con la edad o la enfermedad las diferencias individuales en los procesos cognitivos pueden influir en el éxito de una persona para hacer frente a estos cambios.¹⁴⁶ Los mecanismos de reserva cognitiva podrían incluir la preservación del metabolismo o el aumento de la conectividad en las áreas cerebrales temporales y frontales.¹⁵⁴ Este concepto, se divide en reserva cerebral neurobiológica (número de neuronas y sinapsis en un momento dado), mantenimiento cerebral (como capacidad neurobiológica en cualquier momento, basado en la genética o el estilo de vida que reduce los cambios cerebrales y el desarrollo de la patología durante la vida) y reserva cognitiva como adaptabilidad, que permite la preservación de la cognición o el funcionamiento cotidiano diario a pesar de la patología.¹⁴⁶

Los factores de la vida temprana, como una menor educación o estimulación, afectan a la RC resultante.¹⁵⁵ De hecho, en concordancia con esta hipótesis, se cree que la mayor prevalencia de demencia en el sexo femenino puede deberse a que las mujeres mayores tienen una media educativa menor que la de sus homólogos varones.⁶²

1.7.2. Factores de riesgo modificables más influyentes

La demencia, incluyendo la EA, es un trastorno multifactorial que está determinado por la interacción de la susceptibilidad genética y los factores ambientales a lo largo de la vida.¹⁰⁸ La edad avanzada es el factor de riesgo más fuertemente asociado para la EA y otros tipos de demencia, y aquellos pacientes que desarrollan demencia antes de los 65 años como resultado de mutaciones genéticas representan sólo una pequeña parte de todos los casos (1-5%).¹⁰⁸

Esta patología presentaba un porcentaje de riesgo atribuible a factores modificables del 35% en el año 2017 según la Comisión Lancet,³ sin embargo, durante el año 2020 un nuevo informe de esta comisión le ha otorgado un riesgo estimado de demencia del 40% asociado a factores modificables.⁶² Este hecho, radica en el descubrimiento de nuevas evidencias de potenciales factores de riesgo, los cuales, tendrán una influencia determinada en las diferentes etapas de la vida de un paciente.

Según esta Comisión, en la primera etapa de la vida la educación jugará un papel muy importante en el riesgo futuro de demencia, atribuyéndole a este factor un porcentaje estimado del 7%. Por otro lado, durante la etapa media de la vida, la pérdida auditiva (8%), la lesión cerebral traumática (3%), la hipertensión (2%), el alcoholismo (1%) y la obesidad (1%) serán los factores de riesgo predominantes. Por último, durante la etapa final, factores como el tabaquismo (5%), la depresión (4%), el aislamiento social (4%), la inactividad física (2%), la polución ambiental (2%) o la diabetes (1%) serán los factores de mayor riesgo (Figura 8).⁶²

I. *Educación*

Un mayor nivel educativo durante la infancia y un mayor nivel educativo durante la vida reducen el riesgo de demencia.^{3,156,157} Algunos estudios sugieren que la capacidad cognitiva general aumenta, con la educación, antes de alcanzar una meseta en la adolescencia tardía, donde el cerebro adquiere su mayor plasticidad, con relativamente pocas ganancias adicionales con la educación después de los 20 años.¹⁵⁸ Estos datos, sugieren que la estimulación cognitiva adquiere mayor relevancia en las primeras etapas de la vida, la mayor parte del aparente efecto posterior podría deberse a que las personas con una mayor función cognitiva buscan educación y actividades cognitivamente estimulantes.¹⁵⁸

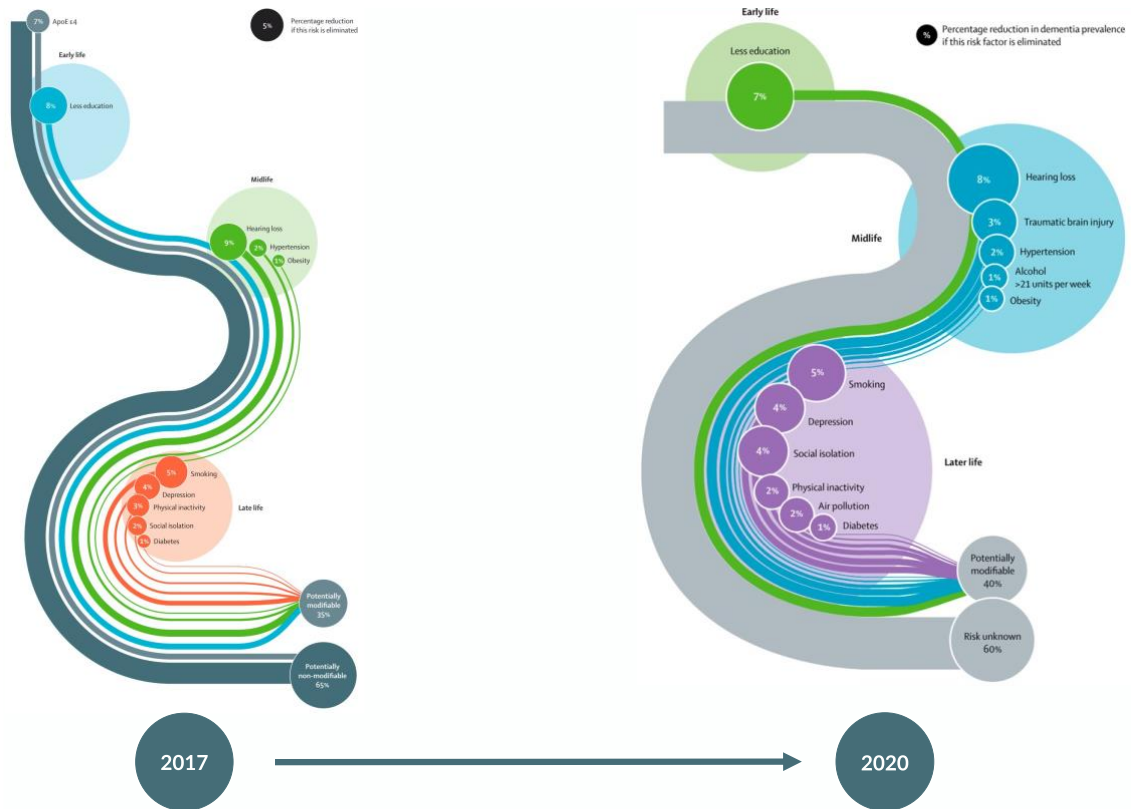


Figura 8. Fracciones atribuibles a la población de los factores de riesgo de demencia potencialmente modificables.^{3,62}

II. Pérdida auditiva

La pérdida auditiva tuvo el porcentaje de riesgo más elevado para la demencia según la Comisión Lancet, tanto en el estudio realizado en el año 2017 como en el más reciente del año 2020.^{3,62} En este último, los resultados se basaron en un metaanálisis de tres estudios prospectivos que valoraron la audición mediante audiometría, encontrando un mayor riesgo de demencia (OR = 1,3; IC 95% = 1,0-1,6) con 10 decibelios (dB) de pérdida auditiva.¹⁵⁹

De la misma forma, un estudio transversal con una muestra representativa de 6.451 individuos estadounidenses, con una edad media de 59,4 años, descubrió una disminución de la cognición con cada 10 dB de pérdida de audición, que continuaba por debajo del umbral clínico.¹⁶⁰ Es decir, los niveles subclínicos de discapacidad auditiva (por debajo de 25 dB) estaban significativamente relacionados con una menor cognición. De hecho, se ha relacionado la discapacidad auditiva en la mediana edad, medida mediante audiometría, con una mayor pérdida de volumen del lóbulo temporal, incluso en el hipocampo y la corteza entorrinal.¹⁶¹

Por otro lado, parece ser que la utilización de audífonos ha demostrado eficacia en la corrección de este factor de riesgo, como así atestiguan varios estudios,^{162,163} demostrando ser uno de los factores con mayor protección del riesgo de deterioro cognitivo.¹⁶³

III. Lesión cerebral traumática

La Clasificación Internacional de Enfermedades (CIE) define la lesión cerebral traumática (LCT) de carácter leve cuando existe conmoción cerebral y LCT grave cuando existe fractura de cráneo, edema, lesión cerebral o hemorragia.⁶² En este sentido, el traumatismo craneoencefálico grave se asocia tanto en humanos como en ratones con un marcador característico de la EA, la tau hiperfosforilada, teniendo los ratones con APOE e4 mayor cantidad de tau hiperfosforilada que los ratones con APOE e3.^{164,165}

Las principales causas de traumatismos craneoencefálicos son: los accidentes de coche, moto o bicicletas; o los deportes de riesgo como: maniobras militares, boxeo o equitación.¹⁶⁶ Un estudio de cohortes con un seguimiento de 10 años realizado en Dinamarca con una muestra de 3 millones de personas mayores de 50 años, concluyó que existía un aumento del riesgo de demencia y de EA tras este tipo de lesiones.¹⁶⁷ Este riesgo fue mayor en los 6 meses posteriores a la LCT y aumentó con el número de lesiones asociadas a este factor.

De hecho, existe un término clínico para describir la LCT de carácter deportiva, encefalopatía traumática crónica, la cual no se encuentra totalmente caracterizada y abarca una amplia variedad de neuropatologías.¹⁶⁸ Por último, cabe resaltar un estudio retrospectivo reciente realizado sobre 7.676 exfutbolistas escoceses, en los que se observa una mayor diagnóstico de EA en sus certificados de defunción y una mayor prescripción de fármacos para el tratamiento de la demencia respecto al grupo control (OR = 4,9; IC 95% = 3,8-6,3).¹⁶⁹

IV. Hipertensión

La hipertensión arterial persistente durante la etapa media de la vida se asocia con incremento del riesgo de demencia durante el envejecimiento.⁶² En una cohorte de 1.440 personas del estudio Framingham, la presión arterial sistólica elevada (≥ 140 mm Hg en mediana edad, media de 55 años) se asoció con un mayor riesgo de desarrollar demencia durante un seguimiento de 18 años.¹⁷⁰ Además, en dicho estudio se observó que el riesgo aumentaba en mayor medida si la hipertensión persistía en la edad avanzada (media de 69 años).¹⁷⁰

En este mismo sentido, un estudio de cohorte en Inglaterra con una muestra de 8.639 funcionarios asoció una única medida de presión arterial sistólica (PAS) de 130 mm Hg o superior a los 50 años con un mayor riesgo de demencia.¹⁷¹ Además, este mismo efecto se mantuvo en los pacientes de 45 a 61 años con una PAS persistente de 130 mm Hg o superior. Igualmente, otro estudio de cohortes ha relacionado la hipertensión en mediana edad (40 años) con una reducción del volumen cerebral y un aumento en la intensidad del volumen de la sustancia blanca.¹⁷² Sin embargo, es importante resaltar que la presión arterial disminuye durante el envejecimiento y

este descenso se asocia con el riesgo de demencia, siendo en algunos casos una consecuencia directa de la patología.^{170,171}

V. *Inactividad y ejercicio físico*

Los patrones de actividad física se alteran con la edad, la generación y la morbilidad, siendo diferentes en función del sexo, la clase social y cultural.⁶² Varios metaanálisis de estudios longitudinales mostraron que el ejercicio físico se asoció a un menor riesgo de demencia.³ De la misma forma, una revisión sistemática adicional concluyó que existen evidencias del efecto protector del ejercicio físico frente a la EA.¹⁷³

El estudio noruego HUNT con un seguimiento de 25 años y una muestra de 28.916 participantes con edades comprendidas entre los 30 y 60 años, demostró que la actividad física de moderada a fuerte se asoció con una reducción del riesgo de demencia.¹⁷⁴ Por otro lado, un estudio longitudinal de 44 años de duración con una muestra representativa poblacional de 191 mujeres suecas halló diferentes porcentajes de desarrollo de demencia en función de la actividad física.¹⁷⁵ En este estudio, desarrollaron la patología el 32% de las participantes con una actividad física baja, el 25% con una actividad física moderada y el 5% con una actividad física alta. Por último, el estudio multicéntrico LADIS con un seguimiento de 3 años, reportó en un análisis de subgrupo de 639 personas que realizaban actividad física regular, una reducción del riesgo del 40% en DC y de un 60% en demencia vascular.¹⁷⁶

Se han postulado diferentes mecanismos que ejerce el ejercicio físico con efecto protector, entre los cuales se incluyen: aumento del flujo sanguíneo cerebral, elevación de la capacidad aeróbica, adecuado aporte de nutrientes a nivel cerebral y aumento del factor neurotrófico derivado del cerebro, el cual aumenta la supervivencia neuronal y mejora el aprendizaje, siendo un factor protector frente al DC.¹⁷⁷

VI. *Diabetes*

La diabetes tipo 2 ha sido consistentemente asociada con el incremento del riesgo de demencia, incluyendo declinación cognitiva, deterioro cognitivo leve, EA y demencia vascular.¹⁷⁸ En individuos con diabetes tipo 2 y sin diagnóstico de demencia, los deterioros leves en la función ejecutiva y la memoria de trabajo se asocian a una menor adherencia en el tratamiento de la enfermedad.¹⁷⁹ Este hecho, condujo a la aparición de nuevas directrices de cribado de DC en adultos mayores de 65 años con diabetes tipo 2, por parte de la Sociedad Europea de Endocrinología, con el objetivo de mejorar el cumplimiento terapéutico.¹⁷⁹

El cribado de DC podría reducir de forma indirecta el riesgo de complicaciones macro y microvasculares adicionales de la diabetes tipo 2, como el ictus, la neuropatía o el infarto de

miocardio, que en sí mismos se asocian a un mayor riesgo de demencia y pueden contribuir a un ciclo continuo de enfermedad crónica.¹⁸⁰

La distinción entre la diabetes no tratada y la diabetes tratada es un reto importante para los diferentes estudios que relacionan esta patología con la demencia.⁶² En un metaanálisis de 14 estudios y 2,3 millones de individuos con diabetes tipo 2, incluyendo un número elevado con demencia, la diabetes se asoció con un incremento del riesgo de demencia.¹⁸¹

Respecto al tratamiento con antidiabéticos, un metaanálisis de varias cohortes de pacientes diabéticos asoció el tratamiento con metformina de forma transversal con una menor prevalencia de DC, y de forma longitudinal, con una disminución de la incidencia de demencia respecto a los pacientes no tratados o con tratamientos farmacológicos alternativos.¹⁸² No obstante, otros autores no han reportado asociación entre el tratamiento con metformina respecto a la incidencia de demencia,¹⁸³ y una revisión Cochrane informó que, en ensayos de control intensivos de diabetes con un seguimiento medio de 5 años, no se consiguió demostrar un impacto beneficioso en el DC o la demencia.¹⁸⁴ Sin embargo, este hecho podría explicarse con el siguiente hallazgo, el número de años con diabetes ejerce un efecto proporcional al riesgo de demencia, incrementándose este cada cinco años.¹⁸⁵

En este contexto, existen numerosas evidencias que sitúan a esta patología como un claro factor de riesgo de demencia futuro, pero el efecto que puede ejercer la medicación como preventivo es actualmente incierto.⁶²

VII. *Excesivo consumo de alcohol*

El excesivo consumo de alcohol se asocia con cambios cerebrales, DC y demencia.¹⁸⁶ El alcohol, a pesar de ser un tóxico reconocido, está fuertemente asociado a patrones culturales y a otros factores socioculturales y sanitarios, lo que dificulta su comprensión social.⁶²

Un estudio longitudinal francés en una muestra superior a 31 millones de personas dadas de alta en hospitales entre 2008 y 2013, de los cuales 1.109.443 fueron diagnosticados con demencia, reportó que de los 57.353 (5,2%) casos de demencia de inicio temprano, la mayoría estaban relacionados con el alcohol (38,9%) o tenían un diagnóstico adicional por consumo excesivo de este (17,6%).¹⁸⁷ Teniendo este factor de riesgo un impacto elevado en este tipo de demencias.

Por otro lado, una revisión sistemática de 45 estudios reportó que el consumo leve o moderado de alcohol se asoció con un menor riesgo de demencia.¹⁸⁸ En esta dirección apuntan otros estudios, en los que el consumo de menos de 21 unidades de alcohol (1 unidad de alcohol = 10 ml o 8 g de alcohol puro) a la semana podría estar asociado a un menor riesgo de demencia.^{189,190} En concordancia con esta hipótesis, el estudio británico "Whitehall" con 23 años

de seguimiento sobre 9.087 participantes con edades entre los 35 y los 55 años, concluyó que el consumo mayor a 21 unidades por semana y una abstinencia durante un periodo prolongado se asociaron con un incremento del 17% de demencia comparado con los que consumidores de menos de 14 unidades.¹⁹¹ Por último, beber más de 14 unidades semanales también se ha asociado con la atrofia del lado derecho del hipocampo en resonancias magnéticas.¹⁹²

VIII. *Obesidad*

El sobrepeso es una preocupación de salud pública, dada la evolución del índice de masa corporal (IMC) poblacional, siendo un factor con una amplia variabilidad en el porcentaje de riesgo en los diferentes países de bajo y medios ingresos.¹⁹³ En países latinoamericanos el porcentaje de demencia asociado a este factor supone el 8%, sin embargo en China desciende al 6% y en la India al 3%.¹⁹³ Estos datos son un reflejo de las diferencias nutricionales y de estilo de vida de diferentes continentes o países.

No obstante, evidencias recientes soportan la relación entre el IMC y la demencia, como se observa en una revisión de 19 estudios longitudinales con una muestra de 589.649 pacientes seguidos durante 42 años, con edades entre los 35 y 65 años. En dicho estudio, se informó que la obesidad (IMC \geq 30) supuso un factor de riesgo, pero no el sobrepeso (IMC = 25-30).¹⁹⁴ En esta misma dirección se encuentra otro metaanálisis de 1,3 millones de adultos con edades superiores a los 18 años, en el que una mayor masa corporal medida antes de la fase preclínica de la demencia se asoció con un mayor riesgo de esta (RR = 1,3; 1,1-1,7/ 5 unidades de aumento del IMC).¹⁹⁵

IX. *Tabaquismo*

Los fumadores presentan mayor riesgo de demencia que los no fumadores,³ y mayor riesgo de muerte prematura antes de la edad de desarrollo de demencia, lo que introduce algún sesgo e incertidumbre entre el tabaquismo y el riesgo de demencia.¹⁹⁶ Entre hombres fumadores mayores de 60 años, la cesación tabáquica durante más de 4 años, comparado con los individuos que continuaban fumando, redujo el riesgo de demencia en los 8 años posteriores.¹⁹⁷

Por otro lado, la exposición a humo de forma indirecta en mujeres entre 55 y 64 años se asoció a un mayor deterioro de la memoria, aumentando el riesgo con la duración y la exposición a este factor.¹⁹⁸ El consumo de tabaco parece afectar al estrés oxidativo y la inflamación, mecanismos que se encuentran relacionados con la EA.¹⁹⁹ Por otro lado, ha demostrado aumentar el riesgo de ictus, y con ello, el riesgo de desarrollar demencia de tipo vascular.²⁰⁰

X. *Depresión*

La depresión está estrechamente asociada con la incidencia de demencia, con una variedad de posibles mecanismos, entre los que se incluyen: aumento de los niveles de cortisol,

dificultades vasculares, inflamación, disminución del factor neurotrófico derivado del cerebro, acortamiento de los telómeros, aumento de niveles plasmáticos de amiloide β 42 y presencia de ovillos neurofibrilares.²⁰¹

Esta patología forma también parte del pródromo y de las primeras etapas de la demencia.^{62,202} Por otro lado, algunos autores sugieren que la depresión durante la etapa media de la vida se trata de un factor de riesgo, constituyendo un síntoma prodrómico cuando se diagnostica en la última etapa de la vida.²⁰³

En un metaanálisis de 32 estudios, con una muestra de 62.598 participantes y un seguimiento medio de entre 2 y 17 años, los síntomas depresivos fueron un factor de riesgo de demencia.²⁰⁴ Igualmente, el estudio noruego HUNT sugirió que el estrés psicológico 25 años antes del diagnóstico fue un predictor de demencia.¹⁷⁴ En esta misma dirección, un estudio longitudinal de 4.922 hombres cognitivamente saludables, con edades entre los 71 y 89 años, encontró que la depresión se asoció con una probabilidad 1,5 veces mayor de demencia, reportando esta asociación en las personas que desarrollaron la patología en los 5 años siguientes a la depresión.²⁰⁵

Por otro lado, no existen evidencias sólidas de que el tratamiento farmacológico disminuya completamente este riesgo.⁶² No obstante, un estudio realizado en modelos animales asoció el tratamiento durante cuatro años con inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) con un retraso en la progresión de la EA clínicamente diagnosticada.²⁰⁶

XI. *Aislamiento social*

El contacto social, actualmente es aceptado como un factor protector, ya que potencia la reserva cognitiva o fomenta los comportamientos que pueden enriquecerla, mientras que el aislamiento social puede formar parte del propio pródromo de la patología.⁶² Sin embargo, varios estudios sugieren que el menor contacto social incrementa el riesgo de demencia.²⁰⁷⁻²¹⁰

Una revisión sistemática y metaanálisis con una muestra de 812.047 personas encontró que el riesgo de demencia era más elevado en aquellas personas que eran solteras o viudas comparado con personas casadas.²⁰⁷ De forma inversa se encuentran los hallazgos de otra revisión sistemática de 51 estudios, con una muestra de 102.035 pacientes mayores de 50 años y un seguimiento medio entre 2 y 21 años, en la cual un elevado contacto social se asoció a una mejor función cognitiva.²⁰⁸ En la misma línea, otro metaanálisis encontró que, en estudios con un seguimiento de 10 años, una vida social activa tuvo un leve efecto protector.²¹⁰

Por último, un estudio británico con 28 años de seguimiento y 10.308 personas encontró que el contacto social frecuente a las edades de 60 años se asoció con menor riesgo de demencia durante los 15 años de duración del seguimiento.²⁰⁹ Estos hallazgos sugerirían que un contacto

social de mayor frecuencia durante la etapa media de la vida se asocia con una pequeña disminución del riesgo de demencia.

XII. Polución ambiental

Entre todos los factores de estrés ambiental, la contaminación del aire es el factor de riesgo más importante, la exposición a partículas finas $< 2,5 \mu\text{m}$ (PM_{2,5}) ocupaba el quinto lugar entre los factores de riesgo para la salud a nivel mundial en 2015, provocando 4,2 millones de muertes al año.²¹¹

El rol de las partículas finas como potenciales riesgos de demencia ha sido analizados en dos metaanálisis recientes. El primero de ellos, con más de 12 millones de pacientes con edades superiores a los 50 años, reportó un incremento del riesgo de demencia 3 veces mayor en los pacientes expuestos a PM_{2,5} respecto a los no expuestos, y un incremento del riesgo casi 5 veces mayor para la EA.²¹² En esta misma línea se encuentra otro metaanálisis exhaustivo con 80 estudios, encontrando un incremento en el riesgo de demencia y de EA en los sujetos expuestos a PM_{2,5}.²¹³

Por otro lado, las concentraciones elevadas de dióxido de nitrógeno (NO₂), las PM_{2,5} procedentes de los gases de escape del tráfico y las PM_{2,5} de la combustión de madera han sido independientemente asociadas con una mayor incidencia de demencia.^{214,215} Además, esta hipótesis se ha corroborado en modelos animales, en los que se ha observado que las partículas contaminantes en el aire aceleran los procesos neurodegenerativos a través de la enfermedad cerebrovascular y cardiovascular, la deposición de beta amiloide y el procesamiento de la proteína precursora amiloide (APP).²¹⁶

1.7.3. Variabilidad del riesgo entre diferentes países

Dentro de los 12 factores de riesgo identificados previamente, 9 de ellos han sido valorados de forma individual en diferentes países de bajos y medios ingresos (India, China, Cuba, República Dominicana, Méjico, Perú, Puerto Rico y Venezuela) observándose amplias diferencias en el riesgo asociado de demencia para cada uno de ellos en función de la población (Figura 9).¹⁹³

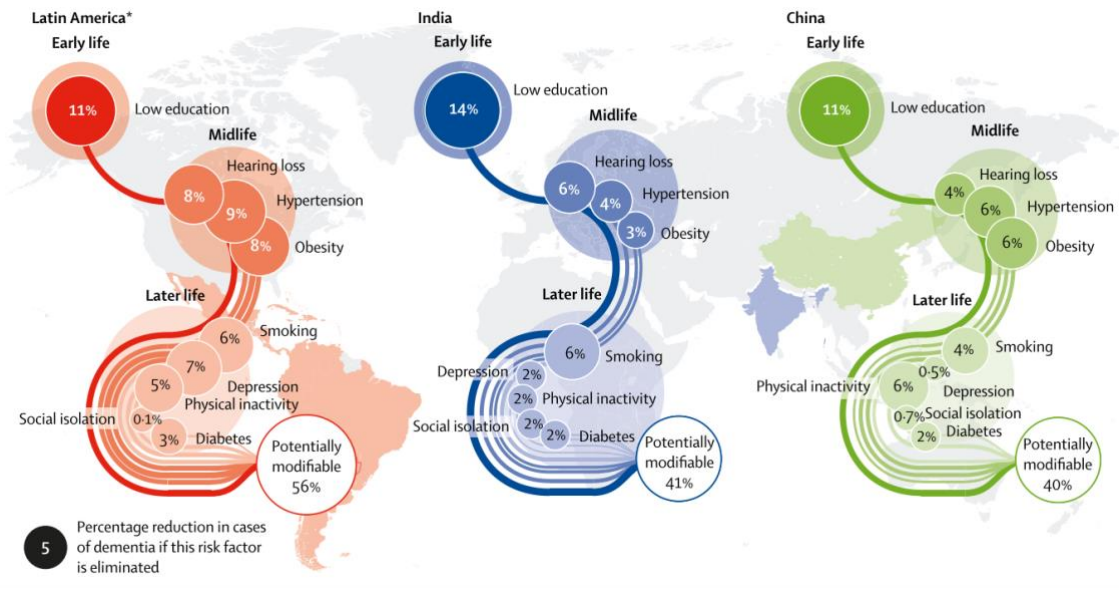


Figura 9. Fracciones atribuibles a la población de los factores de riesgo de demencia potencialmente modificables en los países de bajos y medios ingresos.¹⁹³

Cinco factores de riesgo de demencia fueron más prevalentes en estos países que las estimaciones mundiales del año 2017,³ se trata de: la baja educación (10,8% en China, 13,6% en India y 10,9% en Latinoamérica, frente al 7,5% en el mundo), tabaquismo (14,7%, 6,4% y 5,7% respecto al 5,5% mundial), hipertensión (6,4%, 4,0% y 9,3% respecto al 2% mundial), obesidad (5,6%, 2,9% y 7,9% frente al 0,8% mundial) y diabetes (1,6%, 1,7% y 3,2, frente al 1,2% mundial).¹⁹³ Estos datos son estimaciones realizadas con diferentes muestras, pero evidencian el amplio potencial preventivo de las demencias, su influencia en cada continente o país, y pueden servir como punto de partida para las estrategias de prevención de dicha patología en diferentes poblaciones.

1.7.4. Genética

La demencia, como trastorno multifactorial presenta una amplia variedad de factores de riesgo además de los anteriormente mencionados. Entre ellos, se encuentran trastornos genéticos, como los asociados con los polimorfismos *APOEε4*, *ABCA7*, *CR1*, *PICALM*, *CLU*, *TREM2*, *TOMM40*, *APP*, *PSEN1*, *PSEN2*, *CD33*, *BIN1*, etc.^{108,217} Dentro de estos, el que mayor influencia presenta en la EA de origen tardío es el gen *APOE*, este gen localizado en el cromosoma 19 codifica para 3 alelos distintos: $\epsilon 2$, $\epsilon 3$ y $\epsilon 4$.^{218,219} Este último, se asocia con un incremento del riesgo 3 veces superior en los portadores de un alelo (heterocigotos) y 12 veces superior para los portadores de dos (homocigotos).^{218,219}

Actualmente, se estima que los genes juegan un papel importante en la EA, con una heredabilidad estimada del 58-79% en el Alzheimer de origen tardío (> 65 años) y un 90% en el de origen temprano (<65 años).²²⁰ Sin embargo, solo un pequeño porcentaje de casos de EA (1% o menos) presenta un patrón claro de herencia mendeliana, siendo en los genes *APP*, *PSEN1* y *PSEN2* en los que se han observado la herencia autosómica dominante.^{221,222} Estos genes se estima que causan entre el 5 y el 15% de los casos de EA de origen temprano.^{221,223,224}

A pesar de que estos factores no son modificables, pueden ayudar a identificar individuos con mayor riesgo, en los que la corrección de los factores modificables cobrará aún mayor importancia.

1.7.5. Otros factores de riesgo modificables

Algunos factores de carácter vascular y metabólico, como la aterosclerosis y los niveles elevados de colesterol durante la etapa media de la vida también se han relacionado con el incremento de demencia.^{108,225} Además, también se han encontrado asociaciones con factores relacionados con la nutrición, como la hiperhomocisteinemia, el consumo de grasas saturadas, o las deficiencias de piridoxina (vitamina B6), cianocobalamina (B12) o ácido fólico (B9).¹⁰⁸

Por otro lado, la exposición a contaminantes, como metales pesados o campos electromagnéticos también se ha vinculado con el deterioro cognitivo.¹⁰⁸ Por último, también se han relacionado algunos patógenos con la demencia, como: el virus herpes simplex tipo 1,⁵³ *Chlamydia pneumoniae*²²⁶ o *Porphyromonas gingivalis*²²⁷.

1.7.6. Polifarmacia y fármacos con influencia en el deterioro cognitivo

La esperanza de vida es una de las medidas más importantes para evaluar la salud de una población, y los datos indican una tendencia positiva en los años recientes. España es el cuarto país del mundo con la mayor esperanza de vida, después de Japón, Suiza y la República Checa.²²⁸ Este incremento en la esperanza de vida ha conllevado directamente al incremento de

enfermedades crónicas relacionadas con la edad y con el uso concomitante de medicaciones para su tratamiento. Esta situación, a su vez se ha visto reflejada en una mayor polifarmacia en los años recientes, considerando el término polifarmacia como el consumo de 5 o más medicamentos.²²⁹

La polifarmacia se ha asociado con el incremento de interacciones farmacológicas,²³⁰ reacciones adversas a los medicamentos,²³⁰ disminución de la adherencia al tratamiento,²³¹ aumento de la fragilidad,²³² incremento del riesgo de fracturas,²³³ caídas y hospitalizaciones.²³⁴

En este contexto, diferentes fármacos por su mecanismo de acción o por su relación con algunas patologías se han asociado con un incremento del riesgo de deterioro cognitivo o con un efecto protector. Dentro de estos fármacos, los que se han asociado con un menor riesgo en estudios observacionales son: los antihipertensivos, las estatinas, los fármacos para el tratamiento hormonal sustitutivo y los antiinflamatorios no esteroideos (AINEs).¹⁰⁸ Por el contrario, los fármacos anticolinérgicos se han posicionado como un factor de riesgo añadido, como se expondrá posteriormente.

I. Antihipertensivos

Dos metaanálisis recientes han examinado el tratamiento con estos fármacos durante estudios de cohorte. El primero de ellos, con una muestra de 31.090 individuos y con un seguimiento medio entre 7 y 22 años, llegó a la conclusión que estos fármacos se asociaban con una leve reducción del riesgo de demencia general y de EA.²³⁵ El segundo de ellos, examinó la relación de los diferentes grupos farmacológicos para tratar la tensión arterial, encontrando beneficios en los antagonistas del calcio y los antagonistas del receptor de angiotensina II (ARA-2) respecto al resto de fármacos.²³⁶

II. Estatinas

En el año 2016 una revisión Cochrane no encontró evidencias sólidas de que el tratamiento con estos fármacos durante la última etapa de la vida de personas en riesgo de enfermedad vascular produjera una reducción del riesgo de deterioro cognitivo o demencia.²³⁷ Sin embargo, un metaanálisis posterior de 25 estudios asoció el uso de estos fármacos con un reducido riesgo de demencia por todas las causas.²³⁸ No obstante, la relación entre estos fármacos y la demencia sigue actualmente investigándose, ya que biológicamente es plausible que la reducción de los niveles séricos de colesterol LDL conduzca a un menor riesgo de demencia, como así se ha observado en estudios retrospectivos de cohortes.²²⁵

III. *Tratamiento hormonal sustitutivo*

Las mujeres postmenopáusicas tienen un mayor riesgo de desarrollar demencia que los hombres de su misma edad, pero los estudios sobre los efectos de la terapia estrogénica sobre la EA han sido inconsistentes.¹⁰⁸ Basándose en esta hipótesis, se realizó un ensayo clínico aleatorizado en 4.532 mujeres mayores de 65 años sin diagnóstico de demencia.²³⁹ En dicho estudio, se observó que la terapia de estrógenos y progestina aumentó el riesgo probable de demencia en estas pacientes, por lo que la terapia no ayudó a prevenir el DC en estas mujeres, apoyando la conclusión de que el tratamiento hormonal sustitutivo puede presentar más riesgos que beneficios respecto a la demencia.²³⁹

IV. *Antiinflamatorios no esteroideos*

La neuroinflamación está reconocida como un componente fundamental en la patología de EA, contribuyendo a la progresión de la enfermedad y la neurodegeneración.²⁴⁰ Varios estudios epidemiológicos han sugerido que los antiinflamatorios no esteroideos (AINES) podrían tener un papel protector frente a la demencia.²⁴¹ Sin embargo, los resultados no han podido demostrar la eficacia de los AINES para la prevención de la demencia, debido principalmente a sus reacciones adversas.²⁴¹

Un estudio de cohortes realizado recientemente en nuestro país, con una muestra de 5.072 pacientes mayores de 65 años, demostró una disminución significativa del riesgo de mortalidad por EA en los pacientes tratados con aspirina, mientras que el resto de AINES mostraron una tendencia estadística hacia la significación.²⁴² Por otro lado, un estudio retrospectivo con pacientes mayores de 50 años con artritis reumatoide (486 con demencia y 641 controles) asoció el uso de metotrexato con un menor riesgo de demencia.²⁴³

En este sentido, el ensayo clínico ADAPT con una muestra de 2.529 voluntarios con historia familiar de EA, trató de determinar si los AINES (tradicionales y selectivos COX-2) podrían ser utilizados para la prevención primaria de la demencia.²⁴⁴ Sin embargo, el ensayo fue interrumpido al cabo de dos años, debido a los acontecimientos adversos cardiovasculares y cerebrovasculares en los pacientes tratados con estos fármacos, siendo este aumento estadísticamente significativo en los pacientes que tomaban naproxeno. Los resultados obtenidos sugirieron que el uso de AINES se asociaba a una menor incidencia de EA en voluntarios sanos, sin embargo, los AINES parecían tener un efecto adverso en aquellos con un diagnóstico existente de EA.

Estos datos sugieren que los AINES podrían tener un efecto diferente en las distintas etapas de la enfermedad y podrían ser inicialmente protectores, pero perjudiciales en etapas posteriores.²⁴¹ Esta hipótesis se muestra en concordancia con otros autores, los cuales sugieren

que estos fármacos pueden tener una ventana de oportunidad en las primeras fases de la patología.²⁴⁵

V. Anticolinérgicos

Los fármacos anticolinérgicos son aquellos que bloquean el neurotransmisor acetilcolina en su unión a los receptores muscarínicos (Figura 10).²⁴⁶ El efecto acumulativo del consumo de estos fármacos se conoce como carga anticolinérgica.²⁴⁷ De hecho, los efectos de estos fármacos se dividen en periféricos (boca seca, visión borrosa, estreñimiento, taquicardia y retención urinaria) y centrales (confusión en la escritura, mareo y alteraciones cognitivas).²⁴⁶ Además, las personas de edad avanzada son más susceptibles a los efectos anticolinérgicos sobre el sistema nervioso central, debido a una mayor permeabilidad de la barrera hematoencefálica.²⁴⁸ Los datos en cuanto a su prevalencia de uso son muy variables, con valores desde 12,5%²⁴⁹ a 49,5%²⁵⁰ dependiendo de la población y escala utilizada.

Dentro de los receptores colinérgicos muscarínicos hay diferentes subtipos, desde M1 a M5. Los receptores M1 son los más comunes en el sistema nervioso central, ejerciendo importantes roles en las funciones ejecutivas y la memoria episódica en el hipocampo y cortex prefrontal.²⁵¹ En este sentido, el antagonismo de los receptores M2 (procesamiento de la memoria) y M4 (regulación de los niveles de acetilcolina) pueden conducir a desórdenes cognitivos y muerte celular.²⁵² Estos datos explicarían la relación entre los fármacos anticolinérgicos y el DC. De hecho, numerosos estudios han encontrado dicha asociación²⁵³⁻²⁵⁶ y varios estudios longitudinales consideran el tratamiento con estos fármacos como un factor de riesgo de demencia.²⁵⁷⁻²⁶⁰ Además, el uso de este grupo ha sido relacionado con una mayor mortalidad^{261,262} y un incremento del riesgo de hospitalizaciones.²⁶³

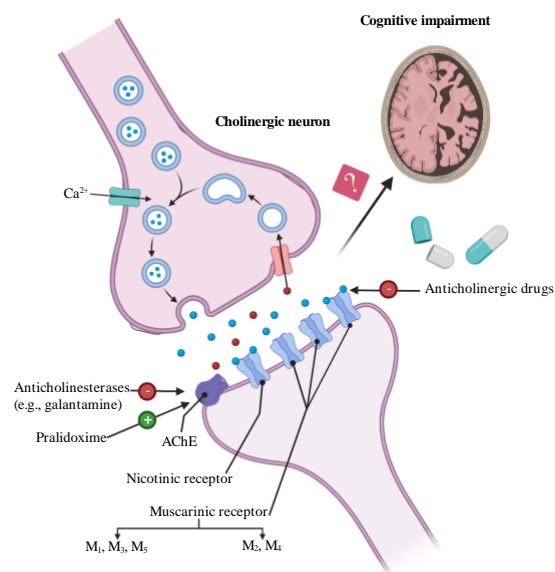


Figura 10. Efecto de los fármacos anticolinérgicos sobre los receptores muscarínicos en la sinapsis neuronal.

Sin embargo, la existencia de una gran cantidad de escalas para medir la carga anticolinérgica hace que las conclusiones puedan ser variables. Además, muchas de ellas tienen más de una década de antigüedad y continúan siendo evaluadas con los mayores índices de calidad, como la “Anticholinergic Drug Scale” (ADS) o a la “Anticholinergic Cognitive Burden” (ACB).²⁶⁴ La antigüedad de estas escalas, unido a una constante aprobación de nuevos fármacos por las agencias reguladoras hace necesaria su continua actualización.

HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

2. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

La queja subjetiva de memoria constituye un indicador de riesgo de demencia, manifestándose como uno de los primeros síntomas clínicos de los pacientes con enfermedad de Alzheimer. En este sentido, la realización de un cribado de deterioro cognitivo en Farmacia Comunitaria, utilizando esta variable como criterio de inclusión puede aumentar la eficacia de dicho cribado. Además, la creación de equipos interprofesionales que incluyan farmacéuticos comunitarios, médicos de atención primaria y neurólogos podría aumentar la detección temprana del deterioro cognitivo. Por tanto, la hipótesis general es que una estrecha colaboración podría incrementar el número de pacientes con deterioro cognitivo remitidos al hospital, con la finalidad de obtener un diagnóstico clínico y un seguimiento de su salud mental.

En este contexto, valorar el conocimiento que tienen los farmacéuticos comunitarios respecto a los factores asociados a la demencia presenta una importancia significativa. En primer lugar, debido a la repercusión sanitaria directa que ejercerá este conocimiento sobre los pacientes, y, en segundo lugar, debido a la responsabilidad de cribado que recaerá sobre los farmacéuticos comunitarios en proyectos presentes y futuros.

Por otro lado, el conocimiento de los factores asociados al deterioro cognitivo en una población con queja subjetiva de memoria permitirá establecer estrategias preventivas futuras. Dentro de estas variables, en el marco de la Farmacia Comunitaria, destacan las medicaciones que ejercen un impacto en la cognición, como es el caso de los fármacos con efecto anticolinérgico. Por lo que la valoración de las escalas anticolinérgicas utilizadas y su relación con el deterioro cognitivo adquirirá una elevada importancia en este trabajo de investigación.

Nuestra hipótesis de trabajo en este último aspecto se basa en que las escalas anticolinérgicas más usadas pueden no ser una buena herramienta para evaluar su relación con el deterioro cognitivo, debido a que no incluyen un gran número de fármacos con efecto anticolinérgico aprobados durante los últimos años.

El **objetivo principal** de este trabajo de investigación fue la **realización de un cribado para la detección precoz de deterioro cognitivo en Farmacia Comunitaria, utilizando la queja subjetiva de memoria como criterio de inclusión.**

Los **objetivos específicos** planteados en este trabajo fueron:

- 1) **Evaluar si la creación de equipos colaborativos interprofesionales, que incluyan farmacéuticos comunitarios, médicos de atención primaria y neurólogos mejora la detección temprana del deterioro cognitivo.**

Pharmacist-Physician Interprofessional Collaboration to Promote Early Detection of Cognitive Impairment: Increasing Diagnosis Rate

- 2) **Realizar una revisión bibliográfica de los factores asociados al deterioro cognitivo y la demencia, para evaluar su conocimiento entre los farmacéuticos comunitarios.**

Pharmacists' Knowledge of Factors Associated with Dementia: The A-to-Z Dementia Knowledge List

- 3) **Detectar asociaciones entre los factores de vida modificables y el deterioro cognitivo en una población con queja subjetiva de memoria.**

Lifestyle Variables Such as Daily Internet Use, as Promising Protective Factors against Cognitive Impairment in Patients with Subjective Memory Complaints. Preliminary Results

- 4) **Desarrollar una escala anticolinérgica actualizada mediante revisión sistemática, compararla con la escala más utilizada en la actualidad y evaluar su asociación con el deterioro cognitivo en nuestra población.**

CRIDECO Anticholinergic Load Scale: An Updated Anticholinergic Burden Scale. Comparison with the ACB Scale in Spanish Individuals with Subjective Memory Complaints

MÉTODOS Y RESULTADOS

3. MÉTODOS Y RESULTADOS

ARTÍCULO 1. Pharmacist-Physician Interprofessional Collaboration to Promote Early Detection of Cognitive Impairment: Increasing Diagnosis Rate

Hernán Ramos, Juan Pardo, Rafael Sánchez, Esteve Puchades, Jordi Pérez-Tur, Andrés Navarro y Lucrecia Moreno.

Frontiers in Pharmacology, 2021. ISSN: 1663-9812

Volumen: 12

Artículo: 579489

DOI: 10.3389/fphar.2021.579489

Resumen

El aumento de la presión sobre la atención primaria resalta la importancia de que otros profesionales sanitarios, como los farmacéuticos comunitarios, colaboren con los médicos de familia en las actividades relacionadas con las enfermedades crónicas. Por ello, el objetivo del presente proyecto fue desarrollar un protocolo de actuación que permita una estrecha colaboración entre el farmacéutico y el médico, con objeto de llevar a cabo una actuación coordinada para la detección precoz del DC.

Se realizó un estudio comparativo para promover la detección precoz del DC en 19 Farmacias Comunitarias divididas en dos grupos: un grupo con colaboración interprofesional (IPC) y otro grupo sin colaboración interprofesional (NonIPC). Dicha colaboración fue definida como un procedimiento interactivo en el que participaban todos los farmacéuticos, los médicos de cabecera y los neurólogos. Se reclutaron 281 sujetos con QSM, los cuales fueron sometidos a tres cuestionarios neuropsicológicos: Memory Impairment Screen, Short Portable Mental State Questionnaire y Semantic Verbal Fluency. Los sujetos que obtuvieron resultados positivos en alguna prueba fueron remitidos a atención primaria, y cuando fue apropiado, posteriormente a neurología. Finalmente, se evaluaron las diferencias en el diagnóstico y seguimiento clínico en ambos grupos al cabo de seis meses.

Los resultados obtenidos reflejaron que en el grupo de estudio sin colaboración interprofesional 38 sujetos presentaron puntuaciones compatibles con DC, los cuales fueron remitidos a atención primaria (27,54%). Diez fueron remitidos a un servicio de neurología (7,25%) y cuatro de ellos (2,90%) obtuvieron un diagnóstico clínico confirmado de DC. Por el contrario, en el grupo con colaboración interprofesional, 46 sujetos (32,17%) mostraron resultados compatibles con DC y fueron derivados atención primaria. De ellos, 21 (14,68%) fueron derivados posteriormente a un servicio de neurología, mientras que los 25 restantes fueron seguidos por

atención primaria. Diecinueve individuos de los remitidos a neurología obtuvieron un diagnóstico clínico confirmado de DC (13,29%). Los porcentajes de sujetos del grupo sin colaboración interprofesional remitidos a neurología y diagnosticados con DC fueron significativamente menores que en el grupo con colaboración (valor $p = 0.0233$; valor $p = 0.0007$, respectivamente).

En conclusión, la creación de equipos interprofesionales en los que participen farmacéuticos comunitarios, médicos de familia y neurólogos permite aumentar la detección de pacientes con DC o demencia no diagnosticada, facilitando su seguimiento clínico. Estos datos, abren la posibilidad de realizar un diagnóstico en fases tempranas de la demencia, lo que puede tener implicaciones positivas para mejorar el pronóstico y retrasar la evolución de la enfermedad.

Contribución del doctorando en este trabajo

Hernán Ramos García contribuyó a la realización del cribado a los pacientes, la recogida de las variables y la elaboración de la base de datos, así como la coordinación entre las diferentes Farmacias Comunitarias. Ayudó en el análisis estadístico, la realización de las figuras y colaboró en la escritura del manuscrito.



Pharmacist-Physician Interprofessional Collaboration to Promote Early Detection of Cognitive Impairment: Increasing Diagnosis Rate

Hernán Ramos^{1,2}, Juan Pardo^{2,3}, Rafael Sánchez^{2,4}, Esteve Puchades⁵, Jordi Pérez-Tur^{2,6}, Andrés Navarro¹ and Lucrecia Moreno^{2,7*}

¹Community Pharmacist, Official College of Pharmacists of Valencia, Valencia, Spain, ²Cátedra DeCo MICOF-CEU UCH, Valencia, Spain, ³Embedded Systems and Artificial Intelligence Group, Universidad CEU Cardenal Herrera, Valencia, Spain, ⁴Department of Neurology, Arnau de Vilanova Hospital, Valencia, Spain, ⁵Moncada Health Center, Valencia, Spain, ⁶Unitat de Genètica Molecular, Instituto de Biomedicina de Valencia, CSIC. Centro de Investigación Biomédica en Red en Enfermedades Neurodegenerativas (CIBERNED), Unidad Mixta de Neurología y Genética, Instituto de Investigación Sanitaria La Fe, Valencia, Spain, ⁷Department of Pharmacy, Universidad CEU Cardenal Herrera, Valencia, Spain

OPEN ACCESS

Edited by:

Lon J. Van Winkle,
Rocky Vista University, United States

Reviewed by:

Joao Massud,
São Paulo, Brazil
Marta J. Brooks,
Regis University, United States

Reviewed by:

Bianca Calderon,
Regis University, United States, in
collaboration with reviewer MB

*Correspondence:

Lucrecia Moreno Royo
lmoreno@uchceu.es

Specialty section:

This article was submitted to
Pharmaceutical Medicine and
Outcomes Research,
a section of the journal
Frontiers in Pharmacology

Received: 02 July 2020

Accepted: 09 April 2021

Published: 27 April 2021

Citation:

Ramos H, Pardo J, Sánchez R,
Puchades E, Pérez-Tur J, Navarro A
and Moreno L (2021) Pharmacist-
Physician Interprofessional
Collaboration to Promote Early
Detection of Cognitive Impairment:
Increasing Diagnosis Rate.
Front. Pharmacol. 12:579489.
doi: 10.3389/fphar.2021.579489

The increased pressure on primary care makes it important for other health care providers, such as community pharmacists, to collaborate with general practitioners in activities related to chronic disease care. Therefore, the objective of the present project was to develop a protocol of action that allows close pharmacist-physician collaboration to carry out a coordinated action for very early detection of cognitive impairment (CI).

Methods: A comparative study to promote early detection of CI was conducted in 19 community pharmacies divided into two groups: one group with interprofessional collaboration (IPC) and one group without interprofessional collaboration (NonIPC). IPC was defined as an interactive procedure involving all pharmacists, general practitioners and neurologists. A total of 281 subjects with subjective memory complaints were recruited. Three tests were used in the community pharmacies to detect possible CI: Memory Impairment Screening, Short Portable Mental State Questionnaire, and Semantic Verbal Fluency. Individuals with at least one positive cognitive test compatible with CI, were referred to primary care, and when appropriate, to the neurology service. Finally, we evaluated the differences in clinical and diagnostic follow-up in both groups after six months.

Results: The NonIPC study group included 38 subjects compatible with CI referred to primary care (27.54%). Ten were further referred to a neurology department (7.25%) and four of them (2.90%) obtained a confirmed clinical diagnosis of CI. In contrast, in the IPC group, 46 subjects (32.17%) showed results compatible with CI and were referred to primary care. Of these, 21 (14.68%) were subsequently referred to a neurology service, while the remaining 25 were followed up by primary care. Nineteen individuals out of those referred to a neurology service obtained a confirmed clinical diagnosis of CI (13.29%). The percentage of subjects in the NonIPC group referred to neurology and the percentage of

subjects diagnosed with CI, was significantly lower in comparison to the IPC group (p -value = 0.0233; p -value = 0.0007, respectively).

Conclusions: The creation of IPC teams involving community pharmacists, general practitioners, and neurologists allow for increased detection of patients with CI or undiagnosed dementia and facilitates their clinical follow-up. This opens the possibility of diagnosis in patients in the very early stages of dementia, which can have positive implications to improve the prognosis and delay the evolution of the disease.

Keywords: dementia screening, interprofessional practice, pharmacist-physician, early detection, subjective memory complaints, primary health care

INTRODUCTION

The world's population is aging fast. The improvements in health care during the last century have contributed to people having longer and healthier lives. However, this extension of life expectancy has also produced an increase in the number of people with age-related diseases, such as dementia, that has resulted in a high demand and pressure on primary care services (World Health Organization [WHO], 2016). This pressure requires the implementation of new strategies to take advantage of all available stakeholders in the healthcare process. For instance, healthcare providers such as community pharmacists can complete many activities associated with care for chronic conditions in the community, relieving the pressure on primary care.

The term "primary care" refers to caring for people rather than simply treating specific diseases or conditions. Primary healthcare can be seen to comprise of three main areas: empowering people and communities, fostering multi-sectoral policy and action, and primary care and essential public health functions as the core of integrated health services (WHO, 2020).

Although Alzheimer's dementia is clinically diagnosed among adults aged 65 years or more, the pathology begins to develop with brain changes beginning twenty years or earlier before symptoms appear. Researchers have begun to recognize the importance of older adults reporting their own experiences of memory and thinking problems, without (or before) a formal examination by a physician. This personal experience is called subjective cognitive decline and it may indicate an early stage of Alzheimer's disease (AD) (Alzheimer's Association, 2019).

With an early detection of cognitive impairment (CI), we could improve the patient's prognosis, ensure the monitoring of their mental health, and slow the evolution of their disease (Morley et al., 2016). In addition, it is well established now that interdisciplinary approaches to health problems result in greater improvement of an individual's health condition as compared to traditional approaches (Hwang et al., 2017; Saint-Pierre et al., 2018). Therefore, it is pertinent to develop an interdisciplinary preventive action plan to detect these first signs of cognitive change early.

The concept of interprofessional teams has been defined by the WHO in the context of education. However, it is also applicable to clinical practice, and refers to two or more professionals

learning or practising together to improve health outcomes (WHO, 2010).

To create an effective action plan in this regard, it is essential to improve interprofessional collaboration (IPC) among primary healthcare stakeholders and study the factors that will ensure the success of such a collaboration (Zwarenstein et al., 2009). An interprofessional practice-based intervention involves the deployment of a tool to foster and improve IPC; examples include communication tools, interprofessional meetings, and checklists (Reeves et al., 2017).

Communication (regular telephone contact and face-to-face communication) is the most cited collaboration factor. Hence, direct, honest, proactive, and regular communication with feedback and information exchange is needed. Trust and respect are other important factors that favor collaboration. This requires an understanding of the role of each profession, mutual recognition, assessment of the other professionals, involvement in the working relationship, and desire to collaborate (Bollen et al., 2019).

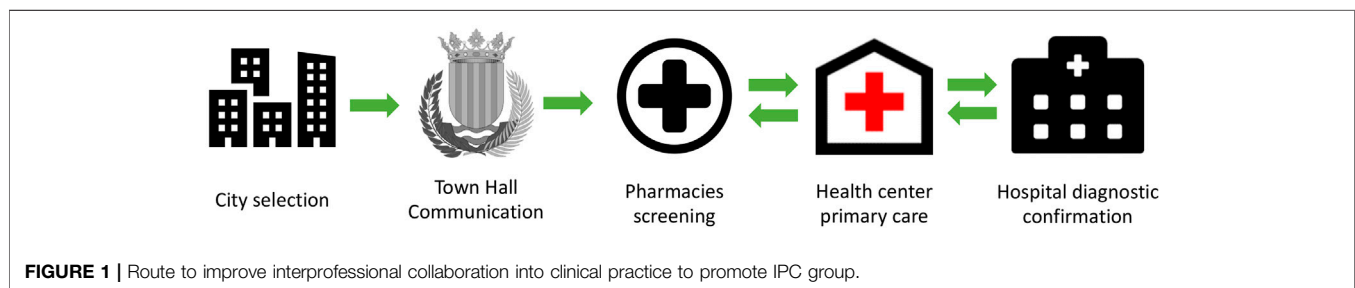
The closeness of the pharmacist with his/her neighbors allows one to consider the community pharmacy as a prime instrument to screen the population and identify those who are at early stages of cognitive alteration. We have already shown in an earlier study that this can be achieved by the use of simple neuropsychological tests and lifestyle questionnaires coupled with genetic information (Climent et al., 2018).

In this pilot study, we analyzed, whether the creation of interdisciplinary collaborative teams involving community pharmacists, primary care physicians and neurologists improves the early detection of CI. Our hypothesis is that such a close collaboration would increase both the number of people with CI remitted to a hospital for a diagnosis and the number of subjects diagnosed.

In this paper, we describe the initial results of our project, *Screening for Cognitive Decline* (CRIDECO for its Spanish name). The main objective of CRIDECO is to develop tools that help in the early diagnosis of CI by fostering a close collaboration of the different actors that participate in the public health system, to enable co-ordinated action against CI, thereby giving a better, and earlier response to patients. To the best of our knowledge, this is the first interdisciplinary CI screening in the Valencia Region and we have planned to apply this procedure to the rest of the country.

TABLE 1 | Five steps of the IPC group protocol.

| Step | Target | Action implemented |
|--|---------------------------------------|---|
| First: Approaching | Small town | Selection of a small town to be offered the declaration of a neuroprotected city |
| Second: Engaging | Local government entities and society | Project information to the mayor and dissemination of the project through posters, news in local press, etc. |
| Third: Training | Community pharmacies | Individual informative visits to join the project Training to detect subjective cognitive impairments Communicate to the physicians |
| Fourth: Engaging primary healthcare center units | Primary care | Informative clinical session to all the physicians and pharmacists Refer patients to join the study to the pharmacy Communicate to the pharmacists Diagnosis of patients Refer patients to specialist |
| Fifth: Engaging neurologists | Hospital | Individual informative visit to join the project Diagnosis of patients' referrals Communicate to investigation team |



METHODS

University Facilitated Interprofessional Interdisciplinary Communication Network: Pharmacist, Primary Care Physician, and Specialist

The multidisciplinary CRIDECO Team of the CEU Cardenal Herrera University has been created to develop a protocol to screen individuals presenting at the community pharmacy with subjective memory complaints, and to subsequently set up a procedure to direct the individuals testing positive, in at least one of the tests, to their general practitioners first and to a neurologist in a hospital for precise diagnosis after that (Climent et al., 2018).

Moreover, the IPC team is provided with educational resources (congress, conferences and meetings) for each of the different phases of the intervention, and project coordinator monthly visits are conducted to get feedback on the team's performance.

Additionally, it needs to be taken care that communication between the different stakeholders is maintained by periodic and diverse communication channels among the director of the health centers, participating pharmacists and chief of neurology department of the hospitals assigned.

On the other hand, a NonIPC group has been created using the same methodology as the IPC group but without carrying out steps 2, 4, and 5 (Table 1), in order to compare results in both groups and assess the importance of creating

Pharmacist-Physician interprofessional collaborations to promote early detection of CI (Figure 1).

Pharmacy and Subject Recruitment

The study was carried out in 19 community pharmacies located in the Valencian region (Spain), over a period of one year (from September 2018 to September 2019). Community pharmacies were divided into two groups, those with an interdisciplinary communication network (IPC; n = 143; 10 pharmacies) and those without it (NonIPC; n = 138; 9 pharmacies). All pharmacies pertained to the Spanish Society of Family and Community Pharmacy and all of them received the same training (1 and 3 steps). However, the geographic distribution in both groups was different which is related to/impacts the reaching of the publicity and dissemination activities. Five subjects were excluded from the study due to their refusal to sign the consent form.

All the community pharmacists (IPC and NonIPC) were first trained by the medical team and the CRIDECO research group prior to performing an active screening to detect cognitive alterations. In both groups during routine dispensing, the pharmacist identified, by express reference of the client or by indirect questions of the pharmacist, signs of subjective memory complaints, appearance of depressive feelings, increased drowsiness, alterations in the recognition of objects, alterations in speech, difficulty in performing certain complex activities such as using public transportation, managing money, and/or following medical treatment. Subjects who presented these signs were invited to join the project.

TABLE 2 | Differences in the protocol between NonIPC group and IPC group.

| Main differences | NonIPC | IPC |
|---|--------|-----|
| The study was publicized in their geographic area | No | Yes |
| Physicians were aware of the project and had defined roles | No | Yes |
| Only the pharmacists are informed about the existence of the project | Yes | No |
| Physicians communicated with pharmacists by letter or face-to-face at informative clinical sessions | No | Yes |
| Clinical sessions to share information between pharmacists, primary care physicians and neurologists | No | Yes |
| Patients were recruited both by community pharmacy and primary care | No | Yes |
| Subjects were recruited exclusively in the community pharmacy | Yes | No |
| Physicians wrote code ("CRIDECO") on the report to neurology that facilitated patient follow-up between departments | No | Yes |

Individuals meeting the inclusion criteria were informed of the study; signed informed consent was mandatory to participate. The criteria for inclusion were: age of 50 years and above, a subjective complaint of memory, and willingness to participate in the study.

The exclusion criteria were: being under 50 years old, having no subjective complaints, diagnoses of AD or dementia, and severe sensory deficits (blindness, deafness) or physical inability that could have interfered with the ability to complete the tests.

A group of community pharmacies working without the intervention of an IPC team acted as the comparative group (referred to as NonIPC). In both groups, after the screening at the community pharmacy, a report was given to the patient. This report included a brief description of the project and the score obtained in the tests and was handled to the subject instructing them to give it to their primary care physician. The main differences in the IPC group vs. the NonIPC group were (**Table 2**):

- In the IPC group, the study was publicized in their geographic area. While in the NonIPC group there was no publicity of the study in their location. As both groups were located in different towns, the publicity only reached individuals living in the same area of the community pharmacy in the IPC group.
- In the IPC group, pharmacists and physicians were aware of the project and had defined roles (through joint training and informative clinical sessions). On the other hand, in the NonIPC group only the pharmacists are informed about the existence of the project.
- In the IPC group physicians communicated with pharmacists by letter or face-to-face at informative clinical sessions. However, in the NonIPC group there is no communication between physicians and pharmacists.
- In the IPC group subjects were recruited both by community pharmacy and primary care. That is, in this group physicians referred subjects with subjective complaints to pharmacies in addition of simply receiving individuals with positive results in tests (bidirectionality). On the contrary, in the NonIPC group, subjects were recruited exclusively in the community pharmacy.
- Uniquely in the IPC group physicians wrote code ("CRIDECO") on the report to neurology that facilitated patient follow-up between departments (neurology-primary care).

Figure 2 shows the clinical guidelines applied in primary care. Finalizing a definitive diagnosis through specific tests was reserved for specialized care.

Data Collection and Statistical Treatment

A machine learning technique protocol was used in the community pharmacy to rapidly select candidates for further screening *via* a question-based CI test (Muñoz Almaraz et al., 2020). The idea was to maximize the selection process by attending to those factors that imply a high probability of positive result in the screening tests. For this reason, the subjective memory complaint was used as a criterion for inclusion in the study. On the other hand, the inclusion age (≥ 50 years) was decided with the aim of detecting patients in the early stages of CI, since most studies of this type are carried out in subjects over 65 years old (Climent et al., 2018).

Then, a questionnaire that included additional study variables such as drug consumption or dietary habits, was completed by the participants in order to collect the largest number of possible factors related to CI for each participant.

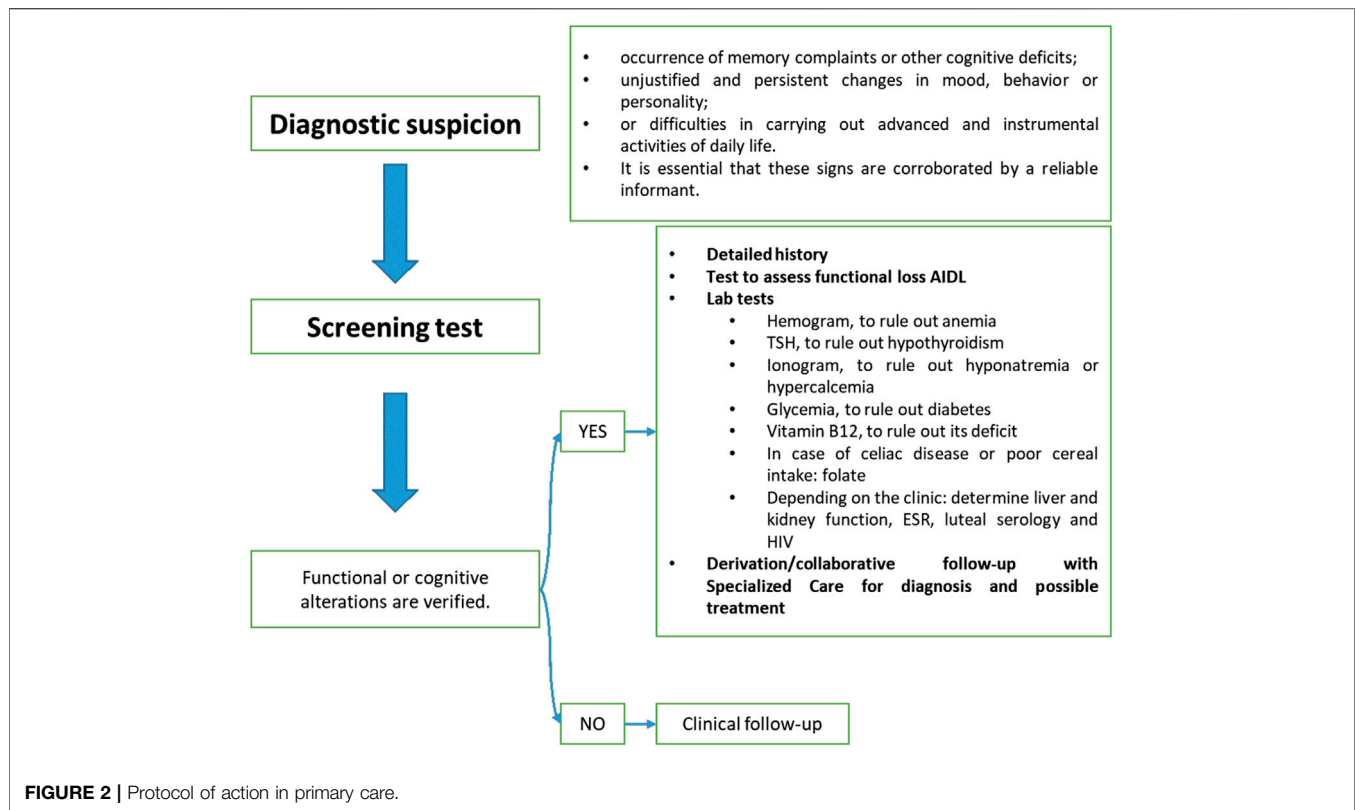
Next, the participants were assessed using three validated screening tests: Memory Impairment Screening (MIS) (Böhm et al., 2005), Short Portable Mental State Questionnaire (SPMSQ) (Martínez-De la Iglesia et al., 2001), and Semantic Verbal Fluency (SVF) (López et al., 2013).

Memory Impairment Screening

This test assesses verbal learning through reading and subsequent free and facilitated recall of four words, scoring on a 0–8 range. There are several validation studies that have shown acceptable results for cognitive impairment. The MIS uses controlled learning to ensure attention, induce specific semantic processing, and optimize encoding specificity to improve detection of dementia. The MIS also presents a good correlation with the hippocampal and entorhinal volumetric measurements (Buschke et al., 1999; Böhm et al., 2005). It has a sensitivity for dementia of 74% and a specificity of 96%, respectively (Böhm et al., 2005).

Short Portable Mental State Questionnaire (Spanish Version)

SPMSQ score is derived from the number of errors based on a 10-item list by coding errors as "1" and correct answers as "0". Items include tasks on orientation ("What is the date today?"), memory ("What was your mother's maiden name?") and attention



(“Subtract 3 from 20 and keep subtracting 3 from each new number, all the way down”). Thus, individual cognitive scores ranged from 0 to 10 errors, with lower values indicating better cognitive performance. Already used in previous studies because it is valid for the illiterate population, in addition to its simplicity and wide use in primary care (Schönstein et al., 2019). The sensitivity for detecting CI for this test in Spain was 85.7% and the specificity 79.3% (Martínez de la Iglesia et al., 2001).

Semantic Verbal Fluency

Subjects are asked to produce words belonging to a semantic category (e.g., animals) with a limited time (1 min). SFV is widely used in neuropsychological evaluation because is an instrument which is easy and fast to apply. It is very sensitive (74%) and specific (80%), allowing to differentiate with enough precision between subjects with and without dementia at the recommended cut-off score (10 words) (Price et al., 2012; López et al., 2013).

The tests used were chosen after consultation with the Valencian Society of Neurology. The idea behind using these three tests was to detect the maximum possible number of true positives and thus, increase the accuracy of the overall process. Consequently, subjects with a score compatible with the presence of CI in any of the three tests were referred to primary care for medical diagnosis.

We compared for significant differences in efficient detection of participants with a high probability of CI between IPC and NonIPC groups. This was followed by a post-hoc analysis using G*Power statistical software to compute the achieved statistical

power of the study, given a significance level of 0.05; the statistical value came out to be 0.96.

After the completion of the follow-up of the subjects, all the information was stored in a database designed specifically for this study. Subsequently, the data was checked by reviewing the subjects’ medical records during the overall process and a posterior data cleansing process was conducted in order to check the completeness and correctness of the dataset. In case there were missing data, not achievable, in order to maximize the value of the sample advanced imputation techniques as MICE (van Buuren et al., 2011) were employed. The statistical analysis was carried out using advanced statistical treatment program R.

Ethical Approval

The study was reviewed and approved by the Research Ethics Committee of Universidad CEU Cardenal Herrera (approval no. CEI18/027) and by the Research Ethics Committee of Arnau de Vilanova Hospital (MOR-ROY-2018-013). All subjects gave written informed consent in accordance with the Declaration of Helsinki.

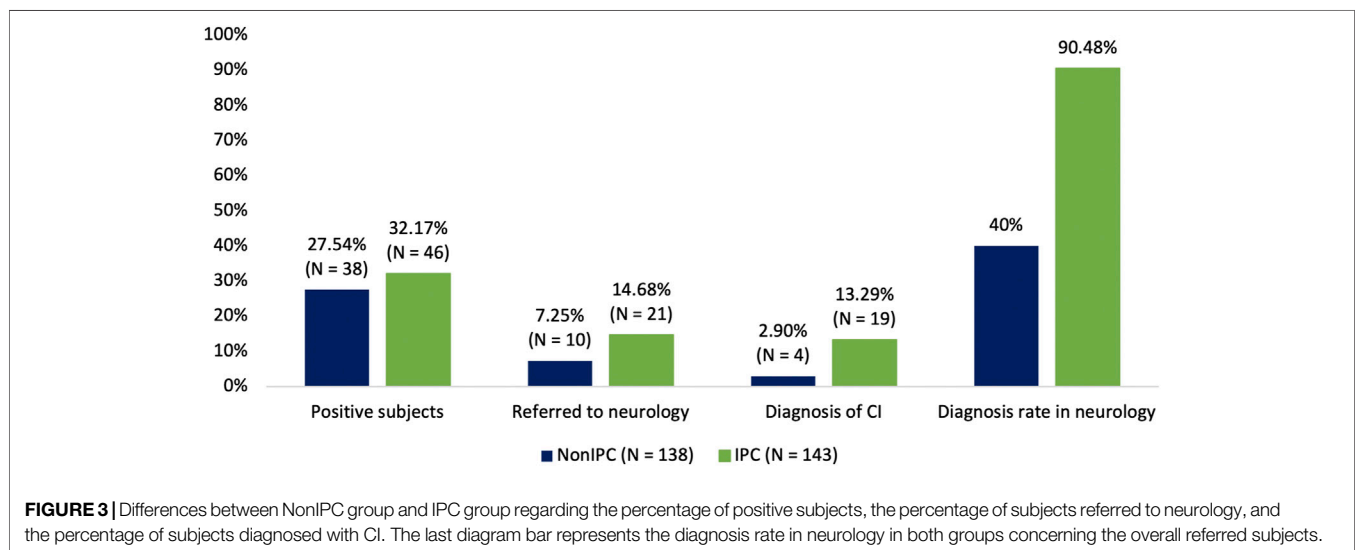
RESULTS

As shown in **Table 3**, the percentage of women (71.01% in the NonIPC and 72.72% in the IPC group) with respect to men did not differ significantly among the two groups. Similarly, there were no significant differences in the participants’ body mass index (27.80 and 27.97 kg/m² in the NonIPC and IPC groups,

TABLE 3 | Description of quantitative variables in both groups.

| Variables | NonIPC (N = 138) | IPC (N = 143) | p-value |
|---|------------------|---------------|---------|
| Subject's following period (months) | 18 | 18 | |
| Age (\bar{x} , sd) | 70.94 (9.25) | 68.23 (8.04) | 0.0096 |
| Average BMI (kg/m ²) (\bar{x} , sd) | 27.8 (3.72) | 27.97 (3.54) | 0.4563 |
| Sex [n (%)] | | | |
| Females | 98 (71.01) | 104 (72.72) | 0.7495 |
| Males | 40 (28.98) | 39 (27.27) | |
| Educational attainment [n (%)] | | | |
| Illiterate | 4 (2.89) | 1 (0.69) | 0.2031 |
| Read and write | 35 (25.36) | 34 (23.77) | |
| Primary education | 54 (39.13) | 71 (49.65) | |
| Secondary education | 28 (20.28) | 27 (18.88) | |
| Higher education | 17 (12.31) | 10 (6.99) | |
| Weekly physical exercise (h) (\bar{x} , sd) | 4.15 (5.33) | 3.28 (3.81) | 0.1203 |
| Weekly reading (h) (\bar{x} , sd) | 4.01 (6.00) | 2.86 (6.28) | 0.1184 |
| Participants with diabetes [n (%)] | 38 (27.53) | 29 (20.27) | 0.1536 |
| Participants with hypertension [n (%)] | 78 (56.52) | 84 (58.74) | 0.7066 |
| Participants with hypercholesterolemia [n (%)] | 63 (45.65) | 63 (44.05) | 0.7880 |
| Participants with depression [n (%)] | 38 (27.53) | 44 (30.76) | 0.5512 |

IPC, study with interprofessional collaboration; NonIPC, study without interprofessional collaboration.



respectively), educational level, physical exercise, average weekly reading, and associated comorbidities (diabetes, hypertension, hypercholesterolemia, and depression). However, there were significant differences in the mean age of the NonIPC (\bar{x} = 70.94 years) with respect to the IPC group (\bar{x} = 68.23), probably due to the multiple dissemination activities carried out that encouraged people to enroll in the project and the persistent publicity of the study in the city with IPC group.

In order to assess the existing differences in obtaining a diagnosis in neurology in both populations, subjects will be followed up at 24 months, however, the results presented were collected 6 months after the start of the study. At first, the NonIPC group presented 38 positive subjects compatible with CI who were referred to primary care (27.54%). Ten of them were further referred to a neurology department (7.25%) and four of them obtained a confirmed clinical diagnosis of CI (2.90%) (Figure 3). Of the latter, three were diagnosed with mild

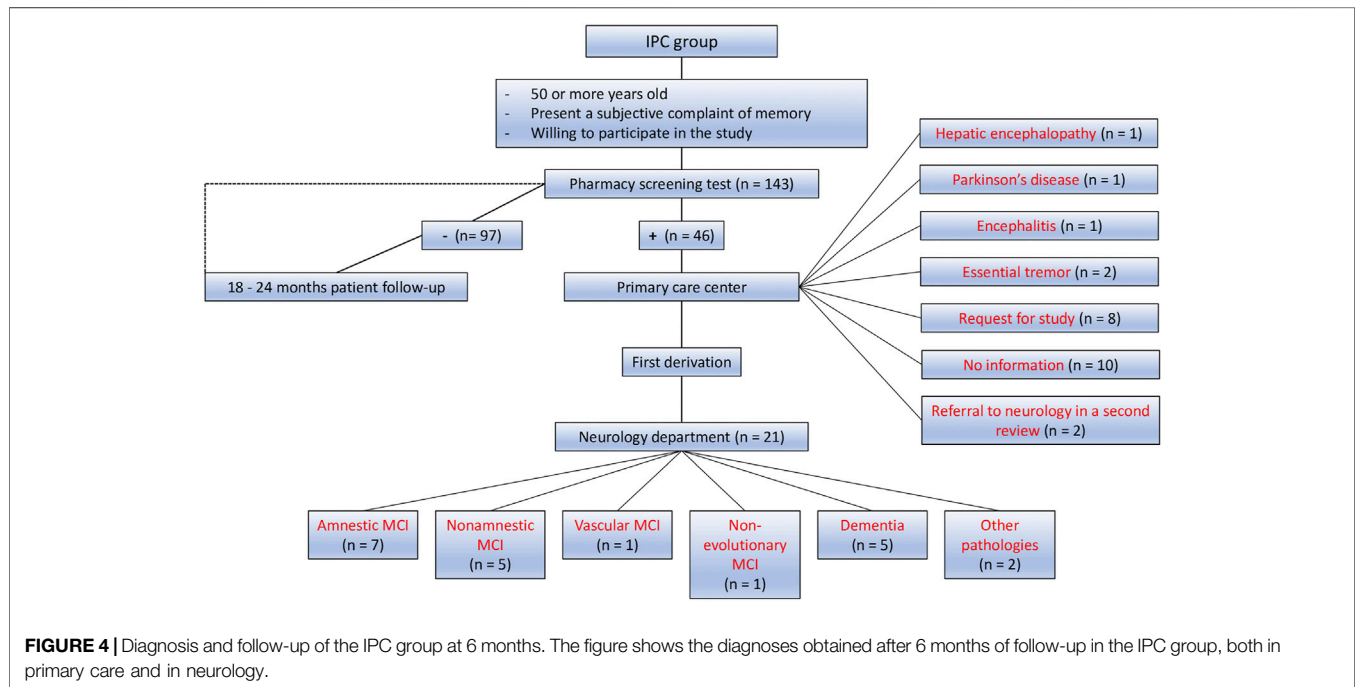
cognitive impairment (MCI) and one with dementia. The remaining six subjects (60%) were lost to follow-up.

In the IPC group, 46 subjects (32.17%) showed positive results for CI and were referred to primary care. Of these, 21 (14.68%) were subsequently referred to a neurology service, while the remaining 25 were followed up by primary care. Nineteen individuals out of those referred to a neurology service obtained a confirmed clinical diagnosis of CI (13.29%) (Figure 3). Specifically, fourteen individuals were diagnosed as having MCI, 5 individuals were found to have dementia, whereas no information was available for the remaining 2 individuals at the time of this study's completion.

As it is shown in Table 4 no statistically significant differences were observed in the number of subjects with CI compatible scores in both groups (p -value = 0.3965). However, the percentage of subjects referred to neurology is significantly lower in the NonIPC group than in the IPC group (p -value = 0.0233). In

TABLE 4 | Statistical differences between both groups by using a test of proportions.

| Variable | NonIPC (N = 138) | IPC (N = 143) | Test of Proportions <i>p</i> -value |
|---|------------------|---------------|-------------------------------------|
| Subjects positive in CI tests at community pharmacy [n (%)] | 38 (27.54%) | 46 (32.17%) | 0.3965 |
| Subjects referred to hospital neurology department [n (%)] | 10 (7.25%) | 21 (14.68%) | 0.0233 |
| Subjects diagnosed of CI at hospital neurology department [n (%)] | 4 (2.90%) | 19 (13.29%) | 0.0007 |



this context, despite their mean older age, the percentage of diagnosis in neurology over total subjects in both groups was significantly lower in the NonIPC group (p -value = 0.0007).

Additionally, the results regarding the number of positive tests in both groups did not report major differences, in the NonIPC group 20 subjects had 1 positive test (14.49%), 13 had two (9.42%) and 5 had all three tests (3.62%). On the other hand, in the IPC group, 22 subjects had 1 positive test (15.38%), 11 had two (7.69%) and 13 had all three tests with positive scores (9.09%). Furthermore, within the group of subjects who tested positive in the neuropsychological tests of the pharmacies, only 10.53% (4 out of 38) of the NonIPC group obtained a diagnosis, while the IPC group was 41.30% (19 out of 46) (Fisher's exact test; p -value = 0.0014). This data demonstrates our initial hypothesis that a close collaboration between pharmacists and primary care conducts to a higher number of people with a CI diagnosis.

One of the great advances resulting from the work of the interdisciplinary collaborative team was the follow-up of subjects, as can be seen in the flow chart of the IPC city represented in **Figure 4**. In the IPC group, 46 patients tested positive in pharmacy screening tests out of a total of 143. All of them were referred to primary care. Of those, 21 individuals

obtained a diagnosis in the neurology service. The diagnoses obtained in neurology were amnesic MCI ($n = 7$), non-amnesic MCI ($n = 5$), vascular MCI ($n = 1$), non-evolutionary MCI ($n = 1$), primary degenerative dementia ($n = 5$), and other pathologies ($n = 2$). Furthermore, the following diagnoses were obtained from patients examined in primary care: hepatic encephalopathy ($n = 1$), Parkinson's disease ($n = 1$), encephalitis ($n = 1$), and essential tremor ($n = 2$). Some patients are currently under study ($n = 8$), and some others were also referred in a second review, based on results obtained by computed tomography ($n = 2$). For the remaining subjects ($n = 10$) their study was not finished in primary care at the time of closing this part of the study (**Figure 4**).

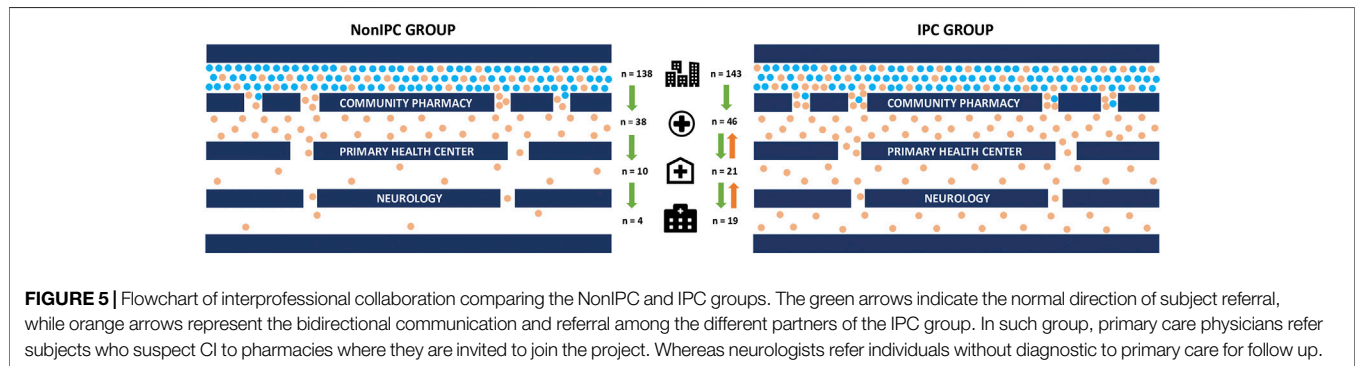
Another objective was to evaluate the causes of referral to neurology by primary care in the IPC group; the data obtained showed higher mean ages ($p = 0.0096$) and significantly lower mean scores in two screening tests: SVF ($p = 0.0417$), MIS ($p = 0.0003$), to be these causes (**Table 5**).

Finally, the two-way interdisciplinary communication between community pharmacists, primary care physicians, and neurology physicians was another great advancement made possible by this study. The presence of this communication network facilitated increased patient flow from the community pharmacy to the specialized neurology area (**Figure 5**).

TABLE 5 | Statistical differences regarding referral to neurology in IPC (interprofessional collaboration) group.

| Variable | Derivation to neurology | | Total | p-value |
|-------------------------------|-------------------------|--------------|-------|---------|
| | No | Yes | | |
| N subjects | 25 | 21 | 46 | |
| Average | | | | |
| Age (\bar{x} , sd) | 70.08 (5.89) | 75.04 (5.60) | 72.34 | 0.0096 |
| SVF score (\bar{x} , sd) | 11.36 (4.34) | 8.61 (4.47) | 10.10 | 0.0417 |
| MIS score (\bar{x} , sd) | 5.52 (2.04) | 2.85 (2.48) | 4.30 | 0.0003 |
| SPMSQ score (\bar{x} , sd) | 2.76 (1.48) | 3.66 (2.46) | 3.17 | 0.1485 |

Normal range: SVF (≥ 10), MIS (5–8) and SPMSQ (0–2). CI range: SVF (< 10), MIS (< 5) and SPMSQ (≥ 3).



DISCUSSION

There is no cure for Alzheimer's disease, but an early intervention combining pharmacological treatments with cognitive stimulation can delay the progression of the disease and offer a better prognosis and quality of life to patients. However, for the positive effect of both therapeutic approaches to occur, it is essential to perform early interventions, which implies that the condition must be diagnosed in its initial stages (Yu, 2020).

Even though early diagnosis is the only way to implement therapeutical strategies to slow down the progression of AD, it is common for patients to face delays of between 2.8 and 4.7 years to confirm that they have some form of CI (Van Vliet, 2013; Draper, 2016). Mean time from symptom onset to first consultation was in some cases 2.3 years (Draper, 2016). With the current protocol (IPC group) a diagnosis has been achieved in 6 months, with a time from the beginning of the symptoms to first consultation of about 3–6 months. Although it was not initially defined as a specific outcome of our study, it will be of interest to analyze this result once follow-up is completed.

There are cases when patients are diagnosed at such an advanced stage of the disease that the beneficial effect of combining drugs with cognitive stimulation is lost (Prince, 2011).

Every year, in Spain, there are 40,000 new cases of AD, and an additional 12,000–16,000 individuals' manifest symptoms that can easily be confused as "natural forgetfulness". Although the disease has no cure, there are treatments that, at least for a limited period of time, manage to stop or slow down the progression of the disease, especially if applied early in the degenerative process. Therefore, early treatment can stabilize the affected person in the milder phases of the disease and delay

the evolution of the disease by a few months or years, which is essential to improve the quality of life of the patients (Prince, 2011). Considering that at a given time, 80% of all AD cases are still in the mild phase (WHO, 2017), ensuring successful intervention is important.

Several studies have shown that people with subjective cognitive decline have an increased risk of progressing to dementia. Furthermore, there is evidence that this group has a higher prevalence of positive biomarkers for amyloidosis and neurodegeneration. Consequently, these findings support the idea that subjective cognitive complaints can be an early clinical marker of pre-dementia stages (Studart, 2016). Prevalence rates of CI range from 4 to 9% in most studies including subjects older than 65 years (Villarejo, 2019). In our population, applying a decision tree model (Climent et al., 2018) resulted in the identification of a significant number of individuals presenting with subjective memory complaints, increasing the detection percentage of CI to 30% and maximizing the rate of possible CI cases; because of this, we were able to achieve an early diagnosis.

In order to mitigate the economic barriers to obtaining preventive services, there is a growing interest in taking advantage of interprofessional teams that are positioned to address practices related to prevention, population health management, care coordination, and access to medical care (Fowler 2020).

One powerful barrier to early detection in primary care is the lack of collaborative practice, and an important collaboration to consider is that with the community pharmacist. There is evidence pointing to the significant positive impact of including pharmacists as members of interdisciplinary teams in the assessment of the appropriateness of medications, medication adherence, vascular risk factors; or in controlling

diabetes, hypertension or hyperlipidemia (Milosavljevic, 2018). This collaboration also helps to identify drug-related problems resulting in cost savings for the polypharmacy elderly. Moreover, a recent cross-sectional study using the AD knowledge survey among Spanish pharmacists and physicians reported that knowledge in both professional collectives is high, with scores of above 80% in the categories of diagnosis, treatment, and symptoms (Alacreu et al., 2019). These data reinforce the pharmacist's potential to collaborate in CI detection.

Furthermore, in the NonIPC group, due to higher mean age, a higher detection of CI would be expected. However, interdisciplinary collaboration (IPC group) has boosted a higher patient detection with respect to the NonIPC group, which reinforces our hypothesis. We postulate that the lower mean age in the IPC group may be due to higher participation in the study of younger patients, probably due to greater publicity and diffusion of the study.

This is the first study describing the inclusion of the community pharmacist in the interdisciplinary healthcare team detecting CI. The results of this collaborative intervention are very striking in the IPC group, as almost half of the patients who arrive at the health center are referred to neurology and we know the clinical diagnosis and the reasons for non-remission of the remaining patients at this moment. In the NonIPC group, only a quarter of the patients arriving at the health center are referred and we are not aware of the reasons regarding why the remaining patients are not referred. Interprofessional communication facilitates the outcome of 4 times more diagnosed cases in the hospital as compared to screening carried out without physician-pharmacist collaboration. Moreover, we have a neurology diagnosis rate of 90% as compared to 40% when there is no collaboration. For this reason, we consider the community pharmacy as the entry point in the healthcare system and propose taking advantage of its closeness to the individual as well as the close pharmacist-patient relationship. The results of this study are corroborated by a systematic review and meta-analysis published in 2010 with 298 studies, which concluded that direct patient care provided by the pharmacist has favourable effects on patient outcomes and that incorporating pharmacists as members of the healthcare team is one solution to improve medical care (Chisholm-Burns, 2010).

Limitations of the Study

The number of participants and the area of application are our limitations. This is a pilot study designed to be a *proof of concept* in order to obtain enough information about the feasibility of the process we designed. In this respect, we plan to extend the protocol to a wider geographical area. So that, in the long term it could be implemented in other Spanish cities.

CONCLUSION

In recent years, medical care for dementia has based its efforts on early detection, due to the many benefits reported when there is a clinical diagnosis in the early stages of Alzheimer's disease. For this reason, the inclusion of community pharmacists in the early detection system for this pathology is a very important tool for achieving this end, mainly because of the accessibility of this

group. This study demonstrates the effectiveness of collaboration when both health professionals work with a common objective. The data obtained show that the sensitivity in the screening of CI of those patients who came to the neurology service was very high (90%), thus endorsing the capacity to perform a very sensitive screening in the community pharmacy. On the other hand, the inclusion of this group means an additional help for those patients with subjective memory complaints not detected by the national health system. The creation of interprofessional collaboration teams allows the optimization of monitoring, helps the detection of undiagnosed patients, and increases the clinical information of the patient in both collectives. This allows us to provide a more individualized and comprehensive treatment to the patient, the focus of our attention.

DATA AVAILABILITY STATEMENT

The raw data supporting the conclusions of this article will be made available by the authors, without undue reservation.

ETHICS STATEMENT

The studies involving human participants were reviewed and approved by the Research Ethics Committee of Universidad CEU Cardenal Herrera (approval no. CEI18/027) Research Ethics Committee with drugs of Arnau de Vilanova Hospital (MORROY-2018-013). The patients/participants provided their written informed consent to participate in this study.

AUTHOR CONTRIBUTIONS

HR, EP, and AN contributed to the data collection. JP and HR assisted in data analysis, interpretation, and write-up. LM, JP-T, and RS assisted in concept, design, critical revision, and write-up. All authors listed have made a substantial and direct contribution to the work, and approved the final manuscript as submitted.

FUNDING

We would like to acknowledge all the pharmacies that participated in this study, all the general practitioners who collaborated in the diagnosis, Càtedra DeCo Micof-UCH and Fundació Domus that partially funded this research, and all the patients who trusted us and participated in this work. Work at JP-T laboratory was possible thanks to funding from CIBERNED and generous gifts from Consuelo Cervera Yuste and Juan Manuel Moreno Cervera.

ACKNOWLEDGMENTS

We want to acknowledge to all pharmacy's participants in the study, to all the general practitioners who collaborated in the

diagnosis and to Cátedra DeCo Micof-UCH that have funded part of the research. In addition, to all the patients who trusted us

and participated in our study. And finally, we would like to thank Editage (www.editage.com) for English language editing.

REFERENCES

- Alacreu, M., Pardo, J., Azorín, M., Climent, M. T., Gasull, V., and Moreno, L. (2019). Importance of Increasing Modifiable Risk Factors Knowledge on Alzheimer's Disease Among Community Pharmacists and General Practitioners in Spain. *Front. Pharmacol.* 10, 860. doi:10.3389/fphar.2019.00860
- Alzheimer's Association (2019). Alzheimer's Disease Facts and Figures. *Alzheimers Dement.* 15 (3), 321–87. doi:10.1016/j.jalz.2019.01.010
- Böhm, P., Peña-Casanova, J., Gramunt, N., Manero, R. M., Terrón, C., and Quiñones-Ubeda, S. (2005). Spanish Version of the Memory Impairment Screen (MIS): Normative Data and Discriminant Validity. *Neurología.* 20, 402–411.
- Bollen, A., Harrison, R., Aslani, P., and van Haastregt, J. C. M. (2019). Factors Influencing Interprofessional Collaboration between Community Pharmacists and General Practitioners-A Systematic Review. *Health Soc. Care Community* 27, e189–e212. doi:10.1111/hsc.12705
- Buschke, H., Kuslansky, G., Katz, M., Stewart, W. F., Sliwinski, M. J., Eckholdt, H. M., et al. (1999). Screening for Dementia with the Memory Impairment Screen. *Neurology* 52, 231–238. doi:10.1212/wnl.52.2.231
- Buuren, S. V., and Groothuis-Oudshoorn, K. (2011). Mice: Multivariate Imputation by Chained Equations in R. *J. Stat. Soft.* 45, 1–67. doi:10.18637/jss.v045.i03
- Chisholm-Burns, M. A., Kim Lee, J., Spivey, C. A., Slack, M., Herrier, R. N., Hall-Lipsy, E., et al. (2010). US Pharmacists' Effect as Team Members on Patient Care. *Med. Care.* 48, 923–933. doi:10.1097/MLR.0b013e3181e57962
- Climent, M. T., Pardo, J., Muñoz-Almaraz, F. J., Guerrero, M. D., and Moreno, L. (2018). Decision Tree for Early Detection of Cognitive Impairment by Community Pharmacists. *Front. Pharmacol.* 9, 1232. doi:10.3389/fphar.2018.01232
- Draper, B., Cations, M., White, F., Trollor, J., Loy, C., Brodaty, H., et al. (2016). Time to Diagnosis in Young-Onset Dementia and its Determinants: the INSPIRED Study. *Int. J. Geriatr. Psychiatry.* 31 (11), 1217–1224. doi:10.1002/gps.4430
- Fowler, T., Garr, D., Mager, N. D. P., and Stanley, J. (2020). Enhancing Primary Care and Preventive Services through Interprofessional Practice and Education. *Isr. J. Health Pol. Res.* 9, 12. doi:10.1186/s13584-020-00371-8
- Hwang, A. Y., Gums, T. H., and Gums, J. G. (2017). The Benefits of Physician-Pharmacist Collaboration. *J. Fam. Pract.* 66, E1–E8.
- López, A. G., Calero, M. D., and Navarro-González, E. (2013). Predicción del deterioro cognitivo en ancianos mediante el análisis del rendimiento en fluidez verbal y en atención sostenida. *Rev. Neurol.* 56, 1–7. doi:10.33588/rn.5601.2012281
- Martínez de la Iglesia, J., Dueñas, R., Onís, M. C., Aguado, C., Albert, C., and Luque, R. (2001). Adaptación y validación al castellano del cuestionario de Pfeiffer (SPMSQ) para detectar la existencia de deterioro cognitivo en personas mayores de 65 años. *Med. Clin. (Barc).* 117, 129–134. doi:10.1016/s0025-7753(01)72040-4
- Milosavljevic, A., Aspden, T., and Harrison, J. (2018). Community Pharmacist-Led Interventions and Their Impact on Patients' Medication Adherence and Other Health Outcomes: A Systematic Review. *Int. J. Pharm. Pract.* 26, 387–397. doi:10.1111/ijpp.12462
- Morley, J. E., Morris, J. C., Berg-Weger, M., Borson, S., Carpenter, B. D., del Campo, N., et al. (2015). Brain Health: The Importance of Recognizing Cognitive Impairment: An IAGG Consensus Conference. *J. Am. Med. Directors Assoc.* 16, 731–739. doi:10.1016/j.jamda.2015.06.017
- Muñoz-Almaraz, F. J., Climent, M. T., Guerrero, M. D., Moreno, L., and Pardo, J. (2020). A Machine Learning Approach to Design an Efficient Selective Screening of Mild Cognitive Impairment. *J Vis Exp.* 155, e59649. doi:10.3791/59649
- Price, S. E., Kinsella, G. J., Ong, B., Storey, E., Mullaly, E., Phillips, M., et al. (2012). Semantic Verbal Fluency Strategies in Amnesic Mild Cognitive Impairment. *Neuropsychology* 26, 490–497. doi:10.1037/a0028567
- Prince, M., Bryce, R., and Ferri, C. (2011). *World Alzheimer Report 2011. The Benefits of Early Diagnosis and Intervention*, London: Alzheimer Disease International. <https://www.alz.co.uk/research/WorldAlzheimerReport2011.pdf>
- Reeves, S., Pelone, F., Harrison, R., Goldman, J., and Zwarenstein, M. (2017). Interprofessional Collaboration to Improve Professional Practice and Healthcare Outcomes. *Cochrane Database Syst. Rev.* 6, CD000072. doi:10.1002/14651858.CD000072.pub3
- Saint-Pierre, C., Herskovic, V., and Sepúlveda, M. (2018). Multidisciplinary Collaboration in Primary Care: A Systematic Review. *Fam. Pract.* 35, 132–141. doi:10.1093/fampra/cmx085
- Schönstein, A., Wahl, H.-W., Katus, H. A., and Bahrmann, A. (2019). SPMSQ for Risk Stratification of Older Patients in the Emergency Department. *Z. Gerontol. Geriatr.* 52, 222–228. doi:10.1007/s00391-019-01626-z
- Studart, A., and Nitrini, R. (2016). Subjective Cognitive Decline: The First Clinical Manifestation of Alzheimer's Disease?. *Dement. Neuropsychol.* 10 (3), 170–177. doi:10.1590/S1980-5764-2016DN1003002
- Van Vliet, D., De Vugt, M. E., Bakker, C., Pijnenburg, Y. A. L., Vernooij-Dassen, M. J. F. J., Koopmans, R. T. C. M., et al. (2013). Time to Diagnosis in Young-Onset Dementia as Compared with Late-Onset Dementia. *Psychol. Med.* 43, 423–432. doi:10.1017/S0033291712001122
- Villarejo, A., Eimil, M., Llamas, S., Llanero, M., López de Silanes, C., and Prieto, C. (2017). Report by the Spanish Foundation of the Brain on the Social Impact of Alzheimer Disease and Other Types of Dementia. *Neurología.* 36, 39–49. doi:10.1016/j.nrl.2017.10.005
- World Health Organization (2010). *Framework for Action on Interprofessional Education and Collaborative Practice*, Geneva: WHO. 2010.
- World Health Organization (2016). *World Health Statistics 2016: Monitoring Health for the SDGs Sustainable Development Goals*. Geneva, Switzerland: World Health Organization. Retrieved from https://www.who.int/gho/publications/world_health_statistics/2016/en/.
- World Health Organization (2017). *Global Action Plan on the Public Health Response to Dementia 2017–2025*. Geneva, Switzerland: World Health Organization (2020). Primary health care. Available at <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/primary-health-care> (Accessed May 5, 2020)
- Yu, J.-T., Xu, W., Tan, C.-C., Andrieu, S., Suckling, J., Evangelou, E., et al. (2020). Evidence-based Prevention of Alzheimer's Disease: Systematic Review and Meta-Analysis of 243 Observational Prospective Studies and 153 Randomised Controlled Trials. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* 91, 1201–1209. doi:10.1136/jnnp-2019-321913
- Zwarenstein, M., Goldman, J., and Reeves, S. (2009). Interprofessional Collaboration: Effects of Practice-Based Interventions on Professional Practice and Healthcare Outcomes. *Cochrane Database Syst. Rev.* 3, CD000072. doi:10.1002/14651858.CD000072.pub2

Conflict of Interest: The authors declare that the research was conducted in the absence of any commercial or financial relationships that could be construed as a potential conflict of interest.

Copyright © 2021 Ramos, Pardo, Sánchez, Puchades, Pérez-Tur, Navarro and Moreno. This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License (CC BY). The use, distribution or reproduction in other forums is permitted, provided the original author(s) and the copyright owner(s) are credited and that the original publication in this journal is cited, in accordance with accepted academic practice. No use, distribution or reproduction is permitted which does not comply with these terms.

ARTÍCULO 2. Pharmacists' Knowledge of Factors Associated with Dementia: The A-to-Z Dementia Knowledge List

Hernán Ramos, Lucrecia Moreno, María Gil, Gemma García-Lluch, José Sendra-Lillo y Mónica Alacreu.

International Journal of Environmental Research and Public Health, 2021. ISSN: 1660-4601

Volumen: 18

Página de inicio: 9934

DOI: 10.3390/ijerph18199934

Resumen

La demencia es una enfermedad neurodegenerativa sin cura que puede comenzar hasta 20 años antes de su diagnóstico. Una prioridad clave en los pacientes con demencia es la identificación de los factores modificables tempranos que pueden frenar la progresión de la enfermedad. Las Farmacias Comunitarias constituyen lugares adecuados para el cribado de DC por su proximidad a los pacientes. Por tanto, la formación continua de los farmacéuticos comunitarios repercute directamente en la salud pública de la población. El objetivo principal de este estudio fue evaluar los conocimientos de los farmacéuticos comunitarios sobre los factores relacionados con la demencia. Para ello, realizamos un estudio transversal con 361 farmacéuticos comunitarios, en el cual mediante un cuestionario online se les preguntó sobre una lista de factores relacionados con la demencia. Estos factores, fueron posteriormente organizados en la "lista de conocimientos sobre la demencia de la A a la Z". Descubrimos que los participantes más jóvenes tenían un mayor conocimiento de los factores de riesgo asociados a la demencia. Los factores de riesgo más identificados fueron los antecedentes familiares de demencia, seguidos del aislamiento social. Un porcentaje superior al 40% de los encuestados no identificaron como factores de riesgo el herpes labial, superar las nueve horas de sueño al día y la baja audición. Los factores de protección fueron identificados en mayor porcentaje que los factores de riesgo. Dentro los factores de protección, los menos conocidos fueron el uso de internet, la polución ambiental y el uso de antiinflamatorios. El conocimiento de los farmacéuticos sobre los factores relacionados con la demencia debería renovarse, con el objetivo de mejorar su posición única para implementar fácilmente el cribado de DC.

Contribución del doctorando en este trabajo

Hernán Ramos García se encargó de la revisión bibliográfica principal, su ordenación alfabética y el diseño de la encuesta realizada sobre los farmacéuticos comunitarios. Por otro lado, el doctorando ayudó en la redacción del manuscrito.



Article

Pharmacists' Knowledge of Factors Associated with Dementia: The A-to-Z Dementia Knowledge List

Hernán Ramos ^{1,2}, Lucrecia Moreno ^{1,3}, María Gil ^{1,2}, Gemma García-Lluch ¹, José Sendra-Lillo ^{1,2} and Mónica Alacreu ^{1,4,*}

¹ Cátedra DeCo MICOFE-CEU UCH, Universidad Cardenal Herrera-CEU, 46115 Valencia, Spain; ramgarher@alumnos.uchceu.es (H.R.); lmoreno@uchceu.es (L.M.); maria.gil@micof.es (M.G.); gemma.garcia2@alumnos.uchceu.es (G.G.-L.); jsendralillo@gmail.com (J.S.-L.)

² Muy Ilustre Colegio Oficial de Farmacéuticos, 46003 Valencia, Spain

³ Department of Pharmacy, Universidad Cardenal Herrera-CEU, CEU Universities, 46115 Valencia, Spain

⁴ Embedded Systems and Artificial Intelligence Group, Universidad Cardenal Herrera-CEU, CEU Universities, 46115 Valencia, Spain

* Correspondence: monica.alacreu@uchceu.es

Abstract: Dementia is a neurodegenerative disease with no cure that can begin up to 20 years before its diagnosis. A key priority in patients with dementia is the identification of early modifiable factors that can slow the progression of the disease. Community pharmacies are suitable points for cognitive-impairment screening because of their proximity to patients. Therefore, the continuous training of professionals working in pharmacies directly impacts the public health of the population. The main purpose of this study was to assess community pharmacists' knowledge of dementia-related factors. Thus, we conducted a cross-sectional study of 361 pharmacists via an online questionnaire that quizzed their knowledge of a list of dementia-related factors, which we later arranged into the A-to-Z Dementia Knowledge List. We found that younger participants had a better knowledge of risk factors associated with dementia. The risk factors most often identified were a family history of dementia followed by social isolation. More than 40% of the respondents did not identify herpes labialis, sleep more than 9 h per day, and poor hearing as risk factors. A higher percentage of respondents were better able to identify protective factors than risk factors. The least known protective factors were internet use, avoidance of pollution, and the use of anti-inflammatory drugs. Pharmacists' knowledge of dementia-related factors should be renewed with the aim of enhancing their unique placement to easily implement cognitive-impairment screening.

Keywords: knowledge; dementia; pharmacist; risk factors; protective factors; pharmaceutical drugs; cognitive impairment



Citation: Ramos, H.; Moreno, L.; Gil, M.; García-Lluch, G.; Sendra-Lillo, J.; Alacreu, M. Pharmacists' Knowledge of Factors Associated with Dementia: The A-to-Z Dementia Knowledge List. *Int. J. Environ. Res. Public Health* **2021**, *18*, 9934. <https://doi.org/10.3390/ijerph18199934>

Academic Editor: Paul B. Tchounwou

Received: 16 July 2021

Accepted: 14 September 2021

Published: 22 September 2021

Publisher's Note: MDPI stays neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.



Copyright: © 2021 by the authors. Licensee MDPI, Basel, Switzerland. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

1. Introduction

Dementia is a currently incurable, long-term neurodegenerative disease that can begin up to 20 years before its diagnosis. It is a major global health problem, with more than 50 million people estimated to be living with the disease worldwide, a number that will increase to 152 million by 2050 [1]. According to the Statistical Office of the European Union (Eurostat), in 2017, Spain had the third highest number of deaths caused by dementia in Europe, after United Kingdom and Germany. In that year, 36,185 people died because of this pathology, representing 8.5% of all deaths in Spain [2].

The scientific literature indicates that dementia is a multifactorial disease whose development has no single cause, although it seems that age at the time of diagnosis is the most influential factor [3]. Therefore, dementia risk factors should be detected and modified at the stages in which they are most determinant for the development of the pathology.

According to certain publications, years of education are highly important, since it has been estimated a 7% dementia reduction when less education is avoided [4]. In contrast, people with more years of education seem to have less risk of developing dementia, even if they have well-known dementia genetic risk factors such as APOE ϵ 4 [5]. Regarding midlife, hearing loss appears to be the most influential factor, accounting for 8% of the dementia modifiable risk, followed by traumatic brain injury (3%), hypertension (2%), alcohol (1%) and obesity (1%) [3,4]. Not included among those factors, but probably important as well, may be the presence of hypercholesterolemia [5–9] and the exposure to heavy metals or to certain mycotoxins, produced by molds or cyanobacteria [10,11]. Finally, smoking (5% of the total modifiable dementia risk), depression (4%), social isolation (4%), physical inactivity (2%), air pollution (2%) and diabetes (1%) may contribute to an increased risk of dementia at later life. Consequently, adding the above factors, up to 40% of the risk of dementia can be avoided [4].

Thus, a key priority in patients with dementia is the identification of early modifiable factors that will decrease the risk, delay the onset, or slow the progression of the disease. The research by Livingston et al. highlighted the value of addressing multiple dementia risk factors as a strategy to protect brain health and promote overall well-being and functioning (<http://wwfingers.com>) (accessed on 20 April 2021). Indeed, some risk factors, mainly those present in later life, can constitute an adequate prevention strategy in themselves [4]. Thus, early interventions can only be effective and implemented if the population that stands to benefit from them can be identified.

In this context, projects that aim to prevent dementia by disseminating information about the risks and protective factors for the disease and which promote the early detection of individuals with dementia are of particular importance [12–14]. To achieve that goal, many countries support the use of dementia prevention guidelines by training healthcare personnel. This work is being supported at the country level through the adoption of the Global Action Plan on the Public Health Response to Dementia 2017–2025; the Comprehensive Mental Health Action Plan 2013–2020; and the Global Action Plan for the Prevention and Control of Noncommunicable Diseases 2013–2020 [3].

Among other entities, the Lancet Commission, Alzheimer's Disease International (ADI), and the World Health Organization (WHO) have published different risk and protective factors related to dementia [3,15]. Nevertheless, in recent years, variables such as subjective memory complaints (SMCs), the use of some medications, patient knowledge of risk factors, internet usage, and certain infections are also gaining importance [16–18]. Therefore, it is vital to detect weaknesses in professional healthcare knowledge and to enhance a lifelong learning among these professionals, especially emphasising the lesser-known aspects of the pathology.

Community pharmacies stand out from among the different healthcare centres because of their proximity to patients. A good example of the importance of this factor is the present context caused by the COVID-19 pandemic; community pharmacies remained open during the pandemic lock-down and served as unique first-line healthcare centres which opened for face-to-face consultations for non-urgent pathologies when hospitals and outpatient clinics were otherwise overwhelmed [16].

Given that community pharmacies are the nearest and most frequented healthcare centres visited by patients, emphasising education about dementia among pharmacists would help to detect cognitive decline earlier and raise patient awareness of the modifiable lifestyle factors they could address to help improve their brain health. Some studies have also highlighted the huge role that pharmacists can play in terms of improving social health when they are confident in their knowledge, especially in reference to mental health [16].

Therefore, as shown in previous studies [12], community pharmacies are a suitable point for cognitive impairment (CI) screening and the interprofessional collaboration between pharmacists and physicians improves dementia diagnosis rates [14]. In the same line, community pharmacies represent a point of quality health information for many patients and so, continuous training of these professionals can directly impact the public

health of the population. Thus, the main purposes of this scientific study were to (1) elaborate an A-to-Z of Dementia Knowledge List containing known associated factors, (2) assess the knowledge of managing community pharmacists regarding dementia and its related factors, and (3) to elaborate supporting material to improve the main gaps of knowledge identified in this area of dementia result of a bibliographic review.

2. Materials and Methods

(A) Bibliographic review

We wanted to search for new modifiable risk or protective factors and to assess those already established by renowned medical journals such as *The Lancet* [4] or prestigious institutions including the WHO [3] or ADI [1]. Thus, we conducted a thorough review of the PubMed and Web of Science databases, applying the key word and inclusion and exclusion criteria shown in Table 1. We focused on the modifiable factors least known by pharmacists and least mentioned by our colleagues.

Table 1. Inclusion and exclusion criteria for the bibliographic review.

| Inclusion Criteria | Exclusion Criteria |
|--|--|
| - Published in the last 3 years (2018–2021) | - Duplicated papers |
| - Published in PubMed or the Web of Science before March 2021 | - No related papers |
| - Language: English | - Screening using the title and abstract |
| - Key words: “cognitive impairment”, “dementia”, “subjective memory complaints”, “risk factors”, or “protective factors” | - Papers about molecular or non-commercialised drugs |

(B) Questionnaire and data collection

We created a survey to ascertain pharmacists’ knowledge of the dementia risk and protective factors identified in the bibliographic review, the A-to-Z Dementia Knowledge List. The survey was developed and refined by the alliance between the Official Illustrious College of Pharmacists in Valencia (Muy Ilustre Colegio Oficial de Farmacéuticos de Valencia, or MICOF) and Cardenal Herrera University (UCH) for the detection of cognitive impairment (DeCo in its Spanish portmanteau (<https://www.uchceu.es/catedra/deco>) (accessed on 10 July 2021) study team (who were all qualified pharmacists and research scientists) based on their experience and expertise. We then internally validated the questionnaire, which was piloted among the pharmacy degree students at the university. A group of neurologists supervised and approved the final version of the survey, and its full version can be found in the supplemental materials. which was piloted among the pharmacy degree students at the university. A group of neurologists supervised and approved the final version of the survey, and its full version can be found in the supplemental materials.

The questionnaire was a 40-item form with 4 questions about the profile of the respondents (sex, age, years of experience, and close relatives with dementia) and 36 statements about factors associated with dementia. Within those factors, 16 questions were about risk factors, 14 concerned protective factors, and 5 questions related to factors not associated with dementia. The respondents had to decide whether the situation described was a risk factor for developing dementia, a protective factor, or not associated with developing dementia, or they could decide not to answer the question if they did not know the answer.

(C) Participants

A cross-sectional study was conducted during February 2021. All pharmacists belonging to the MICOF Valencia were invited to participate via an online questionnaire using Microsoft Forms to collect the data. A total of 4881 collegiate members received the survey with questions about the A-to-Z Dementia Knowledge List by email, which they could also

forward to their colleagues. The link was open for a month and a reminder email was sent out before the survey closed. The questionnaire responses were anonymised.

(D) Statistical analysis

Based on the classical statistical formula ($n = [(Z_{1-\alpha/2})^2 \sigma^2]/E^2$) [19] for the calculation of the required sample size in a study on the estimation of a mean score, with 95% confidence (i.e., $\alpha = 0.05$; $Z_{0.975} = 1.96$), in a questionnaire with an estimated standard deviation of 4 points ($\sigma \approx 4$) and an error $E = 0.5$ (i.e., precision $2E$ of 1 point), 246 participants were needed. According to our estimations, a 5% of response rate was needed to achieve our objective.

The respondents' responses were automatically stored in an Excel spreadsheet, and the three records mentioned above were eliminated. To improve the subsequent description of the results, the participant ages were categorised into 4 groups and the years of experience variable was categorized into 5 groups. Likewise, a dichotomous variable was added for each of the 36 factors evaluated in the survey, whereby 1 point was awarded for a correct answer and 0 points for an incorrect answer for that factor. The database was expanded to add these new data as well as 4 more variables: the total number of correctly identified (1) risk factors (with a maximum score of 16 points per respondent), (2) protective factors (with maximum score of 15 points per respondent), (3) non-associated factors (with maximum score of 5 points per respondent), and overall, correctly identified factors (with maximum score of 36 points per respondent).

We wanted to determine whether the mean number of correct answers for dementia risk factors, protective factors, and non-associated factors was significantly different for the 3 categories of variables determining the respondent profiles. Therefore, we used the Levene test to analyse the variability of the scores; ANOVA to contrast more than 2 mean scores, Tukey test for multiple comparisons of mean scores, and Student *t*-test for comparison of two means in independent samples. Likewise, we also calculated the percentage of respondents who considered each of the 36 survey factors a risk factor, protective factor, or non-associated factor for developing dementia, or were an unknown factor, arranging these in descending order.

The technical statistical treatment was carried out using R advanced statistics software, and both the protection of the data and its security were guaranteed. The information was treated with confidentiality and in a lawful way and for the purpose the respondents were informed of, in compliance with the General European Data Protection Regulation (GDPR) and Organic Law 3/2018 on Protection of Personal Data and the guarantee of digital rights. In addition, this work complied with the basic principles of the Declaration of Helsinki.

(E) Ethical approval

The participation was anonymous. Before completing the initial scale, the volunteer respondents were assured of the data confidentiality and informed that sending a completed online survey was considered consent for the inclusion of the non-identified data in our reports. This study was approved by the Research Ethics Committee of the *Universidad Cardenal Herrera CEU* (UCH-CEU; approval No. CEI21/054).

3. Results

Due to the idiosyncratic characteristics of this article and to facilitate data comprehension, the results were divided into 3 points.

3.1. Bibliographic Review of Factors Related to Alzheimer Disease: The A-to-Z Dementia Knowledge List

To make the dementia risk factors easier to remember and memorise, first we elaborated the A-to-Z Dementia Knowledge List (Table 2). There was clear evidence of dementia risk factors from some of the citations (Livingston et al., 2020; WHO; ADI), we also included some less well-known factors that were also important such as SMCs, knowledge, pharmaceutical drugs, bacterial or virus infections, and internet use.

Table 2. A-to-Z Dementia Knowledge List.

| Alphabet Letter | Dementia Factor | Reference |
|-----------------|-------------------------------------|--|
| A | Audition | Livingston, 2020; WHO; ADI |
| B | Brain injury | Livingston, 2020, ADI |
| C | Subjective memory Complaints | Climont, 2018; Van Rooden, 2018; Borda, 2019; Numbers, 2020; Ramos, 2021. |
| D | Depression | Livingston, 2020; WHO; ADI |
| E | Exercise | Livingston, 2020; WHO; ADI |
| F | Friends | Livingston, 2020; WHO; ADI |
| G | Genetics | Cannon-Albright, 2019; Livingston, 2020; WHO; ADI; Pillai, 2021 |
| H | Hypertension | Livingston, 2020; WHO; ADI; Pillai, 2021 |
| I | Insulin resistance | Livingston, 2020; WHO; ADI |
| J | Job | Livingston, 2020 |
| K | Knowledge | Rosenberg, 2018; Toman, 2018; Chen, 2020; Xie, 2020 |
| L | Lipid profile | Svensson, 2019; Livingston, 2020; WHO; Iwagami, 2021; Kjeldsen, 2021; Pillai, 2021 |
| M | Musician | Chan, 2018; Livingston, 2020 |
| N | Nutrition | Livingston, 2020, WHO |
| O | Obesity | Livingston, 2020; WHO; ADI |
| P | Pharmaceutical drugs | Baek, 2019; Benito-León, 2019; Grossi, 2019; Newby, 2020; Weigand, 2020 |
| Q | Quiz | Livingston, 2020, WHO |
| R | Reading | Livingston, 2020 |
| S | Sleep | Ohara, 2018; Livingston, 2020 |
| T | Toxics | Hahad, 2020; Livingston, 2020; WHO; ADI |
| U | Universal task | Livingston, 2020 |
| V | Viruses and infections | Readhead, 2018; Tzeng, 2018; Warren-Gash, 2019; Woods, 2019; Abbott, 2020; Costa, 2021 |
| W | Web | Krug, 2019; Neal 2021; Ramos 2021 |
| X | XX-XY | ADI, Livingston, 2020, WHO |
| Y | Your cognitive reserve | Kremen, 2019; Livingston, 2020; WHO; ADI; Pillai, 2021 |
| Z | Zip code | Peters 2019; Hahad, 2020; Livingston, 2020; ADI |

The words in bold represent factors associated with dementia that are less well-known in the scientific literature.

3.2. New Risk Factors Added to Those Already Cited by Recognised Organisations

Based on the new risk factors, a literature review was carried out (Table 3), identifying and selecting the most relevant articles for each risk factor in the last 3 years. This resulted in an additional five risk factors being added to those already cited by recognised organisations. Subjective memory complaints such as alertness; knowledge about dementia as a protective factor, internet use as a cognitive stimulant. Additionally, pharmaceutical drugs as treatments or as a risk factor (depending on their effects), and finally, bacterial and virus infections. Each risk factor has been discussed subsequently.

Table 3. Bibliographic citations related with new risk factors: subjective memory complaints, knowledge, pharmaceutical drugs, viral or other infections and use of the internet or digital technologies.

| Factor | Study Type | Country (N) | Relationship to Dementia | Citation |
|-----------------------------------|---|--|--|--------------------------|
| Subjective memory complaint (SMC) | CI screening | Spain; N = 728 | Sign of testing positive in CI screening. | Climent et al., 2018 |
| | Image analysis | USA and The Netherlands; N = 25 | Associated with greater white matter hyperintensity volume. | Van Rooden S, 2018 |
| | Nation cohort | Mexico; N = 6327 | Associated with an increase in the 3-year incidence of CI. | Borda et al., 2019 |
| | CI screening and diagnosis | Australia; N = 873 | Associated with a decline in global cognition over 6 years and may be predictive of the incidence of dementia. | Numbers et al., 2020 |
| | CI screening and diagnosis | Spain; N = 281 | Associated with a two-fold increase in detection of cognitive impairment, i.e., use of SMC as an inclusion criterium. | Ramos et al., 2021 |
| Knowledge | Multicentre randomised controlled trial | Finland and Sweden; N = 1260 | Multidomain lifestyle interventions have beneficial effects on cognition. | Rosenberg et al., 2018 |
| | Review | Czech Republic | Multidomain lifestyle interventions generate significant effects in delaying cognitive decline. | Toman et al., 2018 |
| | Interventional study | China; N = 1082 | Patient adherence may be improved by increasing patients' self-management efficacy. | Chen et al., 2020 |
| | Randomised control trial | China; N = 148 | Pragmatic multidomain interventions might supplement healthy aging policies if patients are empowered. | Xie et al., 2020 |
| Pharmaceutical drugs | Retrospective | South Korea; N = 1,576,452 | Association between benzodiazepine consumption and dementia after 5 years. | Baek et al., 2019 |
| | Prospective | Spain; N = 5072 | Association between a decreased risk of AD mortality and NSAID use. NSAIDs as a protective factor for developing AD. | Benito-León et al., 2019 |
| | Retrospective | UK; N = 8216 | ACB3 use is associated with dementia, especially in cognitively normal people. ACB12 and benzodiazepines are not associated with dementia. | Grossi et al., 2019 |
| | Retrospective | UK, Spain, Denmark, and The Netherlands; N = 1127 | Association between methotrexate use and lower dementia risk, especially when the therapy exceeds 4 years. | Newby et al., 2020 |
| | Prospective | USA; N = 688 | Anticholinergic drugs increase the risk of developing cognitive decline and dementia, especially among patients with genetic risk factors. | Weigand et al., 2020 |

Table 3. Cont.

| Factor | Study Type | Country (N) | Relationship to Dementia | Citation |
|---|-------------------------------|------------------------------------|--|--------------------------|
| Viral and bacterial infections | Molecular multiscale analysis | USA; N = 643 brain samples | Increased HHV-6A and HHV-7 in the brains of patients with AD. | Readhead et al., 2018 |
| | Retrospective | Taiwan; N = 33,448 participants | Patients with HSV infections may have a 2.56-fold increased risk of developing dementia. Treatment with antiherpetic medications was associated with a decreased risk of dementia. | Tzeng et al., 2018 |
| | Systematic review | England; N = 57 studies | Recent reactivation of herpesvirus HSV-1, HSV-2, cytomegalovirus, and HHV-6 may be associated with dementia or MCIs. | Warren–Gash et al., 2019 |
| | Review | Australia; N = 15 studies | <i>Chlamydia pneumoniae</i> found at increased rates in the brains of AD patients. Limitations of previous human and animal studies preclude conclusive interpretation. | Woods et al., 2019 |
| | Systematic review | Brazil; N = 9 studies | Infection by <i>Porphyromonas gingivalis</i> and bacterial lipopolysaccharide administration appears to be related to the pathogenesis of AD. | Costa et al., 2021 |
| Use of the internet or digital technologies | Longitudinal study | Brazil; N = 2902 | Older adults who continue using the internet were more likely to have significantly lower cognitive loss. | Krug et al., 2019 |
| | Case–control study | Spain; N = 497 participants | Internet use was a factor associated with a 67–86% reduced risk of CI compatible scores in neuropsychological tests. | Ramos et al., 2020 |
| | Systematic review | The Netherlands N = 9 studies | Weak evidence that digital technologies may provide less benefit to people with dementia than those with an MCI. | Neal et al., 2021 |

CI: cognitive impairment; ACB: anticholinergic burden scale; AD: Alzheimer disease; HVS: Herpes simplex virus; HSV-1: Herpes simplex virus type 1; HSV-2: Herpes simplex virus type 2; HHV-6: Human herpesvirus 6; HHV-7: Human herpesvirus 7; SMC: subjective memory complaint; MCI: mild cognitive impairment; NSAIDs: non-steroidal anti-inflammatory drugs; USA: United States of America; UK: United Kingdom.

3.3. Survey Results

From the 4881 members of the College of Pharmacy in Valencia who were initially contacted, 364 people accessed the survey. Of these, two declined to complete the questionnaire and one was underage. Thus, 361 pharmacists completed the survey, corresponding to 7.4% of the total number of collegiate members; 258 of these pharmacists were women (71.5%) and 103 were men (28.5%). Table 4 shows 3 variables that define the respondents' profiles: age, categorised as four groups; years of experience (5 groups); and close relatives with dementia. These variables were compared to each set of questionnaire items, distinguishing risk factors (16 items), protective factors (15 items), and factors not associated with developing dementia (5 items). The mean number of correct responses and standard deviation were calculated to summarise each profile variable.

Table 4. Summary of the respondent profiles and mean number of correct items.

| Respondent Profile Description | <i>n</i> (%) | Risk Factors (16) | Protective Factors (15) | Non-Associated Factors (5) |
|--------------------------------|--------------|-------------------|-------------------------|----------------------------|
| | | mean ± <i>SD</i> | mean ± <i>SD</i> | mean ± <i>SD</i> |
| Age | | | | |
| [20–30] | 45 (12.5) | 11.2 ± 3.4 a | 11.6 ± 2.5 a | 1.7 ± 1.1 a |
| [30–45] | 99 (27.4) | 10.5 ± 3.4 ab | 10.5 ± 2.8 a | 1.9 ± 1.3 a |
| [45–60] | 140 (38.8) | 9.9 ± 3.8 ab | 11.0 ± 2.6 a | 2.1 ± 1.2 a |
| [60–75] | 77 (21.3) | 9.2 ± 3.7 b* | 10.6 ± 2.8 a | 2.2 ± 1.4 a |
| Years of experience | | | | |
| [0–10] | 75 (20.9) | 11.4 ± 3.3 a | 11.4 ± 2.6 a | 1.8 ± 1.2 a |
| [10–20] | 81 (22.6) | 9.8 ± 3.4 b* | 10.2 ± 2.9 b* | 2.0 ± 1.2 a |
| [20–30] | 102 (28.4) | 9.9 ± 3.8 b* | 11.0 ± 2.7 ab | 2.1 ± 1.2 a |
| [30–40] | 72 (20.1) | 10.0 ± 3.7 ab | 10.9 ± 2.2 ab | 2.2 ± 1.3 a |
| [40–50] | 29 (8.1) | 8.6 ± 3.8 b** | 10.7 ± 3.2 ab | 2.3 ± 1.4 a |
| Close relatives with dementia | | | | |
| Yes | 248 (68.7) | 10.2 ± 3.5 c | 10.9 ± 2.6 d | 2.0 ± 1.3 e |
| No | 113 (31.3) | 9.9 ± 4.0 c | 10.8 ± 2.9 d | 2.1 ± 1.2 e |
| Total | 361 (100) | 10.1 ± 3.7 | 10.9 ± 2.7 | 2.0 ± 1.3 |

Description of the respondent profiles and mean number of correct items together with their standard deviations. Tukey multiple comparison tests (a) significantly higher mean number of correct items; (b) significantly lower mean number of correct items; (ab) mean number of correct items not significantly different from the mean number of correct items a and b; *t*-test for independent samples; (c, d and e) mean number of correct elements not significantly different between the Yes and No group; * *p*-value < 0.05; ** *p*-value < 0.01 with respect to group a.

The uncategorised variables age and years of work experience were strongly positively correlated (Pearson correlation test: *p*-value < 0.001). Of note, the youngest participants (aged 20–30 years) got a higher mean number of correct answers about the risk factor items than those aged 60–75 years old (Tukey multiple comparisons test: *p*-value < 0.05). Similarly, participants with less work experience (0–10 years) achieved significantly more correct answers than those with 10–30 or 40–50 years of work experience (Multiple Tukey comparisons test: *p*-value < 0.05 and *p*-value < 0.01, respectively).

Regarding the protective factors, participants with less work experience (0–10 years) obtained a significantly higher mean number of correct answers than those with 10–20 years of work experience (Tukey multiple comparisons test: *p*-value < 0.05). There were no significant differences between participants who had a relative or close friend with dementia and those who did not in terms of the mean number of correct answers in any of the 3 groups of items (risk factors, protective factors, or factors with no association).

Table 5 details the 36 statements on the questionnaire and the distribution of the responses we received for each question. As shown, there were four possible answers to each statement as follows: risk factor for developing dementia, a protective factor against dementia, no association with dementia, or no answer (if respondent did not know the answer or did not want to answer). Note that, in Table 5, the correct answer for each statement is marked in bold.

Table 5. Survey questions on participant knowledge of the factors associated with the development of dementia and the distribution of the responses from respondents (correct answers are shown in bold).

| Questionnaire Questions | Risk Factor <i>n</i> (%) | Protective Factor <i>n</i> (%) | Non- Associated Factor <i>n</i> (%) | No Answer <i>n</i> (%) |
|--|-----------------------------|--------------------------------------|--|---------------------------|
| 1. Hearing loss is: | 151 (41.8) | 3 (0.8) | 136 (37.7) | 71 (19.7) |
| 2. Chronic benzodiazepine use is: | 267 (74.0) | 5 (1.4) | 42 (11.6) | 47 (13) |
| 3. Elevated levels of total cholesterol constitute a: | 191 (52.9) | 3 (0.8) | 115 (31.9) | 52 (14.4) |
| 4. Listening to music daily is: | 1 (0.3) | 277 (76.7) | 60 (16.6) | 23 (6.4) |
| 5. Cognitive stimulation constitutes a: | 0 (0.0) | 349 (96.7) | 7 (1.9) | 5 (1.4) |
| 6. Reading daily constitutes a: | 0 (0.0) | 348 (96.4) | 10 (2.8) | 3 (0.8) |
| 7. Playing a musical instrument is usually: | 0 (0.0) | 333 (92.3) | 15 (4.2) | 13 (3.6) |
| 8. Watching television daily is: | 60 (16.6) | 48 (13.3) | 173 (47.9) | 80 (22.2) |
| 9. Suffering from depression years before (more than 10) the development of dementia is a: | 279 (77.3) | 0 (0.0) | 38 (10.5) | 44 (12.2) |
| 10. High levels of physical activity constitute a: | 5 (1.4) | 274 (75.9) | 48 (13.3) | 34 (9.4) |
| 11. The use of anticholinergic drugs constitutes a: | 201 (55.7) | 32 (8.9) | 36 (10.0) | 92 (25.5) |
| 12. Having a family history of some type of dementia is: | 342 (94.7) | 2 (0.6) | 6 (1.7) | 11 (3.1) |
| 13. Maintaining body hygiene and cleanliness is: | 5 (1.4) | 127 (35.2) | 203 (56.2) | 26 (7.2) |
| 14. Controlling systolic blood pressure in middle-aged people is: | 16 (4.4) | 176 (48.8) | 124 (34.4) | 45 (12.5) |
| 15. Brain trauma constitutes a: | 302 (83.7) | 4 (1.1) | 30 (8.3) | 25 (6.9) |
| 16. A high adherence to the Mediterranean diet is a: | 1 (0.3) | 324 (89.8) | 24 (6.7) | 12 (3.3) |
| 17. Obesity, understood as a body mass index greater than 30 kg/m ² , is a: | 220 (60.9) | 0 (0.0) | 92 (25.5) | 49 (13.6) |
| 18. Jobs with a higher cognitive level constitute a: | 11 (3.1) | 295 (81.7) | 28 (7.8) | 27 (7.5) |
| 19. To be an only child is: | 11 (3.1) | 3 (0.8) | 269 (74.5) | 78 (21.6) |
| 20. Social isolation is a: | 318 (88.1) | 5 (1.4) | 17 (4.7) | 21 (5.8) |
| 21. Memory complaints constitute a: | 272 (75.4) | 5 (1.4) | 35 (9.7) | 49 (13.6) |
| 22. A high level of education constitutes a: | 3 (0.8) | 174 (48.2) | 153 (42.4) | 31 (8.6) |
| 23. Metabolic syndrome is a: | 237 (65.7) | 2 (0.6) | 66 (18.3) | 56 (15.5) |
| 24. Tobacco use constitutes a: | 249 (69.0) | 7 (1.9) | 65 (18.0) | 40 (11.1) |
| 25. Occupational therapy in the elderly population is a: | 4 (1.1) | 328 (90.9) | 16 (4.4) | 13 (3.6) |
| 26. Being prone to cold sores is: | 69 (19.1) | 0 (0.0) | 208 (57.6) | 84 (23.3) |
| 27. Using the internet or social networks from any technological device is: | 25 (6.9) | 155 (42.9) | 106 (29.4) | 75 (20.8) |
| 28. Manual work is: | 1 (0.3) | 321 (88.9) | 31 (8.6) | 8 (2.2) |
| 29. Being a woman constitutes a: | 157 (43.5) | 25 (6.9) | 99 (27.4) | 80 (22.2) |
| 30. That people acquire a proactive attitude of prevention regarding the modifiable factors associated with dementia is: | 5 (1.4) | 337 (93.4) | 5 (1.4) | 14 (3.9) |
| 31. Sleeping less than 6 h a day: | 269 (74.5) | 9 (2.5) | 49 (13.6) | 34 (9.4) |
| 32. Sleeping more than 9 h a day: | 123 (34.1) | 488 (13.3) | 125 (34.6) | 65 (18.0) |
| 33. Refraining from drinking alcohol is: | 3 (0.8) | 291 (80.6) | 36 (10.0) | 31 (8.6) |
| 34. Living in the countryside or in rural areas is: | 12 (3.3) | 155 (42.9) | 143 (39.6) | 51 (14.2) |
| 35. Taking anti-inflammatory drugs and/or having inflammatory diseases under control is: | 28 (7.8) | 123 (34.1) | 128 (35.5) | 82 (22.7) |
| 36. Speaking several languages is: | 673 (0.8) | 260 (72.1) | 71 (16.7) | 27 (7.5) |

In Figure 1, we organised the information shown for the 36 items of the questionnaire in Table 5 into three different graphs. The graph on the left shows the 16 items whose correct response was a risk factor; the central graph comprises the 15 items whose correct response was a protective factor; and the graph on the right is made up of the 5 items whose correct response was that there is no association of the factor with the development of dementia. The items are named in abbreviated form on the x-axis along with the questionnaire item number. In addition, the items on each graph are shown in descending order with respect to the percentage of respondents who got the correct answer.

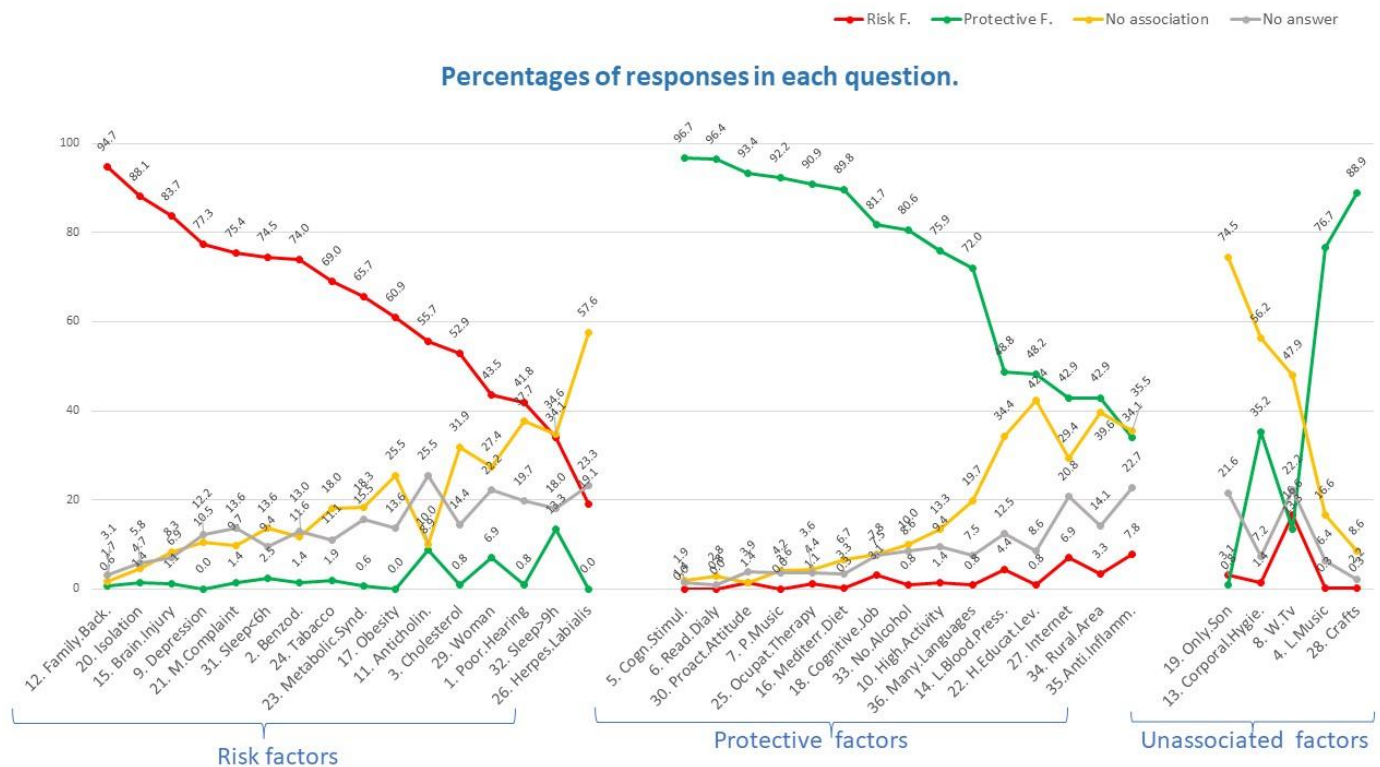


Figure 1. Percentages of responses that respondents gave for each question on the survey.

The 16 items included in the graph on the left correspond to some of the main risk factors for developing dementia. As shown, practically all the respondents identified a family history of dementia as a risk factor for developing dementia (94.7%), followed by social isolation (88.1%). More than 40% of the respondents did not identify the last 6 items shown on the graph on the left (including herpes labialis, sleeping more than 9 h a day, and poor hearing) as risk factors, with many participants answering that these factors were not associated with the development of dementia or that they did not know the answer. It was surprising that some respondents identified the use of anticholinergic drugs or sleeping more than 9 h a day as a protective factor against developing dementia.

The central graph shows the 15 questionnaire items whose correct response was a protective factor against dementia. Thus, these protective factors should be recommended as a means to help patients avoid suffering from dementia, either among those who have not yet started experiencing CI or as a shock-treatment in patients who have already entered the CI phase. As shown, more respondents correctly identified the protective factors than the risk factors. For example, almost all the respondents correctly identified cognitive stimulation and daily reading as protective factors against developing dementia (96.7% and 96.4%, respectively). The respondents had greater difficulty in correctly answering the last 5 items shown on the central graph. Of note, 34% and 42.4% of those surveyed thought that maintaining low blood pressure and having a low-high level of education

were not associated with developing dementia, respectively. The least known protective factors were internet use, living in a rural area, and use of anti-inflammatory drugs.

Finally, the graph on the right shows the responses to the 5 items whose correct answer was that there was no scientific association with the development of dementia. Interestingly, 35.2%, 76.7% and 88.9% of those surveyed believed that maintaining bodily hygiene, listening to music, or doing crafts was a protective factor against developing dementia, respectively. Thus, it is important that the health personnel designated to make recommendations to patients after screening know that it is playing music rather than listening to music that produces cognitive stimulation and, consequently, a protective effect.

3.4. The A-to-Z Dementia Knowledge List Supporting Material

To better understand the factors associated with dementia and help fill in the main gaps in knowledge identified in Table 2, we reorganised the information according to the different stages of dementia and their influence on cognitive decline (Figure 2). As shown, we separated the information according to three main levels of dementia, differentiating the asymptomatic stage, period of MCI, and period in which dementia is evident. In addition, we showed several factors related to each phase, distinguishing several that can influence patients' evolution to cognitive decline, depending on the disease stage. We chose to depict this as a person wearing a backpack and using an umbrella because it is raining.

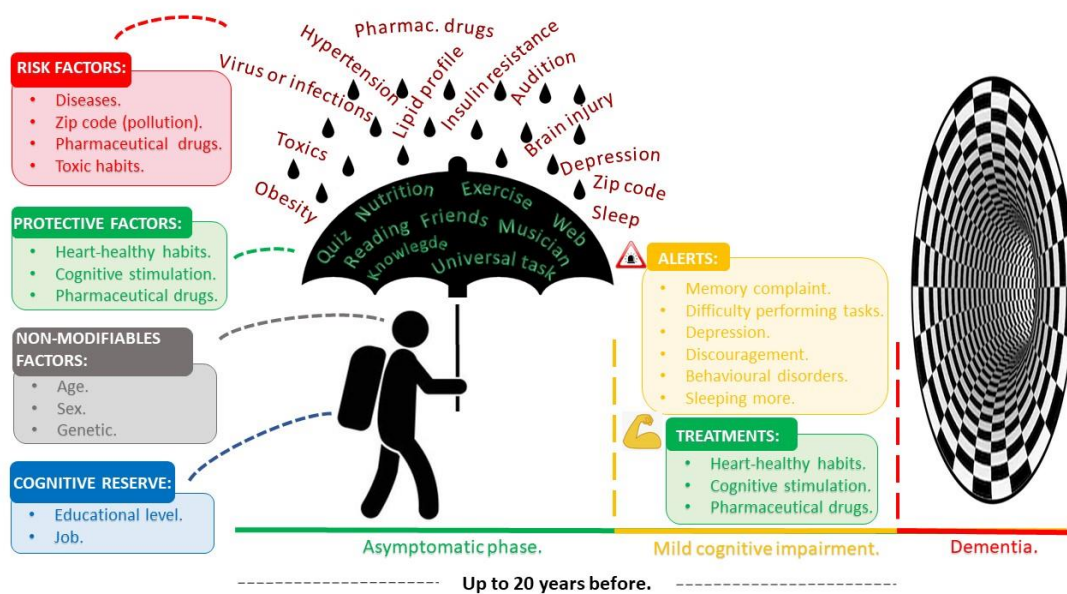


Figure 2. Phases of the evolution of dementia and the factors that influence the risk of dementia obtained from an updated bibliographic review (Table 2).

The person represents *non-modifiable factors* because *age, sex and genetics* are all characteristics that cannot be changed. The backpack refers to *individual cognitive reserve* since *educational level* or the *job* a person does are circumstantial factors carried throughout life and are hard to change. The umbrella represents potential *protective factors* like healthy habits (*exercise and nutrition*) or cognitive stimulation (solving a *quiz*, surfing on the *internet, reading, meeting friends, or playing music*). Finally, the rain represents *risk factors* such as diseases (*hypertension, insulin resistance, lipid profile alterations, brain injuries, hearing loss, obesity, viral and bacterial infections*), environmental exposure to pollution (*zip code*), use of certain *pharmaceuticals* like anticholinergic drugs or benzodiazepines and lastly, *toxic habits* (smoking and alcohol consumption) and environmental toxics (mycotoxins and mercury).

Figure 3 shows a visual document designed to show the main modifiable and circumstantial risk factors for developing dementia and the main protective recommendations for

after patient screenings. The two main objectives of this poster were to serve as a reminder reference document for all health personnel involved in dementia screening and second, to promote its dissemination among the general population at risk of belonging to the target population.

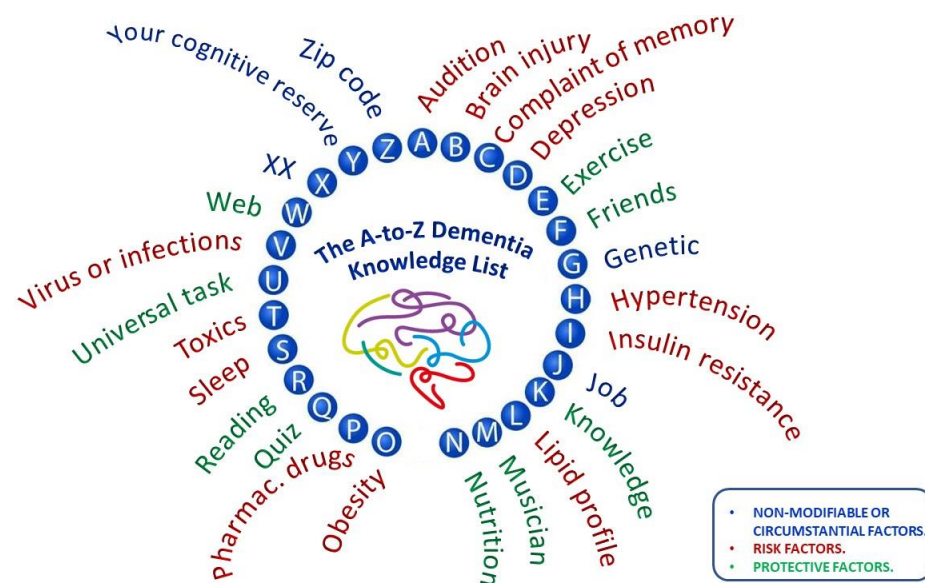


Figure 3. A-to-Z Dementia Knowledge List for screening and as a reminder tool.

4. Discussion

After a bibliographic search, which includes the extensive bibliographic revision about dementia risk factors made by The Lancet Commission, actualised on the past year, we have studied and evaluated other factors that we consider important as well.

One of the main contributions of this work was the elaboration of the A-to-Z Dementia Knowledge List to facilitate the task of memorising and remembering dementia risk factors. There is clear evidence for the usefulness of these 21 factors [1–3]. In addition, we decided to include five more significant factors (lifestyle factors, pharmaceuticals, SMCs, virus and other infections, and internet use) with the aim to build an alphabet.

The Finnish Geriatric Intervention Study to Prevent Cognitive Impairment and Disability (FINGER) trial showed that an early lifestyle intervention can benefit cognition in elderly people with an elevated risk of dementia [13]. Together with cognitive stimulation activities, minimising risk factors early in midlife can diminish the risk of cognitive decline and delay the development of dementia in later life [20]. Nevertheless, this knowledge will be ineffective unless individuals apply these interventions.

There is a general need for policies to promote active and healthy ageing by engaging, empowering, and motivating patients [21]. In this respect, it has been suggested that a behavioural intervention by means of collaborative care, enhanced patient–health professional interactions, and social support promotes self-efficacy and, consequently, improves patient adherence [22]. Therefore, supporting patients during the implementation of a healthier lifestyle makes them involved in the decision process and helps them to take responsibility for their health [18].

Regarding pharmaceutical drugs, the association between anticholinergic drugs and cognitive decline is well-known, especially at high doses [23,24]. Nevertheless, some studies have failed to find this connection [25]. Similarly, although some authors did not find an association between the use of benzodiazepines and greater cognitive decline [23,26], others did find this relationship [27] as well as a link with a higher risk of adverse events such as falls [26]. Moreover, some authors have linked non-steroidal anti-inflammatory drugs to a decreased risk of AD mortality [28], although clinical trials in this area were

unsuccessful. Again, the long-term use of disease modifying anti-rheumatic drugs such as methotrexate also appear to lower the risk of developing dementia [29].

SMCs are also a good predictor of dementia risk, as shown by numerous studies [30–33] because they are one of the first signs of the loss of alertness. SMCs are an early marker of future cognitive decline and can be incorporated into the diagnosis of mild cognitive impairment (MCI) and neurodegenerative dementias (Table 3). Firstly, older people with SMCs are twice as likely to develop dementia as those without SMCs [32]. Thus, prospective studies have shown that preclinical AD patients with SMC had a 62% risk of progression from MCI to dementia within 3 years [33]. In fact, previous studies have shown that SMC was the variable with the highest discriminatory power in screening for CIs [12] and it has been associated with a greater volume of white matter hyperintensity [34]. In terms of the patient knowledge factor, given the multifactorial aetiology of dementia and Alzheimer's disease (AD), multidomain interventions that simultaneously target several risk factors and mechanisms might be necessary for an optimal preventive effect.

Regarding lipid profile, there is no clear consensus, although statin treatment has been shown to reduce the risk of dementia in cohort studies [35–38]. Evidence suggests that high total cholesterol levels in mid-life increased the risk of AD in later life [6]. Moreover, high plasma HDL cholesterol has been observationally associated with an increased risk of dementia and AD [8]. However, a study with 19 years of follow-up found that HDL cholesterol levels in mid-life are inversely associated with MCI and dementia in late life [7]. In addition, LDL cholesterol measured during mid-life was modestly associated with an increased risk of dementia 10 years later [9]. The lack of strong evidence and the existing differences could be explained genetically, as the APOE ϵ 4 genotype impacts differently on the relevance of hypercholesterolaemia in dementia compared to APOE ϵ 4 non-carriers [5]. However, based on recent retrospective studies, an adequate lipid profile is likely to be an indicator of cognitively healthy aging in most of the population.

Furthermore, we would like to highlight the hypothesis that infections are related to dementia, which has recently been gaining attention and is an ongoing field of research (Table 3). Most pharmacists were unaware that herpes labialis is a risk factor for dementia because it is an emerging factor. In 1991, the presence of herpes simplex virus type 1 (HSV-1) was reported in the brains of AD patients [39], but this work was dismissed by most of the scientific community. However, a recent prospective study of 30,000 participants in Taiwan found that patients diagnosed with HSV-1 and herpes simplex virus type 2 (HSV-2) had a 2–2.5-fold higher risk of developing any type of dementia [40]. Consistent with these findings is a recent systematic review [41], and some researchers have found a significant increase in human herpesvirus 6A (HHV-6A) and human herpesvirus 7 (HHV-7) in AD patients compared to controls [42]. Moreover, other microbes have also been associated with AD including *Chlamydia pneumoniae* [43], *Borrelia burgdorferi* [44], and *Porphyromonas gingivalis* [45]. Thus, these findings have opened a new field of study and highlight the importance of treating certain infections to possibly reduce the risk of dementia.

Use of the internet also seems to play a protective role in dementias. Specifically, a randomised study found that surfing the internet had a protective role against CI [46]. Moreover, a study in Brazil also showed a significant association between continued internet use and higher cognitive performance [47]. In this sense, other studies found that internet use was associated with less CI in neuropsychological test [48]. However, the use of digital technologies may provide less benefit to people with dementia than people with MCI, which could reinforce the importance of this factor in the early stages of dementia [49]. This is a new field of study, but all activities that influence cognitive stimulation may help to slow the disease.

In terms of our secondary objectives, this paper presents original results and showcases the A-to-Z Dementia Knowledge List of known factors associated with dementia. This is also the first published work to assess the knowledge of community pharmacists about dementia and its modifiable risk-related factors. Although most of the survey participants were women (71.5% vs. 28.5%), this was proportional to the MICOF membership in

Valencia, with 3378 female members and 1,503 male members (69.2% vs. 30.8%). Our most notable finding was that younger pharmacist and those with fewer years of work experience scored better on the survey. This may be because of their more recent university education given that many risks and protective factors related with dementia have been recently discovered. However, having close relatives with dementia did not significantly improve the participants' mean scores for risk factors (10.2 vs. 9.9), protective factors (10.9 vs. 10.8), or non-associated factors (2.0 vs. 2.1). Of note, that knowledge comes with scientific literacy rather than experience.

A family history of dementia was easily identified as one of the main risk factors for developing dementia. Although family history is not a required criterion, research shows that individuals with a relative with dementia are more likely to develop the disease themselves [50]. Additionally, social isolation is a risk factor for dementia, but can also occur as part of the disease prodrome [51]. In contrast, an association between sleep duration and the risk of MCI or dementia has also been reported, with higher risk being associated with sleeping less than 5 h a day or more than 10 h a day [52]. Interestingly, most of the survey participants mistakenly identified sleeping more than 9 h a day as a protective factor, probably because good rest tends to be associated with a better health status.

As shown in the citations in Table 3 and Figure 1, being aware of dementia risk factors can act as a factor that can prevent or delay dementia. Similarly, correct knowledge of how drugs can impact cognition in elderly people may act as a protective factor or, at least, helps not add to the risk of developing a CI. However, although we can improve lifestyles to try to avoid chronic pathologies or to better control them when they do appear, the availability of suitable therapeutic approaches is also vital. Thus, when possible, the avoidance of benzodiazepines and drugs with an anticholinergic burden should be a key priority in elderly patients (Table 3). When we asked pharmacists about anticholinergic drugs, only half of them were aware that anticholinergic burden is a dementia risk factor. This could be because a wide variety of drugs have anticholinergic properties, and many scales are available to calculate and classify the anticholinergic burden. Conversely, when we analysed pharmacists' knowledge about dementia association with benzodiazepine use, we found that most responders answered correctly (74%). One of the main reasons for this may be the short-term amnesia this pharmaceutical group causes, as well as the fact that it is frequently prescribed to elderly people in Spain, thereby perhaps increasing pharmacists' knowledge and awareness in this relationship.

It is well known that cognitive stimulation has a beneficial effect on the development of dementia. In this regard, while the participants clearly linked daily reading with improved cognitive function, they did not identify internet use or speaking multiple languages as activities that promoted the maintenance of cognition. In contrast, the level of education acquired in the first stage of life could be considered a modifiable factor. However, because it is difficult to change, it should be regarded as a circumstantial factor. Education contributes to the cognitive reserve people will carry with them into the future, which may require varying degrees of cognition [53].

The maintenance of low blood pressure also stood out among the other protective factors that were not often correctly identified by the surveyees. This might be because it would have been easier to identify hypertension as a risk factor rather than blood pressure control as a protective factor. Similarly, we asked about living in a rural area because of the associated reduction in pollution levels given that emerging evidence suggests that exposure to high levels of airborne pollutants is associated with an increased risk of dementia [10,54]. We would also like to highlight the items referring to factors not scientifically related to the development of dementia, such as listening to music. We wanted to discern between playing an instrument and listening to music because only playing music has been associated with maintaining cognition and brain health [55].

A previous study using the *Alzheimer's Disease Knowledge Scale* (ADKS) showed that Spanish healthcare professionals have a good knowledge of the pathology [56]. The ADKS

assesses 7 areas of AD: impact, risk factors, course, diagnosis, caregiving, treatment, and symptoms, with the lowest scores being obtained for the risk factors (mental exercise, age, cholesterol, drugs, blood pressure, and genetic). In addition, many professionals were unaware of the influence that high blood pressure or high levels of blood lipids during midlife may have on the development of dementia in old age [57]. Furthermore, a survey in the Maltese Islands using the ADKS and *Alzheimer's Disease Pharmacotherapy Measure* (ADPM) showed that community pharmacists had an inadequate knowledge of dementia risk factors, caregiving issues, and pharmacological management [58]. This contrasts with the work by Alacreu et al. (2019) in Spain [56], perhaps because of education differences between the two countries. Nevertheless, these findings suggest new training strategies should be developed and implemented to improve the knowledge of medical and pharmaceutical professionals in the field of dementia risk factors.

Finally, we used our results to elaborate supporting educational material, including advertising posters and short explainer videos, with a view to improving community pharmacists' knowledge of dementia and its associated factors. Pharmacies are usually the first point of contact in the healthcare system, and they have the potential to provide information and life-sustaining support for patients [58]. Our material could also be useful to aid and promote the role community pharmacists already play in health education. For example, the main objective of the graphics shown in Figures 2 and 3 was to train people about dementia and to serve as a reference for learning and as a reminder of factors related to dementia.

As shown in Figure 2, susceptibility to dementia depends on patients' intrinsic factors, their travelling bag, the strength of their umbrella, and intensity of the rain. Thus, certain alerts such as *subjective memory complaints*, *difficulty in performing tasks*, *behavioural disorders*, or *depression* may appear in patients that could warn us about their dangerous path leading towards dementia. These factors may lead the patient into the dementia stage, starting with the CI phase. Thus, factors like healthy habits, cognitive stimulation, and pharmaceuticals may improve the CI, or at least, could extend the path. This figure serves as a useful metaphor in patient education and as a reminder of the factors related to dementia, which can be distributed to the members of the MICOE.

Importantly, this work had certain limitations. Firstly, it was conducted in one province and thus, the results may not be generalisable to the rest of Spain. Secondly, only 7.4% of the pharmacists we contacted responded to the survey, although this was in line with data obtained in other research that also invited health professionals to participate in an online survey [56,59]. Thirdly, some of the items of our questionnaire may have been misunderstood. For example, in item number 28 when we mentioned manual work, we wanted to refer to activities that do not involve cognitive stimulation, while some manual activities, such as artistic ones, can entail such stimulation. Finally, given that the survey was conducted online, some surveys may have looked up answers while responding.

Further research will be needed to validate the A-to-Z Dementia Knowledge List and to extend its use. Moreover, our results are relevant to future work because these kinds of surveys can be used for the early detection of dementia in the general population. All the educational items elaborated in this work can be widely distributed by pharmacists and other health professionals to contribute to health education and to detect dementia as soon as possible.

5. Conclusions

This study identified the factors most commonly documented in the scientific literature as being related to dementia. CI screening requires collaborative teamwork by all healthcare providers, including community pharmacists. Knowledge gaps about these factors in pharmacists should be addressed to enhance their abilities to successfully screen for CI. Moreover, our questionnaire results have shown that up-to-date knowledge is more effective than years of experience. This lack of information about some factors reinforces the importance of developing an A-to-Z Dementia Knowledge List that includes lesser-known

risk factors. Finally, the role of community pharmacists as health educators highlights the need to continuously update their scientific knowledge.

Supplementary Materials: The following are available online at <https://www.mdpi.com/article/10.3390/ijerph18199934/s1>, Survey Questions.

Author Contributions: Conceptualization, M.A. and H.R.; methodology, M.A.; software, M.A.; validation, H.R. and J.S.-L.; formal analysis, M.A.; investigation, M.G. and G.G.-L.; resources, J.S.-L.; data curation, G.G.-L.; writing—original draft preparation, H.R, M.G. and G.G.-L.; writing—review and editing, J.S.-L. And L.M.; supervision and project administration L.M.; funding acquisition, J.S.-L. And L.M. All authors have read and agreed to the published version of the manuscript.

Funding: This research was funded by Cátedra DeCo Micof-UCH.

Institutional Review Board Statement: This study was conducted according to the guidelines of the Declaration of Helsinki, and approved by the Research Ethics Committee of the Universidad Cardenal Herrera CEU (UCH-CEU; approval No. CEI21/054).

Informed Consent Statement: Informed consent was obtained from all subjects involved in the study.

Data Availability Statement: This data used for this study is available upon request.

Acknowledgments: We would like to acknowledge all the pharmacists that participated in this study, Cátedra DeCo Micof-UCH who partially funded this research. Finally, we would also like to thank Maria Hannah Ledran for helping with the English language editing.

Conflicts of Interest: The authors have no conflict of interest to declare.

References

1. Patterson, C. World Alzheimer Report 2018. Alzheimer's Disease International. 2018. Available online: <https://www.alzint.org/resource/world-alzheimer-report-2018/> (accessed on 20 April 2021).
2. Eurostat. Deaths of Residents Related to Dementias Including Alzheimer. Available online: https://ec.europa.eu/eurostat/databrowser/view/hlth_cd_dar/default/table?lang=en (accessed on 20 April 2021).
3. World Health Organization. Global Action Plan on the Public Health Response to Dementia 2017–2025. Available online: www.who.int/mental_health/neurology/dementia/en (accessed on 20 April 2021).
4. Livingston, G.; Huntley, J.; Sommerlad, A.; Ames, D.; Ballard, C.; Banerjee, S.; Brayne, C.; Burns, A.; Cohen-Mansfield, J.; Cooper, C.; et al. Dementia prevention, intervention, and care: 2020 report of the Lancet Commission. *Lancet* **2020**, *396*, 413–446. [CrossRef]
5. Pillai, J.A.; Kou, L.; Bena, J.; Penn, L.; Leverenz, J.B. Hypertension and Hypercholesterolemia Modify Dementia Risk in Relation to APOE ϵ 4 Status. *J. Alzheimer's Dis.* **2021**, *81*, 1493–1504. [CrossRef]
6. Anstey, K.J.; Ashby-Mitchell, K.; Peters, R. Updating the evidence on the association between serum cholesterol and risk of late-life dementia: Review and meta-analysis. *J. Alzheimer's Dis.* **2017**, *56*, 215–228. [CrossRef]
7. Svensson, T.; Sawada, N.; Mimura, M.; Nozaki, S.; Shikimoto, R.; Tsugane, S. The association between midlife serum high-density lipoprotein and mild cognitive impairment and dementia after 19 years of follow-up. *Transl. Psychiatry* **2019**, *9*, 26. [CrossRef]
8. Kjeldsen, E.W.; Thomassen, J.Q.; Juul Rasmussen, I.; Nordestgaard, B.G.; Tybjaerg-Hansen, A.; Frikke-Schmidt, R. Plasma high-density lipoprotein cholesterol and risk of dementia: Observational and genetic studies. *Cardiovasc. Res.* **2021**, cvab164. [CrossRef]
9. Iwagami, M.; Qizilbash, N.; Gregson, J.; Douglas, I.; Johnson, M.; Pearce, N.; Evans, S.; Pocock, S. Blood cholesterol and risk of dementia in more than 18 million people over two decades: A retrospective cohort study. *Lancet Healthy Longev.* **2021**, *2*, e498–e506. [CrossRef]
10. Hahad, O.; Lelieveld, J.; Birklein, F.; Lieb, K.; Daiber, A.; Münzel, T. Ambient air pollution increases the risk of cerebrovascular and neuropsychiatric disorders through induction of inflammation and oxidative stress. *Int. J. Mol. Sci.* **2020**, *21*, 4306. [CrossRef]
11. Eiser, A.R. Why does Finland have the highest dementia mortality rate? Environmental factors may be generalizable. *Brain Res.* **2017**, *1671*, 14–17. [CrossRef] [PubMed]
12. Climent, M.T.; Pardo, J.; Muñoz-Almaraz, F.J.; Guerrero, M.D.; Moreno, L. Decision tree for early detection of cognitive impairment by community pharmacists. *Front. Pharmacol.* **2018**, *9*, 1232. [CrossRef]
13. Rosenberg, A.; Ngandu, T.; Rusanen, M.; Antikainen, R.; Bäckman, L.; Havulinna, S.; Hänninen, T.; Laatikainen, T.; Lehtisalo, J.; Levälahti, E.; et al. Multidomain lifestyle intervention benefits a large elderly population at risk for cognitive decline and dementia regardless of baseline characteristics: The FINGER trial. *Alzheimer's Dement.* **2018**, *14*, 263–270. [CrossRef] [PubMed]
14. Ramos, H.; Pardo, J.; Sánchez, R.; Puchades, E.; Pérez-Tur, J.; Navarro, A.; Moreno, L. Pharmacist-Physician Interprofessional Collaboration to Promote Early Detection of Cognitive Impairment: Increasing Diagnosis Rate. *Front. Pharmacol.* **2021**, *12*, 579489. [CrossRef]

15. Prince, M.; Comas-Herrera, A.; Knapp, M.; Guerchet, M.; Karagiannidou, M. World Alzheimer Report 2016 Improving Healthcare for People Living with Dementia. Coverage, Quality and Costs Now and in the Future. Alzheimer's Disease International. 2016. Available online: <https://www.alzint.org/u/WorldAlzheimerReport2016.pdf> (accessed on 20 April 2021).
16. Hayden, J.C.; Parkin, R. The challenges of COVID-19 for community pharmacists and opportunities for the future. *Ir. J. Psychol. Med.* **2020**, *37*, 198–203. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
17. LaMonica, H.M.; English, A.; Hickie, I.B.; Ip, J.; Ireland, C.; West, S.; Shaw, T.; Mowszowski, L.; Glozier, N.; Duffy, S.; et al. Examining Internet and eHealth Practices and Preferences: Survey Study of Australian Older Adults With Subjective Memory Complaints, Mild Cognitive Impairment, or Dementia. *J. Med. Internet Res.* **2017**, *19*, e358. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
18. Mistridis, P.; Mata, J.; Neuner-jehle, S.; Annoni, J.; Biedermann, A. Use it or lose it! Cognitive activity as a protective factor for cognitive decline associated with Alzheimer's disease. *Swiss Med. Wkly.* **2017**, *147*, w14407. [[CrossRef](#)]
19. Chow, S.-C.; Shao, J.; Wang, H.; Lokhnygina, Y. *Sample Size Calculations in Clinical Research*; Chapman and Hall/CRC: Boca Raton, FL, USA, 2017; ISBN 9781138740983.
20. Toman, J.; Klímová, B.; Vališ, M. Multidomain lifestyle intervention strategies for the delay of cognitive impairment in healthy aging. *Nutrients* **2018**, *10*, 1560. [[CrossRef](#)]
21. Chen, L.K.; Hwang, A.C.; Lee, W.J.; Peng, L.N.; Lin, M.H.; Neil, D.L.; Shih, S.F.; Loh, C.H.; Chiou, S.T. Efficacy of multidomain interventions to improve physical frailty, depression and cognition: Data from cluster-randomized controlled trials. *J. Cachexia Sarcopenia Muscle* **2020**, *11*, 650–662. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
22. Xie, Z.; Liu, K.; Or, C.; Chen, J.; Yan, M.; Wang, H. An examination of the socio-demographic correlates of patient adherence to self-management behaviors and the mediating roles of health attitudes and self-efficacy among patients with coexisting type 2 diabetes and hypertension. *BMC Public Health* **2020**, *20*, 1–13. [[CrossRef](#)]
23. Grossi, C.M.; Richardson, K.; Fox, C.; Maidment, I.; Steel, N.; Loke, Y.K.; Arthur, A.; Myint, P.K.; Campbell, N.; Boustani, M.; et al. Anticholinergic and benzodiazepine medication use and risk of incident dementia: A UK cohort study. *BMC Geriatr.* **2019**, *19*, 276. [[CrossRef](#)]
24. Weigand, A.J.; Bondi, M.W.; Thomas, K.R.; Campbell, N.L.; Galasko, D.R.; Salmon, D.P.; Sewell, D.; Brewer, J.B.; Feldman, H.H.; Delano-Wood, L. Association of anticholinergic medications and AD biomarkers with incidence of MCI among cognitively normal older adults. *Neurology* **2020**, *95*, e2295–e2304. [[CrossRef](#)]
25. Kusljic, S.; Woolley, A.; Lowe, M.; Manias, E. How do cognitive and functional impairment relate to the use of anticholinergic medications in hospitalised patients aged 65 years and over? *Aging Clin. Exp. Res.* **2020**, *32*, 423–431. [[CrossRef](#)]
26. Dyer, A.H.; Murphy, C.; Segurado, R.; Lawlor, B.; Kennelly, S.; NILVAD Study Group. Is Ongoing Anticholinergic Burden Associated with Greater Cognitive Decline & Dementia Severity in Mild to Moderate Alzheimer Disease? *J. Gerontol. A Biol. Sci. Med. Sci.* **2020**, *75*, 987–994. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
27. Baek, Y.H.; Kim, H.J.; Bae, J.H.; Lee, H.; Oh, I.S.; Kim, W.J.; Shin, J.Y. Benzodiazepine-related cognitive impairment or dementia: A signal detection study using a case/non-case approach. *Psychiatry Investig.* **2020**, *17*, 587–595. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
28. Benito-León, J.; Contador, I.; Vega, S.; Villarejo-Galende, A.; Bermejo-Pareja, F. Non-steroidal anti-inflammatory drugs use in older adults decreases risk of Alzheimer's disease mortality. *PLoS ONE* **2019**, *14*, e0222505. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
29. Newby, D.; Prieto-Alhambra, D.; Duarte-Salles, T.; Ansell, D.; Pedersen, L.; Van Der Lei, J.; Mosseveld, M.; Rijnbeek, P.; James, G.; Alexander, M.; et al. Methotrexate and relative risk of dementia amongst patients with rheumatoid arthritis: A multi-national multi-database case-control study. *Alzheimer's Res. Ther.* **2020**, *12*, 38. [[CrossRef](#)]
30. Borda, M.G.; Santacruz, J.M.; Aarstrand, D.; Camargo-Casas, S.; Cano-Gutiérrez, C.A.; Suárez-Monsalve, S.; Campos-Fajardo, S.; Pérez-Zepeda, M.U. Association of depressive symptoms and subjective memory complaints with the incidence of cognitive impairment in older adults with high blood pressure. *Eur. Geriatr. Med.* **2019**, *10*, 413–420. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
31. Numbers, K.; Crawford, J.D.; Kochan, N.A.; Draper, B.; Sachdev, P.S.; Brodaty, H. Participant and informant memory-specific cognitive complaints predict future decline and incident dementia: Findings from the Sydney memory and ageing study. *PLoS ONE* **2020**, *15*, e0232961. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
32. Mitchell, A.J.; Beaumont, H.; Ferguson, D.; Yadegarfar, M.; Stubbs, B. Risk of dementia and mild cognitive impairment in older people with subjective memory complaints: Meta-analysis. *Acta Psychiatr. Scand.* **2014**, *130*, 439–451. [[CrossRef](#)]
33. Wolfgruber, S.; Polcher, A.; Koppa, A.; Kleinedam, L.; Frölich, L.; Peters, O.; Hüll, M.; Rütger, E.; Wiltfang, J.; Maier, W.; et al. Cerebrospinal Fluid Biomarkers and Clinical Progression in Patients with Subjective Cognitive Decline and Mild Cognitive Impairment. *J. Alzheimer's Dis.* **2017**, *58*, 939–950. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
34. Van Rooden, S.; Van Den Berg-Huysmans, A.A.; Croll, P.H.; Labadie, G.; Hayes, J.M.; Viviano, R.; Van Der Grond, J.; Rombouts, S.A.R.B.; Damoiseaux, J.S. Subjective Cognitive Decline Is Associated with Greater White Matter Hyperintensity Volume. *J. Alzheimer's Dis.* **2018**, *66*, 1283–1294. [[CrossRef](#)]
35. Pan, M.L.; Hsu, C.C.; Chen, Y.M.; Yu, H.K.; Hu, G.C. Statin Use and the Risk of Dementia in Patients with Stroke: A Nationwide Population-Based Cohort Study. *J. Stroke Cerebrovasc. Dis.* **2018**, *27*, 3001–3007. [[CrossRef](#)]
36. Redelmeier, D.A.; Manzoor, F.; Thiruchelvam, D. Association between Statin Use and Risk of Dementia after a Concussion. *JAMA Neurol.* **2019**, *76*, 887–896. [[CrossRef](#)]
37. Lee, J.W.; Choi, E.A.; Kim, Y.S.; Kim, Y.; You, H.S.; Han, Y.E.; Kim, H.S.; Bae, Y.J.; Kim, J.; Kang, H.T. Statin exposure and the risk of dementia in individuals with hypercholesterolaemia. *J. Intern. Med.* **2020**, *288*, 689–698. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]

38. Zingel, R.; Bohlken, J.; Riedel-Heller, S.; Barth, S.; Kostev, K. Association between Low-Density Lipoprotein Cholesterol Levels, Statin Use, and Dementia in Patients followed in German General Practices. *J. Alzheimer's Dis.* **2021**, *79*, 37–46. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
39. Jamieson, G.A.; Maitland, N.J.; Wilcock, G.K.; Craske, J.; Itzhaki, R.F. Latent herpes simplex virus type 1 in normal and Alzheimer's disease brains. *J. Med. Virol.* **1991**, *33*, 224–227. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
40. Tzeng, N.S.; Chung, C.H.; Lin, F.H.; Chiang, C.P.; Yeh, C.B.; Huang, S.Y.; Lu, R.B.; Chang, H.A.; Kao, Y.C.; Yeh, H.W.; et al. Anti-herpetic Medications and Reduced Risk of Dementia in Patients with Herpes Simplex Virus Infections—A Nationwide, Population-Based Cohort Study in Taiwan. *Neurotherapeutics* **2018**, *15*, 417–429. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
41. Warren-Gash, C.; Forbes, H.J.; Williamson, E.; Breuer, J.; Hayward, A.C.; Mavrodaris, A.; Ridha, B.H.; Rossor, M.N.; Thomas, S.L.; Smeeth, L. Human herpesvirus infections and dementia or mild cognitive impairment: A systematic review and meta-analysis. *Sci. Rep.* **2019**, *9*, 4743. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
42. Readhead, B.; Haure-Mirande, J.V.; Funk, C.C.; Richards, M.A.; Shannon, P.; Haroutunian, V.; Sano, M.; Liang, W.S.; Beckmann, N.D.; Price, N.D.; et al. Multiscale Analysis of Independent Alzheimer's Cohorts Finds Disruption of Molecular, Genetic, and Clinical Networks by Human Herpesvirus. *Neuron* **2018**, *99*, 64–82.e7. [[CrossRef](#)]
43. Woods, J.J.; Skelding, K.A.; Martin, K.L.; Aryal, R.; Sontag, E.; Johnstone, D.M.; Horvat, J.C.; Hansbro, P.M.; Milward, E.A. Assessment of evidence for or against contributions of Chlamydia pneumoniae infections to Alzheimer's disease etiology. *Brain. Behav. Immun.* **2020**, *83*, 22–32. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
44. Abbott, A. Are infections seeding some cases of Alzheimer's disease? *Nature* **2020**, *587*, 22–25. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
45. Costa, M.J.F.; de Araújo, I.D.T.; da Rocha Alves, L.; da Silva, R.L.; dos Santos Calderon, P.; Borges, B.C.D.; de Aquino Martins, A.R.L.; de Vasconcelos Gurgel, B.C.; Lins, R.D.A.U. Relationship of Porphyromonas gingivalis and Alzheimer's disease: A systematic review of pre-clinical studies. *Clin. Oral Investig.* **2021**, *25*, 797–806. [[CrossRef](#)]
46. Su, N.; Li, W.; Li, X.; Wang, T.; Zhu, M.; Liu, Y.; Shi, Y.; Xiao, S. The Relationship between the Lifestyle of the Elderly in Shanghai Communities and Mild Cognitive Impairment. *Shanghai Arch. Psychiatry* **2017**, *29*, 352–357. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
47. Krug, R.R.; D'Orsi, E.; Xavier, A.J. Association between use of internet and the cognitive function in older adults, populational longitudinal study EpiFloripa Idoso. *Rev. Bras. Epidemiol.* **2019**, *22*, e190012. [[CrossRef](#)]
48. Ramos, H.; Alacreu, M.; Guerrero, M.D.; Sánchez, R.; Moreno, L. Is the Internet Really Ruining Your Memory? Keep Reading as Modifiable Protective Factor Against Cognitive Impairment. *Preprints* **2020**. [[CrossRef](#)]
49. Neal, D.; van den Berg, F.; Planting, C.; Ettema, T.; Dijkstra, K.; Finnema, E.; Dröes, R.-M. Can Use of Digital Technologies by People with Dementia Improve Self-Management and Social Participation? A Systematic Review of Effect Studies. *J. Clin. Med.* **2021**, *10*, 604. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
50. Cannon-Albright, L.A.; Foster, N.L.; Schliep, K.; Farnham, J.M.; Teerlink, C.C.; Kaddas, H.; Tschanz, J.; Corcoran, C.; Kauwe, J.S.K. Relative risk for Alzheimer disease based on complete family history. *Neurology* **2019**, *92*, e1745–e1753. [[CrossRef](#)]
51. Kelly, M.E.; Duff, H.; Kelly, S.; McHugh Power, J.E.; Brennan, S.; Lawlor, B.A.; Loughrey, D.G. The impact of social activities, social networks, social support and social relationships on the cognitive functioning of healthy older adults: A systematic review. *Syst. Rev.* **2017**, *6*, 259. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
52. Ohara, T.; Honda, T.; Hata, J.; Yoshida, D.; Mukai, N.; Hirakawa, Y.; Shibata, M.; Kishimoto, H.; Kitazono, T.; Kanba, S.; et al. Association Between Daily Sleep Duration and Risk of Dementia and Mortality in a Japanese Community. *J. Am. Geriatr. Soc.* **2018**, *66*, 1911–1918. [[CrossRef](#)]
53. Kremen, W.S.; Beck, A.; Elman, J.A.; Gustavson, D.E.; Reynolds, C.A.; Tu, X.M.; Sanderson-Cimino, M.E.; Panizzon, M.S.; Vuoksima, E.; Toomey, R.; et al. Influence of young adult cognitive ability and additional education on later-life cognition. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2019**, *116*, 2021–2026. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
54. Peters, R.; Ee, N.; Peters, J.; Booth, A.; Mudway, I.; Anstey, K.J. Air Pollution and Dementia: A Systematic Review. *J. Alzheimer's Dis.* **2019**, *70*, S145–S163. [[CrossRef](#)]
55. Chan, D.; Shafto, M.; Kievit, R.; Matthews, F.; Spink, M.; Valenzuela, M.; Henson, R.N. Lifestyle activities in mid-life contribute to cognitive reserve in late-life, independent of education, occupation, and late-life activities. *Neurobiol. Aging* **2018**, *70*, 180–183. [[CrossRef](#)]
56. Alacreu, M.; Pardo, J.; Azorín, M.; Climent, M.T.; Gasull, V.; Moreno, L. Importance of Increasing Modifiable Risk Factors Knowledge on Alzheimer's Disease Among Community Pharmacists and General Practitioners in Spain. *Front. Pharmacol.* **2019**, *10*, 860. [[CrossRef](#)]
57. Zerafa, N.; Scerri, C. Knowledge and pharmacological management of Alzheimer's disease by managing community pharmacists: A nationwide study. *Int. J. Clin. Pharm.* **2016**, *38*, 1416–1424. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
58. Plunger, P.; Heimerl, K.; Tatzler, V.C.; Zepke, G.; Finsterwald, M.; Pichler, B.; Reitingner, E. Developing dementia-friendly pharmacies in Austria: A health promotion approach. *Health Promot. Int.* **2020**, *35*, 702–713. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
59. Smyth, W.; Fielding, E.; Beattie, E.; Gardner, A.; Moyle, W.; Franklin, S.; Hines, S.; MacAndrew, M. A survey-based study of knowledge of Alzheimer's disease among health care staff. *BMC Geriatr.* **2013**, *13*, 2. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]

ARTÍCULO 3. Lifestyle Variables Such as Daily Internet Use, as Promising Protective Factors against Cognitive Impairment in Patients with Subjective Memory Complaints. Preliminary Results

Hernán Ramos, Mónica Alacreu, María Dolores Guerrero, Rafael Sánchez y Lucrecia Moreno.

Journal of Personalized Medicine, 2021. ISSN: 2075-4426

Volumen: 11

Página de inicio: 1366

DOI: 10.3390/jpm11121366

Resumen

La queja subjetiva de memoria (QSM) puede ser un importante marcador predictivo del DC. El objetivo de este estudio fue encontrar asociaciones entre los factores individuales del estilo de vida y el DC en sujetos con QSM. Como objetivo secundario, se planteó realizar una revisión bibliográfica sobre el uso de internet y el DC en sujetos con edades superiores a los 50 años, como factor modificable relacionado. Se trata de un estudio transversal con una muestra de 497 sujetos mayores de 50 años con QSM, que fueron reclutados en 19 Farmacias Comunitarias. Se utilizaron tres pruebas de cribado para detectar pacientes con posible DC, siendo derivados a atención primaria aquellos que presentaron al menos una prueba de cribado positiva. La QSM referida por el propio paciente incrementó la probabilidad de obtener puntuaciones compatibles con DC. Además, este factor fue significativamente asociado con la presencia de sentimientos depresivos (OR = 2,24; IC 95% = 1,34-3,90), la toma de ansiolíticos o antidepresivos (OR = 1,93; IC 95% = 1,23-3,05) y el sexo femenino (OR = 1,83; IC 95% = 1,15-2,88). Un porcentaje del 30% de los pacientes obtuvo puntuaciones compatibles con DC. La edad superior a 70 años aumentó las probabilidades de obtener puntuaciones compatibles con DC. Un nivel educativo alto, el hábito de lectura y el uso diario de internet fueron factores asociados a un menor riesgo de puntuaciones compatibles con DC (37-91%, 7-18% y 67-86%; respectivamente), mientras que una hora extra diaria de televisión incrementó el riesgo entre un 8 y un 30%. Entre otros, los factores modificables del estilo de vida, como la lectura y el uso diario de internet, pueden ralentizar el DC en los pacientes mayores de 50 años con QSM. Por otro lado, cuatro estudios longitudinales y un estudio cuasi experimental encontraron que el uso de internet es beneficioso frente al DC en sujetos mayores de 50 años.

Contribución del doctorando en este trabajo

Hernán Ramos García contribuyó a la realización del cribado a los pacientes, la recogida de las variables y la elaboración de la base de datos. Además, el doctorando realizó la revisión bibliográfica sobre la utilización de internet y su relación con el DC, colaborando en la redacción del manuscrito.

Article

Lifestyle Variables Such as Daily Internet Use, as Promising Protective Factors against Cognitive Impairment in Patients with Subjective Memory Complaints. Preliminary Results

Hernán Ramos ^{1,2}, Mónica Alacreu ^{1,3}, María Dolores Guerrero ^{1,2}, Rafael Sánchez ^{1,4}
and Lucrecia Moreno ^{1,2,*}

- ¹ Cátedra DeCo MICOFE-CEU UCH, Universidad Cardenal Herrera-CEU, 46115 Valencia, Spain; ramgarher@alumnos.uchceu.es (H.R.); monica.alacreu@uchceu.es (M.A.); ma_dolores.guerrero@uchceu.es (M.D.G.); rsanchezroy@yahoo.es (R.S.)
² Department of Pharmacy, Universidad Cardenal Herrera-CEU, CEU Universities, 46115 Valencia, Spain
³ Embedded Systems and Artificial Intelligence Group, Universidad Cardenal Herrera-CEU, CEU Universities, 46115 Valencia, Spain
⁴ Neurology Service, Arnau de Vilanova Hospital, 46015 Valencia, Spain
* Correspondence: lmoreno@uchceu.es

Abstract: Subjective memory complaints (SMCs) may be important markers in the prediction of cognitive deterioration. The aim of this study was to find associations between individual lifestyle factors, which may contribute to cognitive impairment (CI) in people with SMCs and to conduct a literature review on the relationship between internet use and CI in subjects over 50 years old, as a related factor. This was a case-controlled study that included 497 subjects aged over 50 years with SMCs who were recruited from 19 community pharmacies. Three screening tests were used to detect possible CIs, and individuals with at least one test result compatible with a CI were referred to primary care for evaluation. Having self-referred SMC increased the odds of obtaining scores compatible with CI and this factor was significantly related to having feelings of depression (OR = 2.24, 95% CI [1.34, 3.90]), taking anxiolytics or antidepressants (OR = 1.93, 95% CI [1.23, 3.05]), and being female (OR = 1.83, 95% CI [1.15, 2.88]). Thirty percent of our sample obtained scores compatible with CI. Age over 70 years increased the odds of obtaining scores compatible with CI. A high-level education, reading, and daily internet use were factors associated with a reduced risk of positive scores compatible with CI (37–91%, 7–18%, and 67–86%, respectively), while one extra hour television per day increased the risk by 8–30%. Among others, modifiable lifestyle factors such as reading, and daily internet usage may slow down cognitive decline in patients over 50 with SMCs. Four longitudinal studies and one quasi-experimental study found internet use to be beneficial against CI in patients over 50 years of age.

Keywords: cognitive impairment screening; cognitive reserve; subjective memory complaints; internet; television; reading; marital status; sleep



Citation: Ramos, H.; Alacreu, M.; Guerrero, M.D.; Sánchez, R.; Moreno, L. Lifestyle Variables Such as Daily Internet Use, as Promising Protective Factors against Cognitive Impairment in Patients with Subjective Memory Complaints. Preliminary Results. *J. Pers. Med.* **2021**, *11*, 1366. <https://doi.org/10.3390/jpm11121366>

Academic Editor: Afsane Riazi

Received: 7 November 2021

Accepted: 9 December 2021

Published: 14 December 2021

Publisher's Note: MDPI stays neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.



Copyright: © 2021 by the authors. Licensee MDPI, Basel, Switzerland. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

1. Introduction

Alzheimer's disease is the most common cause of dementia among older adults. It is an irreversible, progressive brain disorder, which slowly destroys memory, thinking skills, and eventually, the ability to carry out simple tasks. Our understanding of the etiology of this disease is poor, although it is known that modifiable lifestyle factors may affect the risk of developing this condition [1]. Therefore, it is important to increase our knowledge of the potential risk factors for Alzheimer's disease (AD) and to learn to recognize its early symptoms so that it can be detected at earlier stages [2].

Currently, it has been shown that AD is a continuum between the first stages with very few or no symptoms (preclinical AD, MCI) and the most severe phase (dementia) [3]. It is a process in which pathophysiological changes accumulate over several years and

culminate in a clinically apparent disease, which then progresses with a gradual decline in cognitive and functional abilities, with no defined boundaries between the different clinical stages [4]. Recently, according to the NIA-AA classification system, AD has been classified into 6 differential stages [3]. Stages 1 and 2 represent those patients who are cognitively unimpaired. Stages 3, 4, 5 and 6, represent individuals with performance in the impaired/abnormal range on the objective cognitive test, and correspond to the different stages of cognitive impairment (CI). Specifically, stage 3 reflects mild cognitive impairment (MCI), while stage 4 reflects mild dementia, stage 5 moderate dementia and stage 6 severe dementia [5].

Stage 2 is related to the so-called subjective memory complaints (SMCs) and is characterized by the self-perception of memory failures by the subject but without any functional limitation [5]. SMC may be an indicator of dementia risk, in fact, the preDIVA trial found a strong association between SMCs and dementia in a cohort of 3.454 community-dwelling older adults [6].

A recent meta-analysis suggests that people with SMCs have double the chance of developing dementia than those without any SMCs [7]. It is particularly noteworthy that in this study we found a difference between patients with SMCs that were firstly referred by an informer (externally referred SMCs) and those who self-referred (self-referral SMCs).

Stage 3 is MCI, and problems with memory, language, thinking, and judgment not related to aging are observed and identified by a neuropsychological study [8]. Nevertheless, in this phase there is no impact on the subject's daily activities. The prevalence in Spain is 9.6% and it mainly affects women in the elderly [9]. The most characteristic profile of MCI due to AD usually manifests mainly in episodic memory, and there is characteristic profile of memory deficits, an amnesic syndrome of the hippocampal type, which is characterized by a loss of free and directed recall [10]. Patients perceive these memory losses and express their concerns.

Multiple behavioral, environmental, and genetic factors influence the different evolution of the disease [3]. Moreover, there are differences in the trajectories of cognitive aging, because some older people present considerable cerebral pathology without exhibiting concomitant decreases in cognition.

Therefore, the degree of brain pathology or brain damage does not appear to be, causally related to the clinical manifestation of the damage. This discrepancy can perhaps be explained by the theory of cognitive reserve and variations in cognitive aging whereby people with a greater cognitive reserve may be more resilient and thus, the presentation of the clinical signs of CI would be delayed in these subjects [11]. Cognitive function and its development is shown to be influenced by environmental and behavioral conditions both in adulthood and in the elderly. This occurs because even though neuronal plasticity is reduced by age, the possibility of creating new neurons, synaptic connections and new vessels is still maintained [12].

Cognitive reserve is determined by genetic and neurodevelopmental factors, although it may also vary depending on the environment and exposure to certain factors such as education and lifestyle [13]. Therefore, cognitive reserve is thought to be the result of an interaction between the patients' genetics, environment, and experiences which, combined, would correspond to a set of skills that could actively compensate for the effects of the disease. Nonetheless, cognitive reserve is still a hypothetical construct that can only be measured indirectly by proxy indicators that are thought to represent it [14].

An active cognitive lifestyle seems to help protect individuals from cerebrovascular disease, while protective lifestyle factors such as social engagement and cognitive stimulation may contribute to increased cognitive reserve. Good social connections could also help increase cognitive reserve and can offer protection against declining cognitive function [11]. However, this latter association remains unclear because poor social relationships could be a consequence of cognitive decline rather than one of its causes. Nonetheless, having fewer social contacts, a smaller social network, and less engagement in social activities is associated with poorer cognitive function [15].

In this context, internet use has reinvented the ways in which we manage our social networks and relationships. Moreover, with the advent of smartphones, internet access has become portable. The widespread use of the internet has created new opportunities to learn and interact with society; even simple smartphone interactions through smartphone touchscreen interfaces produce neural changes in cortical regions associated with the sensory and motor processing of the hand and thumb [16].

Digital distractions on the internet seem to create a non-ideal environment for the refinement of higher cognitive functions during critical periods of brain development in children and adolescents [17]. However, the opposite may be true for older adults with CI, for whom the online environment may provide a new resource for positive cognitive stimulation [17].

To the best of our knowledge few studies have reported the implications of the use of the internet against CI in subjects over 50. For this reason, the first objective was to conduct a bibliographic review on the relationship between internet use and CI. The second objective was to detect associations between modifiable lifestyle factors and scores compatible with CI in people with SMCs.

2. Materials and Methods

This research is part of a multidisciplinary project formed by professionals from different disciplines, including community pharmacists, family practitioners, neurologists, psychologists, and mathematicians. We carried out a cross-sectional study to detect CI and potentially associated factors among the users of community pharmacies. The target population were adults aged over 50 years with SMC. In previous work, a decision tree obtained by machine learning techniques indicated that the presentation of a SMC was the variable most strongly associated with the detection of subjects with CI [18,19]. The idea was to maximize the selection process by focusing on those factors that imply a high probability of a positive screening test result. Therefore, SMC was used as an inclusion criteria in the study. In addition, SMC is an important marker in the prediction of cognitive deterioration [7].

2.1. Bibliographic Review

In order to assess the possible role of internet use in relation to CI in an older population group, a thorough literature review was conducted in PubMed and Web of Science databases. The keywords used and the inclusion and exclusion criteria are available in Table 1.

Table 1. Inclusion and exclusion criteria for the bibliographic review.

| Inclusion Criteria | Exclusion Criteria |
|--|---|
| - Published in the last 5 years (2017–2021) | - Duplicated manuscripts |
| - Published in PubMed or Web of Science before November 2021 | - Manuscripts not related to CI |
| - Population over 50 years old | - Screening using the title and abstract |
| - Language: English | - Manuscripts not specifically mentioning internet use |
| - Key words: “internet use” and “cognitive impairment” or “dementia” | - Manuscripts about molecular or non-commercialized drugs |

2.2. Patient Recruitment

The study was carried out in 19 community pharmacies located in the Valencian region (Spain), from September 2018 to January 2020. The inclusion criteria for this work were age over 50 years, having a SMC, and provision of informed consent to participate in the study. As shown in Figure 1, 502 people were initially screened, and 497 individuals met the inclusion criteria. Five subjects were not included because they had a diagnosis of dementia

or a severe physical or sensory deficit—the exclusion criteria in this study. The use of medications indicated for dementia was the main criteria to exclude demented people.

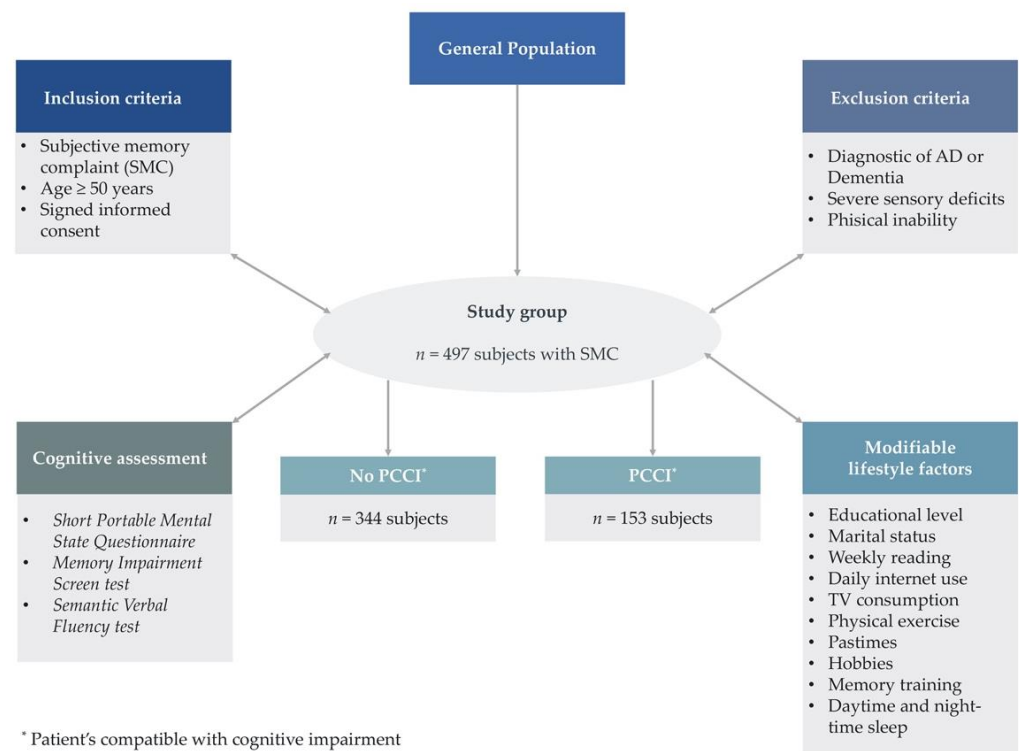


Figure 1. Diagram showing our analysis methodology. SMC: subjective memory complaint.

Trained community pharmacists by the neurologist of our medical team performed active screenings to detect patient’s compatible with cognitive impairment (PCCI) in the individuals aged over 50 who visited their pharmacies.

Community pharmacists publicized the study using informational posters. During daily dispensing routine, pharmacists identified customers with SMCs (via patient self-referral, indirect questioning, or external referral), as the presentation of feelings of depression, an increased drowsiness, altered object recognition or language use, and difficulty performing complex activities such as using public transport, managing money, and/or following prescribed medical treatments. Individuals identified with SMC were informed about the study and were asked for their consent to participation. Identified patients were cited for a personal face-to-face interview, each interview lasted on average 50 min.

SMCs were either identified based on self-referral or an external referral. The former was identified if they answered yes to the any of following questions: “have you noted any memory loss?”, “have you noted any loss of object recognition?”, or “has your language use altered?”. The questions regarding the SMC were agreed with the neurologist of the research team. External-referral SMC was identified when a subjective complaint had been reported by someone other than the patient (e.g., a relative, pharmacist, or family doctor).

2.3. Cognitive Impairment Assessment

Subjects who presented these signs of SMC were invited to join the project, with a view to maximizing the future clinical diagnosis of patients with a potential CI. Among those we screened, three validated cognitive tests were completed. Few tests have high sensitivity and specificity simultaneously. In these cases, one can increase either the sensitivity or the specificity by combining two additional tests. These were the Memory Impairment Screen (MIS) test [20], Spanish version of Short Portable Mental State Questionnaire (SPMSQ) [21], and Semantic Verbal Fluency (SVF) [22,23] test, which were all selected after consultation with the Valencian Society of Neurology.

2.3.1. Memory Impairment Screen

The MIS is a short memory disorder test that uses both the free and selectively facilitated recall of four words scoring on a 0–8 range. The optimal cut-off score is at ≤ 4 points, which corresponds to a sensitivity for dementia of 74% with a specificity of 96%, while for AD these results are 86% and 96%, respectively. Several validation studies have shown acceptable results for CI. For controlled learning and to ensure attention the MIS was used to induce specific semantic processing and optimize encoding specificity to improve detection of dementia. The MIS also presents a satisfactory correlation with the hippocampal and entorhinal volumetric measurements [20].

2.3.2. Short Portable Mental State Questionnaire (Spanish Version)

This test assesses short-term memory, orientation, information about daily events, and ability to do serious mathematical work. Items include tasks on orientation (“What is the date today?”), memory (“What was your mother’s maiden name?”) and attention (“Subtract 3 from 20 and keep subtracting 3 from each new number, all the way down”). Thus, the cognitive scores ranged from 0 to 10 errors, with lower values which reflect better cognitive performance. The Spanish version of SPMSQ has a cut-off score of three errors; however, for illiterate people the cut-off score is four errors. It has a sensitivity of 85.7% and a specificity of 79.3% for the detection of CI [21].

2.3.3. Semantic Verbal Fluency

The SVF test consists of a simple task of remembering words from a category, in this case animals. The researcher records the number of correct words cited by the patient for one minute. The recommended cut-off score for this test is 10 words, which corresponds to a sensitivity and specificity of 74% and 80% for the detection of CI, respectively [22,23].

Individuals with at least one positive test were classified as PCCI. These patients were referred to primary care with a letter including tests scores to obtain an early diagnosis [24].

2.4. Data Collection

We designed a specific questionnaire to collect information about possible variables associated with PCCI, which included as many demographic and lifestyle variables possibly related to CI as we could find in the literature [25].

All the variables were obtained by means of a face-to-face interview, which in our opinion facilitates greater objectivity. The qualitative variables collected were gender, age (50–59, 60–69, 70–79, ≥ 80), history of dementia (i.e., having family members with dementia), SMC (external referral or self-referral), educational level (preprimary, primary, secondary, or tertiary), marital status (married, separate, single, or widowed), feelings of depression and daily internet usage. The variable internet use was dichotomous, and it was referred to an active daily usage of the internet via electronic devices (computers, mobiles, or tablets).

Meanwhile, the quantitative variables were collected in number of hours and were divided into daily or weekly. The daily variables were daytime sleep and night sleep, memory training (specific exercises to enhance memory), doing hobbies (namely board games) and watching television. In the same way, the weekly variables were also collected in hours, multiplying the number of days and the average number of hours of the activity performed. These were physical exercise, reading and practising cognitively stimulating hobbies (particularly playing instruments or painting).

2.5. Sample Size Calculation

We used a sample size that was larger than necessary (385 people) to estimate the prevalence of PCCI and a SMC in the selected cohort. At minimum (in the least statistically favorable situation), we assumed this proportion would be 50% with an accuracy of 10% and a confidence level of 95%.

2.6. Statistical Treatment of the Data

All the patient information was collected in a hand-written medical history, which was used by a one researcher to populate and update a database in Excel software. The statistical analysis of the data was completed using R software (R Core Team, 2017, 2014). The prevalence of PCCI and a SMC was estimated with 95% confidence. We analyzed the association between patient profile variables, living and intellectual habits, and obtaining scores compatible with CI, as well as the association between these profile variables and habits.

To determine the association between qualitative variables, Chi-squared and Fisher exact tests were used. The association with respect to quantitative variables was analyzed with Pearson correlation coefficient tests and Student *t*-tests for independent samples, ANOVA and Kruskal–Wallis tests. Finally, to determine the protective or risk effect of the variables and to quantify their effect, both univariate and multivariate logistic regression models were adjusted to obtain estimates of the odds ratios (ORs) with 95% confidence.

2.7. Ethical Approval

The study was approved by the Research Ethics Committee at the Universidad CEU Cardenal Herrera (approval no. CEI18/027) and by the drugs Research Ethics Committee at Arnau de Vilanova Hospital (MOR-ROY-2018-013). In accordance with the Declaration of Helsinki, all the participants gave their written informed consent to participation.

3. Results

3.1. Bibliographic Review

Based on the search criteria, four longitudinal studies and one quasi-experimental study [26–30] have linked internet use to CI in subjects over 50 years of age. The longitudinal studies have had a follow-up time between 4 and 10 years and the samples have ranged from 897 to 8238 participants. The conclusions reached and information from the studies are shown in Table 2.

Table 2. Bibliographic citations related to internet and their relationship against CI.

| Study Type | Country (N) | Follow-Up | Sample Age | Relationship to Cognitive Impairment | Citation |
|--------------------|---|-----------|------------|--|------------------------------------|
| Longitudinal | England; N = 8238 participants | 10 years | >50 years | Internet use in individuals over 50 years of age was significantly associated with a 43–58% reduction in the risk of dementia. | d’Orsi et al., 2018 [26] |
| Quasi-experimental | Mexico; N = 27 participants | 10 weeks | >60 years | Subjects who participated in the computer-based mental stimulation and internet learning program significantly improved their episodic memory and visuospatial processing compared to the control group. | Sánchez-Nieto et al., 2019 [27] |
| Longitudinal | Brazil; N = 1197 participants | 4 years | >60 years | Significant association between continued internet use and cognitive status, with greater likelihood of cognitive gain and less cognitive decline. | Krug et al., 2019 [28] |
| Longitudinal | Switzerland; N = 897 participants | 6 years | >65 years | Frequent internet use was associated with less subsequent cognitive decline. This effect was observed mainly in men. | Ihle et al., 2020 [29] |
| Longitudinal | England; N = 2530–3937 participants | 8 years | >50 years | Internet use was associated with lower risk of cognitive impairment in the models used. | Williams et al., 2020 [30] |

3.2. Demographic Characteristics of Individuals with a Subjective Memory Complaint

The following results are based on a sample of 497 subjects aged over 50 years with SMC who were screened at one of 19 collaborating community pharmacies. We also examined whether there were any differences between subjects that had self-referred their SMC versus those who had been externally referred. This classification was one of several other non-modifiable characteristics, including sex and age that defined the patient profiles.

As shown in Table 3, self-referred SMC was significantly related to having feelings of depression (OR = 2.24, 95% CI [1.34, 3.90]), taking anxiolytics or antidepressants (OR = 1.93, 95% CI [1.23, 3.05]), and being female (OR = 1.83, 95% CI [1.15, 2.88]). Conversely, no significant differences were observed for self-referred or externally referred SMCs in relation to age, family history of CIs, education level, or marital status. Unfortunately, no information on SMC or drug use was available for 5 and 19 patients, respectively.

Table 3. The association between SMC and the patient profile variables.

| Variable | Group | n (% Column) | SMC External Referral | | SMC Self-Referral | | p-Value | OR [95% CI] | | |
|---------------------------------|--------|--------------------|-----------------------|-------|-------------------|-----|---------|----------------|----------|----------------------|
| | | | n | % Row | % Column | n | | | % Row | % Column |
| Sex | Male | 131 (26.6) | 39 | 29.8 | 36.4 | 92 | 70.2 | 23.9 | < 0.05 a | 1.83 [1.15, 2.88] ** |
| | Female | 361 (73.4) | 68 | 18.8 | 63.6 | 293 | 81.2 | 76.1 | | |
| Depression | No | 341 (69.3) | 87 | 25.5 | 81.3 | 254 | 74.5 | 66.0 | < 0.05 a | 2.24 [1.34, 3.90] ** |
| | Yes | 151 (30.7) | 20 | 13.2 | 18.7 | 131 | 86.8 | 34.0 | | |
| Anxiolytics/ Antidepressants | No | 260 (54.5) | 70 | 26.9 | 66.7 | 190 | 73.1 | 50.9 | < 0.05 a | 1.93 [1.23, 3.05] ** |
| | Yes | 218 (45.6) | 35 | 16.1 | 33.3 | 183 | 83.9 | 49.1 | | |

SMC: Subjective memory complaint; a: Chi-square test, univariate logistic models; **: p-value < 0.05.

3.3. Patient Scores on the Cognitive Tests

After screening, we divided the individuals based on whether their score on any of the three cognitive tests was compatible with CI (PCCI); scores were counted as incompatible with CI when all three tests had a negative result (No PCCI) (Table 4). This binary classification was a variable of interest in our research because it identified patients indicated for further neurological examination. As shown in Table 4, 30.8% (n = 153) of the study participants obtained scores compatible with CI. Thus, with 95% confidence, we can say that between 26.9% and 35.0% of subjects in the general population with a SMC and aged over 50 would also obtain scores compatible with CI.

Table 4. Patient classification based on whether the scores on three different screening tests.

| Test | Test | Total | No PCCI | PCCI | Total |
|---------------------|---------------------|--------------|------------|------------|-----------|
| | | n (% Column) | n (% Row) | n (% Row) | n (% Row) |
| SPMSQ | Normal | 400 (80.4) | 344 (86) | 56 (14) | 400 (100) |
| | Slightly impaired | 74 (14.9) | 0 (0) | 74 (100) | 74 (100) |
| | Moderately impaired | 19 (3.8) | 0 (0) | 19 (100) | 19 (100) |
| | Severely impaired | 4 (0.8) | 0 (0) | 4 (100) | 4 (100) |
| MIS Questionnaire | Normal | 412 (82.9) | 344 (83.5) | 68 (16.5) | 412 (100) |
| | Impaired | 85 (17.1) | 0 (0) | 85 (100) | 85 (100) |
| Verbal fluency Test | Normal | 423 (85.1) | 344 (81.3) | 79 (18.7) | 423 (100) |
| | Impaired | 74 (14.9) | 0 (0) | 74 (100) | 74 (100) |
| N positive test | Zero | 344 (69.2) | 344 (100) | 0 (0) | 344 (100) |
| | One | 76 (15.3) | 0 (0) | 76 (100) | 76 (100) |
| | Two | 51 (10.3) | 0 (0) | 51 (100) | 51 (100) |
| | Three | 26 (5.2) | 0 (0) | 26 (100) | 26 (100) |
| Total | | 497 (100) | 344 (69.2) | 153 (30.8) | 497 (100) |

PCCI: Patient's compatible with cognitive impairment; SPMSQ: Short Portable Mental State Questionnaire; MIS: Memory Impairment Screen test.

3.4. Qualitative Variables

We then investigated the association between scores compatible with CI and the characteristics that defined the patient profile (Table 5), or with variables that defined living and intellectual habits (Tables 6 and 7). The ORs were estimated with 95% confidence for any associations found with univariate logistic regression or with respect to the reference category (indicated by ‘1’) for each qualitative variable category.

There were significant associations between the SMC category and sex, depression and taking both anxiolytics and antidepressants. Furthermore, patient age, SMC type, educational level, marital status, and daily internet use were associated with PCCI. Specifically, subjects aged 70–79 years had 2.24–10.33-fold increased odds of obtaining CI-compatible scores compared to participants aged 50–59 years, and this was the characteristic that most strongly determined the patient profile. Furthermore, the OR for self-referral ranged from 1.35 to 3.90 and was almost 4 times higher than for externally referred individuals (Table 5).

Having a higher level of education (greater cognitive reserve) decreased the odds of scores consistent with CI by 0.09 to 0.63-fold (i.e., a 37% to 91% reduction in the reference odds) compared to subjects with a primary education only. Marital status may also explain scores compatible with suffering CI. For example, being widowed (i.e., generally more socially isolated) increased the odds of a score compatible with CI by between 1.5 and 3.77-fold compared to married individuals.

Table 5. Qualitative variables on patient’s living.

| Variable | Group | n (% Column) | No PCCI | | PCCI | | p-Value | OR [95% CI] |
|--------------------------------|----------------------------|-------------------|------------|----------|------|----------|----------|-----------------------|
| | | | n | % Row | n | % Row | | |
| Non-Modifiable Characteristics | Sex | Female | 364 (73.2) | 250 | 68.7 | 114 | 31.3 | 0.742 a |
| | | Male | 133 (26.8) | 94 | 70.7 | 39 | 29.3 | |
| | Age | 50–59 | 74 (14.9) | 65 | 87.8 | 9 | 12.2 | <0.001 b |
| | | 60–69 | 155 (31.2) | 130 | 83.9 | 25 | 16.1 | |
| | | 70–79 | 191 (38.4) | 117 | 61.3 | 74 | 38.7 | |
| | | ≥80 | 75 (15.1) | 30 | 40.0 | 45 | 60.0 | |
| | Family history of dementia | No | 315 (63.4) | 210 | 66.7 | 105 | 33.3 | 0.130 a |
| | | Yes | 181 (36.4) | 133 | 73.5 | 48 | 26.5 | |
| | SMC | External referral | 107 (21.5) | 87 | 81.3 | 20 | 18.7 | 0.001 a |
| | | Self-referral | 385 (77.5) | 252 | 65.5 | 133 | 34.5 | |
| Modifiable Characteristics | Educational level | Preprimary | 123 (24.7) | 50 | 40.7 | 73 | 59.3 | 3.93 [2.46, 6.35] *** |
| | | Primary | 203 (40.8) | 148 | 72.9 | 55 | 27.1 | |
| | | Secondary | 111 (22.3) | 92 | 82.9 | 19 | 17.1 | |
| | | Tertiary | 57 (11.5) | 52 | 91.2 | 5 | 8.8 | |
| | Marital status | Married | 345 (69.4) | 250 | 72.5 | 95 | 27.5 | <0.001 b |
| | | Separate | 29 (5.8) | 28 | 96.6 | 1 | 3.4 | |
| | | Single | 24 (4.8) | 14 | 58.3 | 10 | 41.7 | |
| | | Widowed | 99 (19.9) | 52 | 52.5 | 47 | 47.5 | |
| | Depression | No | 345 (69.4) | 247 | 71.6 | 98 | 28.4 | 0.092 a |
| | | Yes | 152 (30.6) | 97 | 63.8 | 55 | 36.2 | |
| Daily internet use | No | 205 (41.2) | 107 | 52.2 | 98 | 47.8 | <0.001 a | |
| | Yes | 270 (54.3) | 225 | 83.3 | 45 | 16.7 | | |
| Total | | 497 (100) | 344 | 69.2 | 153 | 30.8 | | |

PCCI: Patient’s compatible with cognitive impairment; SMC: subjective memory complaint. a: Chi-square test; b: Fisher exact test (univariate logistic models: **: p-value < 0.05; ***: p-value < 0.001).

Interestingly, daily internet use was related to our variable of interest, with an OR of 0.14 to 0.33, meaning that this habit decreased the odds of obtaining scores compatible with CI by 67% to 86% with respect to participants who were not internet users (Table 5).

3.5. Quantitative Variables

As Table 6 shows, each extra hour of nightly sleep increased the odds of obtaining scores compatible with CI by between 1.02 and 1.28 times. Similarly, each additional hour of daily television viewing increased the risk by 1.08 to 1.30-fold.

However, each hour of reading per week decreased the odds by 0.82 to 0.93 times, equivalent to an odds reduction of 7% to 18%. We did not find any association between the likelihood of a score compatible with CI and the time subjects slept during the day or spent on hobbies, physical exercise, memory training, or pastimes.

Thus, based on this preliminary analysis, we deduced that eight characteristics related to the patient profile and habits were individually associated with CI scores.

Next, we assess whether each of these characteristics maintains or modifies its association with obtaining scores compatible with CI, in the presence of the others, in a multivariate logistic model. Prior to this step, we thoroughly analyzed the associations between these covariates, to establish possible influences of some covariates on others.

This analysis is summarized in Figure 2, an adapted Ishikawa diagram, in which the 8 covariates are organized into profile or habit variables. Profile variables are classified into modifiable and non-modifiable variables. On the other hand, habit variables are classified into whether they provide a risk or protective association. The dashed arrows between the variables represent all the associations found.

Table 6. Association between PCCI or No PCCI and the quantitative variables on living and intellectual habits.

| Variable | No PCCI | | | PCCI | | | p-Value | OR [95% CI] |
|-------------------|------------|------|------|------------|------|-----|----------|-----------------------|
| | n (%) | Mean | SD | n (%) | Mean | SD | | |
| Daytime sleep | 343 (69) | 0.41 | 0.58 | 153 (30.8) | 0.47 | 0.7 | 0.325 c | |
| Night's sleep | 343 (69) | 6.64 | 1.59 | 153 (30.8) | 7.03 | 1.9 | 0.018 c | 1.15 [1.02, 1.28] ** |
| Hobbies | 344 (69.2) | 2.33 | 5.79 | 153 (30.8) | 1.62 | 4.5 | 0.180 c | |
| Physical exercise | 344 (69.2) | 3.75 | 4.46 | 153 (30.8) | 3.3 | 4.3 | 0.293 c | |
| Memory training | 344 (69.2) | 0.29 | 0.78 | 153 (30.8) | 0.18 | 0.6 | 0.101 c | |
| Weekly reading | 344 (69.2) | 3.92 | 5.94 | 153 (30.8) | 1.64 | 3.5 | <0.001 c | 0.88 [0.82, 0.93] *** |
| Pastimes | 344 (69.2) | 0.48 | 1.14 | 153 (30.8) | 0.62 | 1.7 | 0.274 c | |
| Tv consumption | 344 (69.2) | 2.6 | 1.87 | 153 (30.8) | 3.29 | 2.1 | <0.001 c | 1.18 [1.08, 1.30] *** |

PCCI: patients compatible with cognitive impairment; TV: television. c: t-test for independent samples (univariate logistic models: **: p-value < 0.05; ***: p-value < 0.001).

3.6. Multivariate Logistic Regression Models of the Patient Profile and Each of the Significant Modifiable Life Habits

Table 7 contains five multivariate logistic regression models, summarized in the five columns of the table. The first model has been carried out by including the four variables that define the patient profile. As can be seen, all the variables maintain the effect obtained with their respective univariate models shown in Table 5.

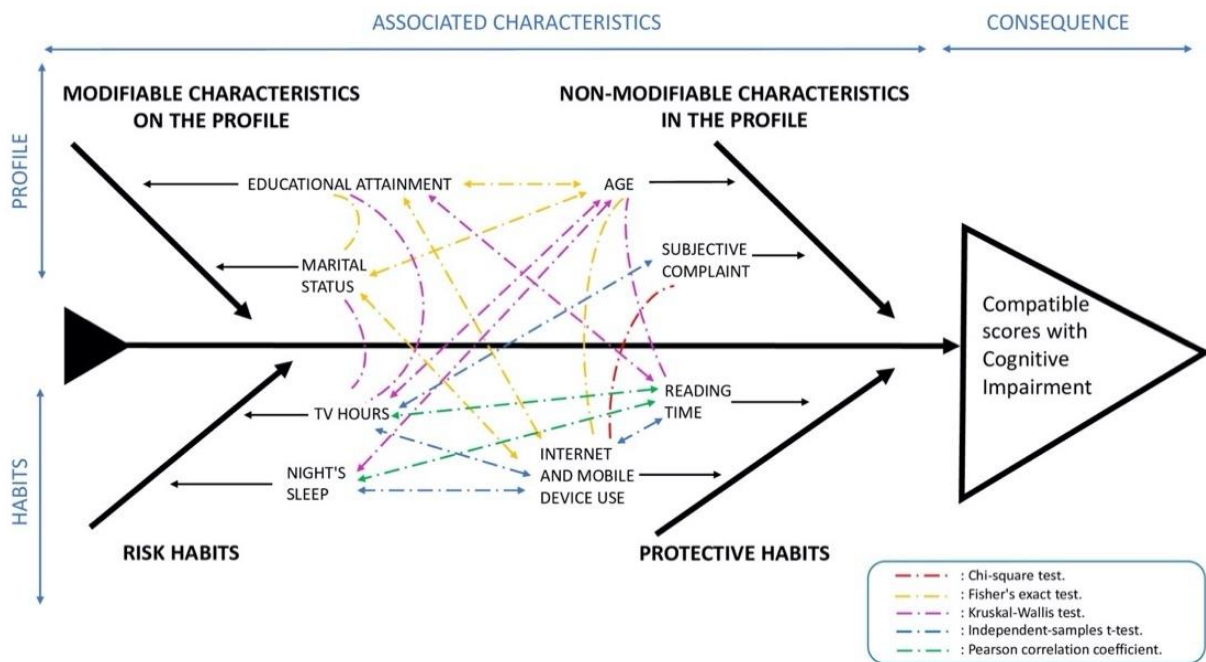


Figure 2. Characteristics associated with cognitive impairment scores (continuous arrows) and statistically significant associations between these characteristics (discontinuous arrows).

In the second model in Table 7, however, the hours of nighttime sleep lost its significance with respect to the probability of obtaining scores compatible with CI. This is probably explained by the relationship between hours of night-time sleep and age, as shown in Figure 2. In the third model, the reading habit with the presence of the profile variables maintained its significant protective effect. For every hour-spent reading per week, the odds of obtaining a score compatible with CI were reduced by 4% to 16%, compared to 7–18% obtained with the univariate model in Table 6.

The fourth model shows, the hours of TV watching maintained its risk effect in patients with CI scores such that each hour of daily TV increased the odds by 1% to 27% compared to an increase of 8% to 30% in the univariate model in Table 6. Furthermore, in the fifth model, internet and mobile device daily use maintained their protective effects, reducing the odds by 5% to 67% compared to non-users, versus a 67% to 86% reduction obtained with the univariate model. Of note, in models 3 and the estimations of the ORs for each habit based on the 95% confidence intervals was practically identical to those obtained in the univariate models. The fifth model, the profile variables reduce the effect that daily internet use had on suggestive CI scores compared to the univariate model in Table 5. Finally, the effects of the profile variables also maintained stable effects in each of the multivariate models.

Table 7. Multivariate logistic regression models on the patient profile and each of the significant life habits (*: *p*-value < 0.1; **: *p*-value < 0.05; ***: *p*-value < 0.001).

| Variable | | Profile | Profile + Night-Time Sleep | Profile + Reading | Profile + TV | Profile + Internet | |
|----------------|-------------------|--------------------------|----------------------------|--------------------------|---------------------------|--------------------------|--------------------------|
| | | OR [95% CI] | OR [95% CI] | OR [95% CI] | OR [95% CI] | OR [95% CI] | |
| Profile | Age | 50–59 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 |
| | | 60–69 | 1.17 [0.50, 2.96] | 1.20 [0.51, 3.02] | 1.22 [0.52, 3.09] | 1.15 [0.49, 2.92] | 1.04 [0.43, 2.66] |
| | | 70–79 | 2.68 [1.22, 6.49] ** | 2.67 [1.21, 6.48] ** | 2.81 [1.26, 6.87] ** | 2.55 [1.14, 6.20] ** | 2.08 [0.89, 5.26] |
| | | ≥80 | 4.62 [1.88, 12.24] ** | 4.51 [1.83, 11.97] ** | 5.23 [2.08, 14.16] *** | 4.26 [1.71, 11.41] ** | 3.31 [1.24, 9.43] ** |
| | SMC | External referral | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 |
| | | Self-referral | 2.10 [1.17, 3.91] ** | 2.10 [1.17, 3.92] ** | 1.98 [1.09, 3.72] ** | 2.04 [1.13, 3.82] ** | 1.94 [1.05, 3.69] ** |
| | Educational level | Preprimary | 2.86 [1.17, 4.81] *** | 2.89 [1.73, 4.87] *** | 2.47 [1.46, 4.19] *** | 2.98 [1.77, 5.03] *** | 2.63 [1.53, 4.55] *** |
| | | Primary | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 |
| | | Secondary | 0.62 [0.32, 1.15] | 0.64 [0.34, 1.20] | 0.70 [0.36, 1.31] | 0.66 [0.34, 1.23] | 0.75 [0.38, 1.43] |
| | | Tertiary | 0.26 [0.08, 0.70] ** | 0.27 [0.08, 0.71] ** | 0.29 [0.08, 0.83] ** | 0.29 [0.09, 0.80] ** | 0.31 [0.09, 0.86] ** |
| Marital status | Married | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | |
| | Separate | 0.18 [0.01, 0.93] | 0.18 [0.01, 0.92] | 0.17 [0.01, 0.85] * | 0.16, [0.01, 0.82] * | 0.20 [0.01, 1.01] | |
| | Single | 4.33 [1.56, 12.19] ** | 4.16 [1.49, 11.74] ** | 5.17 [1.79, 15.25] ** | 4.45 [1.58, 12.61] ** | 4.63 [1.57, 13.74] ** | |
| | Widowed | 1.43 [0.84, 2.41] | 1.42 [0.84, 2.41] | 1.48 [0.87, 2.52] | 1.40 [0.82, 2.36] | 1.47 [0.85, 2.53] | |
| Habits | Night-time sleep | | 1.07 [0.94, 1.21] | | | | |
| | Reading | | 0.90 [0.84, 0.96] ** | | | | |
| | TV | | 1.13 [1.01, 1.27] ** | | | | |
| | Internet | No | 1 | | | | |
| | | Yes | 0.56 [0.33, 0.95] ** | | | | |

CI: cognitive impairment; SMC: subjective memory complaint. 95% confidence intervals for the odds ratio of patient profiles against each of the significant lifestyle habits (*: *p*-value < 0.1; **: *p*-value < 0.05; ***: *p*-value < 0.001).

4. Discussion

Lifestyle factors and cognitive stimulation have also been found to improve cognition and determine the individual risk of dementia [31]. Dementia is typically a disease of old age [1], and our results agree, as patients older than 70 years old have been associated with a higher probability of results compatible with CI. We found two lifestyle habits in that were associated with increased risk of CI: hours of night-time sleep and TV consumption. Conversely, cognitive stimulation variables such as reading, and daily internet use have been associated with a lower risk of CI.

Specifically, participants who were daily internet consumers (67–86%) and who usually read (7–18%) appeared to be at lower risk against scores indicating CI. In contrast, watching TV (8–30%) and additional hours of sleep (2–28%) were related to scores compatible with CI. Results which coincide with previous reports that excessive nocturnal sleep [32], and TV consumption [33,34] are related to the increased incidence of CI. However, the hours of night-time sleep lose their significance in the presence of the other variables, mainly age, which leads us to believe that in our sample this variable is not very influential.

Several studies have linked reading habits as a protective factor against CI [35,36]. In fact, reading increases brain connectivity in areas related to language and sensory regions [37]. Conversely, spending extended periods watching TV favors thickening of the frontal lobe and contributes to a decrease in verbal reasoning ability [38]. This may be because the way we interact with books and TV is quite different. While TV is designed to be passive and does not require great effort, reading books requires some concentration and reflection.

Conversely however, the role of internet use is more controversial. This is because it seems to affect differently according to the age of the patients in whom this factor has been examined. First, a failure of response inhibition and dysfunction within the inhibitory control network has been reported in young adult males with internet gaming disorder [39]. Similarly, in adults aged 18–30, problematic internet use led to major health problems [40]. Moreover, addictive internet use by young people with an average age of 22 years old was associated with increased functional connectivity density in the hyperactive impulsive habit system [41]. Finally, during critical developmental stages in children and adolescents, frequent internet use has been directly linked to decreased verbal intelligence and lower grey matter volume [42].

On the other hand, the opposite effect has been found in older adults (≥ 50 years) experiencing cognitive decline, as can be seen in the results obtained in the bibliographic review on this factor. Four longitudinal studies with a follow-up of 4 to 10 years have linked internet use to a decreased risk of cognitive impairment in patients over 50 years old [26,28–30]. Sensitivity analyses of the English Longitudinal Study of Ageing (ELSA) showed a reduction in the risk of developing dementia of between 43% and 58% [26]. However, a recent study observed this protective effect exclusively in men [29], which is a field of future research. Conversely, this effect of cognitive improvement does not only seem to be observed in patients with CI. Because a quasi-experimental study found that internet learning significantly improved episodic and visuospatial memory in patients without reported chronic diseases [27].

In our sample, daily internet use was the cognitive stimulation habit that was associated with the lowest risk of cognitive decline, over daily reading, or even the highest educational level (tertiary) in univariate logistic models. Furthermore, this significant effect was maintained in the presence of the other variables. This data opens the door to considering internet use as a cognitive stimulation variable in subjects over 50 years of age that may help to reduce the risk of CI in some cases.

Regarding SMC, it has been suggested as a preclinical marker of dementia risk in individuals with positive biomarkers [4,43]. This factor has been associated with a higher incidence of dementia compared to controls in longitudinal studies [7,44]. Specifically, individuals with self-referred SMCs represented 77.5% (the remaining 21.5% corresponds to patients with externally referred SMC) of our population and this factor was significantly related to feeling depressed and the consumption of anxiolytics or antidepressants, and the female sex. It would mean that in case of women reporting SMCs, they would be at an increased risk of showing compatible scores with CI than women in the general population. Forty-four percent of the people with a SMC in our study were taking anxiolytics or antidepressants. Anxiety and depression have long been associated with an increased risk of CI. This appears to be due to increased serum cortisol levels, due to hyperactivation of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis [45]. These elevated cortisol levels may cause neuronal damage in the hippocampus, which could explain a possible link between these pathologies and CI [46].

Moreover, some authors have identified a quantitative relation between suffering anxiety or depression and SMCs [47]. This study supports our finding: in samples with SMCs the use of anxiolytics or antidepressants is higher than usual. Thus, given that these subjects both self-referred SMCs and had scores compatible with CI, perhaps the combination of symptoms of depression and consumption of these drugs could be used to reveal even more patients with neurodegenerative diseases in the future.

Concerning marital status, it may have also been related to CI in our study, given that widowers had a 1.5 to 3.77-fold increased odds of having a CI-compatible score compared to married individuals. Moreover, adjusting for age, SMC, and educational level, we observed that being single increased the odds of a CI-compatible score by 1.56 to 12.19-fold compared to married subjects. These results agree with studies [15,48–50] that support the idea social isolation related to those who live alone is a risk for a decline in cognitive function, while being married can sometimes buffer the effects that low mood has on the onset of dementia.

Regarding cognitive inactivity, it due to isolation might also explain the impact that marital status has on CI, although feelings of impaired cognition could also cause individuals to avoid social contact [1]. In contrast, cognitive reserve protects against CI. In fact, not having completed primary school studies predicts CI [1] and in this present work, we confirmed that having completed tertiary level studies decreased the odds of obtaining CI-compatible scores by between 37% and 91%.

Multiple variables have been related to cognitive stimulation, and this in turn to a decrease in the risk of cognitive decline. However, in our opinion, knowing the factors that are associated with the appearance of the first symptoms of cognitive decline in a high-risk population may be useful for prevention strategies. Among the variables that were significantly associated with CI-compatibility, the older the patient, the greater the number of hours of TV they consumed and hours of sleep they had, and the lower their internet use and reading habit. This could explain the increased risk of CI in older adults, not just in relation to age, but also with lifestyles that do not stimulate brain activity. Likewise, self-referral of a SMC was associated with subjects with a greater TV consumption habit and who used the internet less.

We hypothesized that as a sample with a common denominator, subjective memory complaint, the prevalence of AD is likely to be higher than in the general population. Therefore, with a small number of strict controls, the differences between the groups are less accurate than in a normal case-control study, as expected. This memory complaint could be present in patients as the first clinical manifestation of brain damage caused by β amyloid deposition, pathologic tau, and neurodegeneration, which allows AD to be considered as a biological continuum [51].

This study is part of the CRIDECO Team research lines and aimed to detect associations between modifiable lifestyle factors and scores compatible with CI in subjects with SMC [52]. The prevalence of PCCI (30.8%) was higher than in previous studies (17.4%) [15], due to the introduction of SMC as an inclusion criteria in our sample [18,24]. This increase in screening efficiency maximizes the rate of possible CI cases.

The importance of our study, in our view, is that it addresses the early stages of cognitive decline, known as “subjective or subtle objective cognitive decline” [5]. For many patients with AD, this will be the first symptomatic stage of the disease [3,4,53]. For this reason, all patients will be followed to establish evolutionary trajectories from the early stages.

This work highlights the importance of designing programs for older adults (in the at-risk population or among those with a known early diagnosis of CI) that stimulate the brain with activities such as reading and internet use to help slow the evolution of these diseases. It is also important to point out that SMC self-referral should be considered an important factor in our healthcare system. To help us develop effective cognitive training programs, our future lines of work are aimed at obtaining more information from these patients during their follow-up. In which the influence of these factors can be observed in the long term and allow us to draw more solid conclusions.

Limitations: The term internet use was dichotomous, and we do not have the number of hours that each patient used the internet daily, during the ongoing follow-up of patients this information is being asked. Finally, a detailed analysis of internet consumption among these subjects could help us to adjust the specific protection range of this variable according to individual profiles. Despite these limitations, one of our strengths is the

sample size, which exceeds that needed to estimate the prevalence of PCCI and to support multivariate models.

We plan in the future to elucidate the relationship between compatible or incompatible scores (with cognitive impairment in some of the tests) with a definitive neurological diagnosis. This will be necessary to develop cognitive training programs, to increase brain stimulation via the habit of reading and the use of the internet in the population at risk, with a view to slowing down the evolution of the disease.

5. Conclusions

In our sample, self-referral of a SMC was significantly associated with CI, and was more common among women, people who felt depressed, and those taking anxiolytics or antidepressants. Furthermore, older adults with a SMC were particularly at risk of CI because of their lifestyle habits. In this work, internet use and reading significantly reduced the odds of scores compatible with CI. Moreover, four longitudinal studies and one quasi-experimental study found internet use to be beneficial against CI in older subjects. Conversely, the lifestyle variables that were associated with increased risk of cognitive decline were the number of hours of TV viewing and night-time sleep. However, future studies will be needed to ensure that these associations are confirmed in the long term during the follow-up of these patients.

Author Contributions: Conceptualization, L.M. and R.S.; methodology, L.M., H.R. and R.S.; software, H.R. and M.A.; validation, M.D.G. and M.A.; formal analysis, M.A.; investigation, H.R. and R.S.; resources, M.D.G.; data management, H.R.; writing—original draft preparation, L.M., H.R., M.D.G. and M.A.; writing—review and editing, L.M.; visualization, R.S. and M.D.G.; supervision R.S. and L.M.; project administration, L.M.; funding acquisition, L.M. All authors have read and agreed to the published version of the manuscript.

Funding: This work was supported SANTANDER-CEU FUSP-BS-PPC26/2018.

Institutional Review Board Statement: The study was approved by the Research Ethics Committee at the Universidad CEU Cardenal Herrera (approval no. CEI18/027) and by the drugs Research Ethics Committee at Arnau de Vilanova Hospital (MOR-ROY-2018-013). In accordance with the Declaration of Helsinki, all the participants gave their written informed consent to participation.

Informed Consent Statement: Informed consent was obtained from all subjects involved in the study.

Data Availability Statement: The data used for this study is available upon request.

Acknowledgments: We would like to acknowledge all the pharmacies that participated in this study, all the general practitioners who collaborated in the diagnosis, Cátedra DeCo Micof-UCH who partially funded this research, and all the patients who trusted us and participated in this work. Finally, we would also like to thank Maria Hannah Ledran for help with the English language editing.

Conflicts of Interest: The authors declare that there is no conflict of interest.

References

1. Livingston, G.; Huntley, J.; Sommerlad, A.; Ames, D.; Ballard, C.; Banerjee, S.; Brayne, C.; Burns, A.; Cohen-Mansfield, J.; Cooper, C.; et al. Dementia prevention, intervention, and care: 2020 report of the Lancet Commission. *Lancet* **2020**, *396*, 413–446. [[CrossRef](#)]
2. Alacreu, M.; Pardo, J.; Azorín, M.; Climent, M.T.; Gasull, V.; Moreno, L. Importance of Increasing Modifiable Risk Factors Knowledge on Alzheimer's Disease Among Community Pharmacists and General Practitioners in Spain. *Front. Pharmacol.* **2019**, *10*, 860. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
3. Jack Jr, C.R.; Bennett, D.A.; Blennow, K.; Carrillo, M.C.; Dunn, B.; Haeberlein, S.B.; Holtzman, D.M.; Jagust, W.; Jessen, F.; Karlawish, J.; et al. NIA-AA Research Framework: Toward a biological definition of Alzheimer's disease. *Alzheimer's Dement.* **2018**, *14*, 535–562. [[CrossRef](#)]
4. Aisen, P.S.; Cummings, J.; Jack, C.R.; Morris, J.C.; Sperling, R.; Frölich, L.; Jones, R.W.; Dowsett, S.A.; Matthews, B.R.; Raskin, J.; et al. On the path to 2025: Understanding the Alzheimer's disease continuum. *Alzheimer's Res. Ther.* **2017**, *9*, 60. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
5. Jessen, F.; Amariglio, R.E.; Buckley, R.F.; van der Flier, W.M.; Han, Y.; Molinuevo, J.L.; Rabin, L.; Rentz, D.M.; Rodriguez-Gomez, O.; Saykin, A.J.; et al. The characterisation of subjective cognitive decline. *Lancet Neurol.* **2020**, *19*, 271–278. [[CrossRef](#)]

6. van Wanrooij, L.L.; Richard, E.; Jongstra, S.; van Charante, E.P.M.; van Gool, W.A. Associations of subjective memory complaints and simple memory task scores with future dementia in the primary care setting. *Ann. Fam. Med.* **2019**, *17*, 412–418. [[CrossRef](#)]
7. Mitchell, A.J.; Beaumont, H.; Ferguson, D.; Yadegarfar, M.; Stubbs, B. Risk of dementia and mild cognitive impairment in older people with subjective memory complaints: Meta-analysis. *Acta Psychiatr. Scand.* **2014**, *130*, 439–451. [[CrossRef](#)]
8. Petersen, R.C.; Smith, G.E.; Waring, S.C.; Ivnik, R.J.; Tangalos, E.G.; Kokmen, E. Mild cognitive impairment: Clinical characterization and outcome. *Arch. Neurol.* **1999**, *56*, 303–308. [[CrossRef](#)]
9. Lara, E.; Koyanagi, A.; Olaya, B.; Lobo, A.; Miret, M.; Tyrovolas, S.; Ayuso-Mateos, J.L.; Haro, J.M. Mild cognitive impairment in a Spanish representative sample: Prevalence and associated factors. *Int. J. Geriatr. Psychiatry* **2016**, *31*, 858–867. [[CrossRef](#)]
10. Dubois, B.; Feldman, H.H.; Jacova, C.; Hampel, H.; Molinuevo, J.L.; Blennow, K.; Dekosky, S.T.; Gauthier, S.; Selkoe, D.; Bateman, R.; et al. Advancing research diagnostic criteria for Alzheimer’s disease: The IWG-2 criteria. *Lancet Neurol.* **2014**, *13*, 614–629. [[CrossRef](#)]
11. Stern, Y. Cognitive reserve in ageing and Alzheimer’s disease. *Lancet Neurol.* **2012**, *11*, 1006–1012. [[CrossRef](#)]
12. Hertzog, C.; Kramer, A.F.; Wilson, R.S.; Lindenberger, U. Enrichment Effects on Adult Cognitive Development: Can the Functional Capacity of Older Adults Be Preserved and Enhanced? *Psychol. Sci. Public Interest* **2008**, *9*, 1–65. [[CrossRef](#)]
13. Scarmeas, N.; Stern, Y. Cognitive reserve: Implications for diagnosis and prevention of Alzheimer’s disease. *Curr. Neurol. Neurosci. Rep.* **2004**, *4*, 374–380. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
14. Jones, R.N.; Manly, J.; Glymour, M.M.; Rentz, D.M.; Jefferson, A.L.; Stern, Y. Conceptual and measurement challenges in research on cognitive reserve. *J. Int. Neuropsychol. Soc.* **2011**, *17*, 593–601. [[CrossRef](#)]
15. Evans, I.E.M.; Martyr, A.; Collins, R.; Brayne, C.; Clare, L. Social Isolation and Cognitive Function in Later Life: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J. Alzheimer’s Dis.* **2019**, *70*, S119–S144. [[CrossRef](#)]
16. Gindrat, A.-D.; Chytiris, M.; Balerna, M.; Rouiller, E.M.; Ghosh, A. Use-dependent cortical processing from fingertips in touchscreen phone users. *Curr. Biol.* **2015**, *25*, 109–116. [[CrossRef](#)]
17. Firth, J.; Torous, J.; Stubbs, B.; Firth, J.A.; Steiner, G.Z.; Smith, L.; Alvarez-Jimenez, M.; Gleeson, J.; Vancampfort, D.; Armitage, C.J.; et al. The “online brain”: How the Internet may be changing our cognition. *World Psychiatry* **2019**, *18*, 119–129. [[CrossRef](#)]
18. Climent, M.T.; Pardo, J.; Muñoz-Almaraz, F.J.; Guerrero, M.D.; Moreno, L. Decision tree for early detection of cognitive impairment by community pharmacists. *Front. Pharmacol.* **2018**, *9*, 1232. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
19. Muñoz-Almaraz, F.J.; Climent, M.T.; Guerrero, M.D.; Moreno, L.; Pardo, J. A machine learning approach to design an efficient selective screening of mild cognitive impairment. *J. Vis. Exp.* **2020**, *155*, e59649. [[CrossRef](#)]
20. Böhm, P.; Peña-Casanova, J.; Gramunt, N.; Manero, R.M.; Terrón, C.; Quiñones-Úbeda, S. Spanish version of the Memory Impairment Screen (MIS): Normative data and discriminant validity. *Neurología* **2005**, *20*, 402–411.
21. Martínez de la Iglesia, J.; Dueñas, R.; Onís, M.C.; Aguado, C.; Albert, C.; Luque, R. Spanish language adaptation and validation of the Pfeiffer’s questionnaire (SPMSQ) to detect cognitive deterioration in people over 65 years of age. *Med. Clin.* **2001**, *117*, 129–134. [[CrossRef](#)]
22. Price, S.E.; Kinsella, G.J.; Ong, B.; Storey, E.; Mullaly, E.; Phillips, M.; Pangnadasa-Fox, L.; Perre, D. Semantic verbal fluency strategies in amnesic mild cognitive impairment. *Neuropsychology* **2012**, *26*, 490–497. [[CrossRef](#)]
23. Pérez-Díaz, A.G.L.; Calero, M.D.; Navarro-González, E. Predicción del deterioro cognitivo en ancianos mediante el análisis del rendimiento en fluidez verbal y en atención sostenida. *Rev. Neurol.* **2013**, *56*, 1–7. [[CrossRef](#)]
24. Ramos, H.; Pardo, J.; Sánchez, R.; Puchades, E.; Pérez-Tur, J.; Navarro, A.; Moreno, L. Pharmacist-Physician Interprofessional Collaboration to Promote Early Detection of Cognitive Impairment: Increasing Diagnosis Rate. *Front. Pharmacol.* **2021**, *12*, 579489. [[CrossRef](#)]
25. Climent Catalá, M.T.; Moreno Royo, L.; Gasull Molinera, V.; Sánchez Roy, R.; Pérez Tur, J. Proyecto CRIDECO: Cribado de deterioro cognitivo en farmacia comunitaria a partir de la queja subjetiva de memoria. *Farm. Comunitarios* **2019**, *10*, 20–26. [[CrossRef](#)]
26. d’Orsi, E.; Xavier, A.J.; Rafnsson, S.B.; Steptoe, A.; Hogervorst, E.; Orrell, M. Is use of the internet in midlife associated with lower dementia incidence? Results from the English Longitudinal Study of Ageing. *Aging Ment. Health* **2018**, *22*, 1525–1533. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
27. Sánchez-Nieto, J.M.; Martínez-Maldonado, M.D.L.L.; Montero-López Lena, M.; Mendoza-Núñez, V.M. Effect of a mental stimulation program of computer and internet learning on cognitive functions and wellbeing in older community-dwelling mexicans. *Brain Sci.* **2019**, *9*, 151. [[CrossRef](#)]
28. Krug, R.D.R.; D’Orsi, E.; Xavier, A.J. Association between use of internet and the cognitive function in older adults, populational longitudinal study EpiFloripa Idoso. *Rev. Bras. Epidemiol.* **2019**, *22*, e190012. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
29. Ihle, A.; Bavelier, D.; Maurer, J.; Oris, M.; Kliegel, M. Internet use in old age predicts smaller cognitive decline only in men. *Sci. Rep.* **2020**, *10*, 8969. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
30. Williams, B.D.; Pendleton, N.; Chandola, T. Cognitively stimulating activities and risk of probable dementia or cognitive impairment in the English Longitudinal Study of Ageing. *SSM—Popul. Health* **2020**, *12*, 100656. [[CrossRef](#)]
31. Mintzer, J.; Donovan, K.A.; Kindy, A.Z.; Lock, S.L.; Chura, L.R.; Barracca, N. Lifestyle Choices and Brain Health. *Front. Med.* **2019**, *6*, 204. [[CrossRef](#)]

32. Gabelle, A.; Gutierrez, L.-A.; Jaussent, I.; Navucet, S.; Grasselli, C.; Bennys, K.; Marelli, C.; David, R.; Andrieu, S.; Berr, C.; et al. Excessive sleepiness and longer nighttime in bed increase the risk of cognitive decline in frail elderly subjects: The MAPT-sleep study. *Front. Aging Neurosci.* **2017**, *9*, 312. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
33. Fancourt, D.; Steptoe, A. Television viewing and cognitive decline in older age: Findings from the English Longitudinal Study of Ageing. *Sci. Rep.* **2019**, *9*, 2851. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
34. Jung, M.S.; Chung, E. Television viewing and cognitive dysfunction of Korean older adults. *Healthcare* **2020**, *8*, 547. [[CrossRef](#)]
35. Verghese, J.; Lipton, R.B.; Katz, M.J.; Hall, C.B.; Derby, C.A.; Kuslansky, G.; Ambrose, A.F.; Sliwinski, M.; Buschke, H. Leisure activities and the risk of dementia in the elderly. *N. Engl. J. Med.* **2003**, *348*, 2508–2516. [[CrossRef](#)]
36. Chang, Y.-H.; Wu, I.-C.; Hsiung, C.A. Reading activity prevents long-term decline in cognitive function in older people: Evidence from a 14-year longitudinal study. *Int. Psychogeriatr.* **2021**, *33*, 63–74. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
37. Berns, G.S.; Blaine, K.; Prietula, M.J.; Pye, B.E. Short- and long-term effects of a novel on connectivity in the brain. *Brain Connect.* **2013**, *3*, 590–600. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
38. Takeuchi, H.; Taki, Y.; Hashizume, H.; Asano, K.; Asano, M.; Sassa, Y.; Yokota, S.; Kotozaki, Y.; Nouchi, R.; Kawashima, R. The impact of television viewing on brain structures: Cross-sectional and longitudinal analyses. *Cereb. Cortex* **2015**, *25*, 1188–1197. [[CrossRef](#)]
39. Shin, Y.-B.; Kim, H.; Kim, S.J.; Kim, J.J. A neural mechanism of the relationship between impulsivity and emotion dysregulation in patients with Internet gaming disorder. *Addict. Biol.* **2021**, *26*, e12916. [[CrossRef](#)]
40. Chamberlain, S.R.; Redden, S.A.; Leppink, E.; Grant, J.E. Problematic internet use in gamblers: Impact on clinical and cognitive measures. *CNS Spectr.* **2017**, *22*, 495–503. [[CrossRef](#)]
41. Wang, Y.; Qin, Y.; Li, H.; Yao, D.; Sun, B.; Gong, J.; Dai, Y.; Wen, C.; Zhang, L.; Zhang, C.; et al. Identifying Internet Addiction and Evaluating the Efficacy of Treatment Based on Functional Connectivity Density: A Machine Learning Study. *Front. Neurosci.* **2021**, *15*, 665578. [[CrossRef](#)]
42. Takeuchi, H.; Taki, Y.; Asano, K.; Asano, M.; Sassa, Y.; Yokota, S.; Kotozaki, Y.; Nouchi, R.; Kawashima, R. Impact of frequency of internet use on development of brain structures and verbal intelligence: Longitudinal analyses. *Hum. Brain Mapp.* **2018**, *39*, 4471–4479. [[CrossRef](#)]
43. Wolfgruber, S.; Polcher, A.; Koppara, A.; Kleineidam, L.; Frölich, L.; Peters, O.; Hüll, M.; Rütther, E.; Wiltfang, J.; Maier, W.; et al. Cerebrospinal Fluid Biomarkers and Clinical Progression in Patients with Subjective Cognitive Decline and Mild Cognitive Impairment. *J. Alzheimer's Dis.* **2017**, *58*, 939–950. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
44. Slot, R.E.R.; Sikkes, S.A.M.; Berkhof, J.; Brodaty, H.; Buckley, R.; Cavedo, E.; Dardiotis, E.; Guillo-Benarous, F.; Hampel, H.; Kochan, N.A.; et al. Subjective cognitive decline and rates of incident Alzheimer's disease and non-Alzheimer's disease dementia. *Alzheimer's Dement.* **2019**, *15*, 465–476. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
45. Linnemann, C.; Lang, U.E. Pathways Connecting Late-Life Depression and Dementia. *Front. Pharmacol.* **2020**, *11*, 279. [[CrossRef](#)]
46. Cereseto, M.; Reines, A.; Ferrero, A.; Sifonios, L.; Rubio, M.; Wikinski, S. Chronic treatment with high doses of corticosterone decreases cytoskeletal proteins in the rat hippocampus. *Eur. J. Neurosci.* **2006**, *24*, 3354–3364. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
47. Mascherek, A.; Werkle, N.; Göritz, A.S.; Kühn, S.; Moritz, S. Lifestyle Variables Do Not Predict Subjective Memory Performance Over and Above Depression and Anxiety. *Front. Psychol.* **2020**, *11*, 484. [[CrossRef](#)]
48. Sundström, A.; Westerlund, O.; Kotyrlo, E. Marital status and risk of dementia: A nationwide population-based prospective study from Sweden. *BMJ Open* **2016**, *6*, e008565. [[CrossRef](#)]
49. Sommerlad, A.; Rieger, J.; Singh-Manoux, A.; Lewis, G.; Livingston, G. Marriage and risk of dementia: Systematic review and meta-analysis of observational studies. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* **2018**, *89*, 231–238. [[CrossRef](#)]
50. Sjöberg, L.; Fratiglioni, L.; Lövdén, M.; Wang, H.X. Low Mood and Risk of Dementia: The Role of Marital Status and Living Situation. *Am. J. Geriatr. Psychiatry* **2020**, *28*, 33–44. [[CrossRef](#)]
51. Martorana, A.; Assogna, M.; De Lucia, V.; Motta, C.; Bonomi, C.G.; Bernocchi, F.; Di Donna, M.G.; Koch, G. Cognitive reserve and Alzheimer's biological continuum: Clues for prediction and prevention of dementia. *Minerva Med.* **2021**, *112*, 441–447. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
52. Ramos, H.; Moreno, L.; Gil, M.; García-Lluch, G.; Sendra-Lillo, J.; Alacreu, M. Pharmacists' Knowledge of Factors Associated with Dementia: The A-to-Z Dementia Knowledge List. *Int. J. Environ. Res. Public Health* **2021**, *18*, 9934. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
53. Jia, F.; Li, Y.; Li, M.; Cao, F. Subjective Cognitive Decline, Cognitive Reserve Indicators, and the Incidence of Dementia. *J. Am. Med. Dir. Assoc.* **2021**, *22*, 1449–1455. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]

ARTÍCULO 4. CRIDECO Anticholinergic Load Scale: An Updated Anticholinergic Burden Scale. Comparison with the ACB Scale in Spanish Individuals with Subjective Memory Complaints

Hernán Ramos, Lucrecia Moreno, Jordi Pérez-Tur, Consuelo Cháfer-Pericás, Gemma García-Lluch y Juan Pardo.

Journal of Personalized Medicine, 2021. ISSN: 2075-4426

Volumen: 12

Página de inicio: 207

DOI: 10.3390/jpm12020207

Portada de la revista: JPM Vol. 12, Revista 2, febrero 2022

Resumen

El aumento de la esperanza de vida ha ido acompañado de un incremento en el uso de medicación para el tratamiento de las enfermedades crónicas. La polifarmacia se asocia a diferentes problemas relacionadas con la medicación, entre ellos, el aumento de la carga anticolinérgica. Las personas mayores son más susceptibles a los efectos anticolinérgicos sobre el sistema nervioso central, pudiendo relacionarse dichos efectos con el DC. En este trabajo, desarrollamos una escala de carga anticolinérgica actualizada, la escala de carga anticolinérgica CRIDECO o en sus siglas inglesas “CRIDECO Anticholinergic Load Scale” (CALS), mediante una revisión sistemática de la literatura y la comparamos con la “Anticholinergic Cognitive Burden Scale” (ACB). Nuestra nueva escala incluye 217 fármacos diferentes con propiedades anticolinérgicas, 129 más que la ACB. Dado el efecto que los fármacos anticolinérgicos tienen sobre el rendimiento cognitivo, utilizamos ambas escalas para investigar la relación entre la carga anticolinérgica y el DC en adultos españoles con QSM. En nuestra población, observamos una asociación entre el DC y la carga anticolinérgica cuando se midió con la nueva escala CALS, pero no cuando se aplicó ACB. El uso de una escala más completa y actualizada permitirá discriminar mejor el riesgo asociado al uso de medicamentos anticolinérgicos sobre el DC. La escala CALS puede ayudar a concienciar a los clínicos sobre los problemas asociados al uso de medicamentos, o combinaciones de ellos, con gran efecto anticolinérgico, y promover un enfoque farmacológico personalizado para cada paciente.

Contribución del doctorando en este trabajo

Hernán Ramos García contribuyó a la realización de la mayor parte del cribado a los pacientes, la recogida de las variables y la elaboración de la base de datos. Además, el doctorando realizó la revisión sistemática y la nueva escala anticolinérgica. Por último, contribuyó sustancialmente a la escritura y diseño del manuscrito.

Article

CRIDECO Anticholinergic Load Scale: An Updated Anticholinergic Burden Scale. Comparison with the ACB Scale in Spanish Individuals with Subjective Memory Complaints

Hernán Ramos ^{1,2} , Lucrecia Moreno ^{1,2} , Jordi Pérez-Tur ^{1,3} , Consuelo Cháfer-Pericás ^{1,4} ,
Gemma García-Lluch ^{1,4} and Juan Pardo ^{1,5,*} 

- ¹ Cátedra DeCo MICOFE-CEU UCH, Universidad Cardenal Herrera-CEU, CEU Universities, 46115 Valencia, Spain; ramgarher@alumnos.uchceu.es (H.R.); lmoreno@uchceu.es (L.M.); jpereztur@ibv.csic.es (J.P.-T.); m.consuelo.chafer@uv.es (C.C.-P.); gemma.garcia2@alumnos.uchceu.es (G.G.-L.)
² Department of Pharmacy, Universidad Cardenal Herrera-CEU, CEU Universities, 46115 Valencia, Spain
³ Institut de Biomedicina de València-CSIC, CIBERNED, Unitat Mixta de Neurologia i Genètica, IIS La Fe, 46010 Valencia, Spain
⁴ Alzheimer Disease Research Group, Health Research Institute La Fe, 46026 Valencia, Spain
⁵ Embedded Systems and Artificial Intelligence Group, Universidad Cardenal Herrera-CEU, CEU Universities, 46115 Valencia, Spain
* Correspondence: juapardal@uchceu.es



Citation: Ramos, H.; Moreno, L.; Pérez-Tur, J.; Cháfer-Pericás, C.; García-Lluch, G.; Pardo, J. CRIDECO Anticholinergic Load Scale: An Updated Anticholinergic Burden Scale. Comparison with the ACB Scale in Spanish Individuals with Subjective Memory Complaints. *J. Pers. Med.* **2022**, *12*, 207. <https://doi.org/10.3390/jpm12020207>

Academic Editor: Marco Costanzi

Received: 4 January 2022

Accepted: 31 January 2022

Published: 3 February 2022

Publisher's Note: MDPI stays neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.



Copyright: © 2022 by the authors. Licensee MDPI, Basel, Switzerland. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

Abstract: The increase in life expectancy has also been accompanied by an increase in the use of medication to treat chronic diseases. Polypharmacy is associated with medication-related problems such as the increase in the anticholinergic burden. Older people are more susceptible to anticholinergic effects on the central nervous system and this, in turn, may be related to cognitive impairment. In this paper, we develop an updated anticholinergic burden scale, the CRIDECO Anticholinergic Load Scale (CALS) via a systematic review of the literature and compare it with the currently most used Anticholinergic Burden Scale (ACB). Our new scale includes 217 different drugs with anticholinergic properties, 129 more than the ACB. Given the effect that anticholinergic medications have on cognitive performance, we then used both scales to investigate the relationship between anticholinergic burden and cognitive impairment in adult Spanish subjects with subjective memory complaint. In our population, we observed an association between cognitive impairment and the anticholinergic burden when measured by the new CALS, but not when the ACB was applied. The use of a more comprehensive and upgraded scale will allow better discrimination of the risk associated with the use of anticholinergic medications on cognitive impairment. CALS can help raise awareness among clinicians of the problems associated with the use of medications, or combinations of them, with large anticholinergic effect, and promote a better personalized pharmacological approach for each patient.

Keywords: cognitive impairment; anticholinergic burden scale; anticholinergic drug; subjective memory complaint

1. Introduction

Life expectancy is one of the most important measures for assessing the overall health of a population and data indicate a very positive trend in recent years. Spain is the fourth country with the highest life expectancy after Japan, Switzerland and the Czech Republic [1]. This increase in life expectancy has also been accompanied by an increase in the appearance of age-related chronic diseases and the concomitant use of medications to treat them. This situation is reflected in the increase in polypharmacy in recent years, considering the term polypharmacy as the consumption of five or more medicines [2]. The prevalence of polypharmacy in our country, according to the latest studies, is 27.3% [2].

Polypharmacy is associated with increased drug–drug interactions, increased risk of adverse drug reactions [3], decreased adherence to treatment [4], increased risk of frailty [5],

increased risk of hip fractures [6] and increased risk of falls and hospitalizations [7]. In this context, it is important to note that the use of drugs with anticholinergic properties has increased in recent years [8].

Anticholinergic medications are drugs that block the neurotransmitter acetylcholine from binding to muscarinic receptors [9]. The cumulative effect of taking drugs with anticholinergic actions is known as the anticholinergic burden [10]. On the other hand, the effects of anticholinergic drugs are divided into peripheral (dry mouth, blurred vision, constipation, tachycardia and urinary retention) and central (writing confusion, dizziness and even cognitive impairment) [9]. Moreover, older people are more susceptible to anticholinergic effects on the central nervous system due to a higher permeability of the blood–brain barrier [11]. The estimated prevalence of the use of these drugs ranges from 12.5% [12] to 49.5% [13] depending on the population and the scale used.

Within the muscarinic receptors, there are different subtypes, M1 to M5. M1 receptors are the most common receptors in the central nervous system and play important roles in executive abilities and episodic memory in the hippocampus and prefrontal cortex [14]. Furthermore, antagonism of M2 (memory processing) and M4 receptors (acetylcholine level regulation) can lead to cognitive disorders and cell death [15]. This leads to a direct link between cognitive impairment (CI) and the use of anticholinergic drugs. Numerous studies associate the use of anticholinergic drugs with CI [16–19], and several longitudinal studies even consider the use of these drugs as a risk factor for dementia [20–23]. In addition, the use of these drugs has been linked to higher mortality [24,25] and increased risk of hospitalizations [26].

However, the existence of many scales measuring the anticholinergic burden means that the conclusions drawn can be variable. Moreover, many of them are more than a decade old, such as the Anticholinergic Drug Scale (ADS) or the Anticholinergic Cognitive Burden (ACB) scale, and continue to obtain the highest percentages in quality today [27]. In addition, the ACB scale is currently the most widely used and includes 88 drugs with an anticholinergic effect [27]. Continued drug approvals by regulatory agencies make it necessary to update these scales, as many now commonly used anticholinergic drugs are not included.

Alzheimer's disease (AD) has now been shown to be a biological continuum between the early asymptomatic (preclinical AD), mildly symptomatic (subjective cognitive decline) or moderately symptomatic (mild cognitive impairment) stages and the most severe phase (dementia) [28]. The term subjective cognitive decline (SCD) was conceived to describe cognitively intact individuals who are concerned about declining cognitive function [29]. In fact, SCD has been classified as the stage prior to mild cognitive impairment (MCI) in individuals with positive AD biomarkers according to the National Institute of Ageing research framework [28]. Over the last decade, knowledge of SCD has increased enormously, positioning it as the earliest symptomatic manifestation of AD [30]. Subjective memory complaint (SMC) is one of the criteria necessary to include patients in SCD, along with a normal score on cognitive tests used to classify MCI or prodromal AD [31]. Furthermore, SMC has been linked to a higher incidence of dementia, doubling the likelihood of developing the pathology [32].

This implies that studies carried out in the population with SMC will not discriminate well between risk and protective factors for CI compared to those studies carried out in the general population. This is the case of anticholinergic drugs, where we hypothesize that the anticholinergic burden scales currently in use, as they only include a part of the existing anticholinergic drugs, may not differentiate well the risk of CI related to the use of these drugs in a special sample.

The aim of this paper is the development of an updated anticholinergic burden scale through a systematic review of the literature and the inclusion of new drugs. In addition, this new scale will be applied to adult Spanish subjects with SMCs, in order to explore the relationship between anticholinergic treatment and CI.

2. Materials and Methods

2.1. Systematic Review

A systematic review was conducted in PubMed and Web of Science databases to identify the main anticholinergic scales used following PRISMA guidelines [33]. This review was carried out between 6 and 10 October 2021. The keywords used were: “review” AND “anticholinergic” AND “burden” AND “scale”. The search and review process are presented in Figure 1. Papers that did not include anticholinergic burden scales or were not written in English were excluded. Manuscripts that presented lists of drugs with an assigned score were included. A total of 167 records were first identified, 69 in PubMed and 98 in Web of Science. After removing any duplicates, 110 records were selected. For the title-based screening, those that related anticholinergic use to other pathologies different from CI, or did not mention any tool or scale, were eliminated. Of the remaining 45 records, only those that included the use of an anticholinergic scale in their abstract were selected. Thus, sixteen full-text articles were assessed for eligibility.

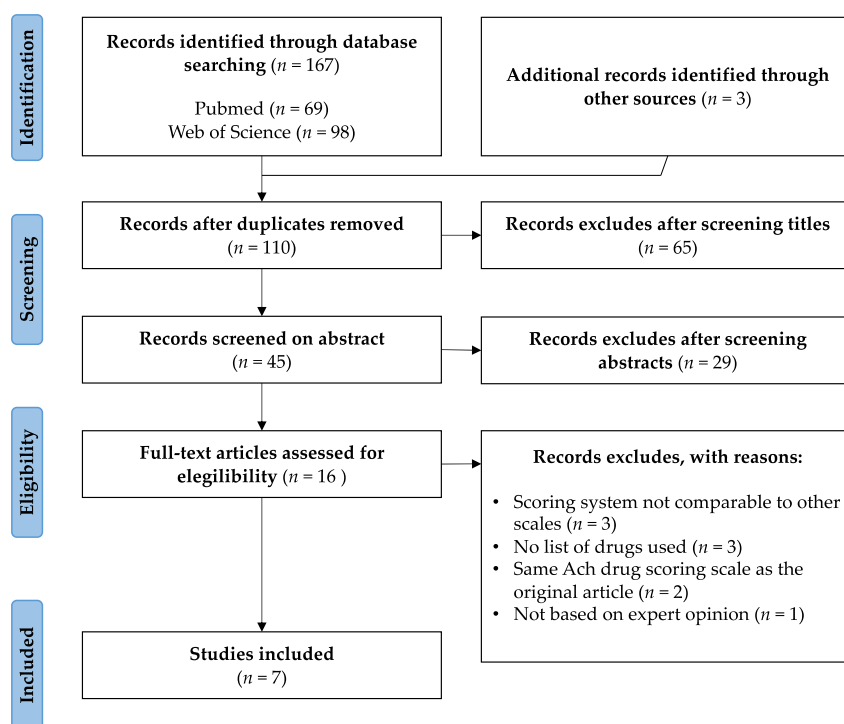


Figure 1. PRISMA flow diagram of study selection.

From them, three manuscripts whose scoring system was not comparable to other scales were excluded [34–36]. Two identified manuscripts used the same scales as those already selected in their original articles and were therefore also excluded [37,38]. Finally, three manuscripts that did not include the list of drugs used [27,39,40] and one manuscript not based on expert opinion were also excluded [41].

The final list of manuscripts included seven scales: ADS, Anticholinergic Risk Scale (ARS), ACB, Duran Scale (DS), Salahudeen Scale (SS), German Anticholinergic Burden Scale (GABS) and Korean Anticholinergic Burden Scale (KABS) [42–48].

2.2. Development of a New Anticholinergic Burden Scale

All the tools chosen rated from 1 to 3 the anticholinergic score, except the review by Duran et al., which scores the drugs as high potency (3) or low potency (1 or 2) [45]. In this case, we scored from 1 or 2 when in Durán’s review the different authors gave both scores, and if the score was homogeneous, we scored directly with the value shown in the corresponding column. The same was true for Salahudeen’s review, offering several scores

for the same drug [46]. Furthermore, in Durán's review, drugs with different scores were classified as discrepant ("Disc").

In the CRIDECO Anticholinergic Load Scale (CALs), we classified the anticholinergic potency of the drugs from 1 (lowest) to 3 (highest). When in the previous scales the score for a particular drug was homogeneous (all of them scored the same drug with the same score) we used such a score. When there were discrepancies between scales, we chose the mean value rounding to the nearest whole number.

The Medicines Database of the Spanish General Council of Pharmaceutical Associations was used to review the medicines commercialized in Spain [49]. Topical, otic, ophthalmic and nasal forms were excluded due to lower systemic absorption [47]. In the event of doubt, these drugs were studied individually, and their final score was determined by the expert committee. This committee was composed of a professor of pharmacology, a clinical pharmacist and a community pharmacist. The pharmacists based their final decisions on their clinical experience and a review of the current literature.

2.3. Subject Recruitment and Data Collection

Recruitment was conducted in 19 community pharmacies in the Valencian region (Spain) over 18 months (September 2018 to March 2020). Patient recruitment ended with the onset of the SARS-CoV-2 pandemic in Spain. The protocol used was the same as in previous studies [50,51].

All community pharmacists were trained by the project's neurologists. During the dispensing routine, the pharmacist identified, either by express reference from the patient, by a close relative or by direct observation by the pharmacist, signs of SMC or possible cognitive impairment, depressive feelings, increased sleepiness, impaired speech or object recognition, difficulty in performing complex activities such as using public transport, problems with money management or medical treatment. Subjects who met the inclusion criteria were informed of the study in the community pharmacies. Inclusion criteria were age 50 years or older, SMCs and willingness to participate. Conversely, the exclusion criteria were age less than 50 years, no SMCs, diagnosis of any dementia, severe sensory deficits (blindness, deafness) and physical disability that could interfere with the performance of the tests.

This study was reviewed and approved by the Institutional Review Board (IRB) of Universidad CEU Cardenal Herrera (CEI18/027, date of approval: 2 February 2018) and by the IRB of the Arnau de Vilanova Hospital (MOR-ROY-2018-013, date of approval: 18 July 2018). All subjects gave written informed consent in accordance with the Declaration of Helsinki.

The variables used were collected through a personalized interview at the community pharmacy, which lasted approximately 40 min. Moreover, the questionnaire used included additional lifestyle variables and dietary habits. The Anatomical Therapeutic Chemical (ATC) code of the World Health Organization (WHO) Collaborating Centre for Drug Statistic Methodology was used to classify the drugs [52]. When a combination was identified, it was considered as such, instead of considering active ingredients separately. Nevertheless, an exception was made with 12 ATC codes (N06CA01, N02BE51, N02BA51, H02BX93, R05DA20, M01AE51, R01BA52, R05CA10, C07CB03, R05FA02, N04BA03 and C03EB01). The above-mentioned ATC codes represent several combinations with diverse active ingredients, each of which has a different anticholinergic burden. In this case, patients taking these codes were identified and the combination ATC codes were separated into individual ATC codes.

2.4. Cognitive Impairment Assessment

Patients were assessed using three validated tests: Memory Impairment Screen (MIS), Short Portable Mental Questionnaire (SPMSQ) and Semantic Verbal Fluency Test (SVF). The tests used were chosen on the recommendation of the Valencian Society of Neurology. The idea of using these three tests was to detect as many true positives as possible and thus

increase the accuracy of the overall process. Subjects with positive results in at least one of these tests were classified as possible CI patients. With this protocol, the CI confirmation rate in neurology was 90% [50].

2.4.1. Memory Impairment Screen

The MIS is a brief test of memory disorders using free and selectively facilitated recall of four words, giving each word a value of 2 points when recalled without a cue and a value of 1 when a cue is needed (0–8) [53]. It uses controlled learning and selectively facilitated recall techniques. Controlled learning is based on the subject identifying the word to be remembered according to a semantic cue (category of each word). The same semantic cue is used for facilitated recall. The most effective cut-off score is ≤ 4 points, where the sensitivity for general dementia in the Spanish population was 74% and the specificity 96% [54]. For AD, it obtained sensitivities of 86% and 96%, respectively [54].

2.4.2. Short Portable Mental State Questionnaire (Spanish Version)

The SPMSQ test assesses different aspects of intellectual functioning, including short-term memory, long-term memory, information about current events, orientation and the ability to perform serial mathematical work [55]. It is a short test that is easy to perform and score, with a total of 10 items and a cut-off point of 3 or more errors, does not require specific equipment and applies to illiterate people. The Spanish version of the test showed high sensitivity and specificity for CI, 85.7% and 79.3%, respectively [56].

2.4.3. Semantic Verbal Fluency

The SVF test measures the number of items of a category (in this case animals) that a subject can recall in one minute. This test is very specific for temporal lesions, and in fact has been used preferentially in patients with AD, where there is a progressive alteration of semantic memory, attributed to alterations in the frontal and temporal lobes [57]. Not only is it valid for the detection of patients with AD dementia, but it can also discriminate with high sensitivity between patients with normal cognition, MCI and vascular dementia [58]. The recommended cut-off point is less than 10 points, at which the sensitivity for the detection of general dementia for this test in Spain was 90% and the specificity 94% in a population with a poor educational level [59].

2.5. Statistical Treatment

A machine learning technique protocol was used in the community pharmacy to rapidly select candidates for further screening via a question-based CI test [60]. A new artificial intelligence tool, developed by the research group, and based on an ensemble of different machine learning supervised techniques (such as bagging and boosting decision trees) was used to calculate the MCI probability result on performing the tests [60]. The idea was to maximize the selection process by attending to those factors that entail a high probability of positive results in the screening tests. For this reason, the subjective memory complaint was used as a criterion for inclusion in the study. Thus, different statistical and artificial intelligence data analysis techniques were used to examine the collected data.

After completion of the follow-up of the subjects, all the information was stored in a database designed specifically for this study. Subsequently, the data were checked by reviewing the subjects' medical records during the overall process and a subsequent data cleansing process was conducted to check the completeness and correctness of the dataset. The statistical analysis was carried out using advanced statistical treatment RStudio© (version 4.1.1 (10 August 2021) Integrated Development for R. RStudio, PBC, Boston, MA, USA) [61].

Our initial hypothesis was that the new scoring system, the CALS, would discriminate better than the ACB scale CI for individuals. Thus, the sample size to conduct the study was calculated using G*Power statistical software (version 3.1.9.6, Düsseldorf, Germany) [62]. A two-sample t-test was carried out to check differences between two independent means

(two groups). The parameters were set as a two-sided test with medium effect size, power of 0.95 and a significance level of 0.05. This concluded a minimum of 210 subjects and our final total sample was 512 subjects.

Moreover, Chi-squared tests were also conducted to discover if CI is dependent on a relevant (higher than 2) anticholinergic load with the new CALS, and in that sense, a significance level was established at 0.05.

3. Results

3.1. CRIDECO Anticholinergic Load Scale

Through our systematic review of the literature, we included seven scales: ADS, ARS, ACB, Duran Scale (DS), Salahudeen Scale (SS), GABS and KABS (Figure 2) [42–48]. Figure 2 shows the selected scales, the number of drugs included in each one, the first author, year of publication and country, together with our new scale. The final CALS included a total of 217 different drugs with anticholinergic properties.

| Seven final anticholinergic scales | | | |
|------------------------------------|---------------------------------------|---------------------|-----------------------------|
| Abbreviation | Anticholinergic scales | Number of ACH drugs | Study ID |
| ADS | Anticholinergic Drug Scale | 117 | Carnahan 2006 USA |
| ARS | Anticholinergic Risk Scale | 49 | Rudolph 2008 USA |
| ACB | Anticholergic Cognitive Burden Scale | 88 | Boustani 2008 USA |
| DS | Duran Scale | 100 | Duran 2013 Ecuador |
| SS | Salahudeen Sale | 195 | Salahudeen 2015 New Zealand |
| GABS | German Anticholinergic Burden Scale | 151 | Kiesel 2018 Germany |
| KABS | Korean Anticholinergic Activity Scale | 138 | Kwanghee 2019 Korea |
| ↓ | | | |
| CALS | CRIDECO Anticholinergic Load Scale | 217 | This study |

Figure 2. Summary of the number of anticholinergic (ACH) drugs on each scale.

After our systematic review, we selected 125 low potency (Score 1) anticholinergic drugs (Table 1), 28 drugs with medium potency (Table 2) and 62 drugs with high anticholinergic potency (Table 3). Of these, colchicine was ruled out, as one author rated this drug with a score of 1 or 3 [46], another scale rated it as discrepant (Disc) and two scales explicitly rated it with a null anticholinergic score [42,48].

Table 1. Low potency anticholinergics (Score 1).

| Drug Name | ATC Code | Carnahan 2006 | Rudolph 2008 | Boustani 2008 | Durán 2013 | Salahudeen 2015 | Kiesel 2018 | Jun 2019 |
|---------------------------|----------|---------------|--------------|---------------|------------|-----------------|-------------|----------|
| Aclidinium ^{inh} | R03BB05 | | | | | | 1 | |
| Alimemazine [*] | R06AD01 | | | 1 | 2 | 1 or 2 | | 1 |
| Alprazolam | N05BA12 | 1 | | 1 | Disc | 1 or 3 | 1 | 1 |
| Alverine | A03AX08 | | | 1 | Disc | 1 or 2 | | 0 |
| Amisulpride | N05AL05 | | | | | | | 1 |
| Ampicillin | J01CA01 | 1 | | | Disc | 1 | 1 | 0 |
| Aripiprazole | N05AX12 | | | | | 1 | 1 | 1 |
| Asenapine | N05AH05 | | | | | 1 | 1 | |
| Atenolol | C07AB03 | 0 | | 1 | | 1 | 1 | 0 |
| Azathioprine | L04AX01 | 1 | | | Disc | 1 | 1 | 0 |
| Benazepril | C09AA07 | 0 | | | Disc | 1 | 1 | 0 |
| Betaxolol | C07AB05 | 0 | | | Disc | 1 | 1 | 0 |
| Bisacodyl | A06AB02 | 0 | | | Disc | 1 | 1 | 0 |

Table 1. Cont.

| Drug Name | ATC Code | Carnahan 2006 | Rudolph 2008 | Boustani 2008 | Durán 2013 | Salahudeen 2015 | Kiesel 2018 | Jun 2019 |
|-----------------------------------|----------|------------------|-----------------|------------------|---------------|--------------------|----------------|-------------|
| Bromocriptine | N04BC01 | 1 | | | 1 or 2 | 1 | 1 | 0 |
| Bromperidol | N05AD06 | | | | | | | 1 |
| Bupropion | N06AX12 | 0 | | 1 | Disc | 1 | 1 | 1 |
| Captopril | C09AA01 | 1 | | 1 | Disc | 1 | 1 | 0 |
| Cefamandole | J01DC03 | 1 | | | Disc | 1 | | 0 |
| Cefoxitin | J01DC01 | 1 | | | Disc | 1 | | 0 |
| Celecoxib | M01AH01 | 0 | | | Disc | 1 | 1 | 0 |
| Cephalothin | J01DB03 | 1 | | | Disc | 1 | | 0 |
| Cetirizine | R06AE07 | 0 | 2 | | 2 | 1 or 2 | 1 | 1 |
| Cinnarizine | N07CA02 | | | | | | | 1 |
| Chlordiazepoxide | N05BA02 | 1 | | | 1 | 1 | 1 | 1 |
| Chlorthalidone | C03BA04 | 1 | | 1 | Disc | 1 | 1 | 0 |
| Citalopram | N06AB04 | 0 | | | 1 | 1 | 1 | 1 |
| Clindamycin | J01FF01 | 1 | | | Disc | 1 | 1 | 0 |
| Clonazepam | N03AE01 | 1 | | | 1 | 1 | 1 | 1 |
| Clorazepate | N05BA05 | 1 | | 1 | Disc | 1 or 3 | 1 | 1 |
| Codeine | R05DA04 | 1 | | 1 | 1 or 2 | 1 or 2 | 1 | 1 |
| Colchicine | M04AC01 | 0 | | | Disc | 1 or 3 | | 0 |
| Cortisone | H02AB10 | 1 | | | Disc | 1 | | |
| Cycloserine | J04AB01 | 1 | | | Disc | 1 | | 0 |
| Cyclosporine | L04AD01 | 1 | | | Disc | 1 | | 0 |
| Desloratadine | R06AX27 | | | | | 1 | 1 | 1 |
| Desvenlafaxine | N06AX23 | | | | | | | 1 |
| Dexamethasone | H02AB02 | 1 | | | Disc | 1 | 1 | 0 |
| Dextromethorphan | R05DA09 | 0 | | | Disc | 1 | 1 | 1 |
| Diazepam | N05BA01 | 1 | | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 |
| Digitoxin | C01AA04 | 1 | | | 1 | 1 | 1 | |
| Digoxin | C01AA05 | 1 | | 1 | Disc | 1 or 3 | 1 | 1 |
| Diltiazem | C08DB01 | 1 | | | Disc | 1 | 1 | 0 |
| Dipyridamole | B01AC07 | 1 | | 1 | Disc | 1 | 1 | 0 |
| Disopyramide | C01BA03 | 2 | | 1 | 2 | 1 or 2 | | |
| Domperidone | A03FA03 | | | | 1 | 1 | 1 | 0 |
| Entacapone | N04BX02 | 0 | 1 | | 1 | 1 | 1 | 0 |
| Escitalopram | N06AB10 | 0 | | | Disc | 1 | 1 | 1 |
| Estazolam | N05CD04 | 1 | | | Disc | 1 | | 1 |
| Famotidine | A02BA03 | 1 | | | Disc | 1 | 1 | 0 |
| Fentanyl | N01AH01 | 1 | | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 |
| Fexofenadine | R06AX26 | 0 | | | 2 | 2 | 1 | 0 |
| Flunitrazepam | N05CD03 | | | | Disc | | 1 | 1 |
| Flupentixol | N05AF01 | | | | | | | 1 |
| Fluoxetine | N06AB03 | 1 | | | 1 | 1 | 1 | 1 |
| Flurazepam | N05CD01 | 1 | | | Disc | 1 | 1 | 1 |
| Fluvoxamine | N06AB08 | 1 | | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 |
| Furosemide | C03CA01 | 1 | | 1 | Disc | 1 or 3 | 1 | 1 |
| Gentamicin | J01GB03 | 1 | | | Disc | 1 | 1 | 0 |
| Glycopyrronium ^{inh} | R03BB06 | | | | | | 1 | 2 |
| Guaifenesin | R05CA03 | 0 | | | Disc | 1 | 1 | 1 |
| Haloperidol | N05AD01 | 0 | 1 | 1 | 1 or 2 | 1 or 2 | 2 | 1 |
| Hydralazine | C02DB02 | 1 | | 1 | Disc | 1 | 1 | 1 |
| Hydrocodone | R05DA03 | 0 | | | 1 or 2 | 2 | | 1 |
| Hydrocortisone | H02AB09 | 1 | | 1 | Disc | 1 | 1 | 1 |
| Iloperidone | N05AX14 | | | | | 1 | | |
| Ipratropium ^{inh} | R03BB01 | 0 | | | 3 | 3 | 1 | |
| Isosorbide ^{mononitrate} | C01DA08 | 1 | | 1 | Disc | 1 | 1 | 0 |
| Isosorbide ^{dinitrate} | C01DA14 | 1 | | 1 | Disc | 1 | 1 | 0 |
| Ketorolac | M01AB15 | | | | 1 | 1 | 1 | 0 |

Table 1. Cont.

| Drug Name | ATC Code | Carnahan 2006 | Rudolph 2008 | Boustani 2008 | Durán 2013 | Salahudeen 2015 | Kiesel 2018 | Jun 2019 |
|-----------------------------|----------|------------------|-----------------|------------------|---------------|--------------------|----------------|-------------|
| Ketotifen | R06AX17 | 1 | | | Disc | 1 | | 1 |
| Levocetirizine | R06AE09 | | | | | 1 | 1 | 1 |
| Levodopa—carbidopa | N04BA02 | 0 | 1 | | Disc | 1 | 1 | 0 |
| Lithium | N05AN01 | 0 | | | 1 | 1 | 1 | 0 |
| Loperamide | A07DA03 | 1 | 2 | 1 | 1 or 2 | 1 or 2 | 2 | 1 |
| Loratadine | R06AX13 | 0 | 2 | | 1 or 2 | 1 or 2 | 1 | 1 |
| Lorazepam | N05BA06 | 1 | | | Disc | 1 | 1 | 1 |
| Lumiracoxib | M01AH06 | | | | Disc | 1 | | |
| Mebeverine | A03AA04 | | | | | | | 1 |
| Metformin | A10BA02 | 0 | | | Disc | 1 | 1 | 0 |
| Methocarbamol | M03BA03 | | 1 | | 1 | 1 | 1 | 1 |
| Methotrexate | L04AX03 | 0 | | | Disc | 1 | 1 | 0 |
| Methylprednisolone | H02AB04 | 1 | | | Disc | 1 | 1 | 0 |
| Metoclopramide | A03FA01 | 0 | 1 | | Disc | 1 | 1 | 0 |
| Metoprolol | C07AB02 | 0 | | 1 | 0 | 1 | 1 | 0 |
| Midazolam | N05CD08 | 1 | | | Disc | 1 | 1 | 1 |
| Mirtazapine | N06AX11 | 0 | 1 | | 1 | 1 | 1 | 1 |
| Morphine | N02AA01 | 1 | | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 |
| Naratriptan | N02CC02 | | | | Disc | 1 | 1 | 0 |
| Nefazodone | N06AX06 | 0 | | | 1 | 1 | | |
| Nifedipine | C08CA05 | 1 | | 1 | 0 | 1 | 1 | 0 |
| Nizatidine | A02BA04 | 1 | | | Disc | 1 | | |
| Oxazepam | N05BA04 | 1 | | | Disc | 1 | 1 | |
| Oxycodone | N02AA05 | 1 | | | 1 | 1 | 1 | 1 |
| Paliperidone | N05AX13 | | | | | 1 | 1 | 1 |
| Pancuronium | M03AC01 | 1 | | | Disc | 1 | 1 | |
| Phenelzine | N06AF03 | 1 | | | 1 | 1 | | |
| Phenobarbital | N03AA02 | 0 | | | Disc | 1 | 1 | 0 |
| Piperacillin | J01CA12 | 1 | | | Disc | 1 | 1 | 0 |
| Pramipexole | N04BC05 | 0 | 1 | | Disc | 1 | 1 | |
| Prednisolone | H02AB06 | 1 | | | Disc | 1 | 1 | 1 |
| Prednisone | H02AB07 | 1 | | 1 | | 1 | 1 | |
| Pridinol | M03BX03 | | | | | | | 1 |
| Pseudoephedrine | R01BA02 | 0 | 2 | | Disc | 2 | 1 | 0 |
| Quinidine | C01BA01 | 0 | | 1 | | 1 | 1 | |
| Risperidone | N05AX08 | 0 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 |
| Rotigotine ^{patch} | N04BC09 | | | | | | 1 | |
| Selegiline | N04BD01 | 0 | 1 | | Disc | 1 | 1 | 0 |
| Sertraline | N06AB06 | 1 | | | 0 | 1 | 1 | 0 |
| Sumatriptan | N02CC01 | | | | Disc | 1 | 1 | 0 |
| Temazepam | N05CD07 | 1 | | | 1 | 1 | 1 | 1 |
| Theophylline | R03DA04 | 1 | | 1 | 1 or 2 | 1 or 2 | 2 | 1 |
| Tiotixene | N05AF04 | 1 | 3 | | 3 | 1 or 3 | | 1 |
| Tiotropium ^{inh} | R03BB04 | | | | | | 1 | |
| Trandolapril | C09AA10 | 0 | | | Disc | 1 | 1 | |
| Trazodone | N06AX05 | 0 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 |
| Triamcinolone | H02AB08 | 1 | | | Disc | 1 | 1 | 0 |
| Triamterene | C03DB02 | 1 | | 1 | Disc | 1 | 1 | 0 |
| Trimebutine | A03AA05 | | | | | | | 1 |
| Triazolam | N05CD05 | 1 | | | 1 | 1 | 1 | 1 |
| Valproic acid | N03AG01 | 1 | | | Disc | 1 | 1 | 0 |
| Vancomycin | J01XA01 | 1 | | | Disc | 1 | 1 | 0 |
| Venlafaxine | N06AX16 | 0 | | | 0 | 1 | 1 | 1 |
| Warfarin | B01AA03 | 1 | | | 0 | 1 | 1 | 0 |
| Ziprasidone | N05AE04 | | 1 | | Disc | 1 | 1 | 1 |
| Zolmitriptan | N02CC03 | | | | Disc | 1 | 1 | 0 |

* Alimemazine/Trimeprazine. Disc = discrepant for the authors. ^{inh} = inhalative.

Table 2. Medium potency anticholinergics (Score 2).

| Drug Name | ATC Code | Carnahan 2006 | Rudolph 2008 | Boustani 2008 | Durán 2013 | Salahudeen 2015 | Kiesel 2018 | Jun 2019 |
|------------------|----------|------------------|-----------------|------------------|---------------|--------------------|----------------|-------------|
| Amantadine | N04BB01 | 1 | 2 | 2 | 1 or 2 | 1 or 2 | 2 | 2 |
| Baclofen | M03BX01 | 0 | 2 | | 2 | 2 | 1 | 1 |
| Carbamazepine | N03AF01 | 2 | | 2 | 1 or 2 | 1 or 2 | 2 | 1 |
| Cloperastine | R05DB21 | | | | | | | 2 |
| Cimetidine | A02BA01 | 2 | 2 | 1 | 2 | 1 or 2 | 2 | 2 |
| Cyclobenzaprine | M03BX08 | 2 | 2 | 2 | 1 or 2 | 1 or 2 | | 2 |
| Dosulepin | N06AA16 | | | | 2 | 2 | | |
| Fluphenazine | N05AB02 | 1 | 3 | | 3 | 1 or 3 | 1 | |
| Loxapine | N05AH01 | 2 | | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 |
| Maprotiline | N06AA21 | | | | Disc | 3 | 2 | |
| Meperidine * | N02AB02 | 2 | | 2 | 2 | 2 | | 2 |
| Methadone | N07BC02 | | | 2 | 2 | 2 | 2 | |
| Molindone | N05AE02 | 2 | | 2 | 2 | 2 | | 2 |
| Nefopam | N02BG06 | | | | | 2 | | 2 |
| Olanzapine | N05AH03 | 1 | 2 | 3 | 1 or 2 | 1, 2 or 3 | 2 | 3 |
| Oxcarbazepine | N03AF02 | 2 | | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 |
| Paroxetine | N06AB05 | 1 | 1 | 3 | 1 or 2 | 1, 2 or 3 | 2 | 2 |
| Perphenazine | N05AB03 | 1 | 3 | 3 | Disc | 1, 2 or 3 | 1 | 2 |
| Pimozide | N05AG02 | 2 | | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 |
| Prochlorperazine | N05AB04 | 1 | 2 | | 1 or 2 | 1 or 2 | | |
| Promazine | N05AA03 | | | 3 | 2 | 2 | | |
| Propoxyphene | N02AC04 | 0 | | | 1 or 2 | 2 | | |
| Quetiapine | N05AH04 | 0 | 1 | 3 | 1 or 2 | 1, 2 or 3 | 2 | 2 |
| Ranitidine | A02BA02 | 2 | 1 | | 1 or 2 | 1 or 2 | 2 | 1 |
| Tramadol | N02AX02 | 1 | | | 1 or 2 | 1 or 2 | 2 | 2 |
| Tripolidine | R06AX07 | | | | | | | 2 |
| Zotepine | N05AX11 | | | | | | | 2 |
| Zuclopenthixol | N05AF05 | | | | | | | 2 |

* Meperidine/ Pethidine. Disc = discrepant for the authors.

Table 3. High potency anticholinergics (Score 3).

| Drug Name | ATC Code | Carnahan 2006 | Rudolph 2008 | Boustani 2008 | Durán 2013 | Salahudeen 2015 | Kiesel 2018 | Jun 2019 |
|---------------------|----------|------------------|-----------------|------------------|---------------|--------------------|----------------|-------------|
| Acepromazine | N05AA04 | | | | 3 | 3 | | |
| Amitriptyline | N06AA09 | 3 | 3 | 3 | 3 | 3 | 3 | 3 |
| Amoxapine | N06AA17 | | | 3 | Disc | 3 | | 3 |
| Atropine | A03BA01 | 3 | 3 | 3 | 3 | 3 | 3 | 3 |
| Belladonna | A03BA04 | | | 2 | 3 | 2 or 3 | | 3 |
| Benzatropine * | N04AC01 | 3 | 3 | 3 | 3 | 3 | | 3 |
| Biperiden | N04AA02 | | | | | | | 3 |
| Brompheniramine | R06AB01 | 3 | | 3 | 3 | 3 | | 3 |
| Carbinoxamine | R06AA08 | 3 | | 3 | 3 | 3 | | 3 |
| Carisoprodol | M03BA02 | 0 | 3 | | Disc | 3 | | |
| Chlorphenamine * | R06AB04 | 3 | 3 | 3 | 3 | 3 | 3 | 3 |
| Chlorpromazine | N05AA01 | 3 | 3 | 3 | 3 | 3 | | 3 |
| Chlorprothixene | N05AF03 | | | | | | | 3 |
| Cimetropium bromide | A03BB05 | | | | | | | 3 |
| Clemastine | R06AA04 | 3 | | 3 | 3 | 3 | 3 | 3 |
| Clomipramine | N06AA04 | 3 | | 3 | 3 | 3 | 3 | 3 |
| Clozapine | N05AH02 | 3 | 2 | 3 | 3 | 2 or 3 | 3 | 3 |
| Cyproheptadine | R06AX02 | 2 | 3 | 2 | 3 | 2 or 3 | 3 | 2 |
| Darifenacin | G04BD10 | 3 | | 3 | 3 | 3 | 3 | |
| Desipramine | N06AA01 | 3 | 2 | 3 | 3 | 2 or 3 | | |
| Dexbrompheniramine | R06AB06 | | | | | | | 3 |
| Dexchlorpheniramine | R06AB02 | | | | 3 | 3 | | 3 |

Table 3. Cont.

| Drug Name | ATC Code | Carnahan 2006 | Rudolph 2008 | Boustani 2008 | Durán 2013 | Salahudeen 2015 | Kiesel 2018 | Jun 2019 |
|--------------------|----------|------------------|-----------------|------------------|---------------|--------------------|----------------|-------------|
| Dicyclomine * | A03AA07 | 3 | 3 | 3 | 3 | 3 | | 3 |
| Difemerine | A03AA09 | | | | | | | 3 |
| Diphenhydramine * | R06AA02 | 3 | 3 | 3 | 3 | 3 | 3 | 3 |
| Doxepin | N06AA12 | 3 | | 3 | 3 | 3 | 3 | 3 |
| Doxylamine | R06AA09 | | | | | 3 | 1 | 3 |
| Emepronium | G04BD01 | | | | 3 | 3 | | |
| Fesoterodine | G04BD11 | | | | | 3 | 3 | |
| Flavoxate | G04BD02 | 3 | | 3 | 3 | 3 | 3 | 3 |
| Homatropine | S01FA05 | | | | 3 | 3 | | |
| Hydroxyzine | N05BB01 | 3 | 3 | 3 | 3 | 3 | 3 | 3 |
| Hyoscyamine | A03BA03 | 3 | 3 | 3 | 3 | 3 | | 3 |
| Imipramine | N06AA02 | 3 | 3 | 3 | 3 | 3 | 3 | 3 |
| Levomepromazine * | N05AA02 | 2 | | 2 | 3 | 3 | 3 | 2 |
| Meclozine * | R06AE05 | 3 | 3 | 3 | 3 | 3 | | 3 |
| Mequitazine | R06AD07 | | | | | | | 3 |
| Nortriptyline | N06AA10 | 3 | 2 | 3 | 3 | 2 or 3 | 3 | 3 |
| Opipramol | N06AA05 | | | | Disc | 3 | 2 | |
| Orphenadrine | N04AB02 | 3 | | 3 | 3 | 3 | 3 | 3 |
| Otilonium bromide | A03AB06 | | | | | | | 3 |
| Oxybutynin | G04BD04 | 3 | 3 | 3 | 3 | 2 or 3 | 3 | 3 |
| Pheniramine | R06AB05 | | | | | | | 3 |
| Procyclidine | N04AA04 | 3 | | 3 | 3 | 3 | 3 | 3 |
| Promethazine | R06AD02 | 3 | 3 | 3 | 3 | 3 | 1 | |
| Propantheline | A03AB05 | 3 | | 3 | 3 | 2 or 3 | | |
| Propiverine | G04BD06 | | | | | 3 | 3 | 3 |
| Protriptyline | N06AA11 | 3 | | | 3 | 3 | | |
| Pyrilamine * | R03DA12 | 3 | | 3 | 3 | 3 | | 3 |
| Scopolamine * | A04AD01 | 3 | 3 | 3 | 3 | 3 | 3 | 3 |
| Solifenacin | G04BD08 | | | | | 3 | 3 | 3 |
| Thioridazine | N05AC02 | 3 | 3 | 3 | 3 | 3 | 3 | 3 |
| Tiemonium iodide | A03AB17 | | | | | | | 3 |
| Timepidium bromide | A03AB19 | | | | | | | 3 |
| Tizanidine | M03BX02 | | 3 | | 3 | 3 | 3 | 2 |
| Tolterodine | G04BD07 | 3 | 2 | 3 | 3 | 2 or 3 | 3 | 3 |
| Trifluoperazine | N05AB06 | 1 | 3 | 3 | Disc | 1 or 3 | | |
| Trihexyphenidyl | N04AA01 | 3 | | 3 | 3 | 3 | 3 | 3 |
| Trimipramine | N06AA06 | 3 | | 3 | 3 | 3 | 3 | |
| Tropatepine | N04AA12 | | | | 3 | 3 | | |
| Trospium | G04BD09 | | | | | 3 | 3 | 3 |
| Valethamate | A03AX14 | | | | | | | 3 |

* Benzatropine/ Benztropine; * Dicyclomine/ Dicycloverine; * Diphenhydramine/ Dimenhydrinate; * Chlorphenamine/ Chlorpheniramine; * Levomepromazine/ Methotrimeprazine; * Meclozine/ Meclizine; * Pyrilamine/ Mepyramine; * Scopolamine/ Hyoscine. Disc = discrepant for the authors.

Table 2 shows the 28 drugs with proposed medium potency (Score 2) selected for the CALS. In this case, two drugs were evaluated by the experts: disopyramide and prochlorperazine. Prochlorperazine was maintained with a score of 2 and disopyramide was changed to a score of 1 (Table 4).

Finally, the review selected 62 drugs with high anticholinergic potency (Score 3; Table 3). There were discrepancies in the score of six drugs rated as level 3: cyproheptadine, fluphenazine, maprotiline, olanzapine, paroxetine and perphenazine. All those assessed were changed to level 2 by the team’s pharmacologists, except cyproheptadine, which remained at level 3.

Table 4. CRIDECO Anticholinergic Load Scale.

| Low Potency (Score 1) | | | | Medium Potency (Score 2) | High Potency (Score 3) | |
|---------------------------|-------------------------------|-----------------------------------|-----------------------------|--------------------------|----------------------------|---------------------------|
| Aclidinium ^{inh} | Cyclosporine | <i>Iloperidone</i> | Phenobarbital | Amantadine | <i>Acepromazine</i> | <i>Hyoscyamine</i> |
| Alimemazine * | Desloratadine | Ipratropium ^{inh} | Piperacillin | Baclofen | Amitriptyline | Imipramine |
| Alprazolam | Desvelanfaxine | Isosorbide _{mononitrate} | Pramipexole | Carbamazepine | <i>Amoxapine</i> | Levomepromazine * |
| <i>Alverine</i> | Dexamethasone | Isosorbide _{dinitrate} | Prednisolone | Cloperastine | Atropine | Meclozine * |
| Amisulpride | Dextromethorphan | Ketorolac | Prednisone | <i>Cimetidine</i> | <i>Belladonna</i> | <i>Mequitazine</i> |
| Ampicillin | Diazepam | Ketotifen | <i>Pridinol</i> | Cyclobenzaprin | <i>Benzatropine*</i> | Nortriptyline |
| Aripiprazole | <i>Digitoxin</i> | Levocetirizine | Pseudoephedrine | <i>Dosulepin</i> | Biperiden | <i>Opipramol</i> |
| Asenapine | Digoxin | Levodopa-carbidopa | <i>Quinidine</i> | <i>Fluphenazine</i> | Brompheniramine | <i>Orphenadrine</i> |
| Atenolol | Diltiazem | Lithium | Risperidone | Loxapine | <i>Carbinoxamine</i> | Otilonium bromide |
| Azathioprine | Dipyridamole | Loperamide | Rotigotine ^{patch} | Maprotiline | <i>Carisoprodol</i> | Oxybutynin |
| Benazepril | Disopyramide | Loratadine | Selegiline | Meperidine * | Chlorphenamine * | <i>Pheniramine</i> |
| Betaxolol | Domperidone | Lorazepam | Sertraline | Methadone | Chlorpromazine | Procyclidine |
| Bisacodyl | Entacapone | <i>Lumiracoxib</i> | Sumatriptan | <i>Molindone</i> | <i>Chlorprothixene</i> | Promethazine |
| Bromocriptine | Escitalopram | Mebeverine | Tapentadol | <i>Nefopam</i> | <i>Cimetropium bromide</i> | <i>Propantheline</i> |
| <i>Bromperidol</i> | <i>Estazolam</i> | Metformin | <i>Temazepam</i> | Olanzapine | <i>Clemastine</i> | Propiverine |
| Bupropion | Famotidine | Methocarbamol | Theophylline | Oxcarbazepine | Clomipramine | <i>Protriptyline</i> |
| Captopril | Fentanyl | Methotrexate | <i>Tiotixene</i> | Paroxetine | Clozapine | Pyrilamine * |
| <i>Cefamandole</i> | Fexofenadine | Methylprednisolone | Tiotropium ^{inh} | Perphenazine | Cyproheptadine | Scopolamine * |
| Cefoxitin | <i>Flunitrazepam</i> | Metoclopramide | Trandolapril | Pimozide | <i>Darifenacin</i> | Solifenacin |
| Celecoxib | Flupentixol | Metoprolol | Trazodone | <i>Prochlorperazine</i> | <i>Desipramine</i> | <i>Thioridazine</i> |
| <i>Cephalothin</i> | Fluoxetine | Midazolam | Triamcinolone | <i>Promazine</i> | Dexbrompheniramine | <i>Tiemonium iodide</i> |
| Cetirizine | Flurazepam | Mirtazapine | Triamterene | <i>Propoxyphene</i> | Dexchlorpheniramine | <i>Timepidium bromide</i> |
| Cinnarizine | Fluvoxamine | Morphine | Trimebutine | Quetiapine | Dicyclomine * | Tizanidine |
| Chlordiazepoxide | Furosemide | Naratriptan | Triazolam | Ranitidine | <i>Difemerine</i> | Tolterodine |
| Chlortalidone | Gentamicin | <i>Nefazodone</i> | Umeclidinium ^{inh} | Tramadol | Diphenhydramine * | <i>Trifluoperazine</i> |
| Citalopram | Glycopyrronium ^{inh} | Nifedipine | Valproic acid | Triprolidine | Doxepin | Trihexyphenidyl |
| Clindamycin | Guaifenesin | <i>Nizatidine</i> | Vancomycin | <i>Zotepine</i> | Doxylamine | Trimipramine |
| Clonazepam | Haloperidol | <i>Oxazepam</i> | Venlafaxine | Zuclopenthixol | <i>Emepromium</i> | <i>Tropatepine</i> |
| Clorazepate | Hydralazine | Oxycodone | Warfarin | | Fesoterodine | Trospium |
| Codeine | <i>Hydrocodone</i> | Paliperidone | Ziprasidone | | Flavoxate | <i>Valethamate</i> |
| <i>Cortisone</i> | Hydrocortisone | <i>Pancuronium</i> | Zolmitriptan | | <i>Homatropine</i> | |
| <i>Cycloserine</i> | Hydromorphone | <i>Phenelzine</i> | | | Hydroxyzine | |

Drugs in italics are not currently commercialized/authorized in Spain as of November 2021. * Alimemazine/ Trimeprazine; * Benzatropine/ Benztropine; * Dicyclomine/ dicycloverine; * Diphenhydramine/ dimenhydrinate; * Chlorphenamine/ chlorpheniramine; * Levomepromazine/ Methotrimeprazine; * Meclozine/ meclizine; * Meperidine/ Pethidine; * Pyrilamine/ Mepyramine; * Scopolamine/ Hyosine. ^{inh} = inhalative.

Table 4 shows the final scale, where medicines not commercialized or not authorized in Spain in November 2021 are shown in italics. The inhaled drug umeclidinium was added to this scale because the rest of the inhaled anticholinergic drugs were included (aclidinium, glycopyrronium, ipratropium and tiotropium) and it is also approved in Spain. The same applies to the drugs tapentadol and hydromorphone because of their pharmacological similarity to other opioids, which are included in Spanish anticholinergic drug bulletins. As in previous studies, the total anticholinergic burden (TAB) was obtained by adding the score of each drug. A score ≥ 3 is considered as a clinically relevant anticholinergic burden [42–44,47,48].

3.2. Comparison with the ACB and CALS Scale in Individuals with Subjective Memory Complaints

In this study, the participants ($n = 512$) were people aged between 50 and 96 with SMC. They were classified according to tests scores as suggestive of CI ($n = 164, 32.03\%$) or cognitively normal ($n = 348, 67.97\%$). Table 5 summarizes the demographic and clinical variables of the participants between both groups. Specifically, the TAB score was obtained for each patient on the new scale, as well as in the ACB scale, to compare its association with CI.

Table 5. Characteristics of patients in the CRIDECO study.

| Characteristics of Study Participants (n = 512) | Cognitive Decline (n = 164) | No Cognitive Decline (n = 348) |
|--|--------------------------------|-----------------------------------|
| Age, years (mean (SD)) | 74.67 (7.91) | 68.09 (9.08) |
| Female (n (%)) | 123 (75%) | 255 (73.27%) |
| BMI (mean (SD)) | 27.15 (3.85) | 27.15 (3.90) |
| Drugs (mean (SD)) | 6.52 (3.31) | 5.74 (3.28) |
| Mean TAB ACB score (mean (SD)) | 1.08 (1.53) | 0.87 (1.37) |
| Mean TAB CALS score (mean (SD)) | 2.14 (1.88) | 1.62 (1.67) |
| TAB CALS score ≥ 3 (n (%)) | 61 (37.20%) | 86 (24.71%) |
| TAB ACB score ≥ 3 (n (%)) | 35 (21.34%) | 49 (14.10%) |
| MIS test (mean (SD)) | 4.44 (2.31) | 7.09 (0.99) |
| SPMSQ test (mean (SD)) | 2.99 (1.96) | 0.73 (0.78) |
| SVF test (mean (SD)) | 10.05 (3.82) | 16.10 (4.38) |
| Diabetes (n (%)) | 40 (24.39%) | 77 (22.13%) |
| Hypertension (n (%)) | 100 (60.98%) | 189 (54.31%) |
| Hypercholesterolemia (n (%)) | 82 (50%) | 159 (45.69%) |
| Depression (n (%)) | 62 (37.80%) | 100 (28.74%) |

SD = Standard Deviation; BMI = Body Mass Index; TAB ACB = Total Anticholinergic Burden measured by Anticholinergic Cognitive Burden Scale; TAB CALS = Total Anticholinergic Burden measured by CRIDECO Anticholinergic Load Scale; MIS = Memory Impairment Screen; SPMSQ = Short Portable Mental Questionnaire; SVF = Semantic Verbal Fluency Test.

The mean TAB obtained with CALS for the non-cognitively impaired group was 1.62 (± 1.67), while for the cognitively impaired group it was 2.14 (± 1.88), showing statistically significant differences in the total anticholinergic burden between both groups (p -value = 0.0026) (Figure 3A). On the other hand, with the ACB scale no significant differences were observed (p -value = 0.1439), the mean obtained for the group without CI was 0.87 (± 1.37) and 1.08 (± 1.53) for the group with CI (Figure 3B).

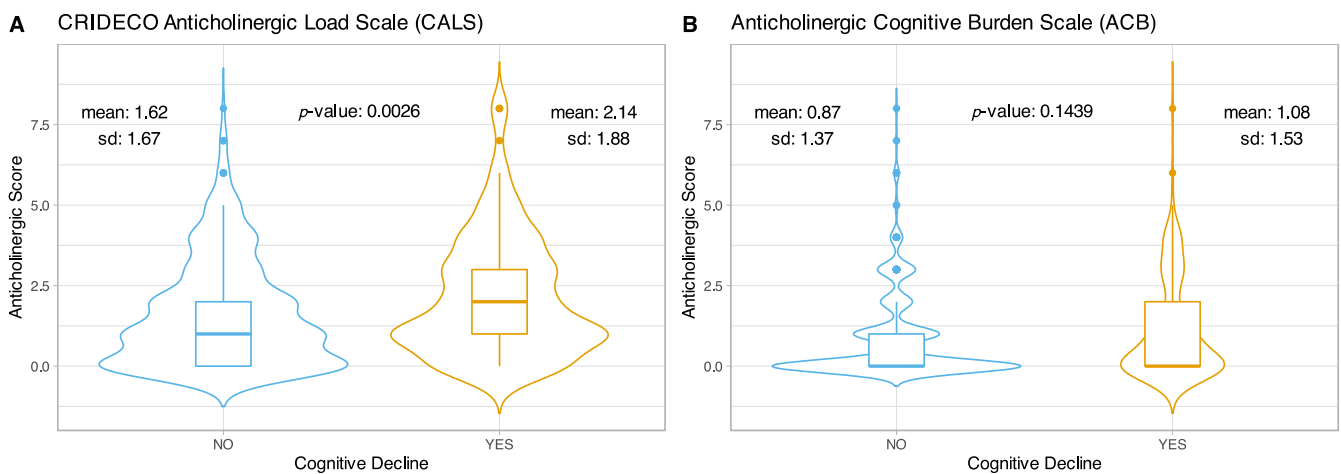


Figure 3. Violin plots comparing TAB scores in CI on the CALS (A) and ACB scales (B).

Next, we analyzed the relationship of the TAB values considered clinically relevant TAB (≥ 3) and the presence of CI in our population using the two scales (Figure 4). For clinically relevant TAB values, the CALS identified 148 individuals with a relevant anticholinergic score (≥ 3) and 367 individuals with a lower anticholinergic score (< 3). Among patients with CI, 37% had a relevant TAB score, compared to 25% of patients without CI (p -value = 0.005). On the other hand, with the ACB scale, 21% of patients with CI had a relevant TAB score, compared to 14% of those without cognitive impairment (p -value = 0.0521).

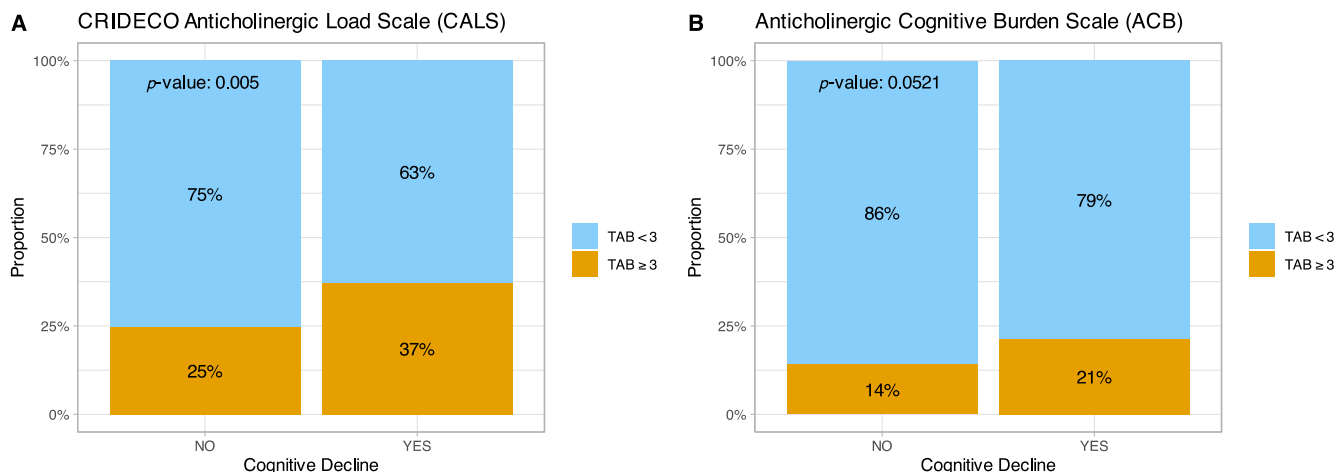


Figure 4. Graph comparing relevant anticholinergic burden and CI on the (A) CALS and (B) ACB scales. TAB = Total Anticholinergic Burden.

The fifteen most used drugs with anticholinergic effects in the study sample were obtained (Figure 5). These included four benzodiazepines, two long-acting (diazepam and clonazepam) and two intermediate-acting (lorazepam and alprazolam). Five antidepressants, including three selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) (escitalopram, paroxetine, sertraline), a selective serotonin and norepinephrine reuptake inhibitor (SNRI) (desvenlafaxine) and a serotonin antagonist and reuptake inhibitor (SARI) (trazodone). A minor opioid alone (tramadol) and in combination with other analgesics (paracetamol). An oral antihyperglycemic drug alone (metformin) and in combination with other antidiabetics (sitagliptin and vildagliptin). And finally, a loop diuretic (furosemide).

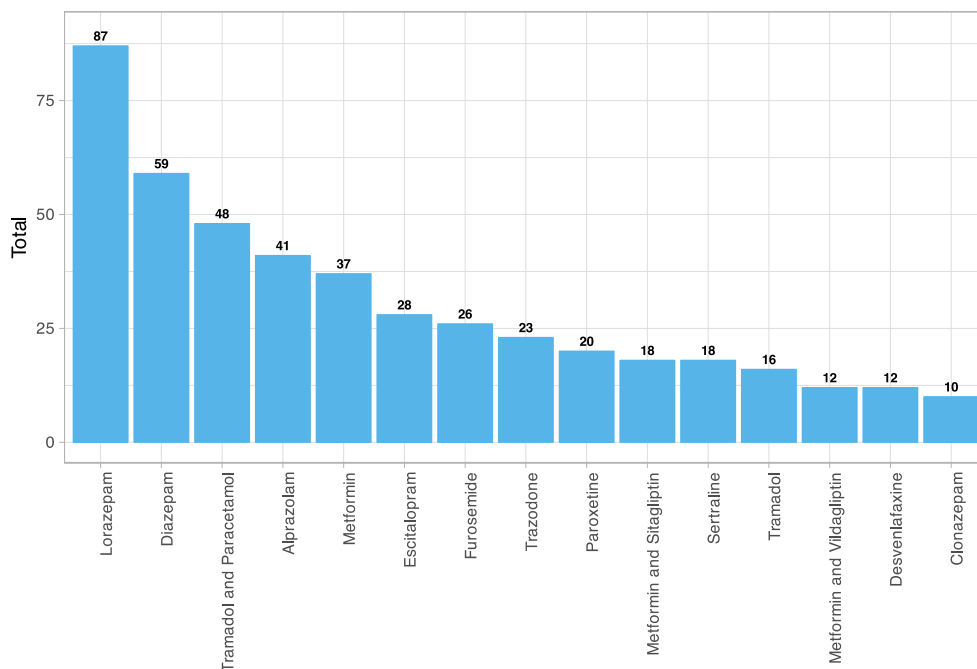


Figure 5. Anticholinergic drugs most used among patients with subjective memory complaints (CALs). N05BA06 = Lorazepam; N05BA01 = Diazepam; N02AJ13 = Tramadol and Paracetamol; N05BA12 = Alprazolam; A10BA02 = Metformin; N06AB10 = Escitalopram; C03CA01 = Furosemide; N06AX05 = Trazodone; N06AB05 = Paroxetine; A10BD07 = Metformin and Sitagliptin; N06AB06 = Sertraline; N02AX02 = Tramadol; A10BD08 = Metformin and Vildagliptin; N06AX23 = Desvenlafaxine; N03AE01 = Clonazepam.

Furthermore, in our sample, the number of anticholinergic drugs used was significantly associated with CI-compatible scores in any of the three neuropsychological tests (p -value = 0.026). Specifically, the mean consumption in the group with CI was 6.52 (± 3.31), compared to 5.74 (± 3.28) in the group with a normal (or nonimpaired) score in all three tests.

Finally, a total of 38 patients were taking benzodiazepines (N05BA) and opioids (N02A), resulting in a central nervous system (CNS) depressant effect, which can lead to serious side effects such as slow or difficult breathing and death [63].

4. Discussion

Anticholinergic drugs form a heterogeneous group comprising active compounds with very diverse indications and applications. Many commonly used medications have anticholinergic effects. It is well known that antimuscarinic drugs can trigger both peripheral and central side effects such as the cognitive alterations that we observed in our population. Several longitudinal studies have linked exposure to various types of anticholinergics to increased risk of dementia [20–23]. Furthermore, the use of these drugs was associated with increased brain atrophy, dysfunction, and cognitive decline [64]. Similarly, there is a clear link between anticholinergic load and reduced cognitive performance [16–18]. Not only do these drugs have an impact on clinical entities such as CI, but they have also been linked to increased risk of falls [7] and mortality [24,25]. Furthermore, concomitant use of several medications with anticholinergic action will further increase the likelihood of adverse events [20]. However, a recent survey of pharmacists revealed that 45% of them did not know that these drugs were a risk factor for dementia [65] and only 44% of healthcare professionals knew that cognition was adversely affected by anticholinergics [66].

Low awareness of the risk of these drugs, together with the diversity of the anticholinergic burden scales, often makes them complex to identify by healthcare professionals. In the present work, we have tried to palliate this deficiency, collating the largest number of drugs with anticholinergic effects identified in the scientific literature. The newly developed scale not only includes drugs already published in previous studies, or authorized after those publications, but has also added three drugs authorized in Spain due to their pharmacological similarity to other drugs with reported anticholinergic effects. The aim is for it to serve as a clinical aid tool for the different health professionals, especially in our country.

Several scales have been designed and published over the years, but certain discrepancies remain among them. One of the main differences among the scales reported so far lies in the definition of whether a drug has an anticholinergic effect and also whether it has a high or low contribution to the global anticholinergic burden. These differences are one of the main sources of confusion when comparing scales [46]. At present, anticholinergic burden classification remains unclear, as the scores of different scales are based on subjective characteristics: bibliography and expert opinion. In addition, the wide variety of associated anticholinergic symptoms makes it difficult to assign a score from 0 to 3. Despite the aforementioned limitations, a recent systematic review suggested that measuring anticholinergic activity based on a literature review was more effective in detecting significant adverse effects than measuring serum anticholinergic activity [67].

Moreover, several have been commercialized or withdrawn from the market by the different regulatory agencies over time. Thus, the updating of the different scales becomes crucial. Therefore, the development of an updated anticholinergic scale compiling as many drugs with anticholinergic activity as possible may be useful.

Our systematic review analysis selected seven anticholinergic scales, whose publication ranged from 2006 to 2019, with the ACB scale being the most widely used to date according to citation analyses [44]. In addition, a recent systematic review comparing 19 scales ranked the ACB and the GABS scale with the highest quality ratings [27]. In fact, these were the reasons why this scale was chosen for comparison with the CALS.

To the best of our knowledge, this scale, with 217 active ingredients, currently includes the largest number of drugs. To minimize the selection bias that could appear by limiting the number of medicines in the scale, we added all the drugs obtained from the literature review, eliminating colchicine only, as two scales attributed no anticholinergic effects to it [42,48] and two other manuscripts assessed it as discrepant [45,46]. With this new, more thorough and inclusive scale, we can calculate the total anticholinergic burden of a particular person and, depending on their general health situation, recommend alternatives to reduce the cholinergic burden.

When comparing two scales (CALS, ACB), we observed that the TAB obtained with the CALS was higher than that calculated with the ACB scale. Moreover, we observed a statistically significant association between either total TAB or clinically relevant TAB and CI, whereas no such associations were seen with the TABs derived from the ACB scale. This finding could be explained by the lower number of drugs with anticholinergic activity in the ACB scale compared to the CALS. We hypothesize that by not including some drugs with an anticholinergic effect recognized by numerous authors, their contribution to this cholinergic risk is lost in some patients.

It should be noted that the study sample is a special population, with patients with subjective memory complaints, so it is to be expected that the prevalence of dementia is higher than in the general population. In fact, the subjective memory complaint, in many patients, may be the first clinical manifestation after some AD histopathological hallmarks (β -amyloid deposition, pathological tau, neurodegeneration), within a biological continuum in Alzheimer's disease [68]. Considering that anticholinergic drugs have been widely associated with cognitive decline, it is to be expected that a more sensitive scale will allow us to better discriminate the risk associated with this factor in a more specific population.

According to the cholinergic hypothesis, Alzheimer's disease is due to a decrease in acetylcholine synthesis [69]. Increasing acetylcholine levels by inhibiting acetylcholinesterase is one of the few therapeutic strategies to increase cognition and neural cell function [69]. Given that most of the drugs currently approved for the symptomatic treatment of Alzheimer's disease are aimed at restoring neuronal cholinergic activity [70], it would be contradictory to prescribe drugs whose pharmacological effect blocks this activity. Furthermore, the use of anticholinergic drugs in patients with dementia has been associated with increased mortality [25]. Therefore, in elderly patients, especially in patients with dementia [71] but also in individuals at risk such as those with subjective memory complaints [32], due to increased susceptibility to anticholinergic effects, the use of these drugs should be carefully evaluated.

Regarding the most prescribed anticholinergic drugs, benzodiazepines, antidepressants, hypoglycaemic drugs and opioids were the most consumed drugs in our population. This coincides with the fact that those same medications are also widely used among elderly patients. The fact that those drugs exhibit low anticholinergic activity (score = 1) individually, except for tramadol and paroxetine (score = 2 for both), reinforces the need for a standardized scale to alert clinicians to avoid co-prescription of these drugs when needed. Furthermore, tramadol is a drug that is not included in the ACB scale, being a widely established drug with an anticholinergic effect [42,45–48]. In Spain, this drug is extensively used for the treatment of chronic pain, so those patients taking it are only one point away from having a clinically relevant anticholinergic burden.

Niikawa and colleagues reported the existence of an association between polypharmacy and CI [72]. On the other hand, Baek and collaborators and Tapiainen and colleagues linked increased consumption of benzodiazepines to cognitive decline [73,74]. This is consistent with our findings in our population, selected by reporting SMC, where an increase in the number and use of anticholinergic drugs prescribed, and the corresponding TAB score, correlated with the presence of CI in our neuropsychological tests.

Strengths and Limitations

One potential limitation of the CALS is the variability of authorized anticholinergic drugs between countries and the impact this may have on an individual's final anticholinergic score. To avoid this limitation, we tried to include in this new scale most drugs with reported anticholinergic activity and we did not limit the scale to those compounds authorized in our country but collected information from several international scales, some frequently used in different studies.

Regarding the methodology of medication registration, one strength of the present study is that it was recorded through a personal interview and a review of the centralized electronic prescription registry of individuals. Therefore, drugs prescribed but probably not taken by patients were eliminated when applying the CALS. Because of this, the results obtained do reflect the actual patient's anticholinergic burden. Another aspect related to medication registration was the ATC code used. We decided to use it to classify active ingredients because it is the international code of drugs classification. Nevertheless, by using it, we identified a limitation when identifying with the same ATC a variable combination of active ingredients. However, this was resolved by taking these combinations as separate active ingredients taken simultaneously.

Another limitation of our study may be found in the specificity of the population under study. Although they all have high sensitivity and specificity for Alzheimer's disease, bear in mind that these parameters may vary depending on the origin of the CI and the clinical situation of the individual under study. Despite this, it is known from clinical practice that, if a patient has an alteration in any of these tests, it is highly probable that he or she has CI. In addition, these tests are also used in multiple studies as tools to measure CI. In any event, the neuropsychological screening performed does not yield a diagnosis but is an indication of the existence of cognitive problems. In our research project, individuals scoring as likely to have CI are directed to primary or tertiary health providers for full exploration and diagnosis.

5. Conclusions

We describe here a new anticholinergic scale that gathers information on 217 active principles, expanding previously existing scales. The new CALS was able to discriminate, more broadly than the ACB scale, the risk association between anticholinergic use and CI. Clinically relevant TAB scores measured with the CALS scale were associated with CI, so the presence of an updated tool in standard clinical practice may be useful, especially when prescribing medication to elderly patients with subjective memory complaints or with a dementia diagnosis. The development of updated scales may help provide us with a better measure of the influence of these drugs on neurodegenerative diseases such as dementia in longitudinal clinical studies. Nevertheless, further research is needed to validate the present scale and future updates will be required. Finally, with the use of this tool, clinicians can be more aware of their prescriptions and make a better personalized pharmacological approach for each patient.

Author Contributions: Conceptualization, H.R. and L.M.; methodology, H.R., L.M., J.P.-T. and J.P.; software, J.P.; validation, J.P.-T., C.C.-P. and G.G.-L.; formal analysis, J.P.; investigation, H.R., L.M., J.P.-T. and G.G.-L.; resources, L.M.; data curation, H.R. and J.P.; writing—original draft preparation, H.R. and G.G.-L.; writing—review and editing, L.M., J.P.-T., H.R., C.C.-P. and J.P.; visualization, J.P.; supervision, L.M., C.C.-P., J.P. and J.P.-T.; project administration, L.M.; funding acquisition, L.M. All authors have read and agreed to the published version of the manuscript.

Funding: This work was supported by SANTANDER-CEU FUSP-BS-PPC26/2018.

Institutional Review Board Statement: The study was approved by the Research Ethics Committee at the Universidad CEU Cardenal Herrera (approval no. CEI18/027, date of approval: 2 February 2018) and by the drugs Research Ethics Committee at Arnau de Vilanova Hospital (MOR-ROY-2018-013, date of approval: 18 July 2018). In accordance with the Declaration of Helsinki, all the participants gave their written informed consent to participate.

Informed Consent Statement: Informed consent was obtained from all subjects involved in the study.

Data Availability Statement: The data used for this study is available upon request.

Acknowledgments: We would like to acknowledge all the pharmacies that participated in this study, all the general practitioners who collaborated in the diagnosis, Cátedra DeCo Micof-UCH who partially funded this research and all the patients who trusted us and participated in this work.

Conflicts of Interest: The authors declare no conflict of interest.

References

- World Health Organization. Life Expectancy at Birth (Years). Available online: [https://www.who.int/data/gho/data/indicators/indicator-details/GHO/life-expectancy-at-birth-\(years\)](https://www.who.int/data/gho/data/indicators/indicator-details/GHO/life-expectancy-at-birth-(years)) (accessed on 12 November 2021).
- Gutiérrez-Valencia, M.; Herce, P.A.; Lacalle-Fabo, E.; Escámez, B.C.; Cedeno-Veloz, B.; Martínez-Velilla, N. Prevalence of polypharmacy and associated factors in older adults in Spain: Data from the National Health Survey 2017. *Med. Clin.* **2019**, *153*, 141–150. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- Ahmed, B.; Nanji, K.; Mujeeb, R.; Patel, M.J. Effects of polypharmacy on adverse drug reactions among geriatric outpatients at a tertiary care Hospital in Karachi: A prospective cohort study. *PLoS ONE* **2014**, *9*, e112133. [[CrossRef](#)]
- González-Bueno, J.; Sevilla-Sánchez, D.; Puigoriol-Juvanteny, E.; Molist-Brunet, N.; Codina-Jané, C.; Espauella-Panicot, J. Factors associated with medication non-adherence among patients with multimorbidity and polypharmacy admitted to an intermediate care center. *Int. J. Environ. Res. Public Health* **2021**, *18*, 9606. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- Veronese, N.; Stubbs, B.; Noale, M.; Solmi, M.; Pilotto, A.; Vaona, A.; Demurtas, J.; Mueller, C.; Huntley, J.; Crepaldi, G.; et al. Polypharmacy Is Associated With Higher Frailty Risk in Older People: An 8-Year Longitudinal Cohort Study. *J. Am. Med. Dir. Assoc.* **2017**, *18*, 624–628. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- Park, H.Y.; Kim, S.; Sohn, H.S.; Kwon, J.W. The Association between Polypharmacy and Hip Fracture in Osteoporotic Women: A Nested Case–Control Study in South Korea. *Clin. Drug Investig.* **2019**, *39*, 63–71. [[CrossRef](#)]
- Zaninotto, P.; Huang, Y.T.; Di Gessa, G.; Abell, J.; Lassale, C.; Steptoe, A. Polypharmacy is a risk factor for hospital admission due to a fall: Evidence from the English Longitudinal Study of Ageing. *BMC Public Health* **2020**, *20*, 1804. [[CrossRef](#)]
- Grossi, C.M.; Richardson, K.; Savva, G.M.; Fox, C.; Arthur, A.; Loke, Y.K.; Steel, N.; Brayne, C.; Matthews, F.E.; Robinson, L.; et al. Increasing prevalence of anticholinergic medication use in older people in England over 20 years: Cognitive function and ageing study i and II. *BMC Geriatr.* **2020**, *20*, 267. [[CrossRef](#)]
- Nishtala, P.S.; Salahudeen, M.S.; Hilmer, S.N. Anticholinergics: Theoretical and clinical overview. *Expert Opin. Drug Saf.* **2016**, *15*, 753–768. [[CrossRef](#)]
- Tune, L.E. Anticholinergic effects of medication in elderly patients. *J. Clin. Psychiatry* **2001**, *62*, 11–14.
- Chancellor, M.B.; Staskin, D.R.; Kay, G.G.; Sandage, B.W.; Oefelein, M.G.; Tsao, J.W. Blood-brain barrier permeation and efflux exclusion of anticholinergics used in the treatment of overactive bladder. *Drugs Aging* **2012**, *29*, 259–273. [[CrossRef](#)]
- Gorup, E.; Rifel, J.; Petek Šter, M. Anticholinergic burden and most common anticholinergic-acting medicines in older general practice patients. *Zdr. Varst.* **2018**, *57*, 140–147. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- Best, O.; Gnjidic, D.; Hilmer, S.N.; Naganathan, V.; McLachlan, A.J. Investigating polypharmacy and drug burden index in hospitalised older people. *Intern. Med. J.* **2013**, *43*, 912–918. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- Sathienluckana, T.; Unaharassamee, W.; Suthisang, C.; Suanchang, O.; Suansanae, T. Anticholinergic discontinuation and cognitive functions in patients with schizophrenia: A pharmacist-physician collaboration in the outpatient department. *Integr. Pharm. Res. Pract.* **2018**, *7*, 161–171. [[CrossRef](#)]
- Bishara, D.; Harwood, D.; Sauer, J.; Taylor, D.M. Anticholinergic effect on cognition (AEC) of drugs commonly used in older people. *Int. J. Geriatr. Psychiatry* **2017**, *32*, 650–656. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- Pasina, L.; Lucca, U.; Tettamanti, M. Relation between anticholinergic burden and cognitive impairment: Results from the Monzino 80-plus population-based study. *Pharmacoepidemiol. Drug Saf.* **2020**, *29*, 1696–1702. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- Chatterjee, S.; Bali, V.; Carnahan, R.M.; Chen, H.; Johnson, M.L.; Aparasu, R.R. Anticholinergic burden and risk of cognitive impairment in elderly nursing home residents with depression. *Res. Soc. Adm. Pharm.* **2020**, *16*, 329–335. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- Sargent, L.; Nalls, M.; Amella, E.J.; Mueller, M.; Lageman, S.K.; Bandinelli, S.; Colpo, M.; Slattum, P.W.; Singleton, A.; Ferrucci, L. Anticholinergic Drug Induced Cognitive and Physical Impairment: Results from the InCHIANTI Study. *J. Gerontol. A Biol. Sci. Med. Sci* **2020**, *75*, 995–1002. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- Weigand, A.J.; Bondi, M.W.; Thomas, K.R.; Campbell, N.L.; Galasko, D.R.; Salmon, D.P.; Sewell, D.; Brewer, J.B.; Feldman, H.H.; Delano-Wood, L. Association of anticholinergic medications and AD biomarkers with incidence of MCI among cognitively normal older adults. *Neurology* **2020**, *95*, e2295–e2304. [[CrossRef](#)]
- Gray, S.L.; Anderson, M.L.; Dublin, S.; Hanlon, J.T.; Hubbard, R.; Walker, R.; Yu, O.; Crane, P.K.; Larson, E.B. Cumulative use of strong anticholinergics and incident dementia: A prospective cohort study. *JAMA Intern. Med.* **2015**, *175*, 401–407. [[CrossRef](#)]
- Richardson, K.; Fox, C.; Maidment, I.; Steel, N.; Loke, Y.K.; Arthur, A.; Myint, P.K.; Grossi, C.M.; Mattishent, K.; Bennett, K.; et al. Anticholinergic drugs and risk of dementia: Case-control study. *BMJ* **2018**, *361*, k1315. [[CrossRef](#)]

22. Grossi, C.M.; Richardson, K.; Fox, C.; Maidment, I.; Steel, N.; Loke, Y.K.; Arthur, A.; Myint, P.K.; Campbell, N.; Boustani, M.; et al. Anticholinergic and benzodiazepine medication use and risk of incident dementia: A UK cohort study. *BMC Geriatr.* **2019**, *19*, 276. [[CrossRef](#)]
23. Coupland, C.A.C.; Hill, T.; Denning, T.; Morriss, R.; Moore, M.; Hippisley-Cox, J. Anticholinergic Drug Exposure and the Risk of Dementia: A Nested Case-Control Study. *JAMA Intern. Med.* **2019**, *179*, 1084–1093. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
24. Graves-Morris, K.; Stewart, C.; Soiza, R.L.; Taylor-Rowan, M.; Quinn, T.J.; Loke, Y.K.; Myint, P.K. The prognostic value of anticholinergic burden measures in relation to mortality in older individuals: A systematic review and meta-analysis. *Front. Pharmacol.* **2020**, *11*, 570. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
25. McMichael, A.J.; Zafeiridi, E.; Ryan, M.; Cunningham, E.L.; Passmore, A.P.; McGuinness, B. Anticholinergic drug use and risk of mortality for people with dementia in Northern Ireland. *Aging Ment. Health* **2021**, *25*, 1475–1482. [[CrossRef](#)]
26. Kalisch Ellett, L.M.; Pratt, N.L.; Ramsay, E.N.; Barratt, J.D.; Roughead, E.E. Multiple anticholinergic medication use and risk of hospital admission for confusion or dementia. *J. Am. Geriatr. Soc.* **2014**, *62*, 1916–1922. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
27. Lisibach, A.; Benelli, V.; Ceppi, M.G.; Waldner-Knogler, K.; Csajka, C.; Lutters, M. Quality of anticholinergic burden scales and their impact on clinical outcomes: A systematic review. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* **2021**, *77*, 147–162. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
28. Jack, C.R.; Bennett, D.A.; Blennow, K.; Carrillo, M.C.; Dunn, B.; Haeblerlein, S.B.; Holtzman, D.M.; Jagust, W.; Jessen, F.; Karlawish, J.; et al. NIA-AA Research Framework: Toward a biological definition of Alzheimer’s disease. *Alzheimer’s Dement.* **2018**, *14*, 535–562. [[CrossRef](#)]
29. Jessen, F.; Amariglio, R.E.; Buckley, R.F.; van der Flier, W.M.; Han, Y.; Molinuevo, J.L.; Rabin, L.; Rentz, D.M.; Rodriguez-Gomez, O.; Saykin, A.J.; et al. The characterisation of subjective cognitive decline. *Lancet Neurol.* **2020**, *19*, 271–278. [[CrossRef](#)]
30. Rabin, L.A.; Smart, C.M.; Amariglio, R.E. Subjective Cognitive Decline in Preclinical Alzheimer’s Disease. *Annu. Rev. Clin. Psychol.* **2017**, *13*, 369–396. [[CrossRef](#)]
31. Jessen, F. Subjective and objective cognitive decline at the pre-dementia stage of Alzheimer’s disease. *Eur. Arch. Psychiatry Clin. Neurosci.* **2014**, *264*, S3–S7. [[CrossRef](#)]
32. Mitchell, A.J.; Beaumont, H.; Ferguson, D.; Yadegarfar, M.; Stubbs, B. Risk of dementia and mild cognitive impairment in older people with subjective memory complaints: Meta-analysis. *Acta Psychiatr. Scand.* **2014**, *130*, 439–451. [[CrossRef](#)]
33. Liberati, A.; Altman, D.G.; Tetzlaff, J.; Mulrow, C.; Gøtzsche, P.C.; Ioannidis, J.P.A.; Clarke, M.; Devereaux, P.J.; Kleijnen, J.; Moher, D. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate healthcare interventions: Explanation and elaboration. *BMJ* **2009**, *339*, b2700. [[CrossRef](#)]
34. Klamer, T.T.; Wauters, M.; Azermai, M.; Durán, C.; Christiaens, T.; Elseviers, M.; Vander Stichele, R. A Novel Scale Linking Potency and Dosage to Estimate Anticholinergic Exposure in Older Adults: The Muscarinic Acetylcholinergic Receptor ANTagonist Exposure Scale. *Basic Clin. Pharmacol. Toxicol.* **2017**, *120*, 582–590. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
35. Weichert, I.; Romero-Ortuno, R.; Tolonen, J.; Soe, T.; Lebus, C.; Choudhury, S.; Nadarajah, C.V.; Nanayakkara, P.; Orrù, M.; Di Somma, S. Anticholinergic medications in patients admitted with cognitive impairment or falls (AMiCI). The impact of hospital admission on anticholinergic cognitive medication burden. Results of a multicentre observational study. *J. Clin. Pharm. Ther.* **2018**, *43*, 682–694. [[CrossRef](#)]
36. López-Álvarez, J.; Sevilla-Llewellyn-Jones, J.; Agüera-Ortiz, L. Anticholinergic Drugs in Geriatric Psychopharmacology. *Front. Neurosci.* **2019**, *13*, 1309. [[CrossRef](#)]
37. Lee, M.S.; Kisely, S.; Zolotarev, B.; Warren, A.; Henderson, J.; George, M. Anticholinergic burden in older inpatients on psychotropic medication: Do we care? *Australas. Psychiatry* **2017**, *25*, 566–570. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
38. Williams, A.; Sera, L.; McPherson, M.L. Anticholinergic Burden in Hospice Patients With Dementia. *Am. J. Hosp. Palliat. Med.* **2019**, *36*, 222–227. [[CrossRef](#)]
39. Salahudeen, M.S.; Chyou, T.Y.; Nishtala, P.S. Serum anticholinergic activity and cognitive and functional adverse outcomes in older people: A systematic review and meta-analysis of the literature. *PLoS ONE* **2016**, *11*, e0151084. [[CrossRef](#)]
40. Lozano-Ortega, G.; Johnston, K.M.; Cheung, A.; Wagg, A.; Campbell, N.L.; Dmochowski, R.R.; Ng, D.B. A review of published anticholinergic scales and measures and their applicability in database analyses. *Arch. Gerontol. Geriatr.* **2020**, *87*, 103885. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
41. Nery, R.T.; Reis, A.M.M. Development of a Brazilian anticholinergic activity drug scale. *Einstein* **2019**, *17*, eAO4435. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
42. Carnahan, R.M.; Lund, B.C.; Perry, P.J.; Pollock, B.G.; Gulp, K.R. The anticholinergic drug scale as a measure of drug-related anticholinergic burden: Associations with serum anticholinergic activity. *J. Clin. Pharmacol.* **2006**, *46*, 1481–1486. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
43. Rudolph, J.L.; Salow, M.J.; Angelini, M.C.; McGlinchey, R.E. The anticholinergic risk scale and anticholinergic adverse effects in older persons. *Arch. Intern. Med.* **2008**, *168*, 508–513. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
44. Boustani, M.; Campbell, N.; Munger, S.; Maidment, I.; Fox, C. Impact of anticholinergics on the ageing brain: A review and practical application. *Aging Health* **2008**, *4*, 311–320. [[CrossRef](#)]
45. Durán, C.E.; Azermai, M.; Vander Stichele, R.H. Systematic review of anticholinergic risk scales in older adults. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* **2013**, *69*, 1485–1496. [[CrossRef](#)]
46. Salahudeen, M.S.; Duffull, S.B.; Nishtala, P.S. Anticholinergic burden quantified by anticholinergic risk scales and adverse outcomes in older people: A systematic review. *BMC Geriatr.* **2015**, *15*, 31. [[CrossRef](#)]

47. Kiesel, E.K.; Hopf, Y.M.; Drey, M. An anticholinergic burden score for German prescribers: Score development. *BMC Geriatr.* **2018**, *18*, 239. [CrossRef] [PubMed]
48. Jun, K.; Hwang, S.; Ah, Y.M.; Suh, Y.; Lee, J.Y. Development of an Anticholinergic Burden Scale specific for Korean older adults. *Geriatr. Gerontol. Int.* **2019**, *19*, 628–634. [CrossRef]
49. Base de Datos de medicamentos del Consejo General de Farmacéuticos (BotPlus 2.0). Available online: <https://botplusweb.portalfarma.com> (accessed on 20 November 2021).
50. Ramos, H.; Pardo, J.; Sánchez, R.; Puchades, E.; Pérez-Tur, J.; Navarro, A.; Moreno, L. Pharmacist-Physician Interprofessional Collaboration to Promote Early Detection of Cognitive Impairment: Increasing Diagnosis Rate. *Front. Pharmacol.* **2021**, *12*, 579489. [CrossRef]
51. Ramos, H.; Alacreu, M.; Guerrero, M.D.; Sánchez, R.; Moreno, L. Lifestyle Variables Such as Daily Internet Use as Promising Protective Factors against Cognitive Impairment in Patients with Subjective Memory Complaints. Preliminary Results. *J. Pers. Med.* **2021**, *11*, 1366. [CrossRef]
52. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology, ATC Classification Index with DDDs, 2022. Oslo, Norway 2021. Available online: https://www.whocc.no/atc_ddd_index/ (accessed on 16 November 2021).
53. Buschke, H.; Kuslansky, G.; Katz, M.; Stewart, W.F.; Sliwinski, M.J.; Eckholdt, H.M.; Lipton, R.B. Screening for dementia with the Memory Impairment Screen. *Neurology* **1999**, *52*, 231–238. [CrossRef]
54. Böhm, P.; Peña-Casanova, J.; Gramunt, N.; Manero, R.M.; Terrón, C.; Quiñones Úbeda, S. Spanish version of the Memory Impairment Screen (MIS): Normative data and discriminant validity. *Neurologia* **2005**, *20*, 402–411.
55. Pfeiffer, E. A short portable mental status questionnaire for the assessment of organic brain deficit in elderly patients. *J. Am. Geriatr. Soc.* **1975**, *23*, 433–441. [CrossRef] [PubMed]
56. Martínez de la Iglesia, J.; Dueñas, R.; Onís, M.C.; Aguado, C.; Albert, C.; Luque, R. Spanish language adaptation and validation of the Pfeiffer’s questionnaire (SPMSQ) to detect cognitive deterioration in people over 65 years of age. *Med. Clin.* **2001**, *117*, 129–134. [CrossRef]
57. Lopes, M.; Brucki, S.M.D.; Giampaoli, V.; Mansur, L.L. Semantic Verbal Fluency test in dementia: Preliminary retrospective analysis. *Dement. Neuropsychol.* **2009**, *3*, 315–320. [CrossRef] [PubMed]
58. Canning, S.J.; Leach, L.; Stuss, D.; Ngo, L.; Black, S.E. Diagnostic utility of abbreviated fluency measures in Alzheimer disease and vascular dementia. *Neurology* **2004**, *62*, 556–562. [CrossRef]
59. Pardo, C.C.; González, A.L. The utility of the semantic verbal fluency test in diagnosis of dementia. *Rev. Neurol.* **1999**, *29*, 709–714. [CrossRef]
60. Muñoz-Almaraz, F.J.; Climent, M.T.; Guerrero, M.D.; Moreno, L.; Pardo, J. A machine learning approach to design an efficient selective screening of mild cognitive impairment. *J. Vis. Exp.* **2020**, *155*, e59649. [CrossRef] [PubMed]
61. RStudio Team. RStudio: Integrated Development for R. RStudio, PBC, Boston, MA. 2020. Available online: <https://www.rstudio.com> (accessed on 28 November 2021).
62. Faul, F.; Erdfelder, E.; Buchner, A.; Lang, A.G. Statistical power analyses using G*Power 3.1: Tests for correlation and regression analyses. *Behav. Res. Methods* **2009**, *41*, 1149–1160. [CrossRef]
63. FDA U.S. Food and Drug Administration. Drug Safety Communications. Available online: <https://www.fda.gov/media/99761/download#:~:text=%5B8%2D31%2D2016%5D,or%20difficult%20breathing%20and%20deaths> (accessed on 30 November 2021).
64. Risacher, S.L.; McDonald, B.C.; Tallman, E.F.; West, J.D.; Farlow, M.R.; Unverzagt, F.W.; Gao, S.; Boustani, M.; Crane, P.K.; Petersen, R.C.; et al. Association Between Anticholinergic Medication Use and Cognition, Brain Metabolism, and Brain Atrophy in Cognitively Normal Older Adults. *JAMA Neurol.* **2016**, *73*, 721–732. [CrossRef]
65. Ramos, H.; Moreno, L.; Gil, M.; García-Lluch, G.; Sendra-Lillo, J.; Alacreu, M. Pharmacists’ Knowledge of Factors Associated with Dementia: The A-to-Z Dementia Knowledge List. *Int. J. Environ. Res. Public Health* **2021**, *18*, 9934. [CrossRef]
66. Soundararajan, K.; Balchandra, P. Staff Awareness of Anti-Cholinergic Burden (ACB)—A Qualitative Cross-Sectional Study in a Tertiary Care Hospital. *Cureus* **2021**, *13*, e14141. [CrossRef] [PubMed]
67. Lampela, P.; Lavikainen, P.; Garcia-Horsman, J.A.; Bell, J.S.; Huupponen, R.; Hartikainen, S. Anticholinergic drug use, serum anticholinergic activity, and adverse drug events among older people: A population-based study. *Drugs Aging* **2013**, *30*, 321–330. [CrossRef]
68. Martorana, A.; Assogna, M.; De Lucia, V.; Motta, C.; Bonomi, C.G.; Bernocchi, F.; Di Donna, M.G.; Koch, G. Cognitive reserve and Alzheimer’s biological continuum: Clues for prediction and prevention of dementia. *Minerva Med.* **2021**, *112*, 441–447. [CrossRef]
69. Breijyeh, Z.; Karaman, R. Comprehensive Review on Alzheimer’s Disease: Causes and Treatment. *Molecules* **2020**, *25*, 5789. [CrossRef] [PubMed]
70. Sharma, K. Cholinesterase inhibitors as Alzheimer’s therapeutics (Review). *Mol. Med. Rep.* **2019**, *20*, 1479–1487. [CrossRef] [PubMed]
71. Montastruc, F.; Benevent, J.; Touafchia, A.; Chebane, L.; Araujo, M.; Guitton-Bondon, E.; Durrieu, G.; Arbus, C.; Schmitt, L.; Begaud, B.; et al. Atropinic (anticholinergic) burden in antipsychotic-treated patients. *Fundam. Clin. Pharmacol.* **2018**, *32*, 114–119. [CrossRef]
72. Niikawa, H.; Okamura, T.; Ito, K.; Ura, C.; Miyamae, F.; Sakuma, N.; Ijuin, M.; Inagaki, H.; Sugiyama, M.; Awata, S. Association between polypharmacy and cognitive impairment in an elderly Japanese population residing in an urban community. *Geriatr. Gerontol. Int.* **2017**, *17*, 1286–1293. [CrossRef]

73. Baek, Y.H.; Kim, H.J.; Bae, J.H.; Lee, H.; Oh, I.S.; Kim, W.J.; Shin, J.Y. Benzodiazepine-Related Cognitive Impairment or Dementia: A Signal Detection Study Using a Case/Non-Case Approach. *Psychiatry Investig.* **2020**, *17*, 587–595. [[CrossRef](#)]
74. Tapiainen, V.; Taipale, H.; Tanskanen, A.; Tiihonen, J.; Hartikainen, S.; Tolppanen, A.M. The risk of Alzheimer's disease associated with benzodiazepines and related drugs: A nested case-control study. *Acta Psychiatr. Scand.* **2018**, *138*, 91–100. [[CrossRef](#)]

DISCUSIÓN

4. DISCUSIÓN

4.1. Colaboración interprofesional para promover la detección precoz del deterioro cognitivo

Pharmacist-Physician Interprofessional Collaboration to Promote Early Detection of Cognitive Impairment: Increasing Diagnosis Rate

En la actualidad, la EA no dispone de un tratamiento curativo, pero una intervención temprana que combine tratamientos farmacológicos con estimulación cognitiva puede retrasar la progresión de la enfermedad, ofreciendo un mejor pronóstico y calidad de vida a los pacientes. Sin embargo, para que se produzca el efecto positivo de ambos enfoques terapéuticos, es fundamental realizar intervenciones tempranas, lo que implica que la enfermedad debe ser diagnosticada en las fases iniciales.²⁶⁵

A pesar de que el diagnóstico precoz es la única forma de implementar estrategias terapéuticas para frenar la progresión de la EA, es habitual que los pacientes se enfrenten a retrasos de 2,8 a 4,7 años para la confirmación diagnóstica de algún tipo de DC.^{266,267} El tiempo medio desde el inicio de los síntomas hasta la primera consulta fue en algunos casos de 2,3 años.²⁶⁷ Sin embargo, con el protocolo actual de colaboración interprofesional se ha conseguido un diagnóstico en 6 meses, con un tiempo desde el inicio de los síntomas hasta la primera consulta de entre 3 y 6 meses.

Cada año, en España, se producen 40.000 nuevos casos de EA, y otros 12.000-16.000 individuos manifiestan síntomas que pueden confundirse fácilmente con “olvidos naturales”. Aunque la enfermedad no tiene cura, existen tratamientos farmacológicos capaces de ralentizar la disminución cognitiva de la enfermedad, especialmente si se aplican en las primeras fases del proceso degenerativo. Por lo tanto, un tratamiento temprano puede estabilizar al afectado en las fases más leves de la enfermedad y retrasar la evolución en unos meses o años, lo cual es fundamental para mejorar la calidad de vida de los pacientes.²⁰⁴ Teniendo en cuenta que las estimaciones reportan que el 80% de todos los casos de EA se encuentran todavía en fases leves,²⁶⁸ es de extrema importancia la detección y el diagnóstico clínico de estos pacientes.

Varios estudios han demostrado que la QSM puede constituir un indicador de riesgo de demencia,⁷¹⁻⁷⁵ además, existen pruebas de que los pacientes con QSM presentan una mayor porcentaje de biomarcadores positivos de amiloidosis y neurodegeneración respecto a la población normal.²⁶⁹ Por otro lado, las tasas de prevalencia de DC oscilan entre el 4 y el 9% en la mayor parte de estudios con sujetos mayores de 65 años.²⁷⁰ En nuestra población, la incorporación

de la QSM se debió a la utilización de un árbol de decisión previamente creado con inteligencia artificial, el cual estimó que la inclusión de dicha variable permitiría detectar a un mayor número de pacientes con DC. De hecho, los resultados confirmaron esta hipótesis, se obtuvo un porcentaje de detección de DC que se situó en el 30,8%, duplicando la prevalencia obtenida en estudios previos.⁷²

La práctica colaborativa constituye una excelente herramienta para la detección precoz del DC en la atención primaria, y dentro de esta, la colaboración del farmacéutico comunitario puede ejercer un rol significativo, como ha quedado patente con los resultados obtenidos en este estudio. En este sentido, existen evidencias que reportan el elevado impacto de incluir a los farmacéuticos comunitarios como miembros de los equipos interprofesionales en la evaluación de la adecuación de los medicamentos, la adherencia a la medicación, los factores de riesgo vascular, o el control de la diabetes, la hipertensión o la hiperlipidemia.²⁷¹ Por otra parte, un estudio transversal reciente basado en la encuesta ADKS, reportó que tanto los farmacéuticos comunitarios como los médicos de atención primaria españoles obtenían puntuaciones superiores al 80% en las categorías de diagnóstico, tratamiento y síntomas.²⁷² Estos datos, refuerzan el potencial de este profesional en la colaboración de la detección precoz de DC.

En este estudio, debido a la mayor edad media del grupo sin colaboración interprofesional se esperaría un mayor porcentaje de detección del DC. Sin embargo, la colaboración interdisciplinar aumentó la detección de pacientes respecto al grupo sin colaboración, lo que refuerza nuestra hipótesis. Por otro lado, postulamos que la menor media de edad en el grupo con colaboración interprofesional puede deberse a una mayor participación en el estudio de pacientes más jóvenes, probablemente debido a una mayor publicidad y difusión del estudio en la localidad donde se realizó dicha colaboración.

Este es el primer estudio que describe la inclusión del farmacéutico comunitario en un equipo sanitario interdisciplinar dirigido a la detección de pacientes con DC. Los resultados de esta intervención son muy llamativos en el grupo con colaboración, ya que casi la mitad de los pacientes que llegan al Centro de Salud son derivados a neurología, permitiendo conocer su diagnóstico clínico y las causas que evitan la derivación de los pacientes restantes. En esta investigación, se observa que la colaboración interprofesional ejerce un incremento 4 veces mayor en el diagnóstico de pacientes con DC respecto a los equipos que trabajan sin dicha colaboración. Finalmente, la tasa de diagnóstico en neurología se observó duplicada en los grupos con colaboración interprofesional frente a aquellos grupos que carecían de ella (90% frente al 40%).

En el contexto actual, la Farmacia Comunitaria constituye la puerta de entrada al sistema sanitario para muchos pacientes,²⁷³ por lo que la realización de proyectos colaborativos

interprofesionales en los que intervenga el farmacéutico comunitario ejercerá un impacto directo sobre la salud poblacional. Los resultados de este estudio son corroborados por un metaanálisis con 298 estudios, que demostró que la atención directa proporcionada por el farmacéutico comunitario ejerce un efecto favorable y la incorporación de este profesional como miembro del equipo sanitario es una solución para mejorar la atención médica.²⁷⁴

Concretamente, la expansión de esta metodología de trabajo en proyectos futuros permitirá la detección precoz y el diagnóstico clínico de un mayor número de pacientes, que, a la espera de un tratamiento curativo, podrían retrasar la evolución de la patología o evitar el desarrollo de una sintomatología de mayor gravedad en el transcurso de su vida.

4.2. Conocimiento de los farmacéuticos comunitarios sobre los factores relacionados con la demencia

Pharmacists' Knowledge of Factors Associated with Dementia: The A-to-Z Dementia Knowledge List

En este contexto, en el que se ha demostrado la importancia de la detección precoz del DC mediante la realización de un cribado con colaboración interprofesional en Farmacia Comunitaria,²⁷⁵ cabe valorar el conocimiento de estos profesionales sanitarios respecto a los factores asociados a la demencia. Para ello, una de las principales contribuciones de este trabajo fue la elaboración de una lista con los principales factores asociados a la demencia, ordenados alfabéticamente, con el objetivo de facilitar su recuerdo y memorización.

Concretamente, existen evidencia sólidas de la relación de 21 factores con el DC,^{62,268,276} sin embargo, decidimos añadir cinco factores significativos tras la realización de una revisión bibliográfica minuciosa. Estos factores fueron: la QSM,^{72,75,275,277,278} el conocimiento de los pacientes de los factores relacionados con la demencia,²⁷⁹⁻²⁸¹ los medicamentos relacionados con el DC,^{242,243,256,258,282} los virus e infecciones,^{52,53,227,283,284} y el uso de internet.^{285,286} El factor del conocimiento es fundamental, ya que, de este, depende la efectividad de las intervenciones realizadas por el propio paciente respecto a su estilo de vida. Por lo tanto, dar soporte a los pacientes durante la implementación de un estilo de saludable frente al DC les ayudará en el proceso de decisión y en la toma responsabilidades relacionadas con su salud.²⁸¹

Respecto a la medicación, la asociación entre medicamentos anticolinérgicos y el DC es ampliamente conocida, especialmente a altas dosis.^{256,258} Sin embargo, el uso de benzodiazepinas no ofrece evidencias claras, algunos autores encuentran una asociación directa con el DC,²⁸² mientras que otros autores se muestran en contra,²⁵⁸ posicionando a estos fármacos como el origen

de un círculo vicioso que empeoraría la condición de los pacientes con el paso de los años.²⁸⁷ Por otro lado, algunos autores han relacionado los AINES con la disminución del riesgo de mortalidad por EA,²⁴² aunque los ensayos clínicos en esta área no han ofrecido beneficios significativos. Además, el uso a largo plazo de fármacos antireumáticos modificadores de la enfermedad, como el metotrexato parece reducir el riesgo de demencia.²⁴³

La QSM constituye un buen indicador de riesgo de demencia, como así atestiguan numerosos estudios.^{71,74,277,278} Este fenómeno ha podido observarse a lo largo de este proyecto de investigación, concretamente, en el estudio anterior se había duplicando la prevalencia de DC respecto a un cribado normal al utilizar este factor como criterio de inclusión.²⁷⁵

En cuanto al factor del conocimiento del paciente respecto a los factores de riesgo, dada la etiología multifactorial de los diferentes tipos de demencia y más concretamente de la EA, podrían ser necesarias intervenciones multidominio que se dirijan simultáneamente a varios factores y mecanismos de riesgo para lograr un efecto preventivo óptimo.²⁷⁹ Para ello, sería de utilidad conocer que factores del estilo de vida modificable se asocian con menor DC, principalmente en aquellos pacientes que presenten QSM.

Respecto a la influencia de las infecciones en la EA, se trata de un campo actualmente en investigación. En 1991, se informó de la presencia del virus del herpes simple tipo 1 (VHS-1) en el cerebro de pacientes con EA,²⁸⁸ pero este trabajo fue desestimado por la mayor parte de la comunidad científica. Sin embargo, un reciente estudio prospectivo de 30.000 participantes en Taiwán descubrió que los pacientes diagnosticados con el VHS-1 y el virus del herpes simple tipo 2 (VHS-2) tenían un riesgo 2-2,5 veces mayor de desarrollar cualquier tipo de demencia.⁵³ En consonancia con estos hallazgos se encuentra una reciente revisión sistemática,²⁸³ y algunos investigadores han encontrado un aumento significativo del herpesvirus humano 6A (HHV-6A) y del herpesvirus humano 7 (HHV-7) en pacientes con EA en comparación con los controles.⁵² Además, también se han asociado otros microorganismos con la EA, como *Chlamydia pneumoniae*,²⁸⁴ *Borrelia burgdorferi*³⁴ y *Porphyromonas gingivalis*.²²⁷ Estos hallazgos han abierto un nuevo campo de estudio y destacan la importancia de tratar ciertas infecciones para posiblemente reducir el riesgo de demencia.

El uso de internet parece desempeñar un papel protector en el DC o la demencia. En concreto, un estudio aleatorizado descubrió que navegar por internet tenía un papel protector frente al DC.²⁸⁹ Además, un estudio realizado en Brasil también mostró una asociación significativa entre el uso continuado de internet y un mayor rendimiento cognitivo.²⁸⁵ Sin embargo, el uso de las tecnologías digitales puede proporcionar menos beneficios a las personas con demencia que a las personas con DCL, lo que podría reforzar la importancia de este factor en

las primeras etapas de la demencia.²⁸⁶ En este caso, sería importante observar si este factor se asocia con menor DC en nuestra población.

En relación con el segundo objetivo, este trabajo de investigación evalúa el conocimiento de los farmacéuticos comunitarios sobre la demencia y sus factores de riesgo modificables. Aunque la mayoría de los participantes en la encuesta fueron mujeres (71,5% frente al 28,5%), esto fue proporcional a los miembros del MICOF en Valencia, con 3.378 mujeres y 1.503 hombres (69,2% frente al 30,8%). Nuestro hallazgo más notable fue que los farmacéuticos más jóvenes y con menos años de experiencia laboral obtuvieron mejores puntuaciones en la encuesta. Esto puede deberse a su formación universitaria más reciente, ya que en los últimos años se han descubierto muchos factores de riesgo o protectores de la demencia. Por otro lado, tener familiares cercanos con demencia no mejoró significativamente las puntuaciones medias de los participantes en cuanto a factores de riesgo (10,2 frente a 9,9), factores de protección (10,9 frente a 10,8) o factores no asociados (2,0 frente a 2,1). Cabe destacar que ese conocimiento final se fundamenta en mayor medida en los conocimientos científicos actualizados que en la experiencia. Los antecedentes familiares de demencia se identificaron fácilmente como uno de los principales factores de riesgo para desarrollar demencia. Aunque los antecedentes familiares no son un criterio obligatorio, las investigaciones demuestran que los individuos con un pariente con demencia tienen más probabilidades de desarrollar la patología.²⁹⁰

Curiosamente, la mayoría de los participantes en la encuesta identificaron erróneamente el hecho de dormir más de 9 h al día como un factor de protección, probablemente porque un buen descanso tiende a asociarse con un mejor estado de salud. Sin embargo, dos estudios longitudinales con un seguimiento de 12 y 14 años informaron que la duración del sueño mayor a 9 h se asociaba con un incremento en el riesgo de demencia.^{291,292} En esta misma línea, otros autores reportan una fuerte asociación entre la duración del sueño y el riesgo de DCL o demencia, con un mayor riesgo asociado a dormir menos de 5 h al día o más de 10 h.²⁹³

Como se muestra en la revisión realizada en este trabajo, ser consciente de los factores de riesgo de la demencia puede actuar como un factor preventivo. Del mismo modo, el correcto conocimiento de los fármacos que pueden impactar en la cognición puede actuar como un factor protector o, al menos, evitar un aumento del riesgo de DC. Concretamente, siempre que sea posible, evitar las benzodiacepinas y los fármacos con carga anticolinérgica debería ser una prioridad fundamental en los pacientes de edad avanzada. Respecto a los conocimientos de los farmacéuticos sobre la asociación de la demencia con el uso de las benzodiacepinas, descubrimos que la mayoría de los encuestados respondió correctamente (74%). Una de las principales razones puede ser la amnesia de corta duración que provoca este grupo farmacológico, así como el hecho

de que en España se prescribe con frecuencia a las personas mayores, con lo que quizás este hecho pueda explicar la concienciación de los farmacéuticos en esta relación. Por otro lado, cuando preguntamos a los farmacéuticos sobre los fármacos anticolinérgicos, sólo la mitad de ellos eran conscientes de que la carga anticolinérgica constituía un factor de riesgo de demencia. Además, existe una gran variedad de fármacos con dichas propiedades y las escalas de mayor utilización no recogen los fármacos aprobados recientemente, lo cual supone un problema añadido, que en el futuro intentaremos solventar.

Por otra parte, es ampliamente conocido el efecto beneficioso que presenta la estimulación cognitiva respecto a la demencia.¹⁵³ En este sentido, mientras que los participantes relacionaron claramente la lectura diaria con la mejora de la función cognitiva, no identificaron el uso de internet o la capacidad de hablar varios idiomas como actividades que promovieran el mantenimiento de la cognición. Por otra parte, el mantenimiento de una presión arterial sistólica baja en mediana edad también destacó entre los factores de protección menos identificados por los farmacéuticos comunitarios. Sin embargo, creemos que la realización de la encuesta y el conocimiento posterior de las respuestas correctas ayudará en la divulgación de los factores menos conocidos.

Respecto al conocimiento general de la demencia por parte de los farmacéuticos comunitarios, un estudio anterior realizado en España basado en la Escala de Conocimiento de la Enfermedad de Alzheimer (ADKS) mostró que poseen un buen conocimiento general de la patología.²⁷² La ADKS evalúa 7 áreas de la EA: impacto, factores de riesgo, curso, diagnóstico, cuidados, tratamiento y síntomas. Sin embargo, en el mencionado estudio, las puntuaciones más bajas fueron obtenidas en los factores de riesgo (ejercicio mental, edad, colesterol, fármacos, presión arterial y genética), lo que va en línea con los resultados obtenidos en nuestro trabajo de investigación. Además, muchos profesionales desconocían la influencia que ejerce la elevada presión arterial en mediana edad en el desarrollo de demencia durante la vejez.²⁷² En esta misma dirección se encuentra una encuesta realizada en Malta, la cual utilizando la ADKS y la Medida Farmacoterapéutica de la Enfermedad de Alzheimer (ADPM) demostró que los farmacéuticos comunitarios tenían un bajo conocimiento en los factores de riesgo de demencia, su manejo farmacológico y los problemas asociados a los cuidadores.²⁹⁴ Por tanto, estos resultados sugieren que se deben desarrollar e implementar nuevas estrategias de formación para mejorar los conocimientos de los profesionales sanitarios en el campo de los factores de riesgo de la demencia.

Finalmente, las farmacias suelen ser el primer punto de contacto con el sistema sanitario, y tienen el potencial de proporcionar información y apoyo vital a los pacientes.²⁷³ Otro de

nuestros objetivos en este proyecto era elaborar material de utilidad para la educación sanitaria por parte de los farmacéuticos comunitarios y de los pacientes. De hecho, las figuras finales de este trabajo están diseñadas para favorecer la divulgación de estos factores de una forma rápida y sencilla. En este sentido, nuestros resultados son relevantes para futuros trabajos, debido a que este tipo de material visual puede contribuir a la detección temprana del DC en la población general.

4.3. Variables del estilo de vida relacionadas con el deterioro cognitivo en pacientes con queja subjetiva de memoria

Lifestyle Variables Such as Daily Internet Use, as Promising Protective Factors against Cognitive Impairment in Patients with Subjective Memory Complaints. Preliminary Results

En un marco teórico en el que el conocimiento de los factores de riesgo por parte de los profesionales sanitarios, y la detección temprana del DC puede ayudar a establecer estrategias preventivas, cabe investigar que factores se asocian en las poblaciones en riesgo con un menor DC. Esto significa, evaluar dentro de los pacientes que presentan QSM, aquellos factores que puedan relacionarse con una mejor puntuación en los cuestionarios neuropsicológicos de DC.

En la actualidad existen evidencias que demuestran que los factores del estilo de vida y la estimulación cognitiva mejoran la cognición y determinan el riesgo individual de demencia.²⁹⁵ La demencia es típicamente una enfermedad que aparece durante el envejecimiento,⁶² lo que va en línea con los resultados obtenidos en este trabajo, ya que las edades superiores a 70 años se han asociado con una mayor probabilidad de resultados compatibles con DC. En este trabajo, encontramos dos hábitos de vida que se asociaron con un mayor riesgo de DC: las horas de sueño nocturno (2-28% incremento) y el consumo de televisión (8-30% incremento). Por el contrario, las variables relacionadas con la estimulación cognitiva que se han asociado a un menor riesgo de DC son: la lectura (7-18% reducción) y el uso diario de internet (67-86% reducción).

Varios estudios han relacionado los hábitos de lectura como un factor protector frente al DC.^{296,297} De hecho, la lectura aumenta la conectividad cerebral en áreas relacionadas con el lenguaje y las regiones sensoriales.²⁹⁸ Por el contrario, pasar largos periodos viendo la televisión favorece el engrosamiento del lóbulo frontal y contribuye a la disminución de la capacidad de razonamiento verbal.²⁹⁹ Esto puede deberse a que la forma en que interactuamos con los libros y la televisión es muy diferente. Mientras que la televisión está diseñada para ser pasiva y no requiere un gran esfuerzo, la lectura de libros requiere cierta concentración y reflexión.

Sin embargo, el papel del uso de internet frente al DC ofrece cierta controversia. Esto se debe, a que parece afectar de forma diferente dependiendo de la edad de las personas en las que se evalúa este factor. En primer lugar, se ha informado de un fallo en la inhibición de la respuesta y de una disfunción en la red de control inhibitorio en varones adultos jóvenes con trastorno por juego en internet.³⁰⁰ Del mismo modo, en adultos de 18 a 30 años, el uso problemático de internet provocó importantes problemas de salud.³⁰¹ Además, el uso adictivo de internet por parte de jóvenes con una edad media de 22 años se asoció con una mayor densidad de conectividad funcional en el sistema neurológico relacionado con los hábitos impulsivos o hiperactivos.³⁰² Por último, durante las etapas críticas del desarrollo en niños y adolescentes, el uso frecuente de internet se ha relacionado directamente con una disminución de la inteligencia verbal y un menor volumen de materia gris.³⁰³

Por otro lado, se ha encontrado el efecto contrario en adultos mayores (≥ 50 años) que experimentan declive cognitivo, como se puede observar en los resultados obtenidos en la revisión bibliográfica sobre este factor. Cuatro estudios longitudinales con un seguimiento de 4 a 10 años han relacionado el uso de internet con un menor riesgo de deterioro cognitivo en pacientes mayores de 50 años.^{285,304-306} Los análisis de sensibilidad del English Longitudinal Study of Ageing (ELSA) mostraron una reducción del riesgo de desarrollar demencia entre el 43% y el 58%.³⁰⁴ Sin embargo, un estudio reciente observó este efecto protector exclusivamente en los hombres,³⁰⁵ lo que constituye un campo de investigación futuro. Por otra parte, este efecto de mejora cognitiva no parece observarse únicamente en pacientes con DC. Ya que un estudio cuasi experimental encontró que el aprendizaje de internet mejoraba significativamente la memoria episódica y visoespacial en pacientes sin enfermedades crónicas declaradas.³⁰⁷

En nuestra muestra, el uso diario de internet fue el hábito de estimulación cognitiva que se asoció con el menor riesgo de DC, por encima de la lectura diaria o incluso del nivel educativo más alto (terciario) en los modelos univariantes. Además, este efecto significativo se mantuvo en presencia de las demás variables en los modelos estadísticos multivariantes. Estos datos, abren la puerta a considerar el uso de internet como una variable de estimulación cognitiva en sujetos mayores de 50 años, que puede ayudar a reducir el riesgo de DC en algunos casos.

Respecto a la QSM, los individuos que manifestaron la queja de forma propia, y no por un observador externo, representaron el 77,5% de nuestra población. Concretamente, esta QSM se relacionó significativamente con el hecho de sentirse deprimido y el consumo de ansiolíticos o antidepresivos, así como con el sexo femenino. De hecho, la ansiedad y la depresión se han asociado en diversos estudios a un mayor riesgo de DC.²⁰¹ Esto parece deberse al aumento de los niveles de cortisol en suero, debido a la hiperactivación del eje hipotalámico-hipofisario-

suprarrenal.²⁰¹ Los niveles elevados de cortisol pueden causar daños neuronales en el hipocampo, lo que podría explicar una posible relación entre estas patologías y el DC.³⁰⁸ En esta misma línea, algunos autores han identificado una relación cuantitativa entre la ansiedad o depresión y la QSM.³⁰⁹ Este estudio apoya nuestros resultados, en los pacientes con QSM el uso de ansiolíticos o antidepresivos es mayor de lo habitual.

En cuanto al estado civil, se observa una relación en nuestro estudio con el DC, ya que los viudos tenían entre 1,5 y 3,77 veces más probabilidad de obtener puntuaciones compatibles con DC respecto a los casados. Además, ajustando por edad, QSM y nivel educativo, observamos que ser soltero aumentaba las probabilidades de tener una puntuación compatible con DC entre 1,56 y 12,19 veces en comparación con los sujetos casados. Estos resultados coinciden con los estudios que apoyan la idea de que el aislamiento social constituye un riesgo para el declive de la función cognitiva,^{207,208,310,311} mientras que estar casado podría amortiguar los efectos que el bajo estado de ánimo tiene en la aparición del DC.

Por otro lado, respecto a las variables relacionadas con la RC, se ha observado que la carencia de estudios primarios puede suponer un predictor de DC,⁶² como así se ha observado en este trabajo. Concretamente, la presencia de estudios de nivel terciario disminuyó la probabilidad de obtener puntuaciones compatibles con DC entre un 37% y un 91%.

En la actualidad, se han relacionado múltiples variables con la estimulación cognitiva, y esta a su vez con una disminución del riesgo de DC. En nuestra muestra, se observó que la probabilidad de DC en los cuestionarios neuropsicológicos aumentaba con la edad del paciente, las horas de consumo de TV y el tiempo de sueño. Sin embargo, se observó el efecto contrario con el uso diario de internet y las horas de lectura.

En nuestra opinión, conocer los factores que se asocian a la aparición de los primeros síntomas de DC en una población de alto riesgo puede ser útil para el establecimiento de estrategias preventivas. Nuestra hipótesis se basa en que, al ser una muestra con un denominador común, la QSM, es probable que la prevalencia de EA sea mayor que en la población general. Por lo tanto, con un número reducido de controles estrictos, las diferencias entre los grupos serán menos precisas que en un estudio normal de casos y controles.

La importancia de nuestro estudio radica en el abordaje de las primeras etapas del DC, lo que se conoce como "declive cognitivo subjetivo".⁶⁶ Para muchos pacientes con EA, esta será la primera etapa levemente sintomática de la enfermedad.^{64,65,312} Por este motivo, se realizará un seguimiento de todos los pacientes para establecer trayectorias evolutivas desde las primeras etapas.

Este trabajo pone de manifiesto la importancia de diseñar programas para adultos mayores, en la población de riesgo o entre aquellos con un diagnóstico precoz conocido de DC, que estimulen el cerebro con actividades como la lectura y el uso de internet para ayudar a frenar la evolución de estas enfermedades. También es importante señalar que la QSM, principalmente aquella referida por el propio paciente, y no por un observador externo, debe considerarse un factor importante de alerta de DC en nuestro sistema sanitario. Finalmente, para ayudarnos a desarrollar programas eficaces de entrenamiento cognitivo, nuestras futuras líneas de trabajo van encaminadas a obtener más información de estos pacientes durante su seguimiento. En el cual, se pueda observar la influencia de estos factores a largo plazo y nos permita obtener conclusiones más sólidas.

4.4. Desarrollo de una escala anticolinérgica actualizada mediante revisión sistemática

CRIDECO Anticholinergic Load Scale: An Updated Anticholinergic Burden Scale. Comparison with the ACB Scale in Spanish Individuals with Subjective Memory Complaints

En el marco de las estrategias preventivas planteadas en este trabajo cabe destacar, especialmente desde de la Farmacia Comunitaria, a los fármacos que pueden ejercer un impacto en la cognición. Dentro de estos, destacan los medicamentos con efecto anticolinérgico por su mecanismo de acción sobre el sistema nervioso central. Principalmente, tras constatar en la encuesta realizada en el trabajo de investigación previo, que sólo el 55% de los farmacéuticos comunitarios eran conocedores de que estos fármacos suponían un factor de riesgo de demencia.³¹³ Además, en una encuesta realizada recientemente en el Reino Unido sobre profesionales sanitarios, en su mayoría médicos de diferentes especialidades, reveló que sólo el 44% conocía que la cognición se veía afectada negativamente por estos fármacos.³¹⁴

Los fármacos anticolinérgicos forman un grupo heterogéneo que comprende compuestos activos con indicaciones y aplicaciones muy diversas. De hecho, muchos medicamentos de uso común tienen dichos efectos. Es bien sabido que los fármacos antimuscarínicos pueden desencadenar efectos secundarios tanto periféricos como centrales, como las alteraciones cognitivas que observamos en nuestra población. Varios estudios longitudinales han relacionado la exposición a varios tipos de anticolinérgicos con un mayor riesgo de demencia.²⁵⁷⁻²⁶⁰ Además, el uso de estos fármacos se asoció con una mayor atrofia cerebral, disfunción y DC.³¹⁵ Del mismo modo, existe una clara relación entre la carga anticolinérgica y la reducción del rendimiento

cognitivo.^{253–255} Estos fármacos no sólo repercuten en entidades clínicas como el DC, sino que también se han relacionado con un mayor riesgo de caídas²³⁴ y de mortalidad.^{261,262} Además, el uso concomitante de varios medicamentos con acción anticolinérgica aumentará aún más la probabilidad de que se produzcan acontecimientos adversos.²⁵⁹

El escaso conocimiento del riesgo de estos fármacos, junto con la diversidad de las escalas de carga anticolinérgicas, hace que su identificación por parte de los profesionales sanitarios sea a menudo compleja. En el presente trabajo hemos intentado solventar esta carencia, recopilando el mayor número de fármacos con efectos anticolinérgicos identificados en la literatura científica. La nueva escala elaborada no sólo incluye fármacos ya publicados en estudios anteriores, o de autoría posterior a esas publicaciones, sino que se han añadido tres fármacos autorizados en España, por su similitud farmacológica con otros medicamentos con efectos anticolinérgicos reportados. El objetivo es que sirva como herramienta de ayuda clínica para los diferentes profesionales sanitarios, especialmente en nuestro país.

A lo largo de los años se han diseñado y publicado varias escalas, pero siguen existiendo ciertas discrepancias entre ellas. Actualmente, las diferencias principales entre las escalas reportadas radican en la definición de si un medicamento tiene efecto anticolinérgico y si presenta una contribución alta o baja a la carga anticolinérgica global. Estas diferencias, son una de las principales fuentes de confusión cuando se comparan las escalas.³¹⁶ La clasificación de la carga anticolinérgica sigue siendo poco clara, ya que las puntuaciones de las diferentes escalas se basan en características subjetivas: la bibliografía y la opinión de los expertos. Además, la gran variedad de síntomas anticolinérgicos asociados, dificulta la asignación de una puntuación de 0 a 3. A pesar de las limitaciones mencionadas, una reciente revisión sistemática sugirió que la medición de la actividad anticolinérgica basada en una revisión bibliográfica era más eficaz para detectar efectos adversos significativos que la medición de la actividad anticolinérgica en suero.³¹⁷

Por otro lado, varios medicamentos han sido comercializados o retirados del mercado por las diferentes agencias reguladoras a lo largo del tiempo. Por lo tanto, la actualización de las diferentes escalas se vuelve crucial. En este sentido, puede ser útil el desarrollo de una escala anticolinérgica actualizada que recopile el mayor número posible de fármacos con actividad anticolinérgica.

El análisis realizado mediante revisión sistemática seleccionó siete escalas anticolinérgicas, cuya publicación fue de 2006 a 2019, siendo la escala ACB la más utilizada hasta la fecha según los análisis de citas. Además, una revisión sistemática reciente con 19 escalas, situó a la ACB y a la escala GABS con los índices de mayor calidad en su análisis.²⁶⁴ De hecho, estas

fueron las razones por las que se eligió esta escala para compararla con la escala desarrollada CALS.

De acuerdo con nuestro conocimiento, la escala desarrollada, con 217 principios activos, incluye actualmente el mayor número de fármacos con efecto anticolinérgico. Para minimizar el sesgo de selección que podría aparecer al limitar el número de medicamentos en la escala, añadimos todos los fármacos obtenidos de la revisión bibliográfica, eliminando únicamente la colchicina, ya que dos escalas no le atribuyeron efectos anticolinérgicos^{318,319} y otros dos manuscritos encontraron discrepancias en su revisión.^{316,320} Con esta nueva escala, más completa e inclusiva, podemos calcular la carga anticolinérgica total de una persona concreta y, en función de su situación general de salud, recomendar alternativas para reducir dicha carga.

Respecto a la comparación entre escalas, observamos que la carga anticolinérgica total obtenida con la escala CALS era mayor que la calculada con la escala ACB. Además, observamos una asociación estadísticamente significativa entre la carga anticolinérgica total o la carga anticolinérgica considerada clínicamente relevante y el DC con la escala CALS. Sin embargo, no se observaron tales asociaciones con la carga anticolinérgica total obtenida mediante la escala ACB. Este hallazgo podría explicarse por el menor número de fármacos con actividad anticolinérgica en la escala ACB respecto a la CALS. Nuestra hipótesis se basa en que, al no incluir determinados fármacos con efecto anticolinérgico reconocido por numerosos autores, se pierde parte de ese efecto anticolinérgico en algunos pacientes.

Cabe resaltar que la muestra del estudio no es una población normal, sino una población seleccionada con QSM, por lo que es de esperar que la prevalencia de demencia sea mayor que en la población general. Teniendo en cuenta que los anticolinérgicos se han asociado ampliamente con el DC, era de esperar que una escala más sensible nos permitiera discriminar mejor el riesgo asociado a este factor en una población más específica.

De acuerdo con la hipótesis colinérgica, la EA se debe a una disminución en la síntesis de acetilcolina.²¹ El aumento de los niveles de acetilcolina mediante la inhibición de la acetilcolinesterasa es una de las pocas estrategias terapéuticas para aumentar la cognición y la función de las células neuronales.²¹ Dado que la mayoría de los fármacos actualmente aprobados para el tratamiento sintomático de la EA tienen como objetivo restaurar la actividad colinérgica neuronal,³²¹ sería contradictorio prescribir fármacos cuyo efecto farmacológico bloquee esta actividad. Asimismo, el uso de fármacos anticolinérgicos en pacientes con demencia se ha asociado a un aumento de la mortalidad.²⁶² Por lo tanto, en los pacientes de edad avanzada, especialmente en los pacientes con demencia³²² o con QSM,⁷¹ debido a la mayor susceptibilidad a los efectos anticolinérgicos, el uso de estos fármacos debe evaluarse cuidadosamente.

En cuanto a los fármacos anticolinérgicos más recetados, las benzodiazepinas, los antidepresivos, los hipoglucemiantes y los opioides fueron los fármacos más consumidos en nuestra población. Esto coincide con el hecho de que dichos medicamentos son muy utilizados entre los pacientes de edad avanzada. El hecho de que estos fármacos muestren una baja actividad anticolinérgica individualmente (puntuación = 1), excepto tramadol y paroxetina (puntuación = 2 para ambos), refuerza la necesidad de una escala estandarizada para alertar a los clínicos, evitando la prescripción conjunta de estos fármacos cuando sea posible. Además, el tramadol es un fármaco que no está incluido en la escala ACB, siendo un fármaco considerablemente establecido con efecto anticolinérgico.^{318,320} En España, este fármaco es ampliamente utilizado para el tratamiento del dolor crónico, por lo que los pacientes que lo toman están a un solo punto de tener una carga anticolinérgica clínicamente relevante.

Finalmente, Niikawa y colaboradores reportaron la existencia de una asociación entre polifarmacia y DC.³²³ En la misma dirección, el aumento del consumo de benzodiazepinas también ha sido relacionado con la disminución cognitiva.^{282,324} Estos datos, son consistentes con los hallazgos obtenidos en nuestra población, donde un aumento en el número de fármacos anticolinérgicos prescritos y la correspondiente carga anticolinérgica total, se correlacionaron con la presencia de DC en las pruebas neuropsicológicas.

CONCLUSIONES

5. CONCLUSIONES

- I. La sensibilidad en el cribado de deterioro cognitivo realizado en Farmacia Comunitaria es muy alta cuando se realiza mediante equipos de colaboración interprofesional (90%), que incluyan: farmacéuticos comunitarios, médicos de atención primaria y médicos especialistas en neurología.
- II. El desarrollo de equipos de colaboración interprofesional permite aumentar la detección de pacientes con deterioro cognitivo o demencia, optimizar su seguimiento y aumentar la información clínica disponible. Este hecho, permite el diagnóstico de pacientes en fases tempranas de la demencia, lo que puede tener implicaciones positivas para mejorar el pronóstico y retrasar la evolución de la enfermedad.
- III. Existen factores de riesgo y factores protectores de demencia que no son conocidos por un porcentaje elevado de farmacéuticos comunitarios. La menor edad, unida a la formación universitaria más próxima, prevalece en esta área de conocimiento sobre los años de experiencia. Los factores de riesgo menos identificados son: el virus del herpes simple tipo 1, el sueño superior a 9 horas y la baja audición. Por el contrario, los factores protectores menos conocidos son: la utilización de internet, la evasión de la contaminación ambiental y el tratamiento con fármacos antiinflamatorios.
- IV. La queja subjetiva de memoria debe considerarse un factor importante de alerta de deterioro cognitivo en nuestro sistema sanitario, ya que su inclusión ha permitido duplicar el porcentaje de positividad en los cribados realizados. Principalmente, aquella que sea manifestada por el propio paciente, y no por un observador externo.
- V. La lectura y la utilización diaria de internet se asocia con menor deterioro cognitivo en pacientes mayores de 50 años con queja subjetiva de memoria. Por el contrario, el número de horas de sueño nocturno y consumo de televisión se asocia con mayor deterioro cognitivo en nuestra población. La realización futura de estudios longitudinales permitirá detectar si estas asociaciones constituyen factores de riesgo o protectores.

- VI. La utilización de una escala anticolinérgica actualizada puede proporcionar una mejor medida de la influencia de estos fármacos en enfermedades neurodegenerativas como la demencia. La nueva escala desarrollada CALS puede ayudar a concienciar a los clínicos sobre sus prescripciones y promover un enfoque farmacológico personalizado para cada paciente.

BIBLIOGRAFÍA

6. BIBLIOGRAFÍA

- 1 Gauthier S, Rosa-Neto P, Morais JA, Webster C. World Alzheimer Report 2021: Journey through the diagnosis of dementia. *London, Engl Alzheimer's Dis Int* 2021.
- 2 American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. 5th ed. 2013 DOI:10.1176/appi.books.9780890425596.
- 3 Livingston G, Sommerlad A, Orgeta V, *et al.* Dementia prevention, intervention, and care. *Lancet* 2017; **390**: 2673–734.
- 4 Blazer D. Neurocognitive disorders in DSM-5. *Am J Psychiatry* 2013; **170**: 585–7.
- 5 Sachdev PS, Blacker D, Blazer DG, *et al.* Classifying neurocognitive disorders: the DSM-5 approach. *Nat Rev Neurol* 2014; **10**: 634–42.
- 6 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**: e519–31.
- 7 Satizabal CL, Beiser AS, Chouraki V, Chêne G, Dufouil C, Seshadri S. Incidence of Dementia over Three Decades in the Framingham Heart Study. *N Engl J Med* 2016; **374**: 523–32.
- 8 Larson EB, Yaffe K, Langa KM. New insights into the dementia epidemic. *N Engl J Med* 2013; **369**: 2275–7.
- 9 Catindig JA, Venketasubramanian N, Ikram MK, Chen C. Epidemiology of dementia in Asia: insights on prevalence, trends and novel risk factors. *J Neurol Sci* 2012; **321**: 11–6.
- 10 Nichols E, Szoeke CEI, Vollset SE, *et al.* Global, regional, and national burden of Alzheimer's disease and other dementias, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet Neurol* 2019; **18**: 88–106.
- 11 GBD 2019 Demographics Collaborators. Global age-sex-specific fertility, mortality, healthy life expectancy (HALE), and population estimates in 204 countries and territories, 1950–2019: a comprehensive demographic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet* 2020; **396**: 1160–203.
- 12 GBD 2019 Dementia Forecasting Collaborators. Estimation of the global prevalence of dementia in 2019 and forecasted prevalence in 2050: an analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet Public Heal* 2022; **7**: e105–25.
- 13 Eurostat. Deaths of Residents Related to Dementias Including Alzheimer. 2022. https://ec.europa.eu/eurostat/databrowser/view/hlth_cd_dar/default/table?lang=en (accessed Feb 6, 2022).

- 14 Stevens T, Livingston G, Kitchen G, Manela M, Walker Z, Katona C. Islington study of dementia subtypes in the community. *Br J Psychiatry* 2002; **180**: 270–6.
- 15 Alzheimer's Association. 2021 Alzheimer's disease facts and figures. *Alzheimer's Dement* 2021; **17**: 327–406.
- 16 Braak H, Braak E. Neuropathological staging of Alzheimer-related changes. *Acta Neuropathol* 1991; **82**: 239–59.
- 17 Cipriani G, Dolciotti C, Picchi L, Bonuccelli U. Alzheimer and his disease: A brief history. *Neurol Sci* 2011; **32**: 275–9.
- 18 Kapasi A, DeCarli C, Schneider JA. Impact of multiple pathologies on the threshold for clinically overt dementia. *Acta Neuropathol* 2017; **134**: 171–86.
- 19 Brenowitz WD, Hubbard RA, Keene CD, *et al.* Mixed neuropathologies and estimated rates of clinical progression in a large autopsy sample. *Alzheimer's Dement* 2017; **13**: 654–62.
- 20 Wattmo C, Minthon L, Wallin ÅK. Mild versus moderate stages of Alzheimer's disease: three-year outcomes in a routine clinical setting of cholinesterase inhibitor therapy. *Alzheimer's Res Ther* 2016; **8**: 7.
- 21 Breijyeh Z, Karaman R. Comprehensive Review on Alzheimer's Disease: Causes and Treatment. *Molecules* 2020; **25**: 5789.
- 22 Ratnavalli E, Brayne C, Dawson K, Hodges JR. The prevalence of frontotemporal dementia. *Neurology* 2002; **58**: 1615–21.
- 23 Young JJ, Lavakumar M, Tampi D, Balachandran S, Tampi RR. Frontotemporal dementia: latest evidence and clinical implications. *Ther Adv Psychopharmacol* 2018; **8**: 33–48.
- 24 Hogan DB, Jetté N, Fiest KM, *et al.* The prevalence and incidence of frontotemporal dementia: a systematic review. *Can J Neurol Sci* 2016; **43**: S96–109.
- 25 Aarsland D, Kurz MW. The epidemiology of dementia associated with parkinson's disease. *Brain Pathol* 2010; **20**: 633–9.
- 26 Stojkowska I, Krainc D, Mazzulli JR. Molecular mechanisms of α -synuclein and GBA1 in Parkinson's disease. *Cell Tissue Res* 2018; **373**: 51–60.
- 27 Nelson PT, Schmitt FA, Lin Y, *et al.* Hippocampal sclerosis in advanced age: Clinical and pathological features. *Brain* 2011; **134**: 1506–18.
- 28 James BD, Bennett DA, Boyle PA, Leurgans S, Schneider JA. Dementia from Alzheimer disease and mixed pathologies in the oldest old. *JAMA - J Am Med Assoc* 2012; **307**: 1798–800.
- 29 Du X, Wang X, Geng M. Alzheimer's disease hypothesis and related therapies. *Transl*

- Neurodegener* 2018; **7**: 2.
- 30 Hasselmo ME, Anderson BP, Bower JM. Cholinergic modulation of cortical associative memory function. *J Neurophysiol* 1992; **67**: 5.
- 31 Brier MR, Gordon B, Friedrichsen K, *et al.* Tau and Ab imaging, CSF measures, and cognition in Alzheimer's disease. *Sci Transl Med* 2016; **8**: 338ra66.
- 32 Gibson GE, Shi Q. A mitocentric view of Alzheimer's disease suggests multi-faceted treatments. *J Alzheimer's Dis* 2010; **20**: S591-607.
- 33 Cheignon C, Tomas M, Bonnefont-Rousselot D, Faller P, Hureau C, Collin F. Oxidative stress and the amyloid beta peptide in Alzheimer's disease. *Redox Biol* 2018; **14**: 450–64.
- 34 Abbott A. Are infections seeding some cases of Alzheimer's disease? *Nature* 2020; **587**: 22–5.
- 35 Knopman DS, Amieva H, Petersen RC, *et al.* Alzheimer disease. *Nat Rev Dis Prim* 2021; **7**: 33.
- 36 Paroni G, Bisceglia P, Seripa D. Understanding the Amyloid Hypothesis in Alzheimer's Disease. *J Alzheimer's Dis* 2019; **68**: 493–510.
- 37 Van Es JH, Van Gijn ME, Riccio O, *et al.* Notch/ γ -secretase inhibition turns proliferative cells in intestinal crypts and adenomas into goblet cells. *Nature* 2005; **435**: 959–63.
- 38 Cummings J, Aisen P, Apostolova L, Atri A, Salloway S, Weiner M. Aducanumab: Appropriate Use Recommendations. *J Prev Alzheimer's Dis* 2021; **8**: 398–410.
- 39 Cummings J, Aisen P, Lemere C, Atri A, Sabbagh M, Salloway S. Aducanumab produced a clinically meaningful benefit in association with amyloid lowering. *Alzheimer's Res Ther* 2021; **13**: 98.
- 40 Kuller LH, Lopez OL. ENGAGE and EMERGE: Truth and consequences? *Alzheimer's Dement* 2021; **17**: 692–5.
- 41 Fine A, Hoyle C, Maclean CJ, LeVatte TL, Baker HF, Ridley RM. Learning impairments following injection of a selective cholinergic immunotoxin, ME20.4 IgG-saporin, into the basal nucleus of Meynert in monkeys. *Neuroscience* 1997; **81**: 331–43.
- 42 Summers WK, Majovski L V., Mars GM, Tachiki K, Kling A. Oral tetrahydroaminoacridine in long-term treatment of senile dementia, Alzheimer type. *N Engl J Med* 1986; **315**: 1241–5.
- 43 Gauthier S, Feldman HH, Schneider LS, *et al.* Efficacy and safety of tau-aggregation inhibitor therapy in patients with mild or moderate Alzheimer's disease: a randomised, controlled, double-blind, parallel-arm, phase 3 trial. *Lancet* 2016; **388**: 2873–84.
- 44 Novak P, Zilka N, Zilkova M, *et al.* AADvac1, an Active Immunotherapy for Alzheimer's

- Disease and Non Alzheimer Tauopathies: An Overview of Preclinical and Clinical Development. *J Prev Alzheimer's Dis* 2019; **6**: 63–9.
- 45 Bolós M, Perea JR, Avila J. Alzheimer's disease as an inflammatory disease. *Biomol Concepts* 2017; **8**: 37–43.
- 46 Guerreiro R, Wojtas A, Bras J, *et al.* TREM2 Variants in Alzheimer's Disease. *N Engl J Med* 2013; **368**: 117–27.
- 47 Song W, Hooli B, Mullin K, *et al.* Alzheimer's disease-associated TREM2 variants exhibit either decreased or increased ligand-dependent activation. *Alzheimer's Dement* 2017; **13**: 381–7.
- 48 Hong S, Dissing-Olesen L, Stevens B. New insights on the role of microglia in synaptic pruning in health and disease. *Curr Opin Neurobiol* 2016; **36**: 128–34.
- 49 Caldwell CC, Yao J, Brinton RD. Targeting the prodromal stage of Alzheimer's disease: bioenergetic and mitochondrial opportunities. *Neurotherapeutics* 2015; **12**: 66–80.
- 50 Daulatzai MA. Cerebral hypoperfusion and glucose hypometabolism: Key pathophysiological modulators promote neurodegeneration, cognitive impairment, and Alzheimer's disease. *J Neurosci Res* 2017; **95**: 943–72.
- 51 Sultana R, Butterfield DA. Redox proteomics studies of in vivo amyloid beta-peptide animal models of Alzheimer's disease: Insight into the role of oxidative stress. *Proteomics - Clin Appl* 2008; **2**: 685–96.
- 52 Readhead B, Haure-Mirande JV, Funk CC, *et al.* Multiscale Analysis of Independent Alzheimer's Cohorts Finds Disruption of Molecular, Genetic, and Clinical Networks by Human Herpesvirus. *Neuron* 2018; **99**: 64–82.e7.
- 53 Tzeng NS, Chung CH, Lin FH, *et al.* Anti-herpetic Medications and Reduced Risk of Dementia in Patients with Herpes Simplex Virus Infections— a Nationwide, Population-Based Cohort Study in Taiwan. *Neurotherapeutics* 2018; **15**: 417–29.
- 54 Soscia SJ, Kirby JE, Washicosky KJ, *et al.* The Alzheimer's disease-associated amyloid β -protein is an antimicrobial peptide. *PLoS One* 2010; **5**: e9505.
- 55 Eimer WA, Vijaya DK, Navalpur NK, *et al.* Alzheimer's Disease-Associated β -Amyloid Is Rapidly Seeded by Herpesviridae to Protect against Brain Infection. *Neuron* 2018; **99**: 56–63.e3.
- 56 Cairns DM, Rouleau N, Parker RN, Walsh KG, Gehrke L, Kaplan DL. A 3D human brain-like tissue model of herpes-induced Alzheimer's disease. *Sci Adv* 2020; **6**: 1–14.
- 57 Erickson MA, Dohi K, Banks WA. Neuroinflammation: A common pathway in CNS diseases as mediated at the blood-brain barrier. *Neuroimmunomodulation* 2012; **19**: 121–30.

- 58 Banks WA. The blood-brain barrier in neuroimmunology: Tales of separation and assimilation. *Brain Behav Immun* 2015; **44**: 1–8.
- 59 Romanenko M, Kholin V, Koliada A, Vaiserman A. Nutrition, Gut Microbiota, and Alzheimer’s Disease. *Front Psychiatry* 2021; **12**: 712673.
- 60 Cryan JF, Dinan TG. Mind-altering microorganisms: the impact of the gut microbiota on brain and behaviour. *Nat Rev Neurosci* 2012; **13**: 701–12.
- 61 Sampson TR, Mazmanian SK. Control of brain development, function, and behavior by the microbiome. *Cell Host Microbe* 2015; **17**: 565–76.
- 62 Livingston G, Huntley J, Sommerlad A, *et al.* Dementia prevention, intervention, and care: 2020 report of the Lancet Commission. *Lancet* 2020; **396**: 413–46.
- 63 Morley JE, Morris JC, Berg-Weger M, *et al.* Brain Health: The Importance of Recognizing Cognitive Impairment: An IAGG Consensus Conference. *J Am Med Dir Assoc* 2015; **16**: 731–9.
- 64 Jack CR, Bennett DA, Blennow K, *et al.* NIA-AA Research Framework: Toward a biological definition of Alzheimer’s disease. *Alzheimer’s Dement* 2018; **14**: 535–62.
- 65 Aisen PS, Cummings J, Jack CR, *et al.* On the path to 2025: Understanding the Alzheimer’s disease continuum. *Alzheimer’s Res Ther* 2017; **9**: 60.
- 66 Jessen F, Amariglio RE, Buckley RF, *et al.* The characterisation of subjective cognitive decline. *Lancet Neurol* 2020; **19**: 271–8.
- 67 Jack CR, Knopman DS, Jagust WJ, *et al.* Tracking pathophysiological processes in Alzheimer’s disease: An updated hypothetical model of dynamic biomarkers. *Lancet Neurol* 2013; **12**: 207–16.
- 68 Bateman RJ, Xiong C, Benzinger TLS, *et al.* Clinical and biomarker changes in dominantly inherited Alzheimer’s disease. *N Engl J Med* 2012; **367**: 795–804.
- 69 Fleisher AS, Chen K, Quiroz YT, *et al.* Associations between biomarkers and age in the presenilin 1 E280A autosomal dominant Alzheimer disease kindred: A cross-sectional study. *JAMA Neurol* 2015; **72**: 316–24.
- 70 van Wanrooij LL, Richard E, Jongstra S, van Charante EPM, van Gool WA. Associations of subjective memory complaints and simple memory task scores with future dementia in the primary care setting. *Ann Fam Med* 2019; **17**: 412–8.
- 71 Mitchell AJ, Beaumont H, Ferguson D, Yadegarfar M, Stubbs B. Risk of dementia and mild cognitive impairment in older people with subjective memory complaints: meta-analysis. *Acta Psychiatr Scand* 2014; **130**: 439–51.
- 72 Climent MT, Pardo J, Muñoz-Almaraz FJ, Guerrero MD, Moreno L. Decision tree for early

- detection of cognitive impairment by community pharmacists. *Front Pharmacol* 2018; **9**: 1232.
- 73 Muñoz-Almaraz FJ, Climent MT, Guerrero MD, Moreno L, Pardo J. A machine learning approach to design an efficient selective screening of mild cognitive impairment. *J Vis Exp* 2020; **155**. DOI:10.3791/59649.
- 74 Wolfsgruber S, Polcher A, Koppara A, *et al.* Cerebrospinal Fluid Biomarkers and Clinical Progression in Patients with Subjective Cognitive Decline and Mild Cognitive Impairment. *J Alzheimer's Dis* 2017; **58**: 939–50.
- 75 Van Rooden S, Van Den Berg-Huysmans AA, Croll PH, *et al.* Subjective Cognitive Decline Is Associated with Greater White Matter Hyperintensity Volume. *J Alzheimer's Dis* 2018; **66**: 1283–94.
- 76 Petersen RC. Mild cognitive impairment. *N Engl J Med* 2011; **364**: 2227–34.
- 77 Petersen RC, Smith GE, Waring SC, Ivnik RJ, Tangalos EG, Kokmen E. Mild cognitive impairment: clinical characterization and outcome. *Arch Neurol* 1999; **56**: 303–8.
- 78 Lara E, Koyanagi A, Olaya B, *et al.* Mild cognitive impairment in a Spanish representative sample: prevalence and associated factors. *Int J Geriatr Psychiatry* 2016; **31**: 858–67.
- 79 Jongsiriyanyong S, Limpawattana P. Mild Cognitive Impairment in Clinical Practice: A Review Article. *Am J Alzheimers Dis Other Demen* 2018; **33**: 500–7.
- 80 Molano J, Boeve B, Ferman T, *et al.* Mild cognitive impairment associated with limbic and neocortical lewy body disease: a clinicopathological study. *Brain* 2010; **133**: 540–56.
- 81 Dubois B, Feldman HH, Jacova C, *et al.* Advancing research diagnostic criteria for Alzheimer's disease: The IWG-2 criteria. *Lancet Neurol* 2014; **13**: 614–29.
- 82 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**: 126–35.
- 83 Ward A, Tardiff S, Dye C, Arrighi HM. Rate of conversion from prodromal Alzheimer's disease to Alzheimer's dementia: a systematic review of the literature. *Dement Geriatr Cogn Dis Extra* 2013; **3**: 320–32.
- 84 World Health Organization. World Health Statistics 2016: Monitoring Health for the SDGs Sustainable Development Goals. Geneva, Switzerland: World Health Organization. 2016. http://www.who.int/gho/publications/world_health_statistics/en/ (accessed Feb 8, 2022).
- 85 Hindi AMK, Schafheutle EI, Jacobs S. Community pharmacy integration within the primary care pathway for people with long-term conditions: A focus group study of patients', pharmacists' and GPs' experiences and expectations. *BMC Fam Pract* 2019; **20**:

- 26.
- 86 Mossialos E, Courtin E, Naci H, *et al.* From 'retailers' to health care providers: Transforming the role of community pharmacists in chronic disease management. *Health Policy (New York)* 2015; **119**: 628–39.
- 87 Agomo CO. The role of community pharmacists in public health: A scoping review of the literature. *J Pharm Heal Serv Res* 2012; **3**: 25–33.
- 88 Houle SKD, Grindrod KA, Chatterley T, Tsuyuki RT. Paying pharmacists for patient care: A systematic review of remunerated pharmacy clinical care services. *Can Pharm J* 2014; **147**: 209–32.
- 89 Hwang AY, Gums TH, Gums JG. The benefits of physicianpharmacist collaboration. *J Fam Pract* 2017; **66**: E1–8.
- 90 Saint-Pierre C, Herskovic V, Sepúlveda M. Multidisciplinary collaboration in primary care: A systematic review. *Fam Pract* 2018; **35**: 132–41.
- 91 World Health Organization. Framework for Action on Interprofessional Education and Collaborative Practice. Geneva, Switzerland: World Health Organization. 2010 <https://www.who.int/publications/i/item/framework-for-action-on-interprofessional-education-collaborative-practice> (accessed Feb 8, 2022).
- 92 Zwarenstein M, Goldman J, Reeves S. Interprofessional collaboration: Effects of practice-based interventions on professional practice and healthcare outcomes. *Cochrane Database Syst Rev* 2009. DOI:10.1002/14651858.CD000072.pub2.
- 93 Bollen A, Harrison R, Aslani P, van Haastregt JCM. Factors influencing interprofessional collaboration between community pharmacists and general practitioners—A systematic review. *Heal. Soc. Care Community*. 2019; **27**: e189–212.
- 94 Folstein MF, Folstein SE. 'Mini-mental state'. A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res* 1975; **12**: 189–98.
- 95 Nasreddine ZS, Phillips NA, Bédirian V, *et al.* The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: a brief screening tool for mild cognitive impairment. *J Geriatr Psychiatry Neurol* 2005; **53**: 695–9.
- 96 De Roeck EE, De Deyn PP, Dierckx E, Engelborghs S. Brief cognitive screening instruments for early detection of Alzheimer's disease: A systematic review. *Alzheimer's Res Ther* 2019; **11**: 21.
- 97 Mitchell AJ. A meta-analysis of the accuracy of the mini-mental state examination in the detection of dementia and mild cognitive impairment. *J Psychiatr Res* 2009; **43**: 411–31.
- 98 Carnero-Pardo C. Should the mini-mental state examination be retired? *Neurologia* 2014;

- 29: 473–81.
- 99 Nieuwenhuis-Mark RE. The death knoll for the MMSE: Has it outlived its purpose? *J Geriatr Psychiatry Neurol* 2010; **23**: 151–7.
- 100 Tsoi KKF, Chan JYC, Hirai HW, Wong SYS, Kwok TCY. Cognitive tests to detect dementia a systematic review and meta-analysis. *JAMA Intern Med* 2015; **175**: 1450–8.
- 101 Janssen J, Koekkoek PS, Moll Van Charante EP, Jaap Kappelle L, Biessels GJ, Rutten GEHM. How to choose the most appropriate cognitive test to evaluate cognitive complaints in primary care. *BMC Fam Pract* 2017; **18**: 101.
- 102 Böhm P, Peña-Casanova J, Gramunt N, Manero RM, Terrón C, Quiñones Úbeda S. Spanish version of the Memory Impairment Screen (MIS): normative data and discriminant validity. *Neurologia* 2005; **20**: 402–11.
- 103 Martínez de la Iglesia J, Dueñas R, Onís MC, Aguado C, Albert C, Luque R. Spanish language adaptation and validation of the Pfeiffer’s questionnaire (SPMSQ) to detect cognitive deterioration in people over 65 years of age. *Med Clin (Barc)* 2001; **117**: 129–34.
- 104 Canning SJ, Leach L, Stuss D, Ngo L, Black SE. Diagnostic utility of abbreviated fluency measures in Alzheimer disease and vascular dementia. *Neurology* 2004; **62**: 556–62.
- 105 Carnero-Pardo C, Lendínez-González A. The utility of the semantic verbal fluency test in diagnosis of dementia. *Rev Neurol* 1999; **29**: 709–14.
- 106 Brown L, Hansnata E, La HA. Economic Cost of Dementia in Australia 2016-2056. 2017; : 18–29.
- 107 Cipriani G, Borin G. Understanding dementia in the sociocultural context: A review. *Int J Soc Psychiatry* 2015; **61**: 198–204.
- 108 Winblad B, Amouyel P, Andrieu S, et al. Defeating Alzheimer’s disease and other dementias: A priority for European science and society. *Lancet Neurol* 2016; **15**: 455–532.
- 109 Ervin K, Pallant J, R. Terry D, Bourke L, Pierce D, Glenister K. A Descriptive Study of Health, Lifestyle and Sociodemographic Characteristics and their Relationship to Known Dementia Risk Factors in Rural Victorian Communities. *AIMS Med Sci* 2015; **2**: 246–60.
- 110 Jones IR. Social class, dementia and the fourth age. *Sociol Heal Illn* 2017; **39**: 303–17.
- 111 Gaugler JE, Kane RL, Kane RA. Family care for older adults with disabilities: toward more targeted and interpretable research. *Int J Aging Hum Dev* 2002; **54**: 205–31.
- 112 Friedman EM, Shih RA, Langa KM, Hurd MD. US Prevalence And Predictors Of Informal Caregiving For Dementia. *Health Aff* 2015; **34**: 1637–41.
- 113 Spillman BC, Wolff J, Freedman VA, Kasper JD. Informal Caregiving For Older Americans: An Analysis of the 2011 National Study Of Caregiving. 2014.

- https://aspe.hhs.gov/sites/default/files/migrated_legacy_files//44496/NHATS-IC.pdf
(accessed Jan 21, 2022).
- 114 Jutkowitz E, Kane RL, Gaugler JE, MacLehose RF, Dowd B, Kuntz KM. Societal and Family Lifetime Cost of Dementia: Implications for Policy. *J Am Geriatr Soc* 2017; **65**: 2169–75.
- 115 Greenwood N, Smith R. Motivations for being informal carers of people living with dementia: a systematic review of qualitative literature. *BMC Geriatr* 2019; **19**: 169.
- 116 Rabarison KM, Bouldin ED, Bish CL, McGuire LC, Taylor CA, Greenlund KJ. The Economic Value of Informal Caregiving for Persons With Dementia: Results from 38 states, the District of Columbia, and Puerto Rico, 2015 and 2016 BRFSS. *Am J Public Health* 2018; **108**: 1370–7.
- 117 National Alliance for Caregiving in Partnership with Alzheimer’s Association. Dementia caregiving in the U.S. 2017. http://www.caregiving.org/data/Caregiving_in_the_US_2009_full_report.pdf (accessed Feb 21, 2020).
- 118 Vaingankar JA, Chong SA, Abidin E, *et al.* Psychiatric morbidity and its correlates among informal caregivers of older adults. *Compr Psychiatry* 2016; **68**: 178–85.
- 119 Feast A, Moniz-Cook E, Stoner C, Charlesworth G, Orrell M. A systematic review of the relationship between behavioral and psychological symptoms (BPSD) and caregiver well-being. *Int Psychogeriatrics* 2016; **28**: 1761–74.
- 120 Jones RW, Lebec J, Kahle-Wroblewski K, *et al.* Disease Progression in Mild Dementia due to Alzheimer Disease in an 18-Month Observational Study (GERAS): The Impact on Costs and Caregiver Outcomes. *Dement Geriatr Cogn Dis Extra* 2017; **7**: 87–100.
- 121 Kasper JD, Freedman VA, Spillman BC. Disability and Care Needs of Older Americans by Dementia Status: An Analysis of the 2011 National Health and Aging Trends Study. U.S. Department of Health and Human Services. 2014. https://aspe.hhs.gov/sites/default/files/migrated_legacy_files//44491/NHATS-DS.pdf
(accessed Jan 21, 2022).
- 122 Sallim A Bin, Sayampanathan AA, Cuttilan A, Ho R. Prevalence of Mental Health Disorders Among Caregivers of Patients With Alzheimer Disease. *J Am Med Dir Assoc* 2015; **16**: 1034–41.
- 123 Collins RN, Kishita N. Prevalence of depression and burden among informal care-givers of people with dementia: A meta-analysis. *Ageing Soc* 2020; **40**: 2355–92.
- 124 Schulz R, O’Brien AT, Bookwala J, Fleissner K. Psychiatric and physical morbidity effects

- of dementia caregiving: Prevalence, correlates, and causes. *Gerontologist* 1995; **35**: 771–91.
- 125 Mausbach BT, Chattillion EA, Roepke SK, Patterson TL, Grant I. A comparison of psychosocial outcomes in elderly Alzheimer caregivers and noncaregivers. *Am J Geriatr Psychiatry* 2013; **21**: 5–13.
- 126 Kessler RC, Chiu WT, Demler O, Merikangas KR, Walters EE. Prevalence, Severity, and Comorbidity of 12-Month. *Arch Gen Psychiatry* 2005; **62**: 617–27.
- 127 Baumgarten M, Battista RN, Infante-Rivard C, Hanley JA, Becker R, Gauthier S. The psychological and physical health of family members caring for an elderly person with dementia. *J Clin Epidemiol* 1992; **45**: 61–70.
- 128 Harris ML, Titler MG, Hoffman GJ. Associations Between Alzheimer’s Disease and Related Dementias and Depressive Symptoms of Partner Caregivers. *J Appl Gerontol* 2021; **40**: 772–80.
- 129 Gao C, Chapagain NY, Scullin MK. Sleep Duration and Sleep Quality in Caregivers of Patients with Dementia: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Netw Open* 2019; **2**: e199891.
- 130 National Poll on Healthy Aging. Dementia Caregivers: Juggling, Delaying and Looking Forward. Dement. Caregiving U.S. 2017. https://www.healthyagingpoll.org/sites/default/files/2017-10/NPHA_Caregivers-Report-PROOF_101817_v2.pdf (accessed Jan 23, 2022).
- 131 Mausbach BT, Romero-Moreno R, Bos T, *et al.* Engagement in Pleasant Leisure Activities and Blood Pressure: A 5-Year Longitudinal Study in Alzheimer Caregivers. 2017 DOI:10.1097/PSY.0000000000000497.
- 132 Allen AP, Curran EA, Duggan Á, *et al.* A systematic review of the psychobiological burden of informal caregiving for patients with dementia: Focus on cognitive and biological markers of chronic stress. Elsevier Ltd, 2017 DOI:10.1016/j.neubiorev.2016.12.006.
- 133 Von Känel R, Dimsdale JE, Mills PJ, *et al.* Effect of Alzheimer caregiving stress and age on frailty markers interleukin-6, C-reactive protein, and D-dimer. *Journals Gerontol - Ser A Biol Sci Med Sci* 2006; **61**: 963–9.
- 134 Kiecolt-Glaser JK, Dura JR, Speicher CE, Trask OJ, Glaser R. Spousal caregivers of dementia victims: longitudinal changes in immunity and health. *Psychosom Med* 1991; **53**: 345–62.
- 135 Kiecolt-Glaser JK, Marucha PT, Mercado AM, Malarkey WB, Glaser R. Slowing of wound healing by psychological stress. *Lancet* 1995; **346**: 1194–6.
- 136 Vitaliano PP, Scanlan JM, Zhang J, Savage M V., Hirsch IB, Siegler IC. A path model of

- chronic stress, the metabolic syndrome, and coronary heart disease. *Psychosom Med* 2002; **64**: 418–35.
- 137 Dassel KB, Carr DC, Vitaliano P. Does Caring for a Spouse With Dementia Accelerate Cognitive Decline? Findings From the Health and Retirement Study. *Gerontologist* 2017; **57**: 319–28.
- 138 Hurd MD, Martorell P, Delavande A, Mullen KJ, Langa KM. Monetary Costs of Dementia in the United States. *N Engl J Med* 2013; **368**: 1326–34.
- 139 Wimo A, Guerchet M, Ali GC, *et al.* The worldwide costs of dementia 2015 and comparisons with 2010. *Alzheimer's Dement* 2017; **13**: 1–7.
- 140 Luengo-Fernandez R, Leal J, Gray AM. Cost of dementia in the pre-enlargement countries of the european union. *J Alzheimer's Dis* 2011; **27**: 187–96.
- 141 Parés-Badell O, Barbaglia G, Jerinic P, Gustavsson A, Salvador-Carulla L, Alonso J. Cost of disorders of the brain in Spain. *PLoS One* 2014; **9**: e105471.
- 142 The Economist Intelligence Unit. Assessing the socioeconomic impact of Alzheimer's disease in Western Europe and Canada. 2017 <https://eiperspectives.economist.com/sites/default/files/AssessingthesocioeconomicimpactofAlzheimer'sinwesternEuropeandCanada.pdf>.
- 143 INE. Defunciones según la causa de muerte más frecuente - Año 2020. 2020. https://www.ine.es/dyngs/INEbase/es/operacion.htm?c=Estadistica_C&cid=1254736176780&menu=ultiDatos&idp=1254735573175 (accessed Feb 8, 2022).
- 144 Brookmeyer R, Gray S, Kawas C. Projections of Alzheimer's disease in the United States and the public health impact of delaying disease onset. *Am J Public Health* 1998; **88**: 1337–42.
- 145 Stern Y, Barnes CA, Grady C, Jones RN, Raz N. Brain reserve, cognitive reserve, compensation, and maintenance: operationalization, validity, and mechanisms of cognitive resilience. *Neurobiol Aging* 2019; **83**: 124–9.
- 146 Stern Y, Arenaza-Urquijo EM, Bartrés-Faz D, *et al.* Whitepaper: Defining and investigating cognitive reserve, brain reserve, and brain maintenance. *Alzheimer's Dement* 2020; **16**: 1305–11.
- 147 Stern Y. Cognitive reserve in ageing and Alzheimer's disease. *Lancet Neurol* 2012; **11**: 1006–12.
- 148 Scarmeas N, Stern Y. Cognitive reserve: Implications for diagnosis and prevention of Alzheimer's disease. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2004; **4**: 374–80.
- 149 Stern Y, Gurland B, Tatemichi TK, Tang MX, Wilder D, Mayeux R. Influence of Education

- and Occupation on the Incidence of Alzheimer's Disease. *JAMA J Am Med Assoc* 1994; **271**: 1004–10.
- 150 Snowdon DA, Greiner LH, Mortimer JA, Riley KP, Greiner PA, Markesbery WR. Brain infarction and the clinical expression of Alzheimer disease. *JAMA J Am Med Assoc* 1997; **277**: 813–7.
- 151 Snowdon DA. Healthy aging and dementia: Findings from the nun study. *Ann Intern Med* 2003; **139**: 450–4.
- 152 Mortimer JA, Snowdon DA, Markesbery WR. Head circumference, education and risk of dementia: findings from the Nun Study. *J Clin Exp Neuropsychol* 2003; **25**: 671–9.
- 153 Cheng ST. Cognitive Reserve and the Prevention of Dementia: the Role of Physical and Cognitive Activities. *Curr Psychiatry Rep* 2016; **18**: 85.
- 154 Neitzel J, Franzmeier N, Rubinski A, Ewers M. Left frontal connectivity attenuates the adverse effect of entorhinal tau pathology on memory. *Neurology* 2019; **93**: e347–57.
- 155 Schoentgen B, Gagliardi G, Défontaines B. Environmental and Cognitive Enrichment in Childhood as Protective Factors in the Adult and Aging Brain. *Front Psychol* 2020; **11**: 1814.
- 156 Larsson SC, Traylor M, Malik R, Dichgans M, Burgess S, Markus HS. Modifiable pathways in Alzheimer's disease: Mendelian randomisation analysis. *BMJ* 2017; **359**: j5375.
- 157 Norton S, Matthews FE, Barnes DE, Yaffe K, Brayne C. Potential for primary prevention of Alzheimer's disease: An analysis of population-based data. *Lancet Neurol* 2014; **13**: 788–94.
- 158 Kremen WS, Beck A, Elman JA, *et al.* Influence of young adult cognitive ability and additional education on later-life cognition. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2019; **116**: 2021–6.
- 159 Loughrey DG, Kelly ME, Kelley GA, Brennan S, Lawlor BA. Association of age-related hearing loss with cognitive function, cognitive impairment, and dementia a systematic review and meta-analysis. *JAMA Otolaryngol - Head Neck Surg* 2018; **144**: 115–26.
- 160 Golub JS, Brickman AM, Ciarleglio AJ, Schupf N, Luchsinger JA. Association of subclinical hearing loss with cognitive performance. *JAMA Otolaryngol - Head Neck Surg* 2020; **146**: 57–67.
- 161 Armstrong NM, An Y, Doshi J, *et al.* Association of Midlife Hearing Impairment with Late-Life Temporal Lobe Volume Loss. *JAMA Otolaryngol - Head Neck Surg* 2019; **145**: 794–802.
- 162 Amieva H, Ouvrard C, Meillon C, Rullier L, Dartigues JF. Death, Depression, Disability, and Dementia Associated with Self-reported Hearing Problems: A 25-Year Study. *Journals Gerontol - Ser A Biol Sci Med Sci* 2018; **73**: 1383–9.
- 163 Maharani A, Dawes P, Nazroo J, Tampubolon G, Pendleton N, SENSE-Cog WP1 group.

- Longitudinal Relationship Between Hearing Aid Use and Cognitive Function in Older Americans. *J Am Geriatr Soc* 2018; **66**: 1130–6.
- 164 Zanier ER, Bertani I, Sammali E, *et al.* Induction of a transmissible tau pathology by traumatic brain injury. *Brain* 2018; **141**: 2685–99.
- 165 Cao J, Gaamouch F El, Meabon JS, *et al.* ApoE4-associated phospholipid dysregulation contributes to development of Tau hyper-phosphorylation after traumatic brain injury. *Sci Rep* 2017; **7**: 11372.
- 166 Bruns J, Hauser WA. The epidemiology of traumatic brain injury: a review. *Epilepsia* 2003; **44**: 2–10.
- 167 Fann JR, Ribe AR, Pedersen HS, *et al.* Long-term risk of dementia among people with traumatic brain injury in Denmark: a population-based observational cohort study. *The Lancet Psychiatry* 2018; **5**: 424–31.
- 168 Smith DH, Johnson VE, Trojanowski JQ, Stewart W. Chronic traumatic encephalopathy – confusion and controversies. *Nat Rev Neurol* 2019; **15**: 179–83.
- 169 Mackay DF, Russell ER, Stewart K, MacLean JA, Pell JP, Stewart W. Neurodegenerative Disease Mortality among Former Professional Soccer Players. *N Engl J Med* 2019; **381**: 1801–8.
- 170 McGrath ER, Beiser AS, DeCarli C, *et al.* Author response: Blood pressure from mid- to late life and risk of incident dementia. *Neurology* 2017; **89**: 2447–54.
- 171 Abell JG, Kivimäki M, Dugravot A, *et al.* Association between systolic blood pressure and dementia in the Whitehall II cohort study: role of age, duration, and threshold used to define hypertension. *Eur Heart J* 2018; **39**: 3119–25.
- 172 Lane CA, Barnes J, Nicholas JM, *et al.* Associations between blood pressure across adulthood and late-life brain structure and pathology in the neuroscience substudy of the 1946 British birth cohort (Insight 46): an epidemiological study. *Lancet Neurol* 2019; **18**: 942–52.
- 173 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* 2017; **61**: 143–87.
- 174 Zotcheva E, Bergh S, Selbæk G, *et al.* Midlife physical activity, psychological distress, and dementia risk: The HUNT study. *J Alzheimer’s Dis* 2018; **66**: 825–33.
- 175 Hörder H, Johansson L, Guo X, *et al.* Midlife cardiovascular fitness and dementia. *Neurology* 2018; **90**: e1298–305.
- 176 Frederiksen KS, Verdelho A, Madureira S, *et al.* Physical activity in the elderly is

- associated with improved executive function and processing speed: The LADIS Study. *Int J Geriatr Psychiatry* 2015; **30**: 744–50.
- 177 Cotman CW, Engesser-Cesar C. Exercise enhances and protects brain function. *Exerc Sport Sci Rev* 2002; **30**: 75–9.
- 178 Xue M, Xu W, Ou YN, *et al.* Diabetes mellitus and risks of cognitive impairment and dementia: A systematic review and meta-analysis of 144 prospective studies. *Ageing Res Rev* 2019; **55**: 100944.
- 179 LeRoith D, Biessels GJ, Braithwaite SS, *et al.* Treatment of Diabetes in Older Adults: An Endocrine Society* Clinical Practice Guideline. 2019 DOI:10.1210/jc.2019-00198.
- 180 Beeri MS, Bendlin BB. The link between type 2 diabetes and dementia: from biomarkers to treatment. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2020; **8**: 736–8.
- 181 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**: 300–7.
- 182 Campbell JM, Stephenson MD, De Courten B, Chapman I, Bellman SM, Aromataris E. Metformin Use Associated with Reduced Risk of Dementia in Patients with Diabetes: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Alzheimer's Dis* 2018; **65**: 1225–36.
- 183 McMillan JM, Mele BS, Hogan DB, Leung AA. Impact of pharmacological treatment of diabetes mellitus on dementia risk: systematic review and meta-analysis. *BMJ Open Diabetes Res Care* 2018; **6**: e000563.
- 184 Areosa Sastre A, Vernooij RWM, González-Colaço Harmand M, Martínez G. Effect of the treatment of Type 2 diabetes mellitus on the development of cognitive impairment and dementia. *Cochrane Database Syst Rev* 2017; **6**: CD003804.
- 185 Barbiellini Amidei C, Fayosse A, Dumurgier J, *et al.* Association between Age at Diabetes Onset and Subsequent Risk of Dementia. *JAMA - J Am Med Assoc* 2021; **325**: 1640–9.
- 186 Rehm J, Hasan OSM, Black SE, Shield KD, Schwarzing M. Alcohol use and dementia: a systematic scoping review. *Alzheimer's Res Ther* 2019; **11**: 1–11.
- 187 Schwarzing M, Pollock BG, Hasan OSM, Dufouil C, Rehm J, QalyDays Study Group. Contribution of alcohol use disorders to the burden of dementia in France 2008–13: a nationwide retrospective cohort study. *Lancet Public Heal* 2018; **3**: e124–32.
- 188 Ilomaki J, Jokanovic N, Tan ECK, Lonnroos E. Multi-time-point data preparation robustly reveals mci and dementia risk factors. *Curr Clin Pharmacol* 2015; **10**: 204–12.
- 189 Koch M, Fitzpatrick AL, Rapp SR, *et al.* Alcohol Consumption and Risk of Dementia and Cognitive Decline among Older Adults with or Without Mild Cognitive Impairment.

- JAMA Netw Open* 2019; **2**: e1910319.
- 190 Piumatti G, Moore SC, Berridge DM, Sarkar C, Gallacher J. The relationship between alcohol use and long-term cognitive decline in middle and late life: A longitudinal analysis using UK Biobank. *J Public Health (Bangkok)* 2018; **40**: 304–11.
- 191 Sabia S, Fayosse A, Dumurgier J, *et al.* Alcohol consumption and risk of dementia: 23 year follow-up of Whitehall II cohort study. *BMJ* 2018; **362**: k2927.
- 192 Topiwala A, Allan CL, Valkanova V, *et al.* Moderate alcohol consumption as risk factor for adverse brain outcomes and cognitive decline: longitudinal cohort study. *BMJ* 2017; **357**: j2353.
- 193 Mukadam N, Sommerlad A, Huntley J, Livingston G. Population attributable fractions for risk factors for dementia in low-income and middle-income countries: an analysis using cross-sectional survey data. *Lancet Glob Heal* 2019; **7**: e596–603.
- 194 Albanese E, Launer LJ, Egger M, *et al.* Body mass index in midlife and dementia: Systematic review and meta-regression analysis of 589,649 men and women followed in longitudinal studies. *Alzheimer's Dement Diagnosis, Assess Dis Monit* 2017; **8**: 165–78.
- 195 Kivimäki M, Luukkonen R, Batty GD, *et al.* Body mass index and risk of dementia: Analysis of individual-level data from 1.3 million individuals. *Alzheimer's Dement* 2018; **14**: 601–9.
- 196 Chang CH, Zhao Y, Lee C. Smoking, death, and Alzheimer disease: a case of competing risks. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 2012; **26**: 300–6.
- 197 Choi D, Choi S, Park SM. Effect of smoking cessation on the risk of dementia: a longitudinal study. *Ann Clin Transl Neurol* 2018; **5**: 1192–9.
- 198 Pan X, Luo Y, Roberts AR. Secondhand Smoke and Women's Cognitive Function in China. *Am J Epidemiol* 2018; **187**: 911–8.
- 199 Markesbery WR, Carney JM. Oxidative Alterations in Alzheimer's Disease. *Brain Pathol* 2006; **9**: 133–46.
- 200 Beydoun MA, Beydoun HA, Gamaldo AA, Teel A, Zonderman AB, Wang Y. Epidemiologic studies of modifiable factors associated with cognition and dementia: systematic review and meta-analysis. *BMC Public Health* 2014; **14**: 643.
- 201 Linnemann C, Lang UE. Pathways Connecting Late-Life Depression and Dementia. *Front Pharmacol* 2020; **11**: 279.
- 202 Herbert J, Lucassen PJ. Depression as a risk factor for Alzheimer's disease: Genes, steroids, cytokines and neurogenesis – What do we need to know? *Front Neuroendocr* 2016; **41**: 153–71.

- 203 Barnes DE, Yaffe K, Byers AL, McCormick M, Schaefer C, Whitmer RA. Midlife vs late-life depressive symptoms and risk of dementia: differential effects for Alzheimer disease and vascular dementia. *Arch Gen Psychiatry* 2012; **69**: 493–8.
- 204 Prince M, Albanese E, Guerchet M, Prina M. World Alzheimer Report 2014. Dementia and risk reduction. An analysis of protective and modifiable factors. *Alzheimer's Dis Int* 2014. www.daviddesigns.co.uk.
- 205 Almeida OP, Hankey GJ, Yeap BB, Golledge J, Flicker L. Depression as a modifiable factor to decrease the risk of dementia. *Transl Psychiatry* 2017; **7**: e1117.
- 206 Bartels C, Wagner M, Wolfsgruber S, Ehrenreich H, Schneider A. Impact of SSRI Therapy on Risk of Conversion From Mild Cognitive Impairment to Alzheimer's Dementia in Individuals With Previous Depression. *Am J Psychiatry* 2018; **175**: 232–41.
- 207 Sommerlad A, Ruegger J, Singh-Manoux A, Lewis G, Livingston G. Marriage and risk of dementia: Systematic review and meta-analysis of observational studies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2018; **89**: 231–8.
- 208 Evans IEM, Martyr A, Collins R, Brayne C, Clare L. Social Isolation and Cognitive Function in Later Life: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Alzheimer's Dis* 2019; **70**: S119–44.
- 209 Sommerlad A, Sabia S, Singh-Manoux A, Lewis G, Livingston G. Association of social contact with dementia and cognition: 28-year follow-up of the Whitehall II cohort study. *PLoS Med* 2019; **16**: e1002862.
- 210 Penninkilampi R, Casey AN, Singh MF, Brodaty H. The Association between Social Engagement, Loneliness, and Risk of Dementia: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Alzheimer's Dis* 2018; **66**: 1619–33.
- 211 Cohen AJ, Brauer M, Burnett R, *et al*. Estimates and 25-year trends of the global burden of disease attributable to ambient air pollution: an analysis of data from the Global Burden of Diseases Study 2015. *Lancet* 2017; **389**: 1907–18.
- 212 Tsai TL, Lin YT, Hwang BF, *et al*. Fine particulate matter is a potential determinant of Alzheimer's disease: A systemic review and meta-analysis. *Environ Res* 2019; **177**: 108638.
- 213 Fu P, Guo X, Cheung FMH, Yung KKL. The association between PM 2.5 exposure and neurological disorders: A systematic review and meta-analysis. *Sci Total Environ* 2019; **655**: 1240–8.
- 214 Oudin A, Segersson D, Adolfsson R, Forsberg B. Association between air pollution from residential wood burning and dementia incidence in a longitudinal study in Northern Sweden. *PLoS One* 2018; **13**: e0198283.

- 215 Oudin A, Forsberg B, Adolfsson AN, *et al.* Traffic-related air pollution and dementia incidence in Northern Sweden: A longitudinal study. *Environ Health Perspect* 2016; **124**: 306–12.
- 216 Power MC, Adar SD, Yanosky JD, Weuve J. Exposure to air pollution as a potential contributor to cognitive function, cognitive decline, brain imaging, and dementia: A systematic review of epidemiologic research. *Neurotoxicology* 2016; **56**: 235–53.
- 217 Karch CM, Goate AM. Alzheimer's disease risk genes and mechanisms of disease pathogenesis. *Biol Psychiatry* 2015; **77**: 43–51.
- 218 Corder EH, Saunders AM, Strittmatter WJ, *et al.* Gene dose of apolipoprotein E type 4 allele and the risk of Alzheimer's disease in late onset families. *Science (80-)* 1993; **261**: 921–3.
- 219 Strittmatter WJ, Weisgraber KH, Huang DY, *et al.* Binding of human apolipoprotein E to synthetic amyloid β peptide: Isoform-specific effects and implications for late-onset Alzheimer disease. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1993; **90**: 8098–102.
- 220 Sims R, Hill M, Williams J. The multiplex model of the genetics of Alzheimer's disease. *Nat Neurosci* 2020; **23**: 311–22.
- 221 Van Cauwenberghe C, Van Broeckhoven C, Sleegers K. The genetic landscape of Alzheimer disease: clinical implications and perspectives. *Genet Med* 2016; **18**: 421–30.
- 222 Potter RR, Long AP, Lichtenstein ML. Population prevalence of autosomal dominant Alzheimer's disease: A systematic review. *Alzheimer's Dement* 2020; **16**: 2–4.
- 223 Ayodele T, Rogaeva E, Kurup JT, Beecham G, Reitz C. Early-Onset Alzheimer's Disease: What Is Missing in Research? *Curr Neurol Neurosci Rep* 2021; **21**: 4.
- 224 Hoogmartens J, Cacace R, Van Broeckhoven C. Insight into the genetic etiology of alzheimer's disease: A comprehensive review of the role of rare variants. *Alzheimer's Dement Diagnosis, Assess Dis Monit* 2021; **13**: e12155.
- 225 Iwagami M, Qizilbash N, Gregson J, *et al.* Blood cholesterol and risk of dementia in more than 1.8 million people over two decades: a retrospective cohort study. *Lancet Heal Longev* 2021; **2**: e498–506.
- 226 Shima K, Kuhlenbäumer G, Rupp J. Chlamydia pneumoniae infection and Alzheimer's disease: A connection to remember? *Med Microbiol Immunol* 2010; **199**: 283–9.
- 227 Costa MJF, de Araújo IDT, da Rocha Alves L, *et al.* Relationship of Porphyromonas gingivalis and Alzheimer's disease: a systematic review of pre-clinical studies. *Clin Oral Investig* 2021; **25**: 797–806.
- 228 World Health Organization. Life expectancy at birth (years) 2021. 2021.

- [https://www.who.int/data/gho/data/indicators/indicator-details/GHO/life-expectancy-at-birth-\(years\)](https://www.who.int/data/gho/data/indicators/indicator-details/GHO/life-expectancy-at-birth-(years)) (accessed Jan 16, 2022).
- 229 Gutiérrez-Valencia M, Aldaz Herce P, Lacalle-Fabo E, Contreras Escámez B, Cedeno-Veloz B, Martínez-Velilla N. Prevalence of polypharmacy and associated factors in older adults in Spain: Data from the National Health Survey 2017. *Med Clin (Barc)* 2019; **153**: 141–50.
- 230 Ahmed B, Nanji K, Mujeeb R, Patel MJ. Effects of polypharmacy on adverse drug reactions among geriatric outpatients at a tertiary care Hospital in Karachi: A prospective cohort study. *PLoS One* 2014; **9**: e112133.
- 231 González-Bueno J, Sevilla-Sánchez D, Puigoriol-Juventeny E, Molist-Brunet N, Codina-Jané C, Espauella-Panicot J. Factors associated with medication non-adherence among patients with multimorbidity and polypharmacy admitted to an intermediate care center. *Int J Environ Res Public Health* 2021; **18**: 9606.
- 232 Veronese N, Stubbs B, Noale M, *et al.* Polypharmacy Is Associated With Higher Frailty Risk in Older People: An 8-Year Longitudinal Cohort Study. *J Am Med Dir Assoc* 2017; **18**: 624–8.
- 233 Park HY, Kim S, Sohn HS, Kwon JW. The Association between Polypharmacy and Hip Fracture in Osteoporotic Women: A Nested Case–Control Study in South Korea. *Clin Drug Investig* 2019; **39**: 63–71.
- 234 Zaninotto P, Huang YT, Di Gessa G, Abell J, Lassale C, Steptoe A. Polypharmacy is a risk factor for hospital admission due to a fall: evidence from the English Longitudinal Study of Ageing. *BMC Public Health* 2020; **20**: 1804.
- 235 Ding J, Davis-Plourde KL, Sedaghat S, *et al.* Antihypertensive medications and risk for incident dementia and Alzheimer’s disease: a meta-analysis of individual participant data from prospective cohort studies. *Lancet Neurol* 2019; **4422**: 1–10.
- 236 den Brok MGHE, van Dalen JW, Abdulrahman H, *et al.* Antihypertensive Medication Classes and the Risk of Dementia: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. *J Am Med Dir Assoc* 2021; **22**: 1386-1395.e15.
- 237 McGuinness B, Craig D, Bullock R, Passmore P. Statins for the prevention of dementia. *Cochrane Database Syst Rev* 2016; : CD003160.
- 238 Chu CS, Tseng PT, Stubbs B, *et al.* Use of statins and the risk of dementia and mild cognitive impairment: A systematic review and meta-analysis. *Sci Rep* 2018; **8**: 5804.
- 239 Shumaker SA, Legault C, Rapp SR, *et al.* Estrogen Plus Progestin and the Incidence of Dementia and Mild Cognitive Impairment in Postmenopausal Women - The Women’s

- Health Initiative Memory Study: A Randomized Controlled Trial. *J Am Med Assoc* 2003; **289**: 2651–62.
- 240 Scheltens P, De Strooper B, Kivipelto M, *et al.* Alzheimer's disease. *Lancet* 2021; **397**: 1577–90.
- 241 Mason A, Holmes C, Edwards CJ. Inflammation and dementia: Using rheumatoid arthritis as a model to develop treatments? *Autoimmun Rev* 2018; **17**: 919–25.
- 242 Benito-León J, Contador I, Vega S, Villarejo-Galende A, Bermejo-Pareja F. Non-steroidal anti-inflammatory drugs use in older adults decreases risk of Alzheimer's disease mortality. *PLoS One* 2019; **14**: e0222505.
- 243 Newby D, Prieto-Alhambra D, Duarte-Salles T, *et al.* Methotrexate and relative risk of dementia amongst patients with rheumatoid arthritis: a multi-national multi-database case-control study. *Alzheimer's Res Ther* 2020; **12**: 38.
- 244 ADAPT Research Group, Meinert CL, McCaffrey LD, Breitner JC. Alzheimer's Disease Anti-Inflammatory Prevention Trial: Design, methods, and baseline results. *Alzheimer's Dement* 2009; **5**: 93–104.
- 245 McGeer PL, Guo JP, Lee M, Kennedy K, McGeer EG. Alzheimer's Disease Can Be Spared by Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs. *J Alzheimers Dis* 2018; **62**: 1219–22.
- 246 Nishtala PS, Salahudeen MS, Hilmer SN. Anticholinergics: theoretical and clinical overview. *Expert Opin Drug Saf* 2016; **15**: 753–68.
- 247 Tune LE. Anticholinergic effects of medication in elderly patients. *J Clin Psychiatry* 2001; **62**: 11–4.
- 248 Chancellor MB, Staskin DR, Kay GG, Sandage BW, Oefelein MG, Tsao JW. Blood-brain barrier permeation and efflux exclusion of anticholinergics used in the treatment of overactive bladder. *Drugs and Aging* 2012; **29**: 259–73.
- 249 Gorup E, Rifel J, Petek Šter M. Anticholinergic burden and most common anticholinergic-acting medicines in older general practice patients. *Zdr Varst* 2018; **57**: 140–7.
- 250 Best O, Gnjjidic D, Hilmer SN, Naganathan V, McLachlan AJ. Investigating polypharmacy and drug burden index in hospitalised older people. *Intern Med J* 2013; **43**: 912–8.
- 251 Sathienluckana T, Unaharassamee W, Suthisisang C, Suanchang O, Suansanae T. Anticholinergic discontinuation and cognitive functions in patients with schizophrenia: a pharmacist-physician collaboration in the outpatient department. *Integr Pharm Res Pract* 2018; **7**: 161–71.
- 252 Bishara D, Harwood D, Sauer J, Taylor DM. Anticholinergic effect on cognition (AEC) of drugs commonly used in older people. *Int J Geriatr Psychiatry* 2017; **32**: 650–6.

- 253 Pasina L, Lucca U, Tettamanti M. Relation between anticholinergic burden and cognitive impairment: Results from the Monzino 80-plus population-based study. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2020; **29**: 1696–702.
- 254 Chatterjee S, Bali V, Carnahan RM, Chen H, Johnson ML, Aparasu RR. Anticholinergic burden and risk of cognitive impairment in elderly nursing home residents with depression. *Res Soc Adm Pharm* 2020; **16**: 329–35.
- 255 Sargent L, Nalls M, Amella EJ, *et al.* Anticholinergic Drug Induced Cognitive and Physical Impairment: Results from the InCHIANTI Study. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2020; **75**: 995–1002.
- 256 Weigand AJ, Bondi MW, Thomas KR, *et al.* Association of anticholinergic medications and AD biomarkers with incidence of MCI among cognitively normal older adults. *Neurology* 2020; **95**: e2295–304.
- 257 Richardson K, Fox C, Maidment I, *et al.* Anticholinergic drugs and risk of dementia: Case-control study. *BMJ* 2018; **361**: k1315.
- 258 Grossi CM, Richardson K, Fox C, *et al.* Anticholinergic and benzodiazepine medication use and risk of incident dementia: a UK cohort study. *BMC Geriatr* 2019; **19**: 276.
- 259 Gray SL, Anderson ML, Dublin S, *et al.* Cumulative use of strong anticholinergics and incident dementia: A prospective cohort study. *JAMA Intern Med* 2015; **175**: 401–7.
- 260 Coupland CAC, Hill T, Denning T, Morriss R, Moore M, Hippisley-Cox J. Anticholinergic Drug Exposure and the Risk of Dementia: A Nested Case-Control Study. *JAMA Intern Med* 2019; **179**: 1084–93.
- 261 Graves-Morris K, Stewart C, Soiza RL, *et al.* The prognostic value of anticholinergic burden measures in relation to mortality in older individuals: A systematic review and meta-analysis. *Front Pharmacol* 2020; **11**: 570.
- 262 McMichael AJ, Zafeiridi E, Ryan M, Cunningham EL, Passmore AP, McGuinness B. Anticholinergic drug use and risk of mortality for people with dementia in Northern Ireland. *Aging Ment Heal* 2021; **25**: 1475–82.
- 263 Kalisch Ellett LM, Pratt NL, Ramsay EN, Barratt JD, Roughead EE. Multiple anticholinergic medication use and risk of hospital admission for confusion or dementia. *J Am Geriatr Soc* 2014; **62**: 1916–22.
- 264 Lisibach A, Benelli V, Ceppi MG, Waldner-Knogler K, Csajka C, Lutters M. Quality of anticholinergic burden scales and their impact on clinical outcomes: a systematic review. *Eur J Clin Pharmacol* 2021; **77**: 147–62.
- 265 Yu JT, Xu W, Tan CC, *et al.* Evidence-based prevention of Alzheimer’s disease: Systematic

- review and meta-analysis of 243 observational prospective studies and 153 randomised controlled trials. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2020; **91**: 1201–9.
- 266 Van Vliet D, De Vugt ME, Bakker C, *et al.* Time to diagnosis in young-onset dementia as compared with late-onset dementia. *Psychol Med* 2013; **43**: 423–32.
- 267 Draper B, Cations M, White F, *et al.* Time to diagnosis in young-onset dementia and its determinants: the INSPIRED study. *Int J Geriatr Psychiatry* 2016; **31**: 1217–24.
- 268 World Health Organization. Global action plan on the public health response to dementia 2017 - 2025. Geneva World Heal. Organ. 2017. <https://www.who.int/publications/i/item/global-action-plan-on-the-public-health-response-to-dementia-2017---2025> (accessed April 20, 2021).
- 269 Amariglio RE, Mormino EC, Pietras AC, *et al.* Subjective cognitive concerns, amyloid- β , and neurodegeneration in clinically normal elderly. *Neurology* 2015; **85**: 56–62.
- 270 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. *Neurologia* 2021; **36**: 39–49.
- 271 Milosavljevic A, Aspden T, Harrison J. Community pharmacist-led interventions and their impact on patients' medication adherence and other health outcomes: a systematic review. *Int J Pharm Pract* 2018; **26**: 387–97.
- 272 Alacreu M, Pardo J, Azorín M, Climent MT, Gasull V, Moreno L. Importance of Increasing Modifiable Risk Factors Knowledge on Alzheimer's Disease Among Community Pharmacists and General Practitioners in Spain. *Front Pharmacol* 2019; **10**: 860.
- 273 Plunger P, Heimerl K, Tatzler VC, *et al.* Developing dementia-friendly pharmacies in Austria: A health promotion approach. *Health Promot Int* 2020; **35**: 702–13.
- 274 Chisholm-Burns MA, Kim Lee J, Spivey CA, *et al.* US pharmacists' effect as team members on patient care: Systematic review and meta-analyses. *Med Care* 2010; **48**: 923–33.
- 275 Ramos H, Pardo J, Sánchez R, *et al.* Pharmacist-Physician Interprofessional Collaboration to Promote Early Detection of Cognitive Impairment: Increasing Diagnosis Rate. *Front Pharmacol* 2021; **12**:579489. DOI:10.3389/fphar.2021.579489.
- 276 Patterson C. World Alzheimer report 2018. Alzheimer Disease International. 2018. Alzheimer's Dis. Int. 2018. DOI:10.1111/j.0033-0124.1950.24_14.x.
- 277 Borda MG, Santacruz JM, Aarsland D, *et al.* Association of depressive symptoms and subjective memory complaints with the incidence of cognitive impairment in older adults with high blood pressure. *Eur Geriatr Med* 2019; **10**: 413–20.

- 278 Numbers K, Crawford JD, Kochan NA, Draper B, Sachdev PS, Brodaty H. Participant and informant memory-specific cognitive complaints predict future decline and incident dementia: Findings from the Sydney memory and ageing study. *PLoS One* 2020; **15**: e0232961.
- 279 Rosenberg A, Ngandu T, Rusanen M, *et al.* Multidomain lifestyle intervention benefits a large elderly population at risk for cognitive decline and dementia regardless of baseline characteristics: The FINGER trial. *Alzheimer's Dement* 2018; **14**: 263–70.
- 280 Toman J, Klímová B, Vališ M. Multidomain lifestyle intervention strategies for the delay of cognitive impairment in healthy aging. *Nutrients*. 2018; **10**. DOI:10.3390/nu10101560.
- 281 Chen LK, Hwang AC, Lee WJ, *et al.* Efficacy of multidomain interventions to improve physical frailty, depression and cognition: data from cluster-randomized controlled trials. *J Cachexia Sarcopenia Muscle* 2020; **11**: 650–62.
- 282 Baek YH, Kim HJ, Bae JH, *et al.* Benzodiazepine-Related Cognitive Impairment or Dementia: A Signal Detection Study Using a Case/Non-Case Approach. *Psychiatry Investig* 2020; **17**: 587–95.
- 283 Warren-Gash C, Forbes HJ, Williamson E, *et al.* Human herpesvirus infections and dementia or mild cognitive impairment: a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep* 2019; **9**: 4743.
- 284 Woods JJ, Skelding KA, Martin KL, *et al.* Assessment of evidence for or against contributions of Chlamydia pneumoniae infections to Alzheimer's disease etiology. *Brain Behav Immun* 2020; **83**: 22–32.
- 285 Krug RR, D'Orsi E, Xavier AJ. Association between use of internet and the cognitive function in older adults, populational longitudinal study EpiFloripa Idoso. *Rev Bras Epidemiol* 2019; **22**: e190012.
- 286 Neal D, van den Berg F, Planting C, *et al.* Can Use of Digital Technologies by People with Dementia Improve Self-Management and Social Participation? A Systematic Review of Effect Studies. *J Clin Med* 2021; **10**: 604.
- 287 Ettcheto M, Olloquequi J, Sánchez-López E, *et al.* Benzodiazepines and Related Drugs as a Risk Factor in Alzheimer's Disease Dementia. *Front Aging Neurosci* 2020; **11**: 344.
- 288 Jamieson GA, Maitland NJ, Wilcock GK, Craske J, Itzhaki RF. Latent herpes simplex virus type 1 in normal and Alzheimer's disease brains. *J Med Virol* 1991; **33**: 224–7.
- 289 Su N, Li W, Li X, *et al.* The Relationship between the Lifestyle of the Elderly in Shanghai Communities and Mild Cognitive Impairment. *Shanghai Arch Psychiatry* 2017; **29**: 352–7.
- 290 Cannon-Albright LA, Foster NL, Schliep K, *et al.* Relative risk for Alzheimer disease based

- on complete family history. *Neurology* 2019; **92**: e1745–53.
- 291 Larsson SC, Wolk A. The role of lifestyle factors and sleep duration for late-onset dementia: A cohort study. *J Alzheimer's Dis* 2018; **66**: 579–86.
- 292 Bokenberger K, Ström P, Aslan AKD, *et al.* Association between sleep characteristics and incident dementia accounting for baseline cognitive status: A prospective population-based study. *Journals Gerontol - Ser A Biol Sci Med Sci* 2017; **72**: 134–9.
- 293 Ohara T, Honda T, Hata J, *et al.* Association Between Daily Sleep Duration and Risk of Dementia and Mortality in a Japanese Community. *J Am Geriatr Soc* 2018; **66**: 1911–8.
- 294 Zerafa N, Scerri C. Knowledge and pharmacological management of Alzheimer's disease by managing community pharmacists: a nationwide study. *Int J Clin Pharm* 2016; **38**: 1416–24.
- 295 Mintzer J, Donovan KA, Kindy AZ, Lock SL, Chura LR, Barracca N. Lifestyle Choices and Brain Health. *Front Med* 2019; **6**: 204.
- 296 Verghese J, Lipton RB, Katz MJ, *et al.* Leisure activities and the risk of dementia in the elderly. *N Engl J Med* 2003; **348**: 2508–16.
- 297 Chang YH, Wu IC, Hsiung CA. Reading activity prevents long-term decline in cognitive function in older people: Evidence from a 14-year longitudinal study. *Int Psychogeriatrics* 2021; **33**: 63–74.
- 298 Berns GS, Blaine K, Prietula MJ, Pye BE. Short- and long-term effects of a novel on connectivity in the brain. *Brain Connect* 2013; **3**: 590–600.
- 299 Takeuchi H, Taki Y, Hashizume H, *et al.* The impact of television viewing on brain structures: Cross-sectional and longitudinal analyses. *Cereb Cortex* 2015; **25**: 1188–97.
- 300 Shin Y-B, Kim H, Kim SJ, Kim JJ. A neural mechanism of the relationship between impulsivity and emotion dysregulation in patients with Internet gaming disorder. *Addict Biol* 2021; **26**: e12916.
- 301 Chamberlain SR, Redden SA, Leppink E, Grant JE. Problematic internet use in gamblers: Impact on clinical and cognitive measures. *CNS Spectr* 2017; **22**: 495–503.
- 302 Wang Y, Qin Y, Li H, *et al.* Identifying Internet Addiction and Evaluating the Efficacy of Treatment Based on Functional Connectivity Density: A Machine Learning Study. *Front Neurosci* 2021; **15**: 665578.
- 303 Takeuchi H, Taki Y, Asano K, *et al.* Impact of frequency of internet use on development of brain structures and verbal intelligence: Longitudinal analyses. *Hum Brain Mapp* 2018; **39**: 4471–9.
- 304 d'Orsi E, Xavier AJ, Rafnsson SB, Steptoe A, Hogervorst E, Orrell M. Is use of the internet

- in midlife associated with lower dementia incidence? Results from the English Longitudinal Study of Ageing. *Aging Ment Heal* 2018; **22**: 1525–33.
- 305 Ihle A, Bavelier D, Maurer J, Oris M, Kliegel M. Internet use in old age predicts smaller cognitive decline only in men. *Sci Rep* 2020; **10**: 8969.
- 306 Williams BD, Pendleton N, Chandola T. Cognitively stimulating activities and risk of probable dementia or cognitive impairment in the English Longitudinal Study of Ageing. *SSM - Popul Heal* 2020; **12**: 100656.
- 307 Sánchez-Nieto JM, Martínez-Maldonado ML, Montero-López Lena M, Mendoza-Núñez VM. Effect of a mental stimulation program of computer and internet learning on cognitive functions and wellbeing in older community-dwelling mexicans. *Brain Sci* 2019; **9**: 151.
- 308 Cereseto M, Reinés A, Ferrero A, Sifonios L, Rubio M, Wikinski S. Chronic treatment with high doses of corticosterone decreases cytoskeletal proteins in the rat hippocampus. *Eur J Neurosci* 2006; **24**: 3354–64.
- 309 Mascherek A, Werkle N, Göritz AS, Kühn S, Moritz S. Lifestyle Variables Do Not Predict Subjective Memory Performance Over and Above Depression and Anxiety. *Front Psychol* 2020; **11**: 484.
- 310 Sundström A, Westerlund O, Kotyrlo E. Marital status and risk of dementia: A nationwide population-based prospective study from Sweden. *BMJ Open* 2016; **6**: e008565.
- 311 Sjöberg L, Fratiglioni L, Lövdén M, Wang HX. Low Mood and Risk of Dementia: The Role of Marital Status and Living Situation. *Am J Geriatr Psychiatry* 2020; **28**: 33–44.
- 312 Jia F, Li Y, Li M, Cao F. Subjective Cognitive Decline, Cognitive Reserve Indicators, and the Incidence of Dementia. *J Am Med Dir Assoc* 2021; **22**: 1449-1455.e4.
- 313 Ramos H, Moreno L, Gil M, García-Lluch G, Sendra-Lillo J, Alacreu M. Pharmacists' Knowledge of Factors Associated with Dementia: The A-to-Z Dementia Knowledge List. *Int J Environ Res Public Health* 2021; **18**: 9934.
- 314 Soundararajan K, Balchandra P. Staff Awareness of Anti-Cholinergic Burden (ACB) - A Qualitative Cross-Sectional Study in a Tertiary Care Hospital. *Cureus* 2021; **13**: e14141.
- 315 Risacher SL, McDonald BC, Tallman EF, *et al.* Association between anticholinergic medication use and cognition, brain metabolism, and brain atrophy in cognitively normal older adults. *JAMA Neurol* 2016; **73**: 721–32.
- 316 Salahudeen MS, Duffull SB, Nishtala PS. Anticholinergic burden quantified by anticholinergic risk scales and adverse outcomes in older people: A systematic review. *BMC Geriatr* 2015; **15**: 31.

- 317 Lampela P, Lavikainen P, Garcia-Horsman JA, Bell JS, Huupponen R, Hartikainen S. Anticholinergic drug use, serum anticholinergic activity, and adverse drug events among older people: A population-based study. *Drugs and Aging* 2013; **30**: 321–30.
- 318 Carnahan RM, Lund BC, Perry PJ, Pollock BG, Gulp KR. The anticholinergic drug scale as a measure of drug-related anticholinergic burden: Associations with serum anticholinergic activity. *J Clin Pharmacol* 2006; **46**: 1481–6.
- 319 Jun K, Hwang S, Ah YM, Suh Y, Lee JY. Development of an Anticholinergic Burden Scale specific for Korean older adults. *Geriatr Gerontol Int* 2019; **19**: 628–34.
- 320 Durán CE, Azermai M, Vander Stichele RH. Systematic review of anticholinergic risk scales in older adults. *Eur J Clin Pharmacol* 2013; **69**: 1485–96.
- 321 Sharma K. Cholinesterase inhibitors as Alzheimer’s therapeutics (Review). *Mol Med Rep* 2019; **20**: 1479–87.
- 322 Montastruc F, Benevent J, Touafchia A, et al. Atropinic (anticholinergic) burden in antipsychotic-treated patients. *Fundam Clin Pharmacol* 2018; **32**: 114–9.
- 323 Niikawa H, Okamura T, Ito K, et al. Association between polypharmacy and cognitive impairment in an elderly Japanese population residing in an urban community. *Geriatr Gerontol Int* 2017; **17**: 1286–93.
- 324 Tapiainen V, Taipale H, Tanskanen A, Tiihonen J, Hartikainen S, Tolppanen AM. The risk of Alzheimer’s disease associated with benzodiazepines and related drugs: a nested case–control study. *Acta Psychiatr Scand* 2018; **138**: 91–100.

ANEXOS



HOJA DE INFORMACIÓN PARA EL PARTICIPANTE (HIP)

Título del estudio: *Cribado de deterioro cognitivo*

Promotor: *Hospital Arnau de Vilanova de Valencia*

Colaboradores: *Universidad CEU Cardenal Herrera, SEFAC y SEMERGEN*

Investigadora Principal: *Dr Rafael Sánchez Roy*

Nos dirigimos a usted para informarle sobre el estudio de investigación en el que se le invita a participar. Nuestra intención es que usted reciba la información correcta y suficiente para que pueda decidir su participación en el estudio. Para ello, además de la información recibida por parte de su farmacéutico, le adjuntamos este documento para que lo lea detenidamente y pregunte las dudas que le puedan surgir.

Si desea participar le solicitaremos que firme este documento a fecha de hoy y conserve una copia del mismo. El documento original quedará archivado junto a la documentación del estudio.

Este estudio ha sido aprobado por el Comité Ético de Investigación con Medicamentos del Hospital Arnau de Vilanova de Valencia (CEImHAV) conforme establece la ley y ha sido diseñado de acuerdo con las recomendaciones éticas vigentes.

OBJETIVO Y DESCRIPCIÓN DEL ESTUDIO

El Deterioro Cognitivo Leve (DCL) es un estadio intermedio entre el deterioro cognitivo normal por envejecimiento y el deterioro más grave de la demencia. Puede implicar problemas con la memoria, el lenguaje, el pensamiento y el juicio que son más graves que los cambios normales relacionados con el envejecimiento. El cribado de pacientes que presentan queja subjetiva de memoria debe establecerse en una edad temprana, ya que el control de los factores de riesgo puede prevenir el DCL en edades más tardías

El equipo investigador va a **utilizar tres test de rastreo cognitivo para realizar un cribado de Deterioro Cognitivo Ligero**, y siempre que sea posible también se realizará un cuarto test, el test del informador (TIN), que confirmará por parte de un familiar o cuidador, si ha habido algún cambio en los últimos 5 años con respecto a las capacidades cognitivas anteriores.

Este equipo investigador, con una trayectoria previa de más de 10 años en la investigación en deterioro cognitivo y más de 1.000 pacientes entrevistados. Actualmente el grupo ha recibido la Beca del proyecto Nacional Know Alzheimer 2018.

PARTICIPACIÓN VOLUNTARIA.

Debe saber que su participación en el estudio es voluntaria y puede decidir NO participar en el estudio o abandonarlo en cualquier momento y por cualquier motivo sin que ello altere su relación con el médico o farmacéutico participantes.

BENEFICIOS Y RIESGOS DERIVADOS DE SU PARTICIPACIÓN

Si usted tiene queja subjetiva de memoria, la participación en este estudio le permite, mediante las pruebas cognitivas, observar la puntuación obtenida y remitir los resultados a su médico de atención primaria para que valore si necesita pruebas complementarias.

La detección precoz del deterioro cognitivo permite controlar los factores de riesgo modificables para frenar su evolución.

El/la participante no recibirá compensación económica por su participación.

PROTECCIÓN DE DATOS Y CONFIDENCIALIDAD

Los datos obtenidos de las encuestas son anónimos y en ningún caso se identificará con el paciente. El investigador correspondiente se compromete a aplicar la ley de protección de datos de carácter personal en conformidad al reglamento (UE) nº 2016/679 General de Protección de Datos que entró en vigor el 25 de mayo de 2018, por lo que los datos recopilados en el estudio se emplearan con fines estadísticos para este estudio.

La publicación y difusión de los resultados del estudio también asegurará la confidencialidad de los mismos para proteger la identidad de los participantes

HE LEIDO el presente documento

(Firma)

(Nombre y apellidos) _____

....., a de de

Farmacia.....Teléfono de contacto.....

HOJA DE INFORMACIÓN PARA EL PARTICIPANTE

Título del estudio: *Estudio de marcadores genéticos de deterioro cognitivo riesgo en población que acude a la farmacia comunitaria*

Promotor: *Hospital Arnau de Vilanova*

Colaboradores: *Universidad CEU Cardenal Herrera, SEFAC y SEMERGEN*

Investigadora Principal: *Rafael Sánchez Roy*

Nos dirigimos a usted para informarle sobre el estudio de investigación en el que se le invita a participar. Nuestra intención es que usted reciba la información correcta y suficiente para que pueda decidir su participación en el estudio. Para ello, además de la información recibida por parte de su farmacéutico, le adjuntamos este documento para que lo lea detenidamente y pregunte las dudas que le puedan surgir.

Si desea participar le solicitaremos que firme este documento a fecha de hoy y conserve una copia del mismo. El documento original quedará archivado junto a la documentación del estudio.

Este estudio ha sido aprobado por el Comité Ético de Investigación con Medicamentos del Hospital Arnau de Vilanova de Valencia (CEImHAV) conforme establece la ley y ha sido diseñado de acuerdo con las recomendaciones éticas vigentes.

OBJETIVO Y DESCRIPCIÓN DEL ESTUDIO

Los genes que vamos a estudiar se han seleccionado por su relación con el funcionamiento cognitivo. Su estudio nos permitirá comprobar la influencia que

un determinado perfil genético tiene sobre los resultados de las pruebas neuropsicológicas y su posible relación con enfermedades neurodegenerativas.

Realizaremos **análisis genético** para estudiar posibles marcadores implicados en desarrollo de deterioro cognitivo. Para este análisis sólo necesitamos una muestra de saliva.

Por la naturaleza del proyecto, los análisis genéticos a realizar en el marco del mismo, no se presupone que puedan resultar relevantes a nivel individual para los individuos que donan la muestra.

Este equipo investigador, con una trayectoria previa de más de 10 años en la investigación en deterioro cognitivo y más de 1.000 pacientes entrevistados. Actualmente el grupo ha recibido la Beca del proyecto Nacional Know Alzheimer 2018.

PARTICIPACIÓN VOLUNTARIA.

Debe saber que su participación en el estudio es voluntaria y puede decidir NO participar en el estudio o abandonarlo en cualquier momento y por cualquier motivo sin que ello altere su relación con el médico o farmacéutico participantes.

BENEFICIOS Y RIESGOS DERIVADOS DE SU PARTICIPACIÓN

Es posible que no obtenga ningún beneficio directo por participar en este estudio. Sin embargo, su participación puede ayudar a obtener información de la que otras personas podrían beneficiarse en el futuro.

No se prevé ningún riesgo asociado a su participación.

El/la participante no recibirá compensación económica por su participación.

PROTECCIÓN DE DATOS Y CONFIDENCIALIDAD

Los datos obtenidos de su muestra son anónimos y en ningún caso se identificará con el paciente. El investigador correspondiente se compromete a aplicar la ley de protección de datos de carácter personal en lo relativo al reglamento (UE) nº 2016/679 General de Protección de Datos.

El destino final de la muestra de saliva que usted nos dona, si lo autoriza, es el biobanco del Instituto de Investigación Sanitaria La Fé.

La publicación de los resultados del estudio también asegurará la confidencialidad de los mismos para proteger la identidad de los participantes

HE LEIDO el presente documento

(Firma)

(Nombre y apellidos) _____

....., a de de

Farmacia.....Teléfono de contacto.....

DOCUMENTO DE CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA LA PARTICIPACIÓN EN UN PROYECTO DE INVESTIGACIÓN

*Estudio de marcadores genéticos de riesgo de deterioro cognitivo en población que acude a la farmacia
comunitaria*

Investigadora Principal: Rafael Sánchez Roy

D./ Dña:

Con DNI Nº:

Libre y voluntariamente

MANIFIESTO:

- Que **he sido informado** suficientemente del objetivo del estudio.
- Que estoy de acuerdo y **acepto participar en el mismo voluntariamente** durante todo el proceso y en las distintas pruebas.
- Que se me ha informado de que los datos recogidos en este estudio serán tratados **confidencialmente** aplicándose la legislación vigente de protección de datos de carácter personal en lo relativo al reglamento (UE) nº 2016/679 General de Protección de Datos. Y De conformidad con el Reglamento General de Protección de Datos (RGPD), que entró en vigor el 25 de mayo de 2018,
- Que, salvaguardando siempre mi derecho a la intimidad, **acepto** que los datos derivados de mi participación puedan ser utilizados para **la divulgación científica**, siempre de manera anonimizada.
- Comprendo que **no se van a utilizar mis datos personales** para otros estudios diferentes sin mi consentimiento.
- Comprendo que **puedo retirarme del estudio cuando quiera**, sin tener que dar explicaciones y sin que esto repercuta en mis cuidados médicos.

Por tanto, doy mi conformidad y consentimiento para a que realice el estudio detallado de cribado de deterioro cognitivo y estudio genético de los que he sido previamente informado. Dichos estudios serán realizados con la ayuda del personal que sea necesario con la debida cualificación y especialización.

Poner una cruz en lo que proceda:

Cribado de deterioro cognitivo

Estudio genético

Una vez finalizado este estudio, el/la participante

Autoriza No autoriza

el uso del sobrante de su muestra para otras investigaciones con objetivos relacionados con este, igualmente

Autoriza No autoriza

a que el uso del sobrante de su muestra sea compartido con otros investigadores para proyectos con objetivos relacionados.

El interesado

(Firma) Nombre, Apellidos

....., a de de



| | | | | | |
|---|---|--|--|--|-------------|
| FARMACIA: | | | FECHA (dd/mm/aa): | | |
| CÓDIGO PACIENTE: (Nº SOE/Nº orden) | SIP: | EDAD: | PESO(Kg): | TALLA (cm): | SEXO (V/M): |
| ESTADO CIVIL: <input type="checkbox"/> Soltero <input type="checkbox"/> Casado <input type="checkbox"/> Separado <input type="checkbox"/> Viudo | | Nº DE HIJOS: | Antecedentes de familiares sanguíneos con deterioro cognitivo: <input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No | Jubilado: <input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No Hace cuánto: | |
| VARIABLES DEMOGRÁFICAS | | | | | |
| Menopausia | Nivel de formación (terminada) | Aportación | Ocupación (sector) | | |
| <input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Tratamiento con estrógenos | <input type="checkbox"/> Analfabeto <input type="checkbox"/> Solo leer y escribir <input type="checkbox"/> Primarios <input type="checkbox"/> Secundarios <input type="checkbox"/> Superiores | <input type="checkbox"/> TS-1 <input type="checkbox"/> TS-2 <input type="checkbox"/> TS-3 <input type="checkbox"/> TS-4 <input type="checkbox"/> TS-5 <input type="checkbox"/> Mutua | <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4 <input type="checkbox"/> 5 <input type="checkbox"/> 6 | | |
| ESTILOS DE VIDA | | | | | |
| | Nº de horas actualmente | Cambio significativo en el último año | | Nº de | |
| Ejercicio físico semanal. | | <input type="checkbox"/> Más que antes <input type="checkbox"/> Menos que antes <input type="checkbox"/> Igual que antes | Agua diaria | vasos: | |
| Lectura semanal. | | <input type="checkbox"/> Más que antes <input type="checkbox"/> Menos que antes <input type="checkbox"/> Igual que antes | Té, café y/o chocolate diario | tazas: | |
| Aficiones semanales: pintura, música, etc. | | <input type="checkbox"/> Más que antes <input type="checkbox"/> Menos que antes <input type="checkbox"/> Igual que antes | Alcohol semanal (incluir vino y cerveza) | copas: | |



| | | | | |
|--|--|--|--|--|
| Entrenamiento para la memoria diario. | | <input type="checkbox"/> Más que antes <input type="checkbox"/> Menos que antes <input type="checkbox"/> Igual que antes | Utiliza internet y/o dispositivos móviles | <input type="checkbox"/> Si <input type="checkbox"/> No |
| Pasatiempos diarios/ Juegos de mesa. | | <input type="checkbox"/> Más que antes <input type="checkbox"/> Menos que antes <input type="checkbox"/> Igual que antes | | |
| TV diaria | | <input type="checkbox"/> Más que antes <input type="checkbox"/> Menos que antes <input type="checkbox"/> Igual que antes | Consumo de tabaco: <input type="checkbox"/> Fumador (nº cigarrillos /día) <input type="checkbox"/> Ex fumador (tiempo /años) <input type="checkbox"/> No fumador | |
| Sueño de día (diario) | | <input type="checkbox"/> Más que antes <input type="checkbox"/> Menos que antes <input type="checkbox"/> Igual que antes | | |
| Sueño de noche (diario) | | <input type="checkbox"/> Más que antes <input type="checkbox"/> Menos que antes <input type="checkbox"/> Igual que antes | | |
| PATOLOGÍAS | | | | |
| Diabetes | Hipertensión | Hiperlipemia | Depresión | |
| <input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No Con tratamiento <input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No Controlado <input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No | <input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No Con tratamiento <input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No Controlado <input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No | <input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No Con tratamiento <input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No Controlado <input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No | <input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No Con tratamiento <input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No Controlado <input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No | |
| MEDICACIÓN | | | | |
| ¿El paciente está tratado con benzodiacepinas? | | | <input type="checkbox"/> Sí (tiempo ____ años) <input type="checkbox"/> Depresión/ Ansiedad <input type="checkbox"/> Insomnio <input type="checkbox"/> No | |



| | |
|--|---|
| ¿El paciente está tratado con anticolinérgicos? | <input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No |
| Número total de fármacos de uso crónico | |
| ¿Asiste a algún tipo de entrenamiento GUIADO para la memoria? | <input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No |
| ¿Tiempo de evolución de pérdida de memoria? | Meses: |
| ¿Tiempo de evolución en la pérdida de reconocimiento de objetos? | Meses: |
| ¿Tiempo de evolución en la alteración del lenguaje? | Meses: |

TESTS DE CRIBADO Y VALORACIÓN NUTRICIONAL

TEST MIS

1º paso: el sujeto en estudio debe leer las siguientes palabras en voz alta: (Se le da una hoja con las cuatro palabras para que las lea y las tenga delante, ANEXO 3)

CUCHARA

MANZANA

MARTILLO

JIRAFA

2º paso: decirle al paciente que cada una de las palabras pertenece a un grupo distinto. Decirle los grupos (cubertería, fruta, herramienta, animal) y que el paciente indique a que grupo pertenece cada una. (Ejemplo: “¿a qué grupo pertenece la manzana?”)

EVALUACIÓN: Este paso permite 5 intentos, si no son capaces de clasificar las palabras indica posible deterioro cognitivo)

3º paso: cuando ya ha clasificado las palabras se le retira la hoja y se le comunica que más adelante se le pedirá que recuerde las palabras

4º paso: se practicará el test de fluencia verbal, se le indicará que en UN MINUTO diga todos aquellos ANIMALES que sea capaz y se anotará el número de animales distintos que sea capaz de decir.

EVALUACIÓN: Menos de diez indica un posible deterioro cognitivo. (Se recomienda ir apuntando aquellos animales que digan con el fin de asegurar que no repiten ninguno)

Animales /minuto:

5º paso: pasar test PREDIMED (no tardar más de 2 minutos) (ANEXO III).

6º paso: pedir que recuerde las palabras sin dar pistas de a qué grupo pertenecían (esperar 5-10 segundos y las que no recuerde dar pista del grupo al que pertenecían. Ejemplo “¿Cuál era la fruta?”)

| Palabras | Grupo | Recordada sin pista (2 p) | Recordada con pista (1p) | No recordada (0 p) |
|----------|-------------|---------------------------|--------------------------|--------------------|
| Cuchara | Cuberteria | | | |
| Manzana | Fruta | | | |
| Martillo | Herramienta | | | |
| Jirafa | Animal | | | |

EVALUACIÓN: 4 o menos puntos indica DCL

TEST MIS

CUCHARA

MANZANA

MARTILLO

JIRAFÁ

TEST DE PFEIFFER

| TEST DE PFEIFFER | | |
|---|------------|---------|
| Preguntas | Respuestas | Errores |
| ¿Qué día es hoy?- día, mes, año | | |
| ¿Qué día de la semana es hoy? | | |
| ¿Dónde estamos ahora? | | |
| ¿Cuál es su número de teléfono? | | |
| ¿Cuál es su dirección?- sólo si no tiene teléfono | | |
| ¿Cuántos años tiene? | | |
| ¿Cuál es su fecha de nacimiento?-día, mes, año | | |
| ¿Quién es ahora el presidente del gobierno? | | |
| ¿Quién fue el anterior presidente del gobierno? | | |
| ¿Cuáles son los dos apellidos de su madre? | | |
| Vaya restando de 3 en 3 al número 20 hasta llegar a 0 | | |
| PUNTUACIÓN TOTAL | | |

EVALUACIÓN: Los casos positivos en DC son aquellos que obtienen 3 o más errores, 4 en el caso de los analfabetos.

TEST FVS

Se le indicará que en UN MINUTO diga todos aquellos ANIMALES que sea capaz y se anotará el número de animales distintos que sea capaz de decir.

Animales /minuto

EVALUACIÓN: Menos de diez palabras indica un posible DCL. Se recomienda ir apuntando aquellos animales que digan con el fin de asegurar que no repiten ninguno.

TEST DEL INFORMADOR BREVE (TIN BREVE)

Recuerde, por favor, cómo era su familiar hace 5 ó 10 años y compare cómo es el en este momento. Conteste si ha habido algún cambio a lo largo de este tiempo en la capacidad de su familiar para cada uno de los aspectos que le preguntamos.

Puntúe con los siguientes criterios:

1 : Ha mejorado mucho 2 : Ha mejorado un poco 3 : Casi sin cambios 4 : Ha empeorado un poco 5 : Ha empeorado mucho

PREGUNTA
PUNTOS

Ver 2.0: 19-10-2018. *Cribado de deterioro cognitivo y marcadores genéticos de riesgo de Enfermedad de Alzheimer como herramienta preventiva.*

1. Para recordar los nombres de personas más íntimas (parientes, amigos).
2. Recordar cosas que han sucedido recientemente, durante los 2 ó 3 últimos meses (noticias, cosas suyas o de sus familiares).
3. Recordar de qué se habló en una conversación de unos días antes.
4. Olvidar qué ha dicho unos minutos antes, pararse en mitad de una frase y no saber que iba a decir, repetir lo que ha dicho un rato antes.
5. Recordar la fecha en que vive.
6. Conocer el lugar exacto de los armarios de su casa y dónde se guardan las cosas.
7. Saber dónde va una cosa que se ha encontrado descolocada.
8. Aprender a utilizar un aparato nuevo (lavadora, tocadiscos, radio, etc.)
9. Recordar las cosas que han sucedido recientemente.
10. Aprender cosas nuevas (en general).
11. Comprender el significado de palabras poco usuales (del periódico, TV, conversación)
12. Entender artículos de los periódicos o revistas en las que está interesado.
13. Seguir una historia en un libro, la prensa, el cine, la radio o la TV.
14. Tomar decisiones tanto en cuestiones cotidianas (qué ropa ponerse, qué comida preparar) Como en asuntos de más trascendencia (dónde ir de vacaciones o invertir el dinero)
15. Control de los asuntos financieros (cobrar la pensión, pagar los impuestos, trato con el banco).
16. Control de otros problemas de cálculo cotidianos (tiempo entre visitas de familiares, Distancias entre lugares y cuánta comida comprar y preparar especialmente si hay invitados)
17. ¿Cree que su inteligencia (en general) ha cambiado durante los últimos 10 años?

TOTAL:

EVALUACIÓN: Puntuación total: 85 puntos

A partir de 57 puntos (>57), indica probable deterioro cognitivo

Cuestionario de frecuencia de consumo de alimentos, de alimentos con ELEVADA CAPACIDAD ANTIOXIDANTE del cuestionario PREDIMED.

| Un plato o ración de 200 g, excepto cuando se indique. | Consumo medio durante el año pasado | | | | | | | | |
|---|-------------------------------------|--------|-------------|-----|-----|--------|-----|-----|----------|
| | Nunca o casi nunca | Al mes | A la semana | | | Al día | | | |
| | | 1 a 3 | 1 | 2-4 | 5-6 | 1 | 2-3 | 4-6 | Más de 6 |
| Acelgas, espinacas | | | | | | | | | |
| Tomate crudo (1 o 150 g) | | | | | | | | | |
| Zanahoria, calabaza (100 g) | | | | | | | | | |
| Pimientos (150 g) | | | | | | | | | |
| Una pieza o ración | Consumo medio durante el año pasado | | | | | | | | |
| | Nunca o casi nunca | Al mes | A la semana | | | Al día | | | |
| | | 1 a 3 | 1 | 2-4 | 5-6 | 1 | 2-3 | 4-6 | Más de 6 |
| Naranja (una), pomelo (una) o mandarinas (dos) | | | | | | | | | |
| Plátano (uno) | | | | | | | | | |
| Manzana o pera (una) | | | | | | | | | |
| Zumo de naranja natural (1 vaso, 200 mL) | | | | | | | | | |
| Zumo de frutas en botella o enlatados (200 cc) | | | | | | | | | |
| Cereza, picotas, ciruelas (1 plato de postre) | | | | | | | | | |
| Aceitunas (10 unidades) | | | | | | | | | |
| Almendras, cacahuetes, avellanas, pistachos, piñones (30 g) | | | | | | | | | |
| Nueces (30 g) | | | | | | | | | |

| Un plato o ración (150 g) | Consumo medio durante el año pasado | | | | | | | | |
|------------------------------------|-------------------------------------|--------|-------------|-----|-----|--------|-----|-----|----------|
| | Nunca o casi nunca | Al mes | A la semana | | | Al día | | | |
| | | 1 a 3 | 1 | 2-4 | 5-6 | 1 | 2-3 | 4-6 | Más de 6 |
| Lentejas (1 plato, 150 g cocidas) | | | | | | | | | |
| Garbanzos (1 plato, 150 g cocidos) | | | | | | | | | |
| Guisantes, habas (1 plato, 150 g) | | | | | | | | | |

| Una cucharada o porción individual. Para freír, untar, mojar en el pan, para aliñar, o para ensaladas, utiliza total: | Consumo medio durante el año pasado | | | | | | | | |
|---|-------------------------------------|--------|-------------|-----|-----|--------|-----|-----|----------|
| | Nunca o casi nunca | Al mes | A la semana | | | Al día | | | |
| | | 1 a 3 | 1 | 2-4 | 5-6 | 1 | 2-3 | 4-6 | Más de 6 |
| | | | | | | | | | |

| | | | | | | | | | |
|---|--|--|--|--|--|--|--|--|--|
| Aceite de oliva (una cucharada sopera) | | | | | | | | | |
| Aceite de oliva extra virgen (una cucharada sopera) | | | | | | | | | |

| | Consumo medio durante el año pasado | | | | | | | | |
|--|-------------------------------------|--------|-------------|-----|-----|--------|-----|-----|----------|
| | Nunca o casi nunca | Al mes | A la semana | | | Al día | | | |
| | | 1 a 3 | 1 | 2-4 | 5-6 | 1 | 2-3 | 4-6 | Más de 6 |
| Chocolates y bombones (30 gr.) | | | | | | | | | |
| Cacao en polvo – cacaos solubles (1 cucharada de postre) | | | | | | | | | |

| Marca de los suplementos de vitaminas o minerales o de los productos dietéticos. | Consumo medio durante el año pasado | | | | | | | | |
|--|-------------------------------------|--------|-------------|-----|-----|--------|-----|-----|----------|
| | Nunca o casi nunca | Al mes | A la semana | | | Al día | | | |
| | | 1 a 3 | 1 | 2-4 | 5-6 | 1 | 2-3 | 4-6 | Más de 6 |
| | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | |

Si durante el año pasado tomó vitaminas y/o minerales (incluyendo calcio) o productos dietéticos especiales (salvado, aceite de onagra, leche con ácidos grasos omega-3, flavonoides, etc.), por favor indique la marca y la frecuencia con que los tomó:

| | |
|--|--|
| Indique el número de comidas que realiza al día. | |
|--|--|

HOJA DE COMUNICACIÓN DIRIGIDA AL MÉDICO

(ESTA HOJA NO TIENE VALIDEZ DE PRESCRIPCIÓN MÉDICA)

FECHA:

Dr./-a:

El paciente....., ha sido incluido en un estudio que se está llevando a cabo por profesionales farmacéuticos, médicos e investigadores del Instituto de Biomedicina del CSIC y de la Universidad CEU Cardenal Herrera titulado: CRIBADO DE DETERIORO COGNITIVO Y MARCADORES GENÉTICOS DE RIESGO DE ENFERMEDAD DE ALZHEIMER COMO HERRAMIENTA PREVENTIVA. Y catalogado por la Agencia Española del Medicamentos y Productos Sanitarios como No EPA, y aprobado por el Comité Ético del Hospital Arnau de Vilanova.

Con este estudio pretendemos contribuir al plan de Salud de la Comunitat Valenciana (2016-2020) que, en el área de las enfermedades neurodegenerativas, incluye el siguiente objetivo: “Prestar atención integral sanitaria y social a las personas afectadas por enfermedades neurodegenerativas y demencias, a las personas que las cuidan y a sus familiares, de acuerdo a la mejor evidencia disponible y la necesaria continuidad asistencial”.

Para ello plantea entre otros objetivos el establecer criterios y procesos ágiles de derivación a atención especializada desde atención primaria para el abordaje de enfermedades neurodegenerativas de manera precoz.

Los test aquí solicitados se incluyen dentro de los recomendados en el “Proceso de atención a pacientes con enfermedad de Alzheimer” diseñado por la Conselleria de Sanitat. Esperamos que supongan una ayuda y una orientación al Médico de Atención Primaria.

El paciente ha obtenido una puntuación compatible con deterioro cognitivo tras el cribado con los test: Memoria Impairment Screening (MIS), Short Portable Mental State Questionnaire (SPMSQ) y Fluidez Verbal Semántica (FVS). Siempre que sea posible, además, se realizará el cuarto test de cribado: test del informador (TIN).

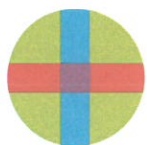
| TEST | VALOR OBTENIDO | VALOR DE REFERENCIA |
|--------|----------------|---------------------|
| MIS | | >4 |
| SPQMSQ | | < 3 |
| FVS | | >10 |
| TIN | | < 57 |

Fdo:

Farmacéutico/a Investigador/a del estudio

Ver 2.0: 19-10-2018. *Cribado de deterioro cognitivo y marcadores genéticos de riesgo de Enfermedad de Alzheimer como herramienta preventiva.*

Tf:



INFORME CEI18/027

TÍTULO DEL PROYECTO: Cribado de deterioro cognitivo en población con queja subjetiva de memoria. Una actuación coordinada entre la Farmacia Comunitaria y la Atención Médica Primaria.

INVESTIGADOR PRINCIPAL: Dra. Dña. Lucrecia Moreno Royo

El Comité de Ética para la Investigación Biomédica de la Universidad CEU-Cardenal Herrera, reunido en sesión presencial con fecha del 2 de febrero de 2018 ha revisado dicho proyecto y considera que:

Se cumplen los requisitos necesarios de idoneidad del protocolo en relación con los objetivos del estudio y están justificados los riesgos y las molestias previsibles para el sujeto.

Por lo que acepta que dicho estudio sea realizado.

Fdo. Ignacio Pérez Roger

Presidente del comité de Ética para la Investigación Biomédica