

Universidad de Córdoba
Instituto de Estudios de Postgrado



TESIS DOCTORAL CON MENCIÓN INTERNACIONAL

PROGRAMA DE DOCTORADO EN BIOMEDICINA

**ADAPTACIÓN Y VALIDACIÓN DE LA VERSIÓN ESPAÑOLA DE
LA PAIN ASSESSMENT IN ADVANCED DEMENTIA SCALE
(PAINAD) Y DETERMINACIÓN DE BIOMARCADORES DEL
DOLOR EN SALIVA EN PERSONAS MAYORES CON DETERIORO
COGNITIVO CON INCAPACIDAD DE COMUNICACIÓN**

**ADAPTATION AND VALIDATION OF THE SPANISH VERSION OF
THE PAIN ASSESSMENT IN ADVANCED DEMENTIA SCALE
(PAINAD) AND DETERMINATION OF PAIN BIOMARKERS IN
SALIVA IN OLDER PEOPLE WITH COGNITIVE IMPAIRMENT AND
COMMUNICATION DISABILITY**

VANESA CANTÓN HABAS

**DIRECTORES: DR. MANUEL RICH RUIZ Y DRA. MARÍA DEL
PILAR CARRERA GONZÁLEZ**

18 de junio de 2021

TITULO: ADAPTACIÓN Y VALIDACIÓN DE LA VERSIÓN ESPAÑOLA DE LA PAIN ASSESSMENT IN ADVANCED DEMENTIA SCALE (PAINAD) Y DETERMINACION DE BIOMARCADORES DEL DOLOR EN SALIVA EN PERSONAS MAYORES CON DETERIORO COGNITIVO CON INCAPACIDAD DE COMUNICACION

AUTOR: *Vanesa Cantón Habas*

© Edita: UCOPress. 2021
Campus de Rabanales
Ctra. Nacional IV, Km. 396 A
14071 Córdoba

<https://www.uco.es/ucopress/index.php/es/ucopress@uco.es>



TÍTULO DE LA TESIS: ADAPTACIÓN Y VALIDACIÓN DE LA VERSIÓN ESPAÑOLA DE LA PAIN ASSESSMENT IN ADVANCED DEMENTIA SCALE (PAINAD) Y DETERMINACIÓN DE BIOMARCADORES DEL DOLOR EN SALIVA EN PERSONAS MAYORES CON DETERIORO COGNITIVO CON INCAPACIDAD DE COMUNICACIÓN.

DOCTORANDO/A: VANESA CANTÓN HABAS

INFORME RAZONADO DEL/DE LOS DIRECTOR/ES DE LA TESIS

(se hará mención a la evolución y desarrollo de la tesis, así como a trabajos y publicaciones derivados de la misma).

El desarrollo del proyecto investigador y docente de la doctoranda se ha caracterizado, en todo momento, por su enorme dedicación y eficacia a lo largo del mismo.

En el desarrollo del proyecto investigador, la doctoranda ha puesto en práctica numerosas habilidades y procedimientos investigadores, destacando el análisis de validación de un instrumento, un estudio cuantitativo de los resultados de la aplicación de este instrumento, así como el desarrollo de la parte experimental del

proyecto, la cual ha conllevado desde la recogida y preparación de las muestras, hasta la determinación de los biomarcadores sTNF-RII y sIgA, y la exposición de resultados. A partir de los datos obtenidos del análisis de validación del instrumento y los datos experimentales derivados, llevó a cabo el correspondiente estudio de correlación. Destacar que la doctoranda se ha encontrado en esta investigación con numerosas dificultades para concluir el trabajo de campo derivadas de las características concretas de la población de estudio, así como de la situación excepcional que actualmente vivimos. Igualmente la determinación de ambos biomarcadores se tornó compleja derivada de las circunstancias mencionadas, lo que hizo destacar aún más en la doctoranda su capacidad de resolución con determinación y dedicación de los problemas sobrevenidos.

Respecto a su proyecto docente, la doctoranda ha desarrollado, sin duda, habilidades pedagógicas derivadas de su trabajo como profesora a tiempo completo en el Departamento de Enfermería, Farmacología y Fisioterapia de la Universidad de Córdoba durante los 5 últimos años. Entre dicha docencia, se encuentra la tutorización de numerosos TFGs y varios TFMs. Además, ha seleccionado diferentes cursos que han aportado solidez a su trabajo investigador.

Como resultado de la finalización del trabajo, la doctoranda ha publicado cuatro artículos denominados: Spanish adaptation and validation of the Pain Assessment scale in Advanced Dementia (PAINAD) in patients with dementia and impaired verbal communication: cross-sectional study (BMJ Open. FI: 2,496, Q2), Correlation between biomarkers of pain in saliva and PAINAD scale in elderly people with cognitive impairment and inability to communicate: descriptive study protocol (BMJ Open. FI: 2,496, Q2), Correlation between Biomarkers of Pain in Saliva and PAINAD Scale in Elderly People with Cognitive Impairment and Inability to Communicate

(Journal of Clinical Medicine. FI: 3,303, Q1) y Depression as a Risk Factor for Dementia and Alzheimer's Disease (Biomedicines. FI: 4,717, Q1).

Los datos obtenidos ponen de manifiesto la relevancia, importancia y novedad del tema de estudio (la valoración del dolor en personas con demencia e incapacidad para comunicarse) en el que, como comprueban los resultados de la tesis, todavía existe un importante trabajo pendiente.

Por todo ello, se autoriza la presentación de la tesis doctoral.

Córdoba, 16 de junio de 2021

Firma de los directores

Firmado por RICH RUIZ MANUEL
30537083Y el día 16/06/2021
con un certificado emitido por
AC FNMT Usuarios

Firmado por CARRERA GONZALEZ
MARIA DEL PILAR - 77323459N el
día 16/06/2021 con un certificado
emitido por AC FNMT Usuarios

Fdo.: Manuel Rich-Ruiz

Fdo: María del Pilar Carrera-González



“Pide una mano que estreche la suya, un corazón que le cuide y una mente que piense por él cuando él no pueda hacerlo.”

Diana Friel

A ti, mamá, ejemplo de lucha y perseverancia

Agradecimientos

En primer lugar, tengo que agradecer a mis directores de tesis, el Dr. Manuel Rich Ruiz y a la Dra. María del Pilar Carrera González su profesionalidad, apoyo e inmensa calidad humana. Especialmente tengo que agradecer a Manolo que día a día me enseña el verdadero significado de cuidar desde la necesaria y tenaz búsqueda del equilibrio entre exigencia, generosidad, humildad y respeto; a Pilar por visibilizar la relevancia de la labor interdisciplinar, por ser fuente de motivación e inspiración, ejemplo de honestidad, ilusión y bondad. A ambos, gracias por vuestra infinita paciencia, dedicación y apoyo incondicional. ¡Qué suerte la mía poder progresar como docente, investigadora y persona junto a vosotros!

En segundo lugar, expresar mi máxima gratitud a todos mis compañeros del Departamento de Enfermería, Farmacología y Fisioterapia de la Universidad de Córdoba por su encomiable labor. En especial, a Pedro Ventura Puertos por transmitirme ilusión y paz en cada sonrisa, en cada mirada; a Rafael Molina Luque por irradiar energía y entusiasmo. Y puesto que en este ámbito universitario os conocí, también me gustaría dar las gracias a Cristina Guerra Marmolejo por su disposición para ayudar y por su afecto; y a Pablo Martínez Angulo por cada palabra de aliento.

Este agradecimiento se hace extensible a mis compañeros de doctorado del Programa de Biomedicina de la Universidad de Córdoba. A Irene Eugenio Nieto por su dulzura y apoyo. A María de los Ángeles Pastor López por regalarme su disponibilidad y cariño. A Gema Serrano Gemes por su complicidad y ánimo.

Agradecimientos

Agradezco a todos los profesionales de la Escola Superior de Enfermagem de Coimbra, particularmente de la Unidade de Investigação em Ciências da Saúde: Enfermagem (UICISA:E), su amable acogida. Al Dr. João Apóstolo por su implicación, dedicación y diligencia. A Coimbra por permitirme conocer a increíbles personas, eternas amigas: Andrea y Denise. ¡Gracias por hacer inolvidable mi estancia!

A la Consejería de Salud de la Junta de Andalucía por la financiación de este proyecto, por impulsar el avance científico.

Sin duda, mi más sincero agradecimiento a todos y cada uno de los pacientes y familiares que accedieron a participar en el estudio. Gracias, porque aun estando en uno de los momentos más complejos de la vida como es la enfermedad, propia o de un ser querido, no dudasteis un instante en colaborar, confiando en que con este proyecto ayudaríamos a personas en situaciones similares. ¡Muchas gracias! Así mismo, gracias a la Asociación San Rafael de Alzheimer y otras demencias (Córdoba), Residencia de mayores de Fundación Gerón de Villaharta (Córdoba), Residencia de Jesús Nazareno (Córdoba), Residencia el Yate (Córdoba) y Residencia de Mayores Altos del Jontoya (Jaén); y a todos los profesionales que ejercen su función en estos centros, por su interés y colaboración.

Al Instituto Maimónides de Investigación Biomédica de Córdoba (IMIBIC) por formar parte de mi proceso formativo y de aprendizaje. A Antonio Casado Díaz por habernos permitido usar su laboratorio con sumo agrado.

De la misma manera, me gustaría agradecer al Dr. José Manuel Martínez Martos y a la Dra. María Jesús Ramírez Expósito del Departamento de Ciencias de la Salud de la Universidad de Jaén por su asesoramiento y especial contribución en la parte experimental de este proyecto.

Agradecimientos

A todas aquellas personas que me han enseñado a vivir la enfermería, ¡gracias! A ti, Paqui Cuevas, referente y amiga, por guiarme y acompañarme. Al equipo multidisciplinar de la Fundación Hogar Renacer, siempre presentes, modelo de excelencia, sencillez y constancia.

En definitiva, muchas gracias a todas aquellas personas que de un modo u otro se han implicado en este proyecto, no pudiendo olvidarme de dar las gracias a Noelia y Patricia por su paciencia y dedicación en la recogida de muestras. A Paco por su vitalidad, sencillez, esmero y aprecio.

A mis amigos, por estar siempre. Gracias Ana, Rocío, Cristina y Alberto. A Manuel, gracias por tu sinceridad, por tus consejos, por ayudarme a crecer. A Bárbara, gracias por permitirme soñar que todo es posible, por tu humanidad.

Finalmente, quiero manifestar mi más sincero y afectuoso agradecimiento a mi familia. A mis padres, Antonio y Paqui, gracias por vuestro sacrificio, dedicación, amor y entrega. Por vosotros, soy lo que soy. Mamá, mi brillante estrella, gracias por apoyarme incondicionalmente. Allí donde estés hoy, estarás feliz. A mi hermana, Yolanda, mi cómplice, mi confidente. Mis logros en realidad son tuyos. Gracias a José por ser un hermano para mí, por ser el espejo en el que mirarme. Isaac, eres mi ilusión, mi sueño. Gracias por cada beso, por cada abrazo. A mis tíos y primos, gracias por estar siempre. En especial a mi tía Carmen, a mi tío Antonio y a mi prima Carmen. Tita, gracias por tu fortaleza y dedicación. Gracias a mi segunda familia, Roberto, Lola, Álvaro y Merche, por acompañarme en cada paso, por vuestra comprensión y cariño. Rober, gracias por creer en mí, por apaciguar mis miedos y compartir mis logros. Gracias por deleitarme a diario con tu nobleza. Gracias por estar a mi lado en cada momento. En definitiva, a todos vosotros, gracias por confiar en mí más que yo misma.

ÍNDICE

Agradecimientos.....	11
Abreviaturas y acrónimos	25
Resumen.....	29
Abstract	33
I. Introducción	37
I. Introduction	41
II. Marco conceptual	45
Capítulo 1. Contextualización de la demencia.	45
1.1. Definición y aproximación histórica de la demencia y la Enfermedad de Alzheimer	45
1.2. Clasificación de la demencia.....	51
1.3. Envejecimiento poblacional y demencia.....	53
1.3.1. Datos epidemiológicos sobre el envejecimiento.....	53
1.3.2. Relación entre envejecimiento poblacional y demencia.....	57
Capítulo 2. Demencia como entidad clínica.....	63
2.1. Etiología de la demencia	63
2.2. Factores de riesgo vinculados con la aparición de la demencia	63
2.2.1. Factores de riesgo modificables	64
2.2.2. Factores de riesgo no modificables.....	66
2.3. Tipos clínicos de demencia	67
2.4. Diagnóstico.....	68
2.4.1. Retraso del diagnóstico de la demencia.....	69
2.4.2. Pruebas diagnósticas	71
2.5. Evolución de la demencia	77
Capítulo 3. Dolor.....	87
3.1. Dolor.....	87
3.1.1. Definición de dolor	87

3.1.2.	Clasificación del dolor.....	87
3.1.3.	Fisiopatología del dolor	91
3.2.	El dolor en personas mayores	93
3.3.	El dolor en las personas mayores con deterioro cognitivo.....	95
3.4.	El dolor en las personas sin capacidad de comunicación.....	98
Capítulo 4.	Valoración del dolor en personas con deterioro cognitivo	101
4.1.	Proceso de evaluación del dolor en personas con personas con deterioro cognitivo	101
4.2.	Instrumentos de valoración del dolor	102
4.3.	Escalas observacionales del dolor	104
4.3.1.	PAINAD.....	108
4.4.	Biomarcadores de dolor	109
4.4.1.	Determinación de biomarcadores del dolor en saliva	111
4.4.2.	Determinación de sIgA y sTNF-RII en saliva	112
Capítulo 5.	Adaptación y validación de instrumentos.....	115
5.1.	Importancia de la adaptación y validación de cuestionarios.....	115
5.2.	Adaptación transcultural de instrumentos.....	116
5.3.	Validez y fiabilidad de escalas	119
Capítulo 6.	Biomarcadores.....	123
6.1.	Aproximación metodológica	123
Referencias		131
III.	Objetivos	179
1.	Objetivo general.....	179
2.	Objetivos específicos	179
IV.	Spanish adaptation and validation of the Pain Assessment scale in Advanced Dementia (PAINAD) in patients with dementia and impaired verbal communication: cross-sectional study.....	181
1.	Abstract	182
2.	Introduction.....	183

2.1. Objective	184
3. Methods.....	184
3.1. Design	184
3.2. Participants and selection criteria	185
3.3. Measures.....	186
3.4. Adaptation and validation of the PAINAD scale.....	186
3.4.1. Linguistic adaptation and validation.....	186
3.4.2. Content validity.....	187
3.4.3. Construct validity	187
3.4.4. Reliability	188
3.5. Statistical analysis.....	188
3.6. Ethical aspects.....	189
3.7. Patient and public involvement	189
4. Results	190
4.1. Sample characteristics.....	190
4.2. PAINAD Validation.....	191
4.2.1. Linguistic adaptation and validation.....	191
4.2.2. Content validity.....	191
4.2.3. Construct validity	191
4.2.4. Reliability analysis.....	192
4.2.4.1. Internal Consistency	192
4.2.4.2. Inter-observer variability	194
4.2.4.3. Temporary stability.....	194
5. Discussion	194
5.1. Strengths and limitations	196
5.2. Implications for clinical practice and research.....	197
6. Conclusions	197
7. References	198

V. Correlation between biomarkers of pain in saliva and PAINAD scale in elderly people with cognitive impairment and inability to communicate: descriptive study protocol.	205
1. Abstract	206
2. Introduction.....	207
3. Methods and analysis	209
3.1. Aim and objectives.....	209
3.2. Research hypothesis.....	209
3.3. Study design.....	210
3.4. Study setting	210
3.5. Participants and selection criteria.....	210
3.6. Study measures.....	211
3.7. Data collection	212
3.8. Determination of sTNF-RII and IgA.....	213
3.9. Data analysis	213
3.10. Patient and public involvement	214
4. Discussion.....	214
4.1. Limitations.....	215
5. Ethics and dissemination.....	216
6. Conclusion	216
7. References	217
VI. Correlation between Biomarkers of Pain in Saliva and PAINAD Scale in Elderly People with Cognitive Impairment and Inability to Communicate	223
1. Abstract	224
2. Introduction.....	225
3. Objectives.....	226
4. Materials and Methods	227
4.1. Study Design.....	227
4.2. Study Setting.....	227

4.3.	Participants and Selection Criteria.....	227
4.4.	Study Measures and Data Collection.....	228
4.5.	Determination of sTNF-RII and IgA.....	229
4.6.	Data Analysis.....	229
4.7.	Ethical Aspects.....	230
5.	Results.....	231
5.1.	Sample Characteristics.....	231
5.2.	Correlation between PAINAD Scale and Sample Characteristics.....	234
5.3.	Correlation between PAINAD Scale and Saliva Biomarkers.....	235
5.4.	Regression Models.....	235
6.	Discussion.....	236
6.1.	Limitations.....	242
7.	Conclusions.....	242
8.	References.....	243
VII.	Depression as a risk factor for Dementia and Alzheimer’s Disease.....	251
1.	Abstract.....	252
2.	Introduction.....	253
3.	Material and Methods.....	255
3.1.	Study design.....	255
3.2.	Participants and selection criteria.....	255
3.3.	Study measures.....	257
3.4.	Statistical analysis.....	257
3.5.	Limitations.....	259
3.6.	Ethical aspects.....	259
4.	Results.....	260
4.1.	Sample characteristics.....	260
4.2.	Variables associated with dementia and AD.....	262
4.3.	Diagnostic accuracy of dementia and AD.....	264
5.	Discussion.....	268

6. Conclusion	271
7. References	271
VIII. Conclusiones.....	283
VIII. Conclusions	285
Publicaciones	287
Financiación.....	289
Congresos y Jornadas.....	291
Comunicaciones orales y pósters.....	291
Anexos.....	293
1. Hoja de información al participante	293
2. Consentimiento informado	297
3. Dictamen del comité de ética	299

ÍNDICE DE TABLAS

<i>Tabla 1. Prevalencia de personas mayores en el año 2019 y estimaciones para el año 2050.....</i>	<i>54</i>
<i>Tabla 2. Factores de riesgo de la demencia</i>	<i>63</i>
<i>Tabla 3. Escala de Deterioro Global de Reisberg (GDS) (1/6)</i>	<i>80</i>
<i>Tabla 4. Capacidades cerebrales afectadas en personas con demencia según GDS (Elaboración propia a partir de la escala GDS y la escala FAST)</i>	<i>86</i>
<i>Tabla 5. Selección de tipología de escala para evaluar el dolor en función del grado de deterioro cognitivo.....</i>	<i>104</i>
<i>Tabla 6. Selección de escala para evaluar el dolor en función del GDS</i>	<i>104</i>
<i>Tabla 7. Características de las escalas observacionales validadas al español para valorar el dolor en pacientes con demencia avanzada</i>	<i>107</i>
<i>Tabla 8. Puntuación escala PAINAD.....</i>	<i>108</i>

ÍNDICE DE FIGURAS

<i>Figura 1. Prevalencia de demencia en función del sexo y la edad (Elaboración propia a partir de Datos del informe Dementia in Europe Yearbook 2019).....</i>	<i>58</i>
<i>Figura 2. Personas mayores de 30 años con demencia en Europa (Elaboración propia a partir de Datos del informe Dementia in Europe Yearbook 2019).....</i>	<i>59</i>
<i>Figura 3. Personas en Europa afectas por demencia en función de la edad desde 2018 a 2050 (Elaboración propia – Datos de Dementia in Europe Yearbook 2019).....</i>	<i>61</i>
<i>Figura 4. Protocolo de actuación para la detección de la demencia.....</i>	<i>75</i>
<i>Figura 5. Determinación de sTNF-RII en las muestras de saliva (Elaboración propia partir del manual para la cuantificación de sTNFαRII)</i>	<i>129</i>
<i>Figura 6. Determinación de sIgA en las muestras de saliva (Elaboración propia partir del manual para la cuantificación de sIgA).....</i>	<i>130</i>

Abreviaturas y acrónimos

APA	<i>American Psychiatric Association</i>
APOE	Apolipoproteína E
ATP	Adenosín trifosfato
BSA	Albúmina sérica bovina
CIE-10	10º Edición de la Clasificación de las Enfermedades
CIE-11	11º Edición de la Clasificación de las Enfermedades
CNPI	Checklist of nonverbal pain indicators
CCI	Coefficiente de correlación intraclase
DCP	Dolor crónico primario
DCL	Demencia de Cuerpos de Lewy
DSM	Manual diagnóstico y estadístico de las enfermedades mentales
EA	Enfermedad de Alzheimer
EDAD	Escala de evaluación del dolor en ancianos con demencia
EVA	Escala visual analógica
FAST	<i>Functional Assessment Stating</i>

GDS	Escala de Deterioro Global
HDL	Lipoproteínas de alta densidad
IASP	Asociación Internacional para el Estudio del Dolor
INE	Instituto Nacional de Estadística
LCR	Líquido cefalorraquídeo
LDL	Lipoproteínas de baja densidad
MEC	Mini examen cognoscitivo
MMSE	<i>Mini-Mental State Examination</i>
NIA-AA	<i>National Institute on Aging and Alzheimer Association</i>
NOPPAIN	<i>Non communicative Patient's Pain Assessment Instrument</i>
ODS	Objetivos del Desarrollo Sostenible
OMS	Organización Mundial de la Salud
ONU	Organización de las Naciones Unidas
OR	<i>Odds Ratio</i>
PACSLAC	<i>Pain Assessment Checklist for Seniors with Limited Ability to Communicate</i>
PAINAD	<i>Pain Assessment in Advanced Dementia Scale</i>
PET	Tomografía por emisión de positrones
PS1/PSEN1	Presenilina 1

<i>PS2/PSEN2</i>	Presenilina 2
<i>sIgA</i>	Inmunoglobulina A secretora
<i>SNC</i>	Sistema Nervioso Central
<i>sTNF-RII</i>	Receptor II del Factor de Necrosis Tumoral Alfa
<i>TAC</i>	Tomografía axial computerizada
<i>TNF-α</i>	Factor de Necrosis Tumoral alfa
<i>TSH</i>	Hormona estimulante del tiroides

Resumen

Introducción: El envejecimiento poblacional ha propiciado la aparición de problemas de salud como la demencia. Así, en la actualidad, la demencia representa un reto tanto social como sanitario, no solo por su elevada prevalencia sino por las múltiples repercusiones resultantes de la afectación holística de la salud de la persona que la sufre. La coexistencia de demencia, especialmente en estadios avanzados de la enfermedad, y entidades clínicas de diversa índole, principalmente de tipo crónico, intensifica la exposición de estas personas a experiencias dolorosas. De hecho, el infradiagnóstico e infratamiento del dolor son cuestiones alarmantes en personas con demencia avanzada e incapacidad de comunicación.

Objetivos: Efectuar la adaptación cultural y validar la escala PAINAD al español para su utilización en la valoración del dolor en personas con demencia avanzada e incapacidad de comunicación; determinar en saliva los biomarcadores del dolor sNTF-RII y sIgA y posteriormente correlacionar los valores obtenidos de la evaluación del dolor efectuada mediante la escala PAINAD con los citados biomarcadores.

Material y métodos: Se llevaron a cabo distintos diseños metodológicos en pacientes mayores con demencia avanzada e incapacidad de comunicación. En primer lugar, se realizó un estudio de validación de la escala PAINAD en 100 pacientes con edades ≥ 65 años con diagnóstico médico de demencia y una puntuación entre 5 y 7 en la Escala de Deterioro Global (GDS). Para ello, se evaluó la adaptación y validación lingüística, la fiabilidad de la escala mediante el análisis de la consistencia interna, la variabilidad interobservador y la estabilidad temporal, así como la validez de

constructo. Por otro lado, se efectuó un estudio transversal en 75 personas con idénticos criterios de inclusión a los cuales se les valoró el nivel de dolor mediante la versión española de la escala PAINAD y se les recogió una muestra de saliva mediante el método de secreción pasiva. En este sentido, se utilizaron kits ELISA para determinar los niveles de sTNF-RII y sIgA. Finalmente, se realizó un estudio de casos y controles, dado el objetivo emergente vinculado a las características sociodemográficas y clínicas recogidas en los diseños metodológicos previos. Este estudio se llevó a cabo tomando como definición de caso a personas englobadas en el grupo de mayores diagnosticadas de demencia o Enfermedad de Alzheimer (EA). La muestra estuvo conformada por 96 casos y 125 controles, debiendo cumplir estos el mismo criterio de edad, pero no contando con el diagnóstico de deterioro cognitivo. Las variables predictoras incluidas en el análisis de este estudio fueron depresión, diabetes mellitus tipo 2, dislipidemia e hipertensión.

Resultados: Respecto a la validación de la escala PAINAD, la validez de contenido, calculada a través del Índice de Validez de Contenido de los Ítems (I-CVI), fue de 0.95. En este sentido, se verificó que un menor consumo de analgésicos implicaba una menor puntuación en la escala PAINAD ($p < 0.05$). Del mismo modo, la consistencia interna de la versión española de la escala fue de 0.76, aumentando a 0.81 si el ítem sobre respiración era eliminado. Además, la fiabilidad interobservador fue de 0.94 y la estabilidad temporal fue de 0.55.

En cuanto a los resultados del segundo estudio, cabe destacar, dada la correlación de la determinación de ambos biomarcadores (sTNF-RII y sIgA) con la escala PAINAD ($p < 0.001$), su utilidad y, consecuentemente, su complementariedad a la citada escala como instrumentos para valorar el dolor en pacientes con demencia avanzada. Concretamente, sTNF-RII predice el dolor entre un 97.3% y un 96.2%, de acuerdo con la escala PAINAD.

En relación con los resultados del estudio emergente, se ratificó que tener depresión, diabetes mellitus tipo 2 y edad avanzada está vinculado a una mayor probabilidad de desarrollar EA, con unas Odds Ratio (OR) de 12.9 (intervalo de confianza (IC) al 95%: 4.3-39.9), 2.8 (IC al 95%: 1.1-7.1) y 1.15 (IC al 95%: 1.1-1.2), respectivamente. Sin embargo, estar diagnosticado de dislipidemia en tratamiento disminuye la posibilidad de desarrollar esta tipología de demencia, dado que la OR fue de 0.47 (IC al 95%: 0.22-1.1).

Conclusiones: La versión española de la escala PAINAD es un instrumento sencillo, válido y fiable para valorar el dolor en pacientes con demencia e incapacidad de comunicación. A su vez, sTNF-RII y sIgA son biomarcadores salivales del dolor, seguros, útiles y complementarios a la mencionada escala. Incluso, la correlación entre la escala PAINAD y ambos biomarcadores (sTNF-RII y sIgA) reafirma el potencial de estos instrumentos como herramientas para evaluar el dolor en este colectivo.

Por último, la depresión y la diabetes mellitus han demostrado ser entidades clínicas que aumentan el riesgo de sufrir demencia, especialmente EA, mientras que la dislipidemia correctamente tratada minimiza el riesgo de desarrollar esta enfermedad neurodegenerativa.

Abstract

Introduction: Population aging has led to the emergence of health problems such as dementia. Thus, at present, dementia represents both a social and health challenge, not only because of its high prevalence but also because of the multiple repercussions resulting from the holistic impact to the health of the person who suffers from it. The coexistence of dementia, especially in advanced stages of the disease, with clinical entities of various kinds, mainly chronic, intensifies the exposure of these people to painful experiences. In fact, underdiagnosis and undertreatment of pain are an alarming issue in people with advanced dementia and inability to communicate.

Objectives: To carry out the cultural adaptation and validation of the PAINAD scale in Spanish for its use in the assessment of pain in people with advanced dementia and communication disability; to determine the pain biomarkers sNTF-RII and sIgA in saliva and subsequently correlate the values obtained from the pain assessment performed by the PAINAD scale with these biomarkers.

Material and methods: Different methodological designs were carried out in older patients with advanced dementia and communication disability. First, a validation study of the PAINAD scale was conducted in 100 patients aged ≥ 65 with a medical diagnosis of dementia and a score between 5 and 7 on the Global Deterioration Scale (GDS). For this purpose -the adaptation and linguistic validation- the reliability of the scale was evaluated by analyzing internal consistency, inter-observer variability and temporal stability, as well as construct validity. On the other hand, a cross-sectional study was carried out in 75 persons with identical inclusion criteria whose

pain level was assessed by means of the Spanish version of the PAINAD scale and a saliva sample was collected by the passive secretion method. ELISA kits were used to determine sTNF-RII and sIgA levels. Finally, a case-control study was conducted, considering the emergent goal linked to the socio-demographic and clinical characteristics collected in previous methodological designs. For this study, the case definition consisted of people included in the group of elderly diagnosed with dementia or Alzheimer's disease (AD). The sample consisted of 96 cases and 125 controls, who met the same age criteria, but did not have a diagnosis of cognitive impairment. The predictor variables included in the analysis of this study were depression, type 2 diabetes mellitus, dyslipidemia and hypertension.

Results: Regarding the validation of the PAINAD scale, the content validity, calculated by means of the Item Content Validity Index (I-CVI), was 0.95. In this sense, it was verified that a lower consumption of analgesics implied a lower score on the PAINAD scale ($p < 0.05$). Similarly, the internal consistency of the Spanish version of the scale was 0.76, increasing to 0.81 if the item on breathing was eliminated. In addition, interobserver reliability was 0.94 and temporal stability was 0.55.

Regarding the results of the second study, given the correlation of the determination of both biomarkers (sTNF-RII and sIgA) with the PAINAD scale ($p < 0.001$), their usefulness and subsequent complementarity to the aforementioned scale should be noted as instruments to assess pain in patients with advanced dementia. Specifically, sTNF-RII predicts pain between 97.3% and 96.2%, according to the PAINAD scale.

Regarding the results of the emergent study, it was confirmed that suffering depression, type 2 diabetes mellitus and having advanced age are linked to a greater probability of developing AD, with Odds Ratios (OR) of 12.9 (95% confidence interval (CI): 4.3-39.9), 2.8 (95% CI: 1.1-7.1) and 1.15 (95% CI: 1.1-1.2), respectively.

However, being under treatment because of a dyslipidemia diagnosis decreases the likelihood of developing this type of dementia, since the OR was 0.47 (95% CI: 0.22-1.1).

Conclusions: The Spanish version of the PAINAD scale is a simple, valid and reliable instrument to assess pain in patients with dementia and inability to communicate. In turn, sTNF-RII and sIgA are safe, useful salivary biomarkers of pain and also complementary to the aforementioned scale. Furthermore, the correlation between the PAINAD scale and both biomarkers (sTNF-RII and sIgA) reaffirms the potential of these instruments as tools for assessing pain in this group.

Finally, depression and diabetes mellitus have been shown to be clinical entities that increase the risk of dementia, especially AD, while properly treated dyslipidemia minimizes the risk of developing this neurodegenerative disease.

I. Introducción

En el capítulo 1 se detallará cómo el envejecimiento poblacional surgido como consecuencia del aumento de la esperanza de vida y, en consecuencia, de la reducción de la mortalidad, representa un hito histórico y sin precedentes. Esta inversión de la pirámide poblacional como resultado tanto de los avances científico-técnicos como de la mejora de las condiciones de vida han posibilitado un incremento sustancial de la prevalencia de enfermedades crónicas, destacando entre ellas, por su conexión con la edad, la demencia. La demencia es un síndrome crónico, aludido e incluso descrito históricamente como la pérdida paulatina y persistente de las capacidades cognitivas. Así, dadas estas características definitorias, la demencia aúna diversas entidades clínicas y, por consiguiente, puede ser clasificadas en subtipos atendiendo a su etiología, área cerebral afectada, etc.

Con respecto al capítulo 2, en él se profundizará sobre la demencia como entidad clínica. La demencia es una enfermedad neurodegenerativa, de origen multicausal y potencialmente prevenible, al menos en parte, por su conocida vinculación causal con factores de riesgo modificables. No obstante, su naturaleza insidiosa, su singular causalidad, además de los prejuicios personales y la banalización de la sintomatología, por su atribución al proceso de envejecimiento, repercuten negativamente en el proceso diagnóstico. De hecho, el diagnóstico de demencia frecuentemente es obtenido cuando la persona se encuentra en estadios de evidente afectación de la función cognitiva e, incluso, cuando esta enfermedad neurodegenerativa, por su progresión, afecta a la independencia para la realización de las actividades básicas de la vida diaria. En este sentido, actualmente existen

protocolos de atención a la persona con sospecha de demencia, incluyendo como elementos centrales del proceso de diagnóstico la entrevista clínica, la exploración física, la valoración cognitiva y ciertas pruebas complementarias.

A continuación, el capítulo 3 versará sobre el dolor. La concomitancia de la demencia y otras comorbilidades es frecuente en las personas mayores. Sin embargo, el diagnóstico y el correspondiente abordaje de estas entidades clínicas en cierta medida se ve modificado por el proceso de demencia. Así, el dolor, definido como una experiencia desagradable subjetiva y, por ende, individual, representa un problema prevalente en las personas mayores, especialmente en aquellas diagnosticadas de demencia. En este sentido, el entendimiento de su diversa etiología y, por consiguiente, del proceso fisiopatológico subyacente evidencian la dificultad de su reconocimiento en personas con demencia, particularmente, en estadios avanzados de la enfermedad neurodegenerativa.

En este contexto, el capítulo 4 tratará sobre la valoración del dolor en personas con deterioro cognitivo. La evaluación del dolor, generalmente, se basa en el autoinforme de esta experiencia por el paciente. Sin embargo, la progresión propia de la demencia puede imposibilitar la comunicación verbal eficaz, por ello la observación comportamental, las reacciones fisiológicas y la determinación de biomarcadores son los instrumentos alternativos para valorar el dolor en personas con demencia e incapacidad de comunicación. Entre las múltiples escalas observacionales del dolor disponibles, la escala *Pain Assessment In Advanced Dementia* (PAINAD), por su sencillez y sus propiedades psicométricas se presenta como la alternativa más prometedora, aunque su validación a español se había realizado previamente de forma preliminar. Del mismo modo, dada la naturaleza subjetiva del dolor, la determinación de biomarcadores del dolor, como método suplementario, adquiere especial relevancia. Concretamente, la determinación de la

Inmunoglobulina A secretora (sIgA) y el Receptor II del Factor α de Necrosis Tumoral soluble (sTNF-RII) en saliva se propone como un instrumento seguro, no invasivo y fiable para la valoración del dolor.

En cuanto al capítulo 5, este reseñará el proceso de adaptación y validación de cuestionarios o escalas. La confección y posterior adaptación y validación de un instrumento tiene como objetivo disponer de instrumentos válidos y fiables para objetivar conceptos de índole subjetiva. Así, tomando en consideración las múltiples dificultades intrínsecas al diseño de un cuestionario y dada la recomendación de homogeneizar la práctica clínica, la adaptación transcultural debe ser entendida como una meta. Así, la adaptación y, consecuentemente, la validación de la escala PAINAD al español representan una necesidad. En este sentido, la adaptación engloba la traducción y la retrotraducción de la escala, mientras que la validación garantizará su validez y su fiabilidad.

Finalmente, el capítulo 6 permitirá conocer en detalle los protocolos aplicados para la determinación de los biomarcadores salivales del dolor. Concretamente, la determinación de los niveles de sTNF-RII y sIgA en saliva de pacientes con demencia e incapacidad de comunicación requiere de la apropiada aproximación metodológica durante el proceso de recogida de las muestras, mediante la implementación correcta del método de secreción pasiva; del adecuado transporte y almacenamiento de las muestras de saliva; y, del conocimiento de las particularidades de la determinación de sTNF-RII y sIgA mediante ELISA.

I. Introduction

Chapter 1 will detail how the aging of the population that has arisen as a result of the increase in life expectancy and, consequently, the reduction in mortality, represents a historic and unprecedented milestone. This inversion of the population pyramid because of both scientific and technical advances and improved living conditions has led to a substantial increase in the prevalence of chronic diseases, among which dementia stands out because of its connection with age. Dementia is a chronic syndrome, historically alluded to and even described as the gradual and persistent loss of cognitive abilities. Thus, given these defining characteristics, dementia brings together various clinical entities and, therefore, can be classified into subtypes according to their aetiology, affected brain area, etc.

Regarding chapter 2, this chapter will go into more detail on dementia as a clinical entity. Dementia is a neurodegenerative disease, of multicausal origin and potentially preventable, at least in part, because of its known causal link with modifiable risk factors. However, its insidious nature, its singular causality, in addition to personal prejudices and the trivialization of the symptomatology, due to its attribution to the aging process, have a negative impact on the diagnostic process. In fact, the diagnosis of dementia is often obtained when the person is in stages of evident impairment of cognitive function and even when this neurodegenerative disease, through its progression, affects the independence to perform basic activities of daily living. In this sense, there are currently protocols for the care of the person with suspected dementia, including as central elements of the diagnostic process the

clinical interview, physical examination, cognitive assessment, and certain complementary tests.

This will be followed by chapter 3, about pain. The concomitance of dementia and other comorbidities is common in the elderly. However, the diagnosis and corresponding approach to these clinical entities is to some extent modified by the dementia process. Thus, pain, defined as a subjective and therefore individual unpleasant experience, represents a prevalent problem in the older people, especially in those diagnosed with dementia. In this sense, the understanding of its diverse aetiology and, consequently, of the underlying pathophysiological process evidences the difficulty of its recognition in people with dementia, particularly in advanced stages of neurodegenerative disease.

In this context, chapter 4 will discuss the assessment of pain in people with cognitive impairment. The evaluation of pain is generally based on self-reports of the experience by the patient. However, the progression of dementia itself may preclude effective verbal communication, so behavioural observation, physiological reactions and biomarker determination are alternative tools for assessing pain in people with dementia and inability to communicate. Among the many observational pain scales available, the *Pain Assessment In Advanced Dementia* (PAINAD) scale, for its simplicity and psychometric properties, is presented as the most promising alternative, although its validation in Spanish had been previously performed in a preliminary way. Similarly, given the subjective nature of pain, the determination of pain biomarkers, as a supplementary method, acquires special relevance. Specifically, the determination of secretory Immunoglobulin A (sIgA) and soluble Tumour Necrosis Factor α Receptor II (sTNF-RII) in saliva is proposed as a safe, non-invasive, and reliable instrument for pain assessment.

In this sense, chapter 5 will outline the process of adapting and validating questionnaires or scales. The preparation and subsequent adaptation and validation of an instrument aims to provide valid and reliable instruments to objectify subjective concepts. Thus, taking into consideration the multiple difficulties intrinsic to the design of a questionnaire and given the recommendation to homogenize clinical practice, cross-cultural adaptation should be understood as a goal. Therefore, the adaptation and, consequently, the validation of the PAINAD scale into the Spanish language is a necessity. In this sense, adaptation encompasses the translation and back-translation of the scale, while validation will guarantee its validity and reliability.

Finally, chapter 6 will provide detailed information on the protocols applied for the determination of salivary biomarkers of pain. More precisely, the determination of sTNF-RII and sIgA levels in saliva of patients with dementia and inability to communicate requires the correct methodological approach during the sample collection process, through the correct implementation of the passive secretion method; proper transport and storage of saliva samples; and knowledge of the particularities of the determination of sTNF-RII and sIgA by ELISA.

II. Marco conceptual

Capítulo 1. Contextualización de la demencia.

1.1. Definición y aproximación histórica de la demencia y la Enfermedad de Alzheimer

Etimológicamente la palabra demencia deriva del latín *demens*: *de* (alejado) y *mens* (mente), por lo que la demencia puede ser definida como una entidad clínica, de naturaleza crónica y progresiva, que integra diversos procesos fisiopatológicos que modifican la función cognitiva normal, conllevando por sí misma a una disminución de la independencia para realizar las actividades básicas de la vida diaria. Este síndrome repercute sobre la memoria, el pensamiento, la orientación, la comprensión, el cálculo, la capacidad de aprendizaje, el lenguaje y el razonamiento [1].

En este marco, tomando en consideración la definición anterior de demencia, múltiples han sido las alusiones al término *demencia* a lo largo de la historia, aunque durante siglos este se utilizó en un sentido diferente a la concepción actual. Actualmente, se considera que una de las primeras menciones fue la realizada en la era de esplendor del antiguo Egipto por el visir Ptahhotep (año 2000 a.C.), en un fragmento de su obra donde se hace mención a la merma de la función de la memoria como parte del proceso de envejecimiento: “[...] *los ojos están oscuros, los oídos sordos, la fuerza disminuye, uno está cansado, la boca silenciada ya no habla, el corazón vacío, no se recuerda el pasado, lo que el envejecer le hace a la gente es malo en todos los aspectos*” [2,3]. De hecho, esta fue documentada por los antiguos griegos y quedó reflejada en el

Antiguo Testamento “(Eclesiástico 3:12-13, “Hijo, cuida de tu padre en su vejez, y en su vida no le causes tristeza. Aunque haya perdido la cabeza, sé indulgente, no le desprecies en la plenitud de tu vigor”)” [4].

De igual forma, posteriormente, en el periodo helenístico y durante el Imperio Romano, la pérdida de la memoria –entre otras alteraciones mentales– es descrita en diversos textos como parte del envejecimiento normal. Filósofos como Pitágoras (siglo VII a.C.), Hipócrates (460-377 a.C.), Platón (427-347 a.C.) y Aristóteles (384-322 a.C.), entre otros, hicieron referencia a esto mismo en sus correspondientes obras [5-8]. Sin embargo, fue Cicerón (106-43 a.C.) quién planteó por primera vez que la pérdida de memoria en la persona mayor –en base a una esperanza de vida situada en torno a los 30 años– debía ser entendida como una enfermedad neurológica, aunque con una connotación de trastorno mental, por lo que debía ser atribuida a toda aquella persona que presentara cierto deterioro cognitivo vinculado a una conducta irracional e incomprensible. Este autor incluso llegó a clarificar, en base a las observaciones realizadas, que aquella persona con una vida mentalmente activa podía prevenir e incluso retardar la aparición de alteraciones cognitivas propias del envejecimiento [9].

En el contexto sanitario, posiblemente fue Celsius (30-50 a.C.) el primero en emplear dicho término. Posteriormente, en el siglo II, en base a la concepción del citado autor, aparecieron las primeras alusiones al término de *demencia senil* –Arateous de Capadocia en el libro II de su famosa Obra Médica–, entidad patológica atribuida exclusivamente a la edad como factor de riesgo [10].

La investigación en el campo de la demencia fue aparcada durante el Imperio Romano tardío y la Edad Media, y no fue hasta trece siglos más tarde, durante el Renacimiento, cuando experimentó un resurgir [2].

En la *Encyclopédie ou Dictionnaire Raisonné des Sciences, des Arts et des Métiers*, publicada en 1795 por Diderot y d’Alembert, la demencia es catalogada como una patología caracterizada por la abolición de la facultad de razonar, debiendo ser diferenciada del delirio y la manía [11].

En 1798, Philippe Pinel, en su obra *Nosographie philosophique (Méthode appliqué a la médecine)* emplea los términos de *amentia* y *morosis* para reseñar a aquellas patologías cognitivas que cursaban como una alteración en la asociación de ideas y que se manifestaban mediante modificaciones del comportamiento, de la memoria y del razonamiento [12]. No obstante, fue el psiquiatra francés discípulo de Pinel, Jean Étienne Esquirol, quien acuñó por primera vez en 1838 el término demencia para describir los estados de disminución de la capacidad de razonamiento al contexto sanitario en su obra *Des maladies mentales*. Esquirol definió la demencia como: “*la demencia senil inicia con alteraciones en la memoria, en particular en la memoria reciente, posteriormente en la atención. Además, inicialmente se pierde la facultad de entender hasta llegar a un estado de decrepitud*”. De igual forma, este autor recoge en su obra la siguiente afirmación: “*El demente es como la persona que ha sido privada de su propiedad después de haber podido disfrutar de ella, es una persona rica que se ha empobrecido, el idiota siempre ha sido pobre y miserable*”, diferenciando así la demencia del retraso mental [13]. Por otro lado, de forma coetánea, en 1822, Antonie-Laurent-Jessé Bayle atribuyó una etiología orgánica a la demencia, considerando que esta patología estaba causada por lesiones en el sistema nervioso central [14]. No obstante, no será hasta la segunda mitad del siglo XIX cuando las demencias sean reconocidas como un síndrome, identificando diversos tipos de demencia: demencia infecciosa, demencia traumática, demencia senil y algunas demencias subcorticales [15].

En este contexto, Alois Alzheimer, médico alemán, describió en 1906 la Enfermedad de Alzheimer (EA) a partir del estudio del caso de Auguste Deter. Cinco años antes,

en 1901, Auguste, de 51 años, fue hospitalizada en el hospital psiquiátrico de Frankfurt, donde fue atendida por el Dr. Alzheimer. Él constató durante sus entrevistas clínicas y exploraciones físicas que la paciente presentaba desde hacía meses cambios de personalidad con repetidos e inexplicables episodios de ira desmesurados, habiendo debutado posteriormente con sustanciales fallos de memoria, encontrándose desorientada temporal y espacialmente cuando ingresó en el citado hospital. De igual forma, la mujer presentaba otra sintomatología acompañante, la cual fue recogida por el Dr. Alzheimer en la historia clínica de la paciente como una disminución sustancial de la memoria a corto plazo, una merma de la capacidad de comprensión, alteración de la función del lenguaje y la presencia de síntomas neuropsiquiátricos, como alucinaciones y/o depresión. Sin embargo, durante el periodo que permaneció en el hospital, el estado de salud de la paciente no mejoró a pesar del esfuerzo realizado por los profesionales sanitarios, por lo que la atención sanitaria recibida se centró en garantizar su seguridad y ofrecer cuidados para cubrir lo que actualmente conocemos como necesidades básicas -alimentación, hidratación, higiene, etc.-, asegurando, por tanto, el bienestar físico y psicológico de la paciente. En definitiva, centrándose en mantener su calidad de vida. En 1904, como consecuencia de la progresión de la enfermedad, el estado de salud de la señora Detter empeoró, quedando esta encamada como consecuencia de su imposibilidad para moverse, comenzando a aparecer otros problemas de salud como la incontinencia urinaria y fecal [16].

Durante los últimos años de vida de Auguste, la cual falleció en el año 1905, el Dr. Alzheimer no estuvo a cargo de esta paciente ya que se encontraba en Heidelberg desempeñando su actividad profesional como docente y médico adjunto del centro de enfermedades mentales de Munich, bajo la responsabilidad de Emil Kraepelin [17]. A pesar del aparente alejamiento entre el médico y este caso, Alzheimer

siempre manifestó especial interés por el estudio de la señora Detter, de quien siguió su evolución desde la distancia. La meticulosa descripción del caso realizada por el Dr. Alzheimer, información de incalculable valor para la posterior descripción de la EA, no permitió esclarecer el diagnóstico de la mujer antes de su fallecimiento, puesto que la combinación de síntomas que presentaba no se pudo atribuir a ninguna de las patologías psiquiátricas descritas hasta ese momento, al mismo tiempo que existía un consenso médico de que estos síntomas –caracterizados principalmente por un importante deterioro de la función cognitiva y particularmente de la memoria– podrían ser atribuidos al proceso de envejecimiento fisiológico. Tras el fallecimiento de Auguste Detter, el Dr. Alzheimer estudió pormenorizadamente el caso y profundizó en base a este en las alteraciones neuropatológicas asociadas. Así, la descripción resultante del proceso de estudio de este caso se considera la primera caracterización de la EA [18]. En este sentido, Alois Alzheimer hizo alusión a la acumulación de las placas neuríticas extracelulares y los ovillos neurofibrilares intracelulares (NFT) como dos de los cambios fundamentales en el cerebro de los pacientes con este tipo de demencia, lesiones, actualmente, vinculadas a la EA. No obstante, el término “Enfermedad de Alzheimer” no fue empleado hasta el año 1910 en la revisada edición del *Tratado de psiquiatría para médicos y estudiantes* del autor Emil Kraepelin, mentor de Alzheimer [19]. Entre 1910 y 1920 los resultados encontrados por el Dr. Alzheimer fueron corroborados por múltiples estudios, los cuales realizaron descripciones histopatológicas similares a las encontradas por el psiquiatra alemán, aunque en pacientes que presentaban cuadros clínicos heterogéneos. Por tanto, el significado actualmente otorgado a la demencia data de finales del siglo XIX y principios del XX, entendiendo que esta enfermedad conlleva una alteración irreversible de la función cognitiva [15].

En 1952, la American Psychiatric Association (APA) publicó la primera edición del *Manual diagnóstico y estadístico de las enfermedades mentales I (DSM-I)*, el cual consistió fundamentalmente en la clasificación de los trastornos mentales, siendo estos catalogados en función de su carácter orgánico: trastornos mentales orgánicos y trastornos mentales funcionales. Sin embargo, en dicho tratado a la demencia no se le otorgó entidad propia, aunque el síndrome clínico asociado a esta patología fue descrito como una enfermedad cerebral crónica vinculada a la senectud, mientras que la EA aparecía contemplada dentro de los *“síndromes cerebrales crónicos con alteraciones del metabolismo”* [20]. El DSM-II, de 1968, reorganizó las etiquetas diagnósticas de algunas patologías mentales, apareciendo en el mismo el diagnóstico de demencia –al que se hacía alusión con este término para su designación– incluido dentro de *“psicosis asociadas con síndromes cerebrales orgánicos”*, subcategorizando a la demencia en *senil* y *presenil* [21]. En 1980, con la publicación del DSM-III, fue la primera ocasión en la que la APA propuso unos criterios consensuados para el diagnóstico de las patologías que circunscribía. Sin embargo, en el caso de la demencia, la información contenida se limitaba a definirla y a exponer su posible etiología multifactorial –independiente de la edad–, no llegando a detallar de forma clara ningún criterio que permitiera realizar su diagnóstico [22]. No fue hasta la Clasificación Internacional de Enfermedades en su décima edición (CIE-10) –la cual fue editada por la Organización Mundial de la Salud (OMS) en el año 1992– y en el DSM-IV, manual que data de 1994, donde se especificaron pormenorizadamente por primera vez una serie de criterios diagnósticos, evidenciando ambos tratados que la demencia es *“un trastorno caracterizado por el deterioro de la memoria unido a una o más alteraciones como afasia, apraxia, agnosia o de las funciones ejecutivas, siendo esta(s) lo suficientemente grave como para ocasionar un deterioro significativo de la actividad social o laboral, representando un déficit respecto a un nivel previo, no apareciendo durante un síndrome confusional agudo y no siendo debida(s) a causa*

orgánica o al efecto de una sustancia tóxica”. No obstante, estas dos clasificaciones no estaban exentas de limitaciones puesto que el DSM-IV describió como el principal síntoma de la demencia la disminución de la memoria, sintomatología propia de la EA, existiendo otros tipos de demencia –la demencia vascular o las demencias fronto-temporales– en las que esta función cognitiva puede ser conservada, si bien no en su totalidad; mientras que la clasificación CIE-10 erra al no incluir estadios incipientes de deterioro cognitivo, aunque precisa que la merma de la capacidad cognitiva no está directamente relacionada y de forma exclusiva con la memoria, atribuyendo por tanto a la demencia la alteración de múltiples funciones [23,24].

En el DSM-V –publicado en el 2013– se consumaron una serie de cambios sustanciales respecto a los manuales previos propuestos por la APA. En primer lugar, en dicho manual fue eliminado el sistema multiaxial pasando a una organización por conglomerados, y, en segundo lugar, se procedió a incluir aspectos relacionados con la genética en el desarrollo de los trastornos mentales. En lo que respecta a la demencia, el DSM-V incluye dos nuevas etiquetas diagnósticas: *trastorno neurocognitivo mayor (TNC-M)* –demencia– y *trastorno neurocognitivo menor (TNC-ME)*, también denominado *deterioro cognitivo leve*. Por otro lado, dicho tratado clarificó una ordenación en función a la etiología de las distintas demencias: Enfermedad de Alzheimer, demencia frontotemporal, Demencia con Cuerpos de Lewy (DCL) y Demencia Vascular. A pesar de los importantes avances contemplados en esta clasificación, la principal salvedad atribuida a esta es la no contemplación de una etiología mixta de la demencia [25].

1.2. Clasificación de la demencia

La demencia, en función de su etiología –como se ha reseñado previamente–, se puede dividir en las siguientes categorías [26,27]:

- Demencias primarias, idiopáticas o degenerativas. Este tipo de demencias se caracteriza por agrupar a una serie de patologías neurodegenerativas de lenta progresión, las cuales poseen entidad propia. Las más frecuentes son la EA y la DCL.
- Demencias secundarias. Estas se caracterizan por tener una etiología multicausal de origen sistémico conocido. Dentro de este conjunto destacan la demencia vascular, la hidrocefalia y la demencia alcohólica o Korsakoff.

Por otro lado, en base a la localización que se ve afectada como consecuencia de la patología –y por tanto vinculada a una sintomatología específica derivada de la alteración de las funciones cognitivas propias de esa área–, las demencias se clasifican en [28,29,30]:

- Demencia cortical. Generalmente se caracteriza por cursar con afasia, agnosia, apraxia, acalculia y amnesia; siendo la EA y la DCL las patologías englobadas dentro del citado grupo.
- Demencia subcortical. La persona presenta principalmente alteraciones posturales, perturbaciones del movimiento y síntomas depresivos. Dentro de esta categoría se incluyen las demencias por Corea de Huntington o por Enfermedad de Parkinson y algunas demencias secundarias, como la demencia por sida y otros trastornos toxicometabólicos.
- Demencias axiales. Las lesiones específicas y localizadas en el lóbulo temporal, el hipocampo y/o hipotálamo se asocian a desorientación, amnesia, despreocupación y falta de interés.

Finalmente, desde el punto de vista clínico, en base al manual diagnóstico DSM-V, los trastornos neurodegenerativos están conformados por los siguientes tipos [25]:

- Trastorno neurocognitivo menor. La persona presenta un declive moderado de la funcionalidad cognitiva, siendo este insuficiente para afectar a la autonomía personal.
- Trastorno cognitivo mayor. Acontece una pérdida relevante de las funciones cognitivas con repercusiones negativas en las actividades básicas e instrumentales de la vida.

1.3. Envejecimiento poblacional y demencia

1.3.1. Datos epidemiológicos sobre el envejecimiento

El envejecimiento poblacional es una realidad constatada, resultado directo del éxito de las acciones humanas, concretamente de los avances médicos, e indirectamente vinculada a los logros sociales y económicos. Por tanto, el aumento de la esperanza de vida –indistintamente del sexo de la persona– y la disminución de la mortalidad deben ser entendidos como un hito de la salud pública. Sin embargo, a pesar de las múltiples connotaciones positivas asociadas a esta mayor longevidad, el envejecimiento de la población supone un reto de índole social, habiendo sido reconocido como uno de los cuatro elementos claves para la consecución de un desarrollo sostenible: crecimiento de la población, envejecimiento poblacional, migración internacional y urbanización. De forma global –y en base a las últimas estadísticas disponibles en relación con el número de personas mayores de 65 años, a las tasas de mortalidad y de nacimientos– las políticas sociales y económicas a nivel mundial deben ser confeccionadas para poder asumir los cambios derivados del proceso de envejecimiento y garantizar que se puedan alcanzar los Objetivos de Desarrollo Sostenible (ODS) recogidos en la agenda 2030 [31-34].

Según las Naciones Unidas, en 2019 había 703 millones de personas mayores –con 65 o más años– a nivel mundial, existiendo zonas con un marcado aumento: Asia –

con 260 millones–, Europa y América del Norte –con aproximadamente 200 millones–. No obstante, en base a las estimaciones disponibles, en 2050 estas cifras se duplicarán, llegando a existir más de 1500 millones de personas mayores. Por tanto, si actualmente –año 2019–, a nivel mundial, una de cada 11 personas posee una edad igual o superior a 65 años, en 2050 una de cada seis personas estará en esta franja de edad. Si bien el citado incremento tendrá lugar de forma heterogénea en función de las distintas zonas geográficas, se prevé que el incremento sea más acentuado en Asia y África norte y subsahariana. Por el contrario, será sustancialmente menos marcado en Australia, Nueva Zelanda, Europa y América del norte, aunque en estos continentes, actualmente, la población mayor representa un porcentaje significativamente más elevado que en otras zonas del mundo. Por tanto, los países con menores ingresos serán los que experimenten una elevación más drástica, pasando de 37 millones en 2019 a 120 millones en 2050 [35] (*Tabla 1*).

Tabla 1. Prevalencia de personas mayores en el año 2019 y estimaciones para el año 2050

	Personas de 65 o más años en 2019 (millones)	Personas de 65 o más años en 2050 (millones)
Nivel mundial	702,9	1548,9
África subsahariana	31,9	101,4
África septentrional y Asia occidental	29,4	95,8
Asia central y meridional	119	328,1
Asia oriental y sudoriental	260,6	572,5
América latina y el Caribe	56,4	144,6
Australia y Nueva Zelanda	4,8	8,8
Oceanía	0,5	1,5
Europa y América del Norte	200,4	296,2

En nuestro contexto más cercano, actualmente, entre los países europeos, destacan por tener una proporción más elevada de personas mayores Alemania, Italia, Francia, Reino Unido y España [36]. Se prevé que para el año 2050 en Europa una de cada cuatro personas tendrá una edad de 65 o más años, siendo España el único país de Europa que se mantendrá dentro de los 10 países con mayor incremento de personas mayores para el citado año, ocupando el octavo lugar de dicha clasificación –por detrás de República de Corea, Singapur, Taiwan, Macao, Maldivas, Tailandia, Hong Kong, y delante de Kuwait y Estado de Brunei Darussalam [35].

A nivel nacional, según el Instituto Nacional de Estadística (INE), a principios del año 2018 había 8.908.151 personas mayores, lo que supone un 19,1% del total de la población. Concretamente –en base a la información disponible en el censo– el colectivo de personas octogenarias representa el 6,1% de las personas mayores en nuestro país. Sin embargo, este cambio en la estructura poblacional será aún más marcado, puesto que como ocurrirá a nivel mundial estos datos se duplicarán para el año 2050. Por otro lado, las estimaciones señalan que para el año 2068 el colectivo de centenarios podría ser de 241.059 personas, 48.208 hombres y 192.851 mujeres [36].

El aumento de la esperanza de vida –reflejo del desarrollo social, económico y político– ha contribuido a acentuar los cambios demográficos a los que actualmente nos enfrentamos. A nivel mundial, en base a las últimas estadísticas publicadas por la Organización de las Naciones Unidas (ONU) en el año 2019, la esperanza de vida entre 1990-1995 y 2015-2020 ha aumentado en 7,7 años, y se espera que aumente exponencialmente llegando a ser de 4,5 años más entre 2015-2020 y 2045-2050, indistintamente del sexo de la persona. De igual forma, en términos generales, una persona de 65 años vivirá 17 años más en 2015-2020, y 19 años si la comparación es realizada con respecto a 2045-2050 [35].

No obstante, las mujeres poseen datos aún más alentadores en relación con la esperanza de vida, puesto que se estima que esta es superior en 4,8 años a la de los hombres, aunque con distinciones en función del área geográfica: 6,5 años en Latino América y el Caribe, 6,1 años en Europa y América del Norte, 5,3 años en Asia oriental y sudoriental, 3,5 años en África Subsahariana, 3 años en Oceanía y 2,7 años en Asia Central y meridional. Por otro lado, las actuales estimaciones revelan que a nivel mundial en el año 2050 la proporción de mujeres mayores de 65 años representará más de la mitad del total de la población para dicha fracción, puesto que supondrán un 54% [35].

En nuestro país –según el último informe del INE del año 2019–, y al igual que en el resto del mundo, la esperanza de vida al nacer de las mujeres es más elevada que la de los hombres, situándose en los 85,7 años frente a los 80,4 años, respectivamente. De igual forma, este incremento ha quedado patente en la esperanza de vida a los 65 años, indistintamente del sexo –23 años adicionales en las mujeres y 19,1 años en los hombres–. Sin embargo, la esperanza de vida saludable de estas es inferior puesto que la existencia de comorbilidades es superior como consecuencia de una mayor supervivencia [36].

Asimismo, la disminución progresiva de la tasa de natalidad ha representado un papel fundamental en el envejecimiento poblacional. Cinco millones de nacimientos tuvieron lugar en la Unión Europea en el año 2018, por tanto, nacieron 118.000 niños menos que en el año anterior, mientras que para dicho periodo se registraron un total de 5.3 millones de muertes, superando en consecuencia la tasa de mortalidad a la de natalidad.

A nivel nacional, dicha la tasa de natalidad ha decrecido en un 29% desde el año 2008, habiendo acontecido un total de 369.302 nacimientos en 2018, lo que ha supuesto un descenso de un 6,1% respecto al año anterior, donde nacieron 23.879

niños más. En España, a pesar de que el número de nacimientos de hombres es más elevado que de mujeres, en la actualidad hay 5.068.440 mujeres frente a 3.839.711 hombres mayores de 65 años, debiéndose esto a que la mortalidad es mayor en los varones [37].

1.3.2. Relación entre envejecimiento poblacional y demencia

En este sentido, el envejecimiento poblacional que actualmente estamos experimentando –como se ha puesto de manifiesto anteriormente– es una situación sin precedentes en la historia de la humanidad, habiendo contribuido de forma significativa al incremento de la prevalencia de múltiples enfermedades crónicas, destacando entre estas las enfermedades neurodegenerativas [38,39,40].

La OMS estima que 50 millones de personas padecen demencia a nivel mundial, registrándose cada año 9,9 millones de nuevos casos [41], lo que supone que cada tres segundos un nuevo caso de demencia es diagnosticado [42].

De acuerdo con las estadísticas mundiales disponibles, la prevalencia de demencia entre personas mayores de 60 años varía entre el 5% y el 8% en la mayoría de las regiones del mundo, con una prevalencia mayor en América Latina (8,5%), y una prevalencia notablemente menor en África subsahariana (2–4%) [41,43,44,45], llegando a afectar a entre un 30% y un 60% de la población mayor de 85 años [46]. Por tanto, la demencia es un problema de salud claramente relacionado al envejecimiento, incrementando considerablemente no solo la prevalencia sino también la incidencia en aquellas personas mayores de 65 años [47,48,49]. No obstante, el incremento de la incidencia a nivel mundial está siendo menos acusado de lo que inicialmente se conjeturó gracias a las medidas tomadas para prevenir y contrarrestar esta epidemia de salud, entre las que destacan la mejora de las condiciones de vida, los avances médicos, el progreso en educación y el incremento

de la investigación en la temática que ha permitido reseñar ciertos factores de riesgo y estrategias de protección frente a esta enfermedad [50].

En Europa, en base a las últimas estadísticas y en consonancia con los datos disponibles a nivel mundial, la prevalencia de la demencia oscila entre 5,4%-7,29% en las personas mayores de 65 años [43,51], aumentando conforme avanza la edad y afectando de forma desigual en función del sexo –como se puede observar en la *Figura 1*–, puesto que mientras que la prevalencia de la demencia oscila entre 1,1-1,5% en la mujeres de 65-69 años, para las mujeres de 90 o más años representa entre el 38,9-44,8%, y en el caso de los hombres para estos mismos grupos de edad se calcula que es de 0,9-1,1% y 29,7-31,2% respectivamente [52,53].

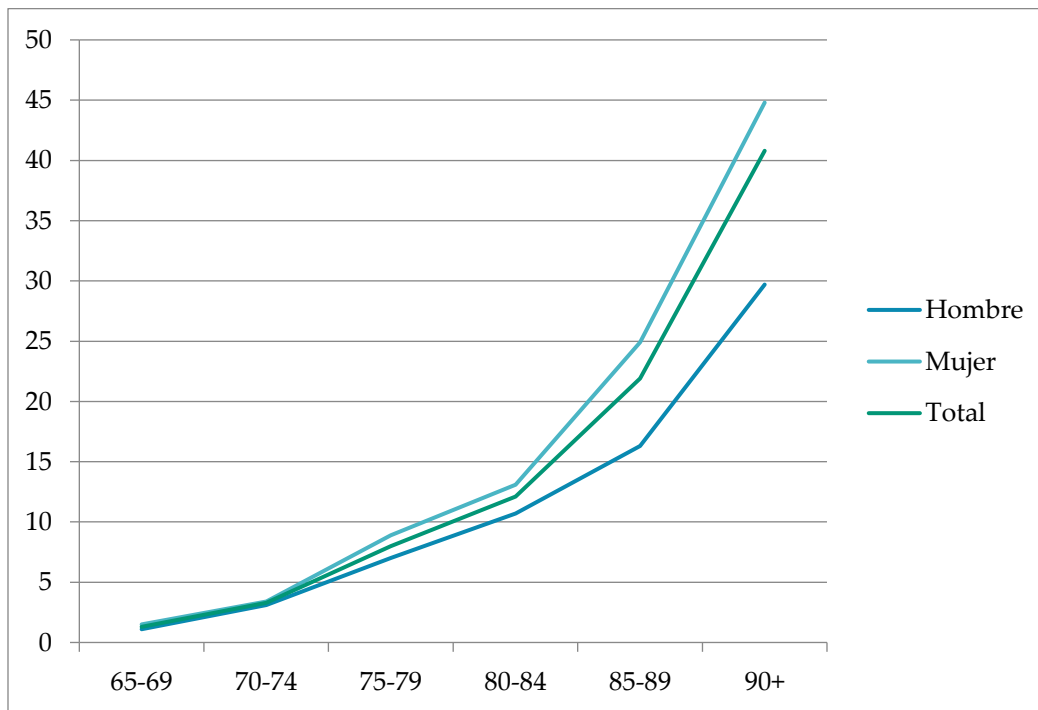


Figura 1. Prevalencia de demencia en función del sexo y la edad (Elaboración propia a partir de Datos del informe Dementia in Europe Yearbook 2019)

En este sentido, la *Figura 2* engloba la información correspondiente al número total de personas con una edad superior a los 30 años afectadas por demencia en Europa.

número de diagnósticos de esta patología neurodegenerativa que en los del sur – Grecia, Italia y España presentan la tasa de incidencia más elevada–, aunque siguen aumentando los casos nuevos de esta enfermedad en toda Europa. Asimismo, y en concordancia con los datos de prevalencia para la EA, la tasa de incidencia se ve modificada en función de la edad y el sexo: mientras que anualmente se diagnostican 3,43‰ entre las personas con una edad 65-74 años, en el grupo de 75-84 años esta cifra asciende hasta el 13,78‰ y alcanza la alarmante cifra de 35,74‰ en el grupo de las personas mayores de 85 años. Con relación al sexo –como variable que modifica de forma insidiosa estas cifras– el 13,25‰ de las mujeres debutan anualmente con esta patología frente al 7,02‰ de los hombres [54].

A nivel nacional, se estima que entre el 5,5 y el 5,8% de personas mayores de 65 años padecen demencia [56,57,58]. Sin embargo, la prevalencia de demencia en mayores de 70 años se sitúa en torno al 8,5%, correspondiéndose aproximadamente el 77,7% de los casos a EA, un 7,6% a DCL, y un 5,9% a demencia vascular [59,60].

En este sentido, dadas las previsiones de futuro existente en la actualidad respecto al envejecimiento poblacional y puesto que la demencia, como se ha podido corroborar, es un problema con una asociación con la edad, se espera que el número de personas con demencia se duplique cada 20 años [43,61,62]. De este modo, en 2030 habrá en el mundo aproximadamente 82 millones de personas con demencia y, en 2050, esta cifra alcanzará los 152 millones [43,53].

De la misma manera, en Europa se ha demostrado –como ocurre a nivel mundial– una tendencia creciente del número de personas afectadas esta patología, siendo esta más acusada conforme incrementa la edad –como se puede observar en la *Figura 3–*, y se prevé que aumente en un 87% entre 2010 y 2050 [43,53].

De hecho, a pesar de las conjeturas iniciales sobre la veracidad de estas estimaciones de futuro, no debemos menospreciar estas abrumadoras cifras puesto que, según la evidencia disponible, estas están correctamente fundamentadas –a pesar de la

ralentización del proceso de incremento de la incidencia inicialmente concebida–, debiendo, por ende, potenciar estrategias para abordar este problema de forma pragmática y otorgarle la prioridad requerida [62-65].

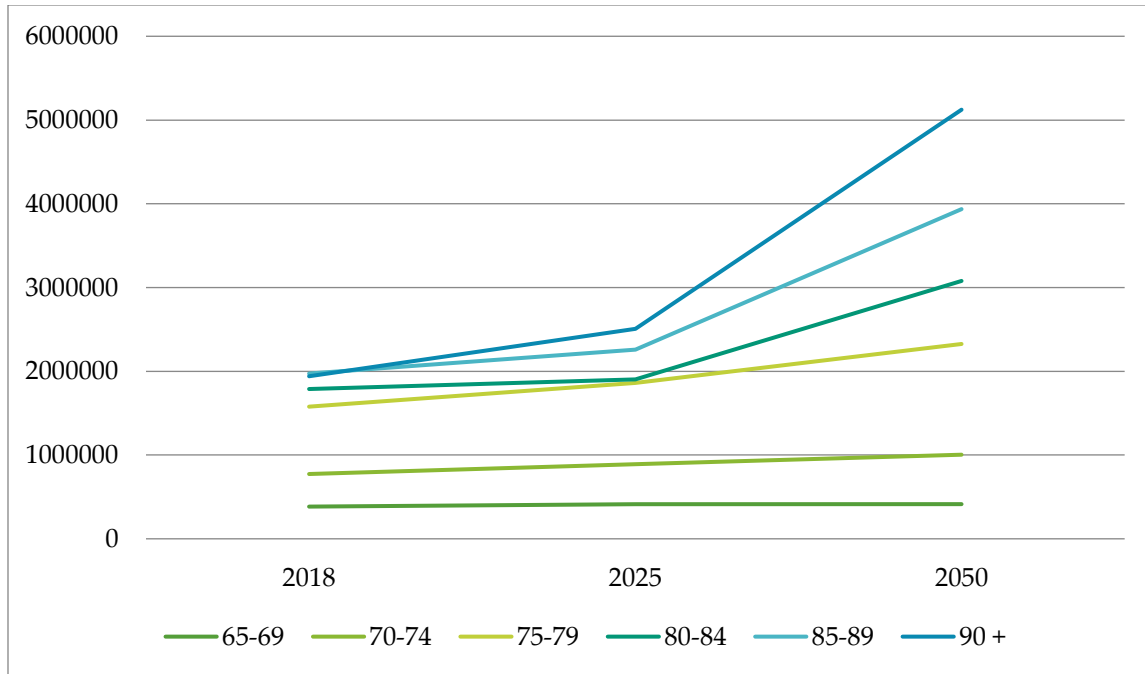


Figura 3. Personas en Europa afectas por demencia en función de la edad desde 2018 a 2050 (Elaboración propia – Datos de Dementia in Europe Yearbook 2019)

Capítulo 2. Demencia como entidad clínica

2.1. Etiología de la demencia

La demencia es una patología compleja de etiología múltiple en cuya aparición están implicados diversos mecanismos moleculares específicos que perturban las funciones celulares normales, conllevando la pérdida de conexiones sinápticas, gliosis, muerte celular, inflamación y, por ende, produciendo un deterioro de parte de las funciones cognitivas [66,67,68].

2.2. Factores de riesgo vinculados con la aparición de la demencia

La literatura científica disponible ha descrito una serie de factores de riesgo asociados al desarrollo de la demencia, categorizándolos en función de la posibilidad de que presentan estos de ser modificados (*Tabla 2*).

Tabla 2. Factores de riesgo de la demencia

Factores de riesgo no modificables	Factores de riesgo modificables
Edad	Actividad física
Sexo	Actividad cognitiva
Historia familiar	Nutrición
Genética	Factores de riesgo cardiovascular
	Educación
	Relaciones sociales

2.2.1. Factores de riesgo modificables

Concretamente, los factores de riesgo modificables reseñados son:

- Actividad física. La práctica regular de ejercicio físico –de forma aislada o combinada con otros hábitos saludables– posee múltiples efectos positivos sobre el funcionamiento cognitivo [69-75], llegando incluso a asociarse con un aumento de la perfusión sanguínea en la región parahipocampal cerebral – área afectada por la EA– [73] y a una disminución de los marcadores de estrés oxidativo, los cuales se relacionan con la aparición de la citada patología [75-80]. Por otro lado, la realización de actividad física ha demostrado ser de utilidad para el abordaje de los síntomas neuropsiquiátricos [81].
- Entrenamiento cognitivo. La realización de ejercicios cognitivos –cuya finalidad es la estimulación cognitiva– mejora los seis dominios del funcionamiento cognitivo: memoria, lenguaje, cálculo, atención, razonamiento y habilidad visoespacial; reduciendo, por tanto, el riesgo de desarrollar demencia [82-86]. De igual forma, la ejecución sistemática de este tipo de actividad produce modificaciones estructurales en el cerebro, asociándose a un aumento de la materia gris [87], a una reducción del adelgazamiento cortical y a un mantenimiento de las conexiones corticales de la sustancia blanca [88].
- Nutrición. Seguir una dieta equilibrada basada en un consumo elevado de ácidos grasos omega-3 y la suplementación de ácido fólico –el cual interfiere de forma positiva en la mantención de la estructura de las proteínas– permite que el volumen del hipocampo se reduzca en menor medida y se produzca un aumento más atenuado del volumen ventricular. Por lo tanto, la pérdida de memoria subjetiva será inferior. Asimismo, este tipo de nutrición se asocia con una disminución de los niveles de homocisteína, reduciendo el riesgo de

ateroesclerosis y de patologías neurodegenerativas, y de los niveles de lipoproteínas de baja densidad (LDL) y un incremento de los niveles de lipoproteínas de alta densidad (HDL) [72, 89-93].

- Factores de riesgo cardiovascular. El abordaje y el control de los factores de riesgo cardiovascular son estrategias para prevenir la aparición de la demencia puesto que una función cardíaca sin alteraciones asegura que el cerebro reciba un aporte sanguíneo adecuado –con un contenido conveniente de oxígeno y de nutrientes– para la realización de sus funciones. Existen múltiples factores de riesgo cardiovascular a los que se deben de dirigir las actuaciones de educación para la salud por su relación con la aparición de la demencia. Según la evidencia disponible destacan el consumo de tabaco, la obesidad en el periodo de adulto joven, la diabetes tipo 2, la hipertensión y la elevación del colesterol en la edad de adulto, concretamente del LDL [69,94-97].
- Nivel educativo. El nivel educativo ha sido descrito como un factor de riesgo de demencia y de EA puesto que se ha contrastado que aquellas personas con nivel educativo alto son menos propensas a sufrir dicha patología como consecuencia de que esta actividad permite incrementar la reserva cognitiva, desarrollando, por tanto, las conexiones neuronales. No obstante, otras investigaciones han revelado que no solo se asocia al nivel educativo que la persona posee en sí, sino al hecho de que este delimita de forma generalizada el tipo de actividad laboral que desempeña, realizando las personas con un nivel educativo más bajo una actividad con menor estimulación mental y ocupando un status social inferior, con el consecuente nivel económico que interfiere decisivamente en otros factores de riesgo de demencia y/o EA: nutrición, actividad física y factores de riesgo cardiovascular [98-101]. En

contraposición, las personas con elevada responsabilidad laboral, por su exposición reiterada a situaciones estresantes poseen elevado riesgo de presentar demencia con el transcurrir del tiempo [102,103].

- Relaciones sociales. La soledad, una participación y un contacto social reducido –lo que implica una interacción social escasa– son factores de riesgo de demencia y EA [104-109]. Sin embargo, existen varias explicaciones sobre la conexión entre ambos fenómenos. En primer lugar, se considera que la interacción social es un factor protector, ya que durante esta actividad se potencian diversas áreas cerebrales – en la línea de la teoría del “uso y desuso” [110]. En segundo lugar, la soledad y la falta de apoyo social generan situaciones de estrés a la persona, por lo que, teniendo presente la vinculación del estrés con la aparición de la demencia y/o EA, la privación de las relaciones sociales aumenta el riesgo de desarrollar esta enfermedad. En tercer y último lugar, las relaciones sociales son consideradas un mecanismo protector gracias a que el entorno social suele motivar a la persona a llevar una vida saludable y a utilizar de forma efectiva los servicios de salud disponibles [111].

2.2.2. Factores de riesgo no modificables

Respecto a los factores de riesgo no modificables cabe destacar:

- Edad. Las personas de edad avanzada –65 o más años– son más propensas a desarrollar demencia y/o EA [112,113].
- Sexo. Existe una distribución desigual de la demencia en función del sexo, siendo el porcentaje de personas afectadas por esta enfermedad notablemente mayor entre las mujeres [114, 115, 116]. Asimismo, estas tienen en el doble de riesgo de desarrollar EA que los hombres [117,118].

- Historia familiar. Tener antecedentes de demencia y/o EA –padres y/o hermanos– es un factor de riesgo para sufrir dicha enfermedad [119], especialmente si el progenitor es diagnosticado antes de los 80 años [120]. Asimismo, se estima que el 33% de las personas con DCL tienen antecedentes familiares de demencia [121].
- Genética. El gen apolipoproteína E (APOE) interfiere en la síntesis proteica, concretamente proveyendo el patrón de una proteína transportadora de colesterol. Sin embargo, existen tres formas de dicho gen: $\epsilon 2$, $\epsilon 3$ y $\epsilon 4$, siendo el riesgo de desarrollar EA sustancialmente más elevado en el caso de que la persona posea la forma APOE $\epsilon 4$ [122,123], aunque por sí solo dicho gen no produce EA [124,125]. De igual forma, se ha confirmado que la mutación del gen codificante de la presenilina 1 (PS1/PSEN1) –proteína precursora de β -amiloide– y del gen de la presenilina 2 (PS2/PSEN2) se relaciona en el 50% de los casos con la aparición de EA en edades tempranas [126,127,128]. Por otro lado, los genes GRN y C9ORF72 se asocian a demencia frontotemporal [121,127].

2.3. Tipos clínicos de demencia

La demencia, por su consideración de síndrome, engloba distintas entidades clínicas que comparten la pérdida persistente de las funciones cognitivas como característica definitoria fundamental. En este sentido, la EA, la Demencia Frontotemporal, la Demencia Vascular y la DCL son los tipos más frecuentes de demencia.

La EA es una patología neurodegenerativa progresiva de etiología aún desconocida, aunque se considera su relación con la síntesis y aclaramiento proteico –como mecanismos fisiopatológicos vinculado con la aparición de la enfermedad– puesto que la evidencia existente ha puesto de manifiesto que el procesamiento aberrante y

la polimerización de proteínas solubles pueden afectar a la actividad neuronal [129]. De este modo, la persona con EA presentará depósitos de β -amiloide en el espacio extracelular –denominadas en el contexto clínico como placas de β -amiloide– y ovillos neurofibrilares en el espacio intercelular como consecuencia de la acumulación de tau hiperfosforilada [130]. La demencia frontotemporal es singularmente definida por alteraciones corticales y subcorticales de los lóbulos cerebrales frontal y temporal –específicamente de la corteza insular, los polos temporales anteriores, los ganglios basales, el troncoencefálico, el tálamo y, en algunos tipos, el cerebelo–, fundamentándose esta en la pérdida neuronal, alteraciones microvasculares y en la aparición de gliosis a causa del depósito de proteínas [130,131]. Sin embargo, la demencia vascular, a diferencia de la EA y la demencia frontotemporal, no engloba entre sus mecanismos fisiopatológicos la acumulación anómala de proteínas, siendo la afectación de los vasos sanguíneos –de diversos calibres– a nivel cerebral el agente etiológico. La modificación acontecida sobre el sistema circulatorio, por consiguiente, es la responsable del surgimiento de enfermedades que afectan directamente a la materia blanca cerebral como desmielinización, astrocitosis, inflamación y activación de la microglía [132,133]; mientras que la DCL implica una disfunción neuronal a causa de la aglutinación de α -sinucleína, también implicada en la EA, en el espacio intracelular –concretamente en los cuerpos de Lewy [134].

2.4. Diagnóstico

El diagnóstico de demencia es un proceso de suma complejidad. Por ello, desafortunadamente, y a pesar de las abrumadoras estadísticas relacionadas con esta enfermedad neurodegenerativa –prevalencia e incidencia actuales y estimaciones de futuro–, existe una proporción elevada de personas que nunca reciben el diagnóstico de demencia [135], o este se retrasa sustancialmente –

pudiendo prolongarse el proceso de diagnóstico durante años [136]–, llegando cuando la enfermedad está en un estadio avanzado y de exacerbación [137], lo que tiene repercusiones sustanciales para la persona y para su entorno socio-familiar [138-141]. Esta información es corroborada por las últimas estadísticas, las cuales han revelado que exclusivamente el 20-50% de las personas con demencia poseen este diagnóstico contemplado en su historia clínica, siendo marcadamente inferior este porcentaje en los países que poseen un sistema de salud menos desarrollado [142].

2.4.1. Retraso del diagnóstico de la demencia

La demora de tiempo vinculada al diagnóstico de esta enfermedad neurodegenerativa tiene un origen multicausal, pudiéndose agrupar estas en función de su relación con el sistema sanitario/profesionales o con la sociedad, e incluso con el propio paciente [139,140,143,144].

En primer lugar, la inclusión de la valoración de la función cognitiva como una actividad sistemática en la atención a la persona mayor de riesgo continúa presentado ciertos déficits [47], como resultado, principalmente, de la marcada fragmentación del concepto de salud en el contexto asistencial –focalizando habitualmente en la dimensión física de la salud–. Esta segmentación interfiere de forma decisiva y negativa en que la valoración de la función cognitiva en la persona mayor no se lleve a cabo a pesar de la importancia que posee; tanto es así que, aunque el motivo de consulta de la persona mayor sea de entidad física, este puede estar asociado o incluso enmascarando otro problema de salud, como el deterioro cognitivo, considerándose que el 40% de las personas mayores hospitalizadas por una patología física probablemente tengan demencia [145].

No obstante, y en contraposición a lo esperado tanto por el hecho de la evidente demora del diagnóstico como por la consideración de la demencia como una enfermedad prevenible por su atribución directa e indirectas a múltiples factores de riesgo modificables, no se recomienda realizar de forma sistemática un *screening* a todas las personas mayores de 65 años –por ser la población más subsidiaria a desarrollar la enfermedad–, ya que la implantación de esta estrategia ha revelado resultados inciertos [146,147]. A pesar de ello, sí es ampliamente recomendable la realización de una valoración exhaustiva de la función cognitiva a las personas mayores con uno o más factores de riesgo atribuidos a la demencia, puesto que se ha comprobado que favorece una detección precoz de este problema de salud pública, debiendo ser esta realizada desde una perspectiva holística –biopsicosocial– por parte de todo el equipo multidisciplinar en los diversos contextos clínicos [47,145].

Asimismo, otro de los obstáculos exhibidos durante el proceso de valoración deriva de lo arduo que en ocasiones resulta conseguir hacer un diagnóstico diferencial con otras patologías, como puede ser la depresión [148,149,150].

En segundo lugar, el proceso hasta la obtención del diagnóstico de demencia se ve limitado por la posible inseguridad y reticencia que poseen los médicos de familia con respecto a esta enfermedad neurodegenerativa [143,151,152,153]. Si bien, la educación en la temática puede ser empleada como una estrategia para minimizar esta causa, habiéndose demostrado que la formación percute positivamente en la habilidad para realizar el diagnóstico [154].

Por otro lado, la banalización del deterioro cognitivo –llegando a considerar estados patológicos como parte normal del proceso de envejecimiento– por parte de la sociedad, en términos generales, y particularmente por las personas mayores y su entorno más cercano, implica que no soliciten atención sanitaria cuando aparecen

los primeros síntomas de enfermedad, llevando, por consiguiente, a que no se emita el debido juicio clínico [140,155]. El fundamento de la negación de la enfermedad, incluso cuando existen hechos contrastados que evidencian su existencia por parte de la persona que experimenta este deterioro, puede también excusarse por la presencia de sentimientos como el miedo a la enfermedad o la estigmatización existente de la misma [156,157,158]. Sin embargo, aunque algunas personas no desean recibir el diagnóstico, la incertidumbre provocada por esta razón genera ansiedad al paciente y a su entorno familiar, incluso pudiendo precipitar la aparición de otros trastornos afectivos producto del desasosiego en estos últimos [138,159, 160,161]. En este marco, incuestionablemente, la disminución del intervalo de tiempo transcurrido hasta la obtención de la etiqueta diagnóstica “demencia” permite no solo implementar estrategias sanitarias beneficiosas para abordar la patología, sino que además otorga la oportunidad al paciente de planificar el futuro [162,163,164].

2.4.2. Pruebas diagnósticas

El diagnóstico de demencia, en primera instancia y en base a las recomendaciones contempladas en diversas guías de práctica clínica –confeccionadas con la última evidencia disponible–, debe basarse en: una minuciosa valoración clínica del paciente y de su cuidador primario, exploración física, revisión de la medicación, valoración cognitiva, analítica sanguínea –cuyo objetivo principal es comprobar el estado de salud general de la persona e identificar la posible presencia de otras patologías, generalmente de índole crónico, que puedan interferir en la funcionalidad cognitiva– y exploraciones complementarias de imagen, cuyo uso queda sujeto a las políticas y protocolos de salud de cada país [165,166].

La valoración clínica y, la correspondiente elaboración de la historia clínica tendrá un doble objetivo: recoger información pormenorizada sobre el estado actual del

paciente e identificar los antecedentes clínicos personales y familiares. A su vez, esta se complementará con una detallada exploración física, consistente en la aplicación de las técnicas de inspección, palpación, auscultación y percusión; y con la realización de un examen neurológico básico que incluya una valoración de la marcha, de la focalidad sensitiva y de los reflejos primarios [167,168].

La valoración cognitiva –la cual complementará a la información obtenida mediante la anamnesis– debe fundamentarse en el acopio de información objetiva que permita esclarecer el estado de funcionalidad cognitiva de la persona y, que, por consiguiente, permita confirmar la existencia de modificaciones en esta [169]. En la actualidad, existen múltiples instrumentos validados y adaptados culturalmente que permiten alcanzar este objetivo. Sin embargo, la selección del cuestionario a emplear en dicha valoración estará sujeta a las características particulares de cada paciente, debiendo prestar especial atención –puesto que influye de forma decisiva en que la información obtenida mediante dicho formulario pueda estar sesgada– al nivel educativo y a la coexistencia de otras comorbilidades que puedan interferir en su cumplimentación, principalmente los déficits sensoriales –visual y auditivo– [170,171,172]. El Mini-Mental State Examination (MMSE), adaptado y validado al español por Lobo –Mini Examen Cognoscitivo (MEC)– destaca por tener una alta sensibilidad y especificidad, por lo que es el instrumento heteroadministrado más empleado para valorar el estado cognitivo. Este cuestionario evalúa la orientación, la fijación de información, la concentración, el cálculo, la memoria, el lenguaje y la construcción de oraciones. No obstante, esta herramienta no está exenta de limitaciones, debiendo saber el profesional sanitario que lo utilice que tanto las afectaciones oculares y auditivas pueden condicionar el resultado y que no permite discernir el deterioro cognitivo leve [173,174,175].

En este proceso inicial de detección de la demencia, basado en gran medida en la entrevista clínica, el equipo multidisciplinar de atención primaria –encargados mayoritariamente de efectuar el cribado inicial de los pacientes subsidiarios de tener demencia–, deben considerar como fuente de información tanto al paciente como a su cuidador primario [176,177,178]. En este sentido, durante la evaluación cognitiva, el Test del Informador debe ser cumplimentado por el cuidador primario del paciente. Concretamente, se trata de un instrumento autoadministrado para dilucidar las posibles modificaciones de las funciones cognitivas experimentadas por el paciente en los 5-10 años previos [179,180].

La analítica sanguínea efectuada a las personas con sospecha de demencia e incluirá de forma sistemática un hemograma completo, así como la determinación de la hormona estimulante del tiroides (TSH), los niveles de calcio, sodio, potasio, vitamina B12, glucosa, colesterol y parámetros de la función renal. Del mismo modo, ante la sospecha de procesos infecciosos concomitantes, vinculados directa o indirectamente al deterioro cognitivo, se solicitarán las correspondientes determinaciones serológicas [181].

En cuanto a las pruebas complementarias de imagen, la resonancia magnética es la prueba de neuroimagen de elección para completar el proceso de diagnóstico clínico de demencia debido a su probada eficacia para realizar un juicio clínico precoz de demencia. Esta prueba de imagen permite diferenciar no solo si existe la enfermedad, sino que, en caso afirmativo, puede corroborar el tipo de demencia: EA, demencia vascular, DCL o demencia frontotemporal [182-187]. No obstante, la Tomografía Axial Computerizada (TAC) es una alternativa a la prueba complementaria anteriormente expuesta: si bien posee una menor sensibilidad, su coste es inferior y puede ser utilizada en personas con marcapasos [188].

En este sentido, la Figura 4 resume el protocolo de detección de la demencia en un paciente con presencia de sintomatología atribuible a esta entidad clínica.

Por otro lado, existen pruebas de imagen más concretas de uso excepcional en la actualidad, como las imágenes moleculares, concretamente de tau y amiloide. La determinación molecular de tau en imagen es manejada como una estrategia de diagnóstico exclusivamente en investigación [189,190], mientras que la identificación de amiloide se podría usar cuando existe un juicio clínico incierto de EA y siempre después de una exhaustiva evaluación médica [189]. No obstante, no debemos olvidar que las placas de β -amiloide pueden aparecer décadas antes de la aparición de la sintomatología propia de la demencia o que incluso estas pueden estar presentes en personas mayores sin esta patología neurodegenerativa [185,189,190]. Sin embargo, a pesar de que hoy por hoy la inclusión de estas pruebas diagnósticas en el ámbito clínico es incipiente, se prevé que puedan llegar a ser cruciales en un futuro. Finalmente, en relación con las pruebas de imagen, debemos reseñar la imagen funcional de dopamina como un instrumento de ayuda para discriminar EA de DCL, esperando encontrar en esta última una alteración de los transportadores de dopamina [191,192].

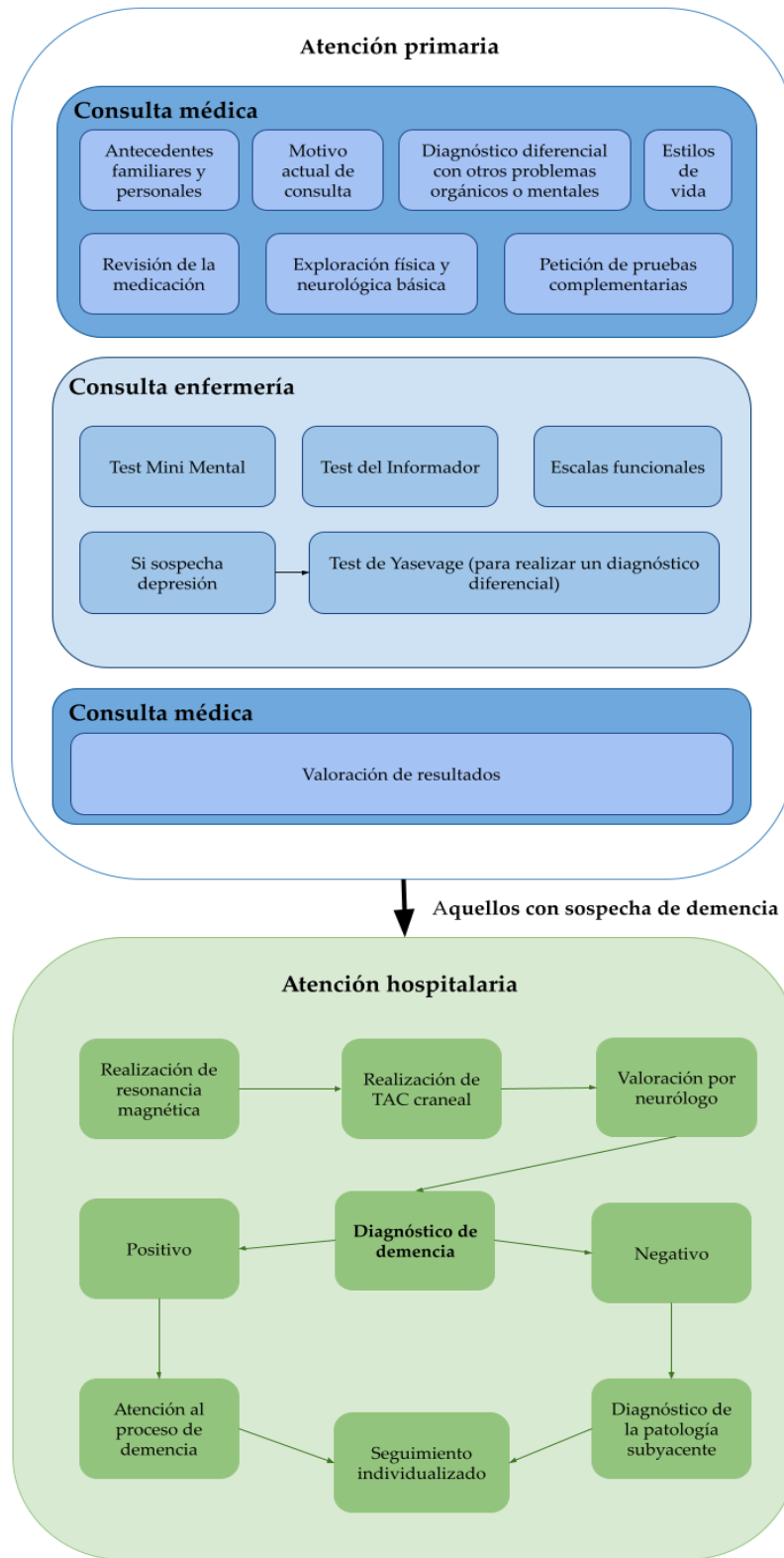


Figura 4. Protocolo de actuación para la detección de la demencia.

De igual forma, existen otros instrumentos diagnósticos –punción lumbar y determinación de biomarcadores sanguíneos– de reciente descripción y que, por tanto, no están incluidos en los protocolos clínicos habituales. Sin embargo, según los criterios propuesto por el *National Institute on Aging* y la *Alzheimer's Association* (NIA-AA) en el año 2018, el diagnóstico de la EA se debe realizar en función a la determinación de una serie de biomarcadores, aunque aclara que la exigencia de emplear estos métodos diagnósticos es exclusiva en el área de la investigación clínica –específicamente en estudios de cohortes y ensayos clínicos aleatorizados–, quedando la atribución del diagnóstico de EA supeditado a dichas determinaciones y relegando, por ende, solo en estos casos a un segundo plano a la sintomatología clínica. Los biomarcadores reseñados como de utilidad –por su implicación en la patología– son: i) β -amiloide, ii) proteína Tau fosforilada y iii) neurodegeneración/injuria/daño neuronal; denominados en el contexto clínico como sistema AT(N) [193].

La medición de β -amiloide –representada por la letra A del citado sistema– se puede realizar por medio de dos pruebas clínicas: Tomografía por emisión de positrones (PET) [194] –mediante marcadores que se unen al β -amiloide cortical– y/o la realización de una punción lumbar y el consecuente análisis y estudio del líquido cefalorraquídeo (LCR), basándose esta evaluación en la determinación del fragmento β -A₄₂ a bajas concentraciones. La determinación de proteína Tau fosforilada –identificada en las siglas ATN por la letra T– se puede llevar a cabo mediante las pruebas complementarias empleadas para la comprobación de los niveles de β -amiloide –PET y/o LCR–. El PET facilitará información relativa a la existencia de esta proteína puesto que los marcadores se unen a la Tau cortical, mientras que el análisis del LCR permitirá esclarecer la presencia de Tau fosforilado. Respecto a los biomarcadores referidos a neurodegeneración e injuria/daño

neuronal pueden ser medidos en LCR y/o sangre. Particularmente, los neurofilamentos de cadena ligera pueden ser determinados en ambos fluidos, mientras que la neurogranina, proteína implicada en los procesos de plasticidad neuronal, tan solo puede ser detectada en LCR [195]. No obstante, el grupo N – neurodegeneración/injuria neuronal– engloba a una serie de biomarcadores inespecíficos que pueden verse alterados en personas mayores sin EA, hecho especialmente evidenciado en aquellos que poseen diversas comorbilidades [193,196].

El estudio genético –por la implicación de la genética en la aparición de la demencia, al igual que la determinación de biomarcadores en LCR y sanguíneos, no se aconseja como método rutinario de diagnóstico. Los motivos que subyacen para la no inclusión de esta prueba principalmente son el desconocimiento del coste-beneficio de esta, así como el cuestionamiento ético en relación con su implementación [197,198]

2.5. Evolución de la demencia

Una vez confirmado el diagnóstico, el paciente debe ser evaluado desde una perspectiva evolutiva. En el contexto sanitario, la categorización de la demencia según el estadio de la enfermedad se basa mayoritariamente en la Escala de Deterioro Global de Reisberg (GDS) complementada por la escala *Functional Assessment Stating* (FAST), la cual fue desarrollada por el mismo autor para integrar en esta evaluación la evolución funcional, y se presenta como particularmente útil conforme acontece la progresión de la demencia.

La escala GDS atribuye una fase de enfermedad en función de las manifestaciones clínicas que la persona presenta, basándose la definición de cada estadio en clarificar las capacidades cognitivas y funcionales alteradas –mediante la vinculación de este instrumento con la escala FAST–, por lo que esta escala se fundamenta en la teoría

de la retrogénesis, es decir, las competencias se pierden en orden inverso a su adquisición [199]. Así pues, como se puede observar en la *Tabla 3*:

- Las personas catalogadas con un GDS 1 no presentarían alteración cognitiva, sino que se corresponderían con sujetos con una función cognitiva normal.
- Las personas clasificadas con un GDS 2 serían aquellas que presentan una modificación subjetiva de la función cognitiva, manifestada por quejas de alteración de la memoria, sobre todo centradas en el olvido de nombres de personas anteriormente conocidas y de la ubicación de objetos familiares.
- Las personas con GDS 3 poseen un deterioro cognitivo leve: este estadio sería, por tanto, cuando estas presentan sintomatología inicial de alteración de la memoria, si bien esta solo es perceptible mediante la realización de una exhaustiva valoración y exploración.
- Las personas catalogadas con un GDS 4 son aquellas que, dada la alteración de la memoria y la incipiente modificación de la capacidad de cálculo, tienen un déficit cognitivo moderado y, por consiguiente, se correspondería con estadios iniciales de demencia.
- Las personas con un GDS 5 presentan un deterioro cognitivo moderado-grave manifestado por la pérdida de independencia para la realización de las actividades básicas de la vida diaria, así como por la afectación sustancial de la memoria, cálculo, orientación temporal y espacial, y por la alteración moderada de la capacidad de comunicación verbal.
- Las personas con un GDS 6 presentan un deterioro cognitivo grave, requiriendo asistencia para la mayoría de las actividades básicas de la vida diaria, al mismo tiempo que existe una gran incapacidad para verbalizar episodios recientes de su vida y consecuentemente se produce una comunicación verbal ineficaz.

- Finalmente, las personas con GDS 7 –estadio de mayor evolución del deterioro cognitivo– presentan una demencia grave, caracterizada por una incompetencia verbal, así como por la pérdida de la capacidad de andar e incluso llegando a existir pérdida de la capacidad de mantenerse sentado o de sostener la cabeza.

En consonancia con lo anteriormente expuesto, se puede concluir que la enfermedad como tal da comienzo en el nivel GDS 3, y continúa empeorando conforme se avanza en la escala GDS. En la siguiente *Tabla 4* se reflejan las capacidades cerebrales que se van perdiendo con el progreso de la demencia, de acuerdo con los niveles de la escala GDS.

Tabla 3. Escala de Deterioro Global de Reisberg (GDS) (1/6)

Estadio	Fase clínica	Características FAST	Comentarios
GDS Ausencia de déficit cognitivo	1. Normal MEC: 30-35	Ausencia de déficit funcionales objetivos o subjetivos	No hay deterioro cognitivo subjetivo ni objetivo.
GDS Déficit cognitivo muy leve	2. Normal para su edad. Olvido. MEC: 25-30	Déficit funcional subjetivo	Quejas de pérdida de memoria en ubicación de objetos, nombres de personas, citas, etc. No se objetiva déficit en el examen clínico ni en su medio laboral o situaciones sociales. Hay pleno conocimiento y valoración de la sintomatología.

Tabla 3. Escala de Deterioro Global de Reisberg (GDS) (2/6)

Estadio	Fase clínica	Características FAST	Comentarios
GDS Déficit cognitivo leve	3. Deterioro límite. MEC: 20-27	Déficit en tareas ocupacionales y sociales complejas y que generalmente lo observan familiares y amigos	<p>Primeros defectos claros. Manifestación en una o más de estas áreas:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Haberse perdido en un lugar no familiar • Evidencia de rendimiento laboral pobre • Dificultad para recordar palabras y nombres • Tras la lectura retiene escaso material • Olvida la ubicación, pierde o coloca erróneamente objetos de valor • Escasa capacidad para recordar a personas nuevas que ha conocido <p>El déficit de concentración es evidente para el clínico en una entrevista exhaustiva.</p> <p>La negación como mecanismo de defensa, o el desconocimiento de los defectos, empieza a manifestarse.</p> <p>Los síntomas se acompañan de ansiedad leve moderada</p>

Tabla 3. Escala de Deterioro Global de Reisberg (GDS) (3/6)

Estadio	Fase clínica	Características FAST	Comentarios
GDS 4 Déficit cognitivo moderado	Enfermedad de Alzheimer leve MEC: 16-23	Déficits observables en tareas complejas como el control de los aspectos económicos personales o planificación de comidas cuando hay invitados.	<p>Defectos manifiestos en:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Olvido de hechos cotidianos o recientes • Déficit en el recuerdo de su historia personal • Dificultad de concentración evidente en operaciones de resta de 7 en 7 • Incapacidad para planificar viajes, finanzas o actividades complejas <p>Frecuentemente no hay defectos en:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Orientación en tiempo y persona • Reconocimiento de caras y personas familiares • Capacidad de viajar a lugares conocidos <p>Labilidad afectiva. Mecanismo de negación domina el cuadro.</p>

Tabla 3. Escala de Deterioro Global de Reisberg (GDS) (4/6)

Estadio	Fase clínica	Características FAST	Comentarios
GDS 5. Déficit cognitivo moderadamente grave	Enfermedad de Alzheimer moderada MEC: 10-19	Decremento de la habilidad en escoger la ropa adecuada en cada estación del año o según las ocasiones.	<p>Necesita asistencia en determinadas tareas, no en el aseo ni en la comida, pero si para elegir su ropa.</p> <p>Es incapaz de recordar aspectos importantes de su vida cotidiana (dirección, teléfono, nombres de familiares)</p> <p>Es frecuente cierta desorientación en tiempo o en lugar.</p> <p>Dificultad para contar en orden inverso desde 40 de 4 en 4, o desde 20 de 2 en 2.</p> <p>Sabe su nombre y generalmente el de su esposa e hijos.</p>

Tabla 3. Escala de Deterioro Global de Reisberg (GDS) (5/6)

Estadio	Fase clínica	Características FAST	Comentarios
GDS Déficit cognitivo grave	6. Enfermedad de Alzheimer moderadamente grave MEC: 0-12	Decremento en la habilidad para vestirse, bañarse y lavarse; específicamente, pueden identificarse 5 subestadios siguientes: <ul style="list-style-type: none"> • Disminución de la habilidad de vestirse solo • Disminución de la habilidad para bañarse solo • Disminución de la habilidad para lavarse y arreglarse solo • Disminución de la continencia urinaria • Disminución de la continencia fecal 	Olvida a veces el nombre de su esposa de quien depende para vivir. Retiene algunos datos del pasado. Desorientación temporo espacial. Dificultad para contar de 10 en 10 en orden inverso o directo. Puede necesitar asistencia para actividades de la vida diaria. Puede presentar incontinencia. Recuerda su nombre y diferencia los familiares de los desconocidos. Ritmo diurno frecuentemente alterado. Presenta cambios de la personalidad y la afectividad (delirio, síntomas obsesivos, ansiedad, agitación o agresividad y abulia cognoscitiva).

Tabla 3. Escala de Deterioro Global de Reisberg (GDS) (6/6)

Estadio	Fase clínica	Características FAST	Comentarios
GDS Déficit cognitivo muy grave	7. Enfermedad de Alzheimer grave MEC: 0	<p>Pérdida del habla y la capacidad motora</p> <p>Se especifican 6 subestados:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Capacidad de habla limitada aproximadamente a 6 palabras • Capacidad de habla limitada a única palabra • Pérdida de la capacidad para caminar solo sin ayuda • Pérdida de la capacidad para sentarse y levantarse sin ayuda • Pérdida de la capacidad para sonreír • Pérdida de la capacidad para mantener la cabeza erguida 	<p>Pérdida progresiva de todas las capacidades verbales. Incontinencia urinaria.</p> <p>Necesidad de asistencia a la higiene personal y alimentación.</p> <p>Pérdida de funciones psicomotoras como la deambulación.</p> <p>Con frecuencia se observan signos neurológicos.</p>

Tabla 4. Capacidades cerebrales afectadas en personas con demencia según GDS
(Elaboración propia a partir de la escala GDS y la escala FAST)

Capacidades cerebrales	Fases de la demencia de acuerdo con la escala GDS				
	GDS 3	GDS 4	GDS 5	GDS 6	GDS 7
Memoria episódica a corto plazo					
Memoria episódica a largo plazo					
Cálculo					
Creatividad					
Comportamiento					
Orientación					
Lenguaje					
Lectura					
Escritura					
Reconocimiento de objetos					
Manipulación de objetos					
Continencia urinaria y fecal					
Capacidades motoras básicas					

Capítulo 3. Dolor

3.1. Dolor

3.1.1. Definición de dolor

Según la Asociación Internacional para el Estudio del Dolor (IASP), el dolor se define como una experiencia sensorial y emocional desagradable de carácter individual vinculada a un daño real o potencial de un tejido. Por tanto, dada la naturaleza personal de la experiencia dolorosa, incuestionablemente, esta es subjetiva, aunque dependiente –en mayor o menor medida– de factores biológicos, psicológicos y sociales [200].

En este marco, tomando en consideración la concepción de dolor anteriormente expuesta, los datos epidemiológicos existentes revelan que el dolor afecta a entre el 5% y el 20% de los adultos jóvenes, siendo el sistema musculoesquelético el principal origen de este [201,202]. Así, las dolencias lumbares representan un motivo frecuente de dolor en los adultos en edad laboral. Del mismo modo, la cefalea, concretamente de tipo migrañoso y recurrente, figura como uno de los motivos de dolor habitualmente aludidos por este colectivo [202,203].

3.1.2. Clasificación del dolor

El dolor puede ser clasificado atendiendo a diversos criterios. En este sentido, a partir de la ubicación anatómica y, por consiguiente, de la afectación de una determinada localización, el dolor puede agruparse en [204]:

- Dolor nociceptivo. Este hace alusión a la experiencia dolorosa resultante de la presencia de una lesión somática o visceral. Por tanto, atendiendo a esta definición, el dolor nociceptivo engloba aquel que surge como resultado del compromiso somático, tales como el dolor ocasionado por lesiones cutáneas, procesos crónicos como la artritis y el dolor

postraumático; y el que surge como consecuencia de la afectación de los órganos. Dicho de otra forma, el dolor nociceptivo representa la respuesta orgánica de tipo fisiológico consecuencia de la estimulación de los nociceptores y la posterior transmisión de este impulso por las vías específicas del dolor hasta el tálamo y la corteza cerebral. En este sentido, el dolor nociceptivo precipitado por un estímulo de intensidad leve es considerado necesario para la supervivencia.

- Dolor neuropático. Este es definido como la aparición de una experiencia dolorosa debido a la alteración bien de las estructuras nerviosas o de la transmisión de la información al sistema nervioso central o periférico. Así, una persona puede presentar dolor de tipo neuropático ante estímulos de baja intensidad por la modificación del umbral del dolor. No obstante, el dolor neuropático también puede surgir por la afectación neurológica resultante de la presencia de dolor de alta intensidad, prolongado y/o repetitivo de etiología variada. Consecuentemente, el abordaje del dolor neuropático entraña cierta complejidad.

De la misma manera, el dolor según su duración y características puede ser clasificado en:

- Dolor agudo. Este se define como aquella experiencia desagradable de inicio reciente y de duración presumiblemente limitada por su asociación con una lesión o enfermedad identificable [205]. Dicho de otra forma, esta tipología de dolor se caracteriza por su transitoriedad vinculada al motivo etiológico que la origina. Sin embargo, y puesto que el dolor agudo ocasiona la activación del sistema nervioso simpático, pueden aparecer – además de la experiencia dolorosa propiamente dicha– reacciones vegetativas tales como taquicardia, taquipnea, midriasis y aumento involuntario y exacerbado de la sudoración [206,207].

- Dolor crónico. Este es considerado una enfermedad en sí mismo por la pérdida de la función protectora de la experiencia dolorosa, asociándose, por tanto, a una disfunción del sistema nervioso central [208]. De hecho, el dolor de tipo crónico no surge como resultado de la estimulación de los nociceptores, sino que aparece como consecuencia de la modificación del proceso sináptico [209]. Así pues, en virtud de su duración, el dolor crónico es aquel que se prolonga en el tiempo más allá de lo considerado normal para una lesión tisular concreta o cuando este persiste al menos entre tres y seis meses, siendo, en consecuencia, difícilmente identificable el factor desencadenante.

En la actualidad, el dolor crónico según la 11ª edición de la Clasificación Internacional de Enfermedades (CIE-11) –elaborado por la OMS en colaboración con la IASP en lo que respecta a la definición de dolor crónico, y estando previsto que esta clasificación esté disponible para el año 2022– se clasifica en siete categorías [210]: dolor crónico primario (DCP), dolor por cáncer, dolor postquirúrgico y postraumático, dolor neuropático, cefalea, dolor visceral y dolor musculoesquelético –siendo considerados los últimos seis tipos como dolor crónico de tipo secundario–. El DCP es aquel que afecta a una o más zonas anatómicas identificables y cuya duración es superior a los 3 meses, no pudiendo atribuirse a otra entidad clínica –siendo en consecuencia este equiparable al concepto anteriormente expuesto de dolor crónico–. Por consiguiente, el DCP conlleva a una notable afectación de tipo emocional y/o una alteración funcional [211]. Sin embargo, en los otros seis tipos de dolor crónico según la CIE-11 sí es posible esclarecer la etiología subyacente a la presencia de dolor, por lo que, al menos inicialmente, este representa un síntoma.

Así, el dolor crónico por cáncer es originado por la presencia del proceso neoplásico, por las metástasis o como efecto adverso asociado al tratamiento implementado en esta patología [212].

El dolor postquirúrgico y postraumático hace alusión a aquella experiencia desagradable que aparece después de una intervención quirúrgica o del desarrollo de una lesión tisular, persistiendo este al menos tres meses después de su manifestación, cuando el proceso de curación ya ha culminado [213].

A su vez, se conoce que el dolor neuropático crónico comparte con el resto de las categorías de dolor crónico su carácter persistente o recurrente – siendo su duración superior a tres meses–, aunque este surge debido a lesiones o enfermedades del sistema nervioso [212, 214].

La cefalea o el dolor orofacial, para ser catalogada como dolor crónico, debe de estar presente durante al menos dos horas al día, durante cuarenta y cinco días de un periodo de tres meses [215]. Por ello, se agrupan dentro de esta tipología de dolor crónico aquellos que resultan de cefaleas crónicas secundarias y de los trastornos crónicos secundarios del dolor orofacial.

Asimismo, el dolor crónico visceral, como su propio nombre indica, deriva de la afectación de órganos internos, ubicados en la cabeza, el cuello, la región torácica, el área abdominal o la zona pélvica. Es por esto por lo que la inflamación persistente o un trastorno de índole vascular o mecánico supone la aparición de dolor crónico secundario de tipo visceral [216].

Finalmente, el último tipo de dolor crónico secundario descrito en el CIE-11 es el dolor crónico de origen musculoesquelético, el cual surge como consecuencia del proceso de inflamación, los cambios estructurales y las consiguientes consecuencias biomecánicas, estando estas alteraciones vinculadas a enfermedades de tipo neurológico [217]. No debe confundirse este con el dolor musculoesquelético primario de tipo crónico,

puesto que a pesar de que comparte su temporalidad –duración superior a tres meses en ambos casos–, tienen características definitorias distintas: particularmente, en esta última tipología se desconoce el agente causal.

3.1.3. Fisiopatología del dolor

En este contexto, es necesario entender la neurofisiología del dolor para comprender en su totalidad los mecanismos intervinientes en el proceso nociceptivo, favoreciendo así la asimilación de la definición, etiología y clasificación del dolor. Más precisamente, la experiencia dolorosa se inicia con la transducción, proceso a través del cual el estímulo periférico de carácter pernicioso se convierte en un impulso eléctrico [218]. Los nociceptores, estructuras concretas de las neuronas sensitivas, son los encargados de la recepción del estímulo externo y de discernir entre los considerados inocuos y nocivos, dando en consecuencia una determinada respuesta de intensidad variable. Si bien, dada la existencia de distintos tipos de receptores, estos se pueden clasificar en mecanorreceptores –especializados en la detección de estímulos de carácter mecánico–, termorreceptores –vinculados a la percepción de estímulos asociados al calor y el frío– y quimiorreceptores –encargados de localizar diversas sustancias de origen químico tales como prostaglandinas, glutamato, adenosina, adenosín trifosfato (ATP) y bradiquinina, generadas como resultado del proceso inflamatorio o de la lesión del tejido– [219]. Así, los nociceptores se activarán indistintamente de la naturaleza del estímulo cuando este alcanza una elevada intensidad o umbral.

De la misma manera, atendiendo a su composición –tipología de fibra nerviosa que lo componen–, los nociceptores pueden clasificarse en tipo A o C. En este sentido, mientras que las fibras A se encuentra mielinizadas y, por tanto, el impulso eléctrico es transmitido de forma discontinua de nódulo de Ranvier a nódulo de Ranvier –dolor persistente–, las fibras C no están recubiertas de las vainas de mielina y su transmisión es continua a través de todo el axón –dolor

agudo– [220]. Por ello, dicho de otra forma, los nociceptores transforman estímulos de diversa índole –mecánicos, térmicos y químicos de alta intensidad– en potenciales de acción, los cuales son propagados a través de las fibras sensoriales aferentes hacia la médula espinal y de aquí a centros superiores del sistema nervioso central (SNC). Consecutivamente acontecerá la transmisión del citado impulso eléctrico, consistente en transferencia de este hasta los nervios que conforman el SNC. En esta segunda fase del proceso nociceptivo se distinguen dos subfases [221]:

- Fase central espinal. En esta, una primera neurona de la vía sensitiva se encarga de llevar el estímulo eléctrico hasta una neurona de segundo orden, la cual se encuentra ubicada en el asta posterior de la médula espinal. Las fibras aferentes centrales se introducen en la médula espinal a través de las raíces dorsales hasta transmitir el impulso a la segunda neurona, de segundo orden, localizada en la sustancia gris del asta posterior. A nivel central, se liberan neurotransmisores, tales como glutamato o sustancia P, encargados de activar los receptores específicos en la segunda neurona de segundo orden. Posteriormente, las fibras se dividen y ascienden por la zona anterolateral de la médula espinal y el trono encefálico.
- Fase central supraespinal. Las fibras ascendentes se encargan de propagar la información nociceptiva hasta los centros superiores del SNC. Concretamente, dentro de las fibras ascendentes existen dos sistemas encargados de la transmisión del dolor: el oligosináptico –como su nombre indica, constituido por una o dos neuronas–, el cual engloba las vías espinotalámicas, espinocervicotalámicas y postsinápticas de los cordones posteriores; y el multisináptico –compuesto por diversas neuronas–, conformado por las fibras espinoreticulares y propioespinales.

La modulación, tercera fase del proceso nociceptivo, hace alusión a la capacidad que poseen los sistemas analgésicos endógenos para variar la propagación del impulso nervioso. Los sistemas inhibidores de la respuesta nociceptiva pueden actuar en distintos niveles, por ello, pueden actuar a nivel de los nociceptores periféricos, en el proceso de transmisión del impulso al SNC en el sentido, o por el contrario actuar en sentido descendente. Si bien, los descritos más en profundidad en la literatura científica actual son los que actúan ante estímulos de gran intensidad, como son el sistema opioide –responsable de la liberación endógena de encefalinas o endorfinas–, el sistema alfa-adrenérgico –encargado de la liberación de noradrenalina–, el sistema serotoninérgico –con la actuación de la serotonina– y el sistema colinérgico –con la acción de la acetilcolina– [222,223,224].

Finalmente, la percepción del dolor, cuarta y última fase del proceso nociceptivo, surge a partir de la interrelación de la transducción, la transmisión y la modulación con factores individuales. Dicho de otra forma, la percepción da lugar a lo experiencia emocional desagradable de carácter individual y subjetiva que representa el dolor [225,226].

3.2. El dolor en personas mayores

El envejecimiento poblacional posee una directa vinculación con el incremento de la prevalencia de dolor [227], siendo la edad un factor determinante en esta relación. Así, el dolor es una experiencia común para numerosas personas mayores [228]. Concretamente, se estima que entorno al 50% de las personas mayores a nivel comunitario, el 46% de los hospitalizados y el 80% de los residentes en centros de mayores experimentan dolor catalogado como moderado-severo [228-231]. Cabe puntualizar a este respecto que el dolor es notablemente más frecuente en las mujeres mayores [232].

Múltiples patologías crónicas de mayor prevalencia en este colectivo –personas de edad avanzada– como osteoporosis, artrosis, procesos neoplásicos, enfermedades cardiovasculares, obesidad y depresión representan un factor de riesgo para desarrollar dolor de tipo crónico [227, 233-236]. Así, las localizaciones de dolor más comunes en este colectivo son las molestias dorsales –afectando al 33%–, las molestias de rodilla –experimentadas por el 25%–, el dolor de hombro –presente en un 20%–, el dolor de cadera –sufrido por un 18%– y el dolor en el pie –referido por el 17%–. Aunque habitualmente, el dolor en las personas mayores, dada la coexistencia de múltiples comorbilidades en un individuo, suele ser multifocal, incluso presentándose este en una elevada proporción –aproximadamente en el 20% de los casos– en cuatro o más localizaciones [232].

Por tanto, incuestionablemente, una proporción elevada de personas mayores, dada la presencia de dolor, están expuestas a sus múltiples repercusiones negativas en términos de salud. El dolor afecta a la persona desde una perspectiva holística, interfiriendo tanto en la función física como en la función psicológica.

La afectación física se traduce, generalmente, en una disminución del apetito, con la consiguiente pérdida de peso, e incluso, predisponiendo a la persona mayor a la desnutrición [237,238]. A su vez, la restricción de la movilidad impuesta por el paciente como estrategia para minimizar el impacto de la experiencia dolorosa, favorece la aparición de efectos adversos tales como la sarcopenia [239-242].

Por otro lado, desde la perspectiva psicológica, la modificación del patrón normal del sueño, la ansiedad e incluso la depresión se presentan como problemas de salud claramente vinculados con la presencia de dolor [243-246]. Del mismo modo, el dolor incide perniciosamente sobre la función cognitiva de las personas mayores sin deterioro cognitivo patológico. Concretamente, las personas mayores con dolor crónico experimentan una disminución de la memoria, la atención, la velocidad de procesamiento de la información y la función ejecutiva

[247-251], estando estas alteraciones presentes en un elevado porcentaje de personas de edad avanzada, afectando aproximadamente al 67% [249]. No obstante, el tratamiento inadecuado de esta tipología de dolor al que asiduamente están expuestas las personas mayores puede acrecentar sus repercusiones a nivel cognitivo, induciendo la alteración de la función cerebral y, en consecuencia, propiciado la pérdida de materia gris neocortical, lo que, en última instancia, aumenta la probabilidad de desarrollar demencia [248,252,253]. Así, la relación entre el dolor crónico y la demencia parecer sustentarse en la existencia de dos procesos comunes: la disfunción del sistema noradrenérgico del locus coeruleus y la neuroinflamación derivada de la activación de las células de la microglía en las áreas cerebrales vinculadas a la dimensión afectiva del dolor [254].

En base a lo anteriormente expuesto, el dolor acarrea, frecuentemente, una disminución de la calidad de vida, una merma en la autonomía para llevar a cabo las actividades básicas de la vida diaria y, por ende, genera situaciones de dependencia [228,255,256]. Consecuentemente, el dolor predispone a la aparición de fragilidad –entendiendo que esta hace alusión a la vulnerabilidad resultante de una inadecuada resolución de la homeostasis por la exposición a factores estresantes tanto internos como externos–, incluso el clasificado como esporádico o leve [257,258,259].

3.3. El dolor en las personas mayores con deterioro cognitivo

La presencia de deterioro cognitivo, por su clara asociación con la edad, se relaciona con otras comorbilidades e incluso, con frecuencia, los pacientes con demencia son incluidos en el grupo de pluripatológicos, por estar diagnosticados de dos o más patologías crónicas. En consecuencia, un número elevado de personas mayores con deterioro cognitivo presentan dolor [260].

Específicamente, uno de cada tres pacientes con demencia sufre dolor de intensidad moderada o severa [261]. A su vez, se estima que los adultos mayores con diagnóstico de demencia tienen un 23% más de posibilidades de tener dolor que aquellos sin deterioro cognitivo patológico [232]. Por consiguiente, este colectivo es especialmente propenso a experimentar vulnerabilidad por contar con otros diagnósticos médicos concomitantes y por la presencia de dolor resultado de estas patologías [261].

En este contexto, el dolor además de interferir decisivamente en el bienestar físico y mental del paciente ha demostrado ser uno de los agentes causales, junto a las modificaciones bioquímicas y anatómicas acontecidas a nivel cerebral a consecuencia del deterioro cognitivo patológico, atribuido a la aparición de sintomatología neuropsiquiátrica en la persona con demencia, como agitación, agresividad, apatía, depresión, disminución del apetito, alteraciones del sueño, etc [262].

La realización de un correcto diagnóstico y, por ende, un abordaje adecuado del dolor, supondría indirectamente mitigar, al menos en parte, los múltiples problemas de salud propios de la persona con demencia. Sin embargo, la evaluación del dolor en pacientes con demencia presenta ciertas particularidades, debiendo esta tomar en consideración que la afectación neuronal de ciertas estructuras cerebrales, particularmente con el avance de la enfermedad, interfiere en la percepción del dolor y, consecuentemente, en la asignación de significado a la experiencia dolorosa [263,264]. Dicho de otra forma, las modificaciones neuropatológicas producidas por la demencia repercuten en el proceso doloroso [265]. A pesar de que estas alteraciones son semejantes en los distintos tipos de demencia, se ha sugerido la existencia de diversos matices en la percepción del dolor.

En la EA –como resultado de la afectación de los núcleos mediales del tálamo, el hipotálamo, el cíngulo y la ínsula– es, probablemente, la vía medial del dolor la

que experimenta cambios, viéndose en consecuencia afectada la dimensión motivacional de este. Por tanto, se considera que se mantiene preservada la vía lateral del dolor, no estando alterado el componente sensorial –ni en estadios avanzados de la enfermedad– [266,267,268]. Del mismo modo, se conjetura la presencia de una modificación de la tolerancia al dolor de gran intensidad –aumentado esta conforme progresa la enfermedad–, aunque el umbral del dolor permanece intacto [269]. No obstante, realmente parece que es la percepción del dolor crónico la que parece estar verdaderamente alterada/dañada [270]. Existe evidencia que avala que los pacientes con EA presentan mayor sensibilidad al dolor [271,272]. Por todo lo anterior, la pérdida de memoria, la disminución de la capacidad de razonamiento y, en estadios avanzados, la dificultad de comunicación verbal, propia de la EA, interfieren decisivamente en la capacidad de relatar y describir la experiencia dolorosa [273].

Respecto a las personas con demencia frontotemporal, por la afectación aún más marcada que en la EA de la corteza prefrontal, la corteza cingulada y la ínsula, es la dimensión motivacional del dolor la que presenta alteraciones [274], disminuyendo en consecuencia la expresión de la experiencia dolorosa [275].

En cuanto a la demencia vascular, a pesar de la limitada literatura científica sobre el dolor en estos pacientes, la presencia de lesiones en la sustancia blanca de las vías ascendentes al tálamo –concretamente del tracto espinotalámico– como resultado de este tipo de demencia podrían propiciar un aumento de la percepción del dolor [268,276]. Por tanto, en contraposición con la EA, en los pacientes con demencia de tipo vascular es la dimensión afectiva-sensorial del dolor la que se modifica en mayor medida. Así, aunque la intensidad de la experiencia dolorosa parece semejante entre las personas capacidad cognitiva conservada y los pacientes con demencia vascular, son estos últimos los que parecen sufrirlo más [277]. Consecuentemente, las personas con demencia vascular sufren frecuentemente hiperpatía [278].

Del mismo modo, en los pacientes con DCL, las lesiones cerebrales causadas por los cuerpos de Lewy y la atrofia cortical característica de esta patología neurológica, interfiere en la percepción del dolor [279]. A pesar de ello, existen escasos estudios específicos sobre la prevalencia en este colectivo por su vinculación con la Enfermedad de Parkinson [280].

Por tanto, la prevalencia de dolor se ve modificada por del tipo de demencia. Concretamente, la evidencia científica disponible avala que afecta en mayor proporción a las personas con demencia vascular [261,265]. Aunque, incuestionablemente, y dado que el dolor afecta aproximadamente al 50% de personas con demencia –indistintamente de la tipología–, representa un relevante problema de salud [281].

3.4. El dolor en las personas sin capacidad de comunicación

La incapacidad de comunicación verbal del dolor no debe de eximir de la realización de un correcto diagnóstico y, consecuentemente, del abordaje de este, puesto que a pesar de que la persona presente una imposibilidad para transmitirlo de forma verbal, la capacidad de percepción de la experiencia dolorosa persiste. De hecho, las personas con demencia e incapacidad de comunicación sufren dolor con elevada frecuencia [282]. Así, se estima que el 65,6% de las personas con demencia avanzada tienen dolor, siendo este moderado y severo en un 28% y un 20%, respectivamente [283].

No obstante, como cabía esperar, la frecuencia de dolor no se distribuye de forma homogénea entre los sujetos con distintos tipos de demencia avanzada. Concretamente, se estima que el 78,6% de sujetos con demencia mixta, el 78,6% con DCL, el 64,3% de los sujetos con EA, el 62,3% de los sujetos con demencia vascular y el 54,6% de los sujetos con demencia frontotemporal padecen dolor. No obstante, la presencia de dolor de intensidad moderada grave era semejante

en todos los subtipos de demencia, oscilando entre el 18,5% y el 35,8% [283]. Probablemente, la presentación de dolor en mayor proporción en las personas con demencia mixta, EA y demencia vascular, así como una menor presencia de este en aquellos con demencia frontotemporal está estrechamente relacionada con la afectación progresiva de las distintas zonas cerebrales, como se ha descrito en el apartado anterior [266,268,284].

Sin embargo, el infratratamiento del dolor en personas con demencia e incapacidad de comunicación es una realidad constatada, llegando a afectar al 45% de los pacientes con demencia avanzada que presentan dolor [285]. De este modo, la no recepción de tratamiento o su abordaje inadecuado propician la aparición de síntomas conductuales, promoviendo, a su vez, una disminución de su calidad de vida, lo que, en última instancia, revierte en generar estrés en su cuidador [283]. Por tanto, las personas con demencia avanzada están expuestas a una gran vulnerabilidad. Si bien, múltiples razones parecen motivar la falta de tratamiento, tales como la pérdida parcial o completa de la capacidad de comunicación verbal como resultado de la progresión de la enfermedad y, en consecuencia, la dificultad para efectuar la evaluación; la no disponibilidad de herramientas adecuadas para su valoración; la falta de formación entre el personal sanitario acerca de propia enfermedad así como sobre la utilización de los diversos instrumentos y la falta de consenso clínico sobre el tratamiento de este [286,287].

Capítulo 4. Valoración del dolor en personas con deterioro cognitivo

4.1. Proceso de evaluación del dolor en personas con personas con deterioro cognitivo

La evaluación del dolor en personas mayores con deterioro cognitivo es, a menudo, escasa, y, en consecuencia, el tratamiento de este inadecuado [288-291]. Los principales motivos que conllevan a la infravaloración del dolor en personas con deterioro cognitivo son: la dificultad intrínseca de dicha evaluación –en numerosos casos la persona ha perdido la habilidad para expresarse verbalmente–, la naturaleza de su trastorno –puesto que puede modificar e incluso impedir su identificación–, y/o la insuficiente formación o entrenamiento de los profesionales sanitarios y cuidadores primarios [290,292].

En este marco, la valoración sistemática del dolor en personas con demencia debe incluir una exhaustiva anamnesis, y, ya que esta por sí sola no es suficiente, la cumplimentación, realizada por el paciente o por el profesional en base al estadio de la patología, de diversos instrumentos de medida.

La anamnesis tiene como finalidad la obtención de información de carácter global relativa al estado de salud del paciente, haciendo especial énfasis en la recopilación sistemática de datos relacionados con el proceso de enfermedad actual, aunque debiendo siempre tomar en consideración los antecedentes personales y familiares. Concretamente, la evaluación del dolor –elemento de suma relevancia en el interrogatorio que conforma la anamnesis e indistintamente del motivo de consulta– dilucidará los siguientes parámetros fundamentales: inicio y tiempo de evolución del dolor, localización, perfil

temporal, severidad, factores que modifican el dolor y tratamiento analgésico empleado. No obstante, la recolección de esta información –habitualmente facilitada por el propio paciente– en personas con deterioro cognitivo se ve imposibilitada con el progreso de la enfermedad, siendo, en consecuencia, pertinente la implementación de otras estrategias complementarias o sustitutivas para evaluar con eficacia el dolor [293].

Los instrumentos de medida alternativos, complementarios y necesarios utilizados para la valoración del dolor se pueden clasificar en:

- Autoinformes de la propia persona sobre el dolor
- Reacciones fisiológicas
- Observación directa del comportamiento de la persona
- Biomarcadores.

4.2. Instrumentos de valoración del dolor

Los autoinformes de dolor son considerados el *gold standard* para evaluar el dolor por su fiabilidad y afinidad para discriminar la existencia de dolor, así como la intensidad de este en personas con deterioro cognitivo con la capacidad de comunicación intacta –estadio leve o moderado de demencia– [294,295]. Sin embargo, su utilización no es recomendable cuando la persona presenta dificultades de comunicación y/o no es capaz de recordar, entender y responder sobre su experiencia dolorosa, teniendo, en consecuencia, alterada la capacidad de razonamiento abstracto: es por esto por lo que el uso de este tipo de escalas, aun siendo muy simples, resulta de suma complejidad, puesto que los conceptos manejados en ellas pueden no ser comprendidos por los sujetos [296].

La valoración del dolor en pacientes con un deterioro cognitivo grave mediante las reacciones fisiológicas corporales, como herramienta alternativa a los autoinformes del dolor, se basa en las modificaciones acontecidas en las constantes vitales –presión arterial, frecuencia cardiaca y frecuencia respiratoria–

, en las reacciones autónomas –como el incremento de la sudoración– y en la liberación hormonal por estrés –principalmente de cortisol y endorfinas–. Sin embargo, estas reacciones carecen de especificidad para valorarlo –aunque sí es cierto que pueden indicar dolor/estrés agudo–, e incluso pueden estar atenuadas en paciente con demencia debido a las lesiones cerebrales, aminorando de esta forma su utilidad para identificar dolor persistente [289]. De igual forma, la medición de algunos de estos parámetros supone someter al paciente a procedimientos invasivos, con el consecuente coste económico y la demora en la obtención de resultados [297].

La observación conductual de la persona con demencia avanzada como herramienta de evaluación del dolor –forma alternativa a la valoración verbal o autoinforme– ha propiciado la confección de diversos instrumentos dirigidos a identificar cambios comportamentales ante la presencia de dolor. En la actualidad, se han llegado a cuantificar la existencia de más de 24 escalas con este objetivo, mayoritariamente desarrolladas y, por ende, validadas en el contexto anglosajón [295,298]. No obstante, posteriormente algunas de estas han sido adaptadas culturalmente y validadas a otros idiomas –como el español–, puesto que la interpretación conductual del dolor puede diferir sustancialmente de un contexto cultural a otro [299].

Por todo lo anteriormente descrito, la selección del instrumento para evaluar el dolor debe estar necesariamente supeditada al estadio de la demencia y consecuentemente a la capacidad de comunicación verbal (*Tablas 5 y 6*).

Finalmente, la determinación de biomarcadores del dolor es una herramienta prometedora, especialmente como herramienta suplementaria a la valoración observacional del dolor en pacientes con demencia avanzada e incapacidad de comunicación ante la ausencia de certeza sobre el sufrimiento del paciente [300].

Tabla 5. Selección de tipología de escala para evaluar el dolor en función del grado de deterioro cognitivo

Tipología de escala	Nivel de deterioro cognitivo			
	Ausencia de deterioro cognitivo	Deterioro cognitivo leve	Deterioro cognitivo moderado	Deterioro cognitivo severo
Escalas analógicas visuales				
Escalas numéricas				
Escalas faciales de dolor				
Escalas observacionales				

■ Uso recomendado ■ Uso no recomendado

Tabla 6. Selección de escala para evaluar el dolor en función del GDS

	Escala de deterioro global (GDS)						
	1	2	3	4	5	6	7
Escala analógica visual							
Escalas numéricas							
Escalas faciales de dolor							
Escalas observacionales							

■ Uso recomendado ■ Uso no recomendado

4.3. Escalas observacionales del dolor

Entre los instrumentos observacionales del dolor más convenientes remarcados por la literatura científica para la valoración del dolor en personas mayores con demencia e incapacidad de comunicación verbal eficaz –aunque no todos ellos están disponibles en español– se encuentran [289]:

- Abbey Pain Scale
- Doloplus 2
- Escala de evaluación del dolor en ancianos con demencia (EDAD)
- Non communicative Patient’s Pain Assessment Instrument (NOPPAIN)

- Checklist of Nonverbal Pain Indicators (CNPI)
- Pain Assessment Checklist for Seniors with Limited Ability to Communicate (PACSLAC)
- Pain Assessment in Advanced Dementia Scale (PAINAD)

La escala Abbey, desarrollada inicialmente por la Sociedad Australiana del dolor, permite, mediante la evaluación de seis ítems –expresión facial, modificación en el lenguaje corporal, vocalización, cambio comportamental, cambios fisiológicos y cambios físicos– discriminar la presencia o ausencia de dolor y establecer la magnitud de este, puesto que evalúa cada una de las dimensiones en una escala tipo Likert de intensidad, donde 0 representa ausencia de dolor y 3 dolor severo [301].

La escala Doloplus 2, originalmente confeccionada en francés y posteriormente validada en otros idiomas –entre ellos español e inglés– para evaluar el dolor en personas mayores con patologías que impliquen desórdenes de la comunicación –como pacientes con demencia severa–, está conformada por tres dimensiones: reacciones somáticas, reacciones psicomotoras y reacciones psicosociales; subdivididas a su vez en diversos ítems: cinco de tipo somático –quejas somáticas, posiciones antiálgicas en reposo, protección de las zonas doloras, mímica y sueño–, dos de tipo psicomotor –aseo y/o vestido y movilidad– y dos de tipo psicosocial –comunicación y vida social– [302]. Al igual que la escala Abbey anteriormente mencionada, esta otorga una puntuación a cada uno de los ítems en una escala de 0 a 3, aunque a diferencia de la primera esta requiere que el personal médico que la cumplimente conozca al paciente con anterioridad.

En contraposición con los dos instrumentos previos, la escala EDAD fue creada y validada en español y tiene como finalidad valorar el dolor en tres momentos: antes de suministrar cuidados potencialmente dolorosos, durante la implementación de estos, y posteriormente, a las 48 horas. Para ello incluye 3, 3 y 2 ítems respectivamente, a los cuales se les otorga una puntuación de 0 a 2. Por

consiguiente, la evaluación del dolor mediante esta escala se prolonga en el tiempo [303].

La escala NOPPAIN, confeccionada en EEUU, se basa en la observación de comportamientos durante la realización de las actividades básicas de la vida diaria –particularmente de las necesidades recogidas en el modelo de Virginia Henderson como movilidad y mantenimiento de una postura corporal adecuada, vestirse y desvestirse con normalidad y mantener una buena higiene corporal– inicialmente asociados al dolor como son: expresiones faciales, emisión de palabras relacionadas con el dolor, frotamiento, vigorización, ruidos de dolor e inquietud. Ante la presencia de dicho dolor –evaluado mediante los parámetros anteriormente citados– el profesional sanitario establecerá la intensidad de este a través de una escala tipo analógica visual. Por tanto, a pesar de haber demostrado unas adecuadas propiedades psicométricas e incluir imágenes que favorecen la comprensión de su contenido, la complejidad de su estructura limita su utilización en el contexto clínico [304].

El checklist CNPI consta de 6 ítems conductuales frecuentemente relacionados con el dolor: expresiones bucales no verbales, gesticulación facial –muecas y/o guiños–, inquietud postural, frotación, quejas verbales y tensión corporal; puntuados de forma individual en una escala dicotómica –otorgando el valor 1 a la presencia de dolor y 0 a la ausencia de este–. A pesar de su elevada fiabilidad, su utilización ha suscitado controversia acerca de su idoneidad en personas con indicadores de comportamiento incierto por su carencia de parámetros sutiles de comportamiento [305].

De igual forma, la escala PACSLAC es un instrumento eficaz para valorar la presencia/ausencia de dolor en este colectivo. No obstante, su amplia extensión, dado que está conformada por un total de 60 ítems –evaluando dimensiones como expresión facial, movimientos corporales, indicadores fisiológicos e indicadores psicosociales–, dificulta su utilización en el contexto clínico y,

consecuentemente, su utilización principal ha quedado relegada a la investigación [306].

La descripción de la escala PAINAD por ser considerada la herramienta más adecuada para su uso en el contexto asistencial –por sus propiedades psicométricas–, además de por corresponderse con la herramienta a adaptar y validar en la presente tesis doctoral, será detallada en un subapartado específico.

A modo de resumen, la *Tabla 7* engloba las principales cuestiones a tener en consideración sobre las escalas observacionales adaptadas y validadas al español para evaluar el dolor en personas con demencia avanzada.

Tabla 7. Características de las escalas observacionales validadas al español para valorar el dolor en pacientes con demencia avanzada

Escala	Tiempo empleado en cumplimentarla	Perfil del evaluador	Necesidad de adiestramiento/ formación previa	Disponible en otros idiomas
Abbey	1 minuto	Médicos con amplia experiencia	No	Sí
Doloplus	No se especifica	Médicos con especialidad en geriatría	No	Sí
EDAD	Requiere de varias observaciones	Auxiliares de enfermería, enfermeras, fisioterapeutas, médicos, psicólogos, terapeutas ocupacionales que cuiden de forma habitual al paciente	No	No
Algoplus	1 minuto	Médicos y enfermeros	Sí	Sí
PAINAD	1 – 3 minutos	Auxiliares de enfermería, enfermeras, psicólogos, trabajadores sociales	Sí	Sí

4.3.1. PAINAD

La escala PAINAD, desarrollada en inglés y posteriormente traducida a diversos idiomas –tales como el portugués, alemán, chino, italiano y de forma preliminar adaptada al español, por el limitado tamaño muestral del estudio de validación realizado por García-Soler et al.–, está conformada por cinco dominios: respiración, verbalización negativa, expresión facial, lenguaje corporal y consolabilidad [307-317]. Cada uno de estos parámetros debe ser puntuado por el profesional sanitario que efectúe la valoración entre 0 a 2 en base a la magnitud del dolor, atribuyéndose a cada una de estas puntuaciones unas características definitorias concretas relacionadas con la posible existencia de una experiencia dolorosa. Para la obtención de la valoración global del dolor se debe efectuar el sumatorio de las puntuaciones parciales de las cinco dimensiones que conforman la escala PAINAD, oscilando por tanto la puntuación final entre 0 y 10 puntos. La interpretación de la puntuación de la escala PAINAD permitirá esclarecer no solo si la persona con demencia avanzada se encuentra experimentado dolor, sino que dilucidará la intensidad de este de acuerdo con la gradación obtenida (Tabla 8).

Tabla 8. Puntuación escala PAINAD

Puntuación	Interpretación
0 puntos	Ausencia de dolor
1 punto	Posible dolor
2 – 9 puntos	Dolor de intensidad gradual
10 puntos	Dolor de máxima intensidad

En cuanto a las propiedades psicométricas de la escala, avalada por el proceso de validación de esta a diversos idiomas, cabe destacar que su validez de contenido es adecuada. A su vez, su fiabilidad es buena, con una consistencia interna que oscila entre 0.65 y 0.85 de la versión brasileña y alemana, respectivamente. Así

mismo, tanto su estabilidad interobservador como temporal son adecuadas [307-317].

De hecho, la sencillez estructural de la escala PAINAD, el tiempo requerido para su cumplimentación –oscila entre 1 y 3 minutos aproximadamente– y sus propiedades psicométricas –avaladas por el proceso de validación de esta escala a diversos idiomas–, han propiciado el reconocimiento de su utilidad para evaluar el dolor en pacientes con demencia avanzada en el contexto clínico. No obstante, el evaluador debe haber recibido previamente formación específica sobre los términos empleados y sus significados para llevar a cabo con éxito la evaluación del dolor.

4.4. Biomarcadores de dolor

Un biomarcador, de acuerdo con su definición, es aquella característica que permite identificar y evaluar de forma objetiva los procesos biológicos normales, los patológicos y las respuestas orgánicas a una intervención farmacológica [318]. Por tanto, un biomarcador del dolor puede ser cualquier sustancia implicada de forma directa en el proceso doloroso, cuya determinación se efectuará mediante técnicas variadas y específicas para cada una de ellas. No obstante, un biomarcador debe ser reproducible, seguro y costo-efectivo para poder ser definido como tal [319].

Así, la determinación de biomarcadores del dolor puede emplearse para múltiples finalidades como diagnosticar, prevenir y evaluar la respuesta al tratamiento implementado ante la existencia de dolor, e incluso para desarrollar nuevos fármacos [320,321,322]. No obstante, su utilización debe realizarse con un carácter complementario dada la subjetividad intrínseca al concepto de dolor, siendo por ello pertinente, siempre que sea posible, obtener el auto-reporte de dolor del paciente. Con todo, la determinación de los biomarcadores del dolor cobra especial relevancia en la evaluación del dolor de pacientes con incapacidad

de comunicación, destacando entre ellos los pacientes con demencia avanzada por la complejidad, ya conocida, de efectuar una adecuada valoración, la cual queda patente en los datos de infradiagnóstico e infratratamiento del dolor en este colectivo.

En relación con la determinación de biomarcadores, y en base a la última evidencia disponible, se conoce que esta puede efectuarse en diversos fluidos corporales tales como líquido cefalorraquídeo, sangre y saliva.

En este sentido, sustancias como la proteína cistatina C, las citoquinas, ciertos factores neurotróficos y algunos neuropéptidos –concretamente a nociceptina, la betaendorfina y la sustancia P– han sido estudiados en líquido cefalorraquídeo por su vinculación con el proceso doloroso [323-332]. No obstante, y a pesar de que este fluido corporal resulta de sumo interés para el estudio de otro tipo de biomarcadores –por ejemplo, en la EA–, las características innatas a la punción lumbar –prueba diagnóstica y terapéutica invasiva y con una serie de efectos adversos asociados–, los costes directos e indirectos vinculados a su realización y el tiempo hasta la obtención de los resultados limitan sustancialmente su uso como herramienta de evaluación del dolor tanto en investigación como en el contexto clínico.

A su vez, ciertos parámetros determinados a nivel sanguíneo han demostrado su utilidad como biomarcadores del dolor, tales como el cortisol –por su vinculación con la respuesta al estrés– [333], la interleuquina 6 –existiendo estudios que afirman que la elevación de los niveles de esta citoquina tanto en pacientes con dolor neuropático como en pacientes con dolor producido a consecuencia de tener artrosis– [325,334,335], la interleuquina 8 –medida en pacientes con dolor post afectación por herpes zoster–, la proteína C reactiva –estudiada en procesos osteoarticulares–, el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α) –presentado niveles más elevados de este los pacientes con dolor de tipo neuropático– [336]. Sin embargo, la determinación sanguínea de biomarcadores del dolor no está exenta

de efectos negativos por implicar la puesta en práctica de una técnica invasiva, aunque la accesibilidad es notablemente más sencilla en comparación con la determinación en líquido cefalorraquídeo.

4.4.1. Determinación de biomarcadores del dolor en saliva

La determinación de biomarcadores del dolor en saliva disminuye los principales inconvenientes con respecto a su determinación en sangre puesto que se reduce significativamente la agresividad y se mejora la accesibilidad.

Múltiples biomarcadores presentes en sangre han podido ser detectados en saliva, como el cortisol salival, ampliamente estudiado desde 1987 por su vinculación con el nivel de dolor [337]. En este sentido, a partir del año 2005, ha crecido notablemente el interés de estudio acerca de la relación existente entre el cortisol y el dolor, habiendo avalado los resultados de diversas investigaciones una consistente relación entre ambos [338-341]. Por ello, y dado, por un lado, que el volumen de saliva producida no interfiere en los niveles de este y, por otro, su resistencia a la degradación enzimática y al frío, el cortisol es considerado un buen biomarcador de dolor en saliva [342]. No obstante, existen factores como la actividad física, el estado psicológico, el ritmo circadiano y el sexo que influyen en su concentración salival, pudiendo condicionar su valor como biomarcador [341,343,344].

Recientemente, otros como la α -amilasa salival, la testosterona, la inmunoglobulina A secretora (sIgA) y el receptor II del factor α de necrosis tumoral soluble (sTNF-RII) han sido estudiados por su conexión con el dolor y el estrés.

La α -amilasa salival posee una elevada sensibilidad como biomarcador de estrés, manifestándose el incremento de este en un periodo breve –2 o 3 minutos– tras el evento estresante y teniendo, por tanto, una correlación directa con el nivel de estrés agudo, indistintamente de la edad de la persona –niños, adultos o personas

mayores– [345]. No obstante, a pesar de que la cantidad de esta proteína no se ve modificada por el flujo salival –en consonancia con las limitaciones que presentaba el cortisol salival–, la secreción de α -amilasa salival es dependiente de las variaciones circadianas de carácter diurno, limitando, en consecuencia, su empleabilidad como biomarcador del dolor [346-349]. A su vez, el sexo también incide en los niveles de α -amilasa salival, siendo los hombres –a la inversa de lo que acontece con el cortisol salival– los que poseen mayores niveles de α -amilasa salival.

Por otro lado, la determinación de testosterona en saliva también ha sido estudiada por su vinculación con el dolor de tipo agudo. Concretamente, la literatura existente señala que la disminución de esta hormona guardaría relación tanto con el estrés como con el dolor. Por ello, el dolor agudo podría disminuirse a través del control de los niveles de estrés y, consecuentemente, de la regulación de los niveles de hormonas como el cortisol o la testosterona [350]. Si bien, existen otras características, tales como la edad o el sexo –particularmente en el caso de las mujeres por el ciclo menstrual– que modulan la actividad de esta hormona, conllevando que su recomendación como biomarcador del dolor sea inferior [319].

4.4.2. Determinación de sIgA y sTNF-RII en saliva

De entre todos los biomarcadores salivales del dolor recientemente estudiados explicados con anterioridad, sIgA y sTNF-RII se postulan como los más prometedores dado que han demostrado ser los de mejor reproducibilidad en sujetos sanos para ser utilizados en la evaluación del dolor [319].

En este sentido, y de acuerdo con el estudio realizado por Sobas et al. (2021), los niveles de sIgA guardan una relación directa con el nivel de dolor en adultos sanos, medido a través de la escala visual analógica (EVA) [351]. En la línea de estos autores, en pacientes con diagnóstico de liquen plano oral –patología crónica– se ha comprobado que los niveles de sIgA eran superiores a los de los

controles [352]. Se ha demostrado incluso que el biomarcador del dolor salival sIgA –considerado también por algunos autores como un potente marcador de estrés– ha sido el que mejor –en comparación con los niveles de cortisol, α -amilasa salival, testosterona y sTNF-RII– correlación muestra con el nivel de dolor en sujetos sanos –información obtenida mediante el autoinforme del dolor anteriormente citado– [351]. Por tanto, estos hallazgos reafirmarían la eficacia de sIgA para valorar el dolor.

Asimismo, sTNF-RII ha sido descrito como un potencial biomarcador de dolor, aumentando sus niveles en aquellos adultos sanos que presentan dolor de acuerdo con la puntuación obtenida en la escala analógica del dolor [351]. De igual forma, la función de sTNF-RII como biomarcador del dolor, receptor y consecuentemente reflejo de la actividad de TNF- α [353, 354], estaría avalada por la también conocida implicación de esta citoquina proinflamatoria en la modulación del dolor [355]. Si bien se recomienda la determinación de sTNF-RII –fiel reflejo del TNF- α – por su mayor estabilidad y fiabilidad, la respuesta de sTNF-RII a ciertas modalidades de dolor agudo es menos clara, incluso un estudio apunta la existencia de una disminución de este en algunos casos [354].

Capítulo 5. Adaptación y validación de instrumentos

5.1. Importancia de la adaptación y validación de cuestionarios

En la disciplina enfermera, los cuestionarios y las escalas son herramientas fundamentales dado que permiten objetivar constructos vinculados a los cuidados considerados inicialmente de carácter subjetivo. Por esto, la utilización de estos instrumentos no se restringe a una de las funciones concretas de enfermería –asistencial, docente, gestora e investigadora– sino que puede ser extrapolada a los diversos contextos de acción de estos profesionales. Aunque, tradicionalmente, la utilización de cuestionarios y escalas se ha circunscrito principalmente a la recogida de datos en el contexto de la investigación –especialmente en la de índole cuantitativa–, representando esta, consecuentemente, una de las funciones más extendidas de estos instrumentos.

A su vez, también la confección de cuestionarios y escalas acerca de una temática específica constituye una actividad inicialmente vinculada a la investigación. Si bien, la consecución de instrumentos válidos y fiables a través de la investigación, por su potencial de transferencia, redundará en una notable mejora de calidad de la labor asistencial y docente de los enfermeros. Sin embargo, a pesar de la importancia de disponer de instrumentos válidos y fiables, puesto que marcan la calidad de los cuidados prestados, el proceso de diseño y su posterior validación implican un elevado grado de complejidad asociado a la consecución de los preceptos necesarios para ser considerado como un instrumento adecuado: validez y fiabilidad. Consecuentemente, y dada la dificultad intrínseca del diseño de un instrumento, así como la necesidad de disponer de instrumentos

homogéneos a nivel internacional, la adaptación transcultural y la validación de aquellos disponibles se postula como una obligación y, a su vez, como una oportunidad [356].

En este sentido, y en base a todo lo anteriormente expuesto, la elección del cuestionario se debe efectuar de acuerdo con los siguientes criterios de prioridad [357]:

1. Cuestionarios adaptados y validados en diversos contextos culturales y que, por ende, han confirmado disponer de adecuadas propiedades psicométricas para su utilización.
2. Cuestionarios con validez y fiabilidad demostrada en un determinado contexto, aunque estos no estén disponibles para su uso a nivel internacional, puesto que no se ha efectuado ninguna validación en otros contextos o culturas.
3. Cuestionarios que disponen de una incipiente validez, siendo, en consecuencia, pertinente la ejecución de más estudios para confirmar sus propiedades psicométricas. Por tanto, la disponibilidad de este se limita a un contexto cultural circunscripto.
4. La ausencia de disponibilidad de cuestionarios de medida sobre una temática concreta genera implícitamente una necesidad de diseño del instrumento y su posterior adaptación y validación transcultural.

5.2. Adaptación transcultural de instrumentos

La adaptación transcultural de instrumentos conlleva –según las recomendaciones internacionales–, en primer lugar, la traducción del cuestionario en cuestión [358,359]. A pesar de la aparente sencillez atribuible a este proceso –por la errónea concepción de que este consiste exclusivamente en la traducción lingüística del instrumento–, el éxito del mismo y, consecuentemente, de la adaptación transcultural del instrumento, estará

supeditado a las diferencias idiomáticas y culturales existentes. Por tanto, el proceso de traducción debe respetar los diversos tipos de equivalencia – contenido, semántica, técnica, de criterio y conceptual– con su original para minimizar la posibilidad de sesgo:

- La equivalencia de contenido, también denominada equivalencia cultural, hace referencia al grado de relevancia de cada uno de los ítems o preguntas que conforman un instrumento para medir el constructo en cuestión en cada una de las culturas en que este puede ser utilizado.
- La equivalencia semántica hace referencia a la equivalencia de significado de los diversos ítems incluidos en el instrumento en cada cultura tras la traducción idiomática de este. Sin embargo, la consecución de la equivalencia semántica puede presentar ciertos problemas derivados del proceso de traducción idiomática, dado que, si esta se ciñe exclusivamente a una traducción literal, tanto la sintaxis como el significado pueden ser incorrectos. El proceso de traducción-retrotraducción permite suprimir esta problemática mediante la realización, en primer lugar, de la traducción de la versión original al otro idioma por un grupo de expertos en la temática y bilingües –obtenido como resultado una versión preliminar del instrumento consensuada–, y, posteriormente, se debe efectuar la contratraducción por otros especialistas en la materia para finalmente evaluar el grado de concordancia entre la versión original y la versión retrotraducida.
- La equivalencia técnica, también designada como equivalencia métrica u operacional, se basa en conseguir que la forma de medir sea efectiva en cada una de las culturas –en la de origen del instrumento y a la que se pretende realizar la adaptación transcultural–, y que, en consecuencia, se puedan comparar los datos arrojados tras su uso en ambas culturas.

- La equivalencia de criterio verifica la existencia de igualdad en la capacidad de medición e interpretación del constructo medido mediante el instrumento en cada cultura. Para ello, se basa en la comparación de la interpretación con la norma previamente conocida sobre el fenómeno de interés a medir en cada cultura.
- La equivalencia conceptual hace referencia a la similitud del constructo teórico medido en ambas culturas. Por tanto, esta tipología de equivalencia supone la validez universal del concepto con independencia de la cultura.

Por consiguiente, y aunque incuestionablemente la utilización de un instrumento está influenciada por la cultura, atendiendo a su equivalencia, este podrá ser empleado con ciertas garantías. Para ello, un grupo de expertos se encargará de revisar, proponer posibles modificaciones y consensuar la versión final del instrumento, alcanzando así la equivalencia entre la versión original y la nueva versión derivada del proceso de adaptación. Sin embargo, es especialmente importante para desarrollar con éxito las funciones de este comité de expertos que esté integrado por un equipo multidisciplinar –de entre 5 o 10 personas–, donde al menos dos miembros sean bilingües, y todos cuenten con experiencia demostrada tanto por su conocimiento de la cultura como del constructo a medir a través del instrumento que se desea adaptar.

Finalmente, para completar el proceso de traducción, se debe realizar un estudio piloto con el instrumento resultante para verificar de forma práctica la equivalencia de este. Este estudio englobará, primero, la valoración global de la comprensión y adecuación del instrumento por un grupo de pacientes o profesionales de la salud –dependiendo de cuál sea el colectivo que finalmente vaya a completar el instrumento– y, consecutivamente, el uso de la herramienta en un grupo real de usuarios –estudio piloto propiamente dicho–, que permitirá, a su vez, determinar la validez y fiabilidad inicial del instrumento.

5.3. Validez y fiabilidad de escalas

La validación de un instrumento, segunda fase del proceso de adaptación transcultural según las recomendaciones internacionales permitirá comprobar que el instrumento es adecuado para medir el constructo deseado y que, a su vez, esta evaluación se implementa sin errores. En este sentido, un cuestionario válido será sensible a los cambios que pueda experimentar el constructo medido tanto entre sujetos como en un mismo sujeto con el transcurrir del tiempo. En consecuencia, estas características aluden a dos propiedades que debe tener el instrumento: la validez y la fiabilidad.

La validez indica la capacidad del instrumento para determinar el fenómeno de interés para el que fue confeccionado. Concretamente, se han diferenciado cuatro dimensiones [360,361]:

- La validez aparente, también denominada lógica, representa el grado en que el instrumento en cuestión mide lo que se desea medir según el criterio de los expertos y de los usuarios. La ausencia de validez aparente puede propiciar el rechazo de los participantes a cumplimentar el cuestionario debido a la consideración de ausencia de vinculación entre los ítems formulados y el objetivo del instrumento.
- La validez de contenido permite evaluar el grado en el que los ítems que conforman el instrumento representan el constructo que se pretende medir. Por tanto, una adecuada validez de contenido supone que la herramienta define y, en consecuencia, evalúa de forma adecuada un constructo a pesar de su posible multidimensionalidad.
- La validez de criterio representa el grado de concordancia entre el instrumento y una prueba de referencia *–gold standard–*. Por ello, se considera que la validez de criterio es adecuada cuando los resultados obtenidos a través de la evaluación efectuada por ambos instrumentos

sean similares. En el hipotético caso de ausencia de un elemento externo con el que realizar la comparación, esta se podrá realizar con otros instrumentos o variables, siempre y cuando previamente se haya justificado en detalle su vinculación.

- La validez de constructo se basa en que los resultados del cuestionario en cuestión puedan ser considerados una medición del fenómeno estudiado. Para ello, durante el diseño del instrumento se debe de efectuar una revisión exhaustiva de la literatura científica disponible con el objetivo de contrastar cómo otros estudios han abordado el fenómeno de interés y, del mismo modo, tras la recogida de datos, se procederá a valorar el grado de conexión de los resultados obtenidos con el constructo definido.

La fiabilidad señala la reproducibilidad y la estabilidad de los resultados obtenidos a través del instrumento cuando su utilización es implementada de nuevo en condiciones análogas. A su vez, la fiabilidad permite conocer la precisión del instrumento dado que indica el grado en el que el instrumento está exento del error aleatorio [362]. De esta forma, la determinación de la fiabilidad de un instrumento clarifica si la utilización repetida de este –en los mismos individuos y en circunstancias semejantes– implica lograr idénticos resultados de forma consistente. Si bien, por su intrínseca vinculación con la validez del instrumento, la presencia de una inadecuada fiabilidad puede revelar la existencia de alteraciones relacionadas con la validez del instrumento. Concretamente, esto puede ser debido a que el instrumento no esté realmente determinando el fenómeno de interés, sino que esté valorando un constructo diferente [363].

Para evaluar la fiabilidad de un instrumento se emplean la consistencia interna, la estabilidad temporal y la concordancia inter-observador.

- La consistencia interna se basa en la valoración del grado de interrelación y coherencia de los múltiples ítems que conforman el instrumento. Por

este motivo, y puesto que todos los ítems pretenden la medición del mismo fenómeno de interés, se presupone su homogeneidad [362,364] y, por ende, la congruencia entre las respuestas otorgadas a cada uno de los ítems [365]. Así, la evaluación de la consistencia interna se realiza a través del coeficiente alfa de Cronbach, aunque, para poder efectuar este análisis estadístico, es preciso que sea posible obtener una puntuación total – resultado del sumatorio de las puntuaciones parciales de cada ítem– y que los datos resultantes se cuantifiquen en el mismo sentido numérico. El alfa de Cronbach representa la media ponderada de las correlaciones entre los diversos ítems que conforman el instrumento –calculándose este, por tanto, para la puntuación final del cuestionario o escala–. Sin embargo, ante la existencia de dimensiones o escalas en el cuestionario, será igualmente necesario determinar el valor del alfa de Cronbach para cada una de estas. Los valores de alfa de Cronbach pueden oscilar entre 0 y 1, considerándose que 0,70 es un valor adecuado para certificar la consistencia interna del instrumento.

- La estabilidad temporal, también denominada fiabilidad intra-observador o fiabilidad test-retest, indica la reproducibilidad de los resultados cuando el instrumento se utiliza en la misma población en momentos distintos. Por consiguiente, se centra en la premisa de que la reproducibilidad temporal de la evaluación no ocasiona variaciones en los resultados alcanzados, siempre y cuando las condiciones sean similares en los diversos momentos de evaluación del fenómeno de interés. El intervalo de tiempo entre la primera evaluación –test– y la segunda –retest– dependerá del constructo que esté siendo valorado, aunque existe un consenso general de que este no debe ser excesivamente prolongado para minimizar las modificaciones que puede experimentar el fenómeno de interés. No obstante, este tampoco debe ser excesivamente breve, puesto que, de la misma manera, interferirá sobre la fiabilidad intra-observador.

Particularmente, en este último caso, los evaluadores pueden incluso recordar en detalle las repuestas de la primera evaluación, con las consecuentes implicaciones para la veracidad del resultado de la estabilidad temporal.

Desde el punto de vista del análisis de esta propiedad, en función del tipo de cuestionario, se realizará el cálculo del Coeficiente de Correlación Intraclase (CCI) para instrumentos cuantitativos, mientras que el índice de Kappa de Cohen será la prueba de elección para cuestionarios de índole cualitativa [366,367].

- La concordancia o fiabilidad inter-observador hace referencia a la estabilidad de los resultados obtenidos mediante el instrumento cuando este es utilizado por diversos investigadores sobre el mismo sujeto. Dicho de otra manera, esta representa el grado de concordancia entre dos o más evaluadores cuando todos efectúan la medición del mismo constructo a través de un cuestionario en idéntica población. En virtud de lo anteriormente expuesto, la concordancia inter-observador persigue comprobar la utilidad del instrumento para medir un determinado fenómeno con independencia de la persona que lleva a cabo la valoración. Así, la fiabilidad inter-observador solo podrá ser valorada en instrumentos heteroadministrados, dado que los autoadministrados son cumplimentados de forma autónoma por el sujeto.

El índice de Kappa de Cohen –para instrumentos cualitativos– y el CCI –para instrumentos cuantitativos– son las pruebas estadísticas a llevar a cabo para cuantificar la concordancia inter-observador. Este análisis no está libre de limitaciones, debido a la posible existencia de concordancia entre los observadores debida al azar, así como por la posible existencia de sesgo de información [368,369].

Capítulo 6. Biomarcadores

6.1. Aproximación metodológica

La recogida de las muestras de saliva para la determinación de los biomarcadores del dolor sIgA y sTNF-RII se debe efectuar mediante el método de secreción pasiva [370]. Este procedimiento se basa en:

- Una hora antes de la recogida de muestras, el sujeto no debe ingerir ningún alimento o bebida, comer chicle, tomar cafeína, cepillarse los dientes, ni realizar ejercicio físico.
- Cinco minutos antes de la recogida de muestras, se le solicitará al paciente o a su cuidador primario la realización de un enjuague bucal con agua limpia para reducir la contaminación de la saliva con los posibles restos de comida existentes en la cavidad bucal de la persona.
- El paciente debe tragar toda la saliva existente en la boca antes de iniciar la recogida de muestras y, posteriormente, depositar intermitentemente la saliva acumulada durante un período de 5 minutos en un tubo recogida, siendo necesaria, siempre que sea posible, la obtención de al menos 1 mililitro. En el hipotético caso de que el tubo de recogida de 5 ml se llene por completo antes de los 5 minutos estipulados como tiempo de recogida de la muestra, se registrará la cantidad de tiempo exacto transcurrido en este proceso. Por otro lado, en el caso de que la persona no pudiera verter la saliva –a consecuencia principalmente de la demencia–, un investigador procederá a recoger esta de forma intermitente a través de una pipeta estéril.

De igual forma, y dado que se desconoce si el ritmo circadiano puede interferir en la excreción de estos dos biomarcadores –sIgA y sTNF-RII–, se recomienda además que la recolección de las muestras se realice en un horario fijo y siempre cuando hayan pasado al menos 2 horas desde la última toma de la medicación y/o alimentos.

Las muestras, una vez obtenidas, deben ser almacenadas en frío para su transporte. Posteriormente, y dado que la realización del análisis se puede extender en el tiempo, estas deben ser congeladas –específicamente, en el presente estudio permanecieron a -80°C – hasta ese momento.

En este marco, la determinación de ambos biomarcadores –sIgA y sTNF-RII– en laboratorio, se realizará mediante un ensayo de inmunoabsorción ligado a enzimas (ELISA). Si bien, antes de poder efectuar estos procedimientos es necesario llevar a cabo la preparación de las muestras. Esta consistirá, en primer lugar, en la centrifugación de las muestras en frío a 3000 g durante 15 minutos. En segundo lugar, el sobrenadante obtenido de cada muestra se pasará a un tubo Eppendorf para su utilización en el ensayo. Así, a partir de cada muestra se obtendrán alícuotas para ambos ensayos y para la determinación de proteínas mediante la técnica Bradford, utilizando, en esta última determinación, como estándar la albúmina sérica bovina (BSA). En este sentido, aunque la determinación por ELISA de estos biomarcadores exige la realización de la cuantificación de proteínas totales en las muestras, se considera oportuna su cuantificación puesto que posibilitará la estandarización de las mediciones de sIgA y sTNF-RII.

Concretamente, la determinación de sTNF-RII se puede llevar a cabo mediante el kit Quantikine Human sTNF α RII (R&D Systems, Minneapolis, MN). Este kit ELISA permite la determinación de sTNF-RII mediante un ensayo inmunoenzimático de cuantificación in vitro en diversos fluidos como el suero,

el plasma y la saliva. Para ello, el formato comercial de Raybio® contiene una placa de 96 pozos recubiertos por el anticuerpo específico para el sTNF-RII.

A continuación, se expone en detalle el protocolo a poner en práctica para la determinación de sTNF-RII de acuerdo con la información expuesta en el manual de utilización. Los pasos a seguir serían los siguientes:

1. Todos los reactivos y muestras deben encontrarse a temperatura ambiente antes de ser utilizados.
2. Una vez preparado el estándar, 100 µl del mismo y la muestra serán pipeteados siguiendo el diseño de la placa. La placa será incubada durante 2 horas y 30 minutos en oscuridad a temperatura ambiente en agitación.
3. Se eliminará la solución de los pocillos y se lavarán por un máximo de 4 veces con la solución de lavado que incluye el propio kit. La solución de lavado (300 µl) se distribuirá en todos los pocillos mediante una pipeta multicanal. Deberá prestarse especial atención a la eliminación completa del líquido en cada paso y después del último lavado se comprobará la no existencia de restos mediante aspirado o decantado.
4. Se añadirá en cada uno de los pozos 100 µl del anticuerpo biotinilado del sTNF-RII humano y se procederá a incubar durante 1 hora en agitación a temperatura ambiente.
5. Se eliminará la solución y se repetirá el lavado según las instrucciones anteriormente mencionadas.
6. Tras esto, se procederá a añadir 100 µl de estreptavidina conjugada con HBP previamente preparada en cada uno los pozos y se

incubará de nuevo la placa durante 45 minutos a temperatura ambiente con una suave agitación.

7. Se procederá a lavar nuevamente, como se describe arriba. Por último, se incubará la placa durante 30 minutos en oscuridad y en agitación a temperatura ambiente con 100 μ l de la solución de sustrato de TMB. La presencia de sTNF-RII será determinada por el cambio de coloración del volumen del pocillo tornándose azulada en función de la concentración.
8. Antes de la lectura, será necesario añadir la solución de parada (50 μ l). Esta actividad implicará una modificación de color de azul a amarillo en concordancia con la cantidad disponible del biomarcador. Se procederá a la lectura de la placa en un espectrofotómetro mediante absorbancia a 450 nm.

A modo de resumen la *Figura 5* recoge el protocolo que se implementará para la determinación de sTNF-RII en las muestras de saliva.

Por otro lado, para la determinación de sIgA existe otro kit comercial, en este caso de Cloud-clone®. Este kit ELISA se basa en la medición cuantitativa de sIgA a través de un ensayo inmunoenzimático in vitro en suero humano, plasma, saliva, heces y otros fluidos biológicos.

Particularmente, el protocolo para cuantificación de sIgA, conforme al manual de instrucciones para la utilización de este, consiste en:

1. Preparar el estándar diluyente, el blanco y las muestras. La reconstitución del estándar –el cual se encuentra en kit comercial en formato polvo– se debe realizar añadiendo a este 1 ml del diluyente y, en consecuencia, la concentración del estándar será de 40 ng/ml. Posteriormente, se deben preparar 7 tubos que

contendrán cada uno de ellos 0,5 ml del estándar diluyente y se efectuarán una serie de diluciones dobles con el citado estándar diluyente. Por consiguiente, las concentraciones resultantes disponibles en los 7 tubos serán: 20 ng/ml, 10 ng/ml, 5 ng/ml, 2,5 ng/ml, 1,25 ng/ml, 0,625 ng/ml, 0,312 ng/ml y finalmente 0 ng/ml.

2. Una vez preparado el estándar, 100 µl del mismo y las muestras deben ser pipeteadas siguiendo el diseño de la placa. La placa será incubada durante 1 hora a 37° C.
3. Una vez transcurrido el tiempo indicado, se eliminará el líquido de cada pocillo –no debiendo lavar la placa–.
4. 100 µl del reactivo de detección A serán agregados a cada pocillo y se volverá a incubar la placa durante 1 hora a 37° C en oscuridad.
5. Tras esto, se aspirará la solución y se lavará con 350 µl de la solución de lavado, dejando reposar entre 1 y 2 minutos. Posteriormente, para eliminar los restos de los pocillos completamente, se escurrirá la placa en un papel absorbente. Este procedimiento se replicará en 3 ocasiones, y tras el tercer lavado se aspirará o decantará para corroborar que se ha eliminado cualquier resto de tampón de lavado y se procederá, de nuevo, a invertir la placa contra un papel absorbente.
6. A continuación, se deberán añadir 100 µl del reactivo de detección B en cada pocillo, se cubrirá la placa y se incubará la misma durante 30 minutos a 37° C.
7. Una vez finalizado el tiempo indicado, se replicará el proceso de aspiración y lavado explicado con anterioridad –punto 5 de este protocolo–, pero en esta ocasión 5 veces.

8. Posteriormente, se añadirán 90 μ l de la solución de sustrato a cada pocillo y se cubrirá nuevamente la placa. En esta ocasión, el periodo de incubación será de 10-20 minutos a 37° C en oscuridad. Mediante esta acción los pozos se deben pigmentar de azul como resultado de la adición de la solución de sustrato.
9. Antes de la lectura, será necesario añadir la solución de parada (50 μ l). Esta actividad implicará una modificación de color de azul a amarillo en concordancia con la cantidad disponible del biomarcador. Una vez efectuado esto, se retirará cualquier gota de agua y las posibles huellas existentes en el fondo de la placa, así como se contrastará la ausencia de burbujas en la superficie del líquido. Finalmente, se procederá a la lectura de la placa en un espectrofotómetro mediante absorbancia a 450 nm.

A modo de resumen la *Figura 6* recoge el protocolo implementado para la determinación de sIgA en las muestras de saliva.

Determinación de sTNF α RII



Figura 5. Determinación de sTNF-RII en las muestras de saliva (Elaboración propia partir del manual para la cuantificación de sTNF α RII)

Determinación de sIgA

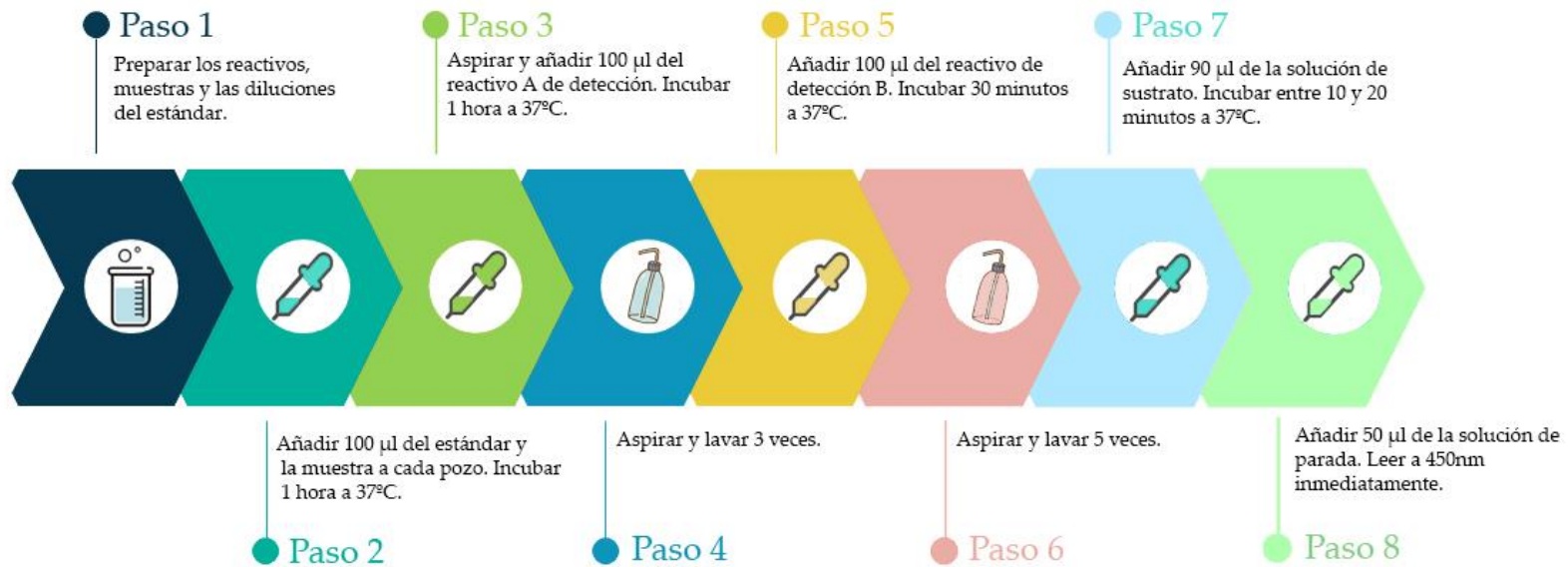


Figura 6. Determinación de sIgA en las muestras de saliva (Elaboración propia partir del manual para la cuantificación de sIgA)

Referencias

1. Gale SA, Acar D, Daffner KR. Dementia. *The American Journal of Medicine* 2018;**131**:1161–9. doi:10.1016/j.amjmed.2018.01.022
2. Boller F, Forbes MM. History of dementia and dementia in history: An overview. *Journal of the Neurological Sciences* 1998;**158**:125–33. doi:10.1016/S0022-510X(98)00128-2
3. Karenberg A, Förstl H. Dementia in the Greco-Roman world. *Journal of the Neurological Sciences* 2006;**244**:5–9. doi:10.1016/j.jns.2005.12.004
4. Janssen R, Janssen JJ. *Growing up in ancient Egypt*. London: : Rubicon Press 1990.
5. Berchtold NC, Cotman CW. Evolution in the Conceptualization of Dementia and Alzheimer's Disease: Greco-Roman Period to the 1960s. *Neurobiology of Aging* 1998;**19**:173–89. doi:10.1016/S0197-4580(98)00052-9
6. Berrios GE, Porter R, editors. *A history of clinical psychiatry: the origin and history of psychiatric disorders*. New York: : New York University Press 1995.
7. Plato, Bury RG. *Timaeus. Critias. Cleitophon. Menexenus. Epistles*. Reprinted. Cambridge, Mass.: Harvard Univ. Press 2005.
8. Aristotle. *On the Soul. Parva Naturalia. On Breath*. Translated by W.S. Hett. Loeb Classical Library 288. Cambridge, Mass.: Harvard Univ. Press 1957.
9. Cicero MT. *De Senectute*. Loeb Classical Library. Cambridge, Mass.: Harvard Univ. Press 1923.
10. García-Albea Ristol E. Areteo de Capadocia (siglo II d. C.) y las primeras

- descripciones neurológicas. *RevNeurol* 2009;**48**:322.
doi:10.33588/rn.4806.2008448
11. Diderot D, Alembert JLR d'. *Encyclopédie ou dictionnaire raisonné des sciences, des arts et des métiers Tomes 1-21: Texte Tomes 22-33: Planches Tomes 34, 35: Table*. Nouv. impr. en facs. de la première ed. 1751-1780, z.T. in der 2. Aufl. (je nach Bd). Stuttgart: : Frommann-Holzboog 1966.
 12. Román GC. A Historical Review of the Concept of Vascular Dementia: Lessons from the Past for the Future. *Alzheimer Disease & Associated Disorders* 1999;**13**:S4-8. doi:10.1097/00002093-199912001-00002
 13. Esquirol E. *Des maladies mentales considérées sous les rapports médical, hygiénique et médico-légal*. New York: : Arno Press 1976.
 14. Brown EM. French psychiatry's initial reception of Bayle's discovery of general paresis of the insane. *Bull Hist Med* 1994;**68**:235–53.
 15. Caixeta L, Costa JNL, Vilela ACM, *et al*. The development of the dementia concept in 19th century. *Arq Neuro-Psiquiatr* 2014;**72**:564–7. doi:10.1590/0004-282X20140069
 16. Maurer K, Volk S, Gerbaldo H. Auguste D and Alzheimer's disease. *The Lancet* 1997;**349**:1546–9. doi:10.1016/S0140-6736(96)10203-8
 17. Kraepelin E, Burgmair W, Engstrom EJ, *et al*. *Kraepelin in Heidelberg, 1891-1903*. München: : Belleville 2005.
 18. Alzheimer A, Stelzmann RA, Schnitzlein HN, *et al*. An English translation of Alzheimer's 1907 paper, 'Über eine eigenartige Erkankung der Hirnrinde'. *Clin Anat* 1995;**8**:429–31. doi:10.1002/ca.980080612
 19. Ricksher. *Clinical Psychiatry*. A text-book for students and physicians.

- Abstracted and adapted from the seventh German edition of Kraepelin's 'Lehrbuch der Psychiatrie.' By A. Ross Diefendorf. New edition, revised and augmented. (New York: The Macmillan Company. London: Macmillan & Co., Ltd., 1907.). *AJP* 1907;64:379–379. doi:10.1176/ajp.64.2.379
20. American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*. Washington, DC: 1952.
 21. American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM II)*. Washington, DC: 1975.
 22. American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM III)*. Washington, DC: 1980.
 23. Organización Mundial de la Salud (OMS). *CIE10: Trastornos mentales y del comportamiento. Descripciones clínicas y pautas para el diagnóstico*. Ginebra: 1992.
 24. American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of mental disorders (DSM-IV)*. Washington, DC: 1994.
 25. American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of mental disorders (DSM-V)*. Washington, DC: 2013.
 26. Sacuiu SF. Dementias. In: *Handbook of Clinical Neurology*. Elsevier 2016. 123–51. doi:10.1016/B978-0-12-802973-2.00008-2
 27. Álvarez-Linera Prado J, Jiménez-Huete A. Neuroimagen en demencia. Correlación clínico-radiológica. *Radiología* 2019;61:66–81. doi:10.1016/j.rx.2018.08.004
 28. Toshkhujaev S, Lee KH, Choi KY, *et al*. Classification of Alzheimer's Disease and Mild Cognitive Impairment Based on Cortical and Subcortical Features

- from MRI T1 Brain Images Utilizing Four Different Types of Datasets. *Journal of Healthcare Engineering* 2020;**2020**:1–14. doi:10.1155/2020/3743171
29. Paulsen JS, Butters N, Sadek JR, *et al.* Distinct cognitive profiles of cortical and subcortical dementia in advanced illness. *Neurology* 1995;**45**:951–6. doi:10.1212/WNL.45.5.951
30. Turner MA, Moran NF, Kopelman MD. Subcortical dementia. *Br J Psychiatry* 2002;**180**:148–51. doi:10.1192/bjp.180.2.148
31. The Lancet Public Health. Ageing: a 21st century public health challenge? *The Lancet Public Health* 2017;**2**:e297. doi:10.1016/S2468-2667(17)30125-1
32. Berrío Valencia MI. Aging population: A challenge for public health. *Colombian Journal of Anesthesiology* 2012;**40**:192–4. doi:10.1016/j.rae.2012.04.002
33. Sander M, Oxlund B, Jespersen A, *et al.* The challenges of human population ageing. *Age and Ageing* 2015;**44**:185–7. doi:10.1093/ageing/afu189
34. Cox C. The Sustainable Development Goals and Aging: Implications for Social Work. *J Hum Rights Soc Work* 2020;**5**:39–47. doi:10.1007/s41134-019-00110-3
35. United Nations. *World Population Ageing 2019*. New York: 2020.
36. Pérez-Díaz J, Abellçan-García A, Aceituno-Nieto P, Ramiro-Fariña, D. *Un perfil de las personas mayores en España, 2020. Indicadores estadísticos básicos*. Madrid: 2020.
37. Instituto Nacional de Estadística. *Indicadores Demográficos Básicos año 2018*. Madrid: 2019.
38. Jaul E, Barron J. Age-Related Diseases and Clinical and Public Health

- Implications for the 85 Years Old and Over Population. *Front Public Health* 2017;**5**:335. doi:10.3389/fpubh.2017.00335
39. Divo MJ, Martinez CH, Mannino DM. Ageing and the epidemiology of multimorbidity. *Eur Respir J* 2014;**44**:1055–68. doi:10.1183/09031936.00059814
40. World Health Organization (WHO). *Global strategy and action plan on ageing and health*. Switzerland: 2017.
41. World Health Organization (WHO). *Global action plan on the public health response to dementia 2017-2025*. Switzerland: 2017.
42. International AD, Patterson C. World Alzheimer Report 2018: *The state of the art of dementia research: New frontiers*. Published Online First: 21 September: 2018.
43. Prince M, Bryce R, Albanese E, *et al*. The global prevalence of dementia: A systematic review and metaanalysis. *Alzheimer's & Dementia* 2013;**9**:63-75.e2. doi:10.1016/j.jalz.2012.11.007
44. Fiest KM, Jetté N, Roberts JI, *et al*. The Prevalence and Incidence of Dementia: a Systematic Review and Meta-analysis. *Can J Neurol Sci* 2016;**43**:S3–50. doi:10.1017/cjn.2016.18
45. Rizzi L, Rosset I, Roriz-Cruz M. Global Epidemiology of Dementia: Alzheimer's and Vascular Types. *BioMed Research International* 2014;**2014**:1–8. doi:10.1155/2014/908915
46. Shah H, Albanese E, Duggan C, *et al*. Research priorities to reduce the global burden of dementia by 2025. *The Lancet Neurology* 2016;**15**:1285–94. doi:10.1016/S1474-4422(16)30235-6

47. Livingston G, Sommerlad A, Orgeta V, *et al.* Dementia prevention, intervention, and care. *The Lancet* 2017;**390**:2673–734. doi:10.1016/S0140-6736(17)31363-6
48. Fiest KM, Jetté N, Roberts JL, *et al.* The Prevalence and Incidence of Dementia: a Systematic Review and Meta-analysis. *Can J Neurol Sci* 2016;**43**:S3–50. doi:10.1017/cjn.2016.18
49. Lucca U, Tettamanti M, Logroscino G, *et al.* Prevalence of dementia in the oldest old: The Monzino 80-plus population based study. *Alzheimer's & Dementia* 2015;**11**:258-270.e3. doi:10.1016/j.jalz.2014.05.1750
50. Wu Y-T, Beiser AS, Breteler MMB, *et al.* The changing prevalence and incidence of dementia over time — current evidence. *Nat Rev Neurol* 2017;**13**:327–39. doi:10.1038/nrneurol.2017.63
51. Georges J, Miller O, Binstener C. Estimating the prevalence of dementia in Europe. Published Online First: 2020. doi:10.13140/RG.2.2.16880.81923
52. Bacigalupo I, Mayer F, Lacorte E, *et al.* A Systematic Review and Meta-Analysis on the Prevalence of Dementia in Europe: Estimates from the Highest-Quality Studies Adopting the DSM IV Diagnostic Criteria. *JAD* 2018;**66**:1471–81. doi:10.3233/JAD-180416
53. Dementia in Europe Yearbook 2019. Estimating the prevalence of dementia in Europe vía @CEDD_dis. <https://www.cedd.net/es/documentacion/catalogo/Record/547870> (accessed 29 May 2021).
54. Niu H, Álvarez-Álvarez I, Guillén-Grima F, *et al.* Prevalencia e incidencia de la enfermedad de Alzheimer en Europa: metaanálisis. *Neurología* 2017;**32**:523–32. doi:10.1016/j.nrl.2016.02.016

55. Nichols E, Szoeki 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. *The Lancet Neurology* 2019;**18**:88–106. doi:10.1016/S1474-4422(18)30403-4
56. de Pedro-Cuesta J, Virués-Ortega J, Vega S, *et al.* Prevalence of dementia and major dementia subtypes in Spanish populations: A reanalysis of dementia prevalence surveys, 1990-2008. *BMC Neurol* 2009;**9**:55. doi:10.1186/1471-2377-9-55
57. Gavrilá D, Antúnez C, Tormo MJ, *et al.* Prevalence of dementia and cognitive impairment in Southeastern Spain: the Ariadna study. *Acta Neurologica Scandinavica* 2009;**120**:300–7. doi:10.1111/j.1600-0404.2009.01283.x
58. Vega Alonso T, Miralles Espí M, Mangas Reina JM, *et al.* Prevalence of cognitive impairment in Spain: The Gómez de Caso study in health sentinel networks. *Neurología (English Edition)* 2018;**33**:491–8. doi:10.1016/j.nrleng.2016.10.002
59. Tola-Arribas MA, Yugueros MI, Garea MJ, *et al.* Prevalence of Dementia and Subtypes in Valladolid, Northwestern Spain: The DEMINVALL Study. *PLoS ONE* 2013;**8**:e77688. doi:10.1371/journal.pone.0077688
60. Registry of Dementia of Girona Study Group (ReDeGi Group), Garre-Olmo J, Flaqué M, *et al.* A clinical registry of dementia based on the principle of epidemiological surveillance. *BMC Neurol* 2009;**9**:5. doi:10.1186/1471-2377-9-5
61. Jones L, Candy B, Davis S, *et al.* Development of a model for integrated care at the end of life in advanced dementia: A whole systems UK-wide approach. *Palliat Med* 2016;**30**:279–95. doi:10.1177/0269216315605447

62. Rocca WA, Petersen RC, Knopman DS, *et al.* Trends in the incidence and prevalence of Alzheimer's disease, dementia, and cognitive impairment in the United States. *Alzheimer's & Dementia* 2011;**7**:80–93. doi:10.1016/j.jalz.2010.11.002
63. Oliveira D, Jun Otuyama L, Mabunda D, *et al.* Reducing the Number of People with Dementia Through Primary Prevention in Mozambique, Brazil, and Portugal: An Analysis of Population-Based Data. *JAD* 2019;**70**:S283–91. doi:10.3233/JAD-180636
64. Gao S, Burney HN, Callahan CM, *et al.* Incidence of Dementia and Alzheimer Disease Over Time: A Meta-Analysis. *J Am Geriatr Soc* 2019;**67**:1361–9. doi:10.1111/jgs.16027
65. Prince M, Ali G-C, Guerchet M, *et al.* Recent global trends in the prevalence and incidence of dementia, and survival with dementia. *Alz Res Therapy* 2016;**8**:23. doi:10.1186/s13195-016-0188-8
66. Singh SK, Srivastav S, Yadav AK, *et al.* Overview of Alzheimer's Disease and Some Therapeutic Approaches Targeting A β by Using Several Synthetic and Herbal Compounds. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity* 2016;**2016**:1–22. doi:10.1155/2016/7361613
67. Fisher TJ, Schwartz AC, Greenspan HN, *et al.* Dementia: A complex disease with multiple etiologies and multiple treatments. *Int J Psychiatry Med* 2016;**51**:171–81. doi:10.1177/0091217416636579
68. Duong S, Patel T, Chang F. Dementia: What pharmacists need to know. *Can Pharm J* 2017;**150**:118–29. doi:10.1177/1715163517690745
69. Norton S, Matthews FE, Barnes DE, *et al.* Potential for primary prevention of Alzheimer's disease: an analysis of population-based data. *The Lancet*

- Neurology* 2014;**13**:788–94. doi:10.1016/S1474-4422(14)70136-X
70. Ngandu T, Lehtisalo J, Solomon A, *et al.* A 2 year multidomain intervention of diet, exercise, cognitive training, and vascular risk monitoring versus control to prevent cognitive decline in at-risk elderly people (FINGER): a randomised controlled trial. *The Lancet* 2015;**385**:2255–63. doi:10.1016/S0140-6736(15)60461-5
71. van Charante EPM, Richard E, Eurelings LS, *et al.* Effectiveness of a 6-year multidomain vascular care intervention to prevent dementia (preDIVA): a cluster-randomised controlled trial. *The Lancet* 2016;**388**:797–805. doi:10.1016/S0140-6736(16)30950-3
72. Soininen H, Solomon A, Visser PJ, *et al.* 24-month intervention with a specific multinutrient in people with prodromal Alzheimer’s disease (LipiDiDiet): a randomised, double-blind, controlled trial. *The Lancet Neurology* 2017;**16**:965–75. doi:10.1016/S1474-4422(17)30332-0
73. Train the Brain Consortium. Randomized trial on the effects of a combined physical/cognitive training in aged MCI subjects: the Train the Brain study. *Sci Rep* 2017;**7**:39471. doi:10.1038/srep39471
74. Küster OC, Fissler P, Laptinskaya D, *et al.* Cognitive change is more positively associated with an active lifestyle than with training interventions in older adults at risk of dementia: a controlled interventional clinical trial. *BMC Psychiatry* 2016;**16**:315. doi:10.1186/s12888-016-1018-z
75. Alghadir AH, Gabr SA, Al-Eisa ES. Effects of Moderate Aerobic Exercise on Cognitive Abilities and Redox State Biomarkers in Older Adults. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity* 2016;**2016**:1–8. doi:10.1155/2016/2545168
76. Hueston CM, Cryan JF, Nolan YM. Stress and adolescent hippocampal

- neurogenesis: diet and exercise as cognitive modulators. *Transl Psychiatry* 2017;**7**:e1081–e1081. doi:10.1038/tp.2017.48
77. Friedenreich CM, Pialoux V, Wang Q, *et al.* Effects of exercise on markers of oxidative stress: an Ancillary analysis of the Alberta Physical Activity and Breast Cancer Prevention Trial. *BMJ Open Sport Exerc Med* 2016;**2**:e000171. doi:10.1136/bmjsem-2016-000171
78. Pruijboom L, Raison CL, Muskiet FAJ. Physical Activity Protects the Human Brain against Metabolic Stress Induced by a Postprandial and Chronic Inflammation. *Behavioural Neurology* 2015;**2015**:1–11. doi:10.1155/2015/569869
79. Müller J, Chan K, Myers JN. Association Between Exercise Capacity and Late Onset of Dementia, Alzheimer Disease, and Cognitive Impairment. *Mayo Clinic Proceedings* 2017;**92**:211–7. doi:10.1016/j.mayocp.2016.10.020
80. Hüttenrauch M, Brauß A, Kurdakova A, *et al.* Physical activity delays hippocampal neurodegeneration and rescues memory deficits in an Alzheimer disease mouse model. *Transl Psychiatry* 2016;**6**:e800–e800. doi:10.1038/tp.2016.65
81. Holthoff VA, Marschner K, Scharf M, *et al.* Effects of Physical Activity Training in Patients with Alzheimer’s Dementia: Results of a Pilot RCT Study. *PLoS ONE* 2015;**10**:e0121478. doi:10.1371/journal.pone.0121478
82. Chételat G, Lutz A, Arenaza-Urquijo E, *et al.* Why could meditation practice help promote mental health and well-being in aging? *Alz Res Therapy* 2018;**10**:57. doi:10.1186/s13195-018-0388-5
83. Khalsa DS. Stress, Meditation, and Alzheimer’s Disease Prevention: Where The Evidence Stands. *JAD* 2015;**48**:1–12. doi:10.3233/JAD-142766

84. ten Brinke LF, Best JR, Crockett RA, *et al.* The effects of an 8-week computerized cognitive training program in older adults: a study protocol for a randomized controlled trial. *BMC Geriatr* 2018;**18**:31. doi:10.1186/s12877-018-0730-6
85. Shah TM, Weinborn M, Verdile G, *et al.* Enhancing Cognitive Functioning in Healthy Older Adults: a Systematic Review of the Clinical Significance of Commercially Available Computerized Cognitive Training in Preventing Cognitive Decline. *Neuropsychol Rev* 2017;**27**:62–80. doi:10.1007/s11065-016-9338-9
86. Bahar-Fuchs A, Martyr A, Goh AM, *et al.* Cognitive training for people with mild to moderate dementia. *Cochrane Database of Systematic Reviews* Published Online First: 25 March 2019. doi:10.1002/14651858.CD013069.pub2
87. Zhang T, Yan R, Chen Q, *et al.* Body mass index, waist-to-hip ratio and cognitive function among Chinese elderly: a cross-sectional study. *BMJ Open* 2018;**8**:e022055. doi:10.1136/bmjopen-2018-022055
88. Kim GH, Jeon S, Im K, *et al.* Structural Brain Changes after Traditional and Robot-Assisted Multi-Domain Cognitive Training in Community-Dwelling Healthy Elderly. *PLoS ONE* 2015;**10**:e0123251. doi:10.1371/journal.pone.0123251
89. Morris MC. Nutrition and risk of dementia: overview and methodological issues: Nutrition and dementia. *Ann NY Acad Sci* 2016;**1367**:31–7. doi:10.1111/nyas.13047
90. Ma F, Wu T, Zhao J, *et al.* Folic acid supplementation improves cognitive function by reducing the levels of peripheral inflammatory cytokines in elderly Chinese subjects with MCI. *Sci Rep* 2016;**6**:37486.

doi:10.1038/srep37486

91. Köbe T, Witte AV, Schnelle A, *et al.* Combined omega-3 fatty acids, aerobic exercise and cognitive stimulation prevents decline in gray matter volume of the frontal, parietal and cingulate cortex in patients with mild cognitive impairment. *NeuroImage* 2016;**131**:226–38. doi:10.1016/j.neuroimage.2015.09.050
92. Nilsson A, Salo I, Plaza M, *et al.* Effects of a mixed berry beverage on cognitive functions and cardiometabolic risk markers; A randomized cross-over study in healthy older adults. *PLoS ONE* 2017;**12**:e0188173. doi:10.1371/journal.pone.0188173
93. Brockdorf Y, Morley JE. Nutrition and Dementia. *J Nutr Health Aging* 2021;**25**:590–2. doi:10.1007/s12603-021-1614-6
94. Beydoun MA, Beydoun HA, Gamaldo AA, *et al.* Epidemiologic studies of modifiable factors associated with cognition and dementia: systematic review and meta-analysis. *BMC Public Health* 2014;**14**:643. doi:10.1186/1471-2458-14-643
95. de Bruijn RF, Ikram MA. Cardiovascular risk factors and future risk of Alzheimer’s disease. *BMC Med* 2014;**12**:130. doi:10.1186/s12916-014-0130-5
96. Liang Y, Ngandu T, Laatikainen T, *et al.* Cardiovascular health metrics from mid- to late-life and risk of dementia: A population-based cohort study in Finland. *PLoS Med* 2020;**17**:e1003474. doi:10.1371/journal.pmed.1003474
97. Juul Rasmussen I, Rasmussen KL, Nordestgaard BG, *et al.* Impact of cardiovascular risk factors and genetics on 10-year absolute risk of dementia: risk charts for targeted prevention. *European Heart Journal* 2020;**41**:4024–33. doi:10.1093/eurheartj/ehaa695

98. 2016 Alzheimer's disease facts and figures. *Alzheimer's & Dementia* 2016;**12**:459–509. doi:<https://doi.org/10.1016/j.jalz.2016.03.001>
99. Paddick S-M, Longdon A, Gray WK, *et al.* The association between educational level and dementia in rural Tanzania. *Dement neuropsychol* 2014;**8**:117–25. doi:10.1590/S1980-57642014DN82000006
100. Sharp ES, Gatz M. Relationship Between Education and Dementia: An Updated Systematic Review. *Alzheimer Disease & Associated Disorders* 2011;**25**:289–304. doi:10.1097/WAD.0b013e318211c83c
101. Kim KW, Woo SY, Kim S, *et al.* Disease progression modeling of Alzheimer's disease according to education level. *Sci Rep* 2020;**10**:16808. doi:10.1038/s41598-020-73911-6
102. Andel R, Crowe M, Hahn EA, *et al.* Work-Related Stress May Increase the Risk of Vascular Dementia. *J Am Geriatr Soc* 2012;**60**:60–7. doi:10.1111/j.1532-5415.2011.03777.x
103. Sindi S, Hagman G, Håkansson K, *et al.* Midlife Work-Related Stress Increases Dementia Risk in Later Life: The CAIDE 30-Year Study. *GERONB* 2016;;gbw043. doi:10.1093/geronb/gbw043
104. Marioni RE, Proust-Lima C, Amieva H, *et al.* Social activity, cognitive decline and dementia risk: a 20-year prospective cohort study. *BMC Public Health* 2015;**15**:1089. doi:10.1186/s12889-015-2426-6
105. Holwerda TJ, Deeg DJH, Beekman ATF, *et al.* Feelings of loneliness, but not social isolation, predict dementia onset: results from the Amsterdam Study of the Elderly (AMSTEL). *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry* 2014;**85**:135–42. doi:10.1136/jnnp-2012-302755
106. Kuiper JS, Zuidersma M, Oude Voshaar RC, *et al.* Social relationships and

- risk of dementia: A systematic review and meta-analysis of longitudinal cohort studies. *Ageing Research Reviews* 2015;**22**:39–57. doi:10.1016/j.arr.2015.04.006
107. Khondoker M, Rafnsson SB, Morris S, *et al.* Positive and Negative Experiences of Social Support and Risk of Dementia in Later Life: An Investigation Using the English Longitudinal Study of Ageing. *JAD* 2017;**58**:99–108. doi:10.3233/JAD-161160
108. Sundström A, Adolfsson AN, Nordin M, *et al.* Loneliness Increases the Risk of All-Cause Dementia and Alzheimer’s Disease. *The Journals of Gerontology: Series B* 2020;**75**:919–26. doi:10.1093/geronb/gbz139
109. Sutin AR, Stephan Y, Luchetti M, *et al.* Loneliness and Risk of Dementia. *The Journals of Gerontology: Series B* 2020;**75**:1414–22. doi:10.1093/geronb/gby112
110. Stern Y. Cognitive reserve in ageing and Alzheimer’s disease. *The Lancet Neurology* 2012;**11**:1006–12. doi:10.1016/S1474-4422(12)70191-6
111. Rizzuto D, Fratiglioni L. Lifestyle Factors Related to Mortality and Survival: A Mini-Review. *Gerontology* 2014;**60**:327–35. doi:10.1159/000356771
112. Jia L, Du Y, Chu L, *et al.* Prevalence, risk factors, and management of dementia and mild cognitive impairment in adults aged 60 years or older in China: a cross-sectional study. *The Lancet Public Health* 2020;**5**:e661–71. doi:10.1016/S2468-2667(20)30185-7
113. Legdeur N, Heymans MW, Comijs HC, *et al.* Age dependency of risk factors for cognitive decline. *BMC Geriatr* 2018;**18**:187. doi:10.1186/s12877-018-0876-2
114. Podcasy JL, Epperson CN. Considering sex and gender in Alzheimer disease and other dementias. *Dialogues Clin Neurosci* 2016;**18**:437–46.

115. Anstey KJ, Peters R, Mortby ME, *et al.* Association of sex differences in dementia risk factors with sex differences in memory decline in a population-based cohort spanning 20–76 years. *Sci Rep* 2021;**11**:7710. doi:10.1038/s41598-021-86397-7
116. Hasselgren C, Ekbrand H, Halleröd B, *et al.* Sex differences in dementia: on the potentially mediating effects of educational attainment and experiences of psychological distress. *BMC Psychiatry* 2020;**20**:434. doi:10.1186/s12888-020-02820-9
117. Seshadri S, Wolf PA, Beiser A, *et al.* Lifetime risk of dementia and Alzheimer's disease: The impact of mortality on risk estimates in the Framingham Study. *Neurology* 1997;**49**:1498–504. doi:10.1212/WNL.49.6.1498
118. Rahman A, Jackson H, Hristov H, *et al.* Sex and Gender Driven Modifiers of Alzheimer's: The Role for Estrogenic Control Across Age, Race, Medical, and Lifestyle Risks. *Front Aging Neurosci* 2019;**11**:315. doi:10.3389/fnagi.2019.00315
119. Haussmann R, Ganske S, Gruschwitz A, *et al.* Family History of Alzheimer's Disease and Subjective Memory Performance. *Am J Alzheimers Dis Other Demen* 2018;**33**:458–62. doi:10.1177/1533317518775033
120. Wolters FJ, van der Lee SJ, Koudstaal PJ, *et al.* Parental family history of dementia in relation to subclinical brain disease and dementia risk. *Neurology* 2017;**88**:1642–9. doi:10.1212/WNL.0000000000003871
121. Yokoyama JS, Sirkis DW, Miller BL. C9ORF72 hexanucleotide repeats in behavioral and motor neuron disease: clinical heterogeneity and pathological diversity. *Am J Neurodegener Dis* 2014;**3**:1–18.

122. American Academy of Neurology (AAN). *Detection, diagnosis and management of dementia. AAN guideline summary for clinicians*. Minneapolis, MN: 2004.
123. Brouwers N, Slegers K, Van Broeckhoven C. Molecular genetics of Alzheimer's disease: An update. *Annals of Medicine* 2008;**40**:562–83. doi:10.1080/07853890802186905
124. Bookheimer S, Burggren A. APOE-4 Genotype and Neurophysiological Vulnerability to Alzheimer's and Cognitive Aging. *Annu Rev Clin Psychol* 2009;**5**:343–62. doi:10.1146/annurev.clinpsy.032408.153625
125. Emrani S, Arain HA, DeMarshall C, et al. APOE4 is associated with cognitive and pathological heterogeneity in patients with Alzheimer's disease: a systematic review. *Alz Res Therapy* 2020;**12**:141. doi:10.1186/s13195-020-00712-4
126. Kelleher RJ, Shen J. Presenilin-1 mutations and Alzheimer's disease. *Proc Natl Acad Sci USA* 2017;**114**:629–31. doi:10.1073/pnas.1619574114
127. Chen Q, Schubert D. Presenilin-interacting proteins. *Expert Rev Mol Med* 2002;**4**:1–18. doi:10.1017/S1462399402005008
128. An SS, Cai Y, Kim S. Mutations in presenilin 2 and its implications in Alzheimer's disease and other dementia-associated disorders. *CIA* 2015;**11**:63. doi:10.2147/CIA.S85808
129. Tiwari S, Atluri V, Kaushik A, et al. Alzheimer's disease: pathogenesis, diagnostics, and therapeutics. *Int J Nanomedicine* 2019;**14**:5541–54. doi:10.2147/IJN.S200490
130. Elahi FM, Miller BL. A clinicopathological approach to the diagnosis of dementia. *Nat Rev Neurol* 2017;**13**:457–76. doi:10.1038/nrneurol.2017.96

131. Bang J, Spina S, Miller BL. Frontotemporal dementia. *The Lancet* 2015;**386**:1672–82. doi:10.1016/S0140-6736(15)00461-4
132. Jellinger KA. Pathology and pathogenesis of vascular cognitive impairment—a critical update. *Front Aging Neurosci* 2013;**5**. doi:10.3389/fnagi.2013.00017
133. Kalaria RN. Neuropathological diagnosis of vascular cognitive impairment and vascular dementia with implications for Alzheimer’s disease. *Acta Neuropathol* 2016;**131**:659–85. doi:10.1007/s00401-016-1571-z
134. Outeiro TF, Koss DJ, Erskine D, *et al.* Dementia with Lewy bodies: an update and outlook. *Mol Neurodegeneration* 2019;**14**:5. doi:10.1186/s13024-019-0306-8
135. Bradford A, Kunik ME, Schulz P, *et al.* Missed and Delayed Diagnosis of Dementia in Primary Care: Prevalence and Contributing Factors. *Alzheimer Disease & Associated Disorders* 2009;**23**:306–14. doi:10.1097/WAD.0b013e3181a6bebc
136. Lang L, Clifford A, Wei L, *et al.* Prevalence and determinants of undetected dementia in the community: a systematic literature review and a meta-analysis. *BMJ Open* 2017;**7**:e011146. doi:10.1136/bmjopen-2016-011146
137. Emery VOB. Alzheimer disease: are we intervening too late? *J Neural Transm* 2011;**118**:1361–78. doi:10.1007/s00702-011-0663-0
138. Mormont E, Jamart J, Jacques D. Symptoms of Depression and Anxiety After the Disclosure of the Diagnosis of Alzheimer Disease. *J Geriatr Psychiatry Neurol* 2014;**27**:231–6. doi:10.1177/0891988714532021
139. Bunn F, Goodman C, Sworn K, *et al.* Psychosocial Factors That Shape Patient and Carer Experiences of Dementia Diagnosis and Treatment: A Systematic

- Review of Qualitative Studies. *PLoS Med* 2012;**9**:e1001331. doi:10.1371/journal.pmed.1001331
140. Livingston G, Leavey G, Manela M, *et al.* Making decisions for people with dementia who lack capacity: qualitative study of family carers in UK. *BMJ* 2010;**341**:c4184–c4184. doi:10.1136/bmj.c4184
141. Rasmussen J, Langerman H. Alzheimer’s Disease – Why We Need Early Diagnosis. *Degener Neurol Neuromuscul Dis* 2019;**9**:123–30. doi:10.2147/DNND.S228939
142. Prince M, Bryce R, Ferri CP. *World Alzheimer Report 201: The benefits of early diagnosis and intervention*. London: 2011.
143. Hansen EC, Hughes C, Routley G, *et al.* General practitioners’ experiences and understandings of diagnosing dementia: Factors impacting on early diagnosis. *Social Science & Medicine* 2008;**67**:1776–83. doi:10.1016/j.socscimed.2008.09.020
144. Mukadam N, Livingston G. Reducing the stigma associated with dementia: approaches and goals. *Aging Health* 2012;**8**:377–86. doi:10.2217/ahe.12.42
145. Shenkin SD, Russ TC, Ryan TM, *et al.* Screening for dementia and other causes of cognitive impairment in general hospital in-patients. *Age and Ageing* 2014;**43**:166–8. doi:10.1093/ageing/aft184
146. Wilson JM, Jungner YG. [Principles and practice of mass screening for disease]. *Bol Oficina Sanit Panam* 1968;**65**:281–393.
147. Patnode CD, Perdue LA, Rossom RC, *et al.* Screening for Cognitive Impairment in Older Adults: Updated Evidence Report and Systematic Review for the US Preventive Services Task Force. *JAMA* 2020;**323**:764. doi:10.1001/jama.2019.22258

148. Bottino CMC, Pádua AC de, Smid J, *et al.* Differential diagnosis between dementia and psychiatric disorders: Diagnostic criteria and supplementary exams Recommendations of the Scientific Department of Cognitive Neurology and Aging of the Brazilian Academy of Neurology. *Dement neuropsychol* 2011;**5**:288–96. doi:10.1590/S1980-57642011DN05040006
149. Yu O-C, Jung B, Go H, *et al.* Association between dementia and depression: a retrospective study using the Korean National Health Insurance Service-National Sample Cohort database. *BMJ Open* 2020;**10**:e034924. doi:10.1136/bmjopen-2019-034924
150. Coebergh JA. The difficulty and dangers of diagnosing dementia. *BMJ* 2014;**348**:g3162–g3162. doi:10.1136/bmj.g3162
151. Galvin JE, Meuser TM, Morris JC. Improving Physician Awareness of Alzheimer Disease and Enhancing Recruitment: The Clinician Partners Program. *Alzheimer Disease & Associated Disorders* 2012;**26**:61–7. doi:10.1097/WAD.0b013e318212c0df
152. Imre N, Balogh R, Papp E, *et al.* Knowledge of general practitioners on dementia and mild cognitive impairment: a cross-sectional, questionnaire study from Hungary. *Educational Gerontology* 2019;**45**:495–505. doi:10.1080/03601277.2019.1660137
153. Wang Y, Xiao LD, Luo Y, *et al.* Community health professionals' dementia knowledge, attitudes and care approach: a cross-sectional survey in Changsha, China. *BMC Geriatr* 2018;**18**:122. doi:10.1186/s12877-018-0821-4
154. Mukadam N, Cooper C, Kherani N, *et al.* A systematic review of interventions to detect dementia or cognitive impairment. *Int J Geriatr Psychiatry* 2015;**30**:32–45. doi:10.1002/gps.4184

155. Qiu C, Fratiglioni L. Aging without Dementia is Achievable: Current Evidence from Epidemiological Research. *JAD* 2018;**62**:933–42. doi:10.3233/JAD-171037
156. Lion KM, Szcześniak D, Bulińska K, *et al.* Do people with dementia and mild cognitive impairments experience stigma? A cross-cultural investigation between Italy, Poland and the UK. *Aging & Mental Health* 2020;**24**:947–55. doi:10.1080/13607863.2019.1577799
157. Kessler E-M, Bowen CE, Baer M, *et al.* Dementia worry: a psychological examination of an unexplored phenomenon. *Eur J Ageing* 2012;**9**:275–84. doi:10.1007/s10433-012-0242-8
158. Tang W, Kannaley K, Friedman DB, *et al.* Concern about developing Alzheimer’s disease or dementia and intention to be screened: An analysis of national survey data. *Archives of Gerontology and Geriatrics* 2017;**71**:43–9. doi:10.1016/j.archger.2017.02.013
159. Gitlin LN, Belle SH, Burgio LD, *et al.* Effect of multicomponent interventions on caregiver burden and depression: The REACH multisite initiative at 6-month follow-up. *Psychology and Aging* 2003;**18**:361–74. doi:10.1037/0882-7974.18.3.361
160. Mahoney R, Regan C, Katona C, *et al.* Anxiety and Depression in Family Caregivers of People With Alzheimer Disease: The LASER-AD Study. *The American Journal of Geriatric Psychiatry* 2005;**13**:795–801. doi:10.1097/00019442-200509000-00008
161. Aminzadeh F, Byszewski A, Molnar FJ, *et al.* Emotional impact of dementia diagnosis: Exploring persons with dementia and caregivers’ perspectives. *Aging & Mental Health* 2007;**11**:281–90. doi:10.1080/13607860600963695

162. Wendrich-van Dael A, Bunn F, Lynch J, *et al.* Advance care planning for people living with dementia: An umbrella review of effectiveness and experiences. *International Journal of Nursing Studies* 2020;**107**:103576. doi:10.1016/j.ijnurstu.2020.103576
163. Harrison Denning K, Sampson EL, De Vries K. Advance care planning in dementia: recommendations for healthcare professionals. *Palliat Care* 2019;**12**:1178224219826579. doi:10.1177/1178224219826579
164. Piers R, Albers G, Gilissen J, *et al.* Advance care planning in dementia: recommendations for healthcare professionals. *BMC Palliat Care* 2018;**17**:88. doi:10.1186/s12904-018-0332-2
165. Panegyres P, Berry R, Burchell J. Early Dementia Screening. *Diagnostics* 2016;**6**:6. doi:10.3390/diagnostics6010006
166. Arvanitakis Z, Shah RC, Bennett DA. Diagnosis and Management of Dementia: Review. *JAMA* 2019;**322**:1589. doi:10.1001/jama.2019.4782
167. Overshott R, Burns A. Clinical assessment in dementia. *Psychiatry* 2007;**6**:491–7. doi:10.1016/j.mppsy.2007.09.007
168. Shaji KS, Sivakumar PT, Rao GP, *et al.* Clinical Practice Guidelines for Management of Dementia. *Indian J Psychiatry* 2018;**60**:S312–28. doi:10.4103/0019-5545.224472
169. Wesnes KA, Harrison JE. The evaluation of cognitive function in the dementias: methodological and regulatory considerations. *Dialogues Clin Neurosci* 2003;**5**:77–88.
170. Tavares-Júnior JWL, de Souza ACC, Alves GS, *et al.* Cognitive Assessment Tools for Screening Older Adults With Low Levels of Education: A Critical Review. *Front Psychiatry* 2019;**10**:878. doi:10.3389/fpsy.2019.00878

171. Tsoi KKF, Chan JYC, Hirai HW, *et al.* Cognitive Tests to Detect Dementia: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Intern Med* 2015;**175**:1450. doi:10.1001/jamainternmed.2015.2152
172. Velayudhan L, Ryu S-H, Raczek M, *et al.* Review of brief cognitive tests for patients with suspected dementia. *Int Psychogeriatr* 2014;**26**:1247–62. doi:10.1017/S1041610214000416
173. Creavin ST, Wisniewski S, Noel-Storr AH, *et al.* Mini-Mental State Examination (MMSE) for the detection of dementia in clinically unevaluated people aged 65 and over in community and primary care populations. *Cochrane Database of Systematic Reviews* Published Online First: 13 January 2016. doi:10.1002/14651858.CD011145.pub2
174. Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. “Mini-mental state”. *Journal of Psychiatric Research* 1975;**12**:189–98. doi:10.1016/0022-3956(75)90026-6
175. Martin R, O’Neill D. Taxing your memory. *The Lancet* 2009;**373**:2009–10. doi:10.1016/S0140-6736(09)60349-4
176. Moore A, Patterson C, White J, *et al.* Interprofessional and integrated care of the elderly in a family health team. *Can Fam Physician* 2012;**58**:e436-441.
177. Lee L, Hillier LM, Stolee P, *et al.* Enhancing Dementia Care: A Primary Care-Based Memory Clinic: A PRIMARY CARE-BASED MEMORY CLINIC. *Journal of the American Geriatrics Society* 2010;**58**:2197–204. doi:10.1111/j.1532-5415.2010.03130.x
178. Frank C, Wilson CR. Models of primary care for frail patients. *Can Fam Physician* 2015;**61**:601–6.
179. Morales J-M, Gonzalez-Montalvo J-I, Bermejo F, *et al.* The Screening of Mild Dementia with a Shortened Spanish Version of the “Informant

- Questionnaire on Cognitive Decline in the Elderly": *Alzheimer Disease & Associated Disorders* 1995;**9**:105–11. doi:10.1097/00002093-199509020-00008
180. Morales González JM, González-Montalvo JI, Del Ser Quijano T, *et al.* [Validation of the S-IQCODE: the Spanish version of the informant questionnaire on cognitive decline in the elderly]. *Arch Neurobiol (Madr)* 1992;**55**:262–6.
181. Feldman HH, Jacova C, Robillard A, *et al.* Diagnosis and treatment of dementia: 2. Diagnosis. *Canadian Medical Association Journal* 2008;**178**:825–36. doi:10.1503/cmaj.070798
182. Schott JM, Warren JD, Barkhof F, *et al.* Suspected early dementia. *BMJ* 2011;**343**:d5568–d5568. doi:10.1136/bmj.d5568
183. Scheltens P, Fox N, Barkhof F, *et al.* Structural magnetic resonance imaging in the practical assessment of dementia: beyond exclusion. *The Lancet Neurology* 2002;**1**:13–21. doi:10.1016/S1474-4422(02)00002-9
184. Fox NC, Schott JM. Imaging cerebral atrophy: normal ageing to Alzheimer's disease. *The Lancet* 2004;**363**:392–4. doi:10.1016/S0140-6736(04)15441-X
185. O'Brien JT, Paling S, Barber R, *et al.* Progressive brain atrophy on serial MRI in dementia with Lewy bodies, AD, and vascular dementia. *Neurology* 2001;**56**:1386–8. doi:10.1212/WNL.56.10.1386
186. Duara R, Loewenstein DA, Potter E, *et al.* Medial temporal lobe atrophy on MRI scans and the diagnosis of Alzheimer disease. *Neurology* 2008;**71**:1986–92. doi:10.1212/01.wnl.0000336925.79704.9f
187. Burton EJ, Barber R, Mukaetova-Ladinska EB, *et al.* Medial temporal lobe atrophy on MRI differentiates Alzheimer's disease from dementia with Lewy bodies and vascular cognitive impairment: a prospective study with

- pathological verification of diagnosis. *Brain* 2009;**132**:195–203.
doi:10.1093/brain/awn298
188. Harper L, Barkhof F, Scheltens P, *et al.* An algorithmic approach to structural imaging in dementia. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry* 2014;**85**:692–8. doi:10.1136/jnnp-2013-306285
189. Johnson KA, Minoshima S, Bohnen NI, *et al.* Appropriate use criteria for amyloid PET: A report of the Amyloid Imaging Task Force, the Society of Nuclear Medicine and Molecular Imaging, and the Alzheimer's Association. *Alzheimer's & Dementia* 2013;**9**:E1–16.
doi:10.1016/j.jalz.2013.01.002
190. Villemagne VL. Amyloid imaging: Past, present and future perspectives. *Ageing Research Reviews* 2016;**30**:95–106. doi:10.1016/j.arr.2016.01.005
191. McKeith I, O'Brien J, Walker Z, *et al.* Sensitivity and specificity of dopamine transporter imaging with 123I-FP-CIT SPECT in dementia with Lewy bodies: a phase III, multicentre study. *The Lancet Neurology* 2007;**6**:305–13.
doi:10.1016/S1474-4422(07)70057-1
192. Hyare H, So P-W, Brandner S, *et al.* MRI detection of prion protein plaques in variant Creutzfeldt-Jakob disease. *Neurology* 2015;**84**:1498–9.
doi:10.1212/WNL.0000000000000304
193. Jack CR, Bennett DA, Blennow K, *et al.* NIA-AA Research Framework: Toward a biological definition of Alzheimer's disease. *Alzheimer's & Dementia* 2018;**14**:535–62. doi:10.1016/j.jalz.2018.02.018
194. Villain N, Chételat G, Grassiot B, *et al.* Regional dynamics of amyloid- β deposition in healthy elderly, mild cognitive impairment and Alzheimer's disease: a voxelwise PiB-PET longitudinal study. *Brain* 2012;**135**:2126–39.

doi:10.1093/brain/aws125

195. Sancesario G, Bernardini S. AD biomarker discovery in CSF and in alternative matrices. *Clinical Biochemistry* 2019;**72**:52–7. doi:10.1016/j.clinbiochem.2019.08.008
196. Kuhle J, Barro C, Andreasson U, *et al.* Comparison of three analytical platforms for quantification of the neurofilament light chain in blood samples: ELISA, electrochemiluminescence immunoassay and Simoa. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (CCLM)* 2016;**54**. doi:10.1515/cclm-2015-1195
197. Knopman DS, DeKosky ST, Cummings JL, *et al.* Practice parameter: Diagnosis of dementia (an evidence-based review): Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2001;**56**:1143–53. doi:10.1212/WNL.56.9.1143
198. Sorbi S, Hort J, Erkinjuntti T, *et al.* EFNS-ENS Guidelines on the diagnosis and management of disorders associated with dementia. *Eur J Neurol* 2012;**19**:1159–79. doi:10.1111/j.1468-1331.2012.03784.x
199. Reisberg B, Ferris SH, de Leon MJ, *et al.* The Global Deterioration Scale for assessment of primary degenerative dementia. *Am J Psychiatry* 1982;**139**:1136–9. doi:10.1176/ajp.139.9.1136
200. Raja SN, Carr DB, Cohen M, *et al.* The revised International Association for the Study of Pain definition of pain: concepts, challenges, and compromises. *Pain* 2020;**161**:1976–82. doi:10.1097/j.pain.0000000000001939
201. Goldberg DS, McGee SJ. Pain as a global public health priority. *BMC Public Health* 2011;**11**:770. doi:10.1186/1471-2458-11-770
202. Brown D, Schenk S, Genent D, *et al.* A scoping review of chronic pain in

- emerging adults. *PR9* 2021;**6**:e920. doi:10.1097/PR9.0000000000000920
203. Fatoye F, Gebrye T, Odeyemi I. Real-world incidence and prevalence of low back pain using routinely collected data. *Rheumatol Int* 2019;**39**:619–26. doi:10.1007/s00296-019-04273-0
204. Trouvin A-P, Perrot S. New concepts of pain. *Best Practice & Research Clinical Rheumatology* 2019;**33**:101415. doi:10.1016/j.berh.2019.04.007
205. Macintyre PE, Walker SM. The scientific evidence for acute pain treatment. *Current Opinion in Anaesthesiology* 2010;**23**:623–8. doi:10.1097/ACO.0b013e32833c33ed
206. Radnovich R, Chapman CR, Gudin JA, *et al.* Acute Pain: Effective Management Requires Comprehensive Assessment. *Postgraduate Medicine* 2014;**126**:59–72. doi:10.3810/pgm.2014.07.2784
207. Carr DB, Goudas LC. Acute pain. *The Lancet* 1999;**353**:2051–8. doi:10.1016/S0140-6736(99)03313-9
208. van Wilgen CP, Keizer D. The Sensitization Model to Explain How Chronic Pain Exists Without Tissue Damage. *Pain Management Nursing* 2012;**13**:60–5. doi:10.1016/j.pmn.2010.03.001
209. Raffaelli W, Arnaudo E. Pain as a disease: an overview. *J Pain Res* 2017;**10**:2003–8. doi:10.2147/JPR.S138864
210. Margarit C, Margarit C. La nueva clasificación internacional de enfermedades (CIE-11) y el dolor crónico. Implicaciones prácticas. *Revista de la Sociedad Española del Dolor* 2019;**26**:209–10. doi:10.20986/resed.2019.3752/2019
211. Nicholas M, Vlaeyen JWS, Rief W, *et al.* The IASP classification of chronic

- pain for ICD-11: chronic primary pain. *Pain* 2019;**160**:28–37. doi:10.1097/j.pain.0000000000001390
212. Bennett MI, Eisenberg E, Ahmedzai SH, *et al.* Standards for the management of cancer-related pain across Europe—A position paper from the EFIC Task Force on Cancer Pain. *Eur J Pain* 2019;**23**:660–8. doi:10.1002/ejp.1346
213. Schug SA, Lavand'homme P, Barke A, *et al.* The IASP classification of chronic pain for ICD-11: chronic postsurgical or posttraumatic pain. *Pain* 2019;**160**:45–52. doi:10.1097/j.pain.0000000000001413
214. Scholz J, Finnerup NB, Attal N, *et al.* The IASP classification of chronic pain for ICD-11: chronic neuropathic pain. *Pain* 2019;**160**:53–9. doi:10.1097/j.pain.0000000000001365
215. Benoliel R, Svensson P, Evers S, *et al.* The IASP classification of chronic pain for ICD-11: chronic secondary headache or orofacial pain. *Pain* 2019;**160**:60–8. doi:10.1097/j.pain.0000000000001435
216. Aziz Q, Giamberardino MA, Barke A, *et al.* The IASP classification of chronic pain for ICD-11: chronic secondary visceral pain. *Pain* 2019;**160**:69–76. doi:10.1097/j.pain.0000000000001362
217. Treede R-D, Rief W, Barke A, *et al.* Chronic pain as a symptom or a disease: the IASP Classification of Chronic Pain for the International Classification of Diseases (ICD-11). *Pain* 2019;**160**:19–27. doi:10.1097/j.pain.0000000000001384
218. Dubin AE, Patapoutian A. Nociceptors: the sensors of the pain pathway. *J Clin Invest* 2010;**120**:3760–72. doi:10.1172/JCI42843
219. Gadhvi M, Waseem M. Physiology, Sensory System. In: *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing 2021.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK547656/> (accessed 30 May 2021).

220. Yam M, Loh Y, Tan C, *et al.* General Pathways of Pain Sensation and the Major Neurotransmitters Involved in Pain Regulation. *IJMS* 2018;**19**:2164. doi:10.3390/ijms19082164
221. Ellison DL. Physiology of Pain. *Critical Care Nursing Clinics of North America* 2017;**29**:397–406. doi:10.1016/j.cnc.2017.08.001
222. Carroll I, Mackey S, Gaeta R. The role of adrenergic receptors and pain: The good, the bad, and the unknown. *Seminars in Anesthesia, Perioperative Medicine and Pain* 2007;**26**:17–21. doi:10.1053/j.sane.2006.11.005
223. Naser PV, Kuner R. Molecular, Cellular and Circuit Basis of Cholinergic Modulation of Pain. *Neuroscience* 2018;**387**:135–48. doi:10.1016/j.neuroscience.2017.08.049
224. Quirion B, Bergeron F, Blais V, *et al.* The Delta-Opioid Receptor; a Target for the Treatment of Pain. *Front Mol Neurosci* 2020;**13**:52. doi:10.3389/fnmol.2020.00052
225. Wandner LD, Scipio CD, Hirsh AT, *et al.* The Perception of Pain in Others: How Gender, Race, and Age Influence Pain Expectations. *The Journal of Pain* 2012;**13**:220–7. doi:10.1016/j.jpain.2011.10.014
226. Zanini S, Voltolini A, Gagnano G, *et al.* Changes in Pain Perception following Psychotherapy: The Mediating Role of Psychological Components. *Pain Research and Management* 2018;**2018**:1–5. doi:10.1155/2018/8713084
227. Reid MC, Eccleston C, Pillemer K. Management of chronic pain in older adults. *BMJ* 2015;**350**:h532–h532. doi:10.1136/bmj.h532

228. Tracy B, Sean Morrison R. Pain Management in Older Adults. *Clinical Therapeutics* 2013;**35**:1659–68. doi:10.1016/j.clinthera.2013.09.026
229. Kaasalainen S, Coker E, Dolovich L, *et al.* Pain Management Decision Making Among Long-Term Care Physicians and Nurses. *West J Nurs Res* 2007;**29**:561–80. doi:10.1177/0193945906295522
230. Mallon T, Ernst A, Brettschneider C, *et al.* Prevalence of pain and its associated factors among the oldest-olds in different care settings – results of the AgeQualiDe study. *BMC Family Practice* 2018;**19**:85. doi:10.1186/s12875-018-0768-8
231. Shega JW, Tiedt AD, Grant K, *et al.* Pain Measurement in the National Social Life, Health, and Aging Project: Presence, Intensity, and Location. *The Journals of Gerontology Series B: Psychological Sciences and Social Sciences* 2014;**69**:S191–7. doi:10.1093/geronb/gbu101
232. Patel KV, Guralnik JM, Dansie EJ, *et al.* Prevalence and impact of pain among older adults in the United States: Findings from the 2011 National Health and Aging Trends Study. *Pain* 2013;**154**:2649–57. doi:10.1016/j.pain.2013.07.029
233. Marengoni A, Angleman S, Melis R, *et al.* Aging with multimorbidity: A systematic review of the literature. *Ageing Research Reviews* 2011;**10**:430–9. doi:10.1016/j.arr.2011.03.003
234. Gibson SJ, Lussier D. Prevalence and Relevance of Pain in Older Persons. *Pain Med* 2012;**13**:S23–6. doi:10.1111/j.1526-4637.2012.01349.x
235. Shi Y, Hooten MW, Roberts RO, *et al.* Modifiable risk factors for incidence of pain in older adults. *Pain* 2010;**151**:366–71. doi:10.1016/j.pain.2010.07.021
236. Karjalainen M, Saltevo J, Tiihonen M, *et al.* Frequent pain in older people

- with and without diabetes – Finnish community based study. *BMC Geriatr* 2018;**18**:73. doi:10.1186/s12877-018-0762-y
237. Fávaro-Moreira NC, Krausch-Hofmann S, Matthys C, *et al.* Risk Factors for Malnutrition in Older Adults: A Systematic Review of the Literature Based on Longitudinal Data. *Advances in Nutrition* 2016;**7**:507–22. doi:10.3945/an.115.011254
238. Pilgrim AL, Robinson SM, Sayer AA, *et al.* An overview of appetite decline in older people. *Nursing Older People* 2015;**27**:29–35. doi:10.7748/nop.27.5.29.e697
239. Musich S, Wang SS, Ruiz J, *et al.* The impact of mobility limitations on health outcomes among older adults. *Geriatric Nursing* 2018;**39**:162–9. doi:10.1016/j.gerinurse.2017.08.002
240. Sakai Y, Matsui H, Ito S, *et al.* Sarcopenia in elderly patients with chronic low back pain. *Osteoporosis and Sarcopenia* 2017;**3**:195–200. doi:10.1016/j.afos.2017.09.001
241. Walston JD. Sarcopenia in older adults. *Current Opinion in Rheumatology* 2012;**24**:623–7. doi:10.1097/BOR.0b013e328358d59b
242. Morley JE, Abbatecola AM, Argiles JM, *et al.* Sarcopenia With Limited Mobility: An International Consensus. *Journal of the American Medical Directors Association* 2011;**12**:403–9. doi:10.1016/j.jamda.2011.04.014
243. Zis P, Daskalaki A, Bountouni I, *et al.* Depression and chronic pain in the elderly: links and management challenges. *Clin Interv Aging* 2017;**12**:709–20. doi:10.2147/CIA.S113576
244. Chen Q, Hayman LL, Shmerling RH, *et al.* Characteristics of Chronic Pain Associated with Sleep Difficulty in Older Adults: The Maintenance of

- Balance, Independent Living, Intellect, and Zest in the Elderly (MOBILIZE) Boston Study: CHRONIC PAIN AND SLEEP DIFFICULTY. *Journal of the American Geriatrics Society* 2011;**59**:1385–92. doi:10.1111/j.1532-5415.2011.03544.x
245. Afolalu EF, Ramlee F, Tang NKY. Effects of sleep changes on pain-related health outcomes in the general population: A systematic review of longitudinal studies with exploratory meta-analysis. *Sleep Medicine Reviews* 2018;**39**:82–97. doi:10.1016/j.smr.2017.08.001
246. Bierman A, Lee Y. Chronic Pain and Psychological Distress Among Older Adults: A National Longitudinal Study. *Res Aging* 2018;**40**:432–55. doi:10.1177/0164027517704970
247. Xu Y, Jiang N, Wang Y, *et al.* Pain perception of older adults in nursing home and home care settings: evidence from China. *BMC Geriatr* 2018;**18**:152. doi:10.1186/s12877-018-0841-0
248. Whitlock EL, Diaz-Ramirez LG, Glymour MM, *et al.* Association Between Persistent Pain and Memory Decline and Dementia in a Longitudinal Cohort of Elders. *JAMA Intern Med* 2017;**177**:1146. doi:10.1001/jamainternmed.2017.1622
249. Moriarty O, McGuire BE, Finn DP. The effect of pain on cognitive function: A review of clinical and preclinical research. *Progress in Neurobiology* 2011;**93**:385–404. doi:10.1016/j.pneurobio.2011.01.002
250. van der Leeuw G, Ayers E, Leveille SG, *et al.* The Effect of Pain on Major Cognitive Impairment in Older Adults. *The Journal of Pain* 2018;**19**:1435–44. doi:10.1016/j.jpain.2018.06.009
251. Fine PG. Long-Term Consequences of Chronic Pain: Mounting Evidence for

- Pain as a Neurological Disease and Parallels with Other Chronic Disease States. *Pain Med* 2011;**12**:996–1004. doi:10.1111/j.1526-4637.2011.01187.x
252. Apkarian AV. Chronic Back Pain Is Associated with Decreased Prefrontal and Thalamic Gray Matter Density. *Journal of Neuroscience* 2004;**24**:10410–5. doi:10.1523/JNEUROSCI.2541-04.2004
253. Dohrenbusch R, Buchanan H, Lipka S, *et al.* Impact of Chronic Somatoform and Osteoarthritis Pain on Conscious and Preconscious Cognitive Processing. *The Journal of Pain* 2008;**9**:927–39. doi:10.1016/j.jpain.2008.05.004
254. Cao S, Fisher DW, Yu T, *et al.* The link between chronic pain and Alzheimer's disease. *J Neuroinflammation* 2019;**16**:204. doi:10.1186/s12974-019-1608-z
255. Makris UE, Abrams RC, Gurland B, *et al.* Management of Persistent Pain in the Older Patient: A Clinical Review. *JAMA* 2014;**312**:825. doi:10.1001/jama.2014.9405
256. Molton IR, Terrill AL. Overview of persistent pain in older adults. *American Psychologist* 2014;**69**:197–207. doi:10.1037/a0035794
257. Nessighaoui H, Lilamand M, Patel KV, *et al.* Frailty and Pain: Two Related Conditions. *J Frailty Aging* 2015;**4**:144–8. doi:10.14283/jfa.2015.53
258. Nakai Y, Makizako H, Kiyama R, *et al.* Association between Chronic Pain and Physical Frailty in Community-Dwelling Older Adults. *IJERPH* 2019;**16**:1330. doi:10.3390/ijerph16081330
259. Rodríguez-Sánchez I, García-Esquinas E, Mesas AE, *et al.* Frequency, intensity and localization of pain as risk factors for frailty in older adults. *Age and Ageing* 2019;**48**:74–80. doi:10.1093/ageing/afy163
260. Melis RJF, Marengoni A, Rizzuto D, *et al.* The Influence of Multimorbidity

- on Clinical Progression of Dementia in a Population-Based Cohort. *PLoS ONE* 2013;**8**:e84014. doi:10.1371/journal.pone.0084014
261. van Kooten J, Smalbrugge M, van der Wouden JC, *et al.* Prevalence of Pain in Nursing Home Residents: The Role of Dementia Stage and Dementia Subtypes. *J Am Med Dir Assoc* 2017;**18**:522–7. doi:10.1016/j.jamda.2016.12.078
262. Sampson EL, White N, Lord K, *et al.* Pain, agitation, and behavioural problems in people with dementia admitted to general hospital wards: a longitudinal cohort study. *Pain* 2015;**156**:675–83. doi:10.1097/j.pain.0000000000000095
263. Achterberg W, Pieper MJC, van Dalen-Kok AH, *et al.* Pain management in patients with dementia. *CIA* 2013;:1471. doi:10.2147/CIA.S36739
264. Flo E, Gulla C, Husebo BS. Effective Pain Management in Patients with Dementia: Benefits Beyond Pain? *Drugs Aging* 2014;**31**:863–71. doi:10.1007/s40266-014-0222-0
265. van Kooten J, Binnekade TT, van der Wouden JC, *et al.* A Review of Pain Prevalence in Alzheimer’s, Vascular, Frontotemporal and Lewy Body Dementias. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2016;**41**:220–32. doi:10.1159/000444791
266. Benedetti F, Arduino C, Vighetti S, *et al.* Pain reactivity in Alzheimer patients with different degrees of cognitive impairment and brain electrical activity deterioration. *Pain* 2004;**111**:22–9. doi:10.1016/j.pain.2004.05.015
267. Scherder EJA, Bouma A. Is Decreased Use of Analgesics in Alzheimer Disease Due to a Change in the Affective Component of Pain?: *Alzheimer Disease & Associated Disorders* 1997;**11**:171–4. doi:10.1097/00002093-

199709000-00010

268. Scherder EJ, Sergeant JA, Swaab DF. Pain processing in dementia and its relation to neuropathology. *The Lancet Neurology* 2003;**2**:677–86. doi:10.1016/S1474-4422(03)00556-8
269. Benedetti F, Vighetti S, Ricco C, *et al.* Pain threshold and tolerance in Alzheimer's disease. *Pain* 1999;**80**:377–82. doi:10.1016/S0304-3959(98)00228-0
270. Pickering G, Jourdan D, Dubray C. Acute versus chronic pain treatment in Alzheimer's disease. *European Journal of Pain* 2006;**10**:379–379. doi:10.1016/j.ejpain.2005.06.010
271. Cole LJ, Farrell MJ, Duff EP, *et al.* Pain sensitivity and fMRI pain-related brain activity in Alzheimer's disease. *Brain* 2006;**129**:2957–65. doi:10.1093/brain/awl228
272. Jensen-Dahm C, Werner M, Ballegaard M, *et al.* P3-291: Increased sensitivity to pain in patients with Alzheimer's disease. *Alzheimer's & Dementia* 2012;**8**:P561–2. doi:10.1016/j.jalz.2012.05.1514
273. Achterberg WP, Erdal A, Husebo BS, *et al.* Are Chronic Pain Patients with Dementia Being Undermedicated? *JPR* 2021;**Volume 14**:431–9. doi:10.2147/JPR.S239321
274. Kunz M, Mylius V, Scharmann S, *et al.* Influence of dementia on multiple components of pain. *European Journal of Pain* 2009;**13**:317–25. doi:10.1016/j.ejpain.2008.05.001
275. Bathgate D, Snowden JS, Varma A, *et al.* Behaviour in frontotemporal dementia, Alzheimer's disease and vascular dementia: Behaviour in frontotemporal dementia. *Acta Neurologica Scandinavica* 2001;**103**:367–78.

doi:10.1034/j.1600-0404.2001.2000236.x

276. Jellinger KA. The Pathology of “Vascular Dementia”: A Critical Update. *JAD* 2008;**14**:107–23. doi:10.3233/JAD-2008-14110
277. Scherder EJA, Plooij B, Achterberg WP, *et al.* Chronic Pain in “Probable” Vascular Dementia: Preliminary Findings. *Pain Med* 2015;**16**:442–50. doi:10.1111/pme.12637
278. Scherder EJA, Slaets J, Deijen J-B, *et al.* Pain Assessment in Patients with Possible Vascular Dementia. *Psychiatry: Interpersonal and Biological Processes* 2003;**66**:133–45. doi:10.1521/psyc.66.2.133.20618
279. Burton EJ, McKeith IG, Burn DJ, *et al.* Progression of White Matter Hyperintensities in Alzheimer Disease, Dementia With Lewy Bodies, and Parkinson Disease Dementia: A Comparison With Normal Aging. *The American Journal of Geriatric Psychiatry* 2006;**14**:842–9. doi:10.1097/01.JGP.0000236596.56982.1c
280. Wasner G, Deuschl G. Pains in Parkinson disease—many syndromes under one umbrella. *Nat Rev Neurol* 2012;**8**:284–94. doi:10.1038/nrneurol.2012.54
281. Kalaria RN, Maestre GE, Arizaga R, *et al.* Alzheimer’s disease and vascular dementia in developing countries: prevalence, management, and risk factors. *The Lancet Neurology* 2008;**7**:812–26. doi:10.1016/S1474-4422(08)70169-8
282. Husebo BS, Strand LI, Moe-Nilssen R, *et al.* Who Suffers Most? Dementia and Pain in Nursing Home Patients: A Cross-sectional Study. *Journal of the American Medical Directors Association* 2008;**9**:427–33. doi:10.1016/j.jamda.2008.03.001
283. Atee M, Morris T, Macfarlane S, *et al.* Pain in Dementia: Prevalence and

- Association With Neuropsychiatric Behaviors. *Journal of Pain and Symptom Management* 2021;**61**:1215–26. doi:10.1016/j.jpainsymman.2020.10.011
284. Achterberg WP, Scherder E, Pot AM, *et al.* Cardiovascular risk factors in cognitively impaired nursing home patients: A relationship with pain? *European Journal of Pain* 2007;**11**:707–10. doi:10.1016/j.ejpain.2006.10.006
285. Plooij B, van der Spek K, Scherder EJA. Pain Medication and Global Cognitive Functioning in Dementia Patients with Painful Conditions: *Drugs & Aging* 2012;**29**:377–84. doi:10.2165/11630850-000000000-00000
286. McAuliffe L, Nay R, O'Donnell M, *et al.* Pain assessment in older people with dementia: literature review. *Journal of Advanced Nursing* 2009;**65**:2–10. doi:10.1111/j.1365-2648.2008.04861.x
287. De Witt Jansen B, Brazil K, Passmore P, *et al.* Nurses' experiences of pain management for people with advanced dementia approaching the end of life: a qualitative study. *J Clin Nurs* 2017;**26**:1234–44. doi:10.1111/jocn.13442
288. Ellis-Smith C, Evans CJ, Bone AE, *et al.* Measures to assess commonly experienced symptoms for people with dementia in long-term care settings: a systematic review. *BMC Med* 2016;**14**:38. doi:10.1186/s12916-016-0582-x
289. Hadjistavropoulos T, Herr K, Prkachin KM, *et al.* Pain assessment in elderly adults with dementia. *The Lancet Neurology* 2014;**13**:1216–27. doi:10.1016/S1474-4422(14)70103-6
290. Jensen-Dahm C, Werner MU, Dahl JB, *et al.* Quantitative sensory testing and pain tolerance in patients with mild to moderate Alzheimer disease compared to healthy control subjects. *Pain* 2014;**155**:1439–45. doi:10.1016/j.pain.2013.12.031
291. Passmore P, Cunningham E. Pain Assessment in Cognitive Impairment.

- Journal of Pain & Palliative Care Pharmacotherapy* 2014;**28**:305–7.
doi:10.3109/15360288.2014.941136
292. Lautenbacher S, Niewelt BG, Kunz M. Decoding Pain from the Facial Display of Patients with Dementia: A Comparison of Professional and Nonprofessional Observers. *Pain Med* 2013;**14**:469–77.
doi:10.1111/pme.12050
293. Lichtner V, Dowding D, Allcock N, *et al.* The assessment and management of pain in patients with dementia in hospital settings: a multi-case exploratory study from a decision making perspective. *BMC Health Serv Res* 2016;**16**:427. doi:10.1186/s12913-016-1690-1
294. Lichtner V, Dowding D, Esterhuizen P, *et al.* Pain assessment for people with dementia: a systematic review of systematic reviews of pain assessment tools. *BMC Geriatr* 2014;**14**:138. doi:10.1186/1471-2318-14-138
295. de Juan Pardo MÁ, Saracibar-Razquin M, Crespo I, *et al.* Valoración del dolor en personas con demencia y problemas de comunicación en España. Revisión sistemática. *Revista Clínica Española* 2018;**218**:435–44.
doi:10.1016/j.rce.2018.05.002
296. Achterberg W, Lautenbacher S, Husebo B, *et al.* Pain in dementia. *PR9* 2020;**5**:e803. doi:10.1097/PR9.0000000000000803
297. Alaba J, Arriola E, Navarro A, *et al.* Demencia y dolor. *Revista de la Sociedad Española del Dolor* 2011;**18**:176–86.
298. Carezzato NL, Valera GG, Vale FAC, *et al.* Instruments for assessing pain in persons with severe dementia. *Dement neuropsychol* 2014;**8**:99–106.
doi:10.1590/S1980-57642014DN82000003
299. Coca SM, Abeldaño Zuñiga RA. Instruments for pain assessment in patients

- with advanced dementia: A systematic review of the evidence for Latin America. *Pall Supp Care* 2020;**18**:741–7. doi:10.1017/S147895151900107X
300. Davis KD, Aghaeepour N, Ahn AH, *et al.* Discovery and validation of biomarkers to aid the development of safe and effective pain therapeutics: challenges and opportunities. *Nat Rev Neurol* 2020;**16**:381–400. doi:10.1038/s41582-020-0362-2
301. Abbey J, Piller N, Bellis AD, *et al.* The Abbey pain scale: a 1-minute numerical indicator for people with end-stage dementia. *International Journal of Palliative Nursing* 2004;**10**:6–13. doi:10.12968/ijpn.2004.10.1.12013
302. Wary B, Doloplus C. [Doloplus-2, a scale for pain measurement]. *Soins Gerontol* 1999;**25**–7.
303. Baeza R, Baños JE, Torubia R. *Escala de evaluación del dolor en ancianos con demencia (EDAD) [Tesis doctoral]*. Universidad Autónoma de Barcelona: 2006.
304. Snow AL, Weber JB, O'Malley KJ, *et al.* NOPPAIN: A Nursing Assistant-Administered Pain Assessment Instrument for Use in Dementia. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2004;**17**:240–6. doi:10.1159/000076446
305. Feldt KS. The checklist of nonverbal pain indicators (CNPI). *Pain Management Nursing* 2000;**1**:13–21. doi:10.1053/jpmn.2000.5831
306. Fuchs-Lacelle S, Hadjistavropoulos T. Development and preliminary validation of the pain assessment checklist for seniors with limited ability to communicate (PACSLAC). *Pain Management Nursing* 2004;**5**:37–49. doi:10.1016/j.pmn.2003.10.001
307. Warden V, Hurley AC, Volicer L. Development and Psychometric Evaluation of the Pain Assessment in Advanced Dementia (PAINAD) Scale.

- Journal of the American Medical Directors Association* 2003;**4**:9–15.
doi:10.1097/01.JAM.0000043422.31640.F7
308. Leong IY-O, Chong MS, Gibson SJ. The use of a self-reported pain measure, a nurse-reported pain measure and the PAINAD in nursing home residents with moderate and severe dementia: a validation study. *Age and Ageing* 2006;**35**:252–6. doi:10.1093/ageing/afj058
309. Zwakhalen SMG, Hamers JPH, Berger MPF. The psychometric quality and clinical usefulness of three pain assessment tools for elderly people with dementia. *Pain* 2006;**126**:210–20. doi:10.1016/j.pain.2006.06.029
310. Costardi D, Rozzini L, Costanzi C, *et al.* The Italian version of the pain assessment in advanced dementia (PAINAD) scale. *Archives of Gerontology and Geriatrics* 2007;**44**:175–80. doi:10.1016/j.archger.2006.04.008
311. Lin PC, Lin LC, Lotus Shyu YI, *et al.* Chinese version of the Pain Assessment in Advanced Dementia Scale: initial psychometric evaluation: Psychometric evaluation of PAINAD-C. *Journal of Advanced Nursing* 2010;**66**:2360–8. doi:10.1111/j.1365-2648.2010.05405.x
312. Jordan A, Hughes J, Pakresi M, *et al.* The utility of PAINAD in assessing pain in a UK population with severe dementia. *Int J Geriatr Psychiatry* 2011;**26**:118–26. doi:10.1002/gps.2489
313. DeWaters T, Faut-Callahan M, McCann JJ, *et al.* Comparison of Self-Reported Pain and the PAINAD Scale in Hospitalized Cognitively Impaired and Intact Older Adults After Hip Fracture Surgery. *Orthopaedic Nursing* 2008;**27**:21–8. doi:10.1097/01.NOR.0000310607.62624.74
314. Pinto MCM, Minson FP, Lopes ACB, *et al.* Cultural adaptation and reproducibility validation of the Brazilian Portuguese version of the Pain

- Assessment in Advanced Dementia (PAINAD-Brazil) scale in non-verbal adult patients. *Einstein (São Paulo)* 2015;**13**:14–9. doi:10.1590/S1679-45082015AO3036
315. Buyukturan O, Naharci MI, Buyukturan B, *et al.* The Turkish Version of Pain Assessment in Advanced Dementia (PAINAD) Scale. *Archives of Neuropsychiatry* Published Online First: 2018. doi:10.29399/npa.22997
316. Schuler MS, Becker S, Kaspar R, *et al.* Psychometric Properties of the German “Pain Assessment in Advanced Dementia Scale” (PAINAD-G) in Nursing Home Residents. *Journal of the American Medical Directors Association* 2007;**8**:388–95. doi:10.1016/j.jamda.2007.03.002
317. García-Soler Á, Sánchez-Iglesias I, Buiza C, *et al.* Adaptación y validación de la versión española de la escala de evaluación de dolor en personas con demencia avanzada: PAINAD-Sp. *Revista Española de Geriatria y Gerontología* 2014;**49**:10–4. doi:10.1016/j.regg.2013.02.001
318. Biomarkers and surrogate endpoints: Preferred definitions and conceptual framework. *Clinical Pharmacology & Therapeutics* 2001;**69**:89–95. doi:10.1067/mcp.2001.113989
319. Sobas EM, Reinoso R, Cuadrado-Asensio R, *et al.* Reliability of Potential Pain Biomarkers in the Saliva of Healthy Subjects: Inter-Individual Differences and Intersession Variability. *PLoS ONE* 2016;**11**:e0166976. doi:10.1371/journal.pone.0166976
320. Borsook D, Becerra L, Hargreaves R. Biomarkers for chronic pain and analgesia. Part 1: the need, reality, challenges, and solutions. *Discov Med* 2011;**11**:197–207.
321. Arendt-Nielsen L, Nielsen TA, Gazerani P. Translational pain biomarkers in

- the early development of new neurotherapeutics for pain management. *Expert Rev Neurother* 2014;**14**:241–54. doi:10.1586/14737175.2014.884925
322. van Wijk G, Veldhuijzen DS. Perspective on diffuse noxious inhibitory controls as a model of endogenous pain modulation in clinical pain syndromes. *J Pain* 2010;**11**:408–19. doi:10.1016/j.jpain.2009.10.009
323. Perlson E, Medzihradzky KF, Darula Z, *et al.* Differential proteomics reveals multiple components in retrogradely transported axoplasm after nerve injury. *Mol Cell Proteomics* 2004;**3**:510–20. doi:10.1074/mcp.M400004-MCP200
324. Capelle H-H, Weigel R, Schmelz M, *et al.* Neurotrophins in the cerebrospinal fluid of patient cohorts with neuropathic pain, nociceptive pain, or normal pressure hydrocephalus. *Clin J Pain* 2009;**25**:729–33. doi:10.1097/AJP.0b013e3181a776e4
325. Lundborg C, Hahn-Zoric M, Biber B, *et al.* Glial cell line-derived neurotrophic factor is increased in cerebrospinal fluid but decreased in blood during long-term pain. *J Neuroimmunol* 2010;**220**:108–13. doi:10.1016/j.jneuroim.2010.01.007
326. Brooks H, Elton DC, Smart D, *et al.* Identification of nociceptin in human cerebrospinal fluid: comparison of levels in pain and non-pain states. *Pain* 1998;**78**:71–3. doi:10.1016/S0304-3959(98)00130-4
327. Raffaelli W, Samolsky Dekel BG, Landuzzi D, *et al.* Nociceptin levels in the cerebrospinal fluid of chronic pain patients with or without intrathecal administration of morphine. *J Pain Symptom Manage* 2006;**32**:372–7. doi:10.1016/j.jpainsymman.2006.05.013
328. Almay BGL, Johansson F, Von Knorring L, *et al.* Endorphins in chronic pain.

- I. Differences in CSF endorphin levels between organic and psychogenic pain syndromes. *Pain* 1978;**5**:153–62. doi:10.1016/0304-3959(78)90037-4
329. Vaeroy H, Helle R, Førre O, *et al.* Cerebrospinal fluid levels of beta-endorphin in patients with fibromyalgia (fibrositis syndrome). *J Rheumatol* 1988;**15**:1804–6.
330. Almay BGL, Johansson F, Von Knorring L, *et al.* Substance P in CSF of patients with chronic pain syndromes. *Pain* 1988;**33**:3–9. doi:10.1016/0304-3959(88)90197-2
331. Vaerøy H, Helle R, Førre Ø, *et al.* Elevated CSF levels of substance P and high incidence of Raynaud phenomenon in patients with fibromyalgia: new features for diagnosis. *Pain* 1988;**32**:21–6. doi:10.1016/0304-3959(88)90019-X
332. Russell IJ, Orr MD, Littman B, *et al.* Elevated cerebrospinal fluid levels of substance p in patients with the fibromyalgia syndrome. *Arthritis & Rheumatism* 1994;**37**:1593–601. doi:10.1002/art.1780371106
333. Hannibal KE, Bishop MD. Chronic Stress, Cortisol Dysfunction, and Pain: A Psychoneuroendocrine Rationale for Stress Management in Pain Rehabilitation. *Physical Therapy* 2014;**94**:1816–25. doi:10.2522/ptj.20130597
334. Schistad EI, Espeland A, Pedersen LM, *et al.* Association between baseline IL-6 and 1-year recovery in lumbar radicular pain: IL-6 and recovery in lumbar radicular pain. *EJP* 2014;**18**:1394–401. doi:10.1002/j.1532-2149.2014.502.x
335. Kraychete DC, Sakata RK, Issy AM, *et al.* Proinflammatory Cytokines in Patients with Neuropathic Pain Treated with Tramadol. *Brazilian Journal of Anesthesiology* 2009;**59**:297–303. doi:10.1590/S0034-70942009000300004
336. Bäckryd E. Pain in the Blood? Envisioning Mechanism-Based Diagnoses and

- Biomarkers in Clinical Pain Medicine. *Diagnostics (Basel)* 2015;**5**:84–95.
doi:10.3390/diagnostics5010084
337. Maruyama Y, Kawano A, Okamoto S, *et al.* Differences in Salivary Alpha-Amylase and Cortisol Responsiveness following Exposure to Electrical Stimulation versus the Trier Social Stress Tests. *PLoS ONE* 2012;**7**:e39375.
doi:10.1371/journal.pone.0039375
338. McLean SA, Williams DA, Harris RE, *et al.* Momentary relationship between cortisol secretion and symptoms in patients with fibromyalgia. *Arthritis Rheum* 2005;**52**:3660–9. doi:10.1002/art.21372
339. Torres-Harding S, Sorenson M, Jason L, *et al.* The associations between basal salivary cortisol and illness symptomatology in chronic fatigue syndrome. *J Appl Biobehav Res* 2008;**13**:157–80.
340. Petrelluzzi KFS, Garcia MC, Petta CA, *et al.* Salivary cortisol concentrations, stress and quality of life in women with endometriosis and chronic pelvic pain: Research Report. *Stress* 2008;**11**:390–7. doi:10.1080/10253890701840610
341. Kanegane K, Penha SS, Munhoz CD, *et al.* Dental anxiety and salivary cortisol levels before urgent dental care. *J Oral Sci* 2009;**51**:515–20.
doi:10.2334/josnusd.51.515
342. Vining RF, McGinley RA. The measurement of hormones in saliva: Possibilities and pitfalls. *Journal of Steroid Biochemistry* 1987;**27**:81–94.
doi:10.1016/0022-4731(87)90297-4
343. Törnåge C-J. Salivary cortisol for assessment of hypothalamic-pituitary-adrenal axis function. *Neuroimmunomodulation* 2009;**16**:284–9.
doi:10.1159/000216186
344. Törnåge C-J, Alfvén G. Diurnal Salivary Cortisol Concentration in School-

- aged Children: Increased Morning Cortisol Concentration and Total Cortisol Concentration Negatively Correlated to Body Mass Index in Children with Recurrent Abdominal Pain of Psychosomatic Origin. *Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism* 2006;**19**. doi:10.1515/JPEM.2006.19.6.843
345. Hirose N, Kato J. [Device for measuring salivary alpha-amylase--application for pain assessment]. *Masui* 2009;**58**:1360–6.
346. Nater UM, Rohleder N, Schlotz W, *et al.* Determinants of the diurnal course of salivary alpha-amylase. *Psychoneuroendocrinology* 2007;**32**:392–401. doi:10.1016/j.psyneuen.2007.02.007
347. Beltzer EK, Fortunato CK, Guaderrama MM, *et al.* Salivary flow and alpha-amylase: Collection technique, duration, and oral fluid type. *Physiology & Behavior* 2010;**101**:289–96. doi:10.1016/j.physbeh.2010.05.016
348. Hirose N, Kato J. [Device for measuring salivary alpha-amylase--application for pain assessment]. *Masui* 2009;**58**:1360–6.
349. Harmon AG, Towe-Goodman NR, Fortunato CK, *et al.* Differences in saliva collection location and disparities in baseline and diurnal rhythms of alpha-amylase: a preliminary note of caution. *Horm Behav* 2008;**54**:592–6. doi:10.1016/j.yhbeh.2008.05.019
350. Choi JC, Chung MI, Lee YD. Modulation of pain sensation by stress-related testosterone and cortisol: Modulation of pain sensation by stress-related testosterone and cortisol. *Anaesthesia* 2012;**67**:1146–51. doi:10.1111/j.1365-2044.2012.07267.x
351. Sobas EM, Vázquez A, Videla S, *et al.* Evaluation of Potential Pain Biomarkers in Saliva and Pain Perception After Corneal Advanced Surface

- Ablation Surgery. *Clin Ophthalmol* 2020;**14**:613–23.
doi:10.2147/OPTH.S225603
352. Lopez-Jornet P, Cayuela CA, Tvariionaviciute A, *et al.* Oral lichen planus: salivary biomarkers cortisol, immunoglobulin A, adiponectin. *J Oral Pathol Med* 2016;**45**:211–7. doi:10.1111/jop.12345
353. Aukrust P, Liabakk N-B, Iler F, *et al.* Serum Levels of Tumor Necrosis Factor- α (TNF α) and Soluble TNF Receptors in Human Immunodeficiency Virus Type 1 Infection-Correlations to Clinical, Immunologic, and Virologic Parameters. *Journal of Infectious Diseases* 1994;**169**:420–4. doi:10.1093/infdis/169.2.420
354. Goodin BR, Quinn NB, King CD, *et al.* Salivary cortisol and soluble tumor necrosis factor- α receptor II responses to multiple experimental modalities of acute pain. *Psychophysiology* 2012;**49**:118–27. doi:10.1111/j.1469-8986.2011.01280.x
355. Zhang J-M, An J. Cytokines, Inflammation, and Pain. *International Anesthesiology Clinics* 2007;**45**:27–37. doi:10.1097/AIA.0b013e318034194e
356. Kalfoss M. Translation and Adaption of Questionnaires: A Nursing Challenge. *SAGE Open Nursing* 2019;**5**:237796081881681. doi:10.1177/2377960818816810
357. Flaherty JA, Gaviria FM, Pathak D, *et al.* Developing instruments for cross-cultural psychiatric research. *J Nerv Ment Dis* 1988;**176**:257–63.
358. Beaton DE, Bombardier C, Guillemin F, *et al.* Guidelines for the Process of Cross-Cultural Adaptation of Self-Report Measures: *Spine* 2000;**25**:3186–91. doi:10.1097/00007632-200012150-00014
359. Guillemin F, Bombardier C, Beaton D. Cross-cultural adaptation of health-

- related quality of life measures: Literature review and proposed guidelines. *Journal of Clinical Epidemiology* 1993;**46**:1417–32. doi:10.1016/0895-4356(93)90142-N
360. Connell J, Carlton J, Grundy A, *et al.* The importance of content and face validity in instrument development: lessons learnt from service users when developing the Recovering Quality of Life measure (ReQoL). *Qual Life Res* 2018;**27**:1893–902. doi:10.1007/s11136-018-1847-y
361. Taherdoost H. Validity and Reliability of the Research Instrument; How to Test the Validation of a Questionnaire/Survey in a Research. Rochester, NY: : Social Science Research Network 2016. <https://papers.ssrn.com/abstract=3205040> (accessed 30 May 2021).
362. Mokkink LB, Terwee CB, Patrick DL, *et al.* The COSMIN checklist for assessing the methodological quality of studies on measurement properties of health status measurement instruments: an international Delphi study. *Qual Life Res* 2010;**19**:539–49. doi:10.1007/s11136-010-9606-8
363. Fayers PM, Machin D. *Quality of Life*. Chichester, UK: : John Wiley & Sons, Ltd 2007. doi:10.1002/9780470024522
364. Cronbach LJ. Coefficient alpha and the internal structure of tests. *Psychometrika* 1951;**16**:297–334. doi:10.1007/BF02310555
365. Badía X, Salamero M, Alonso J, *et al.* La medida de la salud. Guías de escalas de medición en español. Barcelona: 1996.
366. Koo TK, Li MY. A Guideline of Selecting and Reporting Intraclass Correlation Coefficients for Reliability Research. *Journal of Chiropractic Medicine* 2016;**15**:155–63. doi:10.1016/j.jcm.2016.02.012
367. Qin S, Nelson L, McLeod L, *et al.* Assessing test–retest reliability of patient-

reported outcome measures using intraclass correlation coefficients: recommendations for selecting and documenting the analytical formula. *Qual Life Res* 2019;**28**:1029–33. doi:10.1007/s11136-018-2076-0

368. Costa-Santos C, Bernardes J, Ayres-de-Campos D, *et al.* The limits of agreement and the intraclass correlation coefficient may be inconsistent in the interpretation of agreement. *Journal of Clinical Epidemiology* 2011;**64**:264–9. doi:10.1016/j.jclinepi.2009.11.010
369. Bobak CA, Barr PJ, O'Malley AJ. Estimation of an inter-rater intra-class correlation coefficient that overcomes common assumption violations in the assessment of health measurement scales. *BMC Med Res Methodol* 2018;**18**:93. doi:10.1186/s12874-018-0550-6
370. Golatowski C, Gesell Salazar M, Dhople VM, *et al.* Comparative evaluation of saliva collection methods for proteome analysis. *Clinica Chimica Acta* 2013;**419**:42–6. doi:10.1016/j.cca.2013.01.013

III. Objetivos

1. Objetivo general

- Realizar la adaptación cultural y validar la escala PAINAD, para su utilización en la evaluación del dolor en personas con deterioro cognitivo.
- Correlacionar los valores obtenidos en la PAINAD con la determinación de biomarcadores del dolor.

2. Objetivos específicos

- Evaluar la validez lingüística de la traducción realizada con la técnica de traducción–retrotraducción de la escala PAINAD.
- Estudiar la validez de contenido, la validez de constructo, la consistencia interna y la estabilidad intra e inter observadores de la versión española de la escala PAINAD.
- Determinar en saliva los valores de los biomarcadores del dolor sTNF-RII y sIgA en la población con deterioro cognitivo e incapacidad de comunicación verbal.

IV. Spanish adaptation and validation of the Pain Assessment scale in Advanced Dementia (PAINAD) in patients with dementia and impaired verbal communication: cross-sectional study.

Vanesa Cantón-Habas¹, María del Pilar Carrera-González^{1,2*}, María Teresa Moreno-Casbas^{3,4}, Manuel Rich-Ruiz^{1,3,4}.

¹Instituto Maimónides de Investigación Biomédica de Córdoba (IMIBIC), Universidad de Córdoba (UCO), Hospital Universitario Reina Sofía (HURS), Córdoba, Andalucía, Spain.

²Experimental and Clinical Physiopathology Research Group, Department of Health Sciences, Faculty of Experimental and Health Sciences, University of Jaén, E-23071 Jaén, Spain.

³Ciber Fragility and Healthy Aging (CIBERFES), Madrid, Spain

⁴Instituto de Salud Carlos III, Nursing and Healthcare Research Unit (Investénisciii), Madrid, Spain.

* Correspondence: pcarrera@uco.es

Doi: Accepted May 28th, 2021

1. Abstract

Objectives: The aim of this study was to adapt and validate the Pain Assessment in Advanced Dementia (PAINAD) scale in Spanish.

Design: Cross-sectional observational study.

Setting: Two health districts of Andalusian provinces, located in the south of Spain through the Andalusian network of Primary Healthcare centers and four institutions dedicated to the care of patients with dementia

Participants: A total of 100 older people, with a medical diagnosis of dementia and a score on the Global Deterioration Scale (GDS) to 5-7 were assessed using the PAINAD scale.

Primary and secondary outcome measures: Psychometric properties including content validity, construct validity and reliability of the scale have been tested.

Results: The overall Item Content Validity Index (I-CVI) was excellent (0.95). Regarding construct validity, it was confirmed that a lower use of analgesics implied a lower score on the PAINAD scale ($p < 0.05$). The internal consistency of the scale was 0.76 and it increases to 0.81 if we remove the breathing item. Furthermore, the intraclass correlation coefficient (ICC) used to assess inter-observer reliability was 0.94. Whereas the ICC used to assess temporary stability was 0.55.

Conclusions: The Spanish version of the PAINAD scale is a valid tool to assess pain in patients with dementia and impaired verbal communication.

Keywords: Dementia; Pain; Pain measurement; Pain Assessment in Advanced Dementia (PAINAD).

2. Introduction

Pain is an unresolved problem in older people, especially in those with cognitive impairment [1]. It is estimated that 50% of older people and 80-85% of older people with dementia suffer pain as a result of suffering various chronic conditions [2-4]. In addition, the prescription of analgesics is significantly lower in older people with dementia than among those with preserved cognitive abilities [5,6]. This difference could be explained by the fact that pain assessment in people with advanced dementia is clearly hampered by both loss of verbal communication ability and impaired perception and identification of painful experiences [2,7].

In this sense, self-reports of the person on pain are considered the gold standard due to their reliability discerning the presence and severity of pain. However, the usefulness of these self-reports is stage-dependent, particularly limited by impaired verbal communication in people with advanced dementia [8,9]. Therefore, in people with this condition and inability to communicate effectively verbally, behavioral observation-based pain assessment tools become the best choice for assessing pain [10-12].

This alternative to verbal assessment of pain in people with advanced dementia has promoted the development of more than 24 tools with this same objective, which have been adapted and validated in other languages [5, 13-17]. Specifically, the most recommended tools for pain assessment in this population are the Abbey Pain scale [18], Doloplus 2 [19], the Assessment of Pain in Elders with Dementia (EDAD) scale [20], the Non-communicative Patient's Pain Assessment Instrument (NOPPAIN) [21], the Checklist of Nonverbal Pain Indicators (CNPI) [22], the Pain Assessment Checklist for Seniors with Limited

Ability to Communicate (PACSLAC) [23] and the Pain Assessment in Advanced Dementia (PAINAD) scale [24].

However, previous studies point to the PACSLAC scale as the tool of choice for research studies, and the PAINAD scale as the ideal tool for assessing pain in clinical practice [25-28]. Therefore, the PAINAD scale has been culturally adapted and validated for the assessment of pain in people with advanced dementia in different countries, such as Singapore [29], the Netherlands [30], Italy [31], China [32], the United Kingdom [33], the United States [34], Brazil [35], Turkey [36] and Germany [37]. However, its previous validation in Spanish has been superficial due to limitations of sample size and origin [38, 39], and further validation studies with larger samples are therefore required [40].

2.1. Objective

The main objective of this study is to adapt and validate the PAINAD scale in Spanish language. The specific objectives will also be to evaluate the content validity, construct validity and internal consistency of the Spanish version of the scale.

3. Methods

3.1. Design

Cross-sectional observational study conducted in two health districts of Andalusian provinces, located in the south of Spain, through the Andalusian network of Primary Healthcare centers and four institutions dedicated to the care of patients with dementia. This study began in May 2018 and finished in May 2020.

3.2. Participants and selection criteria

The study participants were patients with dementia or Alzheimer's disease (AD) meeting the following inclusion criteria:

- Age \geq 65 years.
- Being diagnosed with dementia or AD with a global deterioration scale (GDS) score between 5 and 7 [41]. Patients received diagnosis of dementia if they met Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders–V (DSM-V) clinical criteria and received a diagnosis of probable or possible AD according to the National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke/Alzheimer's Disease and Related Disorders Association (NINCDS/ADRDA) criteria.
- Being unable to communicate verbally.
- Having received health care at the community level for at least three months because of a diagnosis of dementia. In the case of the institution dedicated to the care of patients with dementia, the patients included were those who had been using this service for at least three months.
- Having a relative or legal representative that could sign the informed consent for the participation of the patient in the study.

The recruitment of the patients with dementia was conducted consecutively by the interventional nurses among the subjects under their care in their health care institution. In this sense, all patients meeting the inclusion criteria were included in the study. Regarding the sample size, between 5 and 20 subjects per item are needed to validate scales, or, at least, 100 subjects in scales with less than 10 items. Therefore, the number of subjects needed for validation of the PAINAD scale is 100 subjects [42].

3.3. Measures

For the description of the sample, the following socio-demographic and clinical variables were collected: sex, age, marital status, medical diagnosis of dementia, GDS score, Barthel index score and use of analgesics.

Likewise, pain in people with advanced dementia and impaired verbal communication was evaluated at rest using the PAINAD scale by three researchers previously trained in its use and specific interpretation of each item. This scale is composed of 5 items: breathing, negative vocalization, facial expression, body language and consolability. Each of these dimensions was evaluated by the observer using a Likert-type scale (0 to 2) based on the pain severity. The total score will result from the sum of the values obtained in the five items, ranging between 0 and 10 points.

In general, clinical and socio-demographic variables were collected from the patient's medical history. However, the scales (GDS and Barthel Index) were administered by the research team at the time of data collection or, if collected from the medical record, were not more than 3 months old.

3.4. Adaptation and validation of the PAINAD scale

3.4.1. Linguistic adaptation and validation

The linguistic validation process was performed using the forward-backward translation method. However, the existence of the Spanish version published by García-Soler et al. [38] allowed us to start from this version to skip the translation of the tool from English to Spanish. Therefore, two translators, whose native language was English, with experience in health sciences, and specifically in nursing, were identified to translate the García-Soler et al. version independently [38] into English. The two versions of the scale resulting from this process were

unified to obtain a single back-translation that was compared to the original [24] to check the level of discrepancy. If 5% or more of discrepancy in the use of words with the same meaning was found, the linguistic validation process would be restarted.

3.4.2. Content validity

The translated version of the tool was submitted to 8 independent experts with the following selection criteria: bilingual nurses or other health professionals, with clinical experience in caring for people with AD and other dementias, familiar with the research process and with regular access to e-mail. However, two additional backup experts were identified to replace possible losses.

Once the experts were identified, they were formally invited to participate in the project via e-mail, which contained a letter requesting their participation and a document containing the two versions of the PAINAD scale (the original in English and the Spanish version).

The participation of each expert consisted in the determination of whether each item on the scale was relevant to the study population and whether the wording was appropriate. For this purpose, they rated the items with an ordinal scale from 1 (irrelevant) to 4 (highly relevant). Each expert was allowed 10 days to complete the evaluation form.

3.4.3. Construct validity

The hypothesis to assess the validity of the PAINAD scale stated that a higher score on the PAINAD scale is associated with a lower degree of dependence for basic day-to-day activities according to the Barthel Index and with a lower use of analgesics.

3.4.4. Reliability

Reliability was assessed through analysis of internal consistency, inter-observer variability and intra-observer temporary stability (test-retest). A second pain assessment was performed at 30 days to assess stability over time.

3.5. Statistical analysis

The median, mean, standard deviations, maximum and minimum of the quantitative variables and the absolute and relative frequencies of the categorical variables were calculated to describe the general characteristics of the patients.

The Content Validity Index was calculated to evaluate the content validity of the PAINAD scale. For this purpose, it is necessary to calculate:

- The number of agreements, understanding 'agreement' as the number of experts who gave the item a score of 3 or 4 in the evaluation of relevance.
- The level of the validity of the item (I-CVI), considering score greater than or equal to 0.78 as acceptable [43,44] ($I - CVI = \frac{\text{number of raters scoring an item with a 3 or 4}}{\text{total experts}}$).
- The probability of random concordance (p_c), having to obtain values the smaller the better. $p_c = \left[\frac{[N!]}{[A!(N-A)!]} \right] \times 0,5^N$
- The modified kappa coefficient. The criteria applied was that one defined by Fleiss (1981), who established four ratings: excellent (≥ 0.74), good (0.60 to 0.73), moderate (0.40 to 0.59), and poor (≤ 0.39) [43]. $k = \frac{I - CVI - p_c}{1 - p_c}$
- The average of all I-CVI scores. A minimum score of 0.80 was accepted as adequate validity, while ≥ 0.90 represented a high validity [44].

Regarding construct validity, the Pearson or Spearman's Rho correlation indexes were calculated according to the distribution of the data, seeking the association

between the Barthel index score or the number of analgesics per day and the PAINAD score.

The statistical method used to check internal consistency was Cronbach's alpha coefficient, considering alpha values above 0.7 as good internal consistency. In addition, the confirmatory factor analysis (CFA) was used to assess the goodness-of-fit of the factor structure. The intraclass correlation coefficient (ICC) was used to assess variability between observers and temporary stability.

IBM SPSS Statistics 22.0 (SPSS/IBM, Chicago, IL, USA), Epidat version 4.1 (Department of Sanida, Xunta de Galicia, Galicia, Spain) and Lavaan R package software (version 3.5.0) have been used for statistical analysis of the data. The level of statistical significance was set at an alpha error below 5% for all the statistical tests and a confidence interval (CI) of 95%.

3.6. Ethical aspects

The principles of the Declaration of Helsinki and the Belmont report on ethical precepts for biomedical were followed throughly. In this sense, the relatives, or legal representatives of the candidates for entry into the study were informed through a Patient Information Sheet (PIS) and the written informed consents were obtained. Subject anonymity and data confidentiality were always guaranteed. In addition, the study has the authorization of all participating centers and the permission of the Ethics Committee for Research of Andalusia (Acta n° 271, ref. 3672, approved on 5 December 2017).

3.7. Patient and public involvement

The research question for this study was developed based on the available scientific literature on the subject. Therefore, patients and public were not involved in the design of the study.

4. Results

4.1. Sample characteristics

A total of 100 patients with dementia or AD constituted the final study sample, their socio-demographic and clinical characteristics are shown in *Table 1*.

Table 1. Characteristics of the study sample

Variable		
Age (years)	Mean (SD)	83.80 (7.82)
	Min.-Max	65-95
	Me	83.80
Sex	Male	78 (78%)
	Female	22 (22%)
Marital status	Single	9 (9%)
	Married	27 (27%)
	Separated-divorced	2 (2%)
	Widowed	62 (62%)
Medical diagnosis	AD	76 (76%)
	Vascular dementia	8 (8%)
	Primary degenerative dementia	3 (3%)
	Mixed dementia	13 (13%)
GDS	GDS 5	13 (13%)
	GDS 6	42 (42%)
	GDS 7	45 (45%)
Barthel index score	Mean (SD)	18.55 (SD=21.30)
	Min.-Max	0-80
	Me	18.55
Use of analgesics	Yes	44 (44%)
	No	56 (56%)
Analgesics per day (number)	Mean (SD)	0.73 (SD=1.09)
	Min.-Max	0-6
	Me	0

SD: Standard Deviation; Min: Minimum; Max: Maximum; Me: Mean; GDS: Global deterioration scale.

4.2. PAINAD Validation

4.2.1. Linguistic adaptation and validation

The back-translation of the García-Soler tool [38] showed a discrepancy rate of 7%, so the process of linguistic validation of the tool had to be restarted. The last translation did not exceed 5% discrepancy, which allowed the Spanish version to be considered appropriate for its application.

4.2.2. Content validity

The overall content validity of the Spanish from Spain version of the PAINAD scale (S-CVI) was 0.95, with a minimum I-CVI of 0.875 and the maximum of 1.00. The results of the content validity indicators for each of the dimensions constituting the PAINAD scale are shown in *Table 2*.

Table 2. Results of the content validity of the Spanish version of the PAINAD scale.

	I-CVI	p _c	k	Rating ^a
Breathing	0.88	0.031	0.87	Excellent
Negative vocalization	0.88	0.031	0.87	Excellent
Facial expression	1.00	0.004	1.00	Excellent
Body language	1.00	0.004	1.00	Excellent
Consolability	1.00	0.004	1.00	Excellent

I-CVI: Item Content Validity Index; p_c: Probability of random agreement; k: Modified kappa coefficient obtained by designing the relevant proportion of agreements; a: Evaluation criteria of kappa according to Fleiss [42].

4.2.3. Construct validity

The construct validity of the PAINAD scale was evaluated assuming that a lower level of pain in this tool was associated with a lower degree of dependence for the basic activities of daily life according to the Barthel Index and a lower use of analgesic drugs. However, the results indicate, according to Pearson's correlation

coefficient, that there is no association between the Barthel index score and the PAINAD score, regardless of observer 1 ($p=0.45$), observer 2 ($p=0.66$) or observer 3 ($p=0.95$).

However, regarding the correlation between the PAINAD score and the number of analgesics used by patients with advanced dementia, the latter was significantly lower in those patients with a lower PAINAD score. Specifically, according to observer 1, $p=0.002$ (CI 95%: 0.044 - 0.523), for observer 2 $p<0.001$ (CI 95%: 0.067-0.649) and for the observer 3 $p<0.001$ (CI 95%: 0.094-0.605).

4.2.4. Reliability analysis

4.2.4.1. Internal Consistency

The overall Cronbach's alpha coefficient value was 0.76. However, if we remove the breathing dimension from the analysis since it is a constant, the overall value of Cronbach's alpha increases to 0.81. In the same way, the overall value of Cronbach's alpha coefficient was 0.81 in the re-test, increasing to 0.85 if the breathing dimension is removed. *Table 3* shows the internal consistency results of both the test and re-test for each of the three observers, both with the breathing dimension of the scale and after the removal of this dimension.

Furthermore, *Table 4* shows the internal consistency results for each item of the PAINAD scale. Breathing was not included because its values were a constant.

Finally, the CFA was used to assess the goodness-of-fit of the factor structure of 5 items for median of the observations. We obtained a good fit in terms of the comparative fit index which was 0.947 (breathing was not used).

Table 3. Internal consistency of the scale according to the observer. Cronbach's alpha values.

Test				
	Cronbach's alpha	95% CI	Cronbach's alpha if the breathing dimension has been deleted	95% CI
Observer 1	0.803	0.779 - 0.874	0.857	0.815 - 0.894
Observer 2	0.780	0.715 - 0.837	0.831	0.781 - 0.875
Observer 3	0.710	0.624 - 0.785	0.743	0.667 - 0.810
Re-test^a				
Observer 1	0.795	0.732 - 0.849	0.845	0.798 - 0.886
Observer 2	0.825	0.772 - 0.8171	0.880	0.843 - 0.912
Observer 3	0.810	0.752 - 0.860	0.832	0.781 - 0.877

^a The sample consisted of 95 patients due to the death of some of the study subjects. CI: Confidence Interval.

Table 4. Internal consistency results for each item. Cronbach's alpha values.

	Corrected total element correlation	Cronbach's alpha if the element has been deleted	95% CI
1. Negative vocalization	0.83	0.73	0.65 - 0.80
2. Facial expression	0.70	0.77	0.70 - 0.83
3. Body language	0.70	0.78	0.72 - 0.84

4. Consolability	0.71	0.76	0.69 – 0.82
-------------------------	------	------	-------------

CI: Confidence Interval.

4.2.4.2. Inter-observer variability

To evaluate the inter-observer agreement of the Spanish version of PAINAD scale, the ICC value was 0.94 (CI 95%: 0.92-0.96). In this regard, the ICC was 0.91 (CI 95%: 0.88-0.93) for the negative vocalization item, 0.84 (CI 95%: 0.79-0.89) for the facial expression, 0.78 (CI 95%: 0.70-0.83) for the body language and 0.61 (CI 95%: 0.50-0.70) for consolability.

4.2.4.3. Temporary stability

The overall ICC between the pre-test and post-test scores was 0.55 (95% CI: 0.32–0.70) $p < 0.001$. In this case, the ICC value was 0.50 (95% CI: 0.26-0.67) $p < 0.001$ for the negative vocalization, 0.63 (95% CI: 0.44-0.75) $p < 0.001$ for facial expression, 0.52 (95% CI: 0.30-0.68) $p < 0.001$ for body language and 0.51 (95% CI: 0.26-0.57) for consolability.

5. Discussion

The results of the study show that the Spanish version of the PAINAD scale, according to its psychometric properties and in line with previous studies [39], is a valid observational tool for assessing pain in people with dementia and impaired verbal communication.

The Spanish version of the PAINAD scale, based on the results of the present study, shows an excellent content validity. In this sense, if we compare the Spanish version with the Turkish one, the mean value of the I-CVI in the Turkish version was 0.84, and given that the value of the Spanish version was 0.95, we can affirm that the Spanish version is better [36].

Regarding the association between the PAINAD scale score and the degree of dependence for basic activities of daily living measured through the Barthel Index (used to evaluate construct validity), the results have not shown that those subjects with advanced dementia and a lower level of pain also have a lower degree of dependence. However, this could be explained by the degree of dependence of the subjects constituting the sample, since 93% (n=93) had dependence classified as severe or total, according to the Barthel Index. Specifically, 30% (n=30) had severe dependence and 63% (n=63) had total dependence on basic activities of daily life. In contrast, the expected results for lower analgesic use among those with advanced dementia who had lower pain levels have been verified, according to the PAINAD scale.

The found reliability was similar to the values obtained in the validation of other languages, such as the Italian version of this tool, with an internal consistency of 0.74 [31]; the Brazilian version, whose value of the Cronbach's alpha was 0.65 [35]; or the German version, which has the best results, since internal consistency reached 0.85 [37].

However, the results of the Spanish version of the PAINAD scale are even better if we remove the breathing dimension (Cronbach's alpha of 0.81 and 0.85). Something similar occurs in the García-Soler version, with a Cronbach's alpha value ranging from 0.47 to 0.83 (with a mean of 0.70), which was higher if the breathing item was removed [38]; or the Chinese version of the scale, which initially ranged from 0.55 (during assisted transfer) to 0.66 and increased to 0.71 if the breathing dimension was removed from the analysis [32].

Regarding the degree of agreement among observers, the ICC values of this version (0.94) are higher than those found by the Chinese version (0.84) [32] and the Turkish version (0.81) [36].

Finally, regarding temporary stability, the findings of this study have shown a moderate reliability of the PAINAD scale in its Spanish version, since the ICC is 0.55. This has been lower than other versions, since the ICC of the Chinese version ranges from 0.80 to 0.86 [32], the ICC of the Turkish version is 0.81 [36], the ICC of the German version is 0.80 [37] and the ICC of the Italian version is 0.88 [31]. This difference could be explained because the re-test was performed after a shorter time interval [31,32] in other studies, such as in the German version [37], which performed both the test and the re-test on the same day. However, despite choosing a longer period of time for our study, we ensured that no relevant clinical variation had occurred during those 30 days that could interfere with the measurement.

5.1. Strengths and limitations

Before the validation step, the PAINAD scale was translated and backtranslated using a rigorous methodology despite the existence of a previous version in Spanish, which is a strength of our study. In addition, the PAINAD scale was filled in by three researchers who had previously received training in its use to assess pain in patient with advanced dementia and inability to communicate. Furthermore, external conditions were controlled as much as possible during the data collection process to minimise potential interference with the scale validation process.

However, there are also some limitations to this study. The use of consecutive sampling may have influenced the selection of subjects. However, there was no prior list of patients meeting the inclusion criteria, or even an estimate of the total number of patients with these characteristics. On the other hand, it should be noted that the test-retest is limited by the time elapsed between the two observations. However, the pre-existing scientific literature had used different

temporalities to assess this psychometric property (reliability), so the results of the present study in this respect are adequate.

5.2. Implications for clinical practice and research

The PAINAD scale, according to its psychometric properties as well as its simplicity, presents itself as a promising instrument to combat both underdiagnosis and undertreatment of pain in patients with dementia and communication disability. However, it is important to take into consideration the need for health professionals who will be using the PAINAD scale to have adequate and specific training in its use.

Further studies are needed to identify the level of satisfaction of health professionals with its daily use in the care setting; to find out the limitations and difficulties of the inclusion of the scale in the care of patients with advanced dementia; as well as to determine the impact of its use in pain assessment.

6. Conclusions

The Spanish adaptation of the PAINAD scale seems to be a reliable and valid tool to evaluate pain in older people with advanced dementia and unable to communicate effectively verbally. In this regard, the PAINAD has shown an excellent content validity; an adequate construct validity for the studied phenomenon according to the correlation between the PAINAD score and the use of analgesics. In addition, the PAINAD scale has shown a high reliability, with an excellent internal consistency at the overall level both at the initial visit and at the retest, increasing this if the breathing dimension is removed; a moderate temporary stability and an excellent general intra-observer reliability.

7. References

1. Dentino A, Medina R, Steinberg E. Pain in the Elderly. *Primary Care: Clinics in Office Practice* 2017;**44**:519–28. doi:10.1016/j.pop.2017.04.009
2. Hadjistavropoulos T, Herr K, Prkachin KM, *et al.* Pain assessment in elderly adults with dementia. *The Lancet Neurology* 2014;**13**:1216–27. doi:10.1016/S1474-4422(14)70103-6
3. Deleens R, Pickering G, Hadjiat Y. Pain in the elderly and cognition: state of play. *Gériatrie et Psychologie Neuropsychiatrie du Vieillessement* 2017;**15**:345–56. doi:10.1684/pnv.2017.0702
4. Bauer U, Pitzer S, Schreier MM, *et al.* Pain treatment for nursing home residents differs according to cognitive state – a cross-sectional study. *BMC Geriatr* 2016;**16**:124. doi:10.1186/s12877-016-0295-1
5. Husebo BS, Achterberg W, Flo E. Identifying and Managing Pain in People with Alzheimer’s Disease and Other Types of Dementia: A Systematic Review. *CNS Drugs* 2016;**30**:481–97. doi:10.1007/s40263-016-0342-7
6. Suwalska A, Neumann-Podczaska A, Nowak T, *et al.* Analgesic use among nursing homes residents, with and without dementia, in Poland. *CIA* 2016;**335**. doi:10.2147/CIA.S101475
7. Scuteri D, Rombolà L, Morrone LA, *et al.* Neuropharmacology of the Neuropsychiatric Symptoms of Dementia and Role of Pain: Essential Oil of Bergamot as a Novel Therapeutic Approach. *IJMS* 2019;**20**:3327. doi:10.3390/ijms20133327
8. Chow S, Chow R, Lam M, *et al.* Pain assessment tools for older adults with dementia in long-term care facilities: a systematic review. *Neurodegenerative Disease Management* 2016;**6**:525–38. doi:10.2217/nmt-2016-0033
9. Hadjistavropoulos T, Herr K, Turk DC, *et al.* An Interdisciplinary Expert

- Consensus Statement on Assessment of Pain in Older Persons: *The Clinical Journal of Pain* 2007;**23**:S1–43. doi:10.1097/AJP.0b013e31802be869
10. Joshua Jones, Tin Sim, Jeff Hughes. Pain Assessment of Elderly Patients with Cognitive Impairment in the Emergency Department: Implications for Pain Management—A Narrative Review of Current Practices. *Pharmacy* 2017;**5**:30. doi:10.3390/pharmacy5020030
 11. Lukas A, Schuler M, Fischer TW, *et al.* Pain and dementia: A diagnostic challenge. *Z Gerontol Geriat* 2012;**45**:45–9. doi:10.1007/s00391-011-0272-4
 12. Herr K, Zwakhlen S, Swafford K. Observation of Pain in Dementia. *CAR* 2017;**14**:486–500. doi:10.2174/1567205013666160602234526
 13. Neville C, Ostini R. A Psychometric Evaluation of Three Pain Rating Scales for People with Moderate to Severe Dementia. *Pain Management Nursing* 2014;**15**:798–806. doi:10.1016/j.pmn.2013.08.001
 14. Corbett A, Husebo B, Malcangio M, *et al.* Assessment and treatment of pain in people with dementia. *Nat Rev Neurol* 2012;**8**:264–74. doi:10.1038/nrneurol.2012.53
 15. Lichtner V, Dowding D, Esterhuizen P, *et al.* Pain assessment for people with dementia: a systematic review of systematic reviews of pain assessment tools. *BMC Geriatr* 2014;**14**:138. doi:10.1186/1471-2318-14-138
 16. Carezzato NL, Valera GG, Vale FAC, *et al.* Instruments for assessing pain in persons with severe dementia. *Dement neuropsychol* 2014;**8**:99–106. doi:10.1590/S1980-57642014DN82000003
 17. Bullock L, Bedson J, Jordan JL, *et al.* Pain assessment and pain treatment for community-dwelling people with dementia: A systematic review and narrative synthesis. *Int J Geriatr Psychiatry* 2019;**34**:807–21. doi:10.1002/gps.5078
 18. Abbey J, Piller N, Bellis AD, *et al.* The Abbey pain scale: a 1-minute numerical indicator for people with end-stage dementia. *International*

- Journal of Palliative Nursing* 2004;**10**:6–13. doi:10.12968/ijpn.2004.10.1.12013
19. Wary B, Doloplus C. [Doloplus-2, a scale for pain measurement]. *Soins Gerontol* 1999;**25**:25–7.
 20. Lanuza RB. *Desarrollo de un instrumento para la valoración del dolor en personas con trastorno cognitivo grave: la escala de Evaluación del Dolor en Ancianos con Demencia (EDAD)*. 2007. <https://dialnet.unirioja.es/servlet/tesis?codigo=5788> (accessed 15 Jan 2021).
 21. Snow AL, Weber JB, O'Malley KJ, et al. NOPPAIN: A Nursing Assistant-Administered Pain Assessment Instrument for Use in Dementia. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2004;**17**:240–6. doi:10.1159/000076446
 22. Feldt KS. The checklist of nonverbal pain indicators (CNPI). *Pain Management Nursing* 2000;**1**:13–21. doi:10.1053/jpmn.2000.5831
 23. Fuchs-Lacelle S, Hadjistavropoulos T. Development and preliminary validation of the pain assessment checklist for seniors with limited ability to communicate (PACSLAC). *Pain Management Nursing* 2004;**5**:37–49. doi:10.1016/j.pmn.2003.10.001
 24. Warden V, Hurley AC, Volicer L. Development and Psychometric Evaluation of the Pain Assessment in Advanced Dementia (PAINAD) Scale. *Journal of the American Medical Directors Association* 2003;**4**:9–15. doi:10.1097/01.JAM.0000043422.31640.F7
 25. Herr K, Bursch H, Ersek M, et al. Use of Pain-Behavioral Assessment Tools in the Nursing Home. *J Gerontol Nurs* 2010;**36**:18–29. doi:10.3928/00989134-20100108-04
 26. Ngu SSC, Tan MP, Subramanian P, et al. Pain Assessment Using Self-reported, Nurse-reported, and Observational Pain Assessment Tools among Older Individuals with Cognitive Impairment. *Pain Management Nursing* 2015;**16**:595–601. doi:10.1016/j.pmn.2014.12.002

27. Paulson CM, Monroe T, Mion LC. Pain Assessment in Hospitalized Older Adults With Dementia and Delirium. *J Gerontol Nurs* 2014;**40**:10–5. doi:10.3928/00989134-20140428-02
28. Somes J, Donatelli NS. Pain Assessment in the Cognitively Impaired or Demented Older Adult. *Journal of Emergency Nursing* 2013;**39**:164–7. doi:10.1016/j.jen.2012.11.012
29. Leong IY-O, Chong MS, Gibson SJ. The use of a self-reported pain measure, a nurse-reported pain measure and the PAINAD in nursing home residents with moderate and severe dementia: a validation study. *Age and Ageing* 2006;**35**:252–6. doi:10.1093/ageing/afj058
30. Zwakhalen SMG, Hamers JPH, Berger MPF. The psychometric quality and clinical usefulness of three pain assessment tools for elderly people with dementia. *Pain* 2006;**126**:210–20. doi:10.1016/j.pain.2006.06.029
31. Costardi D, Rozzini L, Costanzi C, *et al.* The Italian version of the pain assessment in advanced dementia (PAINAD) scale. *Archives of Gerontology and Geriatrics* 2007;**44**:175–80. doi:10.1016/j.archger.2006.04.008
32. Lin PC, Lin LC, Lotus Shyu YI, *et al.* Chinese version of the Pain Assessment in Advanced Dementia Scale: initial psychometric evaluation: Psychometric evaluation of PAINAD-C. *Journal of Advanced Nursing* 2010;**66**:2360–8. doi:10.1111/j.1365-2648.2010.05405.x
33. Jordan A, Hughes J, Pakresi M, *et al.* The utility of PAINAD in assessing pain in a UK population with severe dementia. *Int J Geriatr Psychiatry* 2011;**26**:118–26. doi:10.1002/gps.2489
34. DeWaters T, Faut-Callahan M, McCann JJ, *et al.* Comparison of Self-Reported Pain and the PAINAD Scale in Hospitalized Cognitively Impaired and Intact Older Adults After Hip Fracture Surgery: *Orthopaedic Nursing* 2008;**27**:21–8. doi:10.1097/01.NOR.0000310607.62624.74
35. Pinto MCM, Minson FP, Lopes ACB, *et al.* Cultural adaptation and

- reproducibility validation of the Brazilian Portuguese version of the Pain Assessment in Advanced Dementia (PAINAD-Brazil) scale in non-verbal adult patients. *Einstein (São Paulo)* 2015;**13**:14–9. doi:10.1590/S1679-45082015AO3036
36. Buyukturan O, Naharci MI, Buyukturan B, *et al.* The Turkish Version of Pain Assessment in Advanced Dementia (PAINAD) Scale. *Archives of Neuropsychiatry* Published Online First: 2018. doi:10.29399/npa.22997
37. Schuler MS, Becker S, Kaspar R, *et al.* Psychometric Properties of the German “Pain Assessment in Advanced Dementia Scale” (PAINAD-G) in Nursing Home Residents. *Journal of the American Medical Directors Association* 2007;**8**:388–95. doi:10.1016/j.jamda.2007.03.002
38. García-Soler Á, Sánchez-Iglesias I, Buiza C, *et al.* Adaptación y validación de la versión española de la escala de evaluación de dolor en personas con demencia avanzada: PAINAD-Sp. *Revista Española de Geriatria y Gerontología* 2014;**49**:10–4. doi:10.1016/j.regg.2013.02.001
39. Rica Escuin M de la, González Vaca J. Valoración del dolor en pacientes con demencia avanzada institucionalizados. *Gerokomos* 2014;**25**:3–8. doi:10.4321/S1134-928X2014000100002
40. Coca SM, Abeldaño Zuñiga RA. Instruments for pain assessment in patients with advanced dementia: A systematic review of the evidence for Latin America. *Pall Supp Care* 2020;**18**:741–7. doi:10.1017/S147895151900107X
41. The Global Deterioration Scale for assessment of primary degenerative dementia. *AJP* 1982;**139**:1136–9. doi:10.1176/ajp.139.9.1136
42. Carretero-Dios H, Pérez-Meléndez CP. Normas para el desarrollo y revisión de estudios instrumentales. *International journal of clinical and health psychology* 2005;**5**:521–51
43. Lynn MR. Determination and quantification of content validity. *Nurs Res*

1986;**35**:382–5.

44. Polit DF, Beck CT, Owen SV. Is the CVI an acceptable indicator of content validity? Appraisal and recommendations. *Res Nurs Health* 2007;**30**:459–67. doi:10.1002/nur.20199
45. Fleiss JL. *Statistical methods for rates and proportions*. 2d ed. New York: : Wiley 1981.

V. Correlation between biomarkers of pain in saliva and PAINAD scale in elderly people with cognitive impairment and inability to communicate: descriptive study protocol.

Vanesa Cantón-Habas¹, María del Pilar Carrera-González^{1*}, María Teresa Moreno-Casbas^{2,3}, José Manuel Quesada-Gómez⁴, Manuel Rich-Ruiz^{1,3}

¹Instituto Maimónides de Investigación Biomédica (IMIBIC)/ Universidad de Córdoba/ Hospital Universitario Reina Sofía, Córdoba, Spain

²Instituto de Salud Carlos III, Nursing and Healthcare Research Unit (Investénisciii), Madrid, Spain

³Ciber Fragilidad y Envejecimiento Saludable (CIBERFES), Madrid, Spain

⁴Instituto Maimónides de Investigación Biomédica (IMIBIC)/ Hospital Universitario Reina Sofía/ Universidad de Córdoba, Córdoba, Spain

* Correspondence: pcarrera@uco.es

Doi: <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2019-032927>

1. Abstract

Introduction: Pain is an under-diagnosed problem in elderly people, especially in those with cognitive impairment who are unable to verbalise their pain. Although the Pain Assessment In Advanced Dementia (PAINAD) scale is a tool recognised for its clinical interest in this type of patients, its correlation with the saliva biomarkers reinforced its utility. The aim of this research will be to correlate the scores of this scale with the levels of biomarkers of pain found in saliva samples of patients with cognitive impairment and inability to communicate.

Methods and analysis: This is an observational study. The level of pain will be evaluated using the PAINAD scale. Moreover, pain biomarkers, in particular secretory IgA and soluble tumour necrosis factor receptor type II, will be determined in saliva. Both assessments will be conducted in 75 patients aged over 65 years with advanced cognitive impairment and inability to communicate. The PAINAD scores will be correlated with the levels of these biomarkers of pain. A control group consisting of 75 healthy subjects aged over 65 years will be included in the study. Moreover, sociodemographic variables and variables related to pain, dementia and other clinical conditions will be recorded. The analysis will be performed with the statistical package SPSS V.22 and the software R.

Ethics and dissemination: The study has been reviewed and approved by the Andalusian Human Research Ethics Committee. In addition, this study has been financed by the Junta de Andalucía through a regional health research fund (Research code: PI-0357-2017). The results will be actively disseminated through a high-impact journal in our study area, conference presentations and social media.

Keywords: PAINAD; biomarkers; cognitive impairment; dementia; nursing; pain.

2. Introduction

The assessment of pain in elderly people with cognitive impairment is often insufficient and, consequently, pain treatment is inadequate [1-4].

Although elderly patients with cognitive impairment are not the only underdiagnosed and undertreated group, they are undoubtedly one of the most affected. The reasons are mainly two:

1. Elders are more likely to experience pain [5].
2. Elders usually have difficulty communicating the level of pain they are suffering to their caregivers and healthcare providers [3,6-8].

Pain is a frequent experience for many elderly people [5]. Most common chronic diseases afflicting the elderly, such as depression, cardiovascular disease, cancer and osteoporosis, involve a larger risk of developing chronic pain [4,9]. Approximately 50% of community-dwelling adults and up to 80% of institutionalized older adults are estimated to experience considerable pain [7,10].

In addition, pain has important consequences in the elderly population, because it affects them both physically and psychologically and, often, pain can lead to dependence situations. Pain causes long-term problems affecting, in general, to quality of life [6].

However, despite being a frequent and important problem, studies have shown that pain is often not evaluated or treated correctly, especially in the elderly.

Numerous studies have also shown that older people with cognitive impairment, particularly with dementia, often suffer from painful illnesses (specifically, it is estimated that between 80 and 85% of them suffer pain) and that they are usually prescribed fewer analgesics than patients with intact cognitive abilities [2,3,11].

This undertreatment is undoubtedly related to the difficulty of detecting pain in this population, mainly due to the loss of verbal abilities to express pain [3], or to

insufficient instruction or training of professionals and caregivers to identify pain [12].

The tools used to assess pain can be classified into: 1) self-reports of pain; 2) direct observation of the person's behavior; and 3) biomarkers.

Self-reports are considered the most reliable and refined measure of the presence and intensity of pain, even in patients with moderate dementia [13]. However, when the capacity for abstract reasoning is low, the use of such scales, even though they are very simple, becomes very complicated, because patients do not understand the concepts used. This complexity becomes impossible to use when, in addition, the ability of verbal communication is affected.

As an alternative to verbal evaluation (or self-report), a significant number of observational scales have been developed in the last 15 years. Several literature review studies describe more than 24 tools of this type [14-21] and although none of the tools can be recommended based on existing evidence, several studies advocate the inclusion of any of them within a comprehensive pain care protocol [1,10,22-25].

Among them, the PAINAD scale is recommended by the National Nursing Home Pain Collaborative as a clinically useful tool [26], and several authors describe the PAINAD as the most practical and promising scale [8,19,27-30]. The PAINAD scale has a convergent validity and a moderate internal consistency [31,32]. The scores obtained with the PAINAD scale vary when performing a potentially painful activity [32,33]; and the scores decrease after the administration of analgesics [2]. Despite this, the validation of the PAINAD scale to Spanish is not complete.

The determination of biomarkers of pain is the third of the potential tools. Their determination in saliva would be an enormously useful, noninvasive and economic tool. In fact, some pain biomarkers have already been determined in saliva [34,35], such as salivary cortisol, its salivary levels correlate strongly with

the level of pain [36], salivary α -amylase (sAA) [37], secretory immunoglobulin A (sIgA) [38], testosterone [39], or tumor necrosis factor receptor type II (sTNF-RII) [40]. The saliva levels of sTNF-RII correlate significantly with its levels in plasma [41]. However, authors such as Sobas et al. [42] point to sIgA and sTNF-RII, out of all these biomarkers, as potential salivary markers of pain in healthy people, since they presented the highest intra-individual reproducibility.

3. Methods and analysis

3.1. Aim and objectives

The aim of this research will be to correlate the scores of the PAINAD scale with the levels of pain biomarkers in saliva samples obtained from patients with cognitive impairment. The objectives of the study will be to:

1. Evaluate the pain level through the PAINAD scale.
2. Determine in saliva the values of the pain biomarkers sTNF-RII and sIgA in a population with cognitive impairment and communication inability.
3. Identify the possible relation between sociodemographic and clinical variables and the PAINAD score and the values of pain biomarkers in saliva.

3.2. Research hypothesis

We anticipate that the PAINAD score will correlate with the salivary levels of sTNF-RII and sIgA in the sample. The correlation level will be established between the final score on the scale and the presence of significant differences in these biomarkers.

3.3. Study design

This is an observational study which began in May 2018 and will end in June 2020. The design followed the Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology recommendations.

This study is funded by the Health Department of the Regional Government of Andalusia (PI-0357-2017).

3.4. Study setting

A health district of an Andalusian province, through its network of Primary Healthcare centers and an institution dedicated to the care of patients with dementia, specifically, with Alzheimer's disease.

3.5. Participants and selection criteria

The sample size has been calculated for a correlation magnitude of $r=0.3$, a statistical CI of 95%, a statistical power of 80%, with a unilateral approach and a 10% of losses. The result sample size is 75 subjects.

The inclusion criteria for participants were the following:

- Age \geq 65 years.
- Medical diagnosis of dementia or Alzheimer's disease with a Global Deterioration Scale (GDS) score between 5 and 7 [43].
- Being unable to communicate verbally.
- Having a relative or legal representative that can sign the informed consent for the participation of the patient in the study.
- Being included, at least, for 3 months in the listings of the dementia process. In the case of the institution dedicated to the care of patients with Alzheimer's disease, patients who have used this service for at least three months will be included.

The recruitment of the participants will be conducted consecutively by the interventional nurses belonging to the different participating primary healthcare centres, among the subjects that attend their usual nurse consultation based on the lists of the dementia process of the urban health centres (HC) and an institution dedicated to the care of Alzheimer's patients.

Subjects without cognitive impairment, within the same age range, who voluntarily wish to participate in this study, will be investigated to correlate the values obtained in the PAINAD with the determination of pain biomarkers. These 75 control subjects will be recruited from the environment close to the subjects (family, relatives and other users of the same HC).

3.6. Study measures

The main variables will be the scores of the Spanish version of PAINAD and the determinations of the biomarkers sTNF-RII and IgAs. Other study variables will be the scores of the GDS scale; sociodemographic variables (age and sex); clinical data related to pain (duration, frequency, location, aetiology, type of analgesic treatment, adjuvant treatment and pain control at the current time) and level of autonomy in basic activities of daily living (*Table 1*).

Table 1. Study measures

Sociodemographic data	Clinical history
Health variables	Clinical history
Pharmacological treatments	Clinical history
Cognitive impairment	GDS
Autonomy in activities of daily living	Barthel Index
PAINAD	Observational scale
Biomarkers	Saliva collection

3.7. Data collection

A specific Book for Data Collection (BDC) will be provided to each researcher. An explaining manual for the BDC has been developed for standardized data collection to ensure the quality of data collection. In addition, the professionals will receive face-to-face training about data collection and the tools or assessment scales to ensure the validity and reproducibility.

The professionals will also be individually instructed on how to perform the saliva collection using the passive secretion method [44]:

1. One hour prior to sample collection, subjects should not eat, drink (except water), chew gum, brush their teeth, consume caffeine, or do physical exercise.
2. Five minutes prior to sample collection, the subject should rinse their mouth with clean water to reduce the contamination of saliva with food debris.
3. All existing saliva in the mouth should be swallowed before starting the sample collection.
4. Subsequently, intermittently deposit the accumulated saliva for a period of 5 min in a collection tube, requiring at least 1 ml. If the 5 ml collection tube is filled before 5 minutes, the amount of time that has elapsed is recorded.

Voluntary written informed consent will be obtained from a family member or their legal representative in the case of patients with cognitive impairment, and directly from the control group subjects. Once the consent is received, the researcher will collect the sociodemographic and clinical data of the patient. The PAINAD scale will be completed along with the other selected measures. In addition, saliva will be collected.

Samples will be collected in a clinical setting, under supervision, between 09:00 a.m. and 10:00 a.m. in the morning and always before the morning medication is taken. The samples collected will always be refrigerated, and will be collected always in the same room, where a temperature and humidity will be recorded. After collection, the samples will be frozen at -80 ° C until analysis.

Correlation between biomarkers of pain in saliva and PAINAD scale in elderly people with cognitive impairment and inability to communicate: descriptive study protocol

Data will be collected by qualified personnel previously instructed under the aforementioned protocol.

3.8. Determination of sTNF-RII and IgA

The determination of sTNF-RII and IgAs levels will be performed using an ELISA. The sTNF-RII levels will be determined using the Human sTNF-RII Quantikine ELISA kit (R & D Systems, Minneapolis, MN) and the IgAs using the sIgA ELISA kit (Salimetrics LLC, State College, PA, USA). The collection period will be determined because IgA levels depend on the flow of saliva secretion. The quantification of total proteins in saliva will be performed using Bradford's method, using bovine serum albumin as standard.

3.9. Data analysis

For the description of the sample, the number of observations, mean, SD, minimum, maximum, median, IQR and 95% CI for the mean value will be used for quantitative variables; whereas the absolute and relative frequencies will be used for categorical variables (for this type of variables, the lost data will appear as another category, with its absolute frequency and its percentage).

In order to determine the degree of relationship between the PAINAD scale and the values of the biomarkers considered, the matrix of polyserial correlations with their corresponding hypothesis contrasts will be used. A logit model will be used to determine which biomarker most affects the pain condition and multinomial logistic models will be considered to determine which of the two biomarkers has the strongest influence on pain gradation.

Next, to determine the possible relationships between demographic and clinical variables with PAINAD scores and biomarkers, Pearson and polyserial correlations will be obtained depending on the scales considered (continuous and

ordinal), as well as the chi-square coefficient or predictive coefficients lambda (nominal and ordinal), with their corresponding significances levels. Finally, in the case of detecting some type of relationship between these variables, they will be introduced in the logit and logistic multinomial models to determine their relative influence on the appearance and degree of pain.

This analysis will be carried out using the statistical package SPSS v22 for most calculations and the software R for the determination of the coefficients of polyserial correlations. For all cases, a significance of 5% will be assumed.

3.10. Patient and public involvement

The research question for this study was developed based on a synthesis of the recent literature, therefore patients and the public were not involved in the design of the study, including the research question, outcomes measures, recruitment to or conduct of the study. The results of the study will be actively disseminated and made available to the heads of the participating centres.

4. Discussion

The severe aging of global population has caused a significant increase in the prevalence of cognitive impairment. However, the importance of these figures is not due solely to the current transcendence of this public health problem, but also it is due to the fact that multiple studies indicate that the percentage of people with dementia will increase substantially in the coming years [45].

In this context, healthcare systems, particularly in Western countries, face new challenges in the care of patients with cognitive impairment, among them the assessment and adequate management of pain are significant, needing solutions to provide quality care to this population.

Pain in patients with cognitive impairment is an unresolved problem due to the progression of the neurological disorders that they present and that entails the loss of the ability to communicate, which makes it difficult to manage pain and, therefore, it leads to pain underdiagnosis and undertreatment [46].

The PAINAD scale is a tool of acknowledged utility for the assessment of pain in people with cognitive impairment and communication inability [47].

The determination of pain biomarkers in saliva is a tool of maximum utility because of its non-invasiveness and improved accessibility to the biological sample in comparison with blood determinations, becoming a rigorous and accurate assessment tool thanks to which patient's pain can be detected and addressed.

The correlation of the results of both tools will allow health professionals, as well as relatives and informal caregivers of these patients, to know that pain can be evaluated correctly, allowing a better use of analgesia.

4.1. Limitations

The selection of the subjects studied may be affected by consecutive sampling. However, no previous list of patients, not even an estimate of the total number of patients meeting the established inclusion criteria, was available for the studied location.

In addition, the recruitment process may be affected by the non-acceptance of those relatives of patients who do not want to participate in the study.

Finally, it is necessary to point out that the test-retest has the limitation of the changing nature of pain. Although the study is designed for the chronic pain condition, it is inevitable that cases of acute pain are found and that, therefore, the score changes, even when there is a narrow margin between the two measurements. These cases of acute pain will undoubtedly represent a distortion in the verification of this feature.

5. Ethics and dissemination

All participants will be informed of the general aspects of the study. Participants have the right to withdraw consent to participate at any time.

Moreover, all the participants must sign a written informed consent before participating in the study. Confidentiality is guaranteed.

The study will comply with the requirements set out by the Regulation (EU) 2016/679 of the European Parliament and of the Council of 27 April 2016 on Data Protection (GDPR).

The plans to disseminate the results of this observational study include publishing at least a research paper in peer-reviewed journals in our study area. Also, if possible, the results of this research will be presented in conference presentations.

6. Conclusion

The results of this research will allow elucidating the concentrations of pain biomarkers in saliva, which would be an objective tool of enormous utility to confirm the possible diagnosis of pain in this population. The correlation between the values of the PAINAD scale and those of the pain biomarkers obtained in saliva samples will reflect the complementarity of both tools for the assessment of pain and will reinforce the suitability of the scale in relation to the evaluation of pain in this population.

7. References

1. Ellis-Smith C, Evans CJ, Bone AE, et al. Measures to assess commonly experienced symptoms for people with dementia in long-term care settings: a systematic review. *BMC Med* 2016;14:38. <https://doi.org/10.1186/s12916-016-0582-x>.
2. Hadjistavropoulos T, Herr K, Prkachin KM, et al. Pain assessment in elderly adults with dementia. *Lancet Neurol* 2014;13:1216-1227. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(14\)70103-6](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(14)70103-6).
3. Jensen-Dahm C, Werner MU, Dahl JB, et al. Quantitative sensory testing and pain tolerance in patients with mild to moderate Alzheimer disease compared to healthy control subjects. *Pain* 2014;155:1439-45. <https://doi.org/10.1016/j.pain.2013.12.031>.
4. Passmore P, Cunningham E. Pain assessment in cognitive impairment. *J Pain Palliat Care Pharmacotherap* 2014;28:305-7. <https://doi.org/10.3109/15360288.2014.941136>.
5. Tracy B, Sean Morrison R. Pain management in older adults. *Clin Ther* 2013; 35:1659-68. <https://doi.org/10.1016/j.cnur.2017.08.001>.
6. Burfield A, Wan TT, Sole ML, et al. Behavioral cues to expand a pain model of the cognitively impaired elderly in long-term care. *Clin Interv Aging* 2012;7:207-23. <https://doi.org/10.2147/CIA.S29656>.
7. Kaasalainen S, Akhtar-Danesh N, Hadjistavropoulos T, et al. A comparison between behavioral and verbal report pain assessment tools for use with residents in long term care. *Pain ManagNurs* 2013;14:e106-14. <https://doi.org/10.1016/j.pmn.2011.08.006>.
8. Andrade DC, Faria JW, Caramelli P, et al. The assessment and management of pain in the demented and non-demented elderly patient.

- Arq de Neuropsiquiatr* 2011; 69:387-394. <http://dx.doi.org/10.1590/S0004-282X2011000300023>.
9. Apinis C, Tousignant M, Arcand M, et al. Can adding a standardized observational tool to interdisciplinary evaluation enhance the detection of pain in older adults with cognitive impairments?. *Pain Med* 2014;15:32-41. <https://doi.org/10.1111/pme.12297>.
 10. Bauer U, Pitzer S, Schreier MM, Osterbrink J, Alzner R, Iglseider B. Pain treatment for nursing home residents differs according to cognitive state - a cross-sectional study. *BMC Geriatr* 2016;16:124. <https://doi.org/10.1186/s12877-016-0295-1>.
 11. Lautenbacher S, Niewelt BG, Kunz M. Decoding pain from the facial display of patients with dementia: a comparison of professional and nonprofessional observers. *Pain Med* 2013;14: 469-77. <https://doi.org/10.1111/pme.12050>.
 12. Hadjistavropoulos T, Herr K, Turk DC, et al. An interdisciplinary expert consensus statement on assessment of pain in older persons. *Clin J Pain* 2007, 23 (1 Suppl), S1-43. <http://doi.org/10.1097/AJP.0b013e31802be869>.
 13. Neville C, Ostini R. A psychometric evaluation of three pain rating scales for people with moderate to severe dementia. *Pain Manag Nurs* 2014;15:798-806. <http://doi.org/10.1016/j.pmn.2013.08.001>.
 14. Corbett A, Husebo B, Malcangio M, et al. Assessment and treatment of pain in people with dementia. *Nat Rev Neurol* 2013;8:264-74. doi: <https://doi.org/10.1038/nrneurol.2012.53>.
 15. Chow S, Chow R, Lam M, et al. Pain assessment tools for older adults with dementia in long-term care facilities: a systematic review. *Neurodegener Dis Manag* 2016;6:525-538.
 16. Lichtner V, Dowding D, Esterhuizen P, et al. Pain assessment for people with dementia: a systematic review of systematic reviews of pain

- assessment tools. *BMC Geriatr* 2014;14:138. <https://doi.org/10.1186/1471-2318-14-138>.
17. Carezzato NL, Valera GG, Vale FAC, et al. Instruments for assessing pain in persons with severe dementia. *Dement Neuropsychol* 2014;8:99-106. <https://doi.org/10.1590/S1980-57642014DN82000003>.
 18. Husebo BS, Achterberg W, Flo E. Identifying and managing pain in people with Alzheimer's disease and other types of dementia: a systematic review. *CNS Drugs* 2016;30:481-97. <https://doi.org/10.1007/s40263-016-0342-7>.
 19. Bullock L, Bedson J, Jordan JL, et al. Pain assessment and pain treatment for community-dwelling people with dementia: a systematic review and narrative synthesis. *Int J Geriatr Psychiatry* 2019;34:-807-821. <https://doi.org/10.1002/gps.5078>.
 20. Herr K, Zwakhalen, S, Swafford K. Observation of pain in dementia. *Curr Alzheimer Res* 2017;14:486-500. <https://doi.org/10.2174/1567205013666160602234526>.
 21. Booker SQ, Haedtke C. Assessing pain in nonverbal older adults. *Nursing* 2016; 46:66-9. <https://doi.org/10.1097/01.NURSE.0000480619.08039.50>.
 22. Chen YH, Lin LC. Ability of the Pain Recognition and Treatment (PRT) Protocol to Reduce Expressions of Pain among Institutionalized Residents with Dementia: A Cluster Randomized Controlled Trial. *Pain Manag Nurs* 2016;17:14-24. <https://doi.org/10.1016/j.pmn.2015.08.003>.
 23. Liu JY, Lai C. Implementation of observational pain management protocol to improve pain management for long-term institutionalized older care residents with dementia: study protocol for a cluster-randomized controlled trial. *Trials* 2014;13:15-78. <https://doi.org/10.1186/1745-6215-15-78>.

24. Van der Steen JT, Sampson EL, Van den Block L, et al; Tools to Assess Pain or Lack of Comfort in Dementia: A Content Analysis. *J Pain Symptom Manage*2015;50:659-75.e3.
<https://doi.org/10.1016/j.jpainsymman.2015.05.015>.
25. Herr K, Bursch H, Ersek M, et al. Use of pain-behavioral assessment tools in the nursing home: expert consensus recommendations for practice. *J GerontolNurs* 2010; 36:18-29. <https://doi.org/10.3928/00989134-20100108-04>.
26. Fry M, Arendts G, Chenoweth L. Emergency nurses' evaluation of observational pain assessment tools for older people with cognitive impairment. *J Clin Nurs* 2017;26:1281-1290.<https://doi.org/10.1111/jocn.13591>.
27. Ngu SS, Tan MP, Subramanian P, et al. Pain Assessment Using Self-reported, Nurse-reported, and Observational Pain Assessment Tools among Older Individuals with Cognitive Impairment. *Pain ManagNurs*2015;16:595-601. <https://doi.org/10.1016/j.pmn.2014.12.002>.
28. Paulson CM, Monroe T, Mion LC. Pain assessment in hospitalized older adults with dementia and delirium. *J GerontolNurs* 2014;40:10-5.<https://doi.org/10.3928/00989134-20140428-02>.
29. Somes J, Donatelli NS. Pain assessment in the cognitively impaired or demented older adult. *J EmergNurs*2013;39:164-7. <https://doi.org/10.1016/j.jen.2012.11.012>.
30. Paulson-Conger M, Leske J, Maidl C, et al. Comparison of two pain assessment tools in nonverbal critical care patients. *Pain ManagNurs*2011;12:218-24. <https://doi.org/10.1016/j.pmn.2010.05.008>.
31. Lints-Martindale AC, Hadjistavropoulos T, Lix LM, et al. A comparative investigation of observational pain assessment tools for older adults with

- dementia. *Clin J Pain* 2012;28:226-37.
<https://doi.org/10.1097/AJP.0b013e3182290d90>.
32. Jordan A, Hughes J, Pakresi M, et al. The utility of PAINAD in assessing pain in UK population with severe dementia. *Int J Geriatr Psychiatry* 2011;26:118-26. <https://doi.org/10.1002/gps.2489>.
33. Bell RF, Sivertsen A, Mowinkel P, et al. A bilateral clinical model for the study of acute and chronic pain after breast-reduction surgery. *Acta Anaesthesiol Scand* 2001;45:576-582. <https://doi.org/10.1034/j.1399-6576.2001.045005576.x>.
34. Singla NK, Desjardins, PJ, Chang P. A comparison of the clinical and experimental characteristics of four acute surgical pain models: dental extraction, bunionectomy, joint replacement, and soft tissue surgery. *Pain* 2014;155:441-456. <https://doi.org/10.1016/j.pain.2013.09.002>.
35. McLean SA, Williams DA, Harris RE, et al. Momentary relationship between cortisol secretion and symptoms in patients with fibromyalgia. *Arthritis Rheum* 2005;52:3660-3669. <https://doi.org/10.1002/art.21372>.
36. Robles TF, Sharma R, Park KS, et al. Utility of a salivary biosensor for objective assessment of surgery-related stress. *J Oral Maxillofac Surg* 2012;70:2256-2263. <https://doi.org/10.1016/j.joms.2012.03.005>.
37. Da Silva Campos MJ, Souza Alves CC, Barbosa Raposo NR et al. Influence of salivary secretory immunoglobulin A level on the pain experienced by orthodontic patients. *Med Sci Monit* 2010;16:CR405-409. <http://www.medscimonit.com/abstract/index/idArt/881126>.
38. Choi JC, Chung MI, Lee YD. Modulation of pain sensation by stress-related testosterone and cortisol. *Anaesthesia* 2012;67:146-1151. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2044.2012.07267.x>.
39. Goodin BR, Quinn NB, King CD, et al. Salivary cortisol and soluble tumor necrosis factor-alpha receptor II responses to multiple experimental

- modalities of acute pain. *Psychophysiology*2012;49:118-127.
<https://doi.org/10.1111/j.1469-8986.2011.01280.x>.
40. Nishanian P, Aziz N, Chung J, et al. Oral fluids as an alternative to serum for measurement of markers of immune activation. *Clin Diagn Lab Immunol* 1998;5: 507-512.
41. Sobas EM, Reinoso R, Cuadrado-Asensio R, et al. Reliability of Potential Pain Biomarkers in the Saliva of Healthy Subjects: Inter-Individual Differences and Intersession Variability. *PLoS One* 2016;11:e0166976.
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0166976>.
42. Reisberg B, Ferris SH, de León MJ, et al. The Global Deterioration Scale for assessment of primary degenerative dementia. *Am J Psychiatry* 1982;139:1136-9.<https://doi.org/10.1176/ajp.139.9.1136>.
43. Golatowski C, Salazar MG, Dhople VM, et al. Comparative evaluation of saliva collection methods for proteome analysis. *Clin Chim Acta*2013;419:42-6. <https://doi.org/10.1016/j.cca.2013.01.013>.
44. World Health Organization. Dementia: a public health priority. Ginebra: WHO, 2017.
45. Lautenbacher S, Niewelt BG, Kunz M. Decoding pain from the facial display of patients with dementia: a comparison of professional and nonprofessional observers. *Pain Med*2013;14:469-77.
<https://doi.org/10.1111/pme.12050>.
46. Rababa M. Pain Assessment in People With Dementia: Remaining Controversies. *Glob J Health Science*2018;10:62-69.
<https://doi.org/10.5539/gjhs.v10n5p62>.

VI. Correlation between Biomarkers of Pain in Saliva and PAINAD Scale in Elderly People with Cognitive Impairment and Inability to Communicate

Vanesa Cantón-Habas¹, Manuel Rich-Ruiz^{1,2,3,*}, María Teresa Moreno-Casbas^{2,3}, María Jesús Ramírez-Expósito⁴, Jose Manuel Martínez-Martos⁴ and María Del Pilar Carrera-González^{1,4}.

¹ Instituto Maimónides de Investigación Biomédica de Córdoba (IMIBIC), Universidad de Córdoba (UCO), Hospital Universitario Reina Sofía (HURS), Andalucía, 14004 Córdoba, Spain; n92cahav@uco.es (V.C.-H.); pcarrera@uco.es (M.D.P.C.-G.)

² Ciber Fragility and Healthy Aging (CIBERFES), 28029 Madrid, Spain; mmoreno@isciii.es

³ Nursing and Healthcare Research Unit (Investén-isciii), Instituto de Salud Carlos III, 28029 Madrid, Spain

⁴ Experimental and Clinical Physiopathology Research Group CTS-1039, Department of Health Sciences, Faculty of Health Sciences, University of Jaén, Campus Universitario Las Lagunillas, 23009 Jaén, Spain; mramirez@ujaen.es (M.J.R.-E.); jmmartos@ujaen.es (J.M.M.-M.)

* Correspondence: mrich@uco.es

Doi: <https://doi.org/10.3390/jcm10071424>

1. Abstract

The pain assessment in advanced dementia (PAINAD) appears to be a clinically useful tool. However, the salivary determination of tumor necrosis factor receptor type II (sTNF-RII) and secretory IgA (sIgA) as pain biomarkers is still incipient. The aim was to correlate the PAINAD score with sTNF-RII and sIgA biomarker levels in the saliva of patients with advanced dementia. In this regard, a cross-sectional study was conducted. The sample consisted of 75 elderly patients with a clinical diagnosis of dementia and a global deterioration scale (GDS) score of 5 to 7. The PAINAD scale was determined by a previously trained professional and the collection of salivary samples was performed using the passive secretion method. Human sTNF-RII and sIgA using ELISA kits. The results showed a correlation between the PAINAD scale (numeric, binary, and recoded) and sTNF-RII and sIgA ($p < 0.001$). No association between the sociodemographic and clinical variables and the PAINAD scale was found ($p > 0.05$). Between 97.3% and 96.2% of patients with pain on the PAINAD scale also showed pain based on the sTNF-RII levels; in all of them, sIgA levels did not fit the logistic models. Therefore, the correlation highlights the usefulness of this scale and confirms the usefulness of sTNF-RII and sIgA as biomarkers of pain.

Keywords: dementia; pain; pain assessment in advanced dementia (PAINAD); biomarkers; nursing.

2. Introduction

Pain has been defined as “an unpleasant sensory and emotional experience associated with, or resembling that associated with, actual or potential tissue damage” [1]. Therefore, pain is not just a sensory process (nociception) [2]. It also involves cognitive and emotional factors influencing the expression of this experience [3,4].

Pain is common in older people because of the many chronic diseases that often affect this population group, such as osteoporosis, depression, cancer, or cardiovascular diseases [5]. It is estimated that approximately 50% of community-dwelling elders [6,7] and 80% of institutionalized elders have pain [8]. However, despite its high prevalence among the older population, it is a frequently underdiagnosed and undertreated [9,10].

This undertreatment is more marked among older people with dementia because of the difficulty in detecting it, and even more when the person cannot communicate effectively verbally due to disease progression [11,12]. In this case, primary caregivers and health care professionals are responsible for discerning whether or not the person is suffering pain [13].

Therefore, tools such as self-reports can be used to assess the presence and intensity of pain in early and even moderate stages of dementia, when the person still can abstract reasoning. In contrast, these pain assessment tools may yield biased results in patients with advanced dementia due to patients’ lack of ability to understand the concepts assessed through these tools and, in some cases, even to communicate this pain [14,15]. Consequently, the use of self-reports is restricted to initial or moderate stages of dementia, in the latter, provided that verbal communication skills are intact [16]. Thus, pain assessment tools based on direct patient observation emerged to mitigate pain under diagnostics in patients with dementia and the inability to communicate [17,18]. Today more than 24

tools are available that are elaborated and validated for this purpose. Of these tools, the PAINAD scale is considered the most suitable tool for the clinical setting due to its simplicity of use, extension, and psychometric properties [12,19]. However, this promising scale has moderate internal consistency and validity. It requires that the assessor has received specific training to properly assess the pain of the person with advanced dementia [20]. These limitations reinforce the need to supplement pain assessment in people with dementia and communication disabilities.

The determination of pain biomarkers is an innovative and useful way of assessing pain, especially in saliva, as a non-invasive and cost-effective test. Specifically, some biomarkers of pain, such as salivary cortisol, salivary amylase, testosterone, secretory IgA (sIgA), or tumor necrosis factor receptor type II (sTNF-RII), have been determined in previous studies [21–25]. However, among these, sIgA and sTNF-RII have been shown to be the most reproducible in healthy people [26], also being used to determine pain in surgical patients [27].

In this context, the potential correlation between the levels of biomarkers (sIgA and sTNF-RII) and the levels of pain reported by the PAINAD scale could be used in two directions: On the one hand, to reinforce the usefulness of this scale as a valid tool in the healthcare setting; and on the other hand, to suggest the determination of these biomarkers as a complementary method for the evaluation of pain in these patients.

3. Objectives

Correlate the scores of the PAINAD scale with the levels of pain biomarkers sTNF-RII and sIgA in saliva samples from patients with cognitive impairment.

4. Materials and Methods

4.1. Study Design

This has been a cross-sectional study performed between May 2018 and June 2020.

4.2. Study Setting

The Andalusian network of Primary Healthcare centers (two health districts from two provinces of Andalusia), four nursing homes and a center specifically dedicated to the care of dementia patients participated in the study.

4.3. Participants and Selection Criteria

The sample size was calculated for a correlation magnitude of $r = 0.3$, a statistical confidence interval (CI) of 95%, a statistical power of 80%, a unilateral approach, and 10 losses. The result sample size was 75 subjects.

The following inclusion criteria was required for participants:

- Being 65 or older.
- Having a medical diagnosis of dementia or Alzheimer's disease-like dementia (AD) with a global deterioration scale (GDS) score between 5 and 7. Those patients who met DSM-V clinical criteria were diagnosed with dementia, and those who met the NINCDS/ADRDA (National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke/Alzheimer's Disease and Related Disorders Association) criteria were classified as probable or possible AD patients.
- Being unable to communicate verbally.
- Having received health care at the community level for at least three months because of the dementia process. In the center dedicated to the

care of patients suffering from AD, the included patients were those who have used this service for at least three months.

- Having an informed consent signed by a relative or legal representative for the patient's inclusion in the study.

All subjects participating in the study were recruited consecutively by the interventional nursing, selecting those who met the previously mentioned criteria from among the subjects they care for in their health care institutions.

4.4. Study Measures and Data Collection

The main variables were the scores of the Spanish version of PAINAD and the values in saliva of the sTNF-RII and sIgA biomarkers. To assess the level of pain through the PAINAD scale, a researcher completed a book for data collection, having previously received training to ensure the reliability and reproducibility of the data. Likewise, the researchers received training with regard to how to perform the collection of the saliva sampler by using the passive secretion method [28]:

1. Subjects were not allowed to practice physical exercise or to eat, ingest any drinks (except for water), chew gum, brush their teeth, or consume caffeine during the previous hour preceding the sample collection process.
2. Five minutes before the collection of the sample, as a way to reduce the contamination of saliva with food debris, the subjects were asked to rinse their mouth with clean water.
3. Right before starting the sample collection, any saliva present in the mouth at that time should be swallowed.
4. Afterwards, the saliva accumulated in their mouths for 5 min was deposited in a collection tube, 1 mL being the minimum volume required. In the case of the 5 mL collection tube being filled before those 5 min, the corresponding amount of time elapsed was recorded.

Saliva samples were collected under supervision in a clinical setting, between 09:00 am and 10:00 am and ensuring it always was done before the intake of the morning medication. After collection, the samples were put under refrigeration and subsequently frozen (at -80 °C, to be concise) and kept in that state until the analysis was carried out.

In addition, sociodemographic variables (such as gender, age, and marital status) and clinical variables related to pain were collected from the patient's medical records. Furthermore, the GDS and the level of autonomy in basic activities of day-to-day life, measured by the Barthel index, were determined by the research team at data collection or, in the cases in which that information was available (and not older than three months), it was collected from the clinical record.

4.5. Determination of sTNF-RII and IgA

ELISA kits were used to determine sTNF-RII and sIgA levels in saliva. Specifically, sTNF-RII levels were measured through the Human sTNF-RII Quantikine ELISA kit (R & D Systems, Minneapolis, MN, USA) and sIgA values were determined utilizing the sIgA ELISA kit (Salimetrics LLC, State College, Pennsylvania, PA, USA). In addition, Bradford's method was the one used for the determination of total protein levels in saliva, in order to standardize the data.

4.6. Data Analysis

Descriptive statistics were used to characterize the sample. In this sense, for quantitative variables, the following metrics were calculated: mean and its corresponding 95% CI, standard deviation (SD), minimum, maximum, interquartile range (IQR), median, and the number of observations. On the other hand, regarding qualitative variables, the corresponding frequency distributions were determined (both absolute and relative frequencies). The matrix of polyserial correlations and the appropriate hypothesis contrasts were the tools of

Correlation between biomarkers of pain in saliva and PAINAD scale in elderly people with cognitive impairment and inability to communicate

choice to evaluate the association between the levels of the biomarkers under study and the PAINAD scale.

Then, polyserial correlations and the χ^2 coefficient with their corresponding significance levels were obtained to evaluate the potential relationships of demographic and clinical variables with biomarkers and PAINAD scores.

Finally, in the case of detecting some kind of relationship between these variables, they were included in all logit and logistic multinomial models, in order to evaluate their relative influence on the fact that pain appears or not, and its corresponding degree.

This logit model was utilized with the goal of establishing which saliva biomarker affects more the pain condition, and multinomial logistic models were considered to evaluate which of the biomarkers had the biggest influence on pain levels.

The statistical package SPSS (V.22, IBM, Armonk, NY, United States) was employed for the majority of calculations mentioned previously, and the R software to determine the coefficients of polyserial correlations. Through all this statistical analysis, a significance of 5% was assumed.

4.7. Ethical Aspects

The study was carried out following the principles established in the Belmont report and the Helsinki Declaration (updated at the Seoul Assembly in 2008) for biomedical research. A Patient Information Sheet (PIS) was handed over to all family members or legal representatives of the candidates to offer them information regarding the general aspects of the study. Written informed consents were obtained and voluntarily signed by the patient's relative or legal representative. All participants were allowed to withdraw consent to participate at any time during the development of the process.

Data confidentiality was always guaranteed, and so was the subject's anonymity. In this sense, the study received the permission of all participating centers, as well as the approval of the Ethics Committee for Research of Andalusia (Acta nº 271, ref. 3672, approved on 5 December 2017).

5. Results

5.1. Sample Characteristics

A total of 75 participants were studied, of whom 59 (78.7%) were women. The overall mean age was 84.41 (7.44) years, 95% CI (82.70–86.13), and the range was 65–95 years.

Regarding the marital status, a total of 68% of the sample were surviving spouses. Concerning the place of residence, 64 subjects lived in a rural area. In addition, 69.3% were institutionalized.

Regarding the diagnosis of dementia, 69.33% had AD, which is, therefore, the most frequent type of dementia. Similarly, regarding the level of cognitive impairment, 34 subjects had a GDS 7. Furthermore, as for the level of independence for performing basic activities of daily living, the median Barthel index score was 10 (max = 80 and min = 0).

Only 34 subjects of the total sample were prescribed analgesic treatment for their pain. The median of the PAINAD scale was 0 (max = 8 and min = 0), 95% CI (0.96–1.95). Furthermore, the median sTNF-RII (pg/mg protein) was 2.56 (max = 684.28 and min = 0.0162) 95% CI (5.84–49.28), whereas the median sIgA (ng/mg protein) determination in 54 of the participants was 5285.60 (max = 157440.83 and min = 6.49), 95% CI (4439.82–18905.34).

Correlation between biomarkers of pain in saliva and PAINAD scale in elderly people with cognitive impairment and inability to communicate

Table 1 shows in detail the sociodemographic and clinical characteristics of the study subjects. In addition, Figures 1 and 2 show the PAINAD numerical scores and the levels of sTNF-RII and sIgA, respectively.

Table 1. Description of the sample

Variable	Total n= 75
Sociodemographic variables	
Age \bar{x} (SD)	84.41 (7.44)
Sex n (%)	
Woman	59 (78.7%)
Man	16 (21.3%)
Marital status n (%)	
Single	6 (8%)
Married	16 (21.3%)
Widowed	51 (68%)
Divorced	2 (2.7%)
Institutionalized n (%)	
Yes	52 (69.3%)
No	23 (30.7%)
Area of residence of the sample n (%)	
Rural	11 (14.7%)
Urban	64 (85.3%)
Clinical variables	
Type of dementia n (%)	
Alzheimer's disease	52 (69.33%)
Vascular dementia	8 (10.67%)
Primary degenerative dementia	2 (2.67%)
Mixed dementia	13 (17.33%)
Level of cognitive impairment ^b n (%)	
GDS 5	13 (17.33%)
GDS 6	28 (37.33%)
GDS 7	34 (45.33%)
Level of dependency for basic activities of daily living ^c n (%)	
Moderate dependence	(9.3%)
Severe dependence	(24%)
Total dependence	(66.7%)
Prescription of analgesics n (%)	
Yes	34 (45.33%)
No	41 (54.67%)
Time consuming analgesics (days)	471 (4321- 5)
M_e (maximum-minimum) ^a	
PAINAD \bar{x} (SD)	1.45 (2.15)
sTNF-RII (pg/mg protein)	2.56 (684.28 - 0.0162)
M_e (maximum-minimum) ^a	
sIgA (ng/mg protein) (n=54)	5285.60 (157440.83 - 6.49)
M_e (maximum-minimum) ^a	

^aThe median has been calculated given the robustness of this analysis and because the range of possible values is very wide. ^b Assessed using the global deterioration scale (GDS). ^c Assessed using the Barthel index.

Correlation between biomarkers of pain in saliva and PAINAD scale in elderly people with cognitive impairment and inability to communicate

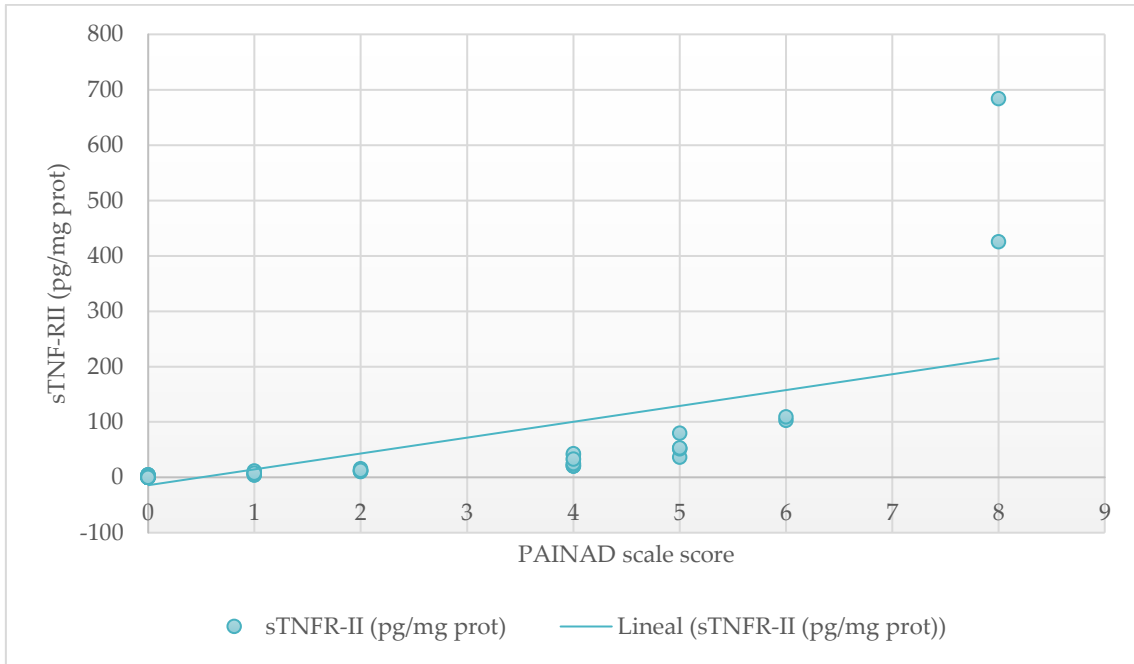


Figure 1. Association between PAINAD numerical score and sTNF-RII (pg/mg protein) values.

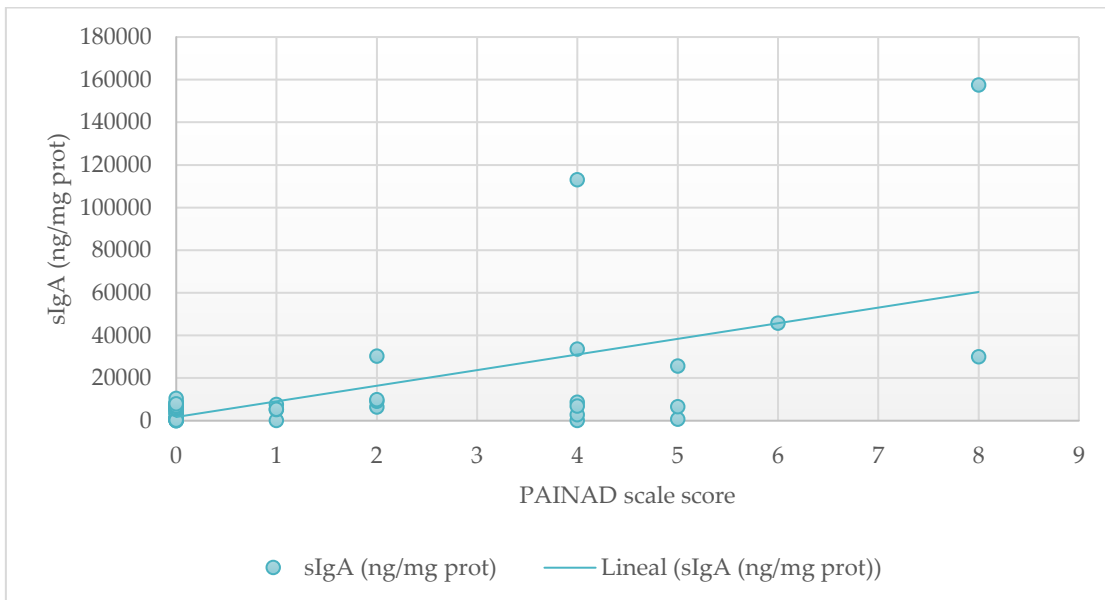


Figure 2. Association between PAINAD numerical score and sIgA (ng/mg protein) values.

5.2. Correlation between PAINAD Scale and Sample Characteristics

Concerning the possible association between the PAINAD variable (both the numerical version of the PAINAD variable, and the binary version and its recoding as: no pain, possible pain, and pain) and the rest of the sociodemographic variables of the categorical type, no correlation was found in any case ($p > 0.05$).

The degree of relationship between PAINAD (numeric) and the rest of the sociodemographic and clinical numerical variables, measured through the polyserial correlation coefficient, demonstrated a lack of relationship between the variables considered. Specifically, the results showed no relationship between PAINAD and age ($p = 0.20$), time consuming analgesics ($p = 0.94$), and Barthel index score ($p = 0.21$).

Similarly, no relationship has been found between PAINAD (in its binary recoding) and age ($p = 0.11$), time consuming analgesics ($p = 0.44$), and level of dependence for basic activities of daily living according to the score of the Barthel index ($p = 0.21$), based on the calculation of the polyserial correlation coefficient. Similarly, the polyserial correlation coefficient showed no association between recoded PAINAD (no pain, possible pain, and pain) and age ($p = 0.13$), time consuming analgesics ($p = 0.50$), and Barthel index score ($p = 0.37$).

Therefore, the presence or absence of pain (in all grades) is independent of sex, age, marital status, area (rural/urban), institutionalization, type of dementia, time consuming analgesics, GDS, and degree of dependence according to the Barthel index.

5.3. Correlation between PAINAD Scale and Saliva Biomarkers

The polychoric correlation coefficient, both following a simple two-step method and based on the maximum likelihood estimates method, was used to measure the degree of correlation between the PAINAD variables (numeric, binary, and recoded) and the levels of sTNF-RII and sIgA. In the two-step method, the value of the association between PAINAD (numeric) and sTNF-RII and sIgA was 0.76 ($p < 0.001$) and 0.56 ($p < 0.001$), respectively; whereas the value based on maximum likelihood estimation was 0.99 ($p < 0.001$) for sTNFRII and 0.58 ($p < 0.001$) for sIgA.

In addition, in the two-step method, the associations between the binary-coded PAINAD scale score and the sTNF-RII and sIgA levels were 0.85 ($p < 0.001$) and 0.72 ($p < 0.001$), respectively. Additionally, according to the likelihood estimation, this ratio was 0.99 ($p < 0.001$) for sTNF-RII and 0.94 ($p < 0.001$) for sIgA.

Moreover, in the simple two-step method, the relationship between the recoded PAINAD variable and sTNF-RII was 0.79 ($p < 0.001$), whereas it was 0.99 ($p < 0.0001$) in the maximum likelihood estimation. In turn, the correlation between recoded PAINAD and sIgA was 0.70 ($p < 0.001$) in the two-step model and 0.95 ($p < 0.001$) according with the maximum likelihood estimate.

Therefore, all correlations can be considered high and statistically significant, although in all cases, the largest correlation was between the PAINAD score (numeric, binary, and recoded) and the sTNF-RII biomarker.

5.4. Regression Models

A binary logistic model was applied using a conditional step-by-step forward procedure to assess which of the two biomarkers had the largest influence on determining the presence of pain (no pain) in study subjects. In this model, the

Correlation between biomarkers of pain in saliva and PAINAD scale in elderly people with cognitive impairment and inability to communicate

dependent variable was the binary PAINAD variable (0 no pain, 1 pain), and the sTNFR-II and sIgA levels were considered independent variables. The procedure excluded sIgA as a predictor variable in the model. Thus sTNF-RII was determined as the most influential variable for the prognosis of pain. Data obtained in the analysis are shown in *Table 2*.

Table 2. Binary logistic model between the binary PAINAD variable and the sTNFR-II and sIgA levels.

Dependent variable: Binary_PAINAD	Variables in the equation					
	B	Standard error	Wald	df	Sig.	Exp(B)
sTNF-RII (pg/mg prot)	2.177	1.301	2.801	1	.094	8.817
Constant	- 10.469	6.118	2.928	1	.087	.000
Nagelkerke R² 0.963		Cox & Snell R² 0.716				
Cut-off point 0.5		% of well-classified cases 97.3				
model sig. .000						

The PAINAD variable was then recoded into three categories (no pain, possible pain, and pain). In this case, a multivariate logistic model was applied to again determine the most influential indicator. *Tables 3 and 4* show that again the variable sIgA was ruled out from the model (sig. > 0.05).

In relation to the original PAINAD variable, *Tables 5 and 6* show that the results in determining the multivariate logistic model were similar to the above mentioned, ruling out the sIgA variable again.

6. Discussion

Our results support the usefulness of the PAINAD scale for assessing pain in patients with advanced dementia, given the correlation between the sTNF-RII

and sIgA measurements and the score on the PAINAD scale. Therefore, the PAINAD scale was confirmed as a simple and feasible tool, but with remarkable precision, that allows to assess pain in people with dementia and inability to communicate and thus to mitigate the characteristic underdiagnosis and undertreatment in these patients [29,30]. However, it is necessary to persuade the health care professional who will conduct the assessment mentioned above to acquire training for its correct use [20,31].

Similarly, the determination of pain biomarkers in fluids such as the saliva is a promising strategy [32], especially for patients with advanced dementia and the inability to communicate, where direct reporting of perceived pain is impossible. In addition, saliva is a biological sample whose accessibility is significantly less invasive than blood determinations. In this sense, the determination of both sTNF-RII and sIgA in saliva, in line with the results of other authors, meets the requirements to be considered appropriate for its implementation in clinical practice because it is safe, relatively simple, reproducible, and non-invasive [26]. However, there is a need to clarify the sometimes existence of difficulty in taking salivary samples, such as xerostomia associated with advanced dementia [33,34]. Regarding the correlation between both biomarkers (sTNF-RII and sIgA) and the PAINAD scale, based on the results achieved, both should be considered as biomarkers of pain. Specifically, regarding sTNF-RII levels, it has been shown that between 97.3% and 96.2% of patients with pain on the scale would also have pain according to sTNF-RII. This result would probably be related to the pain-modulating function of some cytokines [35], including tumor necrosis factor-alpha (TNF- α), which would explain why an increase in sTNF-RII, which is a TNF- α receptor, involves an increase in pain based on the PAINAD scale. However, it should be noted that, in addition to this pain-modulating function, TNF- α is a pro inflammatory cytokine involved in the immune response [36].

Table 3. Multivariate logistic model between PAINAD score (three categories) and sTNF-RII and sIgA.

recoded PAINAD ^a		Parameter estimates							95% confidence interval for Exp(B)	
		B	Standard error	Wald	df	Sig.	Exp(B)	Lower limit	Upper limit	
Possible pain	Interception	-68.332	2827.925	.001	1	.981				
	sTNF-RII	10.264	.702	213.580	1	.000	28667.235	7237.641	113546.716	
	sIgA	.001	1.530	.000	1	.999	1.001	.050	20.072	
With pain	Interception	-77.191	2827.924	.001	1	.978				
	sTNF-RII	10.915	.000	.	1	.000	54977.698	54977.698	54977.698	
	sIgA	.002	1.530	.000	1	.999	1.002	.050	20.077	

a. The reference category is: No pain.

Correlation between biomarkers of pain in saliva and PAINAD scale in elderly people with cognitive impairment and inability to communicate

Table 4. Parameters for adjusting the multivariate logistic model between the PAINAD scale (three categories) and sTNF-RII and sIgA.

Likelihood ratio comparison				
Effect	Model Fit Criteria		Likelihood ratio comparison	
	-2Log Likelihood of the reduced model	Chi-square	df	Sig.
Interception	79.552	75.041	2	.000
sTNF-RII (pg/mg prot)	66.945	62.433	2	.000
sIgA (ng/mg prot)	5.343	.831	2	.660
Nagelkerke R ² 0.979	Cox & Snell R ² 0.790	% of well-classified cases 96.2		

Correlation between biomarkers of pain in saliva and PAINAD scale in elderly people with cognitive impairment and inability to communicate

Table 5. Multivariate logistic model between the original PAINAD score and sTNF-RII and sIgA.

Parameter estimates									
PAINAD ^a (0-10 points) ^c		B	Standard error	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95% confidence interval for Exp(B)	
								Lower limit	Upper limit
1	Interception	-61.291	3968.797	.000	1	.988			
	sTNF-RII	9.203	595.872	.000	1	.988	9923.542	.000	. ^b
	sIgA	.001	.738	.000	1	.999	1.001	.236	4.255
2	Interception	-69.780	3968.804	.000	1	.986			
	sTNF-RII	9.801	595.872	.000	1	.987	18055.531	.000	. ^b
	sIgA	.002	.738	.000	1	.998	1.002	.236	4.256
4	Interception	-164.123	8885.031	.000	1	.985			
	sTNF-RII	15.207	737.434	.000	1	.984	4020202.510	.000	. ^b
	sIgA	.001	.752	.000	1	.999	1.001	.229	4.368
5	Interception	-333.143	20651.032	.000	1	.987			
	sTNF-RII	18.817	788.261	.001	1	.981	148569218.102	.000	. ^b
	sIgA	.001	1.035	.000	1	.999	1.001	.132	7.617
6	Interception	-393.108	20877.084	.000	1	.985			
	sTNF-RII	19.192	847.243	.001	1	.982	216275110.473	.000	. ^b
	sIgA	.002	.805	.000	1	.998	1.002	.207	4.852
8	Interception	-414.142	.000	.	1	.			
	sTNF-RII	19.308	852.322	.001	1	.982	242920504.208	.000	. ^b
	sIgA	.001	.964	.000	1	.999	1.001	.151	6.622
a. The reference category is: 0									
b. A floating-point overflow occurred while calculating this statistic. Therefore, its value is set as a system loss.									
c. Numerical score on the PAINAD scale, which can range from 0 (no pain) to 10 (maximum pain) points. Values 3,7,9 and 10 are absent as no subject obtained this score.									

Correlation between biomarkers of pain in saliva and PAINAD scale in elderly people with cognitive impairment and inability to communicate

Table 6. Parameters for adjusting the multivariate logistic model between the original PAINAD and sTNF-RII and sIgA.

Likelihood ratio comparison				
Effect	Model Fit Criteria	Likelihood ratio comparison		
	-2Log Likelihood of the reduced model	Chi-square	df	Sig.
Interception	178.552	174.056	6	.000
sTNF-RII	110.324	105.827	6	.000
sIgA	5.343	.846	6	.991

Nagelkerke R² 0.993 Cox & Snell R² 0.916 % of well-classified cases 96.2

Additionally, neuroinflammation plays a significant role in developing dementia and AD [37–40], which implies high TNF- α levels at baseline in both pain and no pain patients.

The results, therefore, confirm the usefulness of the PAINAD scale for pain assessment in patients with advanced dementia. Moreover, our results point to the determination of sTNF-RII in saliva as an effective method by itself and complementary to the PAINAD scale, if it is desired to objectify the assessment. Furthermore, the correlation found in our study between the PAINAD scale values and the sIgA levels has also previously been reported by Sobas et al. (2016) in healthy patients, which would allow us to establish a link between pain and the pain biomarker sIgA [26]. However, these studies do not point to the mechanisms associating sIgA with pain, and our study does not show it either. The role of sIgA as an immunoglobulin involved in protecting the oral mucosa and, consequently, its relationship with oral infections and inflammatory processes is known [41]. Recent studies also report an association between periodontal diseases and dementia processes [42–44]. However, we cannot demonstrate that this relationship occurs in our study because no periodontal diseases were identified in the subjects studied.

The absence of a relationship between pain and sociodemographic characteristics (sex, age, marital status, area and institutionalization) could be conditioned by

Correlation between biomarkers of pain in saliva and PAINAD scale in elderly people with cognitive impairment and inability to communicate

the characteristics of our sample (patients with advanced dementia). The associations found in previous studies seem to be related, at least in part, to the psychological component of pain (the thoughts the person has about what happens to him/her and what he/she feels) [45,46].

The lack of association with clinical characteristics may be because our study subjects represent a very homogeneous population (with significant cognitive impairment and a significant level of dependence for basic activities of daily living). This would have made it difficult to recognize such an association.

Finally, the lack of association between analgesic use and the PAINAD scale could be related to the scarce and limited analgesic treatment of the study subjects due to the frequent underdiagnosis and undertreatment of pain in this group that, often, is constricted to the first step of analgesia in the World Health Organization (WHO) classification [47,48].

Therefore, new studies are required to truly assess whether undertreatment of pain improves after the inclusion of these tools (PAINAD scale and saliva biomarkers) for pain assessment in clinical practice.

6.1. Limitations

The xerostomia present in some subjects has hindered the collection of enough salivary sample volume for measuring both biomarkers in some subjects. Therefore, the sample size was relatively lower ($n = 54$) in the measurement of sIgA. However, statistical analysis has shown that the number of subjects was sufficient to achieve significant results.

7. Conclusions

The correlation between the PAINAD scale and the sTNF-RII and sIgA pain biomarkers reinforce the usefulness of this scale in assessing pain in people with dementia and inability to communicate. Similarly, the sTNF-RII and sIgA

Correlation between biomarkers of pain in saliva and PAINAD scale in elderly people with cognitive impairment and inability to communicate

salivary biomarkers are suggested as efficient and complementary tools of utmost applicability for pain assessment, and sTNF-RII is most accurately predicting pain in people with advanced dementia, according to the PAINAD scores.

8. References

1. Raja, S.N.; Carr, D.B.; Cohen, M.; Finnerup, N.B.; Flor, H.; Gibson, S.; Keefe, F.J.; Mogil, J.S.; Ringkamp, M.; Sluka, K.A.; et al. The Revised International Association for the Study of Pain Definition of Pain: Concepts, Challenges, and Compromises. *Pain* **2020**, *161*, 1976–1982, doi:10.1097/j.pain.0000000000001939.
2. Cohen, M.; Quintner, J.; van Rysewyk, S. Reconsidering the International Association for the Study of Pain Definition of Pain. *PR9* **2018**, *3*, e634, doi:10.1097/PR9.0000000000000634.
3. Aydede, M. Does the IASP Definition of Pain Need Updating? *PR9* **2019**, *4*, e777, doi:10.1097/PR9.0000000000000777.
4. Williams, A.C. de C.; Craig, K.D. Updating the Definition of Pain. *Pain* **2016**, *157*, 2420–2423, doi:10.1097/j.pain.0000000000000613.
5. Domenichiello, A.F.; Ramsden, C.E. The Silent Epidemic of Chronic Pain in Older Adults. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* **2019**, *93*, 284–290, doi:10.1016/j.pnpbp.2019.04.006.
6. Makino, K.; Lee, S.; Bae, S.; Jung, S.; Shinkai, Y.; Chiba, I.; Shimada, H. Pain Characteristics and Incidence of Functional Disability among Community-Dwelling Older Adults. *PLoS ONE* **2019**, *14*, e0215467, doi:10.1371/journal.pone.0215467.
7. Patel, K.V.; Guralnik, J.M.; Dansie, E.J.; Turk, D.C. Prevalence and Impact of Pain among Older Adults in the United States: Findings from the 2011 National Health and Aging Trends Study. *Pain* **2013**, *154*, 2649–2657,

doi:10.1016/j.pain.2013.07.029.

8. Sjölund, B.; Mamhidir, A.; Engström, M. Pain Prevalence among Residents Living in Nursing Homes and Its Association with Quality of Life and Well-being. *Scand J Caring Sci* **2021**, scs.12955, doi:10.1111/scs.12955.
9. Hemmingsson, E.-S.; Gustafsson, M.; Isaksson, U.; Karlsson, S.; Gustafson, Y.; Sandman, P.-O.; Lövheim, H. Prevalence of Pain and Pharmacological Pain Treatment among Old People in Nursing Homes in 2007 and 2013. *Eur J Clin Pharmacol* **2018**, *74*, 483–488, doi:10.1007/s00228-017-2384-2.
10. Nunziata, V.; Proietti, M.; Saporiti, E.; Calcaterra, L.; Rolland, Y.; Vellas, B.; Cesari, M. Pain Management in Nursing Home Residents: Results from the Incur Study. *J Nutr Health Aging* **2020**, *24*, 1019–1022, doi:10.1007/s12603-020-1513-2.
11. Hadjistavropoulos, T.; Herr, K.; Prkachin, K.M.; Craig, K.D.; Gibson, S.J.; Lukas, A.; Smith, J.H. Pain Assessment in Elderly Adults with Dementia. *The Lancet Neurology* **2014**, *13*, 1216–1227, doi:10.1016/S1474-4422(14)70103-6.
12. Hunt, L.J.; Covinsky, K.E.; Yaffe, K.; Stephens, C.E.; Miao, Y.; Boscardin, W.J.; Smith, A.K. Pain in Community-Dwelling Older Adults with Dementia: Results from the National Health and Aging Trends Study. *Journal of the American Geriatrics Society* **2015**, *63*, 1503–1511, doi:https://doi.org/10.1111/jgs.13536.
13. Zwakhalen, S.; Docking, R.E.; Gnass, I.; Sirsch, E.; Stewart, C.; Allcock, N.; Schofield, P. Pain in Older Adults with Dementia. *Schmerz* **2018**, *32*, 364–373, doi:10.1007/s00482-018-0290-x.
14. Hadjistavropoulos, T.; Herr, K.; Turk, D.C.; Fine, P.G.; Dworkin, R.H.; Helme, R.; Jackson, K.; Parmelee, P.A.; Rudy, T.E.; Lynn Beattie, B.; et al. An Interdisciplinary Expert Consensus Statement on Assessment of Pain in Older Persons. *Clin J Pain* **2007**, *23*, S1-43, doi:10.1097/AJP.0b013e31802be869.
15. Lukas, A.; Schuler, M.; Fischer, T.W.; Gibson, S.J.; Savvas, S.M.; Nikolaus, T.;

- Denkinger, M. Pain and Dementia: A Diagnostic Challenge. *Z Gerontol Geriatr* **2012**, *45*, 45–49, doi:10.1007/s00391-011-0272-4.
16. Herr, K.; Zwakhalen, S.; Swafford, K. Observation of Pain in Dementia. *CAR* **2017**, *14*, 486–500, doi:10.2174/1567205013666160602234526.
 17. Horgas, A.L.; Elliott, A.F.; Marsiske, M. Pain Assessment in Persons with Dementia: Relationship Between Self-Report and Behavioral Observation. *Journal of the American Geriatrics Society* **2009**, *57*, 126–132, doi:https://doi.org/10.1111/j.1532-5415.2008.02071.x.
 18. Lichtner, V.; Dowding, D.; Esterhuizen, P.; Closs, S.J.; Long, A.F.; Corbett, A.; Briggs, M. Pain Assessment for People with Dementia: A Systematic Review of Systematic Reviews of Pain Assessment Tools. *BMC Geriatrics* **2014**, *14*, 138, doi:10.1186/1471-2318-14-138.
 19. Herr, K.; Bursch, H.; Ersek, M.; Miller, L.L.; Swafford, K. Use of Pain-Behavioral Assessment Tools in the Nursing Home. *J Gerontol Nurs* **2010**, *36*, 18–29, doi:10.3928/00989134-20100108-04.
 20. Warden, V.; Hurley, A.C.; Volicer, L. Development and Psychometric Evaluation of the Pain Assessment in Advanced Dementia (PAINAD) Scale. *Journal of the American Medical Directors Association* **2003**, *4*, 9–15, doi:10.1097/01.JAM.0000043422.31640.F7.
 21. Choi, J.C.; Chung, M.I.; Lee, Y.D. Modulation of Pain Sensation by Stress-Related Testosterone and Cortisol. *Anaesthesia* **2012**, *67*, 1146–1151, doi:https://doi.org/10.1111/j.1365-2044.2012.07267.x.
 22. da Silva Campos, M.J.; Souza Alves, C.C.; Barbosa Raposo, N.R.; Ferreira, A.P.; Farinazzo Vitral, R.W. Influence of Salivary Secretory Immunoglobulin A Level on the Pain Experienced by Orthodontic Patients. *Med Sci Monit* **2010**, *16*, CR405-409.
 23. Goodin, B.R.; Quinn, N.B.; King, C.D.; Page, G.G.; Haythornthwaite, J.A.; Edwards, R.R.; Stapleton, L.; McGuire, L. Salivary Cortisol and Soluble Tumor Necrosis Factor- α Receptor II Responses to Multiple Experimental

- Modalities of Acute Pain. *Psychophysiology* **2012**, *49*, 118–127, doi:<https://doi.org/10.1111/j.1469-8986.2011.01280.x>.
24. McLean, S.A.; Williams, D.A.; Harris, R.E.; Kop, W.J.; Groner, K.H.; Ambrose, K.; Lyden, A.K.; Gracely, R.H.; Crofford, L.J.; Geisser, M.E.; et al. Momentary Relationship between Cortisol Secretion and Symptoms in Patients with Fibromyalgia. *Arthritis & Rheumatism* **2005**, *52*, 3660–3669, doi:<https://doi.org/10.1002/art.21372>.
25. Robles, T.F.; Sharma, R.; Park, K.-S.; Harrell, L.; Yamaguchi, M.; Shetty, V. Utility of a Salivary Biosensor for Objective Assessment of Surgery-Related Stress. *J Oral Maxillofac Surg* **2012**, *70*, 2256–2263, doi:[10.1016/j.joms.2012.03.005](https://doi.org/10.1016/j.joms.2012.03.005).
26. Sobas, E.M.; Reinoso, R.; Cuadrado-Asensio, R.; Fernández, I.; Maldonado, M.J.; Pastor, J.C. Reliability of Potential Pain Biomarkers in the Saliva of Healthy Subjects: Inter-Individual Differences and Intersession Variability. *PLoS ONE* **2016**, *11*, e0166976, doi:[10.1371/journal.pone.0166976](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0166976).
27. Sobas, E.M.; Vázquez, A.; Videla, S.; Reinoso, R.; Fernández, I.; Garcia-Vazquez, C.; Maldonado, M.J.; Pastor, J.C. Evaluation of Potential Pain Biomarkers in Saliva and Pain Perception After Corneal Advanced Surface Ablation Surgery. *Clin Ophthalmol* **2020**, *14*, 613–623, doi:[10.2147/OPHTH.S225603](https://doi.org/10.2147/OPHTH.S225603).
28. Golatowski, C.; Gesell Salazar, M.; Dhople, V.M.; Hammer, E.; Kocher, T.; Jehmlich, N.; Völker, U. Comparative Evaluation of Saliva Collection Methods for Proteome Analysis. *Clinica Chimica Acta* **2013**, *419*, 42–46, doi:[10.1016/j.cca.2013.01.013](https://doi.org/10.1016/j.cca.2013.01.013).
29. Boltz, M.; Resnick, B.; Kuzmik, A.; Mogle, J.; Jones, J.R.; Arendacs, R.; BeLue, R.; Cacchione, P.; Galvin, J.E. Pain Incidence, Treatment, and Associated Symptoms in Hospitalized Persons with Dementia. *Pain Management Nursing* **2020**, doi:[10.1016/j.pmn.2020.08.002](https://doi.org/10.1016/j.pmn.2020.08.002).
30. Malotte, K.L.; McPherson, M.L. Identification, Assessment, and

- Management of Pain in Patients with Advanced Dementia. *Ment Health Clin* **2016**, *6*, 89–94, doi:10.9740/mhc.2016.03.89.
31. Muñoz-Narbona, L.; Roldán-Merino, J.; Lluch-Canut, T.; Juvé-Udina, E.; Llorca, M.B.; Cabrera-Jaime, S. Impact of a Training Intervention on the Pain Assessment in Advanced Dementia (PAINAD) Scale in Noncommunicative Inpatients. *Pain Management Nursing* **2019**, *20*, 468–474, doi:10.1016/j.pmn.2019.01.007.
 32. Jasim, H.; Carlsson, A.; Hedenberg-Magnusson, B.; Ghafouri, B.; Ernberg, M. Saliva as a Medium to Detect and Measure Biomarkers Related to Pain. *Sci Rep* **2018**, *8*, 3220, doi:10.1038/s41598-018-21131-4.
 33. Delwel, S.; Binnekade, T.T.; Perez, R.S.G.M.; Hertogh, C.M.P.M.; Scherder, E.J.A.; Lobbezoo, F. Oral Hygiene and Oral Health in Older People with Dementia: A Comprehensive Review with Focus on Oral Soft Tissues. *Clin Oral Invest* **2018**, *22*, 93–108, doi:10.1007/s00784-017-2264-2.
 34. Gil-Montoya, J.A.; Barrios, R.; Sánchez-Lara, I.; Carnero-Pardo, C.; Fornieles-Rubio, F.; Montes, J.; Gonzalez-Moles, M.A.; Bravo, M. Prevalence of Drug-Induced Xerostomia in Older Adults with Cognitive Impairment or Dementia: An Observational Study. *Drugs Aging* **2016**, *33*, 611–618, doi:10.1007/s40266-016-0386-x.
 35. Zhang, J.-M.; An, J. Cytokines, Inflammation, and Pain. *International Anesthesiology Clinics* **2007**, *45*, 27–37, doi:10.1097/AIA.0b013e318034194e.
 36. Montgomery, S.L.; Bowers, W.J. Tumor Necrosis Factor-Alpha and the Roles It Plays in Homeostatic and Degenerative Processes Within the Central Nervous System. *J Neuroimmune Pharmacol* **2012**, *7*, 42–59, doi:10.1007/s11481-011-9287-2.
 37. Bradburn, S.; Murgatroyd, C.; Ray, N. Neuroinflammation in Mild Cognitive Impairment and Alzheimer’s Disease: A Meta-Analysis. *Ageing Research Reviews* **2019**, *50*, 1–8, doi:10.1016/j.arr.2019.01.002.
 38. Calsolaro, V.; Edison, P. Neuroinflammation in Alzheimer’s Disease:

- Current Evidence and Future Directions. *Alzheimer's & Dementia* **2016**, *12*, 719–732, doi:10.1016/j.jalz.2016.02.010.
39. Pasqualetti, G.; Brooks, D.J.; Edison, P. The Role of Neuroinflammation in Dementias. *Curr Neurol Neurosci Rep* **2015**, *15*, 17, doi:10.1007/s11910-015-0531-7.
40. Stefaniak, J.; O'Brien, J. Imaging of Neuroinflammation in Dementia: A Review. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* **2015**, jnnp-2015-311336, doi:10.1136/jnnp-2015-311336.
41. de Oliveira Martinez, K.; Mendes, L.L.; Alves, J.B. Secretory A Immunoglobulin, Total Proteins and Salivary Flow in Recurrent Aphthous Ulceration. *Brazilian Journal of Otorhinolaryngology* **2007**, *73*, 323–328, doi:10.1016/S1808-8694(15)30075-6.
42. Dioguardi, M.; Crincoli, V.; Laino, L.; Alovise, M.; Sovereto, D.; Mastrangelo, F.; Lo Russo, L.; Lo Muzio, L. The Role of Periodontitis and Periodontal Bacteria in the Onset and Progression of Alzheimer's Disease: A Systematic Review. *Journal of Clinical Medicine* **2020**, *9*, 495, doi:10.3390/jcm9020495.
43. Lee, Y.-T.; Lee, H.-C.; Hu, C.-J.; Huang, L.-K.; Chao, S.-P.; Lin, C.-P.; Su, E.C.-Y.; Lee, Y.-C.; Chen, C.-C. Periodontitis as a Modifiable Risk Factor for Dementia: A Nationwide Population-Based Cohort Study. *J Am Geriatr Soc* **2017**, *65*, 301–305, doi:10.1111/jgs.14449.
44. Nadim, R.; Tang, J.; Dilmohamed, A.; Yuan, S.; Wu, C.; Bakre, A.T.; Partridge, M.; Ni, J.; Copeland, J.R.; Anstey, K.J.; et al. Influence of Periodontal Disease on Risk of Dementia: A Systematic Literature Review and a Meta-Analysis. *Eur J Epidemiol* **2020**, *35*, 821–833, doi:10.1007/s10654-020-00648-x.
45. Bjørnnes, A.K.; Parry, M.; Lie, I.; Falk, R.; Leegaard, M.; Rustøen, T. The Association between Hope, Marital Status, Depression and Persistent Pain in Men and Women Following Cardiac Surgery. *BMC Women's Health* **2018**, *18*, 2, doi:10.1186/s12905-017-0501-0.

Correlation between biomarkers of pain in saliva and PAINAD scale in elderly people with cognitive impairment and inability to communicate

46. Sorge, R.E.; Totsch, S.K. Sex Differences in Pain. *Journal of Neuroscience Research* **2017**, *95*, 1271–1281, doi:<https://doi.org/10.1002/jnr.23841>.
47. Nowak, T.; Neumann-Podczaska, A.; Tobis, S.; Wieczorowska-Tobis, K. Characteristics of Pharmacological Pain Treatment in Older Nursing Home Residents. *J Pain Res* **2019**, *12*, 1083–1089, doi:10.2147/JPR.S192587.
48. Tan, E.C.K.; Jokanovic, N.; Koponen, M.P.H.; Thomas, D.; Hilmer, S.N.; Bell, J.S. Prevalence of Analgesic Use and Pain in People with and without Dementia or Cognitive Impairment in Aged Care Facilities: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Curr Clin Pharmacol* **2015**, *10*, 194–203, doi:10.2174/15748847100315082014495

VII. Depression as a risk factor for Dementia and Alzheimer's Disease

Vanesa Cantón-Habas¹, Manuel Rich-Ruiz^{1,2,*}, Manuel Romero-Saldaña¹, Maria del Pilar Carrera-González^{1,3}.

¹Maimónides Institute for Biomedical Research (IMIBIC)/ University of Córdoba/ Reina Sofia University Hospital, Córdoba, Spain

²Ciber Fragility and Healthy Aging (CIBERFES), Madrid, Spain

³Experimental and Clinical Physiopathology Research Group, Department of Health Sciences, Faculty of Experimental and Health Sciences, University of Jaén, E-23071 Jaén, Spain.

* Correspondence: mrich@uco.es

Doi: <https://doi.org/10.3390/biomedicines8110457>

1. Abstract

Preventing the onset of dementia and Alzheimer's disease (AD), improving the diagnosis, and slowing the progression of these diseases remain a challenge. The aim of this study was to elucidate the association between depression and dementia/AD, and to identify possible relationships between these diseases and different sociodemographic and clinical features. In this regard, a case-control study was conducted in Spain in 2018-2019. The definition of case was: A person ≥ 65 years old with dementia and/or AD, and a score of 5-7 on the Global Deterioration Scale (GDS). The sample consisted of 125 controls; among the cases, 96 had dementia and 74 had AD. The predictor variables were depression, dyslipidemia, type 2 diabetes mellitus and hypertension. The results showed that depression, diabetes mellitus, and older age were associated with an increased likelihood of developing AD, with an Odds Ratio (OR) of 12.9 (95% confidence interval (CI): 4.3-39.9), 2.8 (95% CI: 1.1-7.1) and 1.15 (95% CI: 1.1-1.2), respectively. Those subjects with treated dyslipidemia were less likely to develop AD (OR 0.47, 95% CI: 0.22-1.1). Therefore, depression and diabetes mellitus increase the risk of dementia, whereas treated dyslipidemia has been shown to reduce this risk.

Keywords: dementia; Alzheimer's Disease; depression; diabetes mellitus, type 2; dyslipidemias; hypertension.

2. Introduction

In recent decades, population aging has led to an increase in the number of people affected by cognitive impairment, becoming a major problem both clinically and socially, especially in Western countries [1,2]. In this sense, while in 2016 there were 47.5 million people diagnosed with dementia, in 2050 it is expected to affect more than 135.5 million individuals [3], with Alzheimer's disease (AD) and vascular dementia (VD) the most common form of dementia [2,4,5].

However, the big problem with these diseases is not their frequency nor their growth forecasting, but their late diagnosis. The lack of differentiation between normal processes of cognitive impairment and disease states, coupled with the characteristic features of dementia—with an appearance that tends to be insidious and a development that tends to extend over time [6]— makes the first symptoms of dementia and AD easily go unnoticed [7,8]. Therefore, patients suffering from these diseases are diagnosed too late, when neurological symptoms are actually noticeable and the disease is already in very advanced stages [9]. In fact, previous studies point to how AD probably begins decades before the first symptoms appear [10]. As a result, the identification of risk/prodromal factors becomes essential to prevent the disease and, especially, to prevent late detection/diagnosis of the disease.

The association between this disease and many risk factors has been described. Some of them, such as dyslipidemia, hypertension, or tobacco use, have clear pathophysiological mechanisms because of their vascular component [11,12]. Nevertheless, this would not be the only association between dyslipidemia and AD since recent animal studies have shown how hypercholesterolemia may favor β -amyloid deposits characteristic of AD and therefore be related to neuroinflammation and loss of neuronal function [13]. However, despite being

considered a risk factor for the development of AD, the pharmacological approach to this cardiovascular risk factor in older people would not prevent the onset of AD nor slow the course of neurodegenerative disease. This leads us to question the link described above between dyslipidemia and AD [14,15].

Other risk factors, such as type 2 diabetes mellitus (T2DM), seem to have a bidirectional relationship with AD, because it involves modifications in vascular function and structure, glucose metabolism and insulin signaling, thus contributing to neurodegeneration [16-18]. In fact, both dementia and T2DM share symptoms, such as inflammation and altered insulin signaling mechanisms [19]. However, the relationship between the metabolism of tau and β -amyloid proteins has not yet been elucidated [20], so while some authors focus their research on understanding the link between this accumulation and the existence of other factors, such as amylin (protein co-secreted with insulin), others analyze whether the accumulation may be part of the diabetic phenotype [21,22].

Finally, others, such as anxiety and depression seem to be related to the appearance of dementia. However, while recent studies have described anxiety as a risk factor of AD, increasing the risk of this neurodegenerative disease by up to 50% [23], the exact link between depression and dementia is unknown and controversial, to the point of not knowing if depression is associated with a future development of AD and if it could be considered a risk factor for AD, or if, on the contrary, depression is a consequence of the AD [24-26]. It appears that depressive symptoms in older adults with cognitive impairment may be related to the distinctive amyloid and tau signs of AD [27,28], thus establishing an association between depressive symptoms and cognitive impairment in older adults [29].

In this sense, the prevailing depressive symptoms among older adults could be considered as modifiers of cognitive performance, but they could also be clinical indicators or early clinical signs and symptoms of AD [30, 31], which would justify a comprehensive management of neuropsychological functioning in older

people diagnosed with depression, regardless of the age of onset and the disease pattern (self-limiting, incident or persistent).

In this way, prevention of the onset of dementia would involve, first, assessing and adequately diagnosing this mental disorder and, second, addressing it with appropriate pharmacological and non-pharmacological treatment [32, 33].

In this context, the aim of this study was to elucidate the association between depression and dementia/AD, and to identify possible relationships between these diseases and different sociodemographic and clinical features.

3. Material and Methods

3.1. Study design

This is a case-control study developed in four nursing homes and one dementia-specific facility in each of two urban areas of southern Spain between May 2018 and October 2019.

3.2. Participants and selection criteria

The study included a control group, consisting of 125 people without dementia, and a case group consisting of 96 participants with dementia, of whom 74 subjects had AD. This allowed a double epidemiological analysis to be carried out: firstly, between the control group (n=125) and the dementia case group (n=96); and secondly, between the control group and the AD case group (n=74).

To ensure that patients actually had dementia or AD, strict criteria, including severity levels, have been used. The inclusion criteria for participants with dementia were the following:

- Age \geq 65 years.
- Medical diagnosis of dementia or AD with a global deterioration scale (GDS) score between 5 and 7 [34]. Patients received diagnosis of dementia

if they met DSM-V clinical criteria and received a diagnosis of probable or possible AD according to NINCDS/ADRDA (National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke/Alzheimer's Disease and Related Disorders Association) criteria.

- Being included, at least, for three months in the listings of the dementia process. In the case of the institution dedicated to the care of patients with Alzheimer's disease, patients who have used this service for at least three months will be included.
- Being unable to communicate verbally.
- Having a relative or legal representative that can sign the informed consent for the participation of the patient in the study.

People with AD who had comorbidity with other major clinical neurological illness were excluded.

The inclusion criteria for participants without dementia (controls) were the following:

- Age \geq 65 years.
- Being able to sign the informed consent for their participation in the study.
- Not presenting with a diagnosis of dementia or AD.

The recruitment of the individuals with dementia was conducted consecutively by the interventional nurses among the subjects they care for in their health care institution (lists of patients). The recruitment included all individuals (prevalent and incident cases) found during the study time in the mentioned settings. The controls were recruited, simultaneously, in the close environment of participants with dementia and/or in the area of influence of the centers involved in the recruitment of participants with dementia, among those within the same age range, and who were willing to participate in this study.

The sample size was calculated for a 10% difference in the proportion of subjects presenting with diabetes mellitus (and 15% and 30% in subjects presenting with dyslipidemia and depression [35], respectively) in the group of subjects with and without dementia (calculated after a pilot study). An alpha risk of 5% and a beta risk of 20%, with a ratio of 1:1 and an estimated loss to follow-up of 10% were considered. The total number of subjects required was 219.

3.3. Study measures

The main dependent variables were the diagnosis of dementia/AD and the scores of the GDS scale, whereas the main predictor variables were four chronic conditions related to dementia in previous studies: medical diagnosis of depression according to DSM-V, dyslipidemia, T2DM and hypertension.

In addition, other study variables, such as sociodemographic characteristics (sex, age and place of residence –rural or urban–), were collected from the clinical record. Furthermore, the level of autonomy in basic activities of daily living was measured using the Barthel index. In this sense, the scales (GDS and Barthel Index) were administered by the research team at the time of data collection or, if collected from the medical record, were not more than three months old. The predictor variables (depression, dyslipidemia, T2DM and hypertension) and the date of diagnosis of each of them were collected from the medical record to ensure the antecedents of these conditions.

3.4. Statistical analysis

IBM SPSS Statistics 22.0 (SPSS/IBM, Chicago, IL, USA) and Epidat version 4.1 (Department of Sanida, Xunta de Galicia, Galicia, Spain) software have been used for statistical and epidemiological treatment of the data.

Continuous variables were expressed as mean \pm standard deviation, while categorical variables were expressed as frequency and proportion distribution. The Kolmogorov-Smirnov test with Lilliefors correction and graphical

representation tests, such as P-P and Q-Q plots, have been applied to test the goodness of fit to a normal distribution of the data.

A Student's *t* test was used for variables with a normal distribution (using the Levene test for variance equality), whereas non-parametric tests, such as the U Mann-Whitney test (independent samples), was used for variables showing non-normal distribution were used for bivariate analysis. The Z test, chi squared test and Fisher's exact test were used whenever necessary for each contingency table of categorical variables.

Bivariate and multivariate analysis were performed by binary logistic regression. Goodness-of-fit tests for the model (2 loglikelihood, goodness-of-fit statistics, Nagelkerke R² and Hosmer-Lemeshow test) were calculated to assess the global fit of the model. Exponentiation was used for the b-coefficients in the regression models to estimate the OR, and the standard error of the b-coefficients was used to calculate the 95% confidence interval (CI). The confounding effect was analyzed for those variables of the final model whose statistical significance value was between 0.05 and 0.2. It was considered a confounding effect when the crude and adjusted Beta coefficient variation was above 10%.

Receiver Operator Characteristic (ROC) curves were constructed and the Area Under the Curve (AUC) was calculated to determine which explanatory variables best predict the onset of dementia and AD. The diagnostic accuracy indicators, such as sensitivity, specificity, predictive values, Youden and Validity Indices were analyzed.

The level of statistical significance was set at $p < 0.05$, and the confidence intervals were calculated with 95% level of confidence.

3.5. Limitations

Firstly, it should be noted that no estimation of the incidence or prevalence of the events of interest (depression and dementia) can be performed because of this study lack of a population base.

In addition, the design type involved constrains in establishing the temporary sequence of possible exposures (depression and others) and effects (dementia and AD, with GDS 5-7), since the onset (diagnosis) of chronic conditions/diseases is always uncertain.

By including prevalent cases (in addition to incident cases), we may have included the most surviving cases, so long-term cases may have been overrepresented ("Neyman fallacy").

For institutionalized older people, one type of selection bias, "Berkson's bias," should be considered, because a selection of cases from a nursing home or dementia-specific facility population could contain a higher proportion of older people with a secondary disease.

However, as an analytical observational study, the main limitation of this study is the possibility of confounding factors not covered by the design. However, efforts have been made to reduce the influence of these confounding factors by using multivariate data analysis techniques.

3.6. Ethical aspects

The study has been conducted in accordance with the precepts included in the Belmont report and the Helsinki Declaration (updated at the Seoul Assembly in 2008) for biomedical research. All candidates for entry into the study were informed through a Patient Information Sheet (PIS). Written informed consents were voluntarily signed by the patients. All participants were allowed to leave the study at any time. Subject anonymity and data confidentiality were guaranteed at all times. Finally, the study had the authorization of all

participating centers and the permission of the Ethics Committee for Research of Andalusia (Acta nº 271, ref. 3672).

4. Results

4.1. Sample characteristics

A total of 221 participants were studied, of whom 168 (76%) were women. The overall mean age was 79.1 (8.6) years, 95% CI (78-80.3), and the range was 65-100 years. No significant differences in age between women and men were found.

A total of 48 % of the sample were married and 50 % of the group of women were widows. With regard to institutionalization, 107 persons were admitted to one of two types of geriatric centers (48.4%), finding no sex differences. The sample consisted of 167 subjects living in the urban area (75.6%) compared with those living in the rural area.

A total of 96 participants had a diagnosis of dementia, 43.4% with a 95% CI (36.7-50.2) of the study subjects. Prevalence in women was 45.2% compared to 37.7% in men ($p=0.42$). For AD ($n=74$), the overall prevalence in the sample was 33.5% with a 95% CI (27-39.9), higher in women (35.7%) than in men (26.4%) $p=0.28$. Finally, 22 participants were diagnosed with non-AD dementia.

With regard to the level of independence for performing basic daily life activities, the median Barthel Index score for people with dementia was 10 (max=80 and min=0). Consequently, 61.49 % showed a total dependency, 31.25 % showed a severe dependence, and 7.29 % showed a moderate dependence.

Finally, the prevalence of other relevant clinical entities was: depression (17.6%), T2DM (18.1%), hypertension (61.5%). In terms of dyslipidemia, prevalence was 38.7% and 74.4% of them were under treatment with statins. Table 1 shows the characteristics of the sample according to the study variables and sex.

Table 1. Description of the sample according to sex.

VARIABLE	TOTAL N= 221	WOMEN N=168	MEN N=53	p value
Age	79.1 (8.6)	79.1 (8.8)	79.1 (7.9)	0.99
Study group				
Cases	96 (43.4%)	76 (45.2%)	20 (37.7%)	0.33
Controls	125 (56.6%)	92 (54.8%)	33 (62.3%)	
Marital status				
Single	11 (5%)	9 (5.4%)	2 (3.8%)	<0.05
Married	106 (48%)	71 (42.3%)	35 (66%)	
Widowed	99 (44.8%)	84 (50%)	15 (28.3%)	
Divorced	5 (2.3%)	4 (2.4%)	1 (1.9%)	
Origin of participants				
Health center	114 (51.6%)	84 (50%)	30 (56.6%)	0.4
Nursing home	107 (48.4%)	84 (50%)	23 (43.4%)	
Living area of the sample				
Urban	167 (75.6%)	124 (73.8%)	43 (81.1%)	0.28
Rural	54 (24.4%)	44 (26.2%)	10 (18.9%)	
Clinical variables				
Dementia	96 (43.4%)	76 (45.2%)	20 (37.7%)	0.42
Alzheimer's disease	74 (77.1%)	60 (78.9%)	14 (70%)	
Vascular dementia	8 (8.3%)	6 (7.9%)	2 (10%)	0.62
Senile dementia	1 (1%)	1 (1.3%)	-	
Primary dementia	2 (0.9%)	2 (1.2%)	-	
Mixed dementia	11 (11.5%)	7 (9.2%)	4 (20%)	
Lewy bodies dementia	-	-	-	
Depression	39 (17.6%)	33 (19.6%)	6 (11.3%)	0.24
Hypertension	136 (61.5%)	105 (62.5%)	31 (58.5%)	0.72
T2DM ^a	40 (18.1%)	28 (16.7%)	12 (22.6%)	0.43
Dyslipidemia	86 (38.9%)	65 (38.7%)	21 (39.6%)	0.97
Statins (n=86)	64 (74.4%)	50 (76.9%)	14 (66.7%)	0.51
Diagnosis time (years)	14.7 (5.5)	15.3 (5.6)	11.2 (3.9)	0.09
Depression (n=38)				
Diagnosis time (years) Dementia (n=33)	5.5 (3)	6 (2.9)	2.7 (1.5)	<0.05
Difference in diagnosis time (years)	9 (4.2)	9.3 (4.4)	7.4 (2.1)	0.35

^aType 2 diabetes mellitus; - No subject met that condition.

4.2 Variables associated with dementia and AD

A double comparative analysis was carried out between the control group versus the group of cases with dementia and the group of cases with AD, by means of crude (unadjusted) binary logistic regression analysis, in order to know which study variables were associated with suffering from dementia in general, or AD in particular (Table 2).

Table 2. Crude logistic regression (unadjusted) for dementia and AD.

VARIABLE	DEMENTIA		ALZHEIMER'S DISEASE	
	cOR 95% CI	P	cOR 95% CI	P
Age	1.15 (1.1 - 1.2)	<0.001	1.15 (1.1 - 1.2)	<0.001
Sex (Female)	1.4 (0.72 - 2.6)	0.34	1.5 (0.76 - 3.1)	0.23
Depression	10.4 (4.1 - 26.1)	<0.001	10.1 (3.9 - 26.2)	<0.001
Hypertension	1.25 (0.73-2.2)	0.41	1.35 (0.74 - 2.5)	0.33
T2DM	1.6 (0.79 - 3.1)	0.2	1.8 (0.87 - 3.7)	0.11
Dyslipidemia	0.52 (0.3 - 0.9)	<0.05	0.47 (0.26 - 0.88)	<0.05

cOR: crude Odds Ratio

Based on the results of Table 2, multivariate models were performed by binary logistic regression, for both dementia and Alzheimer's disease, including those independent variables with a statistical significance of $p \leq 0.2$ (all variables except sex and hypertension), and considering the parsimony of modeling (no more than 5 independent variables). The multivariate models performed were as follows:

Model 1: Adjusted for age and depression.

Model 2: Adjusted for age and dyslipidemias.

Model 3: Adjusted for age, depression, dyslipidemias, and T2DM.

With regard to dementia, Table 3 shows the adjusted OR results for each explanatory variable in each of the proposed models. Table 3 shows that the age variable was involved in the three models with a high statistical significance ($p < 0.001$), as well as a stable adjusted OR value of approximately 1.16. That is,

under equally adjusted variables, for each 1-year increase in the person's age, the risk of presenting dementia increases by 16%.

Table 3. Adjusted logistic regression models for dementia and AD outcome variables

MODEL/VARIABLES	ADJUSTED OR 95% CI	p value
DEMENTIA		
MODEL 1		
Age	1.16 (1.1 -1.2)	<0.001
Depression	13.6 (4.8 – 38.7)	<0.001
MODEL 2		
Age	1.15 (1.1 – 1.2)	<0.001
Dyslipidemia	0.6 (0.3 – 1.1)	0.12*
MODEL 3		
Age	1.16 (1.1 -1.2)	<0.001
Depression	15.6 (5.3 – 45)	<0.001
Diabetes mellitus	2.6 (1.05- 6.3)	<0.05
Dyslipidemia	0.54 (0.27 -1.1)	0.089**
AD		
MODEL 1		
Age	1.15 (1.1 -1.2)	<0.001
Depression	11.7 (4 – 34.6)	<0.001
MODEL 2		
Age	1.15 (1.1 – 1.2)	<0.001
Dyslipidemia	0.53 (0.26 – 1.05)	0.07***
MODEL 3		
Age	1.15 (1.1 -1.2)	<0.001
Depression	12.9 (4.3 – 39.9)	<0.001
Diabetes mellitus	2.8 (1.1- 7.1)	<0.05
Dyslipidemia	0.47 (0.22 -1.1)	0.056***

* Confounding effect is tested and does not remain in the final model.

** Confounding effector is tested and modifies 12.5% of the Beta coefficient of the variable Diabetes Mellitus.

*** are left in the final model due to their low p value.

The variable depression was included in models 1 and 3, and it was significantly associated with the presence of dementia in both models, its adjusted OR ranging between 13.6 (4.8-38.7) in Model 1 and 15.6 (5.3-45) in Model 3. This means that under equal variables included in the model, those subjects who suffered an

episode of depression have presented between 13.6- and 15.6-fold higher prevalence of dementia than subjects without depression.

The behavior of the dyslipidemia variable was not included in Model 2 ($p=0.12$ and non-confounding effect), but was included in Model 3, obtaining an adjusted OR of 0.54 (0.27-1.1) $p=0.089$, considering it as a confounding variable by causing a variation of the crude-adjusted value of the beta coefficient of the T2DM variable of 12.5%. This means that, under equal variables included in the model, those subjects with dyslipidemia have had 1.85-fold ($1/0.54$) lower prevalence of dementia than subjects without dyslipidemia.

Finally, T2DM was associated with dementia, adjusted OR= 2.6 (1.05-6.3) $p<0.05$. That is, under the equal variables of Model 3, subjects with diabetes suffered a 2.6-fold higher prevalence of dementia than subjects without T2DM.

Regarding AD as a dependent variable (Table 3), the results obtained were similar to those found in the multivariate models for dementia (partly explained by the collinearity between dementia-AD, being the latter part of dementia). Variables significantly associated with the outcome variables, as well as the sign and adjusted OR values, were found very similar in dementia and AD models. The dyslipidemia variable was maintained in models 2 and 3 due to its small alpha error ($p=0.07$ and 0.056 , respectively).

4.3. Diagnostic accuracy of dementia and AD

Table 4 shows the accuracy (diagnostic accuracy) and the safety and validity indicators of the multivariate logistic regression models for dementia and AD. For both variables, model 3 adjusted for age, depression, dyslipidemia and T2DM showed the highest goodness of fit (Nagelkerke $r^2 = 0.48$), i.e., the variables included accounted for 48% of the value of the result variable.

Table 4. Diagnostic accuracy of logistic regression models adjusted for dementia and AD.

OUTCOME VARIABLE	MODEL	Goodness of fit (Nagelkerke r ²)	Sensitivity	Specificity	Youden Index	PPV	NPV	Validity index	AUC
DEMENTIA	Model 1	0.45	71.9%	83.2%	0.55	76.7%	79.4%	78.3%	85%
	Model 2	0.32	67.7%	82.4%	0.5	74.7%	76.9%	76%	78.9%
	Model 3	0.48	77.1%	81.6%	0.59	76.3%	82.3%	79.6%	86%
AD	Model 1	0.43	63.5%	85.6%	0.49	72.3%	79.9%	77.4%	84.2%
	Model 2	0.32	64.9%	85.6%	0.5	72.7%	80.5%	77.9%	79.1%
	Model 3	0.48	66.2%	83.2%	0.49	70%	80.6%	76.9%	85.8%

Model 3 achieved for dementia an area under the curve of 86% (ROC curves in Figure 1), a sensitivity of 77.1% and a specificity of 81.6%, which resulted in a Youden index of 0.59, with a positive predictive value (PPV) of 76.3% and a negative predictive value (NPV) of 82.3%. The percentage of correctly classified persons (validity index) was 79.6%.

Model 3 obtained an area under the curve of 85.8% and a diagnostic validity index of 76.9% for AD. Sensitivity was 66.2% and specificity was 83.2%, with a Youden index of 0.48. PPV and NPV were 70% and 80.6%, respectively.

Figure 1. ROC curves for multivariate logistic regression models for dementia and AD outcome variables

Figure 1.a. Outcome Variable: Dementia

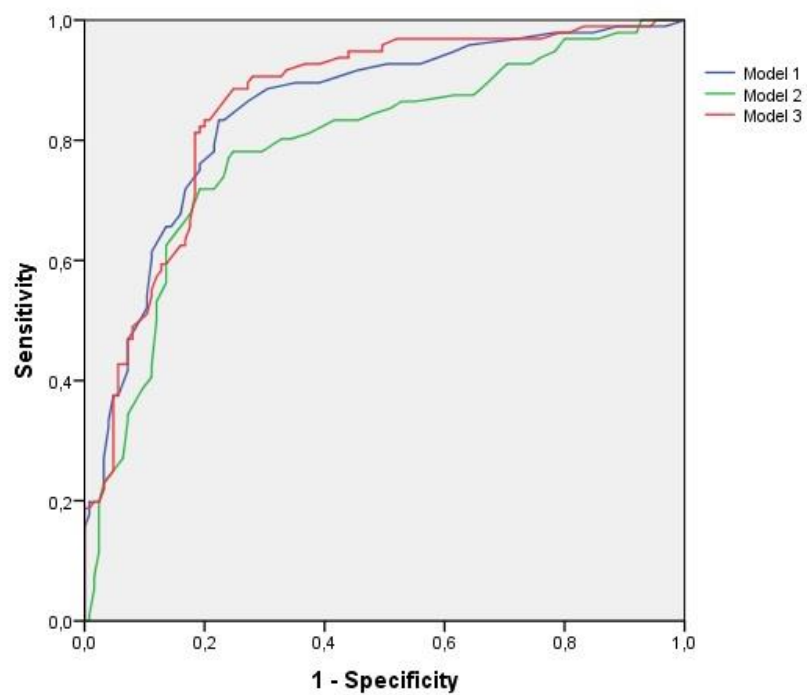
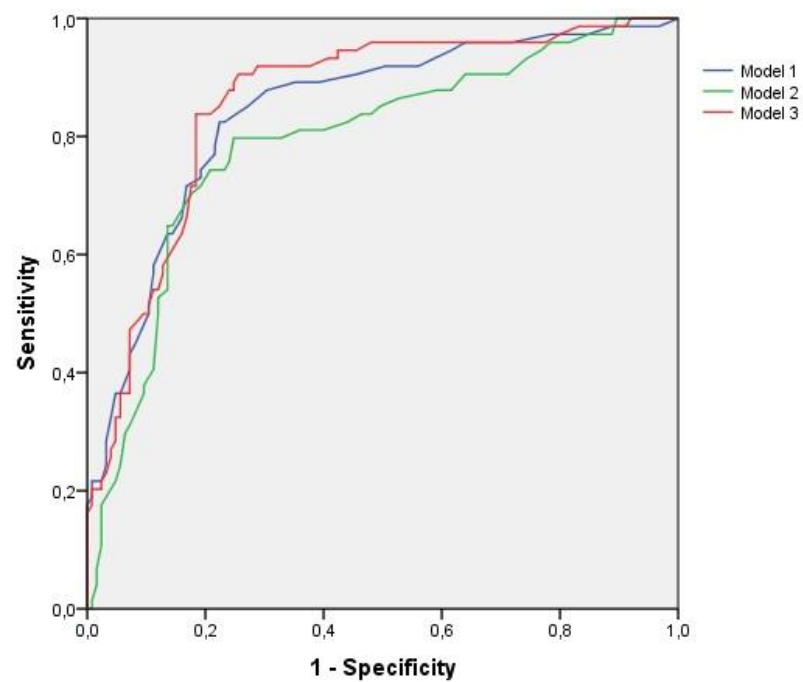


Figure 1.b. Outcome Variable: AD



5. Discussion

Recent research, consistent with the results of the present study, indicates that dementia and depression are diseases with a high prevalence and with a remarkable overlap in their epidemiological data [36,37].

However, the temporary sequence of this association is controversial. On one hand, several authors point out that the presence of late depressive symptoms in older people could be the first manifestation of dementia, so depression, in this case, would be a prodromal factor of dementia [38,39]. On the other hand, some authors state that people with depression have an increased risk of being diagnosed with dementia and/or AD in old ages [40,41], results that are consistent with the present study, where those subjects with a diagnosis of depression have shown between 13.6 and 15.6 times more prevalence of dementia than subjects without depression.

Nevertheless, this association between the two diseases, based on the existing literature, will be determined by the severity of the depressive symptoms, the recurrence of episodes, the general state of health of the person, and the presence of depression in adulthood [42-45].

With regard to the latter point, multiple studies indicate that the link between the two diseases would be limited by the time of onset of depression [46,47]. Therefore, age must be understood as a factor of great importance in this relationship, even more when thanks to the development of imaging techniques, it has been possible to compare the causal relationship between these two clinical entities from the pathophysiological point of view, because in people diagnosed with depression at an old age, the presence of β -amyloid plaques and accumulation of tau protein in the brain years before the presentation of dementia has been verified [48,49].

Thus, the onset of these symptoms in old ages can be understood as a prodromal factor, and in turn, the appearance of early depression can be understood as a risk factor for developing dementia and/or AD in both early and old ages [50,51]. In addition, the consideration of depressive symptoms as a prodromal factor would be higher in people diagnosed with dementia with Lewy bodies or VD than in those affected by AD [52,53].

Regarding the pathophysiology link between the two diseases, it appears to be centered on microglia activation as the basis of the process of cerebral neuroinflammation described in both diseases [54]. In this sense, the studies developed by Gathel et al., (2019) take on special relevance, because their objectives were to try to establish a relationship between depressive symptoms, cognition, and cortical amyloid in community-dwelling older adults [29].

Despite the evident relationship between these diseases, health professionals often treat these two diseases independently, focusing the treatment of dementia, particularly in the case of AD, on the memory decline and forgetting to include the care to the depressive behavioral symptoms that these patients present as a key element [55]. This inadequate approach to depression in people with dementia increases functional and cognitive impairment, especially if the person also suffers from anxiety as it seems to accentuate the cognitive decline [56], thus intensifying the loss of independence of the person, and ultimately it is associated with an increase in the institutionalization of these patients [57].

Moreover, beyond depression, and as our results show, older age is a risk factor itself for developing dementia and/or AD [58,59]. If the other variables are equal, for every 1-year increase in the person's age, the risk of developing dementia increases by 16%.

Another of the diseases described in the scientific literature due to its potential relationship with the development of dementia, and as has been proven in the results of the present study, is T2DM, which must be understood as a risk factor for dementia [60]. Specifically, the findings of the present study estimate that

those with T2DM experienced 2.6 times higher prevalence of dementia than subjects without T2DM. However, this decrease in cognitive functions, particularly memory and reasoning, and therefore the development of dementia seems to depend, according to the existing literature, on two factors in people with TMD2: The duration of the disease and the glycemic control [61].

In addition, T2DM has also been defined as a risk factor specifically for patients with AD with depression, because increased serum levels of glycosylated hemoglobin favor a worsening of depressive symptoms in patients with AD. This is why adequate control of T2DM, through hygienic-dietary measures and appropriate pharmacological treatment, can reduce the severity of depression in patients with this neurodegenerative disease [62].

With regard to the influence of dyslipidemia, and in accordance with our results, it should be noted that low levels of HDL increase the risk of AD [63], as well as a greater progression of the disease [64], whereas high serum HDL levels are associated with improved memory function [65]. In this sense, according to Ward et al. (2010), there is a positive relationship between HDL levels and gray matter volume in the temporal area, and consequently with the cognitive function [66], with this relationship limited by the fact that HDL contains apolipoprotein E (APOE) [67]. In addition, recent studies indicate that increased serum LDL levels are associated with higher deposits of β -amyloid protein in the brain, resulting in increased risk of developing AD [64,68].

However, in addition to the described metabolic relationship between APOE, HDL, and AD, brain neuroinflammation is a fundamental connection point between dyslipidemia and dementia [69]. Thus, the pharmacological approach to dyslipidemia using drugs, such as statins, could not only reduce serum lipid levels, a widely recognized function of this treatment, but would help to mitigate the inflammatory process, thus benefiting all patients with AD, although the progression of this positive effect over time is still unknown [70,71].

In this regard, some studies suggest that treatment of dyslipidemia with statins decreases the risk of dementia and AD [72,73], which would support the results of the present study. Similarly, the use of statins is associated with a decrease in the incidence of all types of dementia, except VD [74]. However, it is not recommended to systematically use statin therapy in all people with dyslipidemia because of its controversial interference in cognitive function [75,76].

Health professionals will be responsible for discerning which subjects may benefit from the dual function of this pharmacological treatment because they present other risk factors contributing to the development of dementia or because they already have cognitive impairment [77,78].

6. Conclusion

Depression should be considered a risk factor for dementia, and especially AD. Moreover, people with diabetes are at higher risk of dementia than those without this chronic condition, so the appropriate approach to diabetes could significantly decrease this causal relationship. In addition, properly treated dyslipidemia may reduce the risk of dementia.

Regarding sociodemographic variables, age appears to be a decisive risk factor, even more relevant than depression.

7. References

1. Prince, M.; Ali, G.-C.; Guerchet, M.; Prina, A.M.; Albanese, E.; Wu, Y.-T. Recent global trends in the prevalence and incidence of dementia, and survival with dementia. *Alzheimers Res Ther* **2016**, *8*, doi:10.1186/s13195-016-0188-8.

2. Alzheimer's Association. 2020 Alzheimer's disease facts and figures. *Alzheimer's & Dementia* **2020**, *16*, 391–460, doi:10.1002/alz.12068.
3. Beard, J.R.; Officer, A.M.; Cassels, A.K. The World Report on Ageing and Health. *GERONT* **2016**, *56*, S163–S166, doi:10.1093/geront/gnw037.
4. Ferreira, D.; Perestelo-Pérez, L.; Westman, E.; Wahlund, L.-O.; Sarría, A.; Serrano-Aguilar, P. Meta-Review of CSF Core Biomarkers in Alzheimer's Disease: The State-of-the-Art after the New Revised Diagnostic Criteria. *Front Aging Neurosci* **2014**, *6*, 47, doi:10.3389/fnagi.2014.00047.
5. Wortmann, M. Dementia: a global health priority - highlights from an ADI and World Health Organization report. *Alzheimers Res Ther* **2012**, *4*, 40, doi:10.1186/alzrt143.
6. Harada, C.N.; Natelson Love, M.C.; Triebel, K. Normal Cognitive Aging. *Clin Geriatr Med* **2013**, *29*, 737–752, doi:10.1016/j.cger.2013.07.002.
7. Gale, S.A.; Acar, D.; Daffner, K.R. Dementia. *Am. J. Med.* **2018**, *131*, 1161–1169, doi:10.1016/j.amjmed.2018.01.022.
8. Arvanitakis, Z.; Shah, R.C.; Bennett, D.A. Diagnosis and Management of Dementia: Review. *JAMA* **2019**, *322*, 1589–1599, doi:10.1001/jama.2019.4782.
9. Shao, Y.; Zeng, Q.T.; Chen, K.K.; Shutes-David, A.; Thielke, S.M.; Tsuang, D.W. Detection of probable dementia cases in undiagnosed patients using structured and unstructured electronic health records. *BMC Med Inform Decis Mak* **2019**, *19*, 128, doi:10.1186/s12911-019-0846-4.
10. Sperling, R.A.; Aisen, P.S.; Beckett, L.A.; Bennett, D.A.; Craft, S.; Fagan, A.M.; Iwatsubo, T.; Jack, C.R.; Kaye, J.; Montine, T.J.; et al. Toward defining the preclinical stages of Alzheimer's disease: Recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement* **2011**, *7*, 280–292, doi:10.1016/j.jalz.2011.03.003.
11. Anstey, K.J.; von Sanden, C.; Salim, A.; O'Kearney, R. Smoking as a risk

- factor for dementia and cognitive decline: a meta-analysis of prospective studies. *Am. J. Epidemiol.* **2007**, *166*, 367–378, doi:10.1093/aje/kwm116.
12. Jia, L.; Quan, M.; Fu, Y.; Zhao, T.; Li, Y.; Wei, C.; Tang, Y.; Qin, Q.; Wang, F.; Qiao, Y.; et al. Dementia in China: epidemiology, clinical management, and research advances. *The Lancet Neurology* **2020**, *19*, 81–92, doi:10.1016/S1474-4422(19)30290-X.
 13. Oliveira, B.C. de L.; Bellozi, P.M.Q.; Reis, H.J.; de Oliveira, A.C.P. Inflammation as a Possible Link Between Dyslipidemia and Alzheimer's Disease. *Neuroscience* **2018**, *376*, 127–141, doi:10.1016/j.neuroscience.2018.02.012.
 14. Mejías-Trueba, M.; Pérez-Moreno, M.A.; Fernández-Arche, M.Á. Systematic review of the efficacy of statins for the treatment of Alzheimer's disease. *Clin Med* **2018**, *18*, 54–61, doi:10.7861/clinmedicine.18-1-54.
 15. McGuinness, B.; Craig, D.; Bullock, R.; Passmore, P. Statins for the prevention of dementia. *Cochrane Database Syst Rev* **2009**, CD003160, doi:10.1002/14651858.CD003160.pub2.
 16. Shinohara, M.; Sato, N. Bidirectional interactions between diabetes and Alzheimer's disease. *Neurochem. Int.* **2017**, *108*, 296–302, doi:10.1016/j.neuint.2017.04.020.
 17. Tumminia, A.; Vinciguerra, F.; Parisi, M.; Frittitta, L. Type 2 Diabetes Mellitus and Alzheimer's Disease: Role of Insulin Signalling and Therapeutic Implications. *International Journal of Molecular Sciences* **2018**, *19*, 3306, doi:10.3390/ijms19113306.
 18. Moran, C.; Beare, R.; Phan, T.; Starkstein, S.; Bruce, D.; Romina, M.; Srikanth, V. Neuroimaging and its Relevance to Understanding Pathways Linking Diabetes and Cognitive Dysfunction. *JAD* **2017**, *59*, 405–419, doi:10.3233/JAD-161166.
 19. Martins, R.N. Understanding the Link between Dementia and Diabetes. *J.*

- Alzheimers Dis.* **2017**, *59*, 389–392, doi:10.3233/JAD-170309.
20. Biessels, G.J.; Despa, F. Cognitive decline and dementia in diabetes mellitus: mechanisms and clinical implications. *Nature Reviews Endocrinology* **2018**, *14*, 591–604, doi:10.1038/s41574-018-0048-7.
21. Bharadwaj, P.; Wijesekara, N.; Liyanapathirana, M.; Newsholme, P.; Ittner, L.; Fraser, P.; Verdile, G. The Link between Type 2 Diabetes and Neurodegeneration: Roles for Amyloid- β , Amylin, and Tau Proteins. *J. Alzheimers Dis.* **2017**, *59*, 421–432, doi:10.3233/JAD-161192.
22. Miklossy, J.; Qing, H.; Radenovic, A.; Kis, A.; Vileno, B.; László, F.; Miller, L.; Martins, R.N.; Waeber, G.; Mooser, V.; et al. Beta amyloid and hyperphosphorylated tau deposits in the pancreas in type 2 diabetes. *Neurobiol. Aging* **2010**, *31*, 1503–1515, doi:10.1016/j.neurobiolaging.2008.08.019.
23. Santabárbara, J.; Lipnicki, D.; Bueno-Notivol, J.; Olaya-Guzmán, B.; Villagrasa, B.; López-Antón, R. Updating the evidence for an association between anxiety and risk of Alzheimer's disease: A meta-analysis of prospective cohort studies. *Journal of Affective Disorders* **2020**, *262*, 397–404, doi:10.1016/j.jad.2019.11.065.
24. Norton, S.; Matthews, F.E.; Barnes, D.E.; Yaffe, K.; Brayne, C. Potential for primary prevention of Alzheimer's disease: an analysis of population-based data. *The Lancet Neurology* **2014**, *13*, 788–794, doi:10.1016/S1474-4422(14)70136-X.
25. Rosenberg, P.B.; Mielke, M.M.; Appleby, B.S.; Oh, E.S.; Geda, Y.E.; Lyketsos, C.G. The association of neuropsychiatric symptoms in MCI with incident dementia and Alzheimer disease. *Am J Geriatr Psychiatry* **2013**, *21*, 685–695, doi:10.1016/j.jagp.2013.01.006.
26. Bennett, S.; Thomas, A.J. Depression and dementia: cause, consequence or coincidence? *Maturitas* **2014**, *79*, 184–190, doi:10.1016/j.maturitas.2014.05.009.

27. Donovan, N.J.; Locascio, J.J.; Marshall, G.A.; Gatchel, J.; Hanseeuw, B.J.; Rentz, D.M.; Johnson, K.A.; Sperling, R.A.; et al. Longitudinal Association of Amyloid Beta and Anxious-Depressive Symptoms in Cognitively Normal Older Adults. *Am J Psychiatry* **2018**, *175*, 530–537, doi:10.1176/appi.ajp.2017.17040442.
28. Krell-Roesch, J.; Lowe, V.J.; Neureiter, J.; Pink, A.; Roberts, R.O.; Mielke, M.M.; Vemuri, P.; Stokin, G.B.; Christianson, T.J.; Jack, C.R.; et al. Depressive and anxiety symptoms and cortical amyloid deposition among cognitively normal elderly persons: the Mayo Clinic Study of Aging. *Int Psychogeriatr* **2018**, *30*, 245–251, doi:10.1017/S1041610217002368.
29. Gatchel, J.R.; Rabin, J.S.; Buckley, R.F.; Locascio, J.J.; Quiroz, Y.T.; Yang, H.-S.; Vannini, P.; Amariglio, R.E.; Rentz, D.M.; Properzi, M.; et al. Longitudinal Association of Depression Symptoms With Cognition and Cortical Amyloid Among Community-Dwelling Older Adults. *JAMA Netw Open* **2019**, *2*, e198964, doi:10.1001/jamanetworkopen.2019.8964.
30. Capogna, E.; Manca, R.; De Marco, M.; Hall, A.; Soininen, H.; Venneri, A. Understanding the effect of cognitive/brain reserve and depression on regional atrophy in early Alzheimer's disease. *Postgrad Med* **2019**, *131*, 533–538, doi:10.1080/00325481.2019.1663127.
31. Olaya, B.; Moneta, M.V.; Miret, M.; Ayuso-Mateos, J.L.; Haro, J.M. Course of depression and cognitive decline at 3-year follow-up: The role of age of onset. *Psychol Aging* **2019**, *34*, 475–485, doi:10.1037/pag0000354.
32. Kuring, J.K.; Mathias, J.L.; Ward, L. Prevalence of Depression, Anxiety and PTSD in People with Dementia: a Systematic Review and Meta-Analysis. *Neuropsychol Rev* **2018**, *28*, 393–416, doi:10.1007/s11065-018-9396-2.
33. Perna, L.; Wahl, H.W.; Weberpals, J.; Jansen, L.; Mons, U.; Schöttker, B.; Brenner, H. Incident depression and mortality among people with different types of dementia: results from a longitudinal cohort study. *Soc*

- Psychiatry Psychiatr Epidemiol* **2019**, *54*, 793–801, doi:10.1007/s00127-019-01683-0.
34. Reisberg, B.; Ferris, S.H.; de Leon, M.J.; Crook, T. The Global Deterioration Scale for assessment of primary degenerative dementia. *Am J Psychiatry* **1982**, *139*, 1136–1139, doi:10.1176/ajp.139.9.1136.
35. Lee, H.J.; Seo, H.I.; Cha, H.Y.; Yang, Y.J.; Kwon, S.H.; Yang, S.J. Diabetes and Alzheimer's Disease: Mechanisms and Nutritional Aspects. *Clin Nutr Res* **2018**, *7*, 229, doi:10.7762/cnr.2018.7.4.229.
36. Arthur, A.; Savva, G.M.; Barnes, L.E.; Borjian-Borojeny, A.; Dening, T.; Jagger, C.; Matthews, F.E.; Robinson, L.; Brayne, C.; the Cognitive Function and Ageing Studies Collaboration Changing prevalence and treatment of depression among older people over two decades. *Br J Psychiatry* **2020**, *216*, 49–54, doi:10.1192/bjp.2019.193.
37. Helvik, A.-S.; Barca, M.L.; Bergh, S.; Šaltytė-Benth, J.; Kirkevold, Ø.; Borza, T. The course of depressive symptoms with decline in cognitive function - a longitudinal study of older adults receiving in-home care at baseline. *BMC Geriatr* **2019**, *19*, 231, doi:10.1186/s12877-019-1226-8.
38. Burke, S.L.; Cadet, T.; Alcide, A.; O'Driscoll, J.; Maramaldi, P. Psychosocial risk factors and Alzheimer's disease: the associative effect of depression, sleep disturbance, and anxiety. *Aging & Mental Health* **2018**, *22*, 1577–1584, doi:10.1080/13607863.2017.1387760.
39. Mirza, S.S.; Wolters, F.J.; Swanson, S.A.; Koudstaal, P.J.; Hofman, A.; Tiemeier, H.; Ikram, M.A. 10-year trajectories of depressive symptoms and risk of dementia: a population-based study. *The Lancet Psychiatry* **2016**, *3*, 628–635, doi:10.1016/S2215-0366(16)00097-3.
40. Burke, S.L.; Maramaldi, P.; Cadet, T.; Kukull, W. Associations between depression, sleep disturbance, and apolipoprotein E in the development of Alzheimer's disease: dementia. *Int. Psychogeriatr.* **2016**, *28*, 1409–1424, doi:10.1017/S1041610216000405.

41. Liu, Y.-C.; Meguro, K.; Nakamura, K.; Akanuma, K.; Nakatsuka, M.; Seki, T.; Nakaaki, S.; Mimura, M.; Kawakami, N. Depression and Dementia in Old-Old Population: History of Depression May Be Associated with Dementia Onset. The Tome Project. *Front. Aging Neurosci.* **2017**, *9*, 335, doi:10.3389/fnagi.2017.00335.
42. Graziane, J.A.; Beer, J.C.; Snitz, B.E.; Chang, C.-C.H.; Ganguli, M. Dual Trajectories of Depression and Cognition: A Longitudinal Population-Based Study. *The American Journal of Geriatric Psychiatry* **2016**, *24*, 364–373, doi:10.1016/j.jagp.2015.08.001.
43. Valkanova, V.; Ebmeier, K.P.; Allan, C.L. Depression is linked to dementia in older adults. *Practitioner* **2017**, *261*, 11–15.
44. Gracia-García, P.; de-la-Cámara, C.; Santabárbara, J.; Lopez-Anton, R.; Quintanilla, M.A.; Ventura, T.; Marcos, G.; Campayo, A.; Saz, P.; Lyketsos, C.; et al. Depression and Incident Alzheimer Disease: The Impact of Disease Severity. *The American Journal of Geriatric Psychiatry* **2015**, *23*, 119–129, doi:10.1016/j.jagp.2013.02.011.
45. Santabárbara Serrano, J.; Sevil Pérez, A.; Olaya, B.; Gracia García, P.; López Antón, R. Depresión tardía clínicamente relevante y riesgo de demencia: revisión sistemática y metaanálisis de estudios prospectivos de cohortes. *RevNeurol* **2019**, *68*, 493, doi:10.33588/rn.6812.2018398.
46. Jamieson, A.; Goodwill, A.M.; Termine, M.; Campbell, S.; Szoeki, C. Depression related cerebral pathology and its relationship with cognitive functioning: A systematic review. *Journal of Affective Disorders* **2019**, *250*, 410–418, doi:10.1016/j.jad.2019.03.042.
47. Leyhe, T.; Reynolds, C.F.; Melcher, T.; Linnemann, C.; Klöppel, S.; Blennow, K.; Zetterberg, H.; Dubois, B.; Lista, S.; Hampel, H. A common challenge in older adults: Classification, overlap, and therapy of depression and dementia. *Alzheimer's & Dementia* **2017**, *13*, 59–71, doi:10.1016/j.jalz.2016.08.007.

48. Goukasian, N.; Hwang, K.S.; Romero, T.; Grotts, J.; Do, T.M.; Groh, J.R.; Bateman, D.R.; Apostolova, L.G. Association of brain amyloidosis with the incidence and frequency of neuropsychiatric symptoms in ADNI: a multisite observational cohort study. *BMJ Open* **2019**, *9*, e031947, doi:10.1136/bmjopen-2019-031947.
49. Linnemann, C.; Lang, U.E. Pathways Connecting Late-Life Depression and Dementia. *Front. Pharmacol.* **2020**, *11*, 279, doi:10.3389/fphar.2020.00279.
50. Brzezińska, A.; Bourke, J.; Rivera-Hernández, R.; Tsolaki, M.; Woźniak, J.; Kaźmierski, J. Depression in Dementia or Dementia in Depression? Systematic Review of Studies and Hypotheses. *CAR* **2020**, *17*, 16–28, doi:10.2174/1567205017666200217104114.
51. Peakman, G.; Karunatilake, N.; Seynaeve, M.; Perera, G.; Aarsland, D.; Stewart, R.; Mueller, C. Clinical factors associated with progression to dementia in people with late-life depression: a cohort study of patients in secondary care. *BMJ Open* **2020**, *10*, e035147, doi:10.1136/bmjopen-2019-035147.
52. Anor, C.J.; O'Connor, S.; Saund, A.; Tang-Wai, D.F.; Keren, R.; Tartaglia, M.C. Neuropsychiatric Symptoms in Alzheimer Disease, Vascular Dementia, and Mixed Dementia. *Neurodegener Dis* **2017**, *17*, 127–134, doi:10.1159/000455127.
53. Chiu, P.-Y.; Wang, C.-W.; Tsai, C.-T.; Li, S.-H.; Lin, C.-L.; Lai, T.-J. Depression in dementia with Lewy bodies: A comparison with Alzheimer's disease. *PLoS ONE* **2017**, *12*, e0179399, doi:10.1371/journal.pone.0179399.
54. Santos, L.E.; Beckman, D.; Ferreira, S.T. Microglial dysfunction connects depression and Alzheimer's disease. *Brain, Behavior, and Immunity* **2016**, *55*, 151–165, doi:10.1016/j.bbi.2015.11.011.

55. Goodarzi, Z.; Mele, B.; Guo, S.; Hanson, H.; Jette, N.; Patten, S.; Pringsheim, T.; Holroyd-Leduc, J. Guidelines for dementia or Parkinson's disease with depression or anxiety: a systematic review. *BMC Neurol* **2016**, *16*, 244, doi:10.1186/s12883-016-0754-5.
56. Sinoff, G.; Werner, P. Anxiety disorder and accompanying subjective memory loss in the elderly as a predictor of future cognitive decline. *Int. J. Geriatr. Psychiatry* **2003**, *18*, 951–959, doi:10.1002/gps.1004.
57. Deardorff, W.J.; Grossberg, G.T. Behavioral and psychological symptoms in Alzheimer's dementia and vascular dementia. In *Handbook of Clinical Neurology*; Elsevier, **2019**; Vol. 165, pp. 5–32 ISBN 9780444640123.
58. Livingston, G.; Sommerlad, A.; Orgeta, V.; Costafreda, S.G.; Huntley, J.; Ames, D.; Ballard, C.; Banerjee, S.; Burns, A.; Cohen-Mansfield, J.; et al. Dementia prevention, intervention, and care. *The Lancet* **2017**, *390*, 2673–2734, doi:10.1016/S0140-6736(17)31363-6.
59. Wahl, D.; Solon-Biet, S.M.; Cogger, V.C.; Fontana, L.; Simpson, S.J.; Le Couteur, D.G.; Ribeiro, R.V. Aging, lifestyle and dementia. *Neurobiology of Disease* **2019**, *130*, 104481, doi:10.1016/j.nbd.2019.104481.
60. Su, M.; Naderi, K.; Samson, N.; Youssef, I.; Fülöp, L.; Bozso, Z.; Laroche, S.; Delatour, B.; Davis, S. Mechanisms Associated with Type 2 Diabetes as a Risk Factor for Alzheimer-Related Pathology. *Mol Neurobiol* **2019**, *56*, 5815–5834, doi:10.1007/s12035-019-1475-8.
61. Tuligenga, R.H.; Dugravot, A.; Tabák, A.G.; Elbaz, A.; Brunner, E.J.; Kivimäki, M.; Singh-Manoux, A. Midlife type 2 diabetes and poor glycaemic control as risk factors for cognitive decline in early old age: a post-hoc analysis of the Whitehall II cohort study. *The Lancet Diabetes & Endocrinology* **2014**, *2*, 228–235, doi:10.1016/S2213-8587(13)70192-X
62. Yang, H.; Hong, W.; Chen, L.; Tao, Y.; Peng, Z.; Zhou, H. Analysis of risk factors for depression in Alzheimer's disease patients. *International Journal of Neuroscience* **2020**, 1–6, doi:10.1080/00207454.2020.1730369.

63. Ancelin, M.-L.; Ripoche, E.; Dupuy, A.-M.; Barberger-Gateau, P.; Auriacombe, S.; Rouaud, O.; Berr, C.; Carrière, I.; Ritchie, K. Sex Differences in the Associations Between Lipid Levels and Incident Dementia. *JAD* **2013**, *34*, 519–528, doi:10.3233/JAD-121228.
64. Reed, B.; Villeneuve, S.; Mack, W.; DeCarli, C.; Chui, H.C.; Jagust, W. Associations Between Serum Cholesterol Levels and Cerebral Amyloidosis. *JAMA Neurol* **2014**, *71*, 195, doi:10.1001/jamaneurol.2013.5390.
65. Kinno, R.; Mori, Y.; Kubota, S.; Nomoto, S.; Futamura, A.; Shiromaru, A.; Kuroda, T.; Yano, S.; Ishigaki, S.; Murakami, H.; et al. High serum high-density lipoprotein-cholesterol is associated with memory function and gyrification of insular and frontal opercular cortex in an elderly memory-clinic population. *NeuroImage: Clinical* **2019**, *22*, 101746, doi:10.1016/j.nicl.2019.101746.
66. Ward. Low HDL cholesterol is associated with lower gray matter volume in cognitively healthy adults. *Fronti.Ag.Neurosci.* **2010**, doi:10.3389/fnagi.2010.00029.
67. Raber, J.; Huang, Y.; Ashford, J.W. ApoE genotype accounts for the vast majority of AD risk and AD pathology. *Neurobiology of Aging* **2004**, *25*, 641–650, doi:10.1016/j.neurobiolaging.2003.12.023.
68. Sáiz-Vazquez, O.; Puente-Martínez, A.; Ubillos-Landa, S.; Pacheco-Bonrostro, J.; Santabárbara, J. Cholesterol and Alzheimer's Disease Risk: A Meta-Meta-Analysis. *Brain Sciences* **2020**, *10*, 386, doi:10.3390/brainsci10060386.
69. Petek, B.; Villa-Lopez, M.; Loera-Valencia, R.; Gerenu, G.; Winblad, B.; Kramberger, M.G.; Ismail, M.-A.-M.; Eriksdotter, M.; Garcia-Ptacek, S. Connecting the brain cholesterol and renin-angiotensin systems: potential role of statins and RAS-modifying medications in dementia. *J Intern Med* **2018**, *284*, 620–642, doi:10.1111/joim.12838.

70. Armitage, J.; Baigent, C.; Barnes, E.; Betteridge, D.J.; Blackwell, L.; Blazing, M.; Bowman, L.; Braunwald, E.; Byington, R.; Cannon, C.; et al. Efficacy and safety of statin therapy in older people: a meta-analysis of individual participant data from 28 randomised controlled trials. *The Lancet* **2019**, *393*, 407–415, doi:10.1016/S0140-6736(18)31942-1.
71. Bagheri, H.; Ghasemi, F.; Barreto, G.E.; Sathyapalan, T.; Jamialahmadi, T.; Sahebkar, A. The effects of statins on microglial cells to protect against neurodegenerative disorders: A mechanistic review. *BioFactors* **2020**, *46*, 309–325, doi:10.1002/biof.1597.
72. Geifman, N.; Brinton, R.D.; Kennedy, R.E.; Schneider, L.S.; Butte, A.J. Evidence for benefit of statins to modify cognitive decline and risk in Alzheimer's disease. *Alz Res Therapy* **2017**, *9*, 10, doi:10.1186/s13195-017-0237-y.
73. Huang, C.-N.; Li, H.-H.; Lin, C.-L. Neuroprotective effects of statins against amyloid β -induced neurotoxicity. *Neural Regen Res* **2018**, *13*, 198, doi:10.4103/1673-5374.226379.
74. Chu, C.-S.; Tseng, P.-T.; Stubbs, B.; Chen, T.-Y.; Tang, C.-H.; Li, D.-J.; Yang, W.-C.; Chen, Y.-W.; Wu, C.-K.; Veronese, N.; 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, doi:10.1038/s41598-018-24248-8.
75. Sahebzamani, FM. Examination of the FDA Warning for Statins and Cognitive Dysfunction. *J Pharmacovigil* **2014**, *02*, doi:10.4172/2329-6887.1000141.
76. Crum, J.; Wilson, J.; Sabbagh, M. Does taking statins affect the pathological burden in autopsy-confirmed Alzheimer's dementia? *Alz Res Therapy* **2018**, *10*, 104, doi:10.1186/s13195-018-0430-7.
77. Schultz, B.G.; Patten, D.K.; Berlau, D.J. The role of statins in both cognitive impairment and protection against dementia: a tale of two mechanisms. *Transl Neurodegener* **2018**, *7*, 5, doi:10.1186/s40035-018-0110-3.

78. Zissimopoulos, J.M.; Barthold, D.; Brinton, R.D.; Joyce, G. Sex and Race Differences in the Association Between Statin Use and the Incidence of Alzheimer Disease. *JAMA Neurol* **2017**, *74*, 225, doi:10.1001/jamaneurol.2016.3783.

VIII. Conclusiones

Los resultados del estudio de la adaptación y validación indican que la versión española de la escala PAINAD es un instrumento válido y fiable, con adecuadas propiedades psicométricas, para evaluar el dolor en personas mayores con demencia avanzada e incapacidad de comunicación.

En este sentido, la escala PAINAD validada a español presenta una excelente validez de contenido y una adecuada validez de constructo. A su vez, este instrumento ha demostrado disponer de una elevada fiabilidad con una excelente consistencia interna tanto en el test como en el retest, una moderada estabilidad temporal y una excelente fiabilidad intraobservador.

Por otro lo anterior y por su fácil cumplimentación -aunque es necesario que el profesional que la utilice disponga de la formación pertinente sobre su uso-, la escala PAINAD se postula como una herramienta prometedora para valorar el dolor en pacientes con demencia avanzada.

La correlación de la escala PAINAD con la determinación de sIgA y sTNF-RII confirma su potencial como biomarcadores del dolor en saliva. Si bien, sTNF-RII es el biomarcador que mejor predice el dolor en personas con demencia avanzada e incapacidad de comunicación. En este marco, la determinación en saliva de estos dos biomarcadores del dolor representa una estrategia prometedora, transferible al contexto clínico por ser segura, reproducible, mínimamente invasiva y relativamente sencilla para evaluar el dolor en pacientes con demencia avanzada.

De igual forma, la correlación entre la escala PAINAD y los biomarcadores salivales del dolor sIgA y sTNF-RII refuerza la utilidad de esta herramienta

observacional y, además, propone a la determinación de los citados biomarcadores como método complementario para efectuar una adecuada evaluación del dolor en aquellos pacientes con demencia que carecen de la capacidad de completar auto-reportes verbales.

Por otro lado, a través de las características clínicas de los pacientes con demencia avanzada, se ha ratificado la coexistencia de esta patología neurodegenerativa y otras entidades clínicas, particularmente de índole crónico, existiendo, al menos en ciertas ocasiones, una clara relación causal entre estas. Concretamente, la depresión debe ser considerada un factor de riesgo para el desarrollo de demencia, especialmente de EA. De la misma manera, contar con el diagnóstico clínico de diabetes mellitus tipo 2 aumenta la probabilidad de tener demencia. Así mismo, el abordaje farmacológico de la dislipidemia puede minimizar este riesgo.

De igual forma, atendiendo a las características sociodemográficas recogidas de los sujetos de estudio, la edad se confirma como un factor no modificable decisivo para el desarrollo de demencia.

VIII. Conclusions

The results of the adaptation and validation study indicate that the Spanish version of the PAINAD scale is a valid and reliable instrument, with adequate psychometric properties, to assess pain in elderly people with advanced dementia and communication disability.

In this sense, the PAINAD scale validated in Spanish has excellent content validity and adequate construct validity. In turn, this instrument has shown high reliability with excellent internal consistency in both the test and retest, moderate temporal stability and excellent intraobserver reliability.

For all the reasons stated above, and because it is easy to complete -although it is necessary that the professional who uses it has the corresponding training on its use-, the PAINAD scale is postulated as a promising tool for assessing pain in patients with advanced dementia.

The correlation of the PAINAD scale with the determination of sIgA and sTNF-RII confirms their potential as biomarkers of pain in saliva. However, sTNF-RII is the biomarker that better predicts pain in people with advanced dementia and inability to communicate. In this context, the determination of these two pain biomarkers in saliva represents a promising strategy, transferable to the clinical setting because it is safe, reproducible, minimally invasive and relatively simple to assess pain in patients with advanced dementia.

Similarly, the correlation between the PAINAD scale and salivary pain biomarkers sIgA and sTNF-RII reinforces the usefulness of this observational tool and also proposes the determination of these biomarkers as a complementary

Conclusions

method to make an adequate assessment of pain in patients with dementia who lack the ability to complete verbal self-reports.

On the other hand, through the clinical characteristics of patients with advanced dementia, the coexistence of this neurodegenerative pathology and other clinical entities, particularly of a chronic nature, has been ratified, existing, at least in certain occasions, a clear causal relationship between them. Specifically, depression should be considered a risk factor for the development of dementia, especially AD. Similarly, having a clinical diagnosis of type 2 diabetes mellitus increases the likelihood of having dementia. Likewise, the pharmacological approach to dyslipidemia can minimize this risk.

Furthermore, based on the sociodemographic characteristics collected from the study subjects, age is confirmed as a decisive non-modifiable factor for the development of dementia.

Publicaciones

A continuación, se presentan, atendiendo a la respuesta de los objetivos de la presente tesis doctoral, los artículos científicos que han sido publicados o aceptados:

- Cantón-Habas V, Carrera-González M del P, Moreno-Casbas MT, Rich-Ruiz, M. Spanish adaptation and validation of the Pain Assessment scale in Advanced Dementia (PAINAD) in patients with dementia and impaired verbal communication: cross-sectional study. *BMJ Open*. Aceptado, en vías de publicación.

Indicio de calidad: [Factor de impacto (JCR 2019): **2,496**] [Medicine, General and Internal] [Rank: **52/165**] [Cuartil **Q2**]

- Cantón-Habas V, Carrera-González M del P, Moreno-Casbas MT, Quesada-Gómez JM, Rich-Ruiz, M. Correlation between biomarkers of pain in saliva and PAINAD scale in elderly people with cognitive impairment and inability to communicate: descriptive study protocol. *BMJ Open* 2019;**9**:e032927. doi:10.1136/bmjopen-2019-032927

Indicio de calidad: [Factor de impacto (JCR 2019): **2,496**] [Medicine, General and Internal] [Rank: **52/165**] [Cuartil **Q2**]

- Cantón-Habas V, Rich-Ruiz M, Moreno-Casbas MT, Ramírez-Expósito MJ, Martínez-Martos JM, Carrera-González MDP. Correlation between Biomarkers of Pain in Saliva and PAINAD Scale in Elderly People with Cognitive Impairment and Inability to Communicate. *JCM* 2021;**10**:1424. doi:10.3390/jcm10071424

Indicio de calidad: [Factor de impacto (JCR 2019): **3,303**] [Medicine, General and Internal] [Rank: **36/165**] [Cuartil **Q1**]

- Cantón-Habas V, Rich-Ruiz M, Romero-Saldaña M, Carrera-González MDP. Depression as a Risk Factor for Dementia and Alzheimer's Disease. *Biomedicines* 2020;8:457. doi:10.3390/biomedicines8110457
Indicio de calidad: [Factor de impacto (JCR 2019): 4,717] [Medicine, Research and Experimental] [Rank: 30/139] [Cuartil Q1]

Financiación

Financiación concedida, a fecha de 22 de diciembre del 2017, a través de la convocatoria autonómica de la Consejería de Salud de la Junta de Andalucía del citado año para la financiación de la Investigación, Desarrollo e Innovación (I+D+i) Biomédica y en Ciencias de la Salud en Andalucía.

Congresos y Jornadas

Comunicaciones orales y pósters

A continuación, se presentan, en orden cronológico, las comunicaciones orales y póster derivados de esta Tesis doctoral:

- Comunicación oral denominada “El glaucoma como posible marcador temprano de demencia” en el *6th Congress on Nursing Research of Ibero-american and Portuguese speaking countries*, que se celebra los días 8 y 9 de junio de 2021.
- Comunicación póster denominada “Abordaje del dolor en pacientes con demencia avanzada: diferencias en función de su estado de deterioro global” en el XXVII Congreso Nacional de la SEEGG, celebrado del 26 al 29 de abril de 2021.
- Comunicación oral denominada “Comorbilidades en personas mayores con y sin demencia” en el XXIV Encuentro Virtual Internacional de Investigación en Cuidados, celebrado del 9 a 13 de noviembre de 2020.
- Comunicación póster denominada “*Are there differences in the consumption of analgesics in the elderly population with and without cognitive impairment?*” en la *15th Internacional Conference on Alzheimer’s and Parkinson’s Diseases*, celebrada de 1 al 5 de abril de 2020.
- Comunicación póster denominada “*Presence of comorbidities in people with advanced dementia: a descriptive study*” en el 11th IMIBIC Young Investigators Meeting, celebrado los días 29 y 30 de octubre de 2020.
- Comunicación póster denominada “*Pain in patients with dementia. Biomarkers*” en la *14th Internacional Conference on Alzheimer’s and Parkinson’s Diseases*, celebrada del 26 al 31 de marzo de 2019.

- Comunicación póster denominada “Abordaje del dolor mediante tratamiento farmacológico en adultos mayores sin deterioro cognitivo frente a mayores con deterioro cognitivo avanzado” en el VIII Congreso Científico de Investigadores en Formación de la Universidad de Córdoba, celebrado los días 18 y 19 de febrero de 2020.
- Comunicación póster denominada “*Measuring pain in cognitively impaired people: systematic review*” en el 10th IMIBIC Young Investigators Meeting, celebrado los días 16 y 17 de mayo de 2019.
- Comunicación póster denominada “*Pain assessment instrument in people with cognitive impairment: systematic review*” en la 28th Alzheimer Europe conference: “*Making dementia a European priority*”, celebrada del 29 al 31 de octubre de 2018.

Anexos

1. Hoja de información al participante

PROYECTO DE INVESTIGACIÓN: *“ADAPTACIÓN Y VALIDACIÓN DE LA VERSIÓN ESPAÑOLA DE LA PAIN ASSESSMENT IN ADVANCED DEMENTIA SCALE (PAINAD) Y DETERMINACION DE BIOMARCADORES DEL DOLOR EN SALIVA EN PERSONAS MAYORES CON DETERIORO COGNITIVO CON INCAPACIDAD DE COMUNICACIÓN”*

Actualmente, el dolor es un problema no-resuelto en personas mayores, especialmente en aquellos con deterioro cognitivo. Existe un método, la escala “Pain Assessment in Advanced Dementia Scale (PAINAD) que permite la evaluación del dolor en personas con deterioro cognitivo grave; sin embargo, hasta la fecha, la validación del cuestionario al español ha sido abordada de forma insuficiente.

El presente estudio pretende evaluar la validez y fiabilidad de la versión española de la PAINAD y determinar biomarcadores del dolor en saliva, complementando la información aportada por la escala PAINAD.

Se plantea realizar un estudio observacional, de corte transversal, con 130 personas con deterioro cognitivo grave e incapacidad para la comunicación verbal. La validación lingüística será realizada con la técnica de traducción y retro-traducción. Para la validez de contenido se calculará el Índice de validez de contenido (ICV); y para estudiar la validez de constructo se analizará su relación con la capacidad para las AVD, consumo de analgésicos y horas de

sueño. Para comprobar la consistencia interna se utilizará el coeficiente alfa de Cronbach. Para correlacionar los valores obtenidos en la PAINAD con la determinación de biomarcadores del dolor, se calcularán los coeficientes de correlación.

Se le invita a participar en dicho estudio. Su participación en el mismo es *voluntaria*. No está obligado/a a tomar parte en él, y puede abandonarlo en cualquier momento sin necesidad de dar ninguna explicación. No sufrirá ninguna penalización ni perderá ninguno de los beneficios a los que tiene derecho si no participa en el estudio o si decide retirarse. El investigador también podrá poner fin a su participación en el estudio sin su consentimiento, si considera que es lo mejor para usted, o si decide que el estudio debe finalizar por cualquier motivo.

Una vez que usted dé voluntariamente su consentimiento entrará a formar parte del presente estudio.

Beneficios esperables

En resumen, el dolor es un problema no-resuelto en personas mayores, especialmente en aquellos con deterioro cognitivo que pueden no ser capaces de verbalizar su dolor. Su solución pasa por disponer de herramientas de valoración válidas y fiables. Pero, además, es necesario que estas herramientas sean útiles para todos aquellos implicados en el proceso de cuidado (profesionales sanitarios, cuidadores y pacientes) y en la toma de decisiones (legisladores, gestores, etc.). La PAINAD es, sin duda, una buena opción para ello.

Consideramos que el proyecto reúne las siguientes características:

- Interesante y trascendente para profesionales, gestores de la salud, comunidad científica y sociedad en general, pues se trata de un

problema de gran magnitud que, además, se prevé incrementar en próximas décadas.

- Pertinente: pues la pregunta de investigación no ha sido contestada de forma o con metodología adecuada. Los propios autores de la única validación en español (García-Soler et al, 2014) reconocen limitaciones, tales como el tamaño, el género o la procedencia de la muestra.
- Novedoso: de forma que aportará a los profesionales del ámbito hispanoparlante un nuevo instrumento, fiable y válido, para la valoración del dolor en pacientes con demencia avanzada; y
- Realizable, pues los objetivos de la investigación y la pregunta que los ha generado pueden ser contestados con el desarrollo de un plan de trabajo real, si analizamos los costes en tiempo, recursos humanos y materiales, las posibles limitaciones y problemas que pudieran surgir en el desarrollo del plan, y el tipo de profesionales que han de intervenir (valorando las posibilidades reales de su participación).

La determinación de biomarcadores del dolor en saliva puede, además, suponer una herramienta prometedora, ya que es un método no invasivo, fácil y económico, que aporta y complementa la información obtenida mediante la escala PAINAD. En este sentido, se requerirá a los sujetos participantes una muestra de saliva para la determinación de dichos biomarcadores.

Autorización para acceder a su historial clínico y confidencialidad de los datos

Mediante la firma de este consentimiento usted autoriza a los profesionales del estudio al acceso a su historial clínico. Dichos profesionales serán investigadores, médicos y enfermeros de Atención Primaria y de la Universidad de Córdoba.

Todo el personal relacionado con el presente estudio está obligado a proteger la confidencialidad de sus datos según la Ley Orgánica de Protección de Datos de Carácter Personal (15/1999 de 13 de diciembre). La información recogida sobre usted se mantendrá por y bajo la supervisión del IP durante el tiempo que sea necesario. Todos sus datos se identificarán mediante un código y no aparecerán su nombre y datos personales en ninguno de los documentos relacionados con el estudio. En los resultados del estudio y en las publicaciones derivadas del mismo, no aparecerán nunca sus datos personales.

Retirada del estudio

Usted puede salir del estudio en cuanto lo considere oportuno, sin ofrecer explicaciones y sin que esto suponga una merma en sus cuidados médicos futuros.

Contacto en caso de duda

Si tiene alguna duda acerca de sus derechos como sujeto participante en un proyecto de investigación, o sobre cualquier aspecto relacionado con este estudio, puede ponerse en contacto con el Dra. M^a Pilar Carrera González (pcarrea@uco.es) y Prof. Vanesa Cantón Habas (n92cahav@uco.es)

2. Consentimiento informado

PROYECTO DE INVESTIGACION: *“ADAPTACIÓN Y VALIDACIÓN DE LA VERSIÓN ESPAÑOLA DE LA PAIN ASSESSMENT IN ADVANCED DEMENTIA SCALE (PAINAD) Y DETERMINACION DE BIOMARCADORES DEL DOLOR EN SALIVA EN PERSONAS MAYORES CON DETERIORO COGNITIVO CON INCAPACIDAD DE COMUNICACIÓN”*

Yo, _____ (nombre y apellidos)
en calidad de _____ (relación con el participante)
de _____ (nombre del
participante) He leído la hoja de información que se me ha entregado.

He podido hacer preguntas sobre el estudio.

He recibido respuestas satisfactorias a mis
preguntas. He recibido suficiente información
sobre el estudio

He hablado con _____ (nombre
investigador).

Comprendo que la participación es voluntaria.

Comprendo que puede retirarse del estudio:

- Cuando quiera
- Sin tener que dar explicaciones
- Sin que ello repercuta en sus cuidados médicos

En mi presencia se ha dado a _____
_____ (nombre del participante) toda la información
pertinente adaptada a su nivel de entendimiento y está de
acuerdo en participar.

Y presto mi conformidad con que _____ (nombre
del participante) participe en este estudio.

Fecha: ____/____/____

Firma del representante: _____

Fecha: ____/____/____

Firma del investigador: _____

3. Dictamen del comité de ética



Servicio Andaluz de Salud
CONSEJERÍA DE SALUD

Hospital Universitario Reina Sofía

Gregorio Jurado Cáliz, Secretario del Comité de Ética de la Investigación de Córdoba, comité constituido a tenor de lo establecido en el Decreto 439/2010, de 14 de diciembre, por el que se regulan los órganos de ética asistencial y de la investigación biomédica de Andalucía (BOJA núm. 251 de 27 de diciembre) del que es Presidenta Inmaculada Concepción Herrera Arroyo

CERTIFICA

Que en la reunión del Comité de Ética de Investigación de Córdoba celebrada el día 28 de noviembre de 2017 (Acta nº 271, ref. 3672), se ha estudiado y evaluado el Proyecto de Investigación, titulado: "ADAPTACIÓN Y VALIDACIÓN DE LA VERSIÓN ESPAÑOLA DE LA PAIN ASSESSMENT IN ADVANCED DEMENTIA SCALE (PAINAD) Y DETERMINACION DE BIOMARCADORES DEL DOLOR EN SALIVA EN PERSONAS MAYORES CON DETERIORO COGNITIVO CON INCAPACIDAD DE COMUNICACIÓN", Cód. Protocolo PI-0357-2017, Protocolo v Hoja de Información al Paciente y Consentimiento Informado versión 1.0 de 22/06/2017, en el que figura como investigadora principal M^a Del Pilar Carrera González, adscrita a la Universidad de Córdoba, habiendo considerado los integrantes de dicho Comité que el citado proyecto respeta los principios fundamentales establecidos en la Declaración de Helsinki de 1964, de la Asociación Médica Mundial, y enmiendas posteriores, y en el Convenio del Consejo de Europa de 1996, relativo a los Derechos Humanos y a la Biomedicina, demostrando sus autores conocer suficientemente los antecedentes y el estado actual del tema que proponen investigar, estando bien definidos sus objetivos y siendo adecuada su metodología, por lo que hacen constar la viabilidad en todos sus términos del proyecto de investigación, estimando que los resultados pueden ser de gran interés.

Se hace constar, de acuerdo con el artículo 18 de la Ley 40/2015, de 1 de octubre, de Régimen Jurídico del Sector Público, que la presente certificación se emite con anterioridad a la aprobación del acta correspondiente.

En Córdoba, a 5 de diciembre de 2017

EL SECRETARIO



Fdo.: Gregorio Jurado Cáliz

Fdo.: Inmaculada Concepción Herrera Arroyo



Servicio Andaluz de Salud
CONSEJERÍA DE SALUD

Hospital Universitario Reina Sofía

Gregorio Jurado Cáliz, Secretario del Comité de Ética de la Investigación de Córdoba, comité constituido a tenor de lo establecido en el Decreto 439/2010, de 14 de diciembre, por el que se regulan los órganos de ética asistencial y de la investigación biomédica de Andalucía (BOJA núm. 251 de 27 de diciembre) del que es Presidenta Inmaculada Concepción Herrera Arroyo

CERTIFICA

Que en la reunión del Comité de Ética de Investigación de Córdoba celebrada el día 28 de noviembre de 2017 (Acta nº 271, ref. 3672), se ha estudiado y evaluado el Proyecto de Investigación, titulado: "ADAPTACIÓN Y VALIDACIÓN DE LA VERSIÓN ESPAÑOLA DE LA PAIN ASSESSMENT IN ADVANCED DEMENTIA SCALE (PAINAD) Y DETERMINACION DE BIOMARCADORES DEL DOLOR EN SALIVA EN PERSONAS MAYORES CON DETERIORO COGNITIVO CON INCAPACIDAD DE COMUNICACIÓN", Cód. Protocolo PI-0357-2017, Protocolo v Hoja de Información al Paciente y Consentimiento Informado versión 1.0 de 22/06/2017, en el que figura como investigadora principal M^a Del Pilar Carrera González, adscrita a la Universidad de Córdoba.

El Comité de Ética de la Investigación de Córdoba está constituido por los siguientes vocales:

PRESIDENTA

Dña. Inmaculada Concepción Herrera Arroyo. Jefe de Servicio Hematología del HURS

VICEPRESIDENTE

D. José Luis Barranco Quintana. FEA Medicina Preventiva del HURS

SECRETARIO

D. Gregorio Jurado Cáliz. Técnico de Función Administrativa. Licenciado en Derecho del HURS

VOCALES

D. Juan Manuel Parras Rejano. Médico de Familia EBAP, Área Sanitaria Norte de Córdoba

D. Eduardo Morán Fernández. FEA Medicina Intensiva H Infanta Margarita de Cabra

D. Javier Caballero Villaraso, FEA Bioquímica Clínica del HURS

Dña. María Mercedes Gil Campos. FEA Pediatría del HURS

Dña. Beatriz García Robredo. Farmacéutica de Atención Primaria del Área Sanitaria Norte

D. Rafael Segura Saint-Gerons. Odontólogo C.S. La Carlota. Distrito Sanitario Guadalquivir

D. Carlos José Párrula de Torres. Enfermero de Familia de Atención Primaria. Distrito Sanitario Córdoba

Dña. Esther Pacheco Rodríguez. FEA Farmacología HURS

D. Pedro José Rodríguez Fernández. FEA Traumatología de la Agencia Pública Empresarial Sanitaria Alto Guadalquivir.

Hospital de Montilla.

Dña. Inés Carmen Rodríguez García. Enfermera del HURS

Dña. Sonia García Cabezas. FEA Oncología Radioterápica del HURS

D. Antonio Díaz Valenzuela. Enfermero de la Agencia Pública Empresarial Sanitaria Hospital Alto Guadalquivir. CHARE Puente Genil.

Dña. Eva M^a Rojas Calvo. Auxiliar Administrativo HURS. Licenciada en Derecho

D. Miguel Ángel Romero Moreno. FEA Cardiología del HURS

D. Manuel Jesús Cárdenas Aranzana. Farmacéutico Hospitalario del HURS

D. Félix Igea Anisqueta. Médico de Familia Área Sanitaria Norte de Córdoba

Dña. María Pleguezuelo Navarro. FEA Digestivo del HURS

Que dicho Comité está constituido y actúa de acuerdo con la normativa vigente y las directrices de la Conferencia Internacional de Buena Práctica Clínica.

En Córdoba, a 5 de diciembre de 2017

EL SECRETARIO

Fdo. Gregorio Jurado Cáliz



LA PRESIDENTA

Fdo. Inmaculada Concepción Herrera Arroyo

