

TRABAJO FIN DE MÁSTER

Título:

“EFECTOS DE LA CITICOLINA EN PACIENTES DIAGNOSTICADOS DE DEMENCIA”

Alumno: Balsalobre Matencio, Amanda

Tutor : Cebrián Cuenca, Ana M^ª

Master Universitario de Investigación en Atención Primaria

Curso: 2017-2018

ÍNDICE

- Resumen..... Página 1
- Palabras clave..... Página 1
- Introducción y antecedentes..... Páginas 1-8
- Justificación..... Página 8
- Hipótesis..... Página 8
- Objetivo general y objetivos específicos..... Páginas 8-9
- Aplicabilidad y utilidad práctica..... Página 9
- Metodología:
 - Población de estudio..... Páginas 9-10
 - Criterios de inclusión y exclusión..... Páginas 10-11
 - Diseño..... Página 11
 - Variables..... Páginas 11-13
 - Recogida de datos..... Páginas 13-14
 - Análisis de datos..... Páginas 14-15
 - Estrategia y descripción de la búsqueda bibliográfica..... Páginas 15-16
- Calendario previsto para el estudio..... Página 16
- Limitaciones y posibles sesgos del estudio..... Páginas 16-17
- Problemas éticos..... Página 17
- Cronograma y plan de trabajo..... Páginas 17-18
- Medios disponibles para la realización del proyecto..... Páginas 18-19
- Bibliografía..... Páginas 19-20
- Anexos..... Páginas 21-31

PROTOCOLO DE INVESTIGACION.

Investigador principal: Amanda Balsalobre Matencio

Lugar de trabajo: Hospital Universitario Los Arcos del Mar Menor

Localidad: Murcia

Código Postal:30007

Tfnos. Movil: 686699531

Email: amanda.bm@hotmail.es

Título del Trabajo de Investigación

Efectos de la citicolina en pacientes diagnosticados de demencia

Pregunta en formato PICO

¿Es útil el uso de citicolina en pacientes diagnosticados de demencia?

Pacientes: Pacientes diagnosticados de demencia en los meses de Enero-Marzo 2019.

Intervención: Aplicar test para evaluar el estado cognitivo-funcional

Comparación:

-Mejoría de las funciones cognitivo-funcionales, en pacientes diagnosticados de demencia que usan citicolina.

Resultados a obtener: Cambios en el estado cognitivo, cambios en el estado funcional, cambios en el estado anímico, alteración del comportamiento, progresión de enfermedad.

Descriptor: demencia, citicolina, deterioro cognitivo.



Fdo. Amanda Balsalobre Matencio

Resumen

La demencia es un síndrome caracterizado por el deterioro de la función cognitiva mas allá de lo que podría considerarse una consecuencia normal del envejecimiento. Dado el progresivo envejecimiento de la población, la demencia se ha convertido en un importante problema de salud, afectando actualmente a 50 millones de personas en todo el mundo. La demencia es una de las principales causas de discapacidad y dependencia entre las personas mayores, por lo que se considera de interés poder hacer un uso adecuado de los fármacos disponibles que mejoran o enlentecen la progresión de la enfermedad. La citicolina es un fármaco utilizado con frecuencia en los pacientes diagnosticados de demencia, por lo que será objeto de estudio en este proyecto. El objetivo de este proyecto será evaluar los efectos de la citicolina durante un periodo de tres meses en pacientes diagnosticados de demencia. Para ello se llevará a cabo un estudio observacional, descriptivo, transversal, en el que se aplicarán una serie de cuestionarios que nos permitirán analizar los cambios en el estado cognitivo-funcional de los pacientes estudiados durante este periodo.

Palabras Clave

Demencia. Citicolina. Deterioro cognitivo.

Introducción y antecedentes

La demencia es un síndrome clínico que se caracteriza por el deterioro persistente de las funciones mentales superiores como la memoria, el intelecto y el comportamiento, que provoca una alteración de la capacidad del individuo para llevar a cabo las actividades de la vida diaria. Representa un declinar de la función cognitiva respecto a un nivel previo, que es lo bastante grave para afectar al funcionamiento personal y social de las personas que la padecen. La demencia afecta principalmente a la memoria, el pensamiento, la orientación, la comprensión, el cálculo, la capacidad de aprendizaje, el lenguaje y el juicio. Por el contrario la conciencia de las personas no se ve afectada. Este deterioro de la función cognitiva, puede ir acompañado, y en ocasiones precedido, de alteraciones del comportamiento social, deterioro del control emocional y alteraciones de la motivación. Aunque la demencia afecta principalmente a las

personas mayores, no se considera una consecuencia normal del envejecimiento¹. Diversos estudios epidemiológicos han confirmado que la edad es el principal factor de riesgo para desarrollar demencia, por lo que tanto la prevalencia como la incidencia se duplican cada 5 años a partir de los 65 años de edad, presentando un predominio del sexo femenino. Dado el progresivo envejecimiento de la población y el incremento de la esperanza de vida, la demencia se ha convertido en un importante problema de salud para la sociedad². Según los datos ofrecidos por la OMS, la demencia afecta actualmente a 50 millones de personas, en el mundo, de las cuales, cerca del 60% viven en países con ingresos bajos y medios. Además, cada año se registran 10 millones de casos nuevos de personas afectadas por la demencia. Se calcula que entre un 5% y un 8% de las mayores de 60 años, sufrirán demencia en un determinado momento de la vida. En el año 2030 se prevé que el número total de personas con demencia alcance los 82 millones, y en el año 2050 la cifra sea de 152 millones de personas afectadas por la demencia. Una parte de este incremento podría relacionarse con el hecho de que en los países con ingresos bajos y medios el número de personas con demencia crecerá cada vez más¹. La distribución por regiones de los casos nuevos de demencia, ofrecidos por el Informe Mundial sobre el Alzheimer 2015, indican 4.9 millones en Asia (49% del total), 2.5 millones en Europa (25%), 1.7 millones en América (18%), y 0.8 millones (8%) en África. Al comparar esta distribución con los datos ofrecidos en el año 2012, observamos que las cifras actuales representan un incremento de la proporción de casos nuevos en las regiones de Asia, América y África³.

La demencia es una de las principales causas de discapacidad y dependencia entre las personas mayores en todo el mundo. Tiene importantes repercusiones sociales y económicas. Respecto a los costes económicos, según los datos ofrecidos por la estimación de Alzheimer's Disease International, en 2010 el coste global de la enfermedad ascendía a 604.000 millones de dólares e todo el mundo. En 2015, el costo social total de la demencia a nivel mundial se estimó en 818 000 millones de dólares, lo que representa un incremento en cinco años del 35%⁴. Esta cuantía equivale al 1,1% del producto interior bruto (PIB) mundial. El costo total expresado como

proporción del PIB varía entre el 0.2% correspondiente a los países de ingresos bajos y medianos, y el 1.4% correspondiente a los países de ingresos altos.

La demencia tiene un gran impacto físico, psicológico, social y económico no solo en las personas que la padecen sino también en sus cuidadores, sus familias y la sociedad en general. Existe una falta de concienciación y comprensión de la demencia, lo que puede suponer un obstáculo para realizar un correcto diagnóstico y prestar una adecuada atención¹.

La atención a las personas con demencia y a sus familiares exige un abordaje multidisciplinar, con una participación activa de todos los profesionales implicados en su tratamiento, debe ser integrada y garantizar una asistencia continuada, de forma que la participación de cada profesional y sus recursos, se adapten a las necesidades cambiantes de los pacientes y sus cuidadores en cada fase de la enfermedad.

La demencia es un síndrome que puede ser causado por múltiples etiologías, en ocasiones pueden interrelacionarse. El diagnóstico y la clasificación de la demencia puede abordarse desde diferentes puntos de vista. Según la definición establecida la decima edición de la CIE (CIE-10), la demencia es un síndrome, debido a una enfermedad cerebral, de naturaleza crónica o progresiva, con déficits de múltiples funciones superiores (memoria, pensamiento, orientación, comprensión, cálculo, capacidad de aprendizaje, lenguaje y juicio, entre otras) y conciencia normal. En esta clasificación, el déficit se acompaña de deterioro del control emocional, del comportamiento social o de la motivación, produciendo un deterioro intelectual apreciable que repercute en las actividades cotidianas (asearse, vestirse, comer o funciones excretoras), con una duración del cuadro no inferior a seis meses. Estos criterios se basan en el deterioro de la memoria y el pensamiento suficiente para interferir en la vida cotidiana como requisito primordial para el diagnóstico⁵.

El Manual diagnóstico y estadístico de las enfermedades mentales (DSM) de la Asociación Americana de Psiquiatría en la cuarta edición revisada (DSMIVTR), establece una definición de la demencia similar a la definida por la CIE-10. Los criterios de demencia, definidos en la misma, implican el desarrollo de déficit cognoscitivos múltiples, que se manifiestan primordialmente por alteraciones de la memoria, que deben acompañarse de alteraciones afásicas, apráxicas,

agnósicas y/o alteración de las funciones ejecutivas, y provocar un deterioro en el funcionamiento habitual para considerarse como demencia^{6,7}.

Existen diversos enfoques en la clasificación de las demencias, si hacemos referencia a la clasificación etiológica, las demencias se pueden dividir en tres grandes categorías: demencias degenerativas primarias, demencias vasculares y demencias secundarias.

Las demencias degenerativas primarias están causadas por un trastorno que afecta de forma primaria al sistema nervioso central. Las enfermedades degenerativas cerebrales son la causa más frecuente de demencia, donde hay que destacar la Enfermedad de Alzheimer, que supone entre el 60 y el 70% de todas las demencias^{1,8}.

Las demencias vasculares constituyen el segundo grupo etiológico más frecuente después de las demencias degenerativas primarias. Se define como toda demencia secundaria a la muerte neuronal derivada de procesos isquémicos o hemorrágicos. La presentación clínica variará en función de la localización y magnitud de la lesión. Las claves para diferenciar la demencia vascular de una demencia degenerativa pueden incluir, el inicio brusco, la evolución fluctuante, deterioro más escalonado, síntomas neurológicos focales y la presencia de factores de riesgo vascular, siendo el más importante la presencia de hipertensión, seguido de la diabetes mellitus, el tabaquismo, el consumo de tóxicos y la obesidad⁹.

Las demencias secundarias se pueden producir por un gran número de procesos patológicos intra o extracerebrales, de etiología conocida y diversa, tratables, y frecuentemente reversibles si se realiza un diagnóstico e identificación precoz. Podemos diferenciar un gran número de diferentes causas de demencias secundarias, entre las que encontramos, metabólicas, carenciales, endocrinas, infecciosas, farmacológicas, tóxicas, psiquiátricas, tumorales... Su frecuencia, en relación con los dos grandes grupos expuestos anteriormente, es muy reducida.

Existe otra forma de demencia, conocida como demencia mixta, que presenta un componente degenerativo asociado a un componente de afectación cerebrovascular, que con frecuencia está presente en una gran parte de la población anciana¹⁰.

La detección del deterioro cognitivo de los pacientes, debe ser un hecho cotidiano en el día a día de la práctica médica. En la actualidad, no existen evidencias que justifiquen un cribado sistemático de deterioro cognitivo en la población general, pero dada la creciente importancia socio-sanitaria de la demencia, los expertos consideran razonable recomendar la aplicación de escalas y tests de cribado a los ancianos mayores de 75 años, los mayores de 65 años institucionalizados, y aquellos pacientes que independientemente de la edad, presenten limitaciones en las actividades instrumentales de la vida diaria. La simple sospecha de la enfermedad obliga a la puesta en marcha de un abordaje diagnóstico completo¹¹. El diagnóstico de la demencia es fundamentalmente clínico, basado en la historia clínica, la exploración física y la evaluación neuropsicológica y funcional. Esta valoración puede realizarse de forma estructurada y estandarizada haciendo uso de cuestionarios o tests, que evalúen los déficits neuropsicológicos que presentan los pacientes. En los pacientes con deterioro cognitivo, existen dificultades para obtener información fidedigna, por lo que resulta de gran importancia obtenerla a través de un familiar o cuidador.

En la atención del paciente con demencia es importante el tratamiento farmacológico de los síntomas cognitivos y conductuales, la educación y el soporte de los cuidados, así como el tratamiento de las complicaciones.

Las demencias secundarias pueden ser corregidas en algunos casos si se aplica a tiempo el tratamiento específico de la misma. Los inhibidores de la acetilcolinesterasa son un grupo de fármacos importantes en el tratamiento de las demencias degenerativas al mejorar el defecto colinérgico, responsable del deterioro mental, que aparece en estos pacientes¹². Los trastornos conductuales son frecuentes en estos pacientes, dada la larga evolución de la enfermedad, por lo que es frecuente el uso de diversos fármacos antipsicóticos para el control y tratamiento de los síntomas conductuales. Los ansiolíticos y antidepressivos, también son fármacos que se utilizan en pacientes con demencia, dado que con frecuencia asocian síntomas de ansiedad, insomnio, inquietud y depresión. En el tratamiento de la demencia podemos encontrar otro tipo de fármacos, cuyo objetivo es mejorar la memoria o retrasar el deterioro cognitivo, entre los que se encuentran: los nootropos (piracetam), antioxidantes (selegilina, vitamina E, extracto de *Ginkgo biloba*, estrógenos),

antiinflamatorios no esteroideos inhibidores selectivos de la COX-2, y protectores de la membrana neuronal y precursores colinérgicos, como la citicolina.

Existen instrumentos de intervención no farmacológica que deben ser utilizados de forma conjunta con los diversos fármacos para mejorar la situación de los pacientes que padecen demencia, sus cuidadores y familias.

Aunque no existe ningún tratamiento que pueda curar la demencia o revertir su evolución progresiva, existen numerosos tratamientos nuevos que se están investigando y se encuentran en diversas etapas de los ensayos clínicos¹³⁻¹⁵.

La citidina-5'-difosfocolina (CDP-colina) es un compuesto endógeno producido por el cuerpo, que en forma farmacéutica se conoce como citicolina. La citicolina pertenece al grupo farmacoterapéutico de psicoestimulantes, nootrópicos y neuroprotectores. Dentro de sus propiedades farmacológicas hay que destacar que es un intermediario en la vía principal de la transformación de la colina en fosfatidilcolina, un fosfolípido esencial en la membrana neuronal, estimulando así, la biosíntesis de fosfolípidos a nivel de la membrana neuronal¹⁶. La citicolina atraviesa la barrera hematoencefálica llegando al cerebro, donde aumenta rápidamente la producción de acetilcolina y la neurotransmisión colinérgica, aumentando también el metabolismo cerebral y los niveles de dopamina y noradrenalina. De forma más crónica, la citidina y la colina actúan sinérgicamente para estimular la síntesis de fosfatidilcolina y se incorpora a los fosfolípidos de la membrana celular y de la fracción microsomal. Otro de los efectos que produce la citicolina es que puede atenuar la progresión del daño isquémico celular suprimiendo la liberación de ácidos grasos libres y radicales libres, que son altamente citotóxicos.

Por otra parte, la citicolina puede mostrar efectos neuroprotectores en situaciones de hipoxia e isquemia al restaura la actividad de la ATPasa mitocondrial y de la ATPasa dependiente de sodio y potasio de la membrana, y a su vez, inhibe la actividad de la fosfolipasa A2, acelerando así, la reabsorción del edema cerebral. La CDP-colina es un compuesto soluble en agua, con un 90% de biodisponibilidad. Los estudios farmacocinéticos han establecido que la citicolina se absorbe de forma prácticamente completa y es biodisponible después de la administración oral, siendo así su biodisponibilidad oral igual a la

intravenosa. Desde el punto de vista de su seguridad, la citicolina es un fármaco que presenta escasos efectos adversos en los pacientes, por lo que es considerado un fármaco seguro^{15,17}.

Las indicaciones terapéuticas de la citicolina según su ficha técnica son: tratamiento de los trastornos neurológicos y cognitivos asociados a los accidentes cerebrovasculares en fase aguda y subaguda, y tratamiento de los trastornos neurológicos y cognitivos asociados a traumatismos craneales. No tiene indicación aprobada para su uso en el manejo de los trastornos cognitivos asociados a la demencia, por con frecuencia observamos que su uso es muy frecuente en los pacientes que presenta deterioro cognitivo¹⁸.

La eficacia de la citicolina ha sido estudiada en diversos ensayos clínicos en pacientes que presentaban diversas alteraciones neurológicas.

En el año 2012 se publicó el estudio ICTUS (International Citicoline Trial on Acute Stroke), que trató de evaluar la eficacia de la citicolina en los pacientes que presentaban ictus isquémico. Se incluyeron 2228 pacientes con accidente cerebrovascular isquémico agudo moderado-grave. El objetivo principal del estudio fue evaluar el efecto de la citicolina frente al placebo en la recuperación de estos pacientes a los 3 meses de recibir tratamiento. Los resultados no mostraron diferencias frente al placebo en la recuperación de los pacientes, y tampoco se obtuvieron diferencias en cuanto a mortalidad y efectos adversos. Por ello, la citicolina se consideró segura, pero no eficaz en el tratamiento del ictus isquémico¹⁹.

Otro estudio de interés publicado en el 2012 fue el estudio COBRIT (Citicoline Brain Injury Treatment Trial), cuyo objetivo era determinar el beneficio de la citicolina en los trastornos cognitivos y funcionales asociados a traumatismos craneoencefálicos leves, moderados o graves complicados. En este ensayo la citicolina no fue superior al placebo en la mejora del estado funcional o cognitivo de los pacientes, poniendo en cuestión el uso de la citicolina en pacientes con traumatismo craneoencefálico²⁰.

El estudio IDEALE, publicado en el 2013, fue un estudio italiano, cuyo objetivo fue evaluar la efectividad y la seguridad de la citicolina oral en personas de edad avanzada con deterioro cognitivo vascular leve. El estudio se realizó en 349 pacientes durante un periodo superior a 6 meses. En este estudio se observó, que los pacientes tratados con citicolina mostraban una mejoría en las

puntuaciones de los estudios realizados. De esta forma muestra que la citicolina es efectiva y segura en el deterioro cognitivo vascular leve, aunque se necesitan más estudio para confirmar estos resultados²¹.

Dado el uso extenso de la citicolina en pacientes con demencia, es útil determinar un uso adecuado de la misma por los profesionales sanitarios, para mejorar la situación clínica y la calidad de vida de los pacientes.

Justificación

Al realizar una revisión sobre el tema tratado, se objetiva que no existen estudios previos recientes que analicen y evalúen el uso de la citicolina en pacientes que presentan demencia, con independencia de su clasificación etiológica y estadio, en los pacientes de nuestro entorno, y los efectos que ejerce en ellos. Debido al aumento en la esperanza de vida, y la longevidad de los pacientes de nuestra población, se ha observado un gran número de pacientes que presentan demencia, y con ello, un gran número de pacientes que son tratados con citicolina, desconociendo cuales son los efectos que produce en ellos y los beneficios obtenidos. Con este proyecto se aportará nueva información sobre los efectos que produce la citicolina, para poder así conocer su beneficio y las indicaciones adecuadas.

Hipótesis

Los pacientes diagnosticados de demencia, que están siendo tratados con citicolina, presentan una mejoría o retraso en la progresión de su déficit cognitivo y su estado funcional, en comparación con aquellos pacientes diagnosticados de demencia, que no están siendo tratados con citicolina.

Objetivo general y objetivos específicos

El objetivo general de este proyecto será evaluar los efectos de la citicolina en pacientes que ya están tomando citicolina durante un periodo de tres meses previos al estudio, en pacientes diagnosticados de demencia.

Se desarrollarán una serie de objetivos específicos para analizar y determinar de forma detallada los efectos producidos por la citicolina en la población estudio. Los objetivos específicos a estudiar serán los siguientes:

- Analizar los cambios producidos en el estado cognitivo de los pacientes tratados con citicolina y los pacientes no tratados con citicolina.
- Analizar los cambios producidos en la dependencia funcional de los pacientes tratados con citicolina y los pacientes no tratados con citicolina.
- Evaluar los cambios producidos en el estado de ánimo de los pacientes tratados con citicolina y los pacientes no tratados con citicolina.
- Analizar las consultas o ingresos por empeoramiento o descompensación de su situación basal durante el estudio.
- Comparar los efectos de la citicolina en pacientes diagnosticados de demencia según su etiología.
- Comparar los efectos de la citicolina en pacientes diagnosticados de demencia según su estadio.
- Comparar los efectos de la citicolina en pacientes tratados únicamente con citicolina, y los pacientes que asocian un tratamiento específico para la demencia.
- Evaluar la adherencia al tratamiento durante el estudio en los pacientes tratados con citicolina.

Aplicabilidad y utilidad práctica

Dado el elevado número de paciente de edad avanzada que atendemos en las consultas de atención primaria, el alto porcentaje de pacientes que presentan demencia en nuestra población, y la gran proporción de pacientes que son tratados con citicolina en nuestro medio, se considera de interés realizar un estudio donde podamos observar cuales son los efectos producidos en los pacientes. De esta forma observaremos si el uso de citicolina produce una mejora en el estado cognitivo y funcional de los pacientes, determinando así, los beneficios que los pacientes pueden obtener de su uso. Se podrá informar a los profesionales sanitarios de los beneficios que presenta la citicolina, fuera de las indicaciones mencionadas en ficha técnica, para que obtengan la capacidad de prescribirla con mayor conocimiento y seguridad. Una vez obtenidos los resultados del estudio es previsible que puedan ser publicados.

Metodología

- Población de estudio.

La población total de estudio considerada para este proyecto, serán todas las personas con edad igual o superior a 60 años que hayan sido diagnosticadas de demencia durante los meses de Enero, Febrero y Marzo de 2019 en el área de Salud de Torre Pacheco (Murcia). Se realizará a aquellos pacientes que sean seguidos y atendidos en los Centros de Salud públicos de Torre Pacheco. Según los datos obtenidos en el Padrón Municipal de Habitantes, la población total de Torre Pacheco a fecha del 02/02/2018 es de 35198 habitantes, siendo 18381 hombres, y 16817 mujeres. El número de habitantes con edad igual o superior a 60 años es de 5147 habitantes, formada por 2457 hombres y 2690 mujeres. Teniendo en cuenta que la prevalencia de la demencia en la Región de Murcia en personas mayores de 60 años es del 5.5%, el tamaño de la muestra, calculado con un nivel de confianza del 95% y un margen de error del 5%, es de 164 pacientes.

Formarán parte del estudio aquellos pacientes diagnosticados de demencia que cumplan los criterios de inclusión, tengan capacidad para comprender la envergadura del estudio, y deseen participar en él.

- Criterios de inclusión y exclusión.

Formarán parte del estudio los pacientes que hayan sido diagnosticados de demencia durante los meses de Enero, Febrero y Marzo de 2019. Serán incluidos aquellos pacientes a los que se les haya prescrito citicolina, y los pacientes a los que no se les haya prescrito citicolina. Se incluirán hombres y mujeres, con edad igual o superior a 60 años, que estén siendo seguidos en los Centros de Salud públicos de Torre Pacheco. Se incluirán pacientes diagnosticados de demencia degenerativa primaria, demencia vascular, demencia secundaria, demencia mixta, o solo de demencia. Serán incluidos pacientes diagnosticados de demencia que estén siguiendo un tratamiento específico para la demencia, entre los que se incluirán: Inhibidores de la acetilcolinesterasa, antipsicóticos, antidepresivos y ansiolíticos, o la combinación de ellos; y pacientes que no estén siguiendo ningún tratamiento específico para la demencia. Formarán parte del estudio los pacientes que hayan sido diagnosticados de demencia por el neurólogo, o los médicos de familia de los centros de Atención Primaria. Los participantes deberán hablar y comprender el castellano.

Serán excluidos del estudio aquellos pacientes diagnosticados de demencia que cumplan los criterios anteriormente expuestos, pero que estén incapacitados legalmente. También serán excluidos los pacientes que presenten un estadio muy avanzado de la enfermedad, que les impida la correcta realización de los cuestionarios que se llevan a cabo en el estudio. Se excluirán todos aquellos pacientes que no tengan un correcto contacto con los Centros de Salud y no se les pueda realizar el seguimiento.

- Diseño.

El diseño planteado para este estudio será observacional, descriptivo, transversal, para evaluar los efectos de la citicolina en pacientes diagnosticados de demencia que estén siendo tratados con citicolina durante un periodo de tres meses previos al estudio.

- Variables.

Se valorarán diversas variables, por un lado diferenciaremos una serie de variables sociodemográficas:

-Edad: Diferenciaremos cuatro grupos con diferentes rangos de edad donde serán incluidos todos los pacientes. El primer grupo incluirá pacientes entre 60 y 69 años, ambos inclusive; el segundo grupo incluirá pacientes entre 70 y 79 años, ambos inclusive; el tercer grupo incluirá pacientes entre 80 y 89 años, ambos inclusive; y finalmente, un cuarto grupo que incluirá pacientes de 90 años o más.

-Sexo: Hombres y mujeres

-Nivel de estudios: Diferenciaremos cinco grupos; sin estudios, primaria, secundaria, bachillerato o equivalentes, estudios universitarios o superiores.

-Tabaco: Fumadores y no fumadores

-Alcohol: Consumo de alcohol y no consumo de alcohol

Diferenciaremos también las variables del estudio:

-Tratamiento con citicolina: Diferenciaremos cuatro grupos; un grupo de pacientes diagnosticados de demencia que no son tratados con citicolina, un segundo grupo de pacientes tratados con dosis de citicolina inferior a 500mg/día, un tercer grupo tratados con dosis de citicolina entre 500mg y 1000mg al día, y un cuarto grupo que estén siendo tratados con dosis de citicolina superiores a 1000mg/día.

-Estado cognitivo: Se realizará una evaluación del estado cognitivo de los pacientes mediante la realización de dos cuestionarios. En primer lugar se realizará el Cuestionario de Pfeiffer (Anexo 1), donde cada paciente obtendrá una puntuación. En segundo lugar se realizará el cuestionario Mini Mental State Examination (MMSE) (Anexo 2), obteniendo diversas puntuaciones. Estos cuestionarios se realizarán a todos los pacientes al inicio del estudio y a los tres meses de la anterior evaluación.

-Dependencia funcional: Calcularemos el grado de dependencia mediante el Índice de Barthel (Anexo 3). Se diferenciará a los pacientes en 5 grupos: dependencia total, dependencia grave, dependencia moderada, dependencia leve, e independientes. Esta evaluación se realizará al inicio del estudio y a los tres meses.

-Estado de ánimo: Se evaluará el estado de ánimo de los pacientes mediante la Escala de Depresión y Ansiedad de Goldeberg (EADAC) (Anexo 4). Se determinará si los pacientes presenta o no ansiedad y/o depresión según la puntuación obtenida. Se realizará la evaluación al inicio del estudio, y a los tres meses de la primera evaluación.

-Consultas o Ingresos: Determinar si durante el estudio los pacientes han realizado alguna consulta o ingreso, en los centros de Atención Primaria o en el hospital, por empeoramiento, alteración del comportamiento o descompensación de su situación cognitivo-funcional basal.

-Etiología de la demencia: Se diferenciara a los pacientes en cinco grupos, según el diagnóstico establecido: demencia degenerativa primaria, demencia vascular, demencia secundaria, demencia mixta y un quinto grupo que solo hayan sido diagnosticados de demencia (Tabla 1). Para evaluar los efectos de la citicolina según la etiología de la demencia, se analizarán los parámetros anteriormente expuestos y se observará su variación o frecuencia en los diferentes grupos de pacientes.

-Estadio de la demencia: Se clasificará a los pacientes en 5 grupos, según el estadio de demencia que presenten tras la evaluación de la misma con la Escala de Demencia Clínica (CDR) de Huges, en versión española (Anexo 5). En ella se evalúa el área de la memoria, la orientación, juicio y resolución de problemas, vida social, hogar y aficiones, y el cuidado personal. De esta forma clasificaremos a los pacientes en: Sanos, demencia cuestionable, demencia

leve, demencia moderada, y demencia grave. Esta escala se medirá al inicio del estudio a todos los pacientes que participen en él. Para evaluar los efectos de la citicolina en los distintos grupos de pacientes, se analizarán los parámetros anteriormente expuestos y se observará su variación o frecuencia.

-Tratamiento específico de la demencia: Se clasificará a los pacientes según el tratamiento específico de la demencia que estén tomando en: tratamiento con inhibidores de la acetilcolinesterasa, con antipsicóticos, con antidepresivos y/o ansiolíticos, la combinación de varios de ellos, o sin tratamiento específico. Para evaluar los efectos de la citicolina en los diferentes grupos de pacientes según el tratamiento específico que reciben, se analizarán los parámetros anteriormente expuestos y se observará su variación o frecuencia en los diferentes grupos de pacientes.

-Adherencia al tratamiento: Se evaluará si han tomado de forma correcta el tratamiento con citicolina durante el estudio mediante la realización del Test de Morisky-Green, que consta de 4 preguntas de contraste con respuesta dicotómica sí/no, y la evaluación de autorregistros (Anexo 6).

- Recogida de datos.

La recogida de datos se realizará por el personal sanitario que participe en el proyecto, en los Centros de Salud de Torre Pacheco. Los datos sociodemográficos de los pacientes, el tipo de demencia que padecen según su etiología, si están en tratamiento o no con citicolina, y el tratamiento específico para la demencia que toman; se obtendrá mediante los datos aportados en la historia clínica de los pacientes a través del programa de atención primaria OMI-AP y el programa SELENE de atención hospitalaria.

Los datos sobre el estadio de la demencia que presentan los pacientes, necesario para el estudio, se determinarán mediante la evaluación con la Escala de Demencia Clínica (CDR) de Huges, en versión española (Anexo 5), que se realizará por los Médicos de Familia y residentes de Medicina Familiar y Comunitaria que participen en el proyecto, a todos los pacientes al inicio del estudio. Los datos para evaluar el estado cognitivo de los pacientes se obtendrá de la puntuación que presenten los pacientes en el Cuestionario de Pfeiffer (Anexo 1), y en el Mini Mental State Examination (MMSE) (Anexo 2); los datos sobre la dependencia funcional se obtendrá de la puntuación que presenten en el Índice de Barthel (Anexo 3); y los datos necesarios para

evaluar el estado de ánimo será la puntuación obtenida por los pacientes en la Escala de Depresión y Ansiedad de Goldeberg (EADAC) (Anexo 4). Se evaluará a todos los pacientes con estos cuestionarios al inicio del estudio y a los tres meses de la primera evaluación. La recogida de estos datos será realizada por los Médicos de Familia y residentes de Medicina Familiar y Comunitaria que participen en el proyecto. Los ingresos o consultas realizadas en los centros de atención primaria o de urgencias por empeoramiento, alteración del comportamiento o descompensación de su situación cognitivo-funcional basal, serán registradas mediante los informes aportados por los pacientes, y los informes registrados en los programas informáticos OMI-AP en atención primaria, y SELENE en atención hospitalaria. Para obtener datos sobre la adherencia al tratamiento, se facilitará a los pacientes autorregistros sobre la toma de medicación, que cumplimentarán durante la realización del estudio (Anexo 6). Se explicará y facilitará a los pacientes y sus familiares o cuidadores, tanto autorregistros y consultas médicas como precisen. Todos los datos obtenidos serán registrados en una base de datos de Microsoft Excel por los Médicos de Familia y Residentes de Medicina Familiar y Comunitaria, que participen en el desarrollo del proyecto de investigación. Antes de realizar la inclusión de los pacientes en el estudio y la recogida de datos, se facilitará a cada paciente un documento informativo (Anexo 7), para que conozcan en que va a consistir el estudio, además de la información verbal aportada por su Médico de Familia, y finalmente, se solicitará la firma del consentimiento informado para poder formar parte del estudio (Anexo 8).

- Análisis de datos.

El análisis estadístico de los datos se realizará por los médicos y residentes que desarrollen el estudio. Los datos obtenidos se introducirán en una base de datos elaborada con el programa Microsoft Excel para este proyecto, con las garantías de seguridad que garanticen el cumplimiento de las leyes de protección de datos vigentes. El análisis estadístico de los datos se realizará mediante el programa SPSS para Windows.

Se llevará a cabo un análisis descriptivo de los resultados, en el que las variables cualitativas serán expresadas como porcentajes y frecuencias. Con respecto a las variables cuantitativas, se calculará la media y desviación estándar, así como los valores máximos y mínimos. El análisis de los datos se

realizará diferenciando los distintos grupos del estudio (edad, sexo, nivel de estudios, tabaco, alcohol, toma de citicolina, etiología de la demencia, estadio de la demencia, y tratamiento específico de la demencia), así como a la muestra total, empleando un intervalo de confianza del 95% siempre que sea necesario. Para comparar los parámetros obtenidos, se llevará a cabo un análisis multivariante de regresión, para analizar simultáneamente los datos obtenidos y ver el efecto de cada variable, puesto que hay varias variables medidas para cada individuo. El análisis estadístico aplicado para las variables con una distribución normal serán, el test de correlación de Pearson o regresión lineal para dos variables cuantitativas, test de t de Student para comparar una variable cuantitativa y una variable cualitativa de dos niveles, y el test de ANOVA para el análisis de una variable cuantitativa y una variable cualitativa de tres o más niveles. En el caso de que las variables no sigan una distribución normal, se empleará el test de correlación de Spearman para dos variables cuantitativas, el test de la U de Mann-Whitney para comparar una variable cuantitativa y una variable cualitativa de dos niveles, y el test de Kruskal-Wallis para comparar una variable cuantitativa y una variable cualitativa de tres o más niveles. Para realizar el análisis de dos variables cualitativas se utilizará el test de χ^2 , con independencia de presentar una distribución normal o no. El nivel de significación utilizado en el análisis de los datos será $p < 0,05$.

- Estrategia y descripción de la búsqueda bibliográfica

La búsqueda bibliográfica se ha realizado en diversas bases de datos y portales como, PubMed, Embase, La biblioteca Cochrane plus, Medline, UpToDate, Biblioteca virtual de Murcia Salud. Se han utilizado diversos MeSH, así como palabras clave en inglés y español: “citicoline” [MeSH] AND “dementia” [MeSH]; “cognitive impairment” [MeSH] AND “cytidine diphosphate choline” [MeSH] AND “dementia” [MeSH]; “elderly” [MeSH] AND “cognitive dysfunction” [MeSH] AND “choline cdp” [MeSH]; “cognitive impairment” [MeSH] AND “cytidine 5 diphosphocholine” [MeSH].

Tras la obtención de los resultados, se ha realizado una revisión de los resúmenes de todos los artículos y se han seleccionado aquellos más concordantes con nuestro estudio. Tras una lectura más profunda, se trabajó con los artículos que resultaron más significativos.

El artículo más significativo para este trabajo ha sido: "Effectiveness and safety of citicoline in mild vascular cognitive impairment: the IDEALE study".

Calendario previsto para el estudio

El estudio se iniciará el mes de Abril del año 2019 con la recogida de datos, y finalizará en Septiembre del año 2019 con la emisión de los resultados obtenidos.

Limitaciones y posibles sesgos del estudio

Podemos encontrar una serie de dificultades que nos compliquen la correcta realización del proyecto, para evitarlo, se tomarán una serie de medidas preventivas.

El principal sesgo que podemos encontrar en este estudio es el sesgo de información. Al trabajar con pacientes que presentan demencia, podemos encontrar la posibilidad del falseado de los datos aportados por los pacientes, así como errores en la cumplimentación de los autorregistros, ya que nuestros pacientes pueden presentar problemas de memoria con facilidad. Facilitaremos información por parte de los profesionales sanitarios, sobre la correcta cumplimentación de los mismos y concertaremos tantas citas con precisen. Para una correcta participación de los pacientes se realizará una reunión previa al desarrollo del estudio para explicar los objetivos del estudio y cuales son las etapas a seguir. Serán invitados a esta reunión todos los participantes y sus familiares, así como cuidadores habituales, para contar con su colaboración, aportando información en las visitas organizadas a los profesionales sanitarios, prestando ayuda a los pacientes y aportando información fiable al personal sanitario en la realización de los diversos cuestionarios, la supervisión del adecuado cumplimiento terapéutico y la correcta realización de autorregistros. De esta forma se pretende obtener la información que más se ajuste a la realidad de la situación de cada paciente.

También podemos encontrar sesgo de confusión, debido a la influencia de otra variable, como es el tratamiento específico para la demencia que pueden tomar algunos pacientes. Para ello se valorará en la fase diseño la restricción de estos pacientes.

Otros sesgo importante que podemos encontrar es el tiempo necesario de estudio, ya que la duración del estudio puede que sea inadecuada, no alcanzando resultados significativos en 3 meses. Para ello, se evaluará en la fase de diseño, la modificación de la duración del mismo.

Podemos observar ciertas limitaciones a la hora de evaluar los cambios de puntuación en los tests, puesto que estos resultados pueden estar influenciados por otras causas difíciles de determinar, como el uso de otros fármacos o diversos factores.

Con las medidas preventivas llevadas a cabo, se intentará evitar y paliar los posibles sesgos del proyecto.

Problemas éticos

A los pacientes que deseen participar en el estudio se les facilitará el “Documento de Información al Paciente” (Anexo7). Los pacientes que finalmente participen en el estudio otorgarán su consentimiento mediante la firma del “Consentimiento Informado” (Anexo 8), en el que constará la información necesaria de acuerdo con la Ley 41/2002, de 14 de noviembre, básica reguladora de la autonomía del paciente y de derechos y obligaciones en materia de información y documentación clínica. El proyecto debe ser aprobado por el Comité de Ética e Investigación Clínica del Servicio Murciano de Salud. Los datos obtenidos serán protegidos de acuerdo con las normas contenidas en la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, de Protección de datos de Carácter Personal. Los participantes del estudio no obtendrán ningún beneficio, dado que solo se realizará una descripción de las variables evaluadas.

Cronograma y plan de trabajo

El proyecto se iniciará el mes de Abril de 2019. La primera etapa ocupará un mes, donde los Médicos de Familia y Residentes informarán a los pacientes de sus cupos, que cumplan los criterios de inclusión establecidos en el proyecto, de la posibilidad de participar en el estudio. Durante este mes, todos los médicos de atención primaria de los Centros de Salud públicos de Torre Pacheco informarán a los pacientes candidatos del estudio y les facilitarán el “Documento de Información al Paciente” (Anexo 7). Aquellos pacientes que

deseen participar serán dirigidos a los médicos y residentes investigadores del proyecto, en el caso de no ser el propio médico del paciente colaborador del proyecto. Se les facilitará el “Consentimiento Informado” (Anexo 8), que deberán firmar y entregar a los médicos o residentes colaboradores. La última semana se realizará una reunión informativa sobre el proyecto, dirigida a todos los pacientes y familiares o cuidadores habituales.

La segunda etapa se iniciará el mes de Mayo de 2019 y tendrá una duración de 3 meses. Durante la primera semana se citará a todos los pacientes a la consulta de los médicos colaboradores, donde se realizarán los diversos cuestionarios estudiados en el proyecto y se les hará entrega de los autorregistros. Durante estos tres meses, los médicos y residentes citarán un mínimo de tres veces a los pacientes (1 cita al mes). En estas citas se registrarán en el programa OMI-AP, los problemas y complicaciones que presenten los pacientes, y se les aclararán dudas.

La tercera etapa se iniciará el mes de Agosto de 2019. Esta etapa durará una semana, en ella los médicos y residentes citarán a todos los pacientes y volverá a realizar los cuestionarios estudiados en el proyecto, obteniendo nuevos datos. También realizarán la recogida de todos los autorregistros de los pacientes, e informatizarán en OMI-AP alguna complicación no registrada previamente.

Una vez finalizada esta semana, comienza la cuarta y última etapa, que consiste en la recogida de datos y digitalización de los mismos en el programa Microsoft Excel, para posteriormente realizar un análisis estadístico y emitir un informe con los datos y resultados obtenidos. En esta etapa participarán todos los profesionales sanitarios que formen parte del equipo investigador, y tendrá una duración de dos meses, finalizando el estudio a finales de Septiembre de 2019.

Todo esto queda reflejado en el cronograma de trabajo (Anexo 9).

Medios disponibles para la realización del proyecto

El estudio se realizará con la colaboración de los profesionales Sanitarios de los Centros de Salud públicos de Torre Pacheco que deseen participar y formar parte del equipo investigador. Se llevará a cabo en sus propios Centros de

Salud, y posteriormente, se realizará el análisis de los datos en el centro de referencia de la población, Centro de Salud de Torre Pacheco Este.

Para la obtención de los datos se dispondrá de diversos cuestionarios, y autorregistros elaborados por los propios investigadores. Los datos necesarios se obtendrán por la información facilitada por los pacientes y sus familiares o cuidadores en la consulta, los resultados de las pruebas realizadas, y los episodios o informes digitalizados en los sistemas informáticos OMI-AP y SELENE, a través de los ordenadores de los Centros de Salud. El análisis de los datos registrados se realizará con los recursos informáticos disponibles en el Centro de Salud, entre los que destaca el programa informático Microsoft Excel y el programa estadístico SPSS para Windows.

Todas las tareas serán divididas y repartidas entre los investigadores que formen parte del proyecto.

Para que este proyecto pueda llevarse a cabo, se estima un presupuesto y unos recursos económicos de 719.8 Euros (Anexo 10).

BIBLIOGRAFÍA:

1. Organización Mundial de la Salud. Demencia. Diciembre 2017. WHO Media Centre 2018.
2. Organización Mundial de la Salud. Informe mundial sobre el envejecimiento y la salud (2015). WHO Media Centre
3. Informe Mundial sobre el Alzheimer 2015. El impacto Global de la Demencia. Alzheimers's Disease International. The global voice on dementia. 2015
4. Wimo A, Guerchet M, Ali GC, Wu YT, Prina AM, Winblad B, et al. The worldwide costs of dementia 2015 and comparisons with 2010. *Alzheimer's Dement* 2017; 13: 1-7.
5. Organización Mundial de la Salud. Clasificación Internacional de Enfermedades, décima edición (CIE10). Geneva: WHO; 1992.
6. Asociación Americana de Psiquiatría. Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales, cuarta edición (DSMIV). Madrid: Masson; 1995.
7. López J, Agüera L. Nuevos criterios diagnósticos de la demencia y la enfermedad de Alzheimer: una visión desde la psicogeriatría. *Psicogeriatría* 2015; 5 (1): 3-14
8. Manubens JM, Lacruz F. Etiología de las demencias. T. Demencias. Conceptos actuales. Díaz de Santos. Madrid, 1993.

9. Whitehouse PJ, Lerner A, Hereda P. Dementia. In: Heilman, KM., Valenstein, E. Clinical Neuropsychology. Oxford University Press. Nueva York, 1993.
10. Garre J. Epidemiología de la enfermedad de Alzheimer y otras demencias. REV NEUROL 2018;66:377-386
11. Thomas E, Nadal MJ. Abordaje diagnóstico y terapéutico de la demencia en atención primaria. Vol. 27. Num 11. Diciembre 2001. SEMERGEN 2001; 27: 575-586.
12. Schneider LS. Treatment of Alzheimer's disease with cholinesterase inhibitors. Clin Geriatr Med 2001; 17: 337-58
13. Dubovsky SL, Buzan R. Psychopharmacology. En: Coffey CE, Cummings JL, editores. Textbook of Geriatric Neuropsychiatry. Washington: American Psychiatric Press; 2000. p. 779-829.
14. Cohen-Manfield J. Nonpharmacological interventions for inappropriate behaviors in dementia: a review, summary and critique. Am J Geriatr Psychiatry 2001; 9: 361-81.
15. Abad F, Novalbos J, Gallego S, Garcia A. Tratamiento del deterioro cognitivo leve: utilidad de la citicolina. Rev. Neurología 2002;35(7):675-682.
16. Adibhatla RM, Hatcher JF. Citicolina mechanisms and clinical efficacy in cerebral ischemia. J Neurosci Res. 2002;70:133-139
17. Gareti P, Castagna A, Cotroneo AM, Putignano S, De Sarro G, Bruni AC. The role of citicolina in cognitive impairment: pharmacological characteristics, possible advantages, and doubts for an old drug with new perspectives. Clinical Interventions in Aging 2015;10 1421-1429
18. Ficha técnica de Citicolina. Agencia española de medicamentos y productos sanitarios. Disponible en: https://www.aemps.gob.es/cima/pdfs/es/ft/77702/77702_ft.pdf
19. Dávalos A, Alvarez-Sabín J, Castillo J, et al; International Citicolina Trial on acute Ischemic Stroke (ICTUS) trial investigators. Citicolina in the treatment of acute ischaemic stroke: an international, randomised, multicentre, placebo-controlled study (ICTUS trial). *Lancet*. 2012; 380(9839):349-357.
20. Zafonte RD, Bagiella E, Ansel BM, Novack TA, Friedewald WT, Hesdorffer DC, Timmons SD. Effect of citicolina on functional and cognitive status among patients with traumatic brain injury. Citicolina Brain Injury Treatment Trial (COBRIT). JAMA. 2012;308(19):1993-2000.
21. Cotroneo AM, Castagna A, Putignano S, Lacava R, Fanto F, Monteleone F et al. Effectiveness and safety of citicolina in mild vascular cognitive impairment: the IDEALE study. Clinical Interventions in Aging 2013;8:131-7

Anexos:

Tabla 1.

Clasificación de las demencias según su etiología	
Demencias degenerativas primarias	<p>Predominio cortical:</p> <ul style="list-style-type: none">-Enfermedad de Alzheimer-Demencia frontotemporal-Degeneraciones focales <p>Predominio subcortical:</p> <ul style="list-style-type: none">-Degeneración corticobasal-Demencias por cuerpos difusos de Lewy-Parálisis supranuclear progresiva-Enfermedad de Parkinson-Demencia-Enfermedad de Huntington-Heredoataxias progresivas
Demencias vasculares	<ul style="list-style-type: none">-Demencia mutliinfarto-Demencia por infarto único en área estratégica-Enfermedad de pequeños vasos-Demencia por hipoperfusión (isquemia-hipoxia)-Demencia hemorrágica-Otros mecanismos vasculares
Demencias secundarias	<p>Metabólica, carencial, endocrino, infecciosa, mecanismo expansivo cerebral, fármacos, tóxicos, postraumática, psiquiátricas, enfermedades del colágeno, enfermedades por deposito</p>
Demencias mixtas	<p>Degenerativo-vasculares</p>

Tabal1. Clasificación de las demencias según su etiología.

Anexo 1.

CUESTIONARIO DE PFEIFFER

Realice las preguntas 1 a 11 de la siguiente lista y señale con una X las respuestas incorrectas.

¿Que día es hoy? (Mes, día, año)	
¿Qué día de la semana es hoy?	
¿Cómo se llama este sitio?	
¿En qué mes estamos?	
¿Cual es su número de teléfono o dirección?	
¿Cuántos años tiene usted?	
¿Cuándo nació usted?	
¿Quién es el actual presidente del País?	
¿Quién fue el presidente antes que él?	
Dígame el primer apellido de su madre	
Empezando en 20 vaya restando de 3 en 3 sucesivamente	
TOTAL DE ERRORES	

Puntúan los errores, 1 punto por error. Una puntuación igual o superior a 3 indica deterioro cognitivo. En ese caso deben valorarse criterios de demencia.

- Puntuación máxima : 8 errores
- 0-2 errores: normal
- 3-4 errores: leve deterioro cognitivo
- 5-7 errores: moderado deterioro cognitivo, patológico
- 8-10 errores: importante deterioro cognitivo

Si en nivel educativo es bajo (estudios elementales) se admite un error más para cada categoría. Si el nivel educativo es alto (universitario), se admite un nivel menos.

Anexo 2.

MINI MENTAL STATE EXAMINATION (MMSE)

Basado en *Folstein et al. (1975), Lobo et al. (1979)*

<p>¿En qué año estamos? 0-1 ¿En qué estación? 0-1 ¿En qué día (fecha)? 0-1 ¿En qué mes? 0-1 ¿En qué día de la semana? 0-1</p>	<p>ORIENTACIÓN TEMPORAL (máx. 5)</p>	
<p>¿En qué hospital o lugar estamos? 0-1 ¿En qué piso (o planta, sala, servicio)? 0-1 ¿En qué pueblo (ciudad)? 0-1 ¿En qué provincia estamos? 0-1 ¿En qué país (o nación o autonomía)? 0-1</p>	<p>ORIENTACIÓN ESPACIAL (máx. 5)</p>	
<p>Nombre tres palabras peseta-caballo-manzana (o balón-bandera-árbol) a razón de 1 por segundo. Luego se pide al paciente que las repita. Esta primera repetición otorga la puntuación. Otorgue 1 punto por cada palabra correcta, pero continúe diciéndolas hasta que el sujeto repita las 3, hasta un máximo de 6 veces. Peseta 0-1 Caballo 0-1 Manzana 0-1 (Balón 0-1 Bandera 0-1 Árbol 0-1)</p>	<p>Núm. De repeticiones necesarias FIJACIÓN RECUERDO inmediato (máx.3)</p>	
<p>Si tiene 30 euros y me va dando de tres en tres, ¿cuántos le van quedando? Detenga la prueba tras 5 sustracciones. Si el sujeto no puede realizar esta prueba, pídale que deletree la palabra MUNDO al revés. 300-1 27 0-1 24 0-1 21 0-1 18 0-1 O 0-1 D 0-1 N 0-1 U 0-1 M 0-1</p>	<p>ATENCIÓN CÁLCULO (máx. 5)</p>	
<p>Preguntar por las tres palabras mencionadas anteriormente. Peseta 0-1 Caballo 0-1 Manzana 0-1 (Balón 0-1 Bandera 0-1 Árbol 0-1)</p>	<p>RECUERDO DIFERIDO (máx. 3)</p>	
<p>DENOMINACIÓN: Mostrarle un lápiz o un bolígrafo y preguntar ¿qué es esto?. Hacer lo mismo con un reloj de pulsera. Lápiz 0-1, Reloj 0-1 REPETICIÓN: Pedirle que repita la frase: “ni si, ni no, ni pero” (o “en un trigal había 5 perros”) 0-1 ÓRDENES: Pedirle que siga la orden: “coja un papel con la mano derecha, dóblelo por la mitad, y póngalo en el suelo”. Coge con la mano derecha 0-1, dobla por la mitad 0-1, pone en suelo 0-1 LECTURA: Escriba legiblemente en un papel “cierre los ojos”. Pídale que lo lea y haga lo que dice la frase 0-1 ESCRITURA: Que escriba una frase (con sujeto y predicado) 0-1 COPIA: Dibuje 2 pentágonos intersectados y pida al sujeto que los copie tal cual. Para otorgar un punto deben estar presentes los 10 ángulos y la intersección 0-1</p>	<p>LENGUAJE (máx.9)</p>	
<p>Puntuaciones de referencia: 27 o más: normal 24 o menos: sospecha patológica 12-24: deterioro 9-12: demencia</p>	<p>PUNTUACIÓN TOTAL (máx. 30 puntos)</p>	

Anexo 3.

ÍNDICE DE BARTHEL

TEST DE BARTHEL: ACTIVIDADES BÁSICAS DE LA VIDA DIARIA

La recogida de información se realizará a través de la observación directa y/o entrevista al paciente, o a su cuidador habitual si su capacidad cognitiva no lo permite. La puntuación total se calculará sumando la puntuación elegida para cada una de las actividades básicas.

ALIMENTACIÓN	-Es capaz de utiliza cualquier instrumento, pelar, cortar, desmenuzar (la comida se le puede poner a su alcance). -Necesita ayuda. -Necesita ser alimentado.	10 5 0
BAÑO	-Es capaz de levantarse solo, incluyendo entrar y salir de la bañera. -Necesita cualquier ayuda.	5 0
VESTIDO	-Es INDEPENDIENTE: capaz de quitar y ponerse ropa, se abrocha botones, cremalleras, se ata zapatos... -NECESITA AYUDA, pero hace buena parte de las tareas habitualmente. -DEPENDIENTE: necesita mucha ayuda.	10 5 0
ASEO	-INDEPENDIENTE: se la va la cara y las manos, se peina, se afeita, se lava los dientes, se maquilla... -NECESITA ALGUNA AYUDA	5 0
USO DE RETRETE	-Es INDEPENDIENTE: entra y sale del retrete, puede utilizarlo solo, se sienta, se limpia, se pone la ropa. Puede usar ayudas técnicas. -NECESITA ayuda para ir al WC, pero se limpia solo. -DEPENDIENTE: incapaz de manejarse sin asistencia.	10 5 0
DEFECACIÓN	-Es CONTIENETE e INDEPENDIENTE: usa solo el supositorio o enema. -Tiene ALGUNA DEFECACION NO CONTROLADA: ocasionalmente algún episodio de incontinencia, o necesita ayuda para administrarse supositorios o enemas. -INCONTINENTE o necesita que le suministren el enema.	10 5 0
MICCIÓN	-Es CONTINENTE o es capaz de cuidarse la sonda. -Tiene ESCAPE OCASIONAL: máximo un episodio de incontinencia en 24h. Necesita ayuda para cuidarse la sonda. -INCONTINENTE	10 5 0
DEAMBULACIÓN	-Es INDEPENDIENTE: camina solo 50 metros. -NECISITA AYUDA o supervisión física o verbal, para caminar 50 metros. -INDEPENDIENTE EN SILLA DE RUEDAS, sin ayuda 50 metros. Capaz de girar esquinas. -DEPENDIENTE: incapaz de manejarse sin asistencia.	15 10 5 0
SUBIR Y BAJAR ESCALERAS	-Es INDEPENDIENTE: Sube y bajo solo. Puede usar barandilla o bastón. -NECESITA AYUDA física o verbal. -INCAPAZ de manejarse sin asistencia	10 5 0
TRANSFERENCIA (Trasladarse de la silla a la cama o viceversa)	-Es INDEPENDIENTE. -NECESITA MÍNIMA O POCA AYUDA (un poco de ayuda física o presencia y supervisión verbal) -NECESITA MUCHA AYUDA una persona entrenada o dos personas), pero puede permanecer sentado sin ayuda. -Es INCAPAZ, no se mantiene sentado.	15 10 5 0
TOTAL	La valoración se realiza según puntuación en una escala de 0 a 100: ✓ <20: dependencia total ✓ 20-35: dependencia grave ✓ 40-55: dependencia moderada ✓ 60-90/100: dependencia leve ✓ 100: independiente (90 si va en silla de ruedas)	

Anexo 4.

ESCALA DE DEPRESIÓN Y ANSIEDAD DE GOLDEBERG (EADAC)

El médico debe preguntar al paciente acerca de los síntomas contenidos en las escalas, referidos a los 15 días previos a la consulta, debiendo ignorar los síntomas que en el momento actual han dejado de estar presentes o cuya intensidad es leve.

SUBESCALA DE ANSIEDAD

1. ¿Se ha sentido muy excitado, nervioso o en tensión?
2. ¿Ha estado muy preocupado por algo?
3. ¿Se ha sentido muy irritable?
4. ¿Ha tenido dificultad para relajarse?
(Si hay 2 o más respuestas afirmativas, continuar preguntando)
5. ¿Ha dormido mal, ha tenido dificultades para dormir?
6. ¿Ha tenido dolores de cabeza o nuca?
7. ¿Ha tenido alguno de los siguientes síntomas: temblores, hormigueos, mareos, sudores, diarrea? (síntomas vegetativos)
8. ¿Ha estado preocupado por su salud?
9. ¿Ha tenido alguna dificultad para conciliar el sueño, para quedarse dormido?

PUNTUACION TOTAL ANSIEDAD:

SUBESCALA DE DEPRESIÓN

1. ¿Se ha sentido con poca energía?
2. ¿Ha perdido usted su interés por las cosas?
3. ¿Ha perdido la confianza en sí mismo?
4. ¿Se ha sentido usted desesperanzado, sin esperanzas?
(Si hay respuestas afirmativas a cualquiera de las preguntas anteriores, continuar preguntando)
5. ¿Ha tenido dificultades para concentrarse?
6. ¿Ha perdido peso? (a causa de su falta de apetito)
7. ¿Se ha estado despertando demasiado temprano?
8. ¿Se ha sentido usted enlentecido?
9. ¿Cree usted que ha tenido tendencia a encontrarse peor por las mañanas?

PUNTUACION TOTAL DEPRESION:

PUNTUACION TOTA (ESCALA UNICA):

Los puntos de corte son mayor o igual a 4 para la escala de ansiedad y mayor o igual a 2 para la de depresión. En población geriátrica se ha propuesto su uso como escala única, con un punto de corte ≥ 6 .

- Subescala de ANSIEDAD: 4 o más respuestas afirmativas.
- Subescala de DEPRESIÓN: 2 o más respuestas afirmativas.
- Escala única (población geriátrica): 6 o más respuestas afirmativas.

Anexo 5.

ESCALA DE DEMENCIA CLÍNICA (CDR) DE HUGES

Se asigna a cada ítem (memoria, orientación...) la puntuación que le corresponda (0, 0.5, 1, 2 ó 3) de acuerdo con la casilla de la tabla que encaje mejor con el estado clínico del paciente. La afectación del área "memoria" tiene primacía para determinar el estadio general. Si al menos otras tres áreas son calificadas con la misma puntuación que la memoria, el grado de afectación de ésta es el que define el estadio general. Sin embargo, si tres o más categorías se gradúan por encima o por debajo de la calificación de la memoria, entonces predomina la puntuación de aquellas.

ÁREA	SANOS (CDR 0)	CUESTIONABLE (CDR 0.5)	LEVE (CDR 1)	MODERADA (CDR 2)	GRAVE (CDR 3)
Memoria	Sin pérdida de memoria Olvidos de poca importancia	Olvidos consistentes leves: recuerdo parcial de acontecimientos. Olvidos "benignos"	Pérdida de memoria moderada, más marcada para acontecimientos recientes. El defecto interfiere con actividades diarias.	Grave pérdida de memoria. Retención exclusiva de material muy importante. Pérdida rápida de material nuevo	Grave pérdida de memoria. Solo quedan fragmentos
Orientación	Completamente orientado	Completamente orientado	Algunas dificultades con relaciones temporales. Orientados por lugar y persona durante la prueba pero puede haber desorientación geográfica.	Habitualmente desorientación temporal, a menudo de lugar.	Orientación solo respecto a personas.
Juicio y resolución de problemas	Resuelve bien problemas cotidianos; juicio bueno en relación al rendimiento pasado	Sólo deterioro dudoso en la resolución de problemas. Similitudes/ diferencias	Dificultad moderada para manejar problemas complejos. Juicio social suele mantenerse.	Manejo de problemas gravemente desorientado. Similitudes/ diferencias. Juicio social suele estar deteriorado.	Incapaz de intentar juicios o resolver problemas.
Vida social	Función independiente en nivel habitual de trabajo, compras, negocios y asuntos financieros, grupos sociales y voluntarios	Deterioro dudoso o leve si es que existe, en estas actividades	Incapaz de funcionar independientemente en estas actividades aunque todavía puede realizar algunas. Puede aparecer normal en contacto casual.	Ninguna pretensión de funcionamiento independiente fuera del hogar.	Ninguna pretensión de funcionamiento independiente fuera del hogar.
El hogar y las aficiones	Vida doméstica, aficiones, intereses intelectuales se mantienen bien	Vida doméstica, aficiones, intereses intelectuales se mantiene bien, sólo ligeramente deteriorados.	Leve pero definitivo deterioro de función doméstica. Se abandonan las tareas más difíciles, se abandonan las aficiones e intereses más complejos.	Sólo se conservan las tareas más sencillas. Intereses muy limitados. Mantenimiento pobre.	Ninguna función doméstica significativa fuera de la habitación propia.
Cuidado personal	Totalmente capaz de cuidarse de sí mismo	Totalmente capaz de cuidarse de sí mismo	Necesita estimulación ocasional	Necesita asistencia para vestirse, lavarse, y cuidar de sus efectos personales.	Requiere mucha ayuda para el cuidado personal. A menudo incontinente.

Anexo 6.

AUTORREGISTRO TOMA DE MEDICACIÓN						
Nombre paciente:						
Mes:						
LUNES	MARTES	MIERCOLES	JUEVES	VIERNES	SABADO	DOMINGO
Día: Medicación: SI / NO	Día: Medicación: SI / NO	Día: Medicación: SI / NO	Día: Medicación: SI / NO	Día: Medicación: SI / NO	Día: Medicación: SI / NO	Día: Medicación: SI / NO
Día: Medicación: SI / NO	Día: Medicación: SI / NO	Día: Medicación: SI / NO	Día: Medicación: SI / NO	Día: Medicación: SI / NO	Día: Medicación: SI / NO	Día: Medicación: SI / NO
Día: Medicación: SI / NO	Día: Medicación: SI / NO	Día: Medicación: SI / NO	Día: Medicación: SI / NO	Día: Medicación: SI / NO	Día: Medicación: SI / NO	Día: Medicación: SI / NO
Día: Medicación: SI / NO	Día: Medicación: SI / NO	Día: Medicación: SI / NO	Día: Medicación: SI / NO	Día: Medicación: SI / NO	Día: Medicación: SI / NO	Día: Medicación: SI / NO
Día: Medicación: SI / NO	Día: Medicación: SI / NO	Día: Medicación: SI / NO	Día: Medicación: SI / NO	Día: Medicación: SI / NO	Día: Medicación: SI / NO	Día: Medicación: SI / NO

Anexo 7.

DOCUMENTO DE INFORMACIÓN AL PACIENTE

Efectos de la citicolina en pacientes diagnosticados de demencia

Por favor, lea atentamente el documento, en el cual le explicamos en que consiste el estudio y le proponemos participar en él.

Estudio

Este estudio consiste en el análisis de los cambios cognitivo-funcionales producidos por los efectos de la citicolina durante un periodo de tres meses, en pacientes diagnosticados de demencia.

Pruebas a realizar

Durante su participación en el estudio mantendrá una serie de entrevistas con su Médico de Familia y se le realizarán una serie cuestionarios para medir su estado cognitivo, estado funcional, y estado emocional, durante el estudio.

Usted deberá cumplimentar un autorregistro de toma de medicación o incumplimiento terapéutico durante el estudio, que le será facilitado en su Centro de Salud.

No se le exigirá la realización de pruebas clínicas adicionales.

Beneficios y riesgos esperados

Su participación en el estudio permitirá obtener un mayor conocimiento de los efectos que produce la citicolina en pacientes diagnosticados de demencia, así como los cambios cognitivos, funcionales o anímicos producidos durante este periodo.

Si decide participar en el estudio y lo desea, se le proporcionará información adicional de los resultados obtenidos. Podrá preguntar a su médico cualquier duda que tenga acerca del estudio.

No existen riesgos adicionales para su salud, dado que no se realizará ninguna intervención que modifique su estilo de vida.

Participación voluntaria

La decisión de participar en el estudio es voluntaria y debe ser tomada por usted libremente. Si decide participar, podrá retirar su consentimiento en cualquier momento del estudio. La decisión que usted tome no afectará a la relación con su médico, continuará recibiendo la mejor atención médica y tratamiento posible. De la misma forma, su médico podrá retirarle del estudio en cualquier momento, si considera que es lo más apropiado para usted, o en el caso de que no siga los procedimientos requeridos para la correcta realización del estudio.

Confidencialidad de los datos

Los datos recogidos en el estudio se introducirán en una base de datos para su análisis estadístico. Su nombre no aparecerá en ningún documento del estudio, se le asignará un número de participante al inicio para garantizar la confidencialidad de la información. En el supuesto de que los resultados del estudio pudieran ser objeto de publicación, en ningún caso será identificado, siendo visibles únicamente los datos numéricos del estudio.

Anexo 8.

CONSENTIMIENTO INFORMADO

Efectos de la citicolina en pacientes diagnosticados de demencia

Yo,..... (*Nombre y apellidos*) ,

He leído el documento de información al paciente que se me ha entregado.

He podido hacer preguntas a mi Médico de Familia sobre el estudio.

He recibido suficiente información sobre el estudio.

Comprendo que mi participación es libre y voluntaria.

Comprendo que puedo abandonar el estudio cuando quiera, sin tener que dar explicaciones ni motivos, y sin que esto repercuta en mi atención médica.

Al firmar este consentimiento concedo mi permiso a los profesionales sanitarios que desarrollan el estudio, para que tengan acceso a los documentos clínicos que me identifican guardando la más estricta confidencialidad.

Con todo lo anteriormente expuesto, presto libremente mi conformidad para participar en el estudio: Efectos de la citicolina en pacientes diagnosticados de demencia.

Firma del participante.....

Fecha: /..... /.....

Firma del evaluador.....

Fecha: /..... /.....

(persona que solicita el consentimiento)

Anexo 9.

CRONOGRAMA DE TRABAJO																												
Meses y semanas	Abril 2019				Mayo 2019				Junio 2019				Julio 2019				Agosto 2019				Septiembre 2019							
	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4				
Información participación y captación participantes																												
Entrega "Documento Información Paciente " y Consentimiento Informado"																												
Reunión informativa																												
Citas Médico De Familia																												
Realización de cuestionarios																												
Entrega autoregistros																												
Recogida autorregistros																												
Recogida de datos y digitalización																												
Análisis estadístico de los datos y resultados																												

Anexo 10.

PRESUPUESTO ECONÓMICO		
Recursos Humanos		
-Participación voluntaria personal sanitario		0 €
-Estadístico a tiempo parcial (40 horas)		400 €
Recursos Materiales		
Fotocopias "Documento Información al Paciente"	164 x 0.15 €	24.6 €
Fotocopias "Consentimiento Informado"	164 x 0.15 €	24.6 €
Fotocopias "Autorregistros"	164 x 3 meses x 0.15 €	73.8 €
Fotocopias Cuestionarios	164 x 4 cuestionarios x 2 veces x 0.15 €	196.8€
TOTAL		719.8€



Firmado:

Amanda Balsalobre Matencio