



# Tendencias en la mortalidad y morbilidad por enfermedad de Alzheimer en la Unión Europea

Hao Niu

Departamento de Ciencias de la Salud

Universidad Pública de Navarra

Pamplona, 2018

Inés Aguinaga Ontoso, profesora titular de Medicina preventiva y Salud pública del Departamento de Ciencias de la salud de la Universidad Pública de Navarra, certifica:

Que la presente tesis doctoral, titulada “**Tendencias en la mortalidad y morbilidad por enfermedad de Alzheimer en la Unión Europea**”, original de Dña. Hao Niu, ha sido realizada bajo mi dirección, y que a mi juicio reúne todos los requisitos de calidad y rigor científico para su defensa, con el fin de obtención del título de Doctor.

En Pamplona, 26 de Enero de 2018

Inés Aguinaga Ontoso  
Directora de la tesis

Francisco Guillén Grima, catedrático de Medicina preventiva y Salud pública del Departamento de Ciencias de la salud de la Universidad Pública de Navarra, certifica:

Que la presente tesis doctoral, titulada “**Tendencias en la mortalidad y morbilidad por enfermedad de Alzheimer en la Unión Europea**”, original de Dña. Hao Niu, ha sido realizada bajo mi dirección, y que a mi juicio reúne todos los requisitos de calidad y rigor científico para su defensa, con el fin de obtención del título de Doctor.

En Pamplona, 26 de Enero de 2018

Francisco Guillén Grima  
Director de la tesis

*A mi familia*

# Agradecimientos

A la Universidad Pública de Navarra por brindarme la oportunidad y todos los recursos necesarios para completar esta tesis doctoral.

A mis directores, la Dra. Inés Aguinaga Ontoso y el Dr. Francisco Guillén Grima, del Departamento de Ciencias de la Salud. Desde el comienzo del doctorado hasta la finalización de esta tesis doctoral, me han dado muchas orientaciones y ayuda. Su paciencia, consejos, dirección y el tiempo que han invertido para que esta tesis se pueda completar tiene un significado muy importante. Gracias por toda la ayuda que me han dado para mis estudios y mi vida en los últimos años.

Al personal de Secretaría y Biblioteca por su ayuda siempre que fue necesaria.

A mi familia por todo su apoyo y ayuda para estudiar en el extranjero en estos años. Les agradezco por la formación. Fue su decisión para que pueda tener la oportunidad de conocer y entender diferentes culturas, ampliar mis horizontes, cursar mis estudios favoritos, y finalizar esta tesis.

A la persona que va a convertirse en mi familia, y a su familia. Con su aliento, me ha impulsado para tener el coraje para enfrentar las dificultades encontradas. Gracias por su amor y ayuda, por dejarme sentir la calidez de la familia en un país extranjero, por su compañerismo y cuidado, para que yo pueda avanzar paso a paso. Gracias por darme felicidad.

A mis amigos, que me han dado su aliento y comprensión desde un lugar lejano. Les agradezco por haber estado detrás de mí para apoyarme.

Muchas gracias a todos. 非常感谢！

# Abreviaturas

AGEs: Advanced glycation end products (Productos finales de glicación avanzada).

APP: Amyloid precursor protein (Proteína precursora de amiloide).

A $\beta$ : Amyloid beta protein (Proteína beta amiloide).

CDC: Centers for Disease Control and Prevention.

cdk5: Cyclin-dependent kinase 5 (Quinasa dependiente de ciclina 5).

CIE: International Classification of Diseases (Clasificación Internacional de Enfermedades).

CHAP: Chicago Health and Aging Project.

DMDB: European Detailed Mortality Database.

EA: Alzheimer's disease (Enfermedad de Alzheimer).

Eurostat: Oficina de estadística de la Unión Europea.

GDS: Global Deterioration Scale (Escala de Deterioro Global).

GSK-3 $\beta$ : Glycogen synthase kinase-3 $\beta$  (Glucógeno sintasa quinasa-3 $\beta$ ).

HMDB: European Hospital Morbidity Database.

IDE: Insulin-degrading enzyme (Enzima degradante de la insulina).

ISHMT: International Shortlist for Hospital Morbidity Tabulation.

NFTs: Neurofibrillary tangles (Ovillos neurofibrilares).

OMS: Organización Mundial de la Salud.

PCA: Porcentaje de cambio anual.

UE: European Union (Unión Europea).

# Índice

<b>1. Introducción.....</b>	<b>1</b>
1.1 El envejecimiento global.....	2
1.2 Demencia.....	8
1.3 La enfermedad de Alzheimer.....	12
<b>2. Hipótesis y objetivos.....</b>	<b>28</b>
2.1 Hipótesis.....	29
2.2 Objetivos generales.....	30
2.3 Objetivos específicos.....	30
<b>3. Metodología.....</b>	<b>31</b>
3.1 Metodología para la realización del metaanálisis .....	32
3.2 Análisis de las tendencias de mortalidad y morbilidad.....	34
<b>4. Resultados.....</b>	<b>40</b>
4.1 Prevalencia e incidencia de la enfermedad de Alzheimer en Europa: metaanálisis.....	41
4.2 Tendencias de mortalidad de la enfermedad de Alzheimer en la Unión Europea... ..	48
4.3 Tendencias de morbilidad de la enfermedad de Alzheimer en la Unión Europea... ..	86
<b>5. Discusión.....</b>	<b>123</b>
5.1 Prevalencia e incidencia de la enfermedad de Alzheimer en Europa.....	124
5.2 Tendencias de mortalidad y morbilidad de la enfermedad de Alzheimer en la Unión Europea.....	125
5.3 Fortalezas y limitaciones.....	142
<b>6. Conclusiones.....</b>	<b>143</b>
<b>7. Bibliografía.....</b>	<b>146</b>
<b>8. Anexos.....</b>	<b>175</b>
<b>9. Resumen.....</b>	<b>233</b>

---

# 1. Introducción

---



## 1.1 El envejecimiento global

El mundo se enfrenta a una crisis de envejecimiento de la población. Desde la década de 1950, la mejora gradual de las condiciones y el nivel de vida, y el desarrollo y uso de las vacunas, ha conllevado a un aumento sustancial de la esperanza de vida de las personas.

Los datos muestran que en el período 2010-2015, la esperanza de vida fue de 78 años en los países desarrollados, y de 68 años en los países en desarrollo. Las previsiones apuntan que en el año 2045-2050, la esperanza de vida llegará a 83 años en los países desarrollados, y a los 74 años en los países en desarrollo (United Nations Population Fund and HelpAge International, 2012).

Sin embargo, debido a la reducción de la tasa de natalidad y el tamaño de las familias, las estructuras de edad de las poblaciones exhibirán inevitablemente una tendencia hacia el envejecimiento. En la década de 1950, la población anciana mayor de 60 años representó el 8% de la población total, mientras que en 2009 la población anciana en el mundo había llegado a 743 millones, representando el 11% de la población mundial. Algunos expertos predicen que en 2050 el número de ancianos podría llegar a 2.000 millones, representando el 22% de la población mundial, siendo la primera vez que el número total de población anciana en el mundo supere el número total de niños (menores de 15 años) (Commission on Population and Development, 2009).

Según el informe “World Population Ageing: 1950-2050”, la población anciana crecerá en el mundo con una tasa anual del 2%, y la tendencia mantendrá un crecimiento continuo en este siglo. Esta tasa de crecimiento en los grupos de edad avanzada será más alta que en otros grupos de edad, por lo menos en los próximos 10 años (Department of Economic and Social Affairs Population Division, 2001).

Esto llevará a que la edad mediana de la población mundial aumentará desde los 29 años hasta los 36 años durante el periodo 2013-2050, y en 2100 se prevé que podría llegar a los 41 años (Department of Economic and Social Affairs Population Division, 2013). Otros informes apuntan que la tasa de crecimiento de la población mayor de 60 años fue aproximadamente tres veces más alta que la tasa de crecimiento de la población general, siendo en 2014 mayor el número de ancianos que de niños menores de 5 años (Department of Economic and Social Affairs Population Division, 2014).

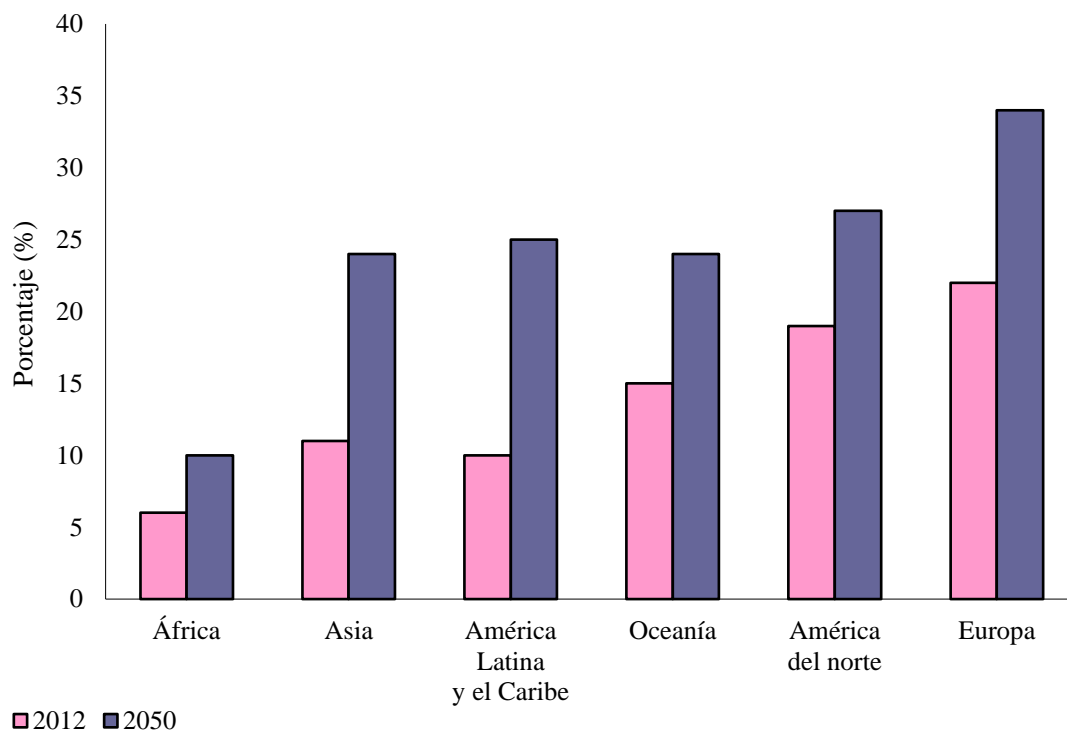
Asimismo, a nivel mundial, el número de personas mayores de 80 años está creciendo incluso más rápido que el número de personas ancianas en general. Las proyecciones indican que en 2050 las personas más ancianas serán 434 millones, más del triple que en 2015, cuando había 125 millones (Department of Economic and Social Affairs Population Division, 2015).

En las diferentes regiones económicas del mundo, el grado de envejecimiento de la población y la tasa de crecimiento de la población de edad avanzada también muestra diferencias significativas. En las regiones más desarrolladas el grado de envejecimiento es más alto que en regiones menos desarrolladas. En el año 2009, la proporción de población de edad avanzada en las regiones más desarrolladas fue aproximadamente 21%, frente al 9% en regiones menos desarrolladas. En 2050, esta proporción podría aumentar hasta el 33% en las regiones más desarrolladas, y hasta el 20% en las menos desarrolladas (Commission on Population and Development, 2009).

Sin embargo, de acuerdo con el número de personas ancianas, la mayoría viven en las regiones menos desarrolladas. En 2014, aproximadamente el 67% de la gente mayor de 60 años vivía en países en desarrollo, y se prevé que esta cifra alcance aproximadamente el 80% en el año 2050 (Department of Economic and Social Affairs Population Division, 2014).

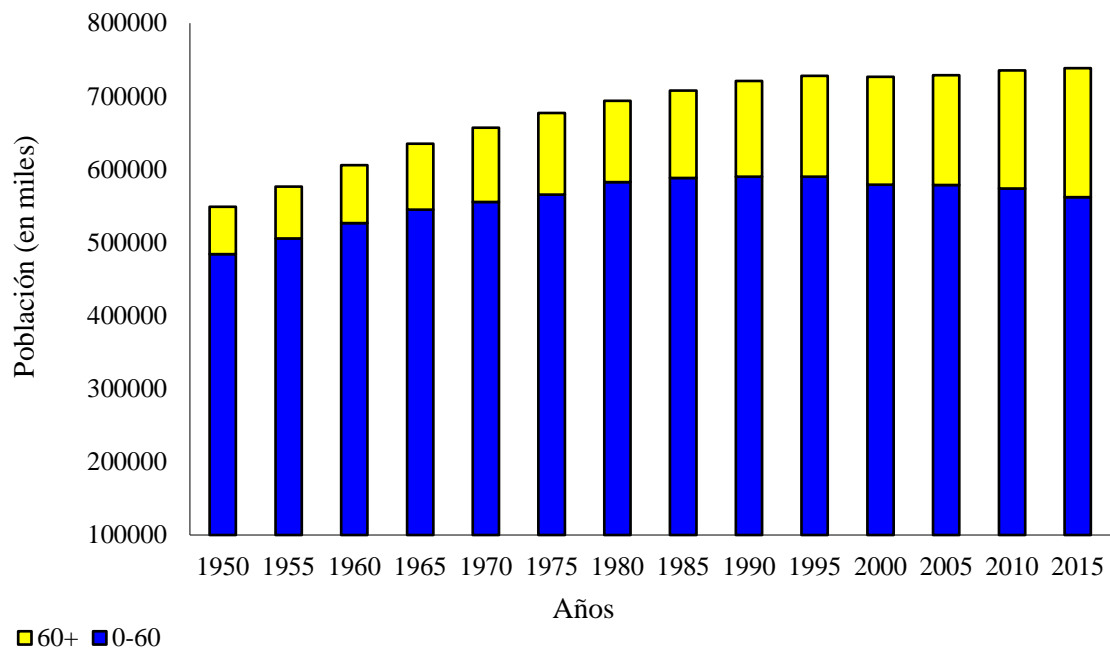
Según las diferentes regiones del mundo y la tendencia de envejecimiento poblacional, en África la población de edad avanzada (mayores de 60 años) representó el 6% en 2012, y se prevé que aumente hasta el 10% en 2050. Igualmente, las proporciones en Asia, y América Latina y el Caribe también aumentarían desde el 11% y 10% en 2012, respectivamente, hasta el 24% y 25% en 2050, siendo las regiones donde se registraría un mayor crecimiento.

En Oceanía la proporción de ancianos aumentaría del 15% al 24%, mientras que en América del Norte se incrementaría del 19% al 27%. En Europa, la región más envejecida en el año 2012 (22% de la población eran ancianos), la situación persistiría en el futuro, previendo que la población anciana represente el 34% de la población europea (United Nations Population Fund and HelpAge International, 2012) (Figura 1).



**Figura 1. Proporción de la población de edad avanzada en el mundo (2012-2050).**

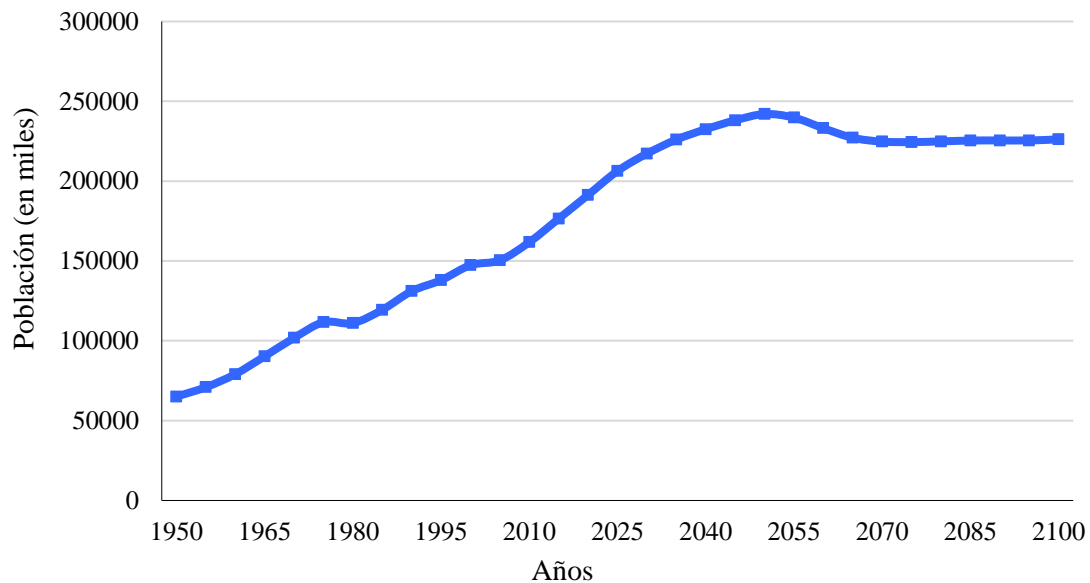
La población anciana en Europa ha aumentado progresivamente en las últimas décadas. En 1950, había aproximadamente 65 millones de personas mayores de 60 años, mientras que en 2015 esta cifra superó los 176 millones. En la Figura 2 se puede observar la tendencia creciente sostenida de la proporción de la población mayor de 60 años en las últimas décadas.



**Figura 2. Proporción de la población mayor de 60 años en Europa (1950-2015).**

La tendencia de crecimiento de la población de edad avanzada en Europa muestra un aumento lineal, previendo en el periodo 2010-2050 un incremento más pronunciado. Se espera que, en 2100, la población europea mayor de 60 años pueda llegar a 226 millones, representando el 35% de la población total (Figura 3).

La edad mediana de la población europea también aumentará desde 41,7 años en 2015 hasta 47,2 a finales del siglo XXI (Department of Economic and Social Affairs of the United Nations, 2015).



**Figura 3. Población europea mayor de 60 años. Periodo 1950-2100.**

Según los criterios de las Naciones Unidas, cuando la proporción de la población mayor de 65 años en la población total supera el 7%, se clasifica a este país o región como envejecido (Department of Economic and Social Affairs, 1956). Según datos de las Naciones Unidas, en el año 2015, 89 países eran considerados países envejecidos.

Entre los países envejecidos, las proporciones de población anciana en Japón, Italia y Grecia fueron las más altas (26,3%, 22,4% y 21,4%, respectivamente). Por continentes, como se mencionó previamente, Europa es la región más envejecida, con un 17,6% de la población mayor de 65 años, y el 4,7% mayor de 80 años.

En todos los países de la Unión Europea (UE), la proporción de población mayor de 65 años superó el 7%. Entre ellos, Italia fue el país con una población más envejecida (22,4%), y por el contrario Chipre tuvo la población menos envejecida (12,8%). Las previsiones apuntan que en el año 2100 Portugal podría ser el país más envejecido (35,5% de población mayor de 65 años), mientras que Lituania mostraría la menor proporción de población anciana (26,2%).

Asimismo, en 2015, Italia fue el país con una mayor proporción de población mayor de 80 años (6,8%), mientras que Chipre fue el país con menor proporción de población de edad muy avanzada (2,8%). Se estima que en el año 2100 Portugal se convertiría en el país con una mayor proporción de población mayor de 80 años (18,4%), mientras que Lituania sería de nuevo el país con la proporción más baja (9,5%) (Department of Economic and Social Affairs of the United Nations, 2015).

Aunque el envejecimiento de la población es un resultado inevitable del desarrollo y el progreso social, el rápido incremento del grado de envejecimiento de una población no sólo es una pesada carga para los individuos y las familias, sino que también causa un impacto profundo en el desarrollo socioeconómico y cultural. Si la proporción de población de edad avanzada sigue aumentando, provocará una reducción de los recursos laborales, y que la edad media de la población laboral aumente.

La tasa de dependencia se define como la población de menos de 15 años y más de 65 años, que dependen de otras personas en el aspecto económico, comparado con la población laboral que tiene entre 15-64 años y participa en las actividades económicas. Esta proporción generalmente es una expresión específica de la carga en la sociedad causada por el envejecimiento.

En el mundo, durante el periodo 1975-2005, debido a la reducción del número total de los niños, la tasa de dependencia bajó desde 74% hasta 55%, observando una tendencia decreciente hasta aproximadamente 2015, cuando comenzó a aumentar, previendo que en 2050 se alcanzará el 57% (Department of Economic and Social Affairs of the UN, 2008).

Esto significa que los países tendrán que dedicar más recursos para pagar las pensiones, aumentarán las instalaciones médicas, y se tomarán medidas políticas que amplíen la edad de jubilación para proteger la vida normal de las personas mayores, que serán una carga cada vez mayor para la población laboral.

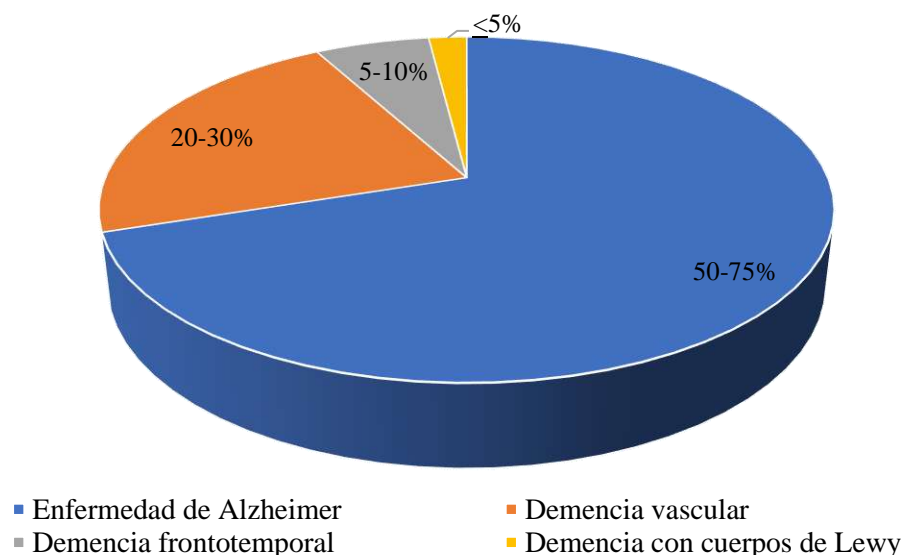
El envejecimiento de la población también tendrá un impacto negativo en la productividad del trabajo. Debido a las limitaciones en las condiciones fisiológicas de la población laboral por su edad media, la capacidad de trabajo se verá reducida. Esto se traducirá en una reducción de la eficiencia y la productividad laboral, lo que va a provocar un cambio del desarrollo económico, social y la estructura industrial. Si el estado del envejecimiento de la población laboral continúa durante un largo plazo, con el tiempo dará lugar a un aumento de los costos laborales y falta de recursos laborales, que también son factores que afectan el crecimiento económico.

## 1.2 Demencia

De acuerdo con la definición de la Clasificación Internacional de Enfermedades, décima versión (CIE-10) de la Organización Mundial de la Salud, se define la demencia (F00-F03), como un síndrome debido a una enfermedad del cerebro, por lo general, con una naturaleza crónica o progresiva, en la que pueden aparecer una variedad de perturbaciones de las funciones corticales superiores, incluyendo la memoria, el pensamiento, la orientación, la comprensión, el cálculo, la capacidad de aprendizaje, el lenguaje y la capacidad de juicio, aunque por el contrario, la conciencia está clara. Las deficiencias de la función cognitiva son comúnmente acompañadas, y en ocasiones precedidas, por el deterioro en el control emocional, la conducta social, o la motivación como síntomas prodrómicos (World Health Organization, 1992).

Los ancianos son el principal grupo de la sociedad que padece demencia, convirtiéndose en una de las principales causas de discapacidad en ancianos. En los casos de demencia, la enfermedad de Alzheimer representa aproximadamente el 50-75%, siendo el tipo más común de demencia. Por otro lado, la demencia vascular representa aproximadamente el 20-30% de todos los casos de demencia, la demencia frontotemporal y la demencia con cuerpos de Lewy representan el 5-10% y menos del 5% de casos de demencia, respectivamente (Figura 4).

Los informes de las autopsias muestran que las diferencias entre cada subtipo de demencia no están muy claras, existiendo muchos pacientes que sufren de una demencia mixta donde coexisten las características patológicas de la enfermedad de Alzheimer y la demencia vascular (Alzheimer's Disease International, 2009).



**Figura 4. Proporción de subtipos de demencia.**

En los países desarrollados, los pacientes con demencia pueden sobrevivir aproximadamente 5-7 años, pero en los países más pobres, debido a la demora de tiempo en el diagnóstico, el tiempo de supervivencia de los pacientes se puede ver acortado (World Health Organization, 2006).

Con el progresivo envejecimiento de la población, la demencia es también, al igual que otras enfermedades no transmisibles, una enfermedad que muestra un número de pacientes con una tendencia creciente. Según las estadísticas, en el año 2010, el número estimado total de pacientes con demencia era cerca de 35,6 millones en todo el mundo, y este número seguirá creciendo en el futuro.



Se estima que los pacientes con demencia puedan aumentar hasta aproximadamente 65,7 millones en 2030, y en 2050 esta cifra podría alcanzar aproximadamente los 115,4 millones (Alzheimer's Disease International, 2009).

Sin embargo, datos y previsiones más recientes estimaron que en 2015 los pacientes con demencia en el mundo alcanzaron la cifra de 46,80 millones, y esta cifra posiblemente se duplicará cada 20 años, alcanzando los 74,79 millones de enfermos en 2030, y más de 131 millones en 2050. Estas cifras suponen un incremento del 12% y 13% respecto a las estimadas previamente en el año 2009 (Alzheimer's Disease International, 2015).

La distribución de la enfermedad varía también según el nivel de desarrollo de los países. El 58% de pacientes con demencia vivían en los países en desarrollo, y en el periodo 2015-2050, se espera que el número de pacientes con demencia en los países con bajos ingresos crezca un 264%, más del doble que en los países desarrollados. Por regiones, en 2015 Asia fue la región con más pacientes con demencia, 22,9 millones, mientras que África fue el continente con menos enfermos (Alzheimer's Disease International, 2015).

La prevalencia de la demencia muestra un crecimiento exponencial con el aumento de la edad. Un aumento en la edad de 5 o 6 años, supone que la prevalencia de la enfermedad se duplicará. Además, con el aumento de la edad, la diferencia de la prevalencia entre los hombres y las mujeres también crece.

En la actualidad, en base a los datos existentes, que en algunas regiones son insuficientes, los expertos estimaron que la prevalencia de demencia en la población mayor de 60 años es alrededor de 7,1% (World Health Organization, 2012).

En Europa se estima que 10,5 millones de personas padecían demencia, lo que significa una prevalencia del 5,9%. Entre los países europeos, en los países occidentales se observó el mayor número de pacientes (7,45 millones), y una mayor prevalencia (6,9%), mientras que en Europa Central la prevalencia fue más baja (4,0%) (Alzheimer's Disease International, 2015).

Según varios estudios, el número de casos nuevos de demencia podría llegar a casi 10 millones anuales (Alzheimer's Disease International, 2015). Asimismo, se encontró que cuando la edad aumenta, la incidencia también muestra un crecimiento exponencial. Al aumentar la edad 5,9 años, la incidencia de la demencia se duplica. Al comparar el grupo de edad de 60-64 años y el grupo de edad mayor de 95 años, se encontró que la incidencia aumentó desde 3,1 por 1.000 personas-año hasta 175 por 1.000 personas-año.

Según el nivel de ingresos de los países, la incidencia de demencia en los países más ricos es un 36% más alta que en los países pobres. La incidencia en la población mayor de 80 años en Europa y Norteamérica es más alta que en otras regiones del mundo. En Europa, la incidencia del grupo de edad de 60-64 años fue 9 por 1.000 personas-año, mientras que en el grupo de edad de 90-94 años, aumentó 180 por 1.000 personas-año (World Health Organization, 2012).

Cada año hubo más de 470.000 fallecimientos de personas mayores de 60 años cuya causa de muerte fue la demencia. Entre ellos, 275.000 casos fueron en países desarrollados, 91.000 casos en países de renta media, y 111.000 casos fueron en países con bajos ingresos, representando el 4%, 0,6% y 1,3%, respectivamente, de las muertes totales en la población mayor de 60 años (World Health Organization, 2008).

## 1.3 La enfermedad de Alzheimer

### 1.3.1 Origen y definición de la enfermedad de Alzheimer

La enfermedad de Alzheimer fue descubierta por un psiquiatra alemán, Alois Alzheimer, y se presentó por primera vez en las reuniones científicas celebradas en noviembre de 1906. En este caso, el psiquiatra mencionó una mujer llamada Auguste Deter, a la que Alzheimer hizo un estudio de seguimiento durante 5 años, desde el año 1901 (Ilustración 1).



**Ilustración 1. Auguste Deter (Gauthier and Poirier, 2014).**

Durante este tiempo, esta mujer padeció trastornos de la memoria, trastornos de la comunicación, pérdida de la capacidad de identificar las cosas y dirección, personalidad paranoide, demencia progresiva y otros síntomas. Después de un tratamiento sintomático, no mejoraron significativamente estos síntomas. Finalmente, en el año 1906, murió por las úlceras de decúbito e infecciones severas causadas por la neumonía. Posteriormente, Alzheimer investigó su cerebro, encontrando que había sufrido una atrofia cerebral grave y reducción del peso del cerebro, con un gran número de placas seniles extracelulares y ovillos neurofibrilares. Alzheimer resumió estas características patológicas de la enfermedad, que en el año 1910 sería llamada “Enfermedad de Alzheimer” (Gauthier & Poirier, 2014).

La Organización Mundial de la Salud define la enfermedad de Alzheimer (EA) como una enfermedad neurodegenerativa, caracterizada por la pérdida progresiva de la memoria y disfunción cognitiva, por características neuroquímicas y neuropatológicas. Esta enfermedad tiene un inicio insidioso, y el curso de la enfermedad es un proceso lento, y gradualmente severo. Generalmente dos o tres años después el paciente puede padecer síntomas obvios. Es todavía una enfermedad de etiología desconocida (World Health Organization, 1992).

### 1.3.2 Factores de riesgo y patogénesis de la enfermedad de Alzheimer

#### a) Proteína beta-amiloide

Muchos estudios han encontrado que la proteína beta amiloide ( $A\beta$ ) juega un papel importante en la patogénesis de la EA y las enfermedades neurodegenerativas comunes, siendo el componente principal de los depósitos cerebrales de la EA, y un biomarcador importante para predecir la enfermedad (Sadigh-Eteghad et al., 2014; Soccia et al., 2010).

La proteína  $A\beta$  es un producto del metabolismo normal del cuerpo por la enzimólisis de la proteína precursora de amiloide (APP) en la membrana, que se expresa en el cerebro, y es metabolizada de manera rápida y compleja. La APP es escindida e hidrolizada por el efecto de la  $\beta$  y  $\gamma$ -secretasa (Sadigh-Eteghad et al., 2014).

La escisión por estas secretasas resulta en la aparición de variedades de proteína  $A\beta$ , mayoritariamente  $A\beta$ -40 y  $A\beta$ -42, siendo este último el principal depósito en el cerebro (Murphy & LeVine, 2010). Estudios previos apuntaron que la proporción de proteína  $A\beta$  40/42 tiene una relación estrecha con la edad de aparición de la EA familiar (Duering et al., 2005).

En las condiciones normales, la proteína A $\beta$  es descompuesta y metabolizada antes de la deposición. Sin embargo, cuando el proceso de metabolismo cambia, se acelera la creación de proteína A $\beta$ , y se reduce su eliminación, lo que resulta en la agregación y deposición de proteína A $\beta$ , que finalmente formará las placas seniles. Estas placas seniles van a destruir la comunicación entre los nervios y causar inflamación de las fibras y otros cambios morfológicos, que tendrán como resultado la pérdida de integridad sináptica y la muerte de las neuronas (Kirkitadze & Kowalska, 2005; Carter et al., 2012).

Por otro lado, las presenilinas 1 y 2 (PSEN1 y PSEN2) son elementos importantes para el complejo  $\gamma$ -secretasa (Karch & Goate, 2015). Las mutaciones del gen de la APP y presenilinas van a afectar la actividad de las secretasas en el proceso de hidrólisis del APP, dando como resultado la producción excesiva de proteína A $\beta$ 42 (Kirkitadze & Kowalska, 2005), que se relaciona con la aparición temprana de la EA (Murphy & LeVine, 2010). Así, los portadores de las mutaciones del gen de APP, PSEN1 y PSEN2 tienen un mayor nivel de proteína A $\beta$ 42 en el fluido cerebroespinal comparado con los no portadores, y un mayor riesgo de padecer la enfermedad (Mayeux, 1999). Por lo tanto, reducir la formación y deposición producida por la proteína A $\beta$ , tiene una importancia significativa para la prevención y el tratamiento de la EA.

#### b) Proteína Tau

Los ovillos neurofibrilares (NFTs) también son un marcador fisiológico importante, y su cantidad es un marcador de patología para evaluar la gravedad de la EA. El componente principal de los NFTs es la agregación por la fosforilación anormal de las proteínas Tau. La proteína Tau es una proteína asociada a los microtúbulos, principalmente en las neuronas del sistema nervioso central y periférico. La propiedad de unión a microtúbulos de la proteína Tau se cree que juega un papel importante en varios procesos como la formación y mantenimiento de los axones y el transporte axonal rápido (Terwel et al., 2002; Querfurth & LaFerla, 2010).

Sin embargo, en los cerebros de pacientes con la EA, el nivel de proteína Tau fosforilada se incrementa significativamente (Medeiros et al., 2011). Cuando es fosforilada anormalmente, la proteína Tau se vuelve insoluble, y pierde la función de la estabilización de los microtúbulos, lo que provoca la pérdida o disminución del transporte de los axones o las dendritas. Además, esta fosforilación anormal puede provocar la formación de estructuras similares a dobles filamentos helicoidales apareados, componente de los NFTs.

La agregación de la proteína Tau anormalmente fosforilada también evitará la unión efectiva de los microtúbulos, reduciendo la actividad de la proteína Tau libre. Además, los dobles filamentos helicoidales apareados afectan el metabolismo normal de las células, lo que conduce a cambios en la forma celular, retrasa el crecimiento de las células, y cambia la distribución de los orgánulos transportados por proteínas motrices dependientes de microtúbulos (Querfurth & LaFerla, 2010; Morishima-Kawashima & Ihara, 2002; Terwel et al., 2002; Lee et al., 2005).

Por otro lado, hay estudios que demostraron que en el cerebro las quinasas y fosfatasas, como la glucógeno sintasa quinasa-3 $\beta$  (GSK-3 $\beta$ ), o la proteína quinasa dependiente de ciclina 5 (cdk5), pueden regular el nivel de la fosforilación de la proteína Tau. La fosforilación anormal de la proteína Tau puede estar asociada por tanto a los trastornos en estas quinasas y fosfatasas. Por lo tanto, el objetivo de los estudios se ha enfocado en saber si estas enzimas pueden invertir y/o inhibir la hiperfosforilación anormal de la proteína Tau (Gong et al., 2010).

### c) Gen *ApoE*

La apolipoproteína E (APOE) es una proteína plasmática de transporte de colesterol que tiene tres alelos diferentes en el cromosoma 19, siendo los más comunes  $\epsilon$ 2,  $\epsilon$ 3, y  $\epsilon$ 4 (Barnes & Bennett, 2014; Dickstein et al., 2010).

APOE se secreta e integra principalmente en el hígado, cerebro y el tejido de la piel. En el cerebro, es principalmente integrado por los astrocitos y una pequeña parte de microglía (Fei & Jianhua, 2013; Kim et al., 2014). APOE se encuentra involucrada en el transporte de lípidos y la reparación neuronal (Karch & Goate, 2015; Fei & Jianhua, 2013; Hickman et al., 2016).

*APOE4* es reconocido como un importante factor de riesgo genético para la EA. El riesgo patogénico de los homocigotos de *APOEε4* es superior al 50%, mucho mayor que el riesgo patogénico en hombres y mujeres cuando no se tuvo en cuenta el genotipo (11% y 14%, respectivamente). *APOE4* interfiere indirectamente en el proceso metabólico de la proteína Aβ, lo que podría explicar su efecto en la aparición de la enfermedad (Scheltens et al., 2016).

En este sentido, se ha demostrado que los portadores de *APOEε4* mostraron un proceso de deposición de proteína Aβ significativamente más rápido que otros individuos (Karch & Goate, 2015). Otros estudios apuntaron que *APOE4* puede reducir la edad de inicio de la enfermedad, y también se asocia con un menor rendimiento cognitivo (Reitz & Mayeux, 2014).

#### d) Edad

El aumento de la edad es un factor de riesgo importante para la EA. La posibilidad de padecer la EA se incrementa de manera exponencial en edades avanzadas (Korolev, 2014). Se estima que el riesgo aumenta un 10% en la población mayor de 65 años, y un 50% en la población mayor de 85 años, sin encontrar diferencias raciales (Barnes & Bennett, 2014). En la misma línea, los hallazgos del estudio Framingham a principios de los años 90 mostraron que la incidencia de la EA se duplica cada cinco años hasta los 89 años (Bachman et al., 1993).

## e) Sexo

Existen diferencias en el riesgo de aparición de la EA según el sexo. Según varios estudios, las mujeres presentan un mayor riesgo de padecer la enfermedad. En Europa, al comparar el número de pacientes de ambos sexos, se encontró que las mujeres duplicaban aproximadamente el número de hombres (Alberca et al., 2002).

Varios estudios en poblaciones europeas y asiáticas encontraron que la prevalencia de la EA en las mujeres fue más alta que en los hombres, al igual que la incidencia, significativamente más alta en mujeres en poblaciones mayores de 80 años (Mielke et al., 2014). Otros autores hallaron que las mujeres tenían 1,5 veces más probabilidades de tener un diagnóstico documentado de EA probable que los hombres (Ronquillo et al., 2016).

## f) Riesgo vascular y diabetes

En la continua investigación sobre la EA, el riesgo vascular ha recibido una atención creciente, y es considerado un factor de riesgo de la EA. Enfermedades vasculares como la hipertensión, diabetes, hipercolesterolemia, fibrilación auricular, etcétera, han jugado un papel importante en la patogénesis de la EA.

Varios estudios han encontrado que más del 67% de los enfermos de EA presentaban factores de riesgo vascular, como hipertensión, diabetes, hipercolesterolemia, hiperhomocisteinemia y placa aterosclerótica carotídea. Se ha planteado la hipótesis que la hipertensión y la hiperhomocisteinemia pueden jugar un papel en acelerar la progresión de la EA (Qiao et al., 2014).



La hipertensión se ha identificado como un factor de riesgo independiente para la EA. Investigaciones previas describieron que las personas con alta presión pueden presentar grandes áreas de la sustancia blanca hipertensas, agrandamiento ventricular e infartos silenciosos, que pueden conducir a un deterioro cognitivo y demencia (Dickstein et al., 2010). Otros autores encontraron que los pacientes hipertensos también mostraron un aumento de las placas seniles y ovillos neurofibrilares (Sparks et al., 1995).

Por otro lado, hay un número creciente de estudios que han demostrado que la diabetes puede aumentar el riesgo de la enfermedad y el deterioro cognitivo (Hickman et al., 2016). La diabetes puede influir en la progresión de la EA afectando el mecanismo de la inflamación y contribuyendo a la formación de placas amiloides y NFTs (Qiao et al., 2014).

Investigaciones previas apuntaron que la glucosa puede tener un papel directo en el sistema vascular cerebral, y la hiperglucemia tiene efectos tóxicos para las neuronas, que finalmente puede conducir a defectos cerebrales funcionales o celulares. La hiperglucemia puede fortalecer el proceso patológico, como la deposición de proteína amiloide, lo que conduce a la muerte neuronal (Dickstein et al., 2010; Breteler, 2000).

La resistencia a la insulina por la diabetes tipo 2 también aumenta el riesgo. Varios estudios encontraron que la insulina puede tener un efecto directo en el cerebro, ya que sus receptores están presentes en varias regiones del mismo, debido a que la insulina presente en el cerebro también es un modulador de la ingesta nutricional y la homeostasis de la energía. Además de la insulina, los factores de crecimiento similares a la insulina y sus receptores pueden promover el crecimiento neuronal en el cerebro. Sin embargo, en el cerebro de los pacientes con la EA se encontró un fenómeno de perturbación de la transducción de la señalización de la insulina.

Esto conducirá a una reducción de la síntesis de la enzima degradante de la insulina (IDE), lo que afecta el metabolismo de la proteína A $\beta$ , y también activa la actividad del GSK-3 $\beta$ , lo que aumenta la fosforilación de la proteína Tau (Dickstein et al., 2010; Breteler, 2000; Imtiaz et al., 2014).

Los productos finales de glicación avanzada (AGEs) también pueden conducir a la EA. Los AGEs no solo juegan un papel importante en la patogénesis de las complicaciones diabéticas, sino también en la formación de los depósitos de proteína Tau y proteína A $\beta$  (Dickstein et al., 2010; Breteler, 2000).

#### g) Otros factores de riesgo

Además de los factores de riesgo previamente descritos, el nivel de educación, el tabaquismo, o la obesidad también pueden inducir la aparición de la enfermedad.

Estudios previos han descrito una mayor incidencia en el grupo de personas analfabetas (43,43 por 1.000 personas-año), comparado con el grupo de personas que sabían leer y escribir (13,58 por 1.000 personas-año) (Lee et al., 2008). En el mismo sentido, varios estudios europeos también encontraron ese papel protector del mayor nivel de educación en el riesgo de aparición de la enfermedad (Ott et al., 1999; Di Carlo et al., 2002; Mathillas et al., 2011), y más recientemente, un estudio finlandés describió que, incluso para los portadores del gen *APOE4*, un alto nivel de educación mostró un efecto protector en la aparición de la EA (Imtiaz et al., 2014).

No obstante, pese a que se ha descrito este rol protector del alto nivel de educación, todavía persiste la controversia sobre los mecanismos de protección.

El tabaquismo puede inducir estrés oxidativo, aterosclerosis y la formación de placas en el cerebro, lo que puede conducir al aumento de riesgo de la aparición de la EA (Akinyemi et al., 2013). Además, el tabaco contiene muchas neurotoxinas, que pueden causar daños neuronales directos (de Bruijn & Ikram, 2014). En un reciente estudio en Finlandia se encontró que, en personas genéticamente susceptibles, los fumadores en la edad adulta pueden presentar un riesgo significativo de desarrollar demencia y EA en edades avanzadas (Rusanen et al., 2010).

La obesidad puede inducir una variedad de enfermedades, como enfermedades cardiovasculares o diabetes tipo 2. Varios estudios reportaron que la obesidad y sus complicaciones asociadas son factores de riesgo importantes para el deterioro cognitivo y el desarrollo de la EA, encontrando que los pacientes diabéticos padecían síntomas de deterioro cognitivo más temprano. Otros estudios apuntaron que la obesidad puede causar cambios neurológicos rápidos y duraderos y daños a la función cognitiva, lo que puede acelerar el desarrollo de la EA (Christensen & Pike, 2015).

### **1.3.3 Principales manifestaciones clínicas de la enfermedad de Alzheimer**

La diferencia entre los síntomas de la EA y el cambio típico del nivel cognitivo relacionado con la edad puede ser muy sutil. También es importante mencionar que, debido a las diferencias individuales, los síntomas de la EA son también ligeramente diferentes entre las personas. En 1982, Reisberg *et al.* (1982) propusieron la Escala de Deterioro Global (GDS), que divide la fase de desarrollo de la EA en siete etapas:

- 1) En la primera etapa, los pacientes con EA no mostraron síntomas significativos.
- 2) En la segunda etapa, el paciente padeció un deterioro cognitivo muy leve. En esta etapa, el paciente puede olvidar las palabras familiares, o la ubicación de los objetos cotidianos como llaves, pero la enfermedad aún no es evidente.

3) En la tercera etapa, el sujeto muestra un leve deterioro cognitivo. En esta etapa, las personas no solo tienen dificultad para aprender cosas nuevas, sino también para mantener la atención, y otros problemas. La familia y amigos son capaces de reconocer el problema. Además, los problemas de memoria y falta de atención pueden ser medibles en ensayos clínicos o pueden verse en entrevistas médicas detalladas. Por lo tanto, algunos, pero no todos los pacientes con estos síntomas pueden ser diagnosticados con la EA en etapa temprana.

4) En la cuarta etapa, el nivel de deterioro cognitivo continúa desarrollándose hacia un declive cognitivo moderado. Esta etapa también se puede llamar EA de fase leve o temprana. En esta etapa, el paciente puede tener pérdidas de memoria de la historia personal, y dificultades para realizar tareas complejas como gestiones financieras, o compras, y otros eventos complejos. El paciente también presenta una capacidad deteriorada para realizar aritmética mental desafiante, y puede mostrar disminución del conocimiento de los acontecimientos actuales y recientes, entre otros síntomas.

5) En la quinta etapa, la disminución cognitiva es moderadamente grave, denominándose EA de fase media o moderada. La memoria del paciente está seriamente afectada, y algunas actividades diarias como la elección de ropa requieren la ayuda de otra persona. En las entrevistas médicas, el paciente no puede recordar las informaciones importantes como la dirección actual, número de teléfono o el nombre de la universidad o colegio donde se graduó. También confunde fechas, dónde está, el día de la semana o la temporada, entre otros síntomas.

6) En la sexta etapa, el deterioro cognitivo es grave. Esta etapa también se puede llamar EA de fase media o moderadamente grave. La persona puede perder la mayor parte de la conciencia de las experiencias y eventos recientes. La memoria del paciente sigue deteriorándose, aunque pueden recordar su propio nombre, pero no pueden describir completamente la historia personal.

Ocasionalmente olvidan los nombres de los cónyuges o cuidadores primarios, pero por lo general pueden distinguir entre las caras familiares y caras desconocidas. También puede haber un gran cambio de personalidad, incluyendo sospechas, delirios, alucinaciones. En la vida cotidiana, acciones como vestirse, bañarse y manejar los detalles del inodoro, como para tirar de la cadena o limpiarse, se hace necesaria la ayuda de otra persona. El número de episodios de incontinencia puede aumentar, etcétera.

7) En la séptima etapa, existe un nivel muy grave de deterioro cognitivo. Esta etapa también se puede llamar EA de fase severa o tardía. Esta es la etapa final, cuando un paciente pierde su capacidad de responder a su entorno, su capacidad de hablar y el control final de la capacidad atlética. El vocabulario se limita, a menudo perdiendo la capacidad de identificar idiomas. Para comer y usar el baño se necesita la ayuda de otra persona. El número de episodios de incontinencia es frecuente. El paciente puede perder la capacidad de caminar independientemente, y la capacidad de mantener la mente. Los reflejos son anormales, los músculos se vuelven rígidos, y la habilidad de tragar se ve afectada (Alzheimer Society of Canada, 2016; Alzheimer's Association, 2004).

El ritmo de desarrollo de la EA varía en cada persona. Cuando el paciente llega a un estado de inmovilidad, aumenta la probabilidad de que pueda padecer enfermedades infecciosas, como neumonías, relacionada a menudo con la muerte del paciente.

Cuando la EA destruye las células que controlan la deglución, es más probable que el paciente muera debido a la desnutrición y la deshidratación (Alzheimer's Association, 2017).

### 1.3.4 Epidemiología de la enfermedad de Alzheimer

#### a) Prevalencia

Un estudio encontró que, en el año 2006 a escala mundial, los pacientes con la EA habían alcanzado los 26,6 millones. Asia fue la región con el mayor número de pacientes con esta enfermedad en todo el mundo, 12,65 millones, representando el 48% del total mundial de casos, seguida de Europa, con 7,21 millones de enfermos.

Algunos estudios predicen que en 2050 el número de pacientes con EA será cuatro veces superior a esta cifra, llegando a 106,8 millones. Entonces, en la población mundial, una de cada 85 personas padecerá la enfermedad. En ese año, las personas enfermas en Asia podrían alcanzar los 62,85 millones, mientras que en Europa se podría llegar a 16,51 millones. En todo el mundo, se estima que la prevalencia muestre una tendencia de rápido crecimiento en las próximas décadas.

Además, la prevalencia de la EA muestra una tendencia creciente con la edad. Un estudio comparando la prevalencia en diferentes grupos de edad (65 años, 75 años y 85 años), encontró que la prevalencia fue 0,9%, 4,2% y 14,7%, respectivamente.

Según el género, la prevalencia de las mujeres fue significativamente más alta que en los hombres. Algunos expertos predicen que, en el año 2050, las mujeres representarán el 62% de los pacientes a nivel mundial (Brookmeyer et al., 2007).

En los países económicamente desarrollados, como Estados Unidos, hay 5,5 millones de personas que padecen la EA. Entre ellos, hay 5,3 millones de personas mayores de 65 años, y el resto son personas con la EA en inicio temprano (Alzheimer's Association, 2017).

Además, se ha indicado que, debido a la falta de diagnóstico, todavía hay una mitad de la población a la que no se puede diagnosticar si sufre de la EA o no (Alzheimer's Association, 2016).

En Europa, la prevalencia de la EA varió entre los países según varios estudios. En Italia, la prevalencia en personas mayores de 64 años fue del 5,2% (Prencipe et al., 1996). En Francia y Grecia, la prevalencia de la enfermedad en mayores de 70 años ascendió hasta el 7,7% y 5,6%, respectivamente (Obadia et al., 1997; Tsolaki et al., 1999). En Holanda, en el marco del Rotterdam Study, se estimó una prevalencia del 4,5% en personas mayores de 55 años (Ott et al., 1995).

En Japón, la prevalencia en la población mayor de 65 años fue 7,0% (Wada-Isoe et al., 2009), mientras que en Corea del Sur la prevalencia fue ligeramente menor, el 5,7% (Kim et al., 2014).

Por otro lado, la prevalencia en los países en desarrollo fue del 3,4%. Según las estadísticas, en China pueden haber más de 3,1 millones de personas sufriendo la EA. En el año 2007, una encuesta poblacional estimó que la prevalencia de la enfermedad en el país fue del 2,0%. En India, según un estudio en población anciana en el periodo 1996-2006, la prevalencia estimada fue del 1,3%. En países de América Latina, como Brasil y Cuba, las prevalencias encontradas fueron de 2,7% y 5,1%, respectivamente (Kalaria et al., 2008).

## b) Incidencia

En los Estados Unidos, los casos nuevos de la EA en la población de más de 65 años podrían llegar a 480.000 en 2017, aumentando el número de casos nuevos con la edad. La incidencia del grupo de 65-74 años se estimó en un 0,2%, mientras que en el grupo mayor de 85 años ascendería al 3,7% (Alzheimer's Association, 2017).

En España, la incidencia de la enfermedad fue 5,4 por 1.000 personas-año (Lobo et al., 2011), y en Italia 7,03 por 1.000 personas-año (Di Carlo et al., 2002). En Francia e Inglaterra, los estudios de incidencia en población mayor de 65 años hallaron cifras más altas, 11,6 y 10,1 por 1.000 personas-año, respectivamente (Letenneur et al., 1994; Copeland et al., 1999).

Un estudio sobre la incidencia de la EA encontró que la incidencia en Europa y Norteamérica fue significativamente más alta que en otras regiones en la población mayor de 80 años (1,51% y 2,06%, respectivamente). Sin embargo, el tiempo de duplicación en otras regiones fue más corto. Por otro lado, la incidencia en las mujeres fue ligeramente más alta que en los hombres (1,37% y 1,06%, respectivamente) (Ziegler-Graham et al., 2008). En Japón, la incidencia en la población de más de 60 años fue 5,6 por mil personas-año (Yamada et al., 2008).

En los países en desarrollo, como la India y Brasil, la incidencia de la EA es menor que en los países desarrollados, encontrando incidencias en pacientes mayores de 65 años de 3,2 y 7,7 por 1.000 personas-año, respectivamente, hallando igualmente una incidencia en las mujeres más alta que en los hombres (Sosa-Ortiz et al., 2012).

### c) Mortalidad y morbilidad

La EA es considerada como una de las enfermedades con un mayor incremento en mortalidad en los últimos años. En los países desarrollados, la EA se ha convertido en la quinta causa de años de vida perdidos. Así, en Canadá, Finlandia, y otros países desarrollados con un nivel de envejecimiento más acusado, la EA se ha convertido en la tercera causa principal de muerte (GBD 2013 Mortality and Causes of Death Collaborators, 2015).



En un estudio epidemiológico longitudinal prospectivo sobre 1.670 personas mayores de 65 años durante 15 años, se encontró que la EA es una causa importante de muerte en los ancianos. En todos los sujetos, la mortalidad aumentó un 40%, provocada por la EA, siendo esta situación más evidente en las mujeres que en los hombres. El tiempo medio de supervivencia de los pacientes con la EA fue entre 2 y 9 años aproximadamente, aunque cuando los pacientes padecieron los síntomas a edades más tempranas, el tiempo de supervivencia fue relativamente más largo (Ganguli et al., 2005).

En los Estados Unidos, la EA ha sido oficialmente clasificada como la sexta causa de muerte en la población general, y la quinta causa de muerte para personas mayores de 65 años. Con el progresivo envejecimiento de la población en los Estados Unidos, la EA se está convirtiendo en una causa de muerte común entre los ancianos. Según los datos del Chicago Health and Aging Project (CHAP), se estimó que, en 2017, 700.000 personas de más de 65 años en los Estados Unidos padecerán la enfermedad cuando mueran.

Por otro lado, los registros oficiales indican que las muertes por la EA han aumentado significativamente. En el período 2000-2014, las muertes registradas en los certificados de defunción por EA aumentaron un 89%. Según los datos del Center for Disease Control and Prevention (CDC), hubo más de 93.000 personas que murieron por la EA en 2014, lo que representó 29 muertes por cada 100.000 personas.

Además, la tasa de muerte por la EA aumenta dramáticamente con la edad, especialmente después de los 65 años. La tasa de muerte aumentó desde 19,6 por 100.000 personas en el grupo de 65-74 años, hasta 1.006,8 en el grupo mayor de 85 años (Alzheimer's Association, 2017).

En Francia, en 2006, la mortalidad estandarizada de la EA y otros tipos de demencia en la población de más de 60 años fue 339,8 por 100.000 personas-año, encontrando en las mujeres una tasa superior a los hombres, 332,6 y 341,1 por 100.000 personas-año, respectivamente (Brosselin et al., 2010).

En Latinoamérica, la mortalidad estandarizada en las mujeres mayores de 60 años también fue más alta que en los hombres, 112 y 88,5 por 100.000 personas-año, respectivamente, con una tendencia creciente cuando aumentaba la edad (Teixeira et al., 2015).

Por otro lado, en referencia a la morbilidad, en los Estados Unidos, el número estimado de todos los diagnósticos de la EA fue 372.000. Entre ellos, el 70% fue en mujeres, y el 98% en personas mayores de 65 años, encontrando una tasa de hospitalización en la población estadounidense mayor de 65 años de 917 por 100.000 habitantes (Pinette et al., 2013).

En Europa, Frova *et al.* (2011) encontraron que la tasa de hospitalización de las mujeres fue significativamente mayor que la de los hombres, 94 frente a 77 por 100.000, respectivamente. Por otra parte, la tasa de alta hospitalaria específica por edad aumentó con la edad, desde 56,70 y 60,22 por 100.000 en hombres y mujeres entre 65-69 años, respectivamente, hasta 463,12 y 480,94 por 100.000 en la población mayor de 90 años.

---

## 2. Hipótesis y objetivos

---

## 2.1 Hipótesis

La mortalidad de la EA en la UE presenta una tendencia creciente en el período 2002-2012, más pronunciada en las mujeres que en los hombres, en los grupos de mayor edad, y en los países del Norte de Europa.

La morbilidad hospitalaria de la EA en la UE muestra un incremento en el período 2002-2012, mayor en las mujeres, en los grupos de edad más avanzada, y en los países del Norte y Oeste de Europa.

## **2.2 Objetivos generales**

Analizar las tendencias de mortalidad y morbilidad hospitalaria de la enfermedad de Alzheimer en los países de la Unión Europea en el periodo 2002-2012, a través del análisis de los datos y el uso de conocimientos y métodos epidemiológicos

## **2.3 Objetivos específicos**

- 1) Estimar, mediante la realización de un metaanálisis, la prevalencia e incidencia de la enfermedad de Alzheimer en Europa.
  
- 2) Analizar las tendencias de mortalidad y morbilidad hospitalaria en los países de la Unión Europea en el periodo 2002-2012.
  
- 3) Comparar las tendencias de mortalidad y morbilidad hospitalaria entre diferentes países, regiones, sexo y grupo de edad.

---

# 3. Metodología

---

Esta investigación consta, por un lado, de un metaanálisis que servirá para estudiar la prevalencia e incidencia de la EA en Europa, y por otro lado de un análisis de las tendencias de mortalidad y morbilidad en el periodo 2002-2012.

### 3.1 Metodología para la realización del metaanálisis

Se realizó una búsqueda en la literatura utilizando las bases de datos MEDLINE, SCOPUS y CINAHL Complete, buscando artículos publicados entre el 1 de enero de 1995 y el 31 de marzo de 2015.

Los términos de búsqueda, incluidos en el título, fueron “Alzheimer”, “Alzheimer’s disease” y “AD”; combinados con “prevalence”, “incidence” y “epidemiology”. Se filtró por los idiomas inglés, español, francés, italiano y portugués.

Se encontraron un total de 615 artículos. La búsqueda fue complementada con una revisión en las referencias de los artículos seleccionados para identificar estudios adicionales.

Se incluyeron en el metaanálisis los artículos observacionales que cumplieron los siguientes criterios:

- a) Ser un artículo original.
- b) Población de estudio europea.
- c) Los participantes eran hombres y mujeres mayores de 50 años.
- d) Mostraba datos originales de prevalencia y/o incidencia.
- e) Se describía el diagnóstico de la EA.
- f) Existía la posibilidad técnica de acceder al texto completo del artículo.

Las revisiones, metaanálisis y estudios que no trataban sobre la epidemiología de la EA fueron excluidos.

Se recopilaron los siguientes datos de cada artículo para el metaanálisis:

- a) Apellido del primer autor, año de publicación, país de la población del estudio.
- b) Características demográficas (número de participantes, rango de edad).
- c) Periodo medio de seguimiento.
- d) Casos de EA para calcular la prevalencia.
- e) Casos de EA y personas-años en riesgo para el cálculo de la incidencia.

Se condujeron metaanálisis separados para prevalencia e incidencia. Se utilizó el modelo Bayesiano de efectos aleatorios, utilizando el software Fast\*Pro, mostrando intervalos de credibilidad al 95% (IC del 95%). Se realizaron análisis de sensibilidad, replicando los resultados tras la exclusión de un estudio, para estudiar la robustez del análisis y la influencia del estudio eliminado.

Para estimar la heterogeneidad se usó el estadístico  $I^2$ , que estima la proporción de variabilidad total entre los estudios explicada por heterogeneidad (Higgins et al., 2003).

En los estudios de Brayne *et al.* (1995) y Andersen *et al.* (1999), los datos de casos y personas-años utilizados fueron los de personas con mínima y mayor severidad, y muy leve a grave EA, respectivamente. Los datos de casos y personas-años en riesgo del estudio de Copeland *et al.* (1999) se calcularon con la suma de los datos de mujeres y hombres de todas las edades. El estudio de Tsolaki *et al.* (1999) fue incluido tanto en el metaanálisis de prevalencia como de incidencia.



## 3.2 Análisis de las tendencias de mortalidad y morbilidad

### 3.2.1 Fuentes de información

Los datos del período 2002-2012 fueron extraídos de la oficina de estadística de la Unión Europea (Eurostat). Eurostat clasifica los datos de esta base por país, año, sexo, grupo de edad y causa de muerte o de ingreso hospitalario (Eurostat, 2015).

Los datos de mortalidad reflejaron el número de personas fallecidas en las que la EA fue la causa principal de fallecimiento. Los datos de morbilidad se refirieron a las altas hospitalarias de personas diagnosticadas con EA, incluyendo aquellos pacientes ingresados por un mínimo de una noche o más de 24 horas o dados de alta el mismo día.

Las bases de datos *European detailed mortality database* (DMDB) y *European Hospital Morbidity Database* (HMDB) de la Organización Mundial de la Salud (OMS) se utilizaron cuando no se dispuso de datos en Eurostat, extrayendo datos de mortalidad de Alemania (2002-2008), Dinamarca (2010), Países Bajos (2002-2006) y Polonia (2002-2004), y datos de morbilidad hospitalaria de Chipre (2002-2004) y Polonia (2003-2004) (World Health Organization - Regional Office for Europe, 2015).

Ambas bases reciben datos de las autoridades estadísticas de cada país de la UE, sin realizarse análisis adicionales. Por lo tanto, se asumió que los datos no difieren sustancialmente, y por tanto este hecho no tiene un efecto significativo sobre los resultados. Durante el período de estudio, se utilizaron dos revisiones diferentes de la Clasificación Internacional de Enfermedades (CIE) (revisiones 9<sup>a</sup> y 10<sup>a</sup>).

Las muertes y los ingresos hospitalarios por EA se registraron con el código 331.0 de la CIE-9 y el código G30 de la CIE-10.

Además, los diagnósticos para las altas hospitalarias se codificaron usando el código 0601 de la *International Shortlist for Hospital Morbidity Tabulation* (ISHMT), la cual incluye las definiciones de las revisiones 9ª y 10ª de la CIE.

Las estimaciones de la población residente, basadas en los censos oficiales, también se extrajeron de la base de datos de Eurostat. En algunos países, los datos para uno o más años de estudio no estaban disponibles. En el caso de no poder extraer los datos, estos no se imputaron ni se extrapolaron.

### 3.2.2 Población de estudio

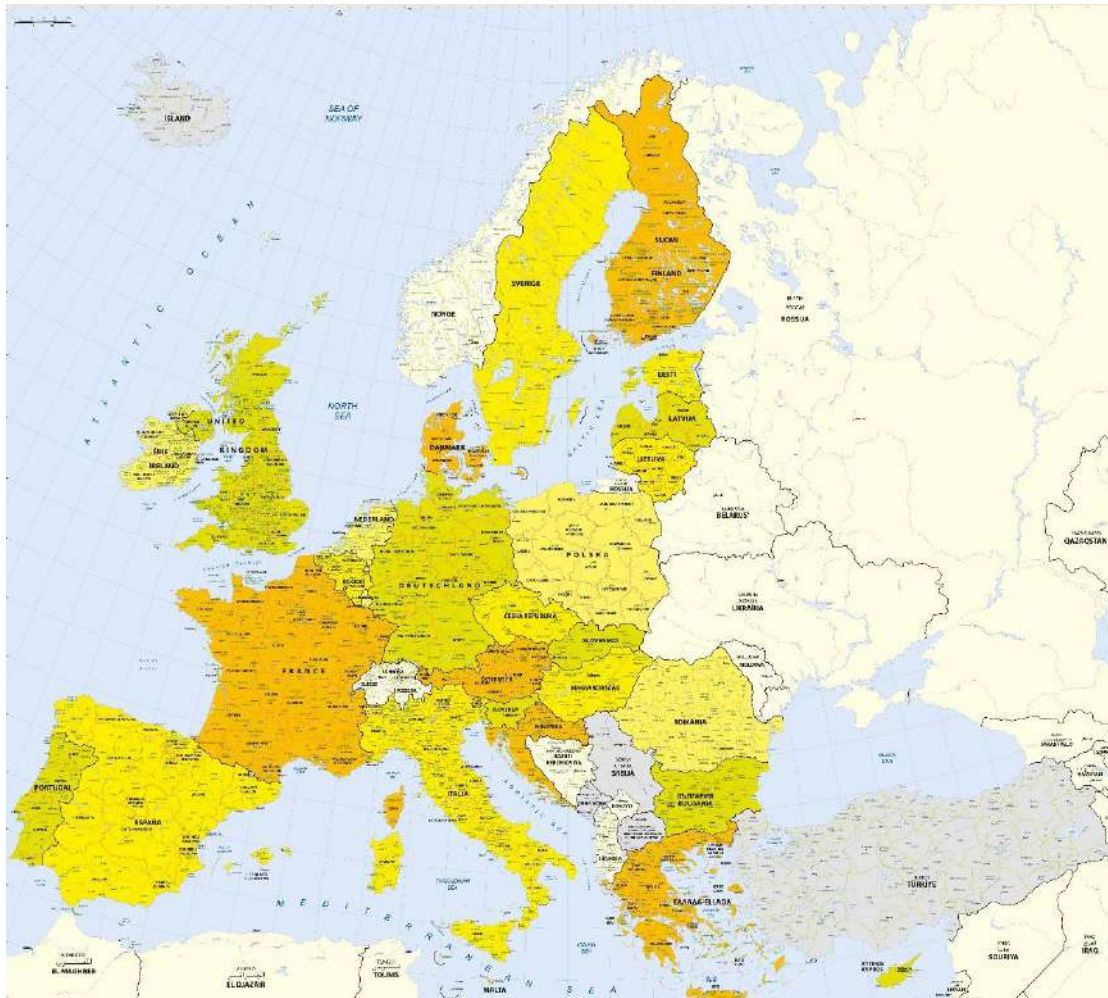
Este estudio descriptivo observacional utilizó los países de la UE como área de investigación, siendo la población de estudio hombres y mujeres mayores de 50 años en el periodo 2002-2012. En 2012, la UE constaba de 28 Estados Miembros que se incluyeron en el estudio: Alemania, Austria, Bélgica, Bulgaria, Croacia, Chipre, Dinamarca, Eslovaquia, Eslovenia, España, Estonia, Finlandia, Francia, Grecia, Hungría, Irlanda, Italia, Letonia, Lituania, Luxemburgo, Malta, Países Bajos, Polonia, Portugal, Reino Unido, República Checa, Rumania y Suecia (European Union, 2015) (Figura 5; Tabla 1).

Los datos disponibles de mortalidad de la EA incluyeron: UE (2002-2012, calculado a partir de los datos disponibles), Alemania (2002-2012), Austria (2002-2012), Bélgica (2003-2012), Bulgaria (2005-2012), Croacia (2002-2012), Chipre (2004-2012), Dinamarca (2002-2012), Eslovaquia (2002-2012), Eslovenia (2002-2012), España (2002-2012), Estonia (2002-2012), Finlandia (2002-2012), Francia (2002-2011), Grecia (2002-2012), Hungría (2002-2012), Irlanda (2002-2012), Italia (2002-2003, 2006-2012), Letonia (2002-2012), Lituania (2002-2012), Luxemburgo (2002-2012), Malta (2002-2010), Países Bajos (2002-2012), Polonia (2002-2012), Portugal (2002-2012), Reino Unido (2002-2012), República Checa (2002-2012), Rumania (2002-2012), y Suecia (2002-2012).

En el estudio de la morbilidad de la EA se decidió excluir a los siguientes países: Bulgaria, Estonia, Grecia, Malta, Rumania y Suecia, debido a que no se dispuso de datos para el periodo 2002-2012, o los datos disponibles comprendían menos de la mitad de dicho periodo.

En los 22 países incluidos finalmente en el estudio de la morbilidad, los años de estudio disponibles incluyeron: UE (2002-2012, calculado a partir de los datos disponibles), Alemania (2002-2012), Austria (2002-2012), Bélgica (2002-2009, 2011-2012), Chipre (2002-2007, 2010-2012), Croacia (2002-2012), Dinamarca (2002-2012), Eslovaquia (2002-2012), Eslovenia (2004-2012), España (2002-2012), Finlandia (2002-2012), Francia (2002-2012), Hungría (2004-2012), Irlanda (2002-2012), Italia (2002-2012), Letonia (2004-2012), Lituania (2002-2012), Luxemburgo (2002-2012), Países Bajos (2004-2012), Polonia (2003-2012), Portugal (2002-2012), Reino Unido (2002-2012), y República Checa (2002-2012).

Se condujeron análisis adicionales para estudiar las tendencias de mortalidad y morbilidad por sexo, por grupo de edad (50-69 años y mayores de 69 años), y por región. Los Estados Miembros de la UE se clasificaron según su ubicación geográfica en: Este de Europa (Bulgaria, Eslovaquia, Hungría, Polonia, República Checa y Rumania), Norte de Europa (Dinamarca, Estonia, Finlandia, Irlanda, Letonia, Lituania, Reino Unido y Suecia), Sur de Europa (Croacia, Chipre, Eslovenia, España, Grecia, Italia, Malta y Portugal), y Oeste de Europa (Alemania, Austria, Bélgica, Francia, Luxemburgo y Países Bajos) (United Nations, 2015).



**Figura 5. Mapa de la Unión Europea y los Estados Miembros. (European Union, 2015)**

### **3.2.3 Análisis estadístico**

Utilizando los datos de población, el número de fallecidos, y el número de pacientes hospitalizados, por cada 5 años, desde los 50 hasta más de 85 años, se calcularon las tasas de mortalidad y morbilidad estandarizadas por edad por 100.000 personas, utilizando el método directo y la estructura de población 2013 European Standard Population (Office for National Statistics, 2015).

Tabla 1. Datos sociodemográficos de la UE y los Estados Miembros.

Nombre de país	Población (2012)	Índice de feminidad <sup>a</sup>	Esperanza de vida (hombres)	Esperanza de vida (mujeres)	Edad mediana	% población ≥50 años
<b>UE</b>	505.572.348	104,9	77,5	83,1	41,6	37,4
<b>Alemania</b>	81.843.743	103,6	78,6	83,3	45,0	41,2
<b>Austria</b>	8.408.121	105,2	78,4	83,6	42,4	37,2
<b>Bélgica</b>	11.094.850	103,5	77,8	83,1	41,0	36,8
<b>Bulgaria</b>	7.327.224	105,4	70,9	77,9	42,7	40,1
<b>Chipre</b>	862.011	105,7	78,9	83,4	35,8	30,5
<b>Croacia</b>	4.275.984	107,3	73,9	80,6	42,2	39,1
<b>Dinamarca</b>	5.580.516	101,7	78,1	82,1	40,8	36,5
<b>Eslovaquia</b>	5.404.322	105,4	72,5	79,9	37,7	33,0
<b>Eslovenia</b>	2.055.496	102,2	77,1	83,3	42,0	38,0
<b>España</b>	46.818.219	102,7	79,5	85,5	40,8	35,4
<b>Estonia</b>	1.325.217	114,4	71,4	81,5	40,7	37,6
<b>Finlandia</b>	5.401.267	103,6	77,7	83,7	42,2	39,5
<b>Francia</b>	65.276.983	106,5	78,7	85,4	40,8	36,5
<b>Grecia</b>	11.082.566	104,4	78,0	83,4	42,0	38,2
<b>Hungría</b>	9.931.925	110,2	71,6	78,7	40,8	37,9
<b>Irlanda</b>	4.582.707	101,9	78,7	83,2	35,0	28,1
<b>Italia</b>	59.394.207	106,8	79,8	84,8	44,0	40,4
<b>Letonia</b>	2.044.813	118,7	68,9	78,9	41,8	38,6
<b>Lituania</b>	3.003.641	117,1	68,4	79,6	41,7	37,8
<b>Luxemburgo</b>	524.853	100,5	79,1	83,8	39,1	32,2
<b>Malta</b>	417.546	101,0	78,6	83,0	40,4	38,0
<b>Países Bajos</b>	16.730.348	102,0	79,3	83,0	41,3	36,5
<b>Polonia</b>	38.063.792	106,6	72,7	81,1	38,5	35,4
<b>Portugal</b>	10.542.398	109,6	77,3	83,6	42,1	38,4
<b>Reino Unido</b>	63.495.303	103,5	79,1	82,8	39,7	34,9
<b>República Checa</b>	10.505.445	103,7	75,1	81,2	40,1	36,6
<b>Rumania</b>	20.095.996	106,2	71,0	78,1	40,7	36,5
<b>Suecia</b>	9.482.855	100,6	79,9	83,6	40,8	37,4

<sup>a</sup> Número de mujeres por cada 100 hombres.

Este estudio utilizó el software “Joinpoint Regression Program” versión 4.2.0.2 (Surveillance Research Program, National Cancer Institute, Bethesda, MD, USA) para analizar las tendencias de mortalidad y morbilidad de la enfermedad en el periodo de estudio mencionado (National Cancer Institute, 2015). En el análisis, se identifican los puntos de inflexión (*joinpoints*), que muestran el punto de la pendiente lineal donde las tendencias tenían un cambio significativo (Kim et al., 2000).

El periodo de estudio comprendió 11 años, por lo que el número ideal de puntos de inflexión que se pudo identificar fue uno. El análisis de *joinpoints* en este estudio sigue un modelo log-lineal con el fin de determinar la posición del punto de la tendencia.

El software utilizado permitió obtener el porcentaje de cambio anual (PCA), y sus intervalos de confianza del 95%, permitiendo estudiar y comparar la magnitud del cambio en las tendencias.

Las tasas estandarizadas por edad de mortalidad y morbilidad fueron las variables dependientes, y el año de muerte o de ingreso hospitalario fueron las variables independientes. También se utilizaron las siguientes variables: edad, sexo, país, y región. En todos los análisis, un p-valor menor de 0,05 se consideró estadísticamente significativo.

---

# 4. Resultados

---

## 4.1 Prevalencia e incidencia de la enfermedad de Alzheimer en Europa: metaanálisis

La búsqueda en Medline dio como resultado 314 artículos para identificar. Entre ellos, hubo 239 artículos cuyos títulos o resúmenes no cumplieron con los criterios de selección y se excluyeron, y 75 artículos que necesitaron una mayor identificación. De ellos, hubo 48 cuyas áreas de estudio no eran países europeos, y por lo tanto fueron excluidos. De los 27 artículos restantes, fueron excluidas 7 revisiones, 11 artículos cuyos datos no eran útiles y un artículo cuya metodología de investigación era diferente. En última instancia, 8 artículos se incluyeron en el metaanálisis.

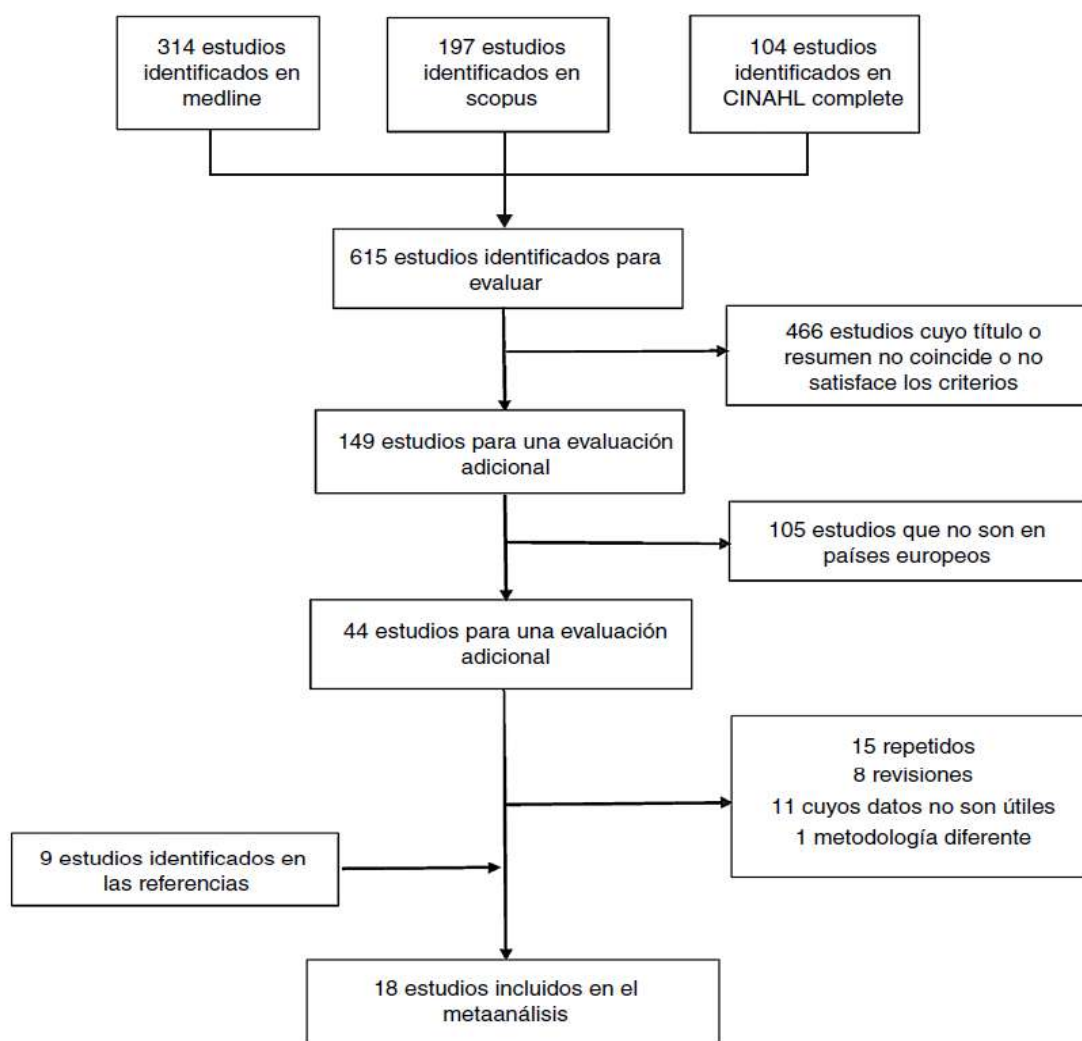


Figura 6. Diagrama de flujo del metaanálisis



En Scopus se encontraron 197 artículos, de los que 143 artículos fueron excluidos porque sus títulos o resúmenes no cumplían con los criterios de selección, y 39 fueron excluidos por estudiar poblaciones no europeas. De los 15 artículos restantes se encontró una revisión, 4 artículos cuyos datos no se pudieron utilizar y un artículo que utilizó un método de investigación diferente. Se identificaron 9 artículos que cumplían todos los criterios. Sin embargo, 8 de estos artículos estaban duplicados y se excluyeron, con lo que finalmente se incluyó un artículo nuevo.

La búsqueda en CINAHL Complete encontró 104 artículos relacionados. De ellos, hubo 84 con títulos o resúmenes que no cumplían con los criterios y 18 cuyas áreas de estudio no eran países europeos. Hubo 2 artículos que necesitaron mayor identificación, encontrándose una revisión y un artículo con una metodología incompatible, por lo que no se incluyó ningún artículo nuevo.

Después de la lectura de los artículos incluidos, se identificaron y añadieron 9 artículos nuevos de las referencias. Finalmente, se incluyeron 18 artículos originales (Figura 6). Excepcionalmente, se añadió el artículo de Letenneur *et al.* (1994), por su relevancia al pertenecer al estudio EURODEM (Launer *et al.*, 1999).

Las características de los estudios se muestran en la Tabla 2. De los artículos seleccionados, 8 fueron estudios observacionales transversales, utilizados en el metaanálisis de prevalencia (Tabla 3) y 11 estudios longitudinales o estudio de cohortes utilizados en el metaanálisis de incidencia (Tabla 4). El estudio de Tsolaki *et al.* (1999) era transversal y longitudinal, por lo que se incluyó en ambos metaanálisis.

Las áreas de estudio incluyeron los siguientes países: España, Holanda, Italia, Francia, Grecia, Reino Unido, Suecia y Dinamarca. El número de personas participantes varió entre 288 y 7.528.

Tabla 2. Características de los estudios.

Estudio	Población	Prueba de cribado	Criterios diagnósticos demencia / EA	Confirmación neuropatológica
<b>Letenneur et al. (1994, Francia)</b>	Com*	MMSE, BVRT, WPA	DSM-III-R / NINCDS-ADRDA	Si
<b>Manubens et al. (1995, España)</b>	Com / Ins	CAMDEX	DSM-III-R / NINCDS-ADRDA	No
<b>Brayne et al. (1995, Reino Unido)</b>	Com	MMSE	CAMDEX	No
<b>Ott et al. (1995, Holanda)</b>	Com / Ins	MMSE, GMS	DSM-III-R / NINCDS-ADRDA	Si
<b>Prencipe et al. (1996, Italia)</b>	Com	MMSE, MSQ	DSM-III / NINCDS-ADRDA	Si
<b>Aearsson et al. (1996, Suecia)</b>	Com / Ins	CPRS, MMSE	DSM-III-R / NINCDS-ADRDA	Si
<b>Ferini-Strambi et al. (1997, Italia)</b>	Com / Ins	AMT	NINDS-AIREN / NINCDS-ADRDA	No
<b>Obadia et al. (1997, Francia)</b>	Com / Ins	MMSE	DSM-III-R / NINCDS-ADRDA	No
<b>Salamon et al. (1999, Francia)</b>	Com / Ins	MMSE, BVRT, WPA	DSM-III-R / NINCDS-ADRDA	Si
<b>Tsolaki et al. (1999, Grecia)</b>	Com	MMSE, CAMDEX	DSM-III-R / NINCDS-ADRDA	Si
<b>Andersen et al. (1999, Dinamarca)</b>	Com / Ins	CAMDEX	DSM-III-R / NINCDS-ADRDA	Si
<b>Copeland et al. (1999, Reino Unido)</b>	Com / Ins	GMS, MMSE	GMS-AGECAT	Si
<b>Di Carlo et al. (2002, Italia)</b>	Com / Ins	MMSE	DSM-III-R / NINCDS-ADRDA	No
<b>López-Pousa et al. (2004, España)</b>	Com	MMSE, RCDI	CAMDEX, DSM-III-R	No
<b>Ravaglia et al. (2005, Italia)</b>	Com	GDS, MMSE	DSM-IV / NINCDS-ADRDA	Si
<b>Bermejo-Pareja et al. (2008, España)</b>	Com / Ins	MMSE, FAQ	DSM-IV / NINCDS-ADRDA	No
<b>Lobo et al. (2011, España)</b>	Com	MMSE, GMS, HAS	DSM-IV / NINCDS-ADRDA	No
<b>Tola-Arribas et al. (2013, España)</b>	Com / Ins	7MS, IQCODE, KDQ	DSM-IV / NINCDS-ADRDA	Si

MMSE: Mini Mental State Examination (Folstein et al., 1975); BVRT: Benton's Visual Retention Test (Benton, 1965); WPA: Wechsler's Paired-Associates (Wechsler, 1945); CAMDEX: Cambridge Mental Disorders of the Elderly Examination (Roth et al., 1988); GMS: Geriatric Mental State (Copeland et al., 1976; 1987); MSQ: Mental Status Questionnaire (Kahn et al., 1960); CPRS: Comprehensive Psychopathological Rating Scale (Asberg et al., 1978); AMT: Hodkinson Abbreviated Mental Test (Rocca et al., 1992); RCDI: Retrospective Collateral Dementia Interview (Davis et al., 1991); GDS: Geriatric Depression Scale (Yesavage et al., 1983); FAQ: Functional Activities Questionnaire (Pfeffer et al., 1982); HAS : History and Aetiology Schedule (Dewey et al., 1992); 7MS: 7-Minute Screen Neurocognitive Battery (Solomon et al., 1998); IQCODE: Informant Questionnaire on Cognitive Decline on the Elderly (Jorm & Korten, 1988); KDQ: Kawas Dementia Questionnaire (Kawas et al., 1994); DSM: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (American Psychiatric Association, 1987; 1994); NINCDS-ADRDA: National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke-Alzheimer's Disease and Related Disorders Association (McKhann et al., 1984); NINDS-AIREN: National Institute of Neurological Disorders and Stroke-Association Internationale pour la Recherche et l'Enseignement en Neurosciences (Roman et al., 1993); AGECA: Automated Geriatric Examination for Computer Assisted Taxonomy (Copeland et al., 1987).

\*Com: Comunidad; Ins: Institucional.

Tabla 3. Metaanálisis de la prevalencia de enfermedad de Alzheimer en Europa.

Estudio	Rango edad	Casos de EA (n)	Hombres	Mujeres	65-74 años	75-84 años	≥85 años	≤79 años	≥80 años
Manubens <i>et al.</i>	70-91	119 (1019)	41 (562)	78 (565)	1 (146)	52 (613)	66 (368)	24(457)	95(670)
Ott <i>et al.</i>	55-106	339 (7528)	76 (2939)	263 (4589)	24 (2563)	121 (1643)	190 (709)	-	-
Prencipe <i>et al.</i>	>64	50 (968)	21 (418)	27 (550)	7 (544)	32 (359)	11 (65)	-	-
Ferini-Strambi <i>et al.</i>	>59	27 (673)	7 (254)	20 (419)	-	-	-	11(573)	16(100)
Obadia <i>et al.</i>	≥70	82 (1068)	16 (432)	66 (636)	-	-	-	28(679)	54(389)
Salamon <i>et al.</i>	≥65	128 (4123)	-	-	-	-	-	-	-
Tsolaki <i>et al.</i>	≥70	20 (365)	4 (159)	16(206)	2 (118)	12 (206)	6 (41)	10(230)	10(135)
Tola-Arribas <i>et al.</i>	≥65	143 (2170)	26 (933)	117(1237)	10 (1024)	63 (813)	70 (333)	37(1473)	106(697)
Metaanálisis		5,05% (4,73-5,39)	3,31% (2,85-3,80)	7,13% (6,56-7,72)	0,97% (0,70-1,28)	7,66% (6,79-8,59)	22,53% (20,20-24,08)	3,18% (2,61-3,81)	14,04% (12,44-15,73)

Tabla 4. Metaanálisis de la incidencia de enfermedad de Alzheimer en Europa

Estudio	Rango edad	Seguimiento medio (años)	Casos de EA (P-A)*	Hombres	Mujeres	65-74 años	75-84 años	≥85 años
Letenneur <i>et al.</i>	≥65	3	59 (5136,5)	19 (1566,9)	40 (2321,3)	4 (2628,6)	30 (2068,7)	25 (518,3)
Brayne <i>et al.</i>	≥75	2,4	65 (2361)	19 (855)	46 (1509)	-	44 (2045)	21 (280)
Aevarsson <i>et al.</i>	85-88	3	27 (699,2)	5 (212,2)	22 (487)	-	-	27 (699,2)
Andersen <i>et al.</i>	65-84	2,1	102 (4872)	-	-	33 (3303)	69 (1569)	-
Copeland <i>et al.</i>	≥65	4	73 (7287)	23 (3505)	50 (3782)	4 (2664)	12 (2499)	57 (2124)
Tsolaki <i>et al.</i>	≥70	2	26 (496)	6 (214)	20 (282)	1 (66)	16 (352)	9 (78)
Di Carlo <i>et al.</i>	65-84	3,8	67 (9524,8)	25 (5034,7)	42 (4490,1)	19 (5731,7)	48 (3793,1)	-
López-Pousa <i>et al.</i>	≥75	4,3	52 (4825)	13 (1994)	39 (2838)	-	30 (3739)	22 (1077)
Ravaglia <i>et al.</i>	≥65	3,8	72 (3044,4)	24 (1421,8)	48 (1622,6)	18 (1595)	33 (1172,2)	21 (277,2)
Bermejo-Pareja <i>et al.</i>	≥65	3,2	115 (12552)	35 (5355)	80 (7197)	18 (6452)	55 (4843)	42 (1257)
Lobo <i>et al.</i>	≥55	4,5	87 (16025)	26 (7050)	61(8975)	6 (6690)	19 (3461)	62 (1593)
Metaanálisis			11,08 (10,30-11,89)	7,02 (6,06-8,05)	13,25 (12,05-14,51)	3,43 (2,79-4,14)	13,78 (12,38-15,26)	35,74 (31,70-40,03)

\*P-A: Personas-año en riesgo

La prevalencia de la EA en Europa fue de 5,05% (IC 95% 4,73-5,39) (Figura 7). En el análisis de sensibilidad, al excluir el estudio de Manubens *et al.* (1995), la prevalencia fue de 4,66% (IC 95%, 4,34-4,99). Por regiones, la prevalencia de EA en los países del sur de Europa (España, Italia y Grecia) fue de 6,88% (IC 95%, 6,19-7,61), mientras que en los países del norte (Francia, Holanda) fue de 4,31% (IC 95%, 3,26-4,68).

La prevalencia en hombres fue de 3,31% (IC 95%, 2,85-3,80) y en mujeres de 7,13% (IC 95%, 6,56-7,72). Con el aumento de la edad también aumentó la prevalencia de la enfermedad. En los grupos de 65-74 años, 75-84 años y más de 85 años, la prevalencia fue del 0,97, el 7,66 y el 22,53%, respectivamente. Al dividir en un grupo de menos de 79 años y otro de más de 80 años, las prevalencias fueron del 3,18 y el 14,04%, respectivamente (Tabla 3).

El resultado del análisis de heterogeneidad fue  $I^2=42,42$ , lo que indica una heterogeneidad moderada. Después del análisis de sensibilidad, la  $I^2$  tuvo un valor de 6,49, lo que significa una heterogeneidad baja, mientras que la  $I^2$  en los análisis de países del sur y norte de Europa fueron 28,98 y 57,40, respectivamente.

La incidencia de la EA fue 11,08 por 1.000 personas-año (IC 95%, 10,30-11,89) (Figura 7). Se hicieron análisis de sensibilidad, excluyendo el artículo de Tsolaki *et al.* (1999), encontrando una incidencia de 10,78 por 1.000 personas-año (IC 95%, 10,0-11,58). Después de excluir el estudio de Aevansson *et al.* (1996), la incidencia fue 10,80 por 1.000 personas-año (IC 95%, 10,02-11,60).

Por región, la incidencia en los países del sur de Europa (Grecia, Italia y España) fue 8,97 por 1.000 personas-año (IC 95%, 8,13-9,86), mientras que en el norte de Europa (Francia, Reino Unido, Suecia y Dinamarca) fue 15,94 por 1.000 personas-año (IC 95%, 14,25-17,72).

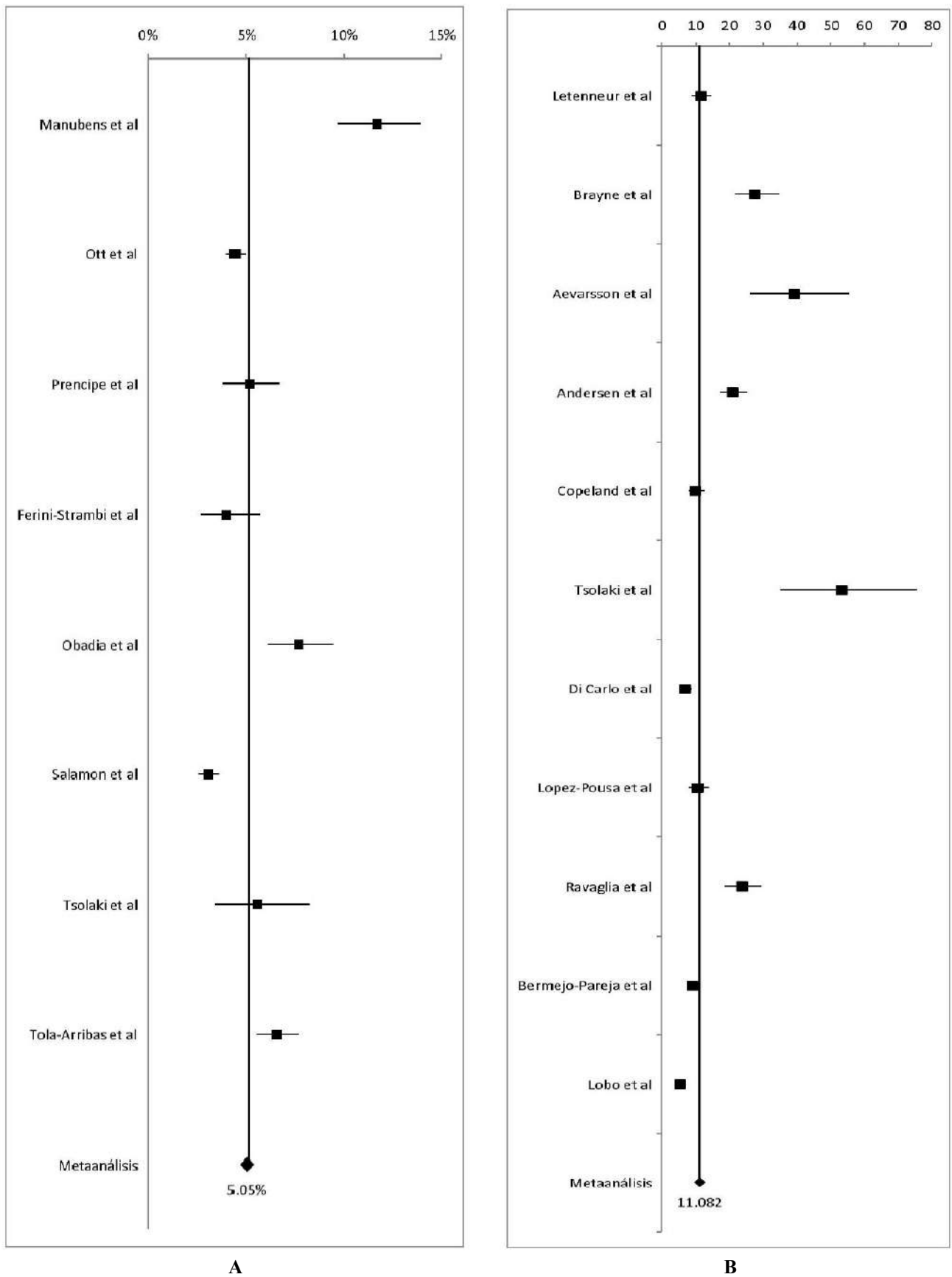


Figura 7. Metaanálisis de prevalencia (A) e incidencia (B) de enfermedad de Alzheimer en Europa.

Al igual que lo encontrado con la prevalencia, la incidencia de EA en las mujeres fue más alta que en hombres, 13,25 por 1.000 personas-año (IC 95%, 12,05-14,51) frente a 7,02 por 1.000 personas-año (IC 95%, 6,06-8,05).

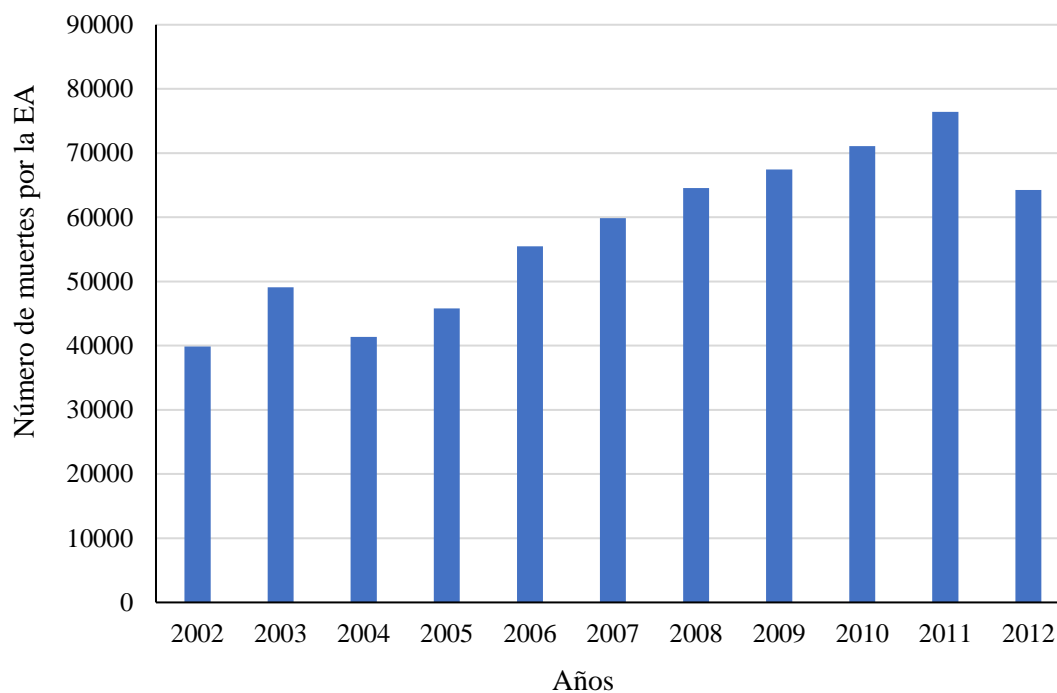
De igual manera, existió un aumento de la incidencia con la edad. En los grupos de 65-74 años, 75-84 años y más de 85 años, la incidencia fue 3,43, 13,78 y 35,74 por 1.000 personas-año, respectivamente (Tabla 4).

El resultado del análisis de heterogeneidad fue  $I^2=70,37$ , lo que indica una heterogeneidad alta. Después de excluir el estudio de Tsolaki *et al.* (1999), la  $I^2$  fue 63,66, y al eliminar el estudio de Aevansson *et al.* (1996) en el análisis de sensibilidad, el valor del estadístico  $I^2$  fue 68,16, manteniéndose en ambos casos una heterogeneidad alta. La  $I^2$  en los análisis de incidencia de EA en los países del sur y norte de Europa fue 78,80 y 48,15, respectivamente.

## 4.2 Tendencias de mortalidad de la enfermedad de Alzheimer en la Unión Europea

### 4.2.1 Tendencia en el número de muertes por enfermedad de Alzheimer

El número de muertes por EA en la UE en el periodo de estudio mostró una tendencia al alza, con un incremento desde cerca de 40.000 personas en el año 2002, a cerca de 65.000 en 2012, lo que significa una tasa de crecimiento anual del 4,9%. El pico máximo se observó en 2011, más de 76.000 personas (Figura 8).



**Figura 8. Tendencia en el número de muertes por EA en la UE.**

Cuando se estudió el número de muertes por EA en los distintos países, todos mostraron tendencias crecientes pronunciadas, salvo Letonia, donde se encontró una ligera tendencia descendente (-2,5%).

Entre los países donde creció el número de fallecidos, Rumania fue el país donde se observó la tasa de crecimiento anual más alta (25,0%), mientras que en Malta se encontró la tasa más baja (1,7%). En el periodo 2002-2011, Francia fue el país donde se registró el mayor número de fallecidos por EA (en 2011, más de 19.000 fallecimientos, el 25,0% de los fallecimientos en la UE). En 2012, debido a que no se dispuso de datos de Francia, España se convirtió en el país donde se registró el mayor número de fallecidos, aproximadamente 13.000.

#### **4.2.2 Tendencias de mortalidad estandarizada por enfermedad de Alzheimer**

La mortalidad estandarizada por EA en el conjunto de países de la UE mostró una tendencia creciente en el periodo de estudio, aumentando desde 28,88 fallecimientos por 100.000 personas en el año 2002 hasta 39,87 por 100.000 en 2012, con un PCA del 3,0%, estadísticamente significativo, y sin encontrar ningún punto de inflexión.

Se calculó la mortalidad estandarizada de cada país. Finlandia fue el país donde se observó una mortalidad estandarizada más alta en cada año del periodo de estudio. En 2002, la mortalidad estandarizada fue 78,25 por 100.000, mientras que en 2012 superó los 260 fallecimientos por 100.000 habitantes. Por el contrario, Letonia fue el país con la mortalidad estandarizada más baja en la mayoría de los años del periodo de estudio, mostrando también la mortalidad estandarizada más baja, 2,87 fallecidos por 100.000 en el año 2004 (Anexo).

Se estudiaron las tendencias de mortalidad estandarizada en cada país de la UE, encontrando una tendencia creciente en 24 países, estadísticamente significativa en la mayoría (21 países). Rumania fue el país que presentó la tendencia más pronunciada (PCA=19,8%), aumentando desde 3,29 por 100.000 en el año 2002 hasta 26,20 por 100.000 en 2012.



Otros países como Eslovaquia (PCA=18,0%), Bulgaria (PCA=14,3%), Lituania (PCA=13,8%) y Finlandia (PCA=13,5%) también mostraron crecimientos pronunciados, estadísticamente significativos en todos ellos. Por otro lado, en Luxemburgo y Eslovenia la mortalidad estandarizada mostró un ligero crecimiento en los últimos años (PCAs=1,0% y 1,7% respectivamente), que en ningún caso fue estadísticamente significativo.

Únicamente en 4 países (Grecia, Alemania, República Checa y Letonia) se encontraron tendencias decrecientes durante el periodo de estudio. Grecia mostró la tendencia descendente más pronunciada (PCA=-3,0%), mientras que en Letonia las tasas de mortalidad permanecieron prácticamente estables, registrando un ligero descenso (PCA=-0,9%), sin alcanzarse en ninguno de los dos casos la significación estadística, mientras que en Alemania (PCA=-1,4%) el descenso fue significativo.

Durante el periodo de estudio, hubo 9 países con un punto de inflexión en la tendencia. Dinamarca, Finlandia y Lituania mostraron un rápido incremento de la mortalidad en los primeros años del estudio, seguido de un crecimiento menos pronunciado. En Eslovaquia la tendencia de mortalidad también mostró un rápido crecimiento, que se volvió más pronunciado en los dos últimos años de estudio. En Reino Unido, las tasas se mantuvieron estables, mostrando un ligero descenso no significativo en los primeros años, seguido de un incremento estadísticamente significativo a partir del año 2006.

En los primeros años de estudio, en Alemania, Eslovenia y Países Bajos, se observó un descenso en la tasa de mortalidad, seguido de una tendencia creciente. Igualmente, en la República Checa la mortalidad por EA descendió durante la mayor parte del periodo de estudio, repuntando en los dos últimos años, aunque sin ser un cambio estadísticamente significativo (Tabla 5; Figuras 9 y 10).

Tabla 5. Análisis de las tendencias de mortalidad de la EA en la UE (2002-2012).

	Periodo total		Periodo 1		Periodo 2	
	Años	PCA	Años	PCA	Años	PCA
<b>UE (28 países)</b>	2002-2012	3,0*	-	-	-	-
<b>Alemania</b>	2002-2012	-1,4*	2002-2008	-3,2*	2008-2012	1,9
<b>Austria</b>	2002-2012	5,2*	-	-	-	-
<b>Bélgica</b>	2003-2012	3,4*	-	-	-	-
<b>Bulgaria</b>	2005-2012	14,3*	-	-	-	-
<b>Croacia</b>	2002-2012	3,6*	-	-	-	-
<b>Chipre</b>	2004-2012	7,6*	-	-	-	-
<b>Dinamarca</b>	2002-2012	7,7*	2002-2006	11,9*	2006-2012	5,4*
<b>Eslovaquia</b>	2002-2012	18,0*	2002-2010	12,0*	2010-2012	69,4
<b>Eslovenia</b>	2002-2012	1,7	2002-2007	-9,6	2007-2012	14,3
<b>España</b>	2002-2012	2,0*	-	-	-	-
<b>Estonia</b>	2002-2012	9,0*	-	-	-	-
<b>Finlandia</b>	2002-2012	13,5*	2002-2010	14,2*	2010-2012	9,1
<b>Francia</b>	2002-2011	2,8*	-	-	-	-
<b>Grecia</b>	2002-2012	-3,0	-	-	-	-
<b>Hungría</b>	2002-2012	9,1*	-	-	-	-
<b>Irlanda</b>	2002-2012	7,2*	-	-	-	-
<b>Italia</b>	2002-2012	4,9*	-	-	-	-
<b>Letonia</b>	2002-2012	-0,9	-	-	-	-
<b>Lituania</b>	2002-2012	13,8*	2002-2008	21,0*	2008-2012	2,3
<b>Luxemburgo</b>	2002-2012	1,0	-	-	-	-
<b>Malta</b>	2002-2010	4,8	-	-	-	-
<b>Países Bajos</b>	2002-2012	8,2*	2002-2004	-1,3	2004-2012	9,7*
<b>Polonia</b>	2002-2012	3,6*	-	-	-	-
<b>Portugal</b>	2002-2012	2,8*	-	-	-	-
<b>Reino Unido</b>	2002-2012	4,5*	2002-2006	-0,6	2006-2012	7,5*
<b>República Checa</b>	2002-2012	-1,0	2002-2010	-8,4	2010-2012	69,0
<b>Rumania</b>	2002-2012	19,8*	-	-	-	-
<b>Suecia</b>	2002-2012	5,3*	-	-	-	-

\*: p-valor&lt;0,05

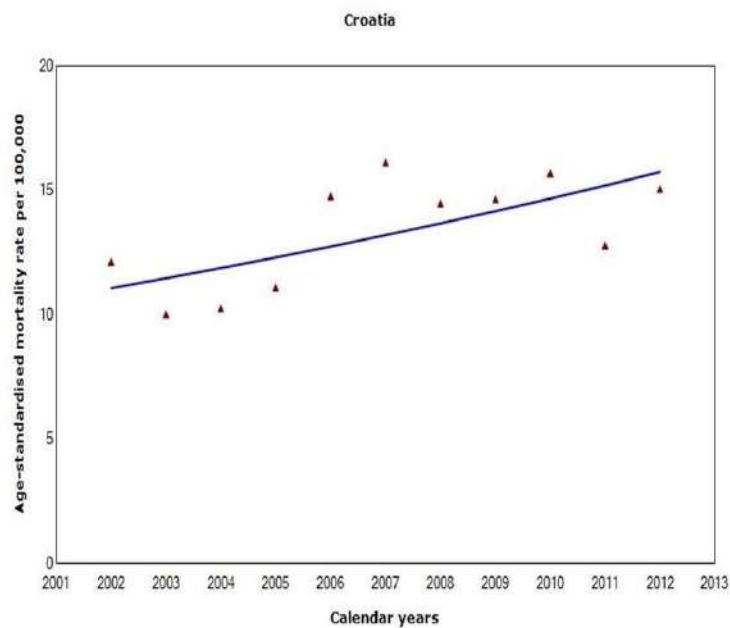
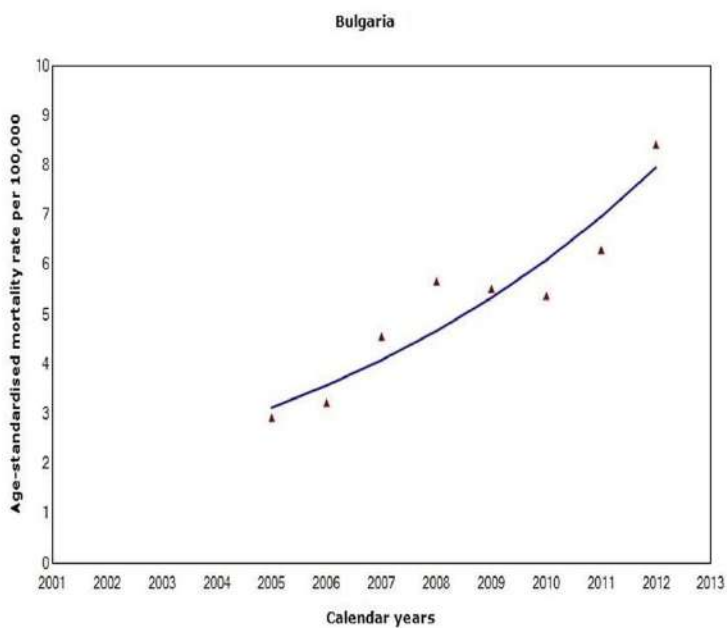
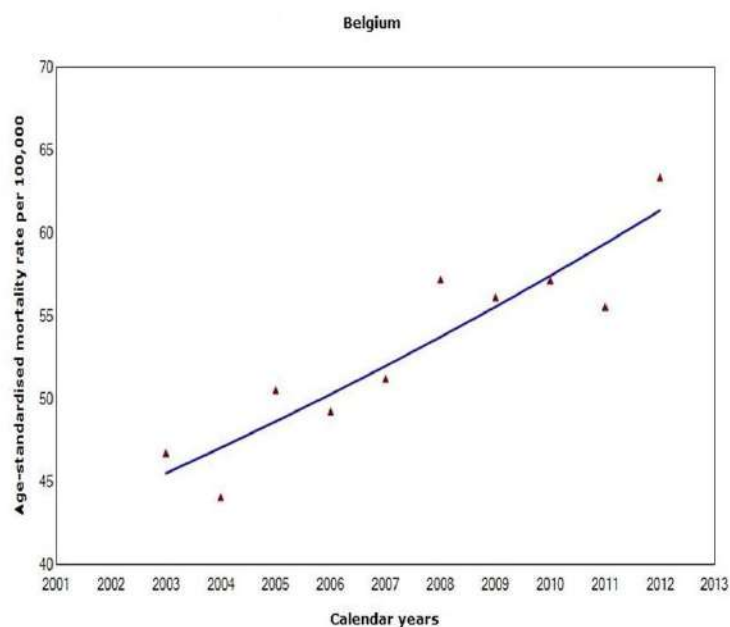
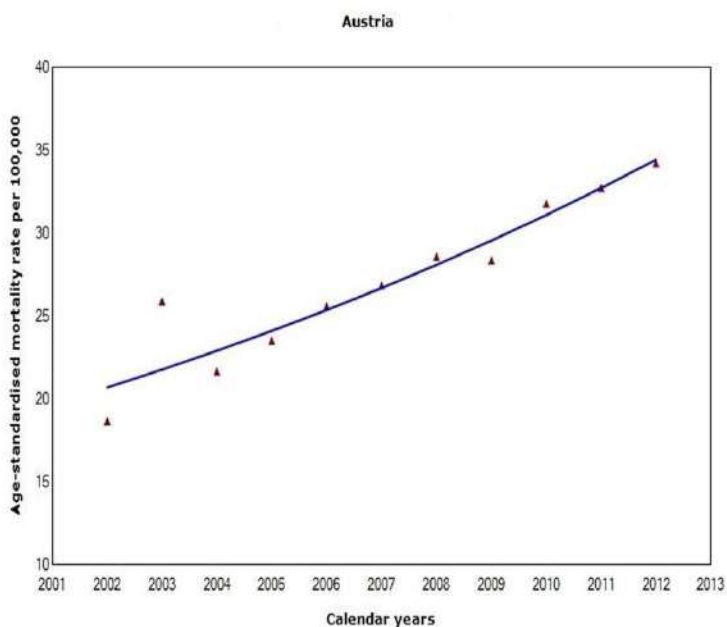
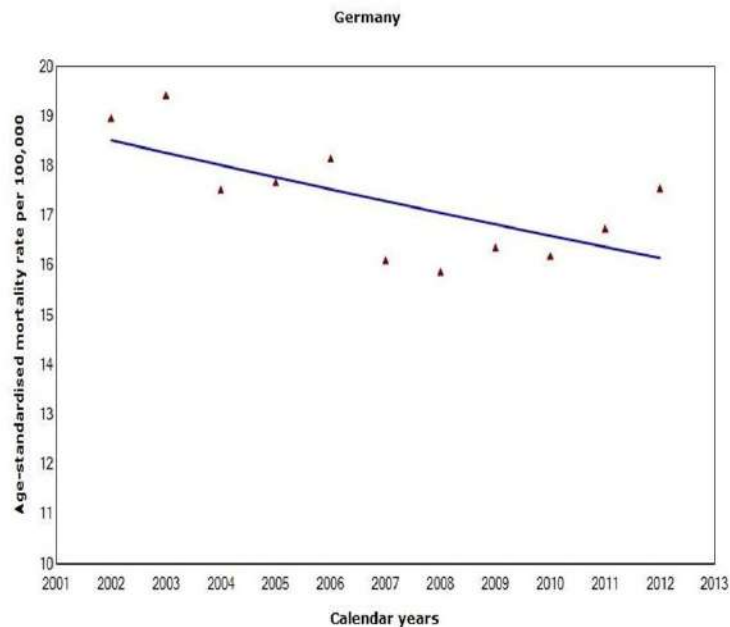
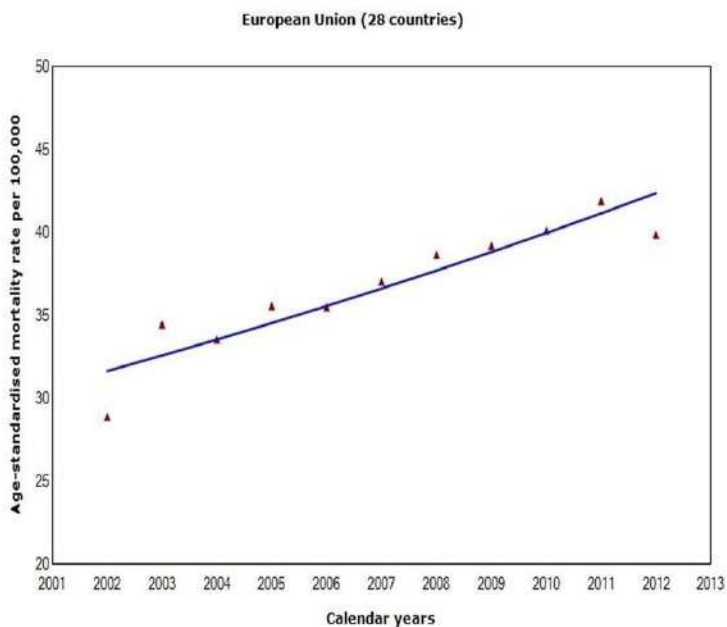
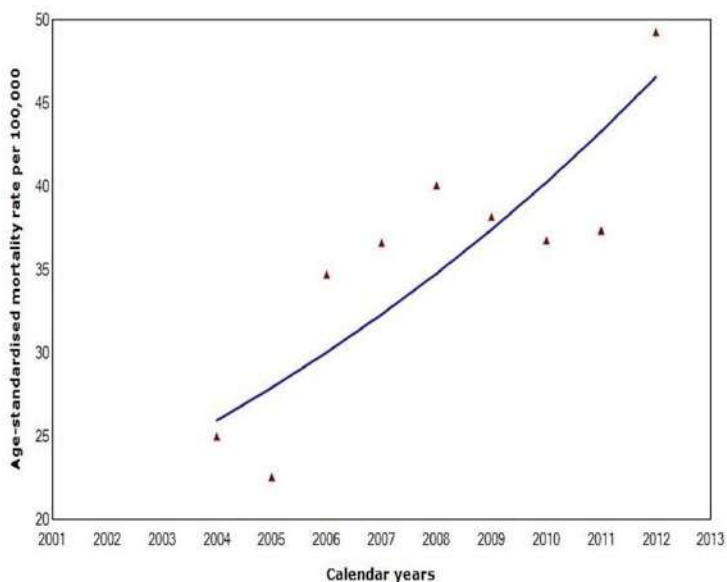
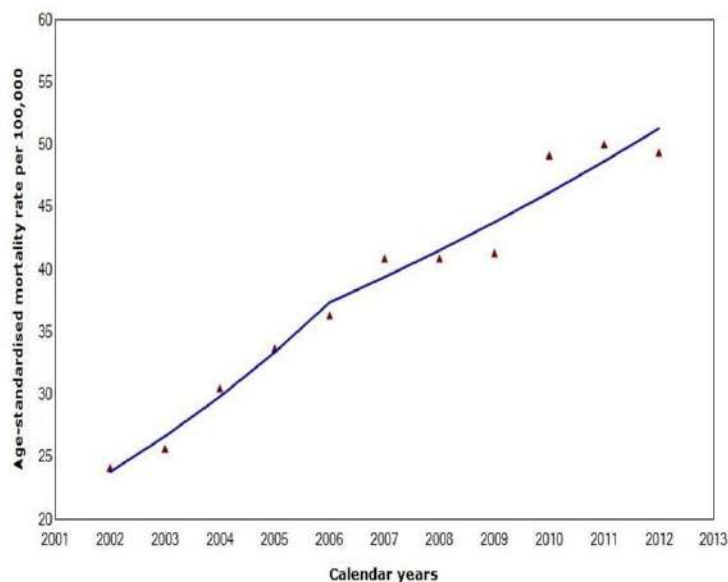


Figura 9. Tendencias de la mortalidad estandarizada por EA en los países de la UE.

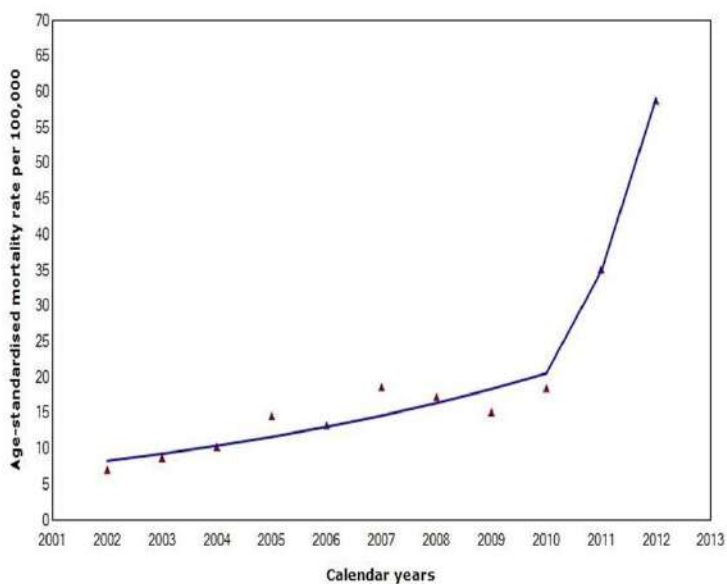
Cyprus



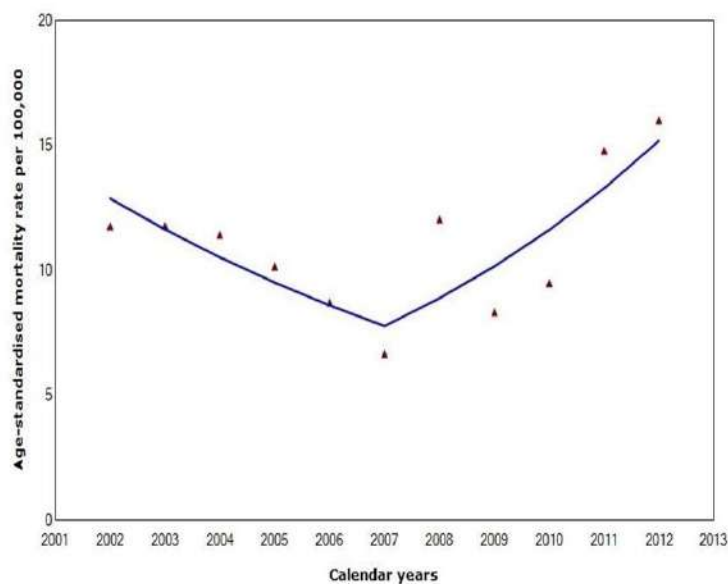
Denmark



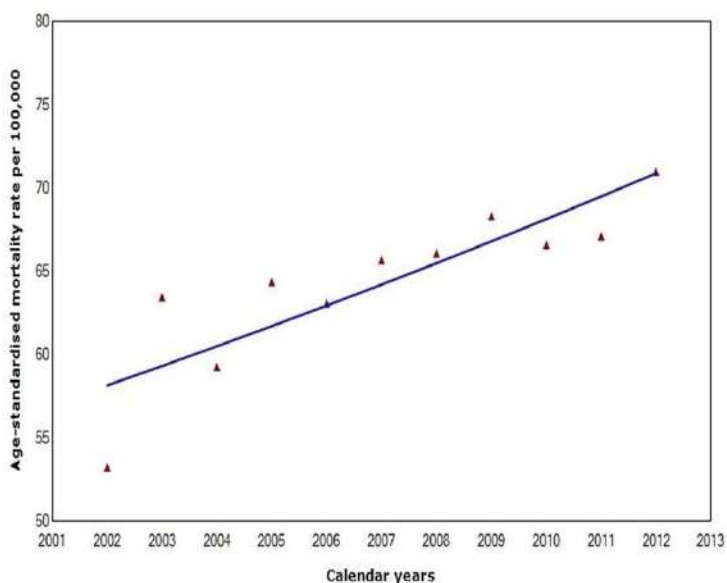
Slovakia



Slovenia



Spain



Estonia

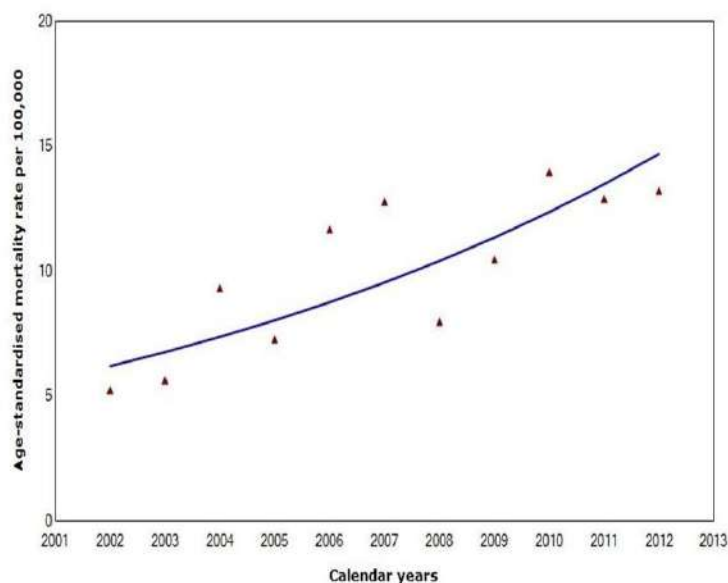


Figura 9. Tendencia de la mortalidad estandarizada por EA en los países de la UE (continuación).

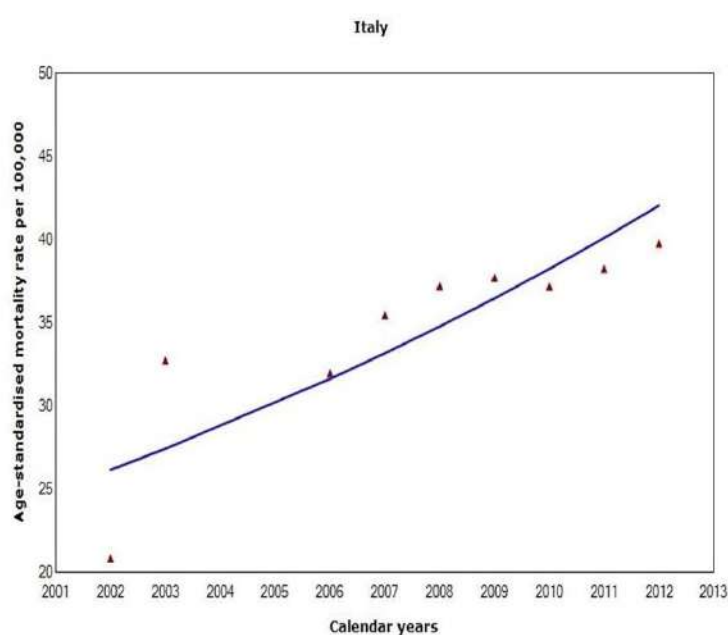
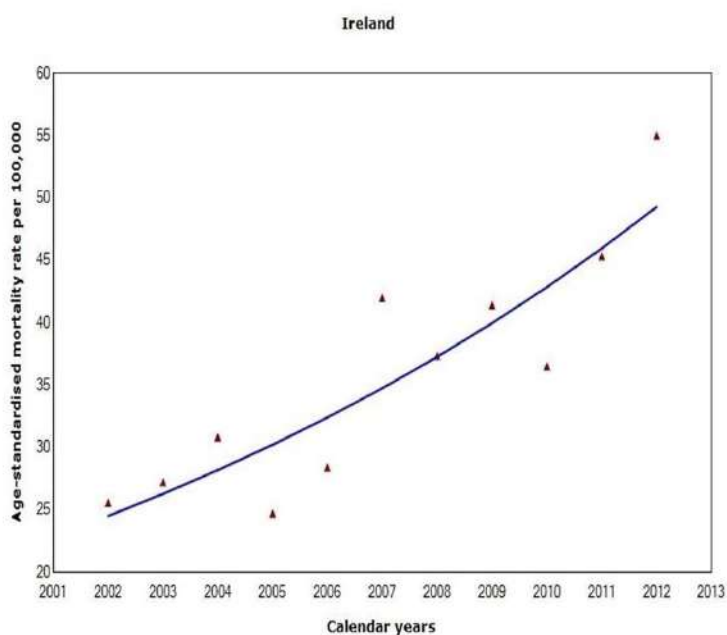
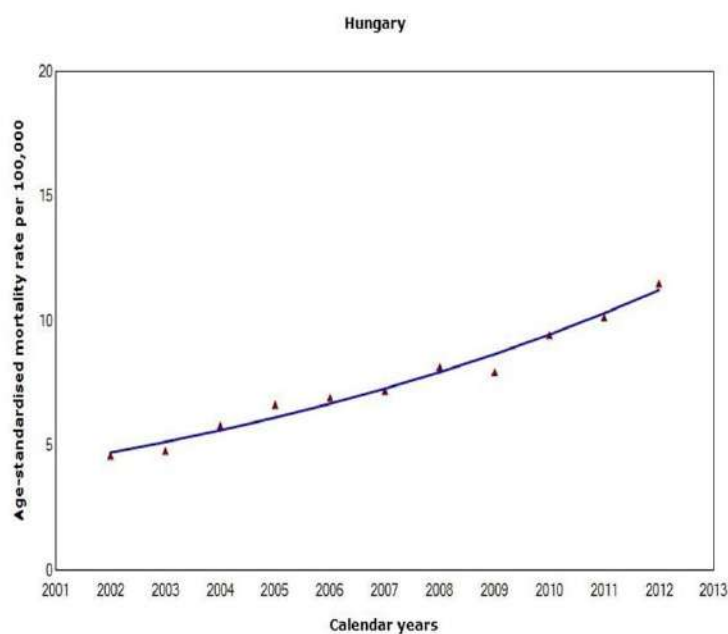
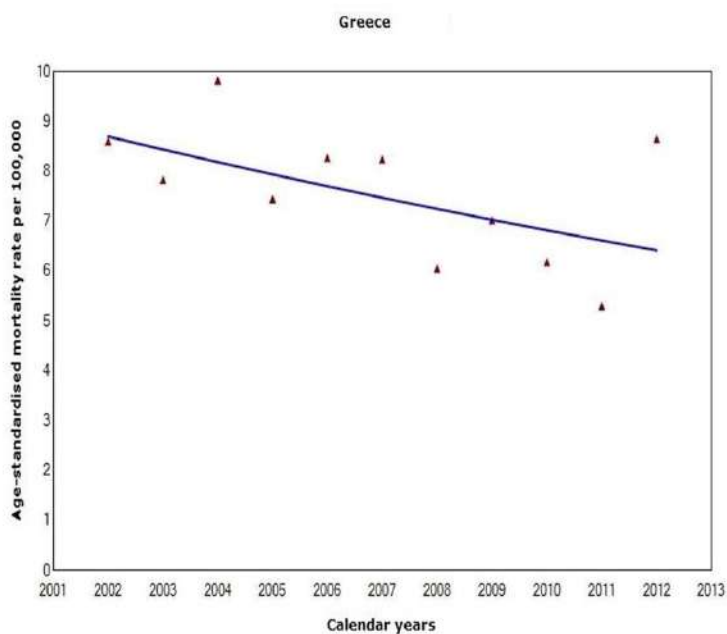
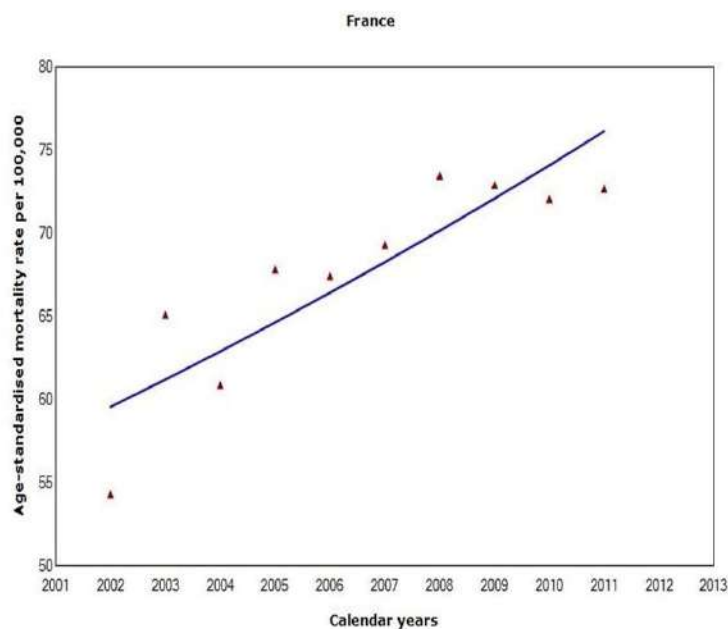
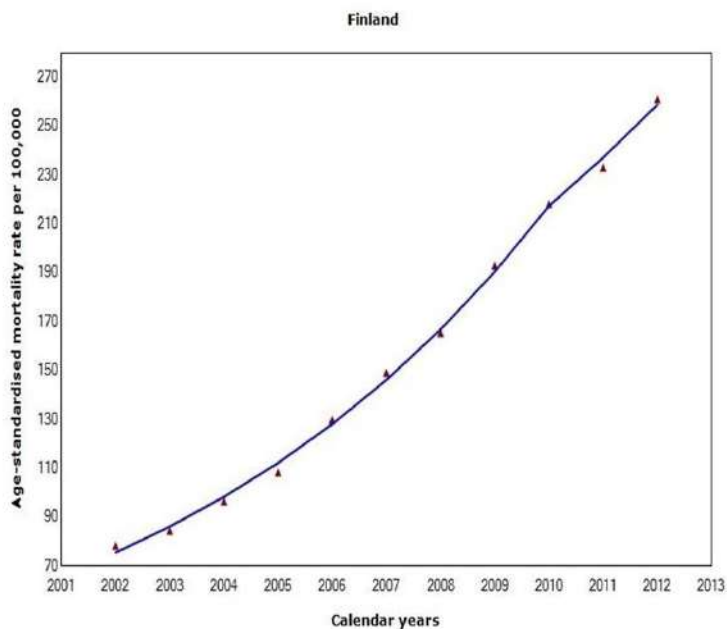


Figura 9. Tendencia de la mortalidad estandarizada por EA en los países de la UE (continuación).

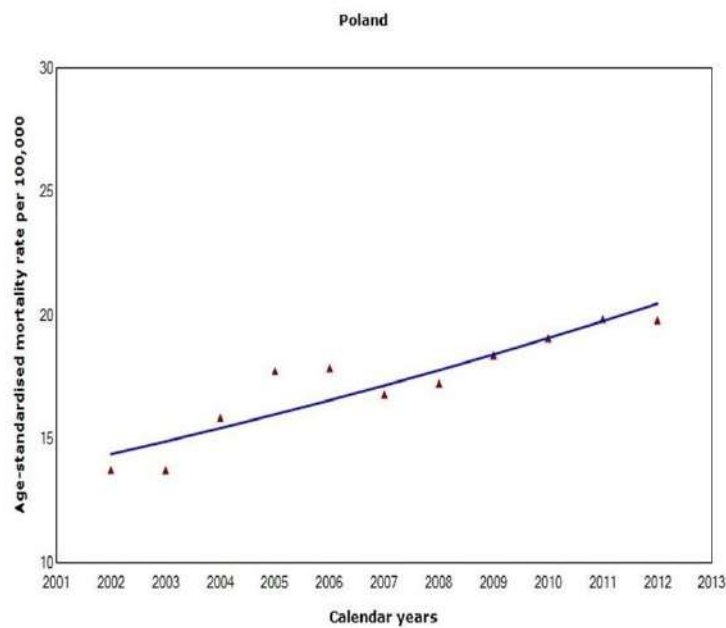
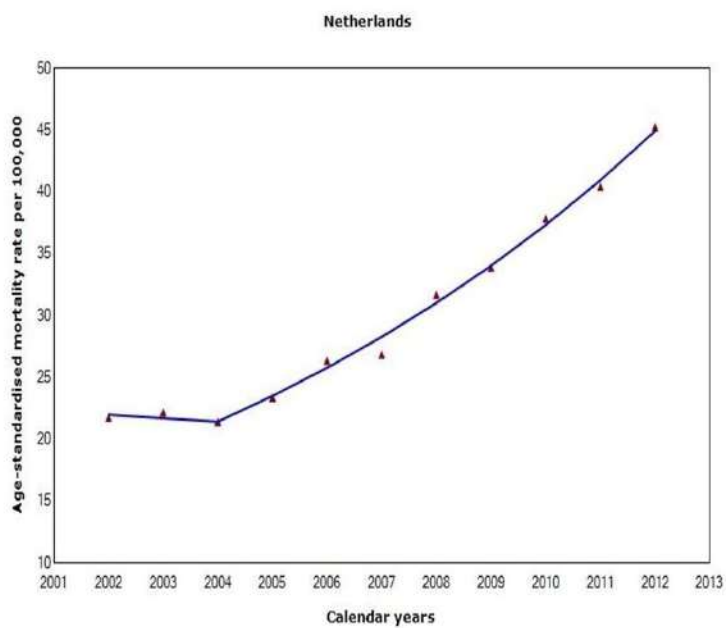
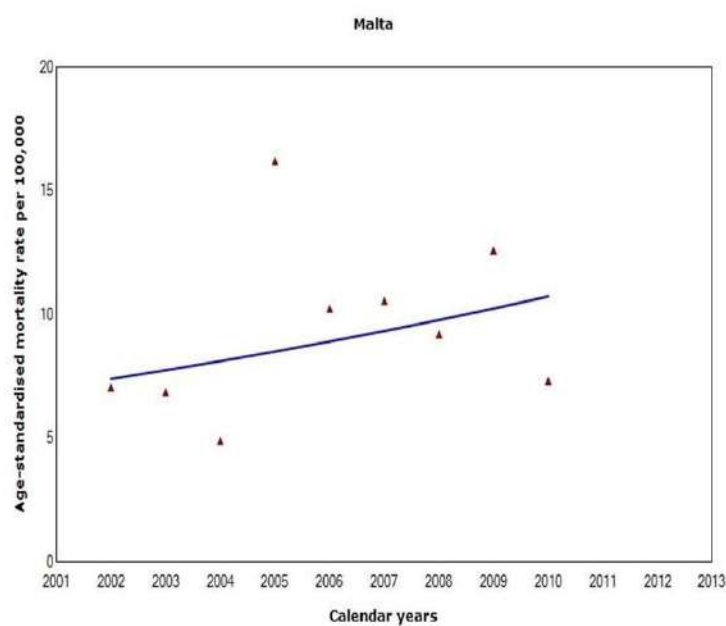
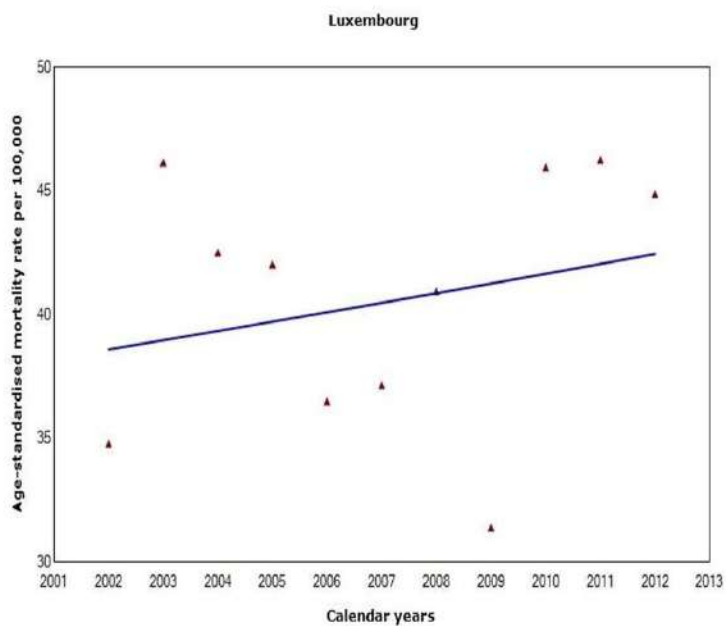
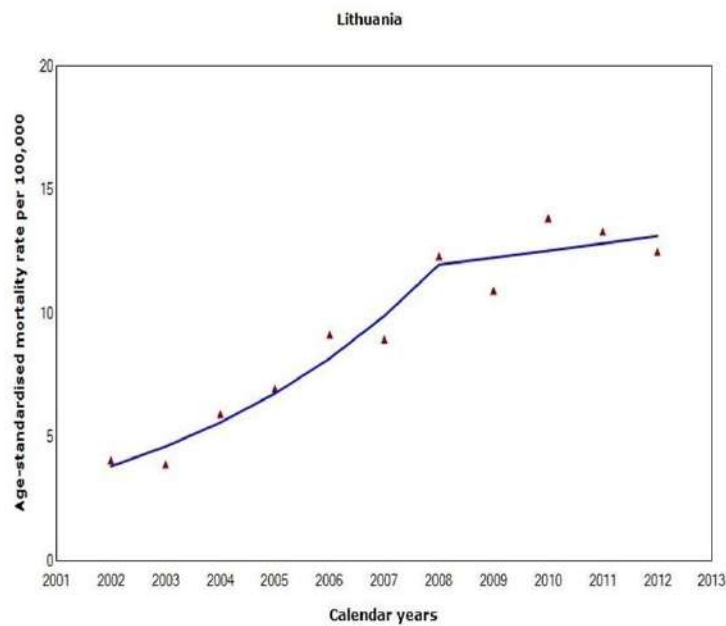
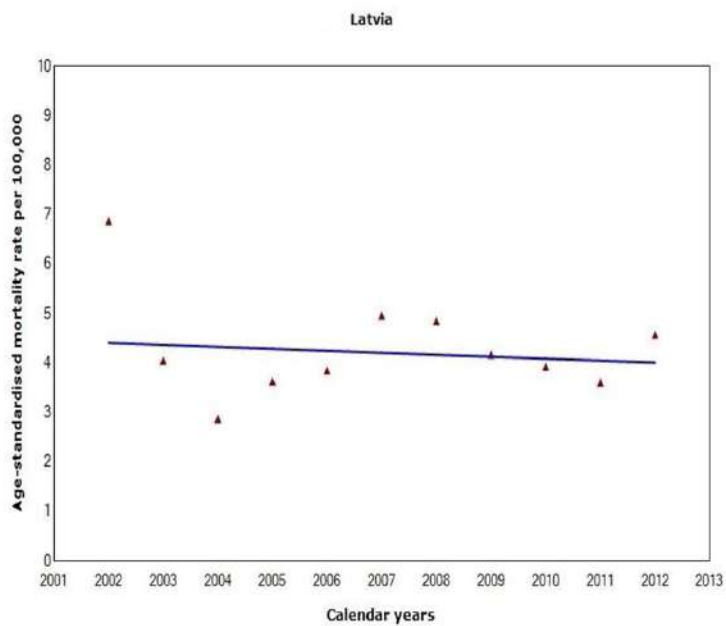


Figura 9. Tendencia de la mortalidad estandarizada por EA en los países de la UE (continuación).

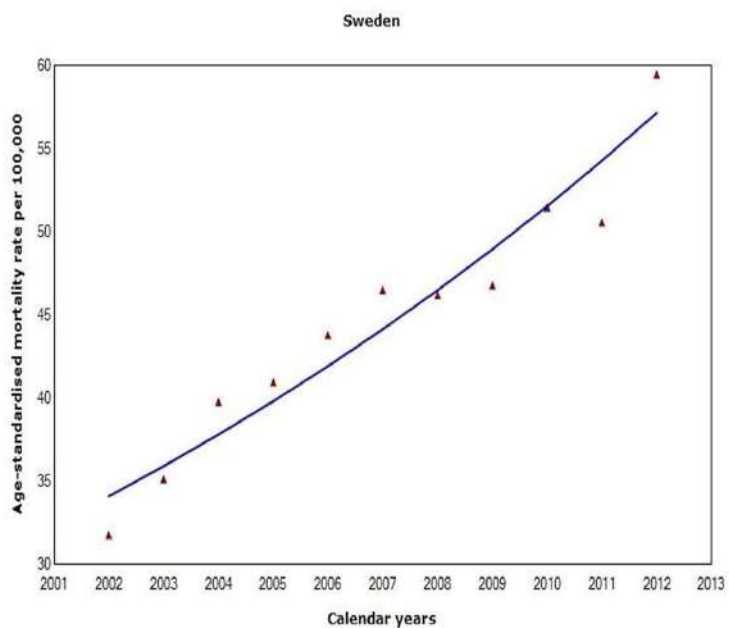
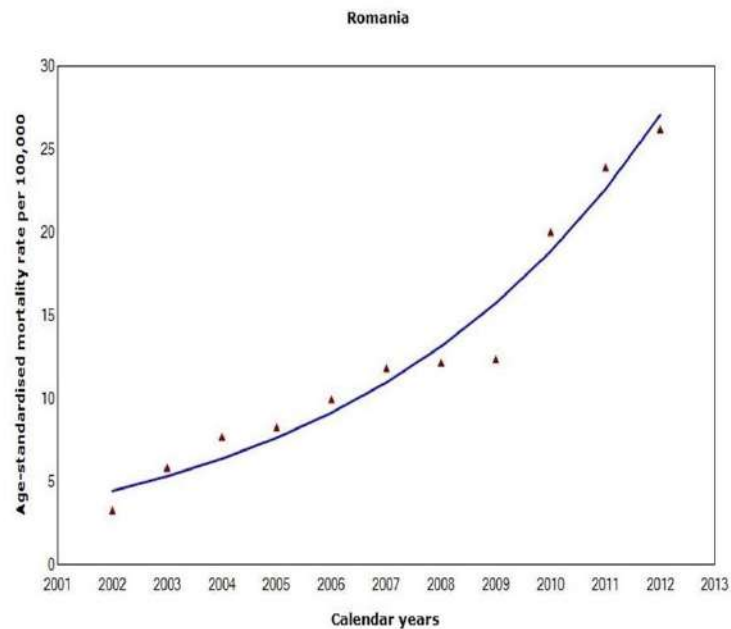
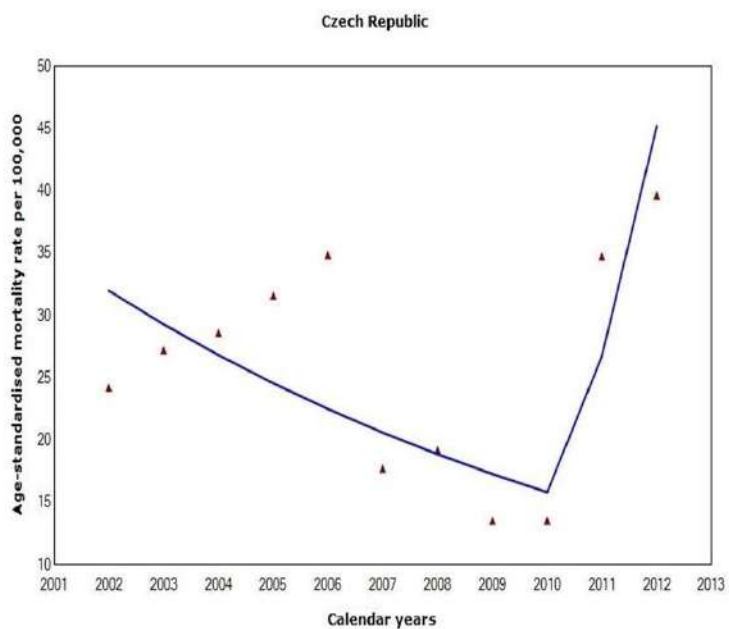
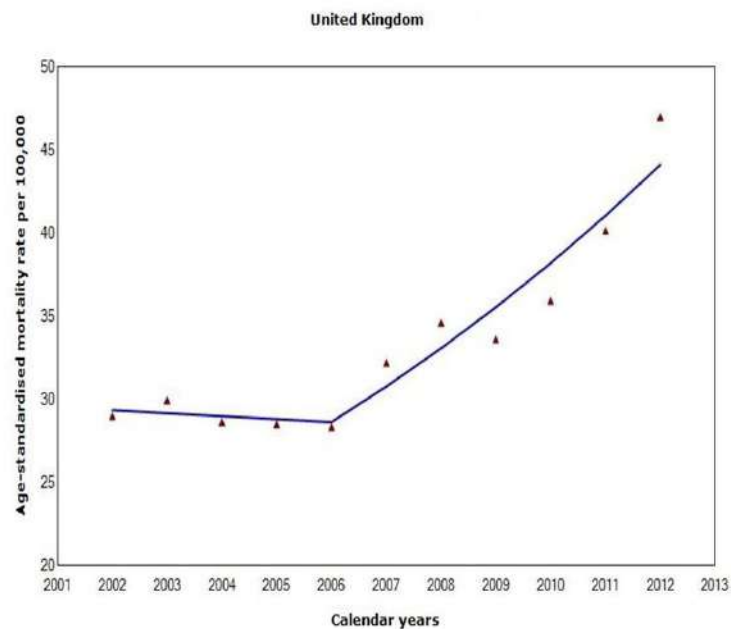
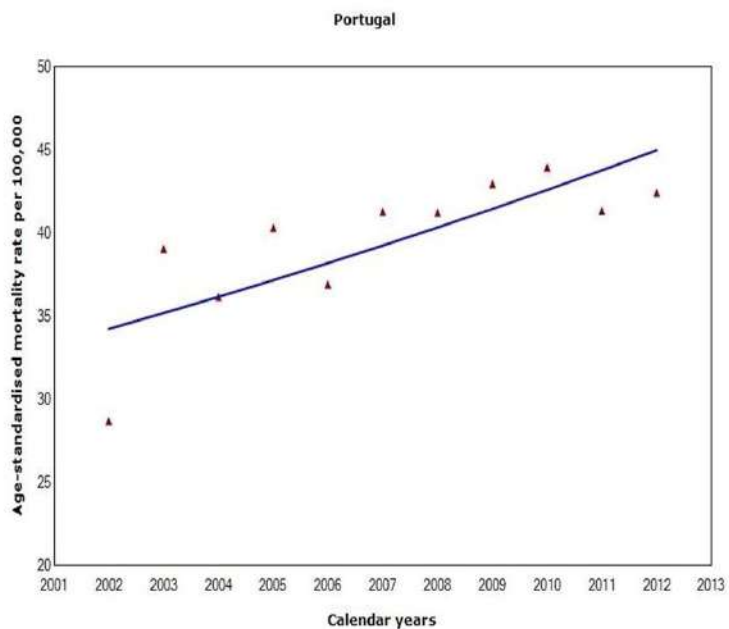


Figura 9. Tendencia de la mortalidad estandarizada por EA en los países de la UE (continuación).

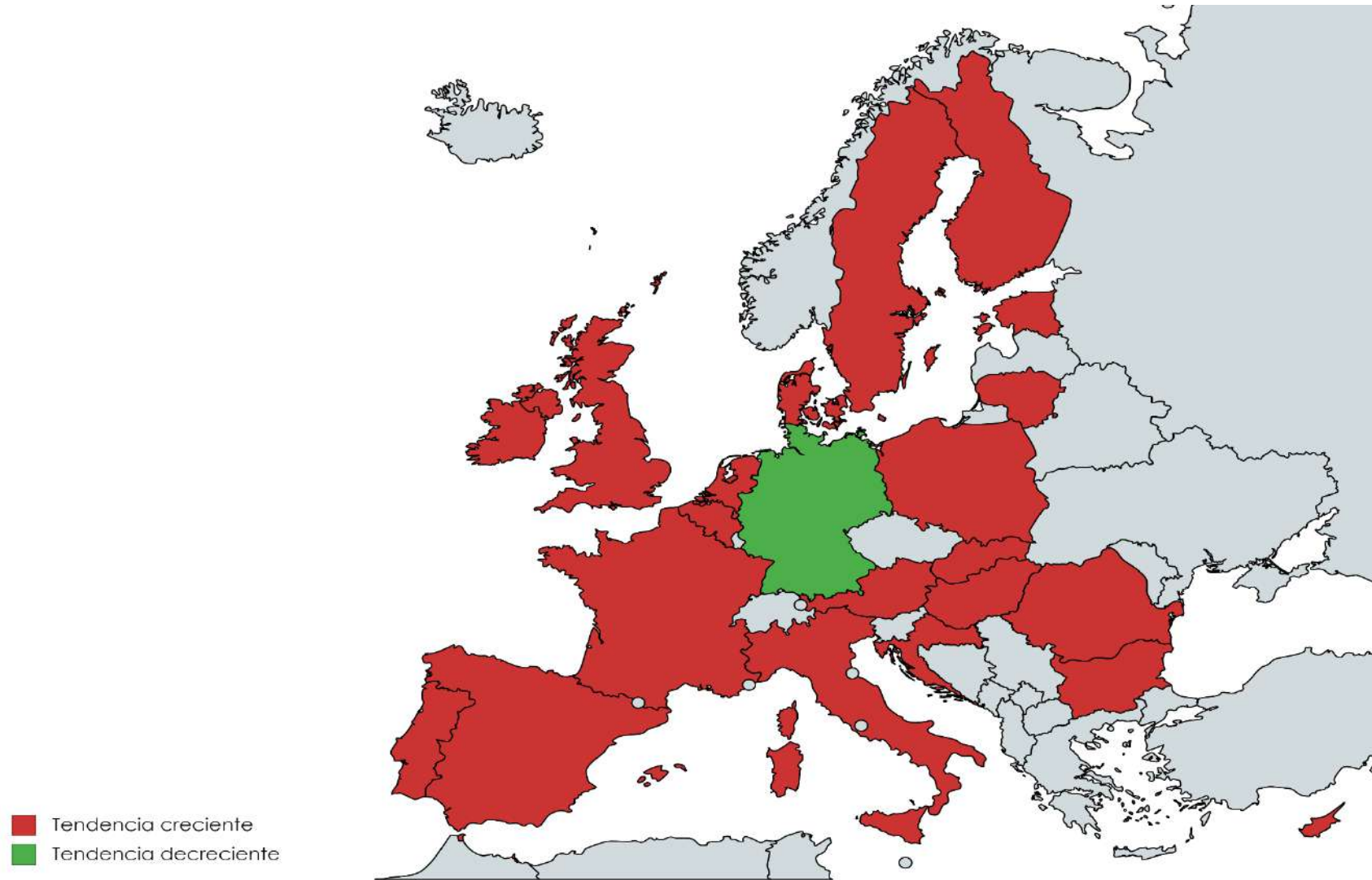


Figura 10. Países de la UE que mostraron tendencias de mortalidad por EA estadísticamente significativas en el periodo 2002-2012.



### 4.2.3 Tendencia en el número de muertes por enfermedad de Alzheimer por sexo

El número de hombres y mujeres fallecidos por EA en la UE mostró una tendencia creciente, más pronunciada en las mujeres que en los hombres. El número de mujeres fallecidas aumentó desde aproximadamente 27.000 en 2002 hasta más de 43.000 en 2012, lo que significó un crecimiento del 62,1%, mientras que el número de hombres fallecidos aumentó desde cerca de 13.000 en 2002 hasta más de 20.000 en 2012, un crecimiento del 58,9%. En ambos casos se observó un pico del número de muertes en el año 2011 (Figura 11).

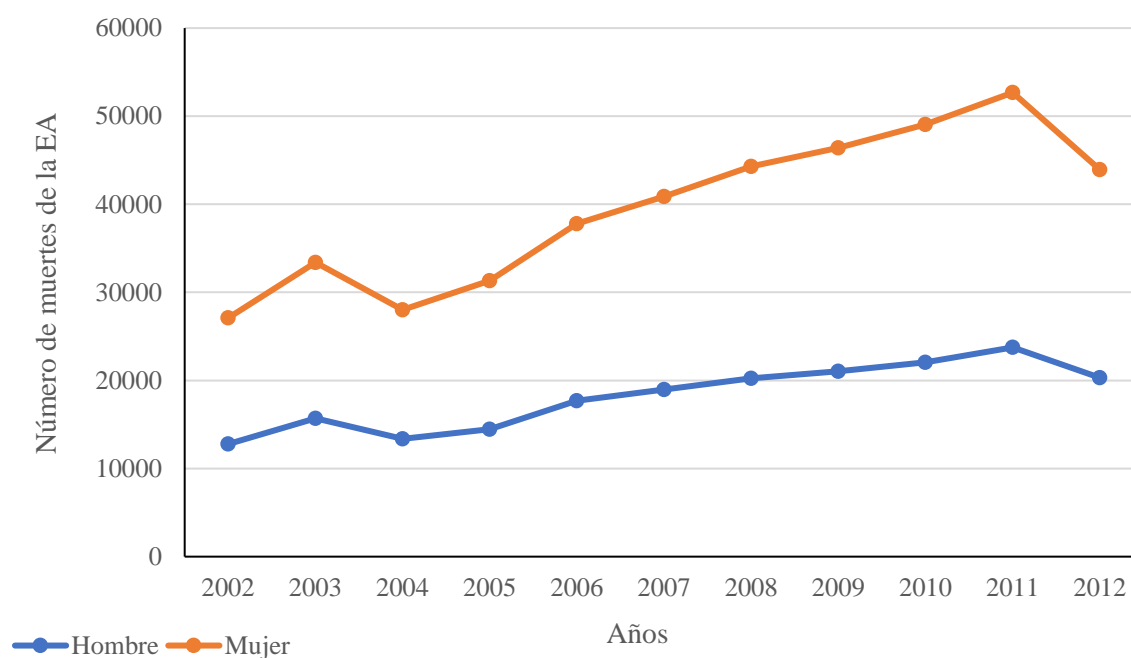


Figura 11. Número de muertes por EA por sexo en la UE.

Se estudió el número de muertos por EA en ambos sexos en cada país de la UE, encontrando por lo general una tendencia creciente tanto en los hombres como en las mujeres, siendo en estas últimas más alta. En el periodo 2002-2011, Francia fue el país con más fallecidos en ambos sexos. El número de hombres fallecidos aumentó desde más de 3.000 hasta 5.500, mientras el de mujeres aumentó desde aproximadamente 7.000 hasta más de 10.000, representando aproximadamente el 26% y 29% del total de las muertes por EA en el conjunto de la UE, respectivamente.

En 2012, España fue el país donde se registraron más fallecimientos en ambos sexos (3.800 hombres y 9.000 mujeres), representando el 14,8% y 16,0% de las muertes por EA en la UE, respectivamente. Por el contrario, Malta, en los primeros años de estudio, y Letonia, en los últimos años, fueron los países donde se registraron un menor número de fallecidos por EA.

#### **4.2.4 Tendencia de la mortalidad estandarizada por enfermedad de Alzheimer por sexo**

Se estudió la mortalidad estandarizada por EA en hombres y mujeres en el periodo 2002-2012 en el conjunto de la UE. La tasa de mortalidad en los hombres aumentó desde 26,69 hasta 35,10 por 100.000, y en las mujeres desde 29,80 hasta 42,16 por 100.000.

La mortalidad estandarizada más alta en ambos sexos se registró en el año 2012 en Finlandia, 254,24 fallecimientos por 100.000 hombres, y 262,78 por 100.000 en mujeres. Asimismo, las mayores tasas de mortalidad a lo largo del periodo de estudio se encontraron en este país.

Por el contrario, la mortalidad estandarizada más baja se registró en Letonia, en hombres en el año 2003 (1,81 por 100.000), y en mujeres en el año 2004 (3,12 por 100.000). A lo largo del periodo de estudio, las menores tasas de mortalidad en ambos sexos se registraron, además de en este país, en Lituania, Rumania y Bulgaria (Anexo).

La tendencia de mortalidad masculina en el conjunto de la UE mostró un crecimiento sostenido a lo largo de los años (PCA=2,4%), estadísticamente significativo, y sin ningún punto de inflexión a lo largo del periodo de estudio.

Entre los Estados miembros de la UE, 24 países mostraron una tendencia creciente, estadísticamente significativa en 19 de ellos. Las tendencias más pronunciadas se registraron en Rumania (PCA=20,7%), Eslovaquia (PCA=17,6%), Bulgaria (PCA=13,7%), Lituania (PCA=13,7%) y Finlandia (PCA=12,7%), mientras en países como República Checa (PCA=0,5%) o Croacia (PCA=1,8%) la mortalidad se mantuvo estable o creció ligeramente.

En 4 países (Alemania, Grecia, Eslovenia y Luxemburgo) se registraron descensos en la mortalidad en el periodo de estudio, siendo esta tendencia estadísticamente significativa en los dos primeros. El descenso más pronunciado se observó en Grecia (PCA=-4,6%), mientras que en Luxemburgo se registró un descenso más moderado (PCA=-2,0%).

Durante el periodo de estudio, seis países mostraron un punto de inflexión en sus tendencias. Tanto en Dinamarca como en Finlandia, la mortalidad mostró una tendencia creciente pronunciada en un primer periodo, suavizando su crecimiento, especialmente en Dinamarca, en los últimos años de estudio.

Por otro lado, en Alemania, Países Bajos y Reino Unido, la mortalidad por EA entre los hombres mostró tendencias descendentes en los primeros años de estudio, seguidas de un aumento en la mortalidad, especialmente en los dos últimos países. En República Checa también se registró un descenso de la mortalidad masculina en prácticamente todo el periodo, seguido de un pronunciado incremento en los últimos dos años de estudio, aunque sin ser estadísticamente significativo (Tabla 6; Figuras 12 y 13).

Al analizar la mortalidad estandarizada en las mujeres europeas en el conjunto de la UE también se encontró una tendencia creciente (PCA=3,2%), estadísticamente significativa, pero sin ningún punto de inflexión.

Entre los Estados Miembros, 24 países mostraron una tendencia creciente a lo largo del periodo de estudio, estadísticamente significativa en la mayoría (21 países). Las tendencias más pronunciadas se registraron en Rumania (PCA=19,3%), Eslovaquia (PCA=18,4%), Bulgaria (PCA=14,7%), Lituania (PCA=13,9%) y Finlandia (PCA=13,8%), mientras que países como Luxemburgo (PCA=1,9%) o España (PCA=2,2%) mostraron un crecimiento más suave.

En 4 países (Alemania, Grecia, Letonia y República Checa) se observaron tendencias decrecientes a lo largo del periodo de estudio. En Grecia se registró el descenso más pronunciado en la mortalidad (PCA=-2,1%), mientras que en Alemania se observó el descenso más moderado (PCA=-0,7%). No obstante, en ningún caso estos descensos fueron estadísticamente significativos.

En el periodo de estudio, 8 países mostraron tendencias con un punto de inflexión. En Hungría y Lituania, las tasas de mortalidad mostraron un crecimiento pronunciado en los primeros años, suavizándose este crecimiento en los años posteriores, al contrario de lo observado en Eslovaquia, donde en el primer periodo se observó un crecimiento sostenido, seguido en los últimos dos años de estudio por un crecimiento aún más pronunciado.

En Eslovenia, Letonia y República Checa, la mortalidad descendió (en el caso de Letonia, solo en los primeros años), repuntando en los últimos años de estudio. Durante los primeros años, la mortalidad en Países Bajos y Reino Unido se mantuvo estable o descendió ligeramente, con incrementos significativos en los años posteriores (Tabla 7; Figuras 12 y 13).

Tabla 6. Análisis de las tendencias de mortalidad de la EA en hombres en la UE (2002-2012).

	Periodo total		Periodo 1		Periodo 2	
	Años	PCA	Años	PCA	Años	PCA
<b>UE (28 países)</b>	2002-2012	2,4*	-	-	-	-
<b>Alemania</b>	2002-2012	-2,9*	2002-2008	-5,2*	2008-2012	1,3
<b>Austria</b>	2002-2012	3,7*	-	-	-	-
<b>Bélgica</b>	2003-2012	3,1*	-	-	-	-
<b>Bulgaria</b>	2005-2012	13,7*	-	-	-	-
<b>Chipre</b>	2004-2012	2,6	-	-	-	-
<b>Croacia</b>	2002-2012	1,8	-	-	-	-
<b>Dinamarca</b>	2002-2012	8,0*	2002-2007	13,5*	2007-2012	2,8
<b>Eslovaquia</b>	2002-2012	17,6*	-	-	-	-
<b>Eslovenia</b>	2002-2012	-2,6	-	-	-	-
<b>España</b>	2002-2012	1,6*	-	-	-	-
<b>Estonia</b>	2002-2012	8,7*	-	-	-	-
<b>Finlandia</b>	2002-2012	12,7*	2002-2008	15,0*	2008-2012	8,8*
<b>Francia</b>	2002-2011	1,9*	-	-	-	-
<b>Grecia</b>	2002-2012	-4,6*	-	-	-	-
<b>Hungría</b>	2002-2012	10,0*	-	-	-	-
<b>Irlanda</b>	2002-2012	7,3*	-	-	-	-
<b>Italia</b>	2002-2012	4,1*	-	-	-	-
<b>Letonia</b>	2002-2012	2,1	-	-	-	-
<b>Lituania</b>	2002-2012	13,7*	-	-	-	-
<b>Luxemburgo</b>	2002-2012	-2,0	-	-	-	-
<b>Malta</b>	2002-2010	8,5	-	-	-	-
<b>Países Bajos</b>	2002-2012	8,4*	2002-2004	-2,7	2004-2012	10,1*
<b>Polonia</b>	2002-2012	3,0*	-	-	-	-
<b>Portugal</b>	2002-2012	2,4*	-	-	-	-
<b>Reino Unido</b>	2002-2012	4,0*	2002-2006	-1,2	2006-2012	7,0*
<b>República Checa</b>	2002-2012	0,5	2002-2010	-7,3	2010-2012	74,2
<b>Rumania</b>	2002-2012	20,7*	-	-	-	-
<b>Suecia</b>	2002-2012	4,9*	-	-	-	-

\*: p-valor&lt;0,05

Tabla 7. Análisis de las tendencias de mortalidad de la EA en mujeres en la UE (2002-2012).

	Periodo total		Periodo 1		Periodo 2	
	Años	PCA	Años	PCA	Años	PCA
<b>UE (28 países)</b>	2002-2012	3,2*	-	-	-	-
<b>Alemania</b>	2002-2012	-0,7	-	-	-	-
<b>Austria</b>	2002-2012	5,8*	-	-	-	-
<b>Bélgica</b>	2003-2012	3,7*	-	-	-	-
<b>Bulgaria</b>	2005-2012	14,7*	-	-	-	-
<b>Chipre</b>	2004-2012	11,1*	-	-	-	-
<b>Croacia</b>	2002-2012	4,1*	-	-	-	-
<b>Dinamarca</b>	2002-2012	7,6*	-	-	-	-
<b>Eslovaquia</b>	2002-2012	18,4*	2002-2010	12,1*	2010-2012	72,6
<b>Eslovenia</b>	2002-2012	3,5	2002-2009	-4,1	2009-2012	32,7
<b>España</b>	2002-2012	2,2*	-	-	-	-
<b>Estonia</b>	2002-2012	9,5*	-	-	-	-
<b>Finlandia</b>	2002-2012	13,8*	-	-	-	-
<b>Francia</b>	2002-2011	3,1*	-	-	-	-
<b>Grecia</b>	2002-2012	-2,1	-	-	-	-
<b>Hungría</b>	2002-2012	8,7*	2002-2004	20,4	2004-2012	7,1*
<b>Irlanda</b>	2002-2012	7,2*	-	-	-	-
<b>Italia</b>	2002-2012	5,2*	-	-	-	-
<b>Letonia</b>	2002-2012	-1,6	2002-2004	-32,8	2004-2012	4,0
<b>Lituania</b>	2002-2012	13,9*	2002-2008	20,5*	2008-2012	3,0
<b>Luxemburgo</b>	2002-2012	1,9	-	-	-	-
<b>Malta</b>	2002-2011	4,2	-	-	-	-
<b>Países Bajos</b>	2002-2012	8,3*	2002-2004	-0,9	2004-2012	9,7*
<b>Polonia</b>	2002-2012	3,8*	-	-	-	-
<b>Portugal</b>	2002-2012	3,0*	-	-	-	-
<b>Reino Unido</b>	2002-2012	4,8*	2002-2006	-0,2	2006-2012	7,8*
<b>República Checa</b>	2002-2012	-1,6	2002-2010	-8,9	2010-2012	66,7
<b>Rumania</b>	2002-2012	19,3*	-	-	-	-
<b>Suecia</b>	2002-2012	5,5*	-	-	-	-

\*: p-valor&lt;0,05

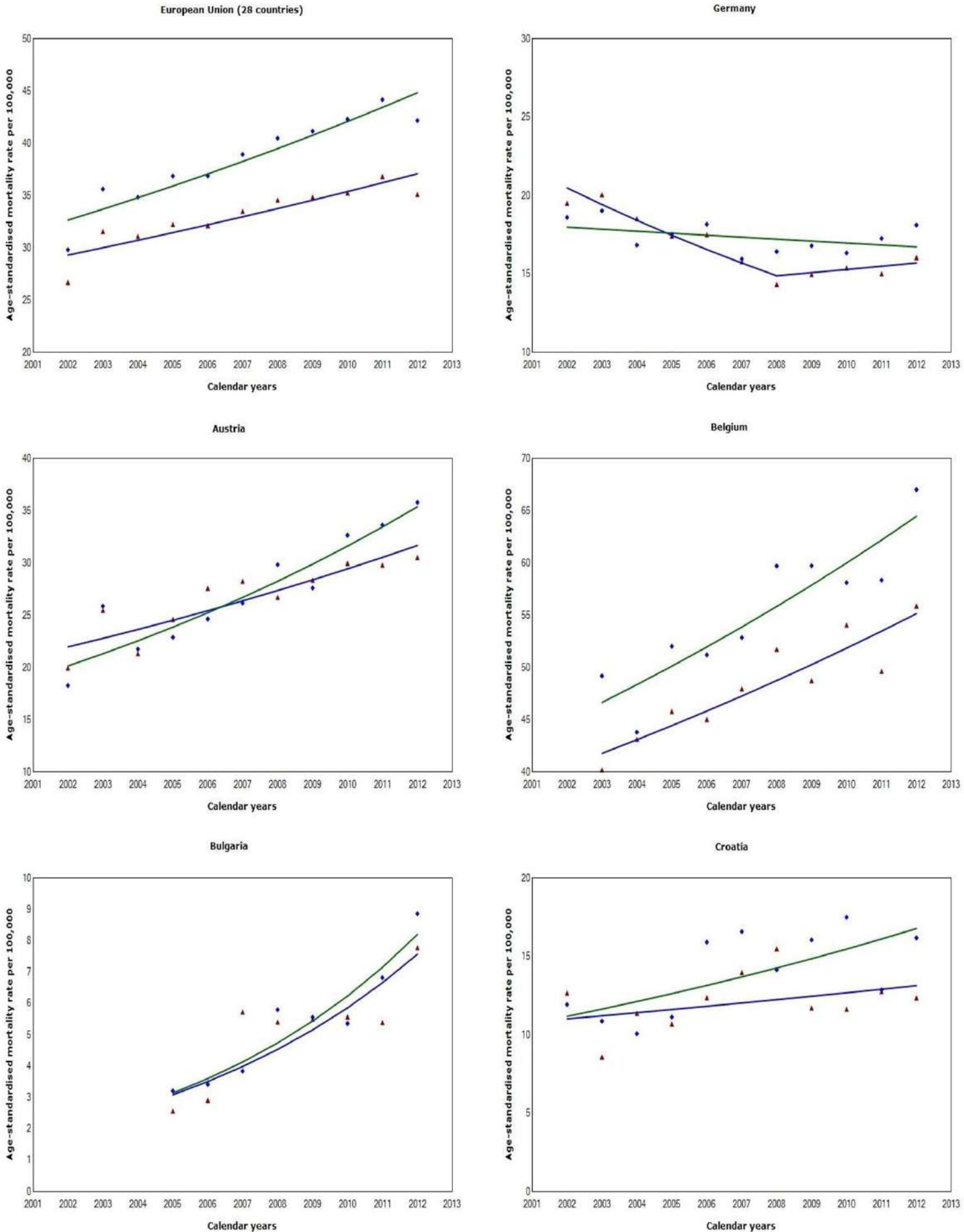


Figura 12. Tendencias de la mortalidad estandarizada por EA por sexo (azul: hombres; verde: mujeres)

en los países de la UE.

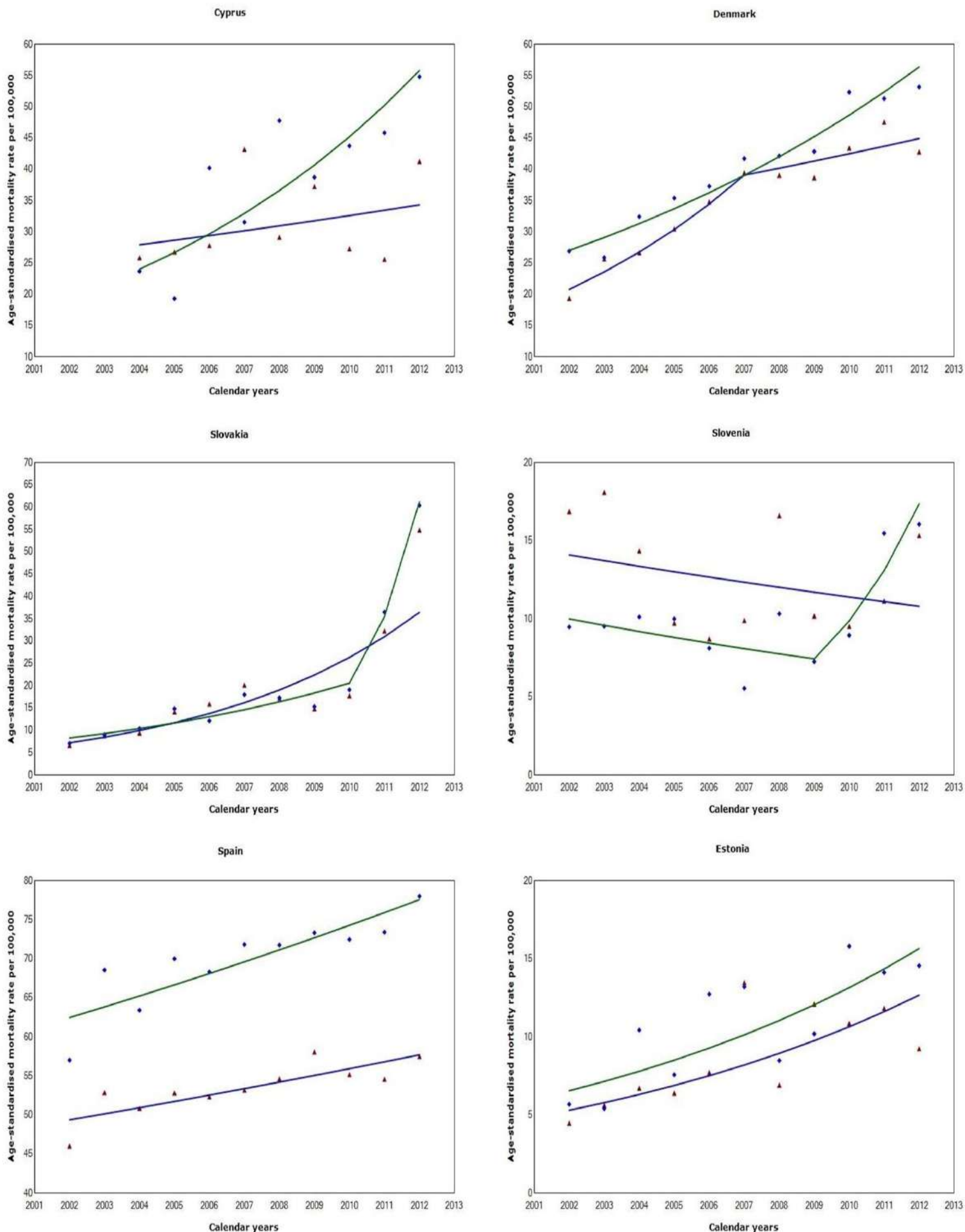


Figura 12. Tendencias de la mortalidad estandarizada por EA por sexo (azul: hombres; verde: mujeres) en los países de la UE (continuación).



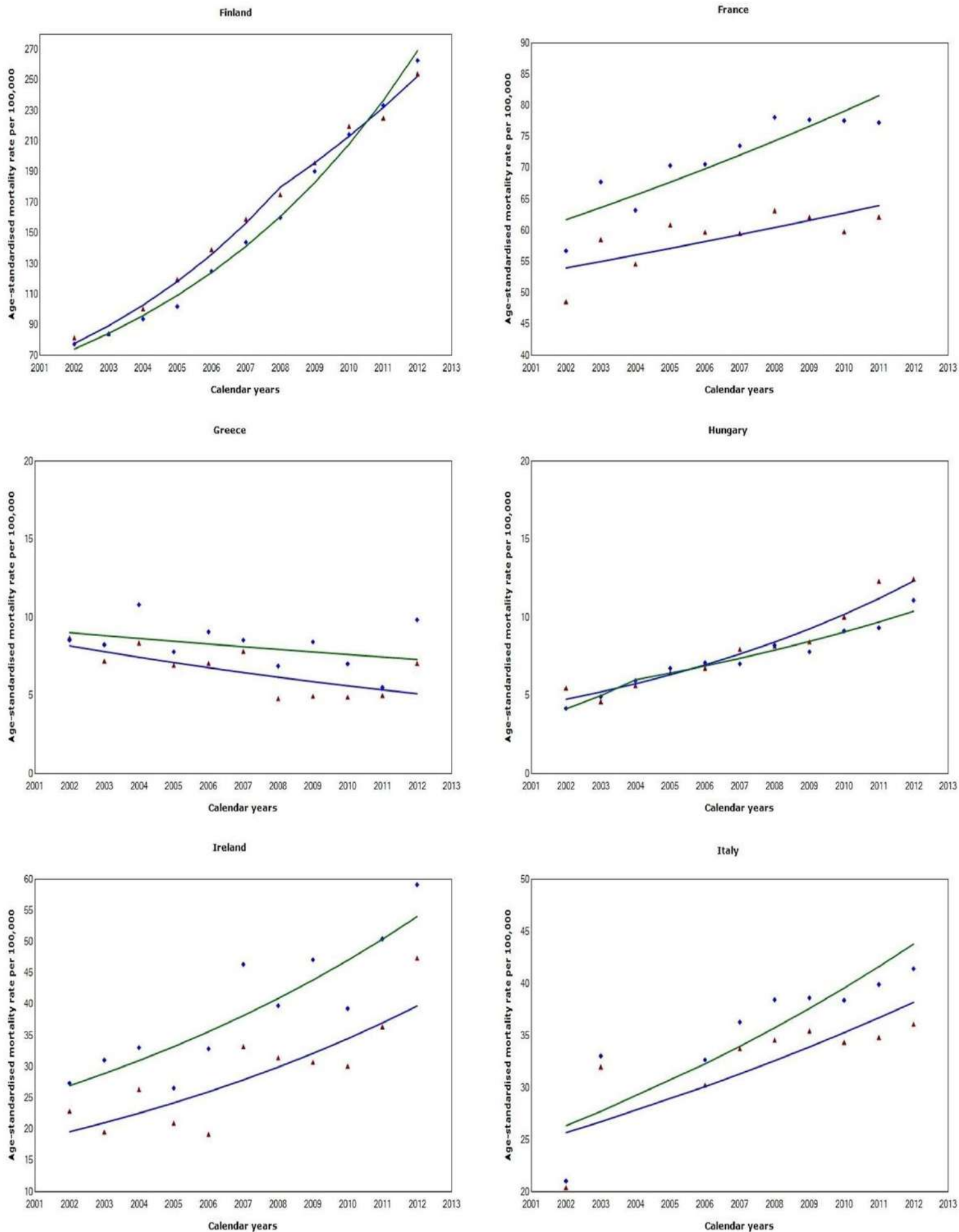


Figura 12. Tendencias de la mortalidad estandarizada por EA por sexo (azul: hombres; verde: mujeres)

en los países de la UE (continuación).

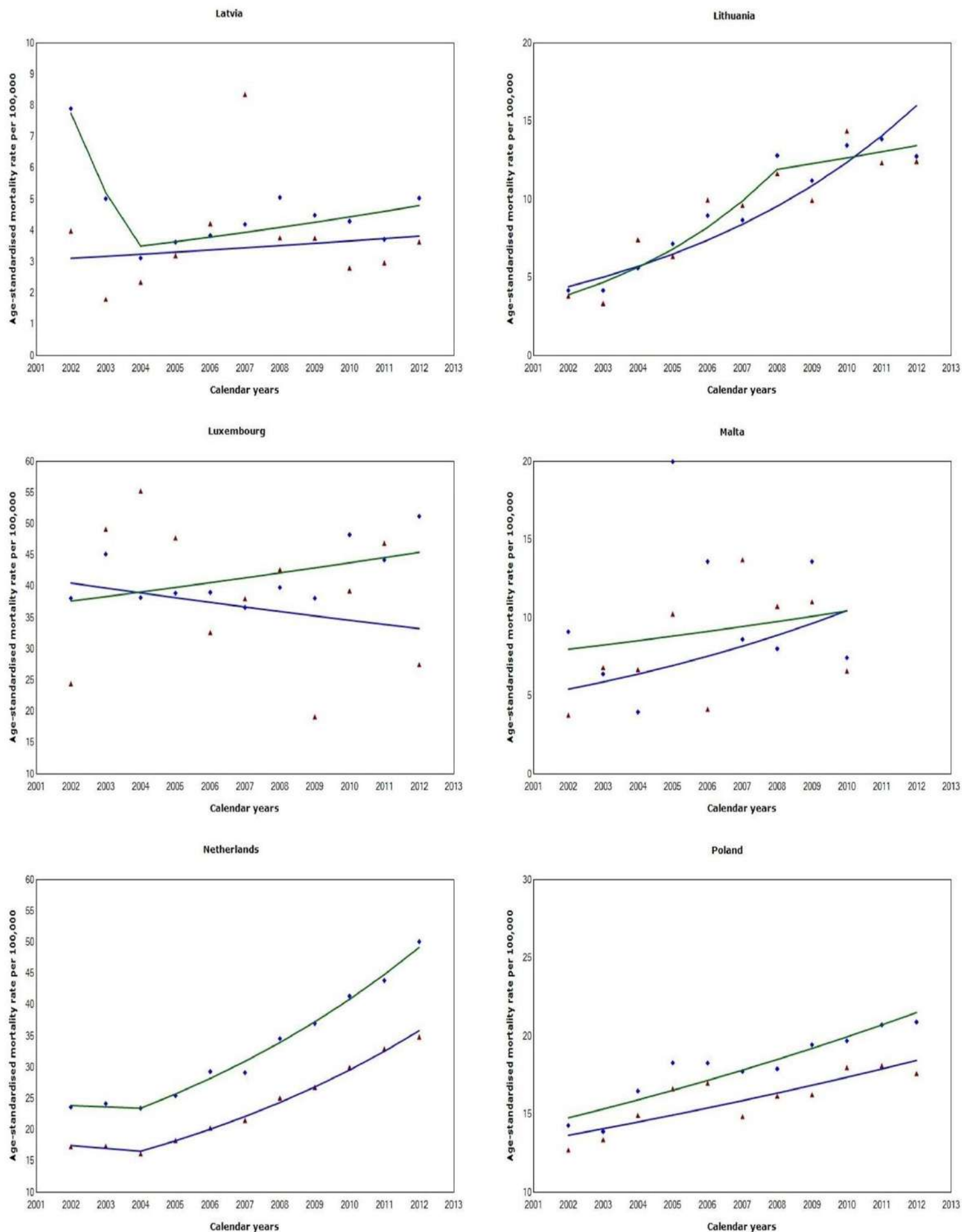


Figura 12. Tendencias de la mortalidad estandarizada por EA por sexo (azul: hombres; verde: mujeres)

en los países de la UE (continuación).

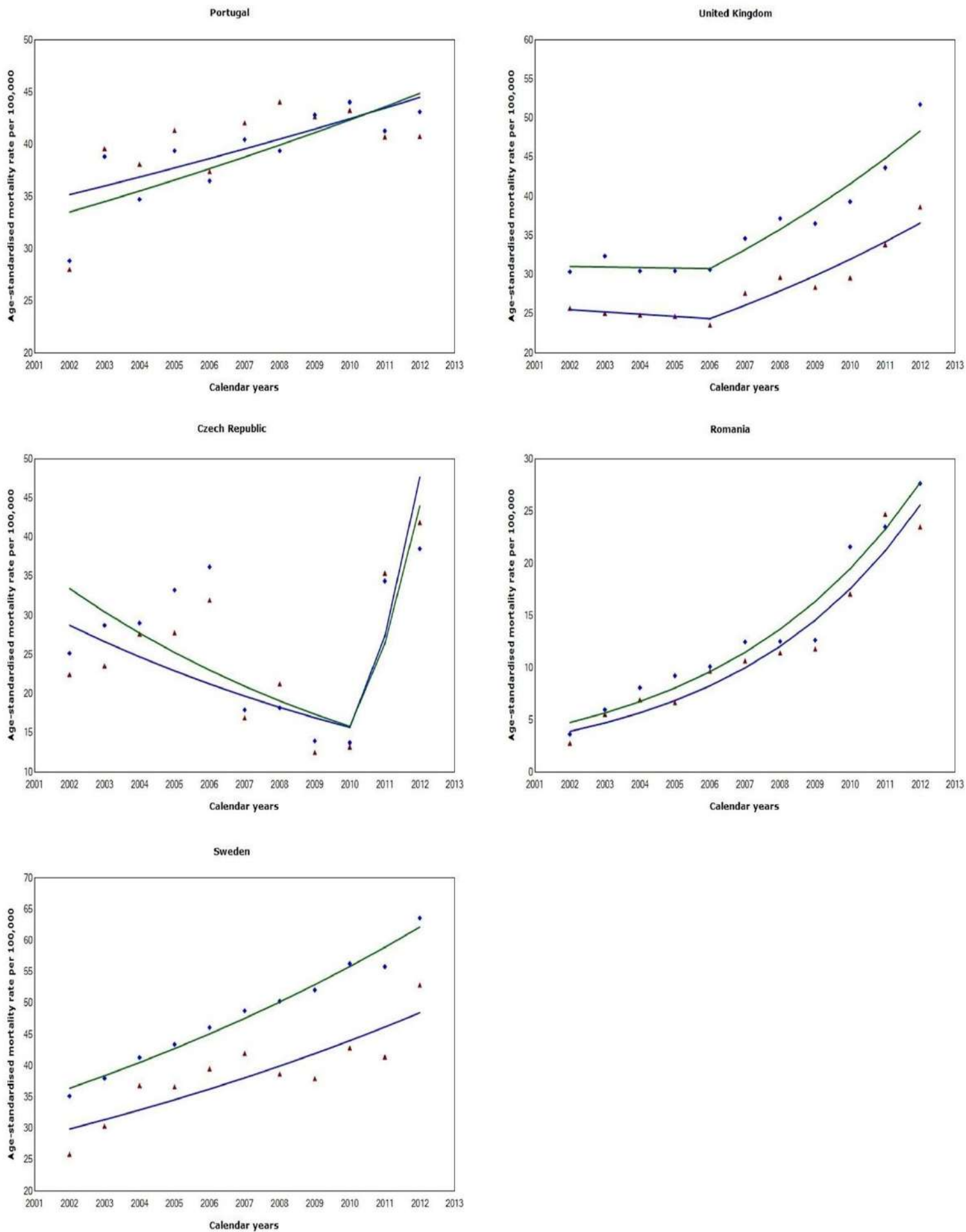
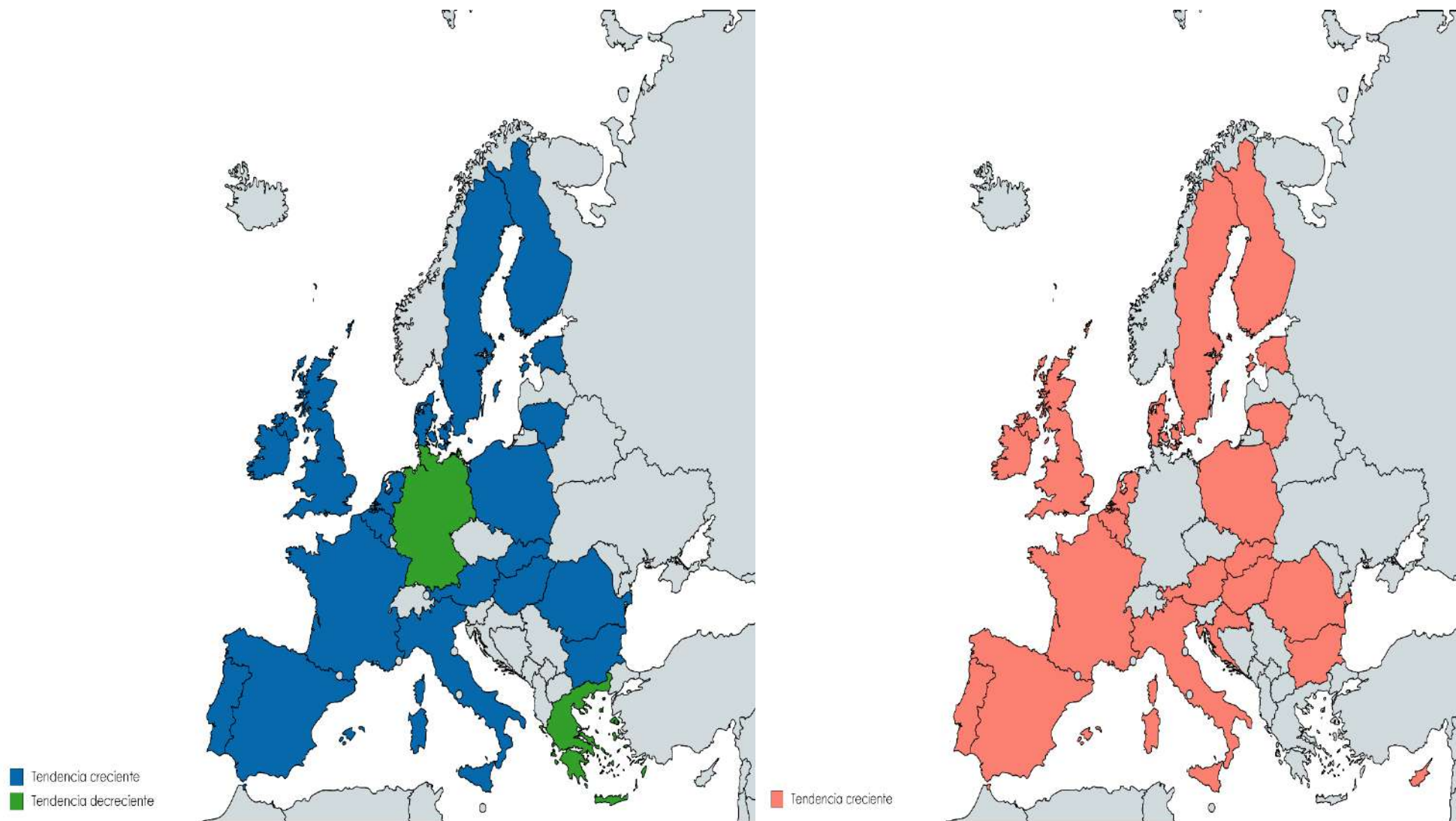


Figura 12. Tendencias de la mortalidad estandarizada por EA por sexo (azul: hombres; verde: mujeres) en los países de la UE (continuación).



**Figura 13. Países de la UE que mostraron tendencias de mortalidad por EA estadísticamente significativas en el periodo 2002-2012 (izquierda: hombres; derecha: mujeres).**

Las tendencias de mortalidad en ambos sexos fueron similares en la mayoría de los países, aunque por lo general la magnitud del cambio fue mayor en la mortalidad femenina. Las mayores diferencias se observaron en Chipre, donde la mortalidad femenina creció un 11,1%, mientras que la masculina solo aumentó en un 2,6%.

En varios países (Dinamarca, Irlanda, Hungría, Malta, Países Bajos y Rumania), las tendencias de mortalidad por EA en hombres fueron más pronunciadas que en mujeres.

Por otro lado, en República Checa, Letonia, Luxemburgo y Eslovenia las tendencias mostraron direcciones divergentes. En República Checa y Letonia, la mortalidad masculina presentó una tendencia creciente en los hombres, pero decreciente en las mujeres, mientras en Luxemburgo y Eslovenia la mortalidad masculina descendió, y la femenina mostró una tendencia creciente a lo largo del periodo de estudio.

En Grecia y Alemania se observaron tendencias decrecientes en la mortalidad en ambos sexos, siendo el descenso más acusado en los hombres. Así, entre los hombres griegos, la mortalidad descendió un 4,6%, mientras que entre las mujeres el descenso fue más suave, el 2,1%. Del mismo modo, en Alemania, el descenso de la mortalidad masculina fue más acusado que la femenina (2,9% frente a 0,7%, respectivamente).

En el periodo 2002-2012, la mortalidad de los hombres en República Checa (PCA=0,5%), y de las mujeres en Alemania (PCA=-0,7%), fueron las que presentaron menos variaciones, permaneciendo prácticamente estables.

#### 4.2.5 Tendencia en el número de muertes por enfermedad de Alzheimer por grupo de edad

El número de fallecidos por EA por grupo de edad fue sustancialmente más alto en el grupo de edad de mayores de 69 años que en el grupo de edad de 50-69 años. El número de fallecidos mostró una tendencia ascendente en el grupo de edad de mayores de 69 años. El número de decesos aumentó ligeramente, desde 2.345 personas en el año 2002 hasta 2.481 en el año 2012 en el grupo de edad de 50-69 años, con una tasa de crecimiento del 5,8%, mientras que el número de fallecidos del grupo de edad de mayores de 69 años aumentó desde más de 37.000 en el año 2002 hasta más de 61.000 en el año 2012, lo que significa un incremento del 64,6% (Figura 14).

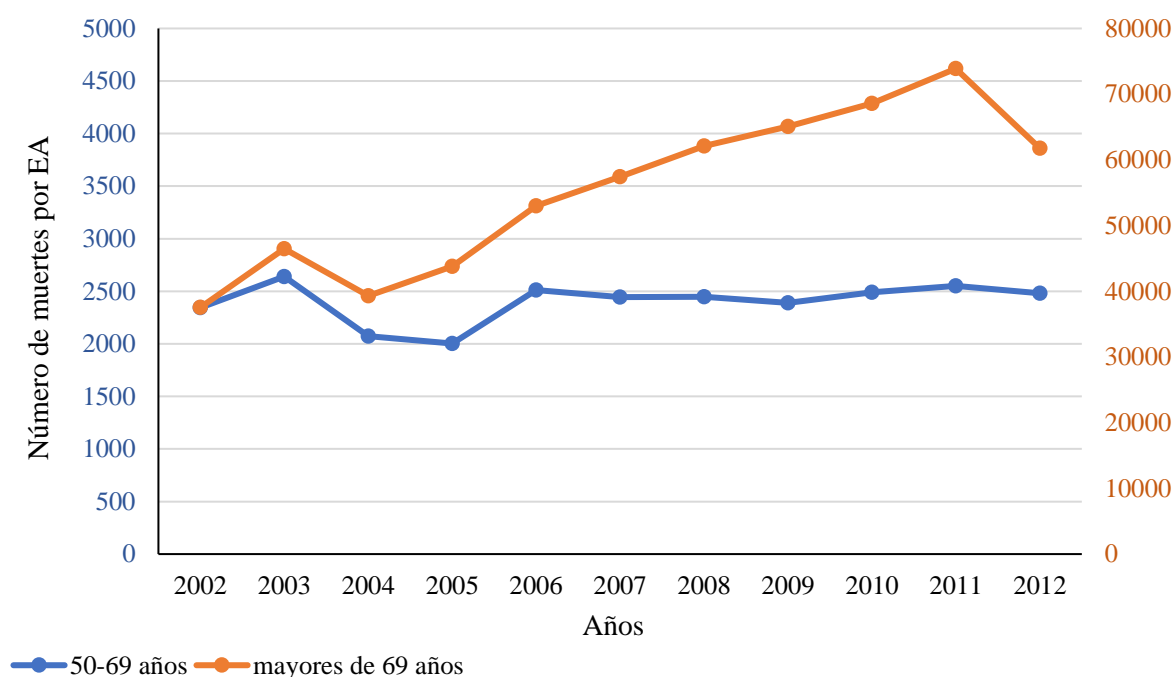


Figura 14. Número de muertes por la EA por la UE por grupo de edad.

Se estudió el número de decesos en edades entre 50 y 69 años durante el periodo de estudio en cada Estado Miembro de la UE, hallando en la mayoría una tendencia creciente.

Rumania fue el país que presentó una mayor tasa de crecimiento, con un aumento desde 34 fallecidos en 2002 hasta 131 en 2012, mientras que países como Chipre, Malta, Letonia y Portugal mostraron una mayor disminución en el número de fallecidos en este grupo de edad.

Excepto en Letonia, el resto de los países mostraron aumento en el número de muertes en el grupo de edad de mayores de 69 años, registrando en Eslovaquia el aumento más pronunciado, desde 61 fallecidos en 2002 hasta 671 en 2012. Por número de muertes, Francia fue el país con más fallecidos en el periodo 2002-2011, mientras que en 2012 fue España el país con más decesos registrados, aunque en ese año no se dispuso de los datos de Francia. El menor número de fallecidos en este grupo de edad se registró en Malta (2002-2010) y Letonia (2011-2012). Como era de esperar, el número de fallecidos en el grupo de edad más anciano fue más alto en cada país, salvo en Malta en el año 2002.

#### **4.2.6 Tendencia de la mortalidad estandarizada por enfermedad de Alzheimer por grupo de edad**

Se estudió la mortalidad estandarizada por EA en ambos grupos de edad en el conjunto de la UE en el periodo 2002-2012. La mortalidad en el grupo de edad de 50-69 años se mantuvo aproximadamente en 2,22 por 100.000. Por otro lado, la mortalidad en el grupo de edad de mayores de 69 años fue más alta, encontrando igualmente un crecimiento desde 76,40 por 100.000 en el año 2002 hasta 106,81 por 100.000 en el año 2012.

En ambos grupos de edad se observó la mortalidad estandarizada más alta en Finlandia, salvo en los años 2002 y 2003 en el grupo de edad de 50-69 años, donde se registró en Portugal y Luxemburgo, respectivamente. Asimismo, el pico de mortalidad en ambos grupos de edad se encontró en Finlandia en el año 2012.

Por el contrario, la mortalidad estandarizada mínima en el grupo de edad de 50-69 años durante la mayoría de los años del periodo de estudio se registró en Grecia, Eslovenia y Letonia. En este último país también se observó la mortalidad más baja a lo largo de los años en el grupo de edad de mayores de 69 años, observando en 2004 la mortalidad estandarizada más baja, 5,98 por 100.000 (Anexo).

El análisis de la tendencia de mortalidad estandarizada en el conjunto de la UE en el grupo de edad de 50-69 años mostró que se mantuvo prácticamente estable durante el periodo de estudio (PCA=-0,3%), sin ser una tendencia estadísticamente significativa, ni mostrar ningún punto de inflexión.

Entre los Estados Miembros de la UE, 14 países mostraron una tendencia creciente, aunque solo fue estadísticamente significativa en 4 de ellos (Finlandia, Países Bajos, Rumania y Reino Unido). Las tendencias crecientes más pronunciadas se observaron en Luxemburgo (PCA=39,5%), Rumania (PCA=11,4%) y Países Bajos (PCA=7,7%), mientras en Estonia, Suecia (PCA=0,1%) o Lituania (PCA=0,3%) la mortalidad se mantuvo prácticamente estable a lo largo de los años.

Entre los 14 países que mostraron una tendencia decreciente en el periodo de estudio, solo en 4 se observaron tendencias estadísticamente significativas (España, Francia, Polonia y Portugal). Los descensos más pronunciados en la mortalidad se registraron en Malta (PCA=-14,4%), Chipre (PCA=-12,3%) y Portugal (PCA=-7,3%), mientras que en Bélgica o Dinamarca (PCA=-0,7%) se observaron descensos moderados.

A lo largo del periodo de estudio, se identificó un punto de inflexión en la tendencia de mortalidad de varios países. En los primeros años, la mortalidad en Bulgaria y Lituania mostró una tendencia ascendente, seguida de un descenso en la mortalidad, especialmente en Lituania.



Por el contrario, la mortalidad en Croacia bajó en los dos primeros años de estudio, para mostrar un crecimiento significativo en los años posteriores. En Eslovaquia y República Checa, el descenso de la mortalidad se registró entre los años 2002 y 2010, seguido de una tendencia creciente pronunciada en los últimos años (Tabla 8; Figuras 15 y 16).

En comparación con el otro grupo de edad más joven, la tendencia en el grupo de edad más anciano fue más pronunciada (PCA=3,1%), siendo un crecimiento estadísticamente significativo, y al igual que en el otro grupo de edad, sin identificar puntos de inflexión.

El análisis de la mortalidad en los países europeos mostró que 25 de ellos mostraron una tendencia creciente en el periodo de estudio, registrando crecimientos estadísticamente significativos en 21 países. Rumania (PCA=20,7%), Eslovaquia (PCA=20,1%), Bulgaria (PCA=15,7%), Lituania (PCA=15,2%) y Finlandia (PCA=13,8%) fueron los países donde se observaron crecimientos más pronunciados, mientras que en Letonia (PCA=0,1%) y Luxemburgo (PCA=0,9%) la mortalidad se mantuvo estable o aumentó ligeramente.

Solo en Grecia (PCA=-2,6%), Alemania (PCA=-1,4%) y República Checa (PCA=-0,6%) se registró un descenso de la mortalidad a lo largo del periodo de estudio, siendo significativo este descenso únicamente en el caso de Alemania.

Se identificó un punto de inflexión en la tendencia de varios países. En los primeros años de estudio, la mortalidad en Dinamarca, Finlandia y Polonia mostró un crecimiento pronunciado significativo, seguido de un incremento más suave en los últimos años. En Alemania se observó durante el periodo 2002-2008 un descenso significativo de la mortalidad, seguido de un ascenso no significativo en los años posteriores.

Por otro lado, se observó un ligero decremento en la mortalidad en Países Bajos y Reino Unido en los primeros años, seguido de un incremento significativo. En Letonia y Eslovenia, el descenso en la mortalidad fue más pronunciado en un primer periodo, seguido de una tendencia ascendente no significativa. En República Checa, la tasa de mortalidad descendió entre los años 2002 a 2010, registrando un crecimiento muy pronunciado en los dos últimos años de estudio (Tabla 9; Figuras 15 y 16).

Cuando se compararon las tendencias de ambos grupos de edad, en Bulgaria, Croacia, Eslovaquia, Estonia, Finlandia, Hungría, Irlanda, Lituania, Países Bajos, Reino Unido, Rumania y Suecia se registraron tendencias crecientes en ambos grupos, registrando en el grupo más anciano una tendencia más pronunciada. Por el contrario, en Luxemburgo y Eslovenia también se observaron tendencias de mortalidad crecientes en ambos grupos, aunque la del grupo más joven fue más pronunciada.

En Alemania, Grecia y República Checa se observaron tendencias decrecientes en la mortalidad en ambos grupos de edad. En Grecia y República Checa, el descenso fue más pronunciado en el grupo de edad de 50-69 años, mientras que Alemania fue el único país donde se encontró un descenso más pronunciado en el grupo de edad más anciano.

En Austria, Bélgica, Chipre, Dinamarca, España, Francia, Italia, Letonia, Malta, Polonia y Portugal se observaron tendencias divergentes en los dos grupos de edad: tendencias decrecientes en el de grupo de 50-69 años, mientras que en el de grupo de mayores de 69 se registraron crecimientos en la mortalidad.

Tabla 8. Análisis de las tendencias de mortalidad de la EA en el grupo de edad de 50-69 años en la UE (2002-2012).

	Periodo total		Periodo 1		Periodo 2	
	Años	PCA	Años	PCA	Años	PCA
<b>UE (28 países)</b>	2002-2012	-0,3	-	-	-	-
<b>Alemania</b>	2002-2012	-1,0	-	-	-	-
<b>Austria</b>	2002-2012	-0,9	-	-	-	-
<b>Bélgica</b>	2003-2012	-0,7	-	-	-	-
<b>Bulgaria</b>	2005-2012	5,1	2005-2008	26,1*	2008-2012	-7,1
<b>Chipre</b>	2004-2012	-12,3	-	-	-	-
<b>Croacia</b>	2002-2012	4,8	2002-2004	-26,1	2004-2012	10,2*
<b>Dinamarca</b>	2002-2012	-0,7	-	-	-	-
<b>Eslovaquia</b>	2002-2012	4,2	2002-2010	-2,1	2010-2012	59,5
<b>Eslovenia</b>	2002-2012	3,3	-	-	-	-
<b>España</b>	2002-2012	-2,0*	-	-	-	-
<b>Estonia</b>	2002-2012	0,1	-	-	-	-
<b>Finlandia</b>	2002-2012	2,2*	-	-	-	-
<b>Francia</b>	2002-2011	-3,8*	-	-	-	-
<b>Grecia</b>	2002-2012	-7,3	-	-	-	-
<b>Hungría</b>	2002-2012	2,8	-	-	-	-
<b>Irlanda</b>	2002-2012	5,0	-	-	-	-
<b>Italia</b>	2002-2012	-1,5	-	-	-	-
<b>Letonia</b>	2002-2012	-5,8	-	-	-	-
<b>Lituania</b>	2002-2012	0,3	2002-2008	16,5	2008-2012	-22,7
<b>Luxemburgo</b>	2002-2012	39,5	-	-	-	-
<b>Malta</b>	2002-2010	-14,4	-	-	-	-
<b>Países Bajos</b>	2002-2012	7,7*	-	-	-	-
<b>Polonia</b>	2002-2012	-2,5*	-	-	-	-
<b>Portugal</b>	2002-2012	-7,3*	-	-	-	-
<b>Reino Unido</b>	2002-2012	1,5*	-	-	-	-
<b>República Checa</b>	2002-2012	-5,6	2002-2010	-11,7*	2010-2012	49,0
<b>Rumania</b>	2002-2012	11,4*	-	-	-	-
<b>Suecia</b>	2002-2012	0,1	-	-	-	-

\*: p-valor<0,05

**Tabla 9. Análisis de las tendencias de mortalidad de la EA en el grupo de edad de mayores de 69 años en la UE (2002-2012).**

	Periodo total		Periodo 1		Periodo 2	
	Años	PCA	Años	PCA	Años	PCA
<b>UE (28 países)</b>	2002-2012	3,1*	-	-	-	-
<b>Alemania</b>	2002-2012	-1,4*	2002-2008	-3,2*	2008-2012	1,9
<b>Austria</b>	2002-2012	5,5*	-	-	-	-
<b>Bélgica</b>	2003-2012	3,6*	-	-	-	-
<b>Bulgaria</b>	2005-2012	15,7*	-	-	-	-
<b>Chipre</b>	2004-2012	8,4*	-	-	-	-
<b>Croacia</b>	2002-2012	3,5*	-	-	-	-
<b>Dinamarca</b>	2002-2012	8,2*	2002-2006	12,4*	2006-2012	5,8*
<b>Eslovaquia</b>	2002-2012	20,1*	-	-	-	-
<b>Eslovenia</b>	2002-2012	1,6	2002-2007	-9,9	2007-2012	14,6
<b>España</b>	2002-2012	2,1*	-	-	-	-
<b>Estonia</b>	2002-2012	11,6*	-	-	-	-
<b>Finlandia</b>	2002-2012	13,8*	2002-2010	14,6*	2010-2012	9,0
<b>Francia</b>	2002-2011	2,9*	-	-	-	-
<b>Grecia</b>	2002-2012	-2,6	-	-	-	-
<b>Hungría</b>	2002-2012	10,8*	-	-	-	-
<b>Irlanda</b>	2002-2012	7,3*	-	-	-	-
<b>Italia</b>	2002-2012	5,3*	-	-	-	-
<b>Letonia</b>	2002-2012	0,1	2002-2004	-31,2	2004-2012	5,7
<b>Lituania</b>	2002-2012	15,2*	-	-	-	-
<b>Luxemburgo</b>	2002-2012	0,9	-	-	-	-
<b>Malta</b>	2002-2010	8,5	-	-	-	-
<b>Países Bajos</b>	2002-2012	8,3*	2002-2004	-1,5	2004-2012	9,8*
<b>Polonia</b>	2002-2012	4,2*	2002-2005	9,9*	2005-2012	2,6*
<b>Portugal</b>	2002-2012	3,5*	-	-	-	-
<b>Reino Unido</b>	2002-2012	4,6*	2002-2006	-0,7	2006-2012	7,8*
<b>República Checa</b>	2002-2012	-0,6	2002-2010	-8,2	2010-2012	70,5
<b>Rumania</b>	2002-2012	20,7*	-	-	-	-
<b>Suecia</b>	2002-2012	5,5*	-	-	-	-

\*: p-valor<0,05

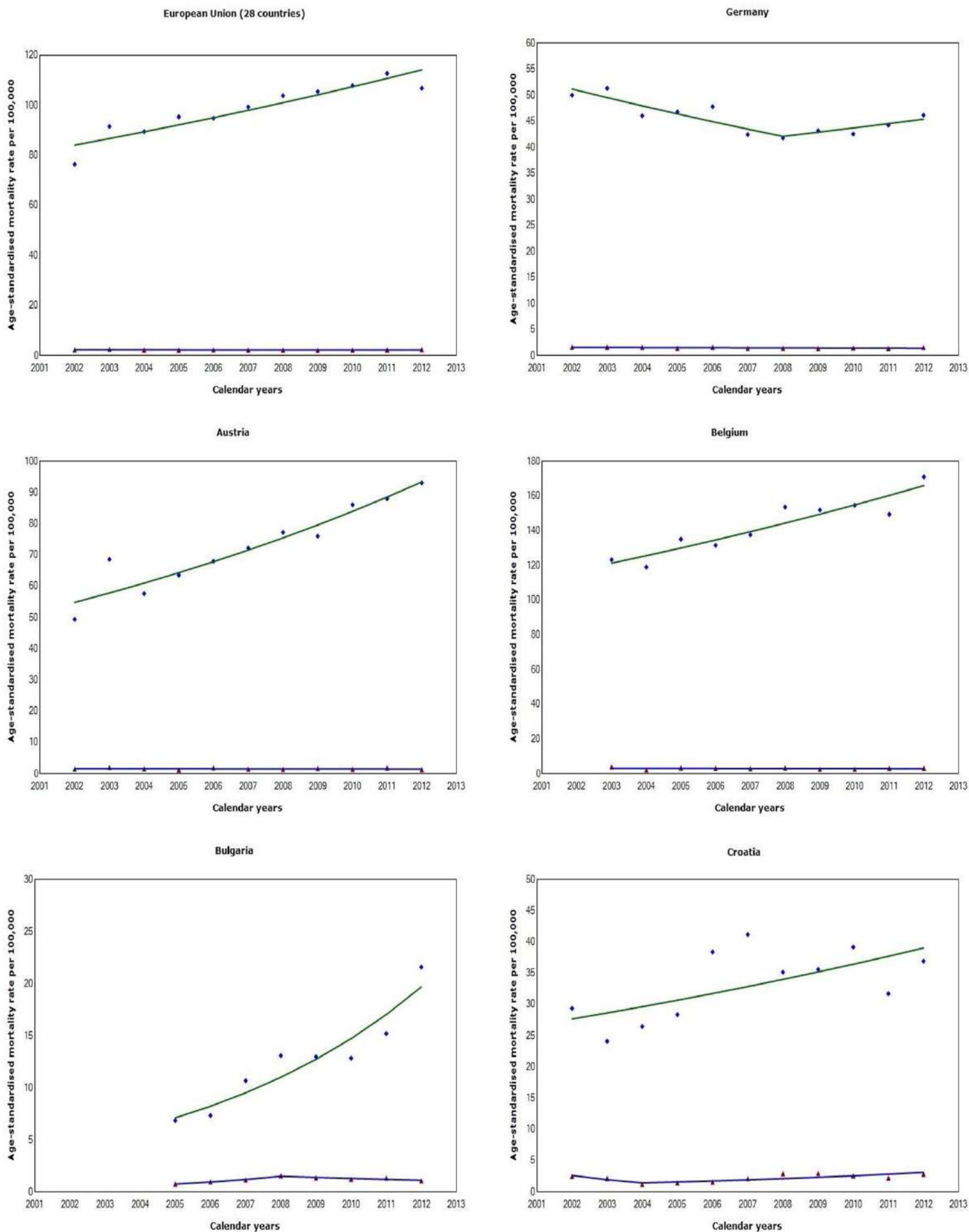


Figura 15. Tendencias de la mortalidad estandarizada por EA por grupo de edad (azul: 50-69 años; verde: mayores de 69 años) en los países de la UE.

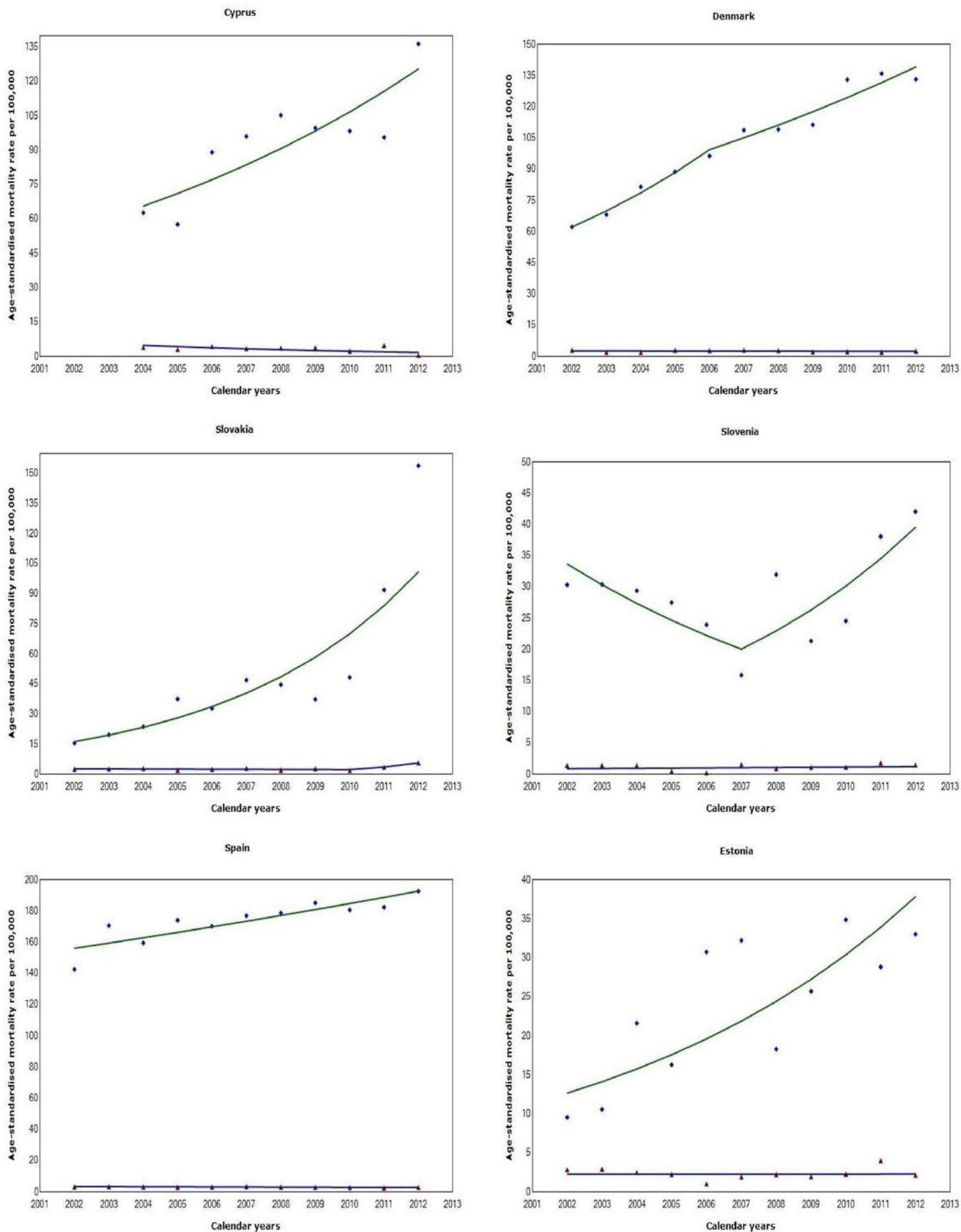


Figura 15. Tendencias de la mortalidad estandarizada por EA por grupo de edad (azul: 50-69 años; verde: mayores de 69 años) en los países de la UE (continuación).

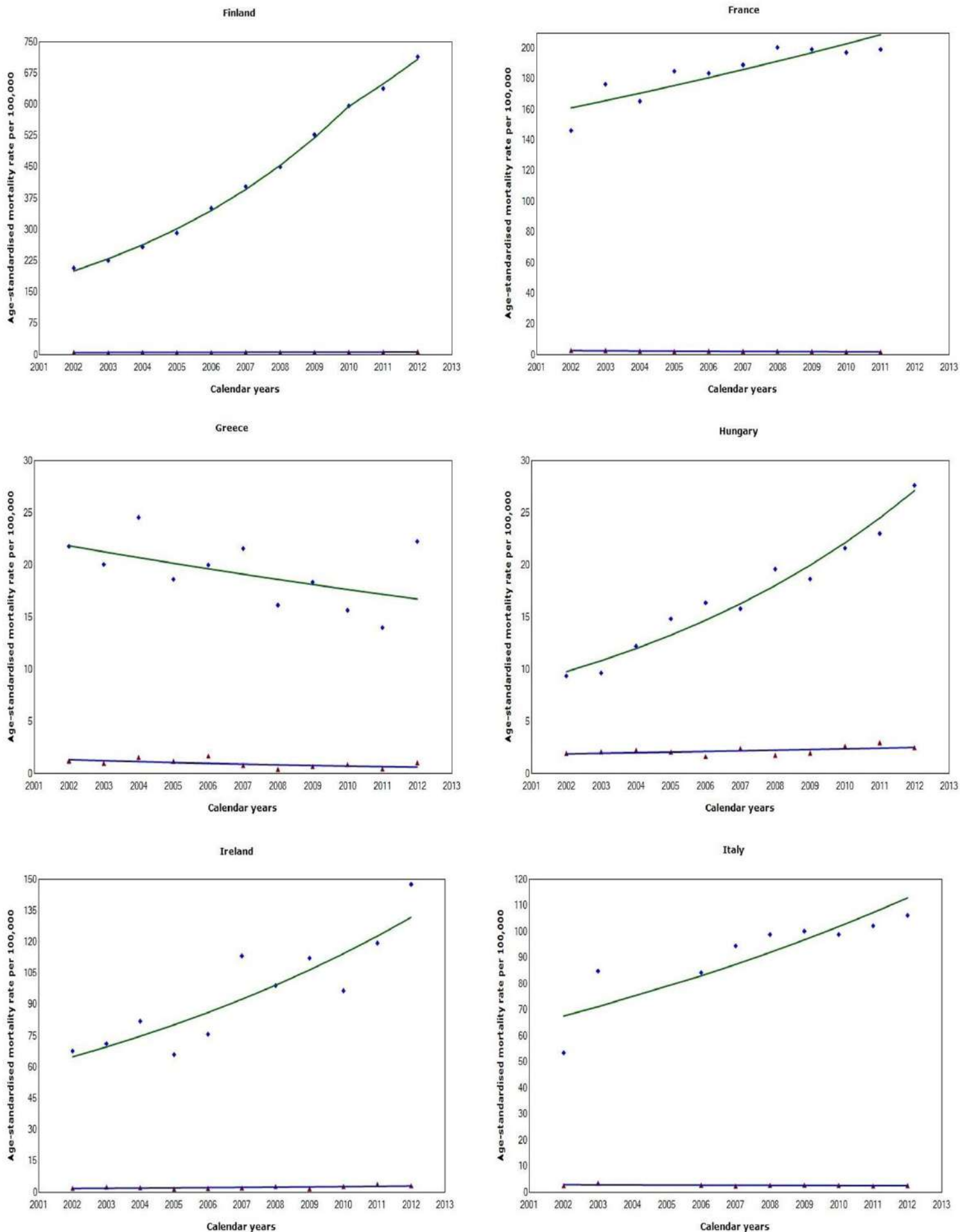


Figura 15. Tendencias de la mortalidad estandarizada por EA por grupo de edad (azul: 50-69 años; verde: mayores de 69 años) en los países de la UE (continuación).

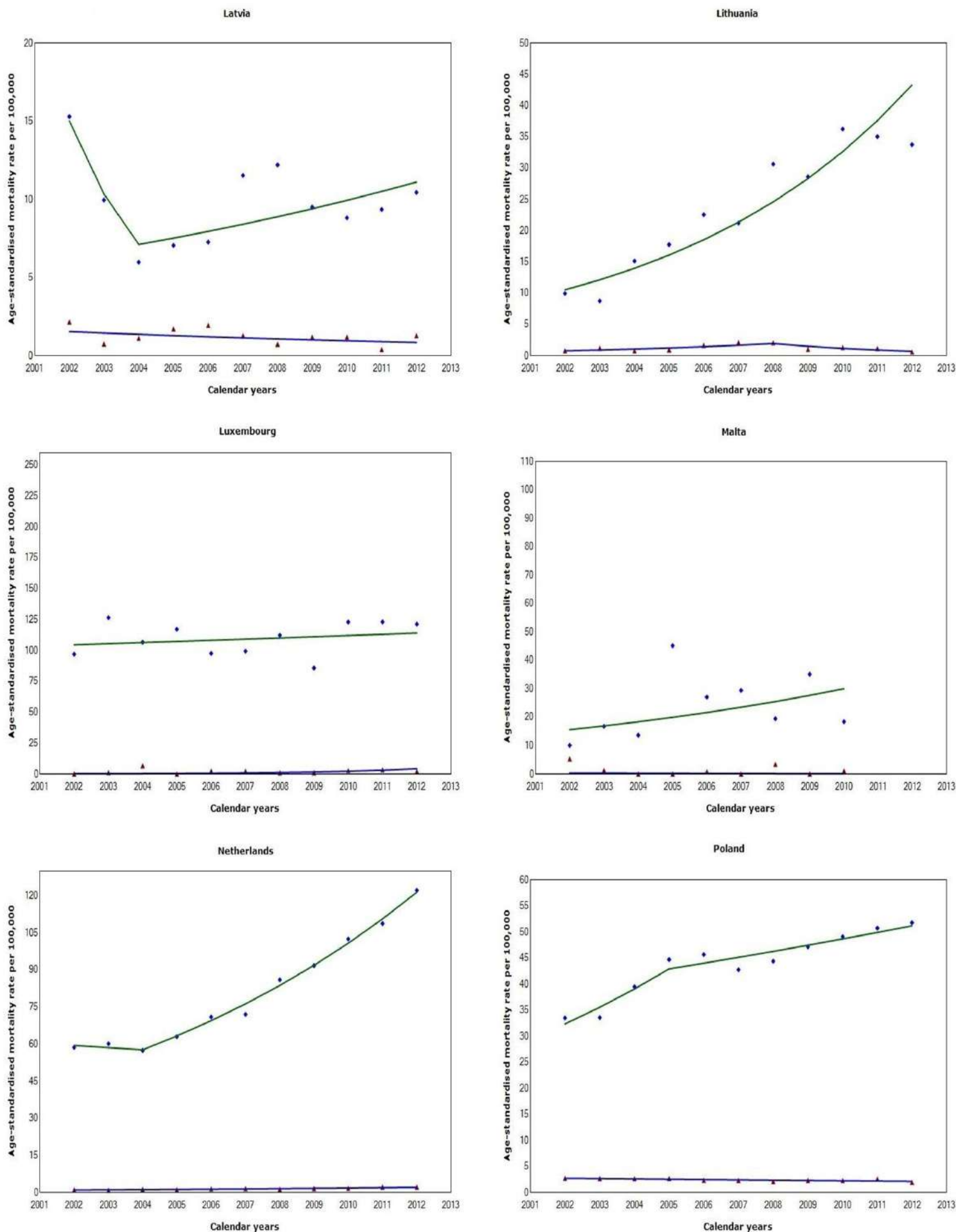


Figura 15. Tendencias de la mortalidad estandarizada por EA por grupo de edad (azul: 50-69 años; verde: mayores de 69 años) en los países de la UE (continuación).



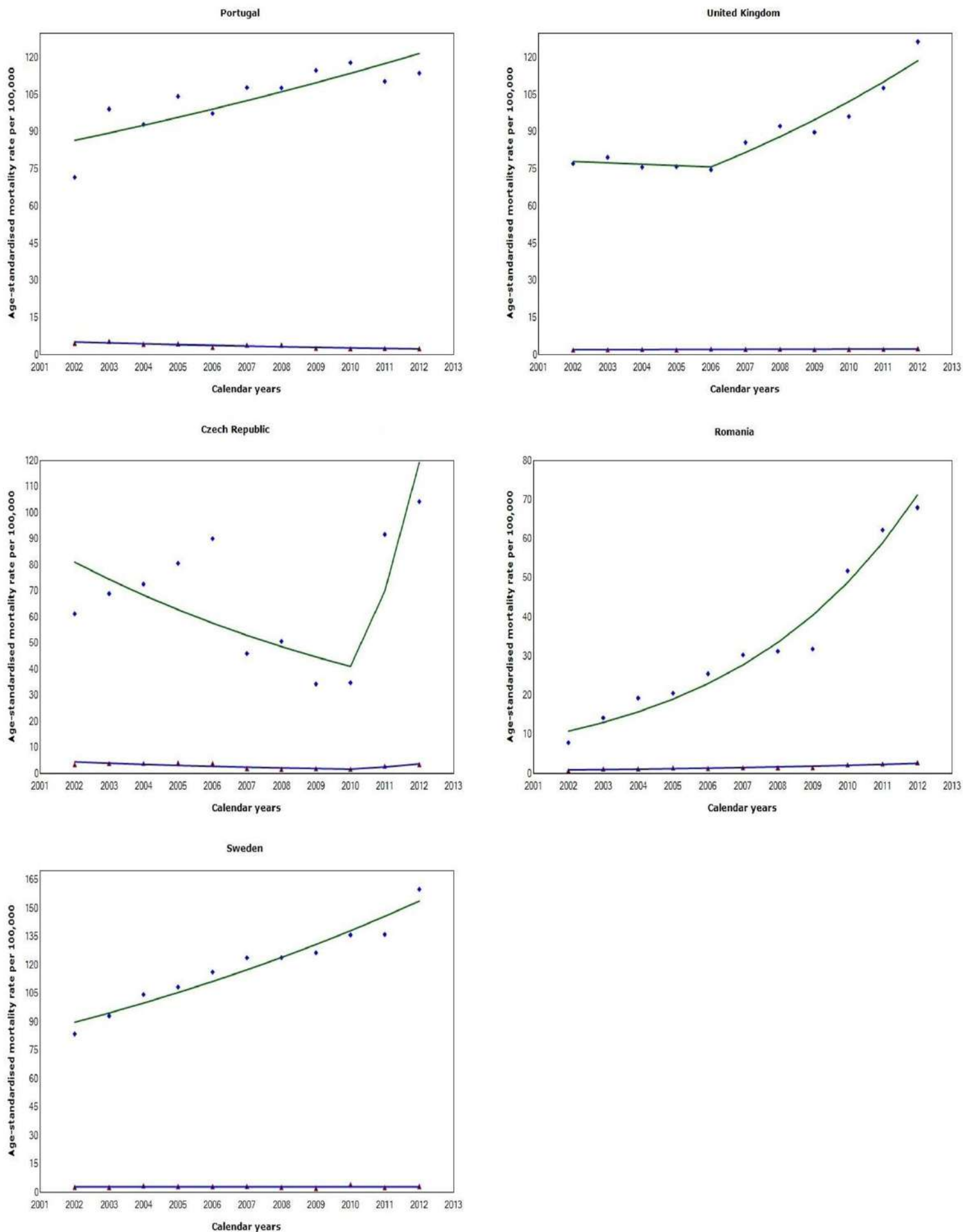


Figura 15. Tendencias de la mortalidad estandarizada por EA por grupo de edad (azul: 50-69 años; verde: mayores de 69 años) en los países de la UE (continuación).

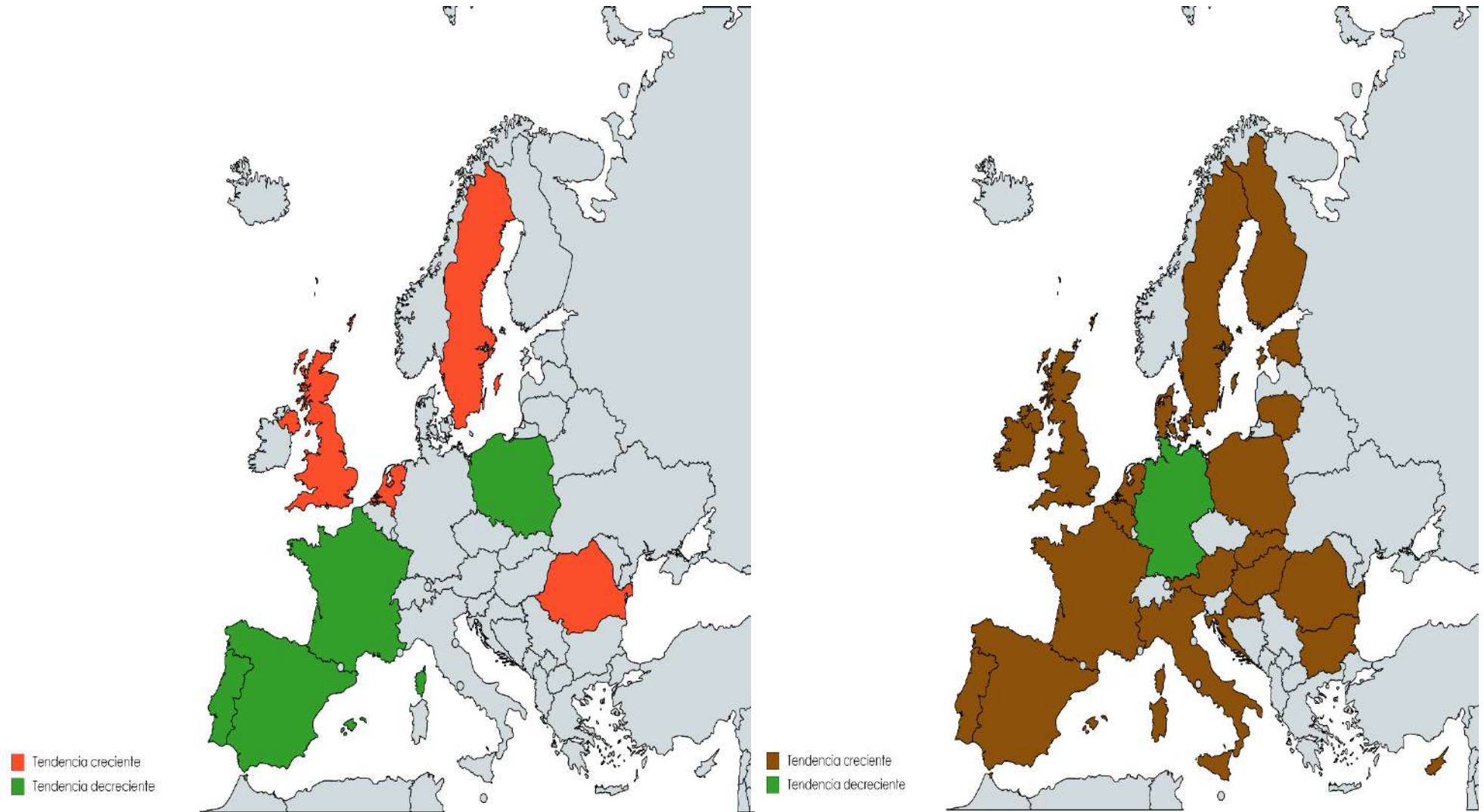


Figura 16. Países de la UE que mostraron tendencias de mortalidad por EA estadísticamente significativas en el periodo 2002-2012 (izquierda: 50-69 años; derecha: mayores de 69 años).

#### 4.2.7 Tendencia de la mortalidad estandarizada por enfermedad de Alzheimer por región

Se estudió la mortalidad estandarizada en las cuatro regiones de la UE, encontrando un crecimiento en todas las regiones, más pronunciado en el Norte de Europa, donde la mortalidad ascendió desde 30,18 fallecidos por 100.000 personas en 2002 a más de 59 por 100.000 en 2012. Cabe destacar también que, en los dos últimos años del estudio, la mortalidad en la región Oeste mostró un descenso desde 42,21 fallecidos por 100.000 personas en 2011 a 26,05 por 100.000 personas en 2012.

El pico máximo de mortalidad por EA en las cuatro regiones se registró en el año 2012 en el Norte de Europa (59,09 por 100.000), mientras que la mortalidad más baja se registró en el año 2012 en la región Este (10,87 por 100.000) (Anexo).

El análisis de las tendencias de mortalidad mostró que en tres regiones (Norte, Sur y Este) la mortalidad creció a lo largo del periodo de estudio, siendo este crecimiento más pronunciado y significativo en las regiones Norte y Este (PCA=6,7% y PCA=5,9%, respectivamente), mientras que el crecimiento de la mortalidad por EA en la región Sur fue más moderado (PCA=2,3%). En la región Oeste, la mortalidad se mantuvo estable.

Se identificó un punto de inflexión en todas las tendencias. En un primer periodo que abarco diferentes años, la mortalidad en el Norte (2002-2005) y Este de Europa (2002-2009) presentó un ligero crecimiento, seguido de un incremento pronunciado y significativo en los años posteriores, especialmente en el Este de Europa. En el Oeste de Europa, se registró un ligero incremento significativo hasta el año 2010, seguido de un descenso significativo en la tasa de mortalidad en los últimos años. La mortalidad en el Sur de Europa mostró el crecimiento más pronunciado en los primeros años, seguido de un periodo donde la mortalidad se mantuvo estable (Tabla 10; Figura 17).

Tabla 10. Análisis de las tendencias de mortalidad de la EA por región europea (2002-2012).

	Periodo total		Periodo 1		Periodo 2	
	Años	PCA	Años	PCA	Años	PCA
<b>Este de Europa</b>	2002-2012	5,9*	2002-2009	2,7	2009-2012	17,0*
<b>Norte de Europa</b>	2002-2012	6,7*	2002-2005	2,8	2005-2012	8,0*
<b>Oeste de Europa</b>	2002-2012	0,0	2002-2010	3,3*	2010-2012	-19,6*
<b>Sur de Europa</b>	2002-2012	2,3	2002-2004	19,1	2004-2012	0,0

\*: p-valor&lt;0,05

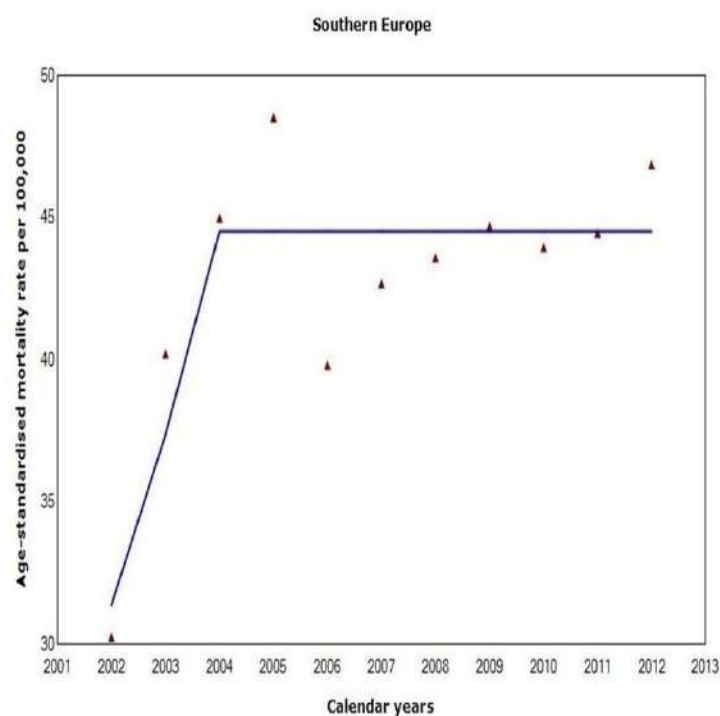
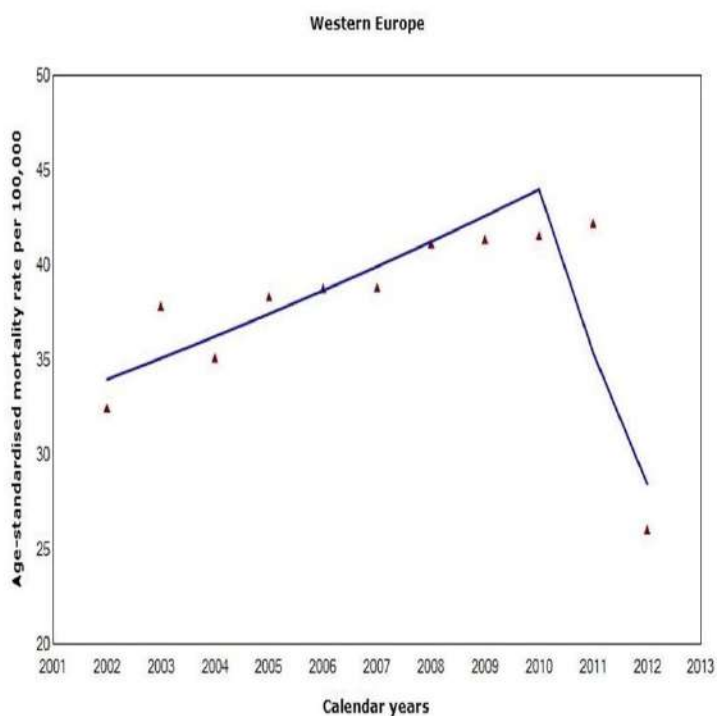
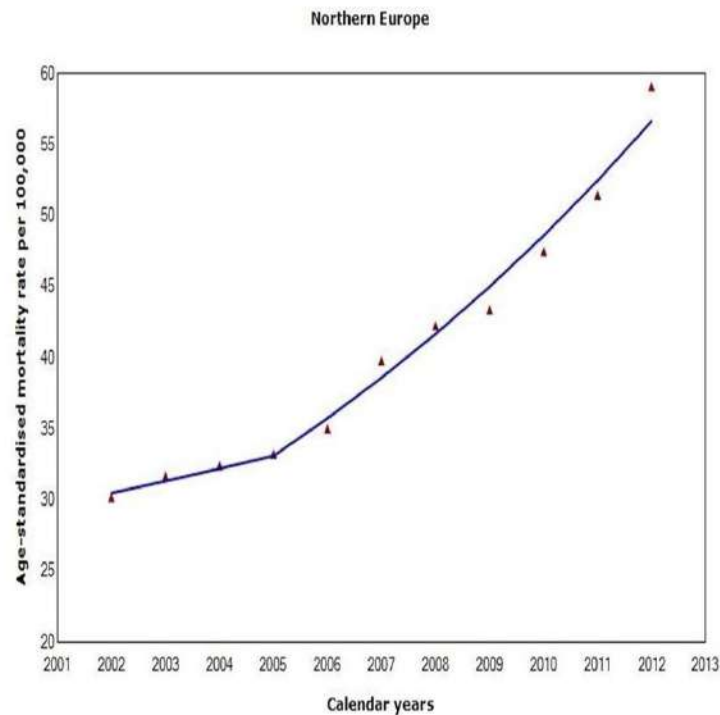
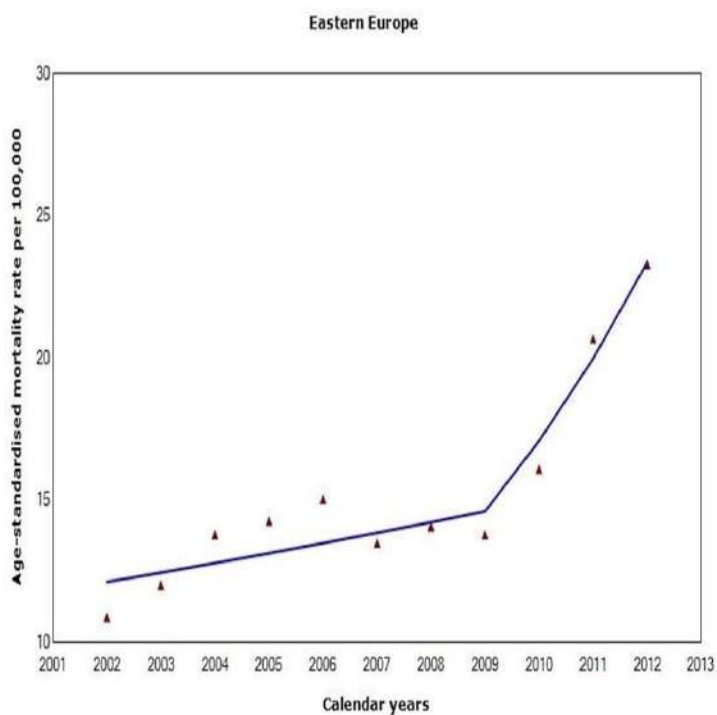
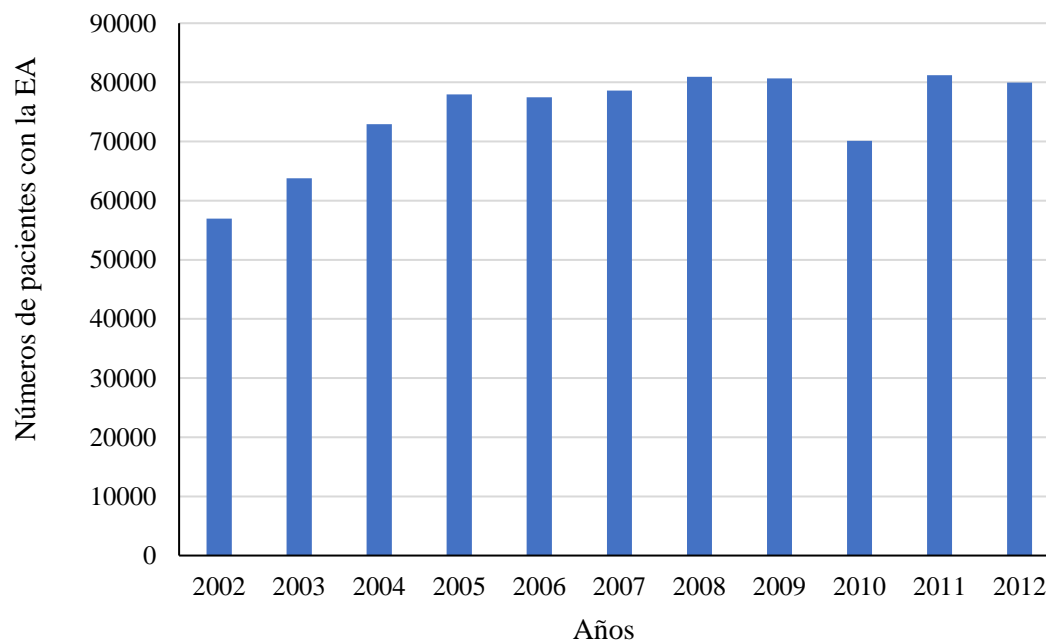


Figura 17. Tendencia de la mortalidad estandarizada por EA por región europea.

## 4.3 Tendencias de morbilidad de la enfermedad de Alzheimer en la Unión Europea

### 4.3.1 Tendencia en el número de hospitalizaciones por enfermedad de Alzheimer

El número total de pacientes con la EA en la UE en el periodo de estudio mostró una tendencia al alza, observando un aumento en el número desde aproximadamente 57.000 pacientes en el año 2002 hasta casi 80.000 en 2012, lo que significó un crecimiento del 40,4% (Figura 18).



**Figura 18. Tendencia en el número de hospitalizaciones por EA en la UE.**

Entre los Estados Miembros de la UE, Alemania, Francia e Italia fueron los países donde se observaron más pacientes hospitalizados por la EA, representando en conjunto el 57,7% de todas las hospitalizaciones por la enfermedad en la UE. Por el contrario, Chipre fue el país con menos hospitalizados por esta causa, representando un porcentaje mínimo (0,003%) de los pacientes en el conjunto de la UE.

Al estudiar el número de pacientes al inicio y final del periodo de estudio, España y Países Bajos fueron los países donde el número de pacientes mostró un aumento más pronunciado. En España, el número de hospitalizaciones creció desde 432 a 4.329, y en Países Bajos, desde 96 a 1.541. Por el contrario, el mayor descenso en el número de pacientes se registró en Francia, donde las hospitalizaciones disminuyeron desde aproximadamente 14.000 hasta 9.000 a lo largo del periodo de estudio.

#### **4.3.2 Tendencias de morbilidad estandarizada por enfermedad de Alzheimer**

La morbilidad estandarizada por EA en el conjunto de la UE en el periodo de estudio no mostró variaciones sustanciales. El pico de máxima morbilidad fue 53,68 hospitalizaciones por 100.000 personas en 2005, mientras que la mínima morbilidad registrada fue 44,00 hospitalizaciones por 100.000 personas en 2010.

Se calculó la morbilidad estandarizada en los 22 Estados Miembros incluidos en el análisis, observando en Finlandia y Bélgica las morbilidades estandarizadas más altas, siendo el primero el país con una mayor morbilidad hospitalaria en cada año de estudio, con un pico máximo en 2007 (329,72 por 100.000), mientras que en Letonia se registraron las morbilidades estandarizadas más bajas, con un mínimo en 2006 (0,74 por 100.000) (Anexo).

Durante el periodo de estudio, la morbilidad estandarizada en el conjunto de la UE mostró una ligera tendencia decreciente no significativa (PCA=-0,6%). Se identificó un punto de inflexión en la tendencia, observando en los primeros años una tendencia creciente no significativa, seguida de un ligero descenso significativo en los años posteriores.

Al estudiar las tendencias de morbilidad hospitalaria en los Estados Miembros, se encontró que 12 países (Alemania, Bélgica, Chipre, Eslovaquia, Eslovenia, España, Finlandia, Letonia, Lituania, Países Bajos, Polonia y República Checa) mostraron una tendencia creciente durante el periodo de estudio, siendo estadísticamente significativa en 9 de ellos. Los crecimientos más pronunciados se registraron en Países Bajos (PCA=27,5%), España (PCA=18,0%) y Polonia (PCA=17,2%), todos ellos estadísticamente significativos. Por otro lado, en países como Eslovaquia (PCA=1,1%), Alemania (PCA=2,0%), Chipre (PCA=2,7%), y Finlandia (PCA=2,9%) el crecimiento fue más suave, siendo estadísticamente significativo en Alemania y Finlandia.

Por el contrario, en 10 países (Austria, Croacia, Dinamarca, Francia, Hungría, Irlanda, Italia, Luxemburgo, Portugal y Reino Unido) se registraron tendencias decrecientes, siendo en 7 países estadísticamente significativa. Los descensos más pronunciados (todos ellos significativos) se observaron en Croacia (PCA=-7,1%), Francia (PCA=-6,7%) y Luxemburgo (PCA=-5,9%), mientras que en Portugal (PCA=-0,3%) y Dinamarca (PCA=0,5%) las tendencias se mantuvieron prácticamente estables a lo largo del periodo de estudio.

En 11 países se identificó un punto de inflexión en la tendencia en el periodo de estudio. Alemania, España y Lituania mostraron un crecimiento pronunciado en los primeros años de estudio, especialmente en España, seguido por un crecimiento más contenido en los siguientes años. Por el contrario, en República Checa y Países Bajos se registró un crecimiento más suave en los primeros años, y un aumento de la morbilidad más pronunciado en los últimos años, especialmente en Países Bajos. La morbilidad hospitalaria en Dinamarca, Finlandia y Francia creció en los primeros años, descendiendo en posteriores años, mientras que en Austria e Italia se mantuvo prácticamente estable, decreciendo significativamente en los últimos años. En Hungría, en los 4 primeros años se registró un descenso de la morbilidad hospitalaria, y un crecimiento en los siguientes años, aunque en ningún caso fueron cambios significativos (Tabla 11; Figuras 19 y 20).

Tabla 11. Análisis de las tendencias de morbilidad de la EA en la UE (2002-2012).

	Periodo total		Periodo 1		Periodo 2	
	Años	PCA	Años	PCA	Años	PCA
<b>UE (22 países)</b>	2002-2012	-0,6	2002-2005	4,3	2005-2012	-2,1*
<b>Alemania</b>	2002-2012	2,0*	2002-2004	10,6*	2004-2012	0,8
<b>Austria</b>	2002-2012	-3,6*	2002-2009	0,5	2009-2012	-15,7*
<b>Bélgica</b>	2002-2012	8,9*	-	-	-	-
<b>Chipre</b>	2002-2012	2,7	-	-	-	-
<b>Croacia</b>	2002-2012	-7,1*	-	-	-	-
<b>Dinamarca</b>	2002-2012	-0,5	2002-2006	3,4	2006-2012	-2,7*
<b>Eslovaquia</b>	2002-2012	1,1	-	-	-	-
<b>Eslovenia</b>	2004-2012	10,3*	-	-	-	-
<b>España</b>	2002-2012	18,0*	2002-2004	155,9*	2004-2012	5,4*
<b>Finlandia</b>	2002-2012	2,9*	2002-2007	7,6*	2007-2012	-1,5
<b>Francia</b>	2002-2012	-6,7*	2002-2006	10,1*	2006-2012	-15,2*
<b>Hungría</b>	2004-2012	-1,7	2004-2008	-13,2	2008-2012	11,3
<b>Irlanda</b>	2002-2012	-4,7*	-	-	-	-
<b>Italia</b>	2002-2012	-4,0*	2002-2008	-0,2	2008-2012	-10,4*
<b>Letonia</b>	2004-2012	9,5	-	-	-	-
<b>Lituania</b>	2002-2012	10,6*	2002-2004	40,6*	2004-2012	6,8*
<b>Luxemburgo</b>	2002-2012	-5,9*	-	-	-	-
<b>Países Bajos</b>	2004-2012	27,5*	2004-2010	13,3*	2010-2012	115,5*
<b>Polonia</b>	2003-2012	17,2*	-	-	-	-
<b>Portugal</b>	2002-2012	-0,3	-	-	-	-
<b>Reino Unido</b>	2002-2012	-2,3*	-	-	-	-
<b>República Checa</b>	2002-2012	4,8*	2002-2007	1,6	2007-2012	8,0*

\*: p-valor&lt;0,05



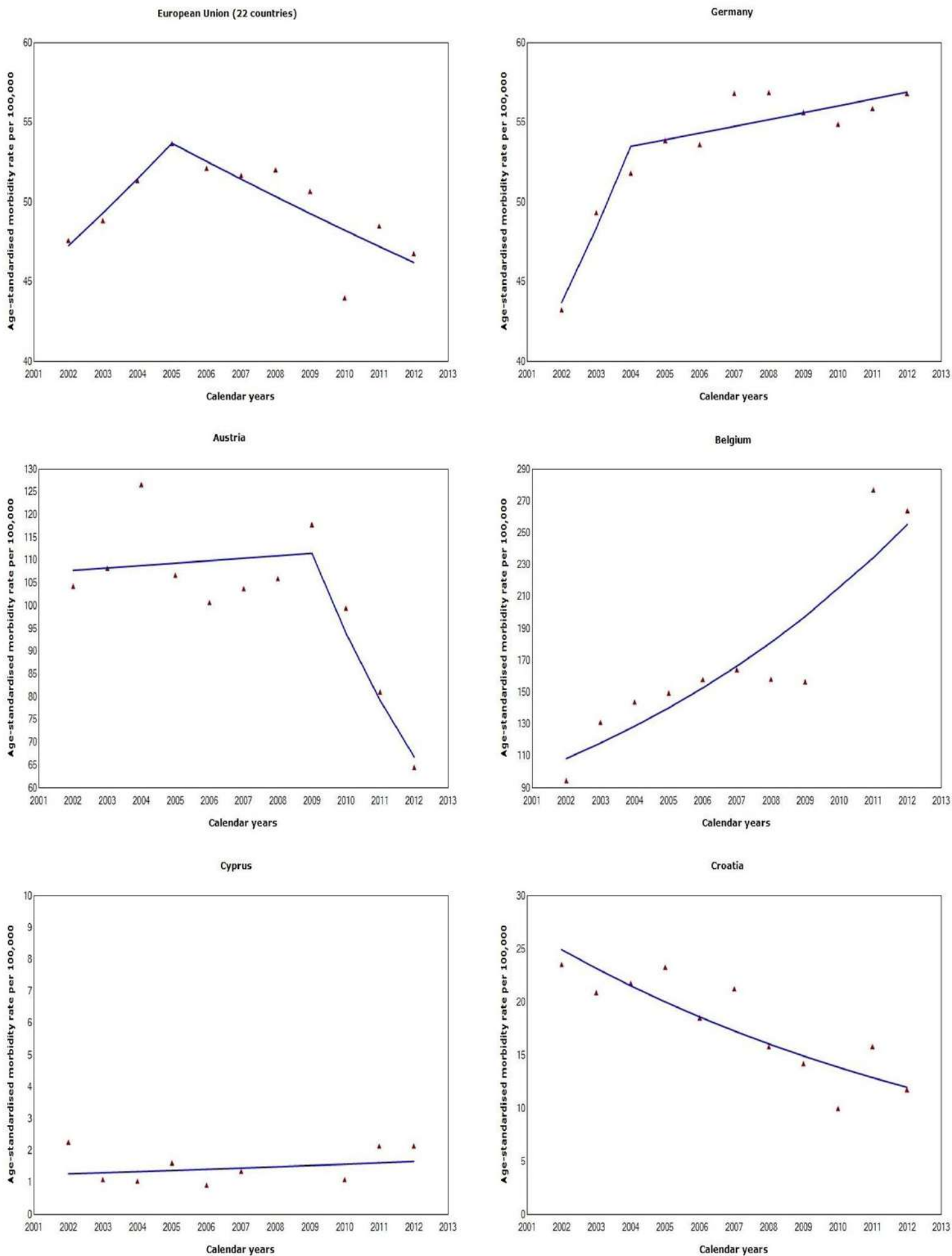


Figura 19. Tendencias de la morbilidad estandarizada por EA en los países de la UE.

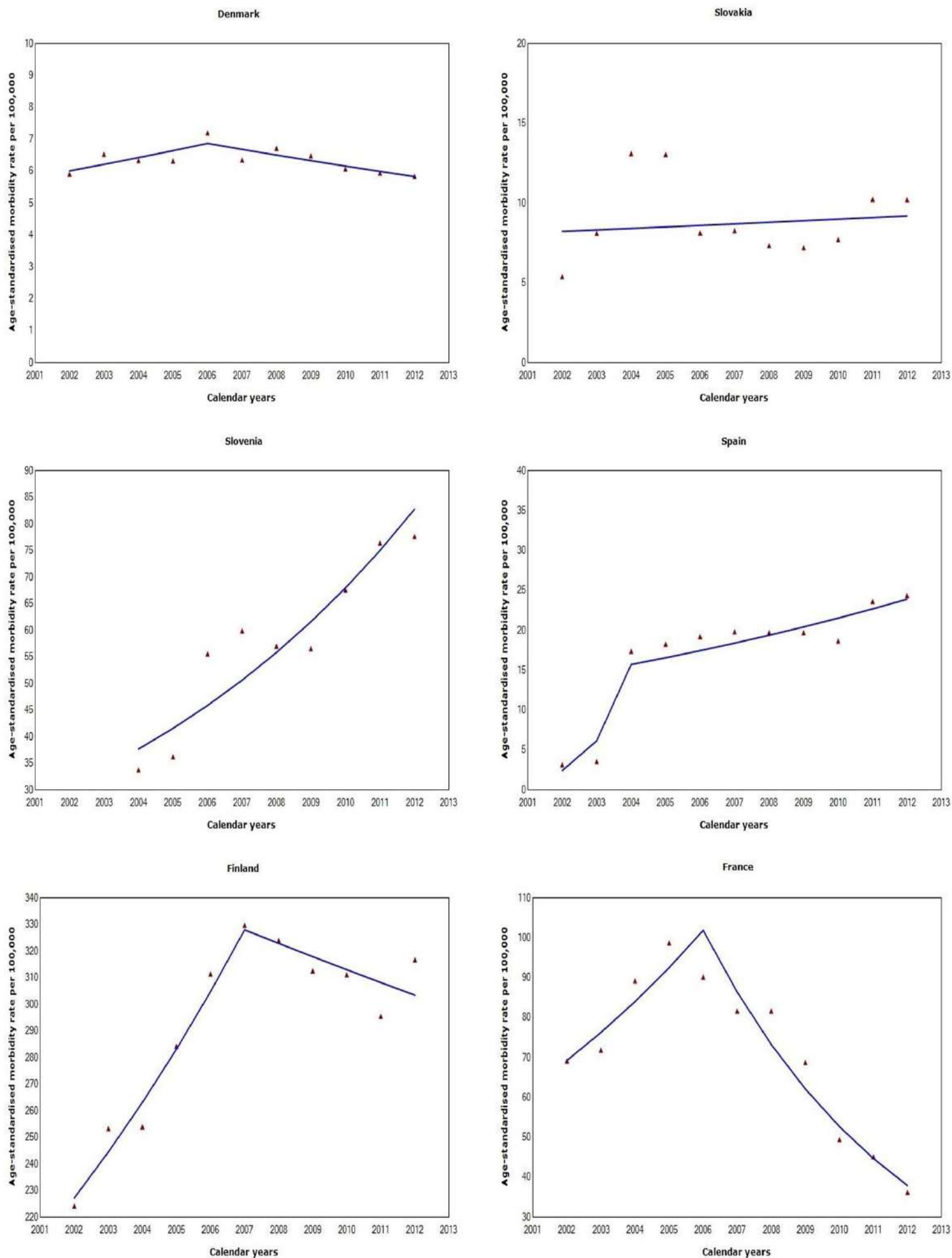


Figura 19. Tendencias de la morbilidad estandarizada por EA en los países de la UE (continuación).

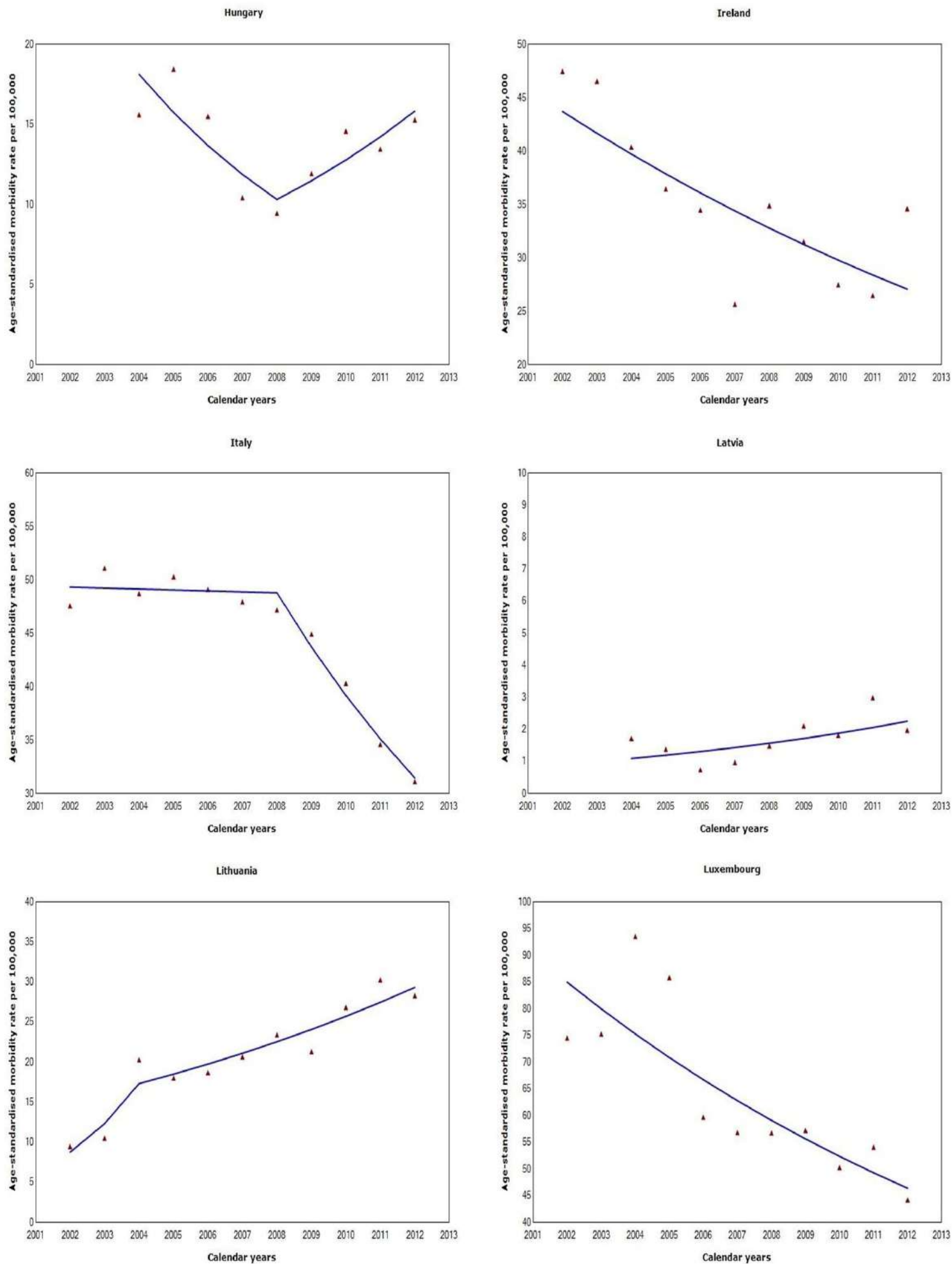


Figura 19. Tendencias de la morbilidad estandarizada por EA en los países de la UE (continuación).

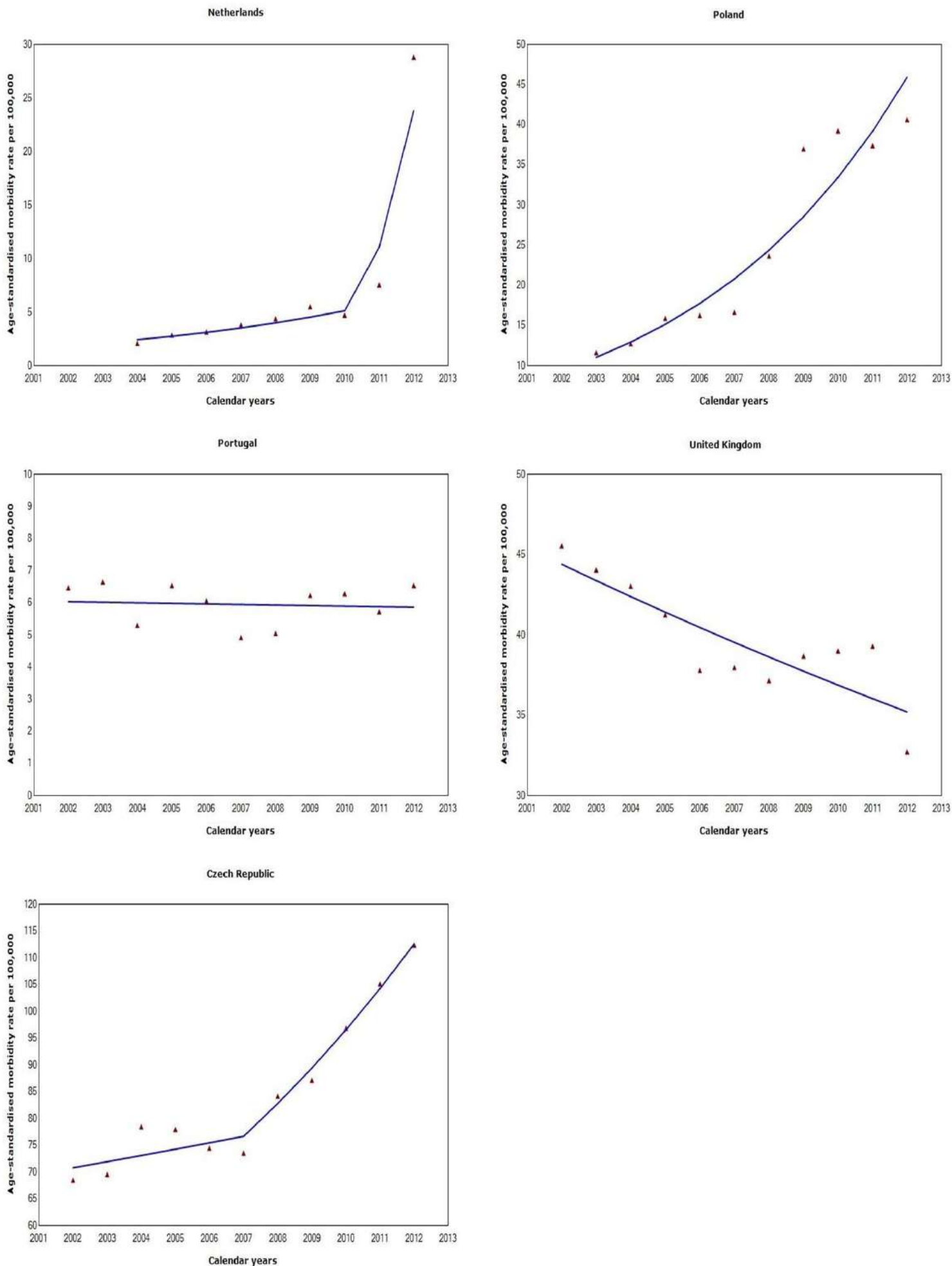


Figura 19. Tendencias de la morbilidad estandarizada por EA en los países de la UE (continuación).

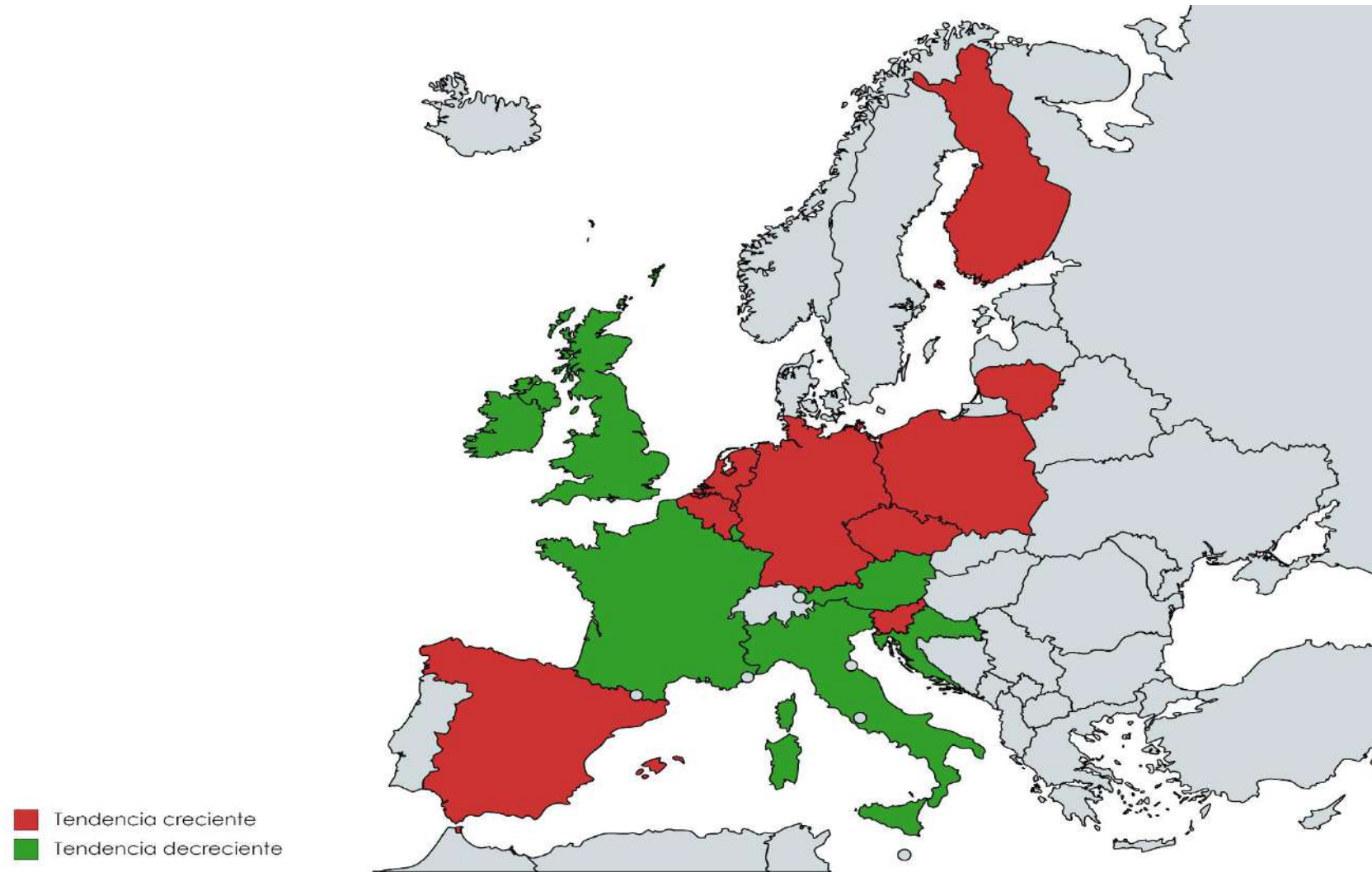


Figura 20. Países de la UE que mostraron tendencias de morbilidad por EA estadísticamente significativas en el periodo 2002-2012.

### 4.3.3 Tendencia en el número de hospitalizaciones por enfermedad de Alzheimer por sexo

A lo largo del periodo de estudio, se observaron tendencias crecientes en el número de hospitalizaciones por EA en ambos sexos. El número de mujeres hospitalizadas por esta causa fue más alto que el de hombres (el 65,6% de las personas hospitalizadas fueron mujeres, frente al 34,4% de hombres) (Figura 21).

El número máximo de hospitalizaciones se registró en 2012 (28.998 hombres hospitalizados) y 2008 (53.341 mujeres hospitalizadas). Sin embargo, al estudiar la evolución en el número de pacientes desde el año 2002 al año 2012, la tasa de crecimiento en hombres fue más alta que en mujeres (51,6% frente a 34,7%). Durante este periodo, el número de pacientes masculinos mostró un crecimiento lineal, mientras que las hospitalizaciones femeninas, tras un pico máximo en 2008, mostró una ligera reducción.

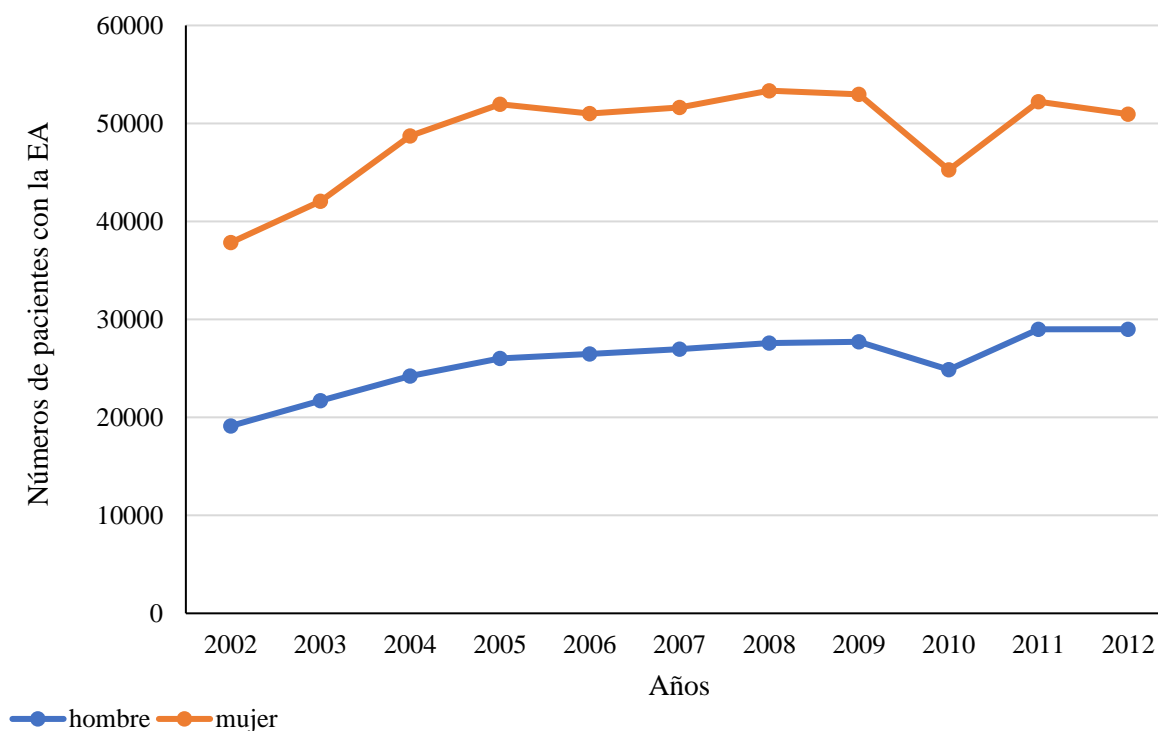


Figura 21. Número de pacientes con EA por sexo en la UE.

Se estudió la tendencia en el número de pacientes de la EA en ambos sexos en cada Estado Miembro, registrando en Alemania y Francia el mayor número de pacientes en ambos sexos, aunque cabe mencionar que el número de pacientes en Bélgica en 2011 y 2012 mostró un crecimiento rápido en ambos sexos en el año 2012, superando el número de hospitalizaciones en Francia. Por otro lado, Chipre fue el país con menos pacientes hospitalizados por esta enfermedad.

Alemania fue el país con un mayor número de pacientes masculinos hospitalizados a lo largo del periodo de estudio, con un pico máximo de 7.427 pacientes en el año 2012, mientras que Chipre fue el país con menor número de hospitalizaciones. En el caso de mujeres hospitalizadas por la enfermedad, Francia fue el país donde se registró un mayor número de hospitalizaciones, con un máximo de 14.613 pacientes en el año 2005, mientras que Chipre volvió a ser el país donde se registraron menos hospitalizaciones.

Las mayores tasas de crecimiento en el número de pacientes en ambos sexos en el periodo 2002-2012 se registraron en Países Bajos y España, mientras que en Francia se encontró el descenso más acusado en ambos sexos en este periodo.

#### **4.3.4 Tendencia de la morbilidad estandarizada por enfermedad de Alzheimer por sexo**

Se estudiaron las tendencias de la morbilidad hospitalaria estandarizada por EA en la UE en ambos sexos, encontrando una morbilidad más alta en mujeres que en hombres. La morbilidad estandarizada en hombres se mantuvo estable, desde 43,54 hospitalizaciones por 100.000 personas en 2002 hasta 44,18 por 100.000 en 2012, con un pico máximo en 2005 (48,78 por 100.000). En las mujeres, la morbilidad registrada en 2002 y 2012 fue 50,06 y 48,39 por 100.000, respectivamente, con un pico máximo también en 2005 de 56,61 por 100.000.

Cuando se estudió la morbilidad estandarizada masculina en cada Estado Miembro, Finlandia fue el país donde se observó la morbilidad más alta, con un pico máximo en 2007 (358,98 por 100.000), mientras que en Letonia se registró la más baja, con un mínimo en 2004 (0,28 por 100.000).

Igualmente, Finlandia fue el país donde se observó una mayor morbilidad estandarizada en mujeres entre los países de la UE, con un pico máximo en el año 2008 (319,48 por 100.000), mientras que en Chipre y Letonia se registran las morbilidades más bajas, encontrando el mínimo en Letonia en el año 2007 (0,6 por 100.000) (Anexo).

La tendencia de morbilidad estandarizada en el conjunto de la UE en los hombres mostró una ligera tendencia decreciente, sin ser estadísticamente significativa (PCA=-0,4%), identificando un punto de inflexión. En los primeros años del estudio, la morbilidad estandarizada mostró un crecimiento no significativo, seguido en los años posteriores por un descenso no significativo.

Se estudiaron las tendencias de morbilidad estandarizada en los hombres en cada país en la UE, observando en 12 países (Alemania, Bélgica, Eslovaquia, Eslovenia, España, Finlandia, Hungría, Letonia, Lituania, Países Bajos, Polonia, y República Checa) una tendencia creciente en el periodo de estudio, siendo en 8 de ellos un crecimiento estadísticamente significativo. En Países Bajos (PCA=30,7%), España (PCA=17,8%), Polonia (PCA=16,8%) y Letonia (PCA=11,9%) se registraron las tendencias crecientes más pronunciadas, mientras que en Eslovaquia (PCA=0,8%) y Hungría (PCA=1,4%) se observaron los incrementos más moderados.

Por el contrario, 10 países (Austria, Chipre, Croacia, Dinamarca, Francia, Irlanda, Italia, Luxemburgo, Portugal, y Reino Unido) mostraron una tendencia decreciente en el periodo de estudio, siendo en 4 de ellos descensos significativos.



Los descensos más pronunciados se registraron en Francia (PCA=-6,4%), Croacia (PCA=-4,8%) y Luxemburgo (PCA=-4,7%), mientras que en Dinamarca (PCA=-1,1%), Portugal (PCA=-1,2%), y Reino Unido (PCA=-1,6%) se observaron los decrementos más moderados.

Durante el periodo de estudio, en 8 países se identificó un punto de inflexión. En Alemania y España se registró un crecimiento pronunciado en los primeros años, seguido por un crecimiento más moderado en los siguientes años. Por el contrario, en Países Bajos se registró un fuerte aumento en el periodo 2004-2010, seguido por un crecimiento aún más pronunciado en los últimos años. La morbilidad se mantuvo prácticamente estable en los primeros años en Austria, Italia y República Checa, descendiendo significativamente en los dos primeros países en los últimos años, mientras que en República Checa se observó un aumento significativo. En Finlandia y Francia, las hospitalizaciones aumentaron entre los años 2002 y 2006, decreciendo en los últimos años, especialmente en Finlandia (Tabla 12; Figuras 22 y 23).

Al analizar la morbilidad estandarizada en las mujeres europeas en el conjunto de la UE, durante el periodo de estudio también se encontró una tendencia decreciente no significativa (PCA=-0,8%), identificando un punto de inflexión en la tendencia. En los primeros años de estudio la morbilidad hospitalaria aumentó, aunque no significativamente, siguiendo a este crecimiento un descenso significativo en un segundo periodo.

Estudiando la tendencia de morbilidad estandarizada en mujeres en cada Estado Miembro, se encontraron 13 países (Alemania, Bélgica, Chipre, Eslovaquia, Eslovenia, España, Finlandia, Letonia, Lituania, Países Bajos, Polonia, Portugal y República Checa) que mostraron una tendencia creciente, siendo en 9 de ellos un aumento estadísticamente significativo.

Los crecimientos más pronunciados en la morbilidad femenina se registraron en Países Bajos (PCA=26,1%), España (PCA=18,2%), Polonia (PCA=17,3%) y Eslovenia (PCA=14,0%), mientras que las tendencias en Portugal (PCA=0,4%), Eslovaquia (PCA=1,7%) o Alemania (PCA=1,9%) fueron más moderadas.

Por el contrario, en 8 países (Austria, Croacia, Francia, Hungría, Irlanda, Italia, Luxemburgo y Reino Unido) se observaron descensos en la morbilidad, significativos en la mayoría de los países. Los descensos más pronunciados se registraron en Croacia (PCA=-8,1%), Francia (PCA=-7,0%), y Luxemburgo (PCA=-6,0%), mientras que en Reino Unido (PCA=-2,8%), Hungría (PCA=-3,2%) y Austria (PCA=-3,3%) los descensos fueron más moderados.

Cabe destacar también que en Dinamarca la morbilidad femenina se mantuvo estable a lo largo del periodo de estudio (PCA=0,0%), sin identificar puntos de inflexión en la tendencia.

En 12 países, a lo largo del periodo de estudio, se identificó un punto de inflexión en la tendencia de morbilidad. En Alemania, Eslovenia, España y Lituania se registró un crecimiento pronunciado de la morbilidad en los primeros años (especialmente en España), que continuó aumentando a un ritmo más moderado en los siguientes años. En Países Bajos y República Checa, sin embargo, la morbilidad creció más suavemente durante los primeros años, aumentando más pronunciadamente (especialmente en Países Bajos) en los últimos años.

En Finlandia y Francia, se registraron tendencias crecientes en un primer periodo, seguidas de descensos en años posteriores, siendo más pronunciado y significativo en Francia. La morbilidad hospitalaria en mujeres en Chipre y Hungría descendió en un primer periodo, especialmente en este último país, mostrando un aumento en los últimos años de estudio.

Por último, en Austria e Italia, se registraron ligeros descensos en un primer periodo que abarcó la mayor parte del estudio, seguidos de descensos más pronunciados en los últimos años (Tabla 13; Figuras 22 y 23).

Las tendencias de la morbilidad hospitalaria por EA en hombres y mujeres fueron similares, aunque los cambios fueron más pronunciados en las mujeres. Solo en Alemania, Austria, Letonia y Países Bajos se registraron cambios más pronunciados en la población masculina.

Por otro lado, en Chipre, Hungría y Portugal se registraron tendencias con direcciones divergentes. Solo en Hungría se observó una tendencia creciente en la población masculina, mientras la morbilidad en las mujeres descendió.

Cabe mencionar también que, en Dinamarca, mientras se registró un descenso en la morbilidad en la población masculina, la morbilidad hospitalaria en mujeres se mantuvo estable durante el periodo de estudio.

Tabla 12. Análisis de las tendencias de morbilidad de la EA en hombres en la UE (2002-2012).

	Periodo total		Periodo 1		Periodo 2	
	Años	PCA	Años	PCA	Años	PCA
<b>UE (22 países)</b>	2002-2012	-0,4	2002-2005	4,1	2005-2012	-1,8
<b>Alemania</b>	2002-2012	2,1*	2002-2004	11,7*	2004-2012	0,8
<b>Austria</b>	2002-2012	-4,3*	2002-2009	0,1	2009-2012	-17,3*
<b>Bélgica</b>	2002-2012	7,8*	-	-	-	-
<b>Chipre</b>	2002-2012	-3,4	-	-	-	-
<b>Croacia</b>	2002-2012	-4,8	-	-	-	-
<b>Dinamarca</b>	2002-2012	-1,1	-	-	-	-
<b>Eslovaquia</b>	2002-2012	0,8	-	-	-	-
<b>Eslovenia</b>	2004-2012	4,1	-	-	-	-
<b>España</b>	2002-2012	17,8*	2002-2005	77,4*	2005-2012	3,8
<b>Finlandia</b>	2002-2012	2,9*	2002-2006	10,3*	2006-2012	-1,0
<b>Francia</b>	2002-2012	-6,4*	2002-2006	8,6*	2006-2012	-14,0*
<b>Hungría</b>	2004-2012	1,4	-	-	-	-
<b>Irlanda</b>	2002-2012	-3,6	-	-	-	-
<b>Italia</b>	2002-2012	-4,0*	2002-2008	-0,2	2008-2012	-10,5*
<b>Letonia</b>	2004-2012	11,9	-	-	-	-
<b>Lituania</b>	2002-2012	9,2*	-	-	-	-
<b>Luxemburgo</b>	2002-2012	-4,7	-	-	-	-
<b>Países Bajos</b>	2004-2012	30,7*	2004-2010	15,3*	2010-2012	128,6*
<b>Polonia</b>	2003-2012	16,8*	-	-	-	-
<b>Portugal</b>	2002-2012	-1,2	-	-	-	-
<b>Reino Unido</b>	2002-2012	-1,6*	-	-	-	-
<b>República Checa</b>	2002-2012	4,4*	2002-2007	-0,1	2007-2012	9,2*

\*: p-valor&lt;0,05

Tabla 13. Análisis de las tendencias de morbilidad de la EA en mujeres en la UE (2002-2012).

	Periodo total		Periodo 1		Periodo 2	
	Años	PCA	Años	PCA	Años	PCA
<b>UE (22 países)</b>	2002-2012	-0,8	2002-2005	4,4	2005-2012	-2,3*
<b>Alemania</b>	2002-2012	1,9*	2002-2004	9,9*	2004-2012	0,8
<b>Austria</b>	2002-2012	-3,3*	2002-2010	-0,3	2010-2012	-21,2
<b>Bélgica</b>	2002-2012	9,4*	-	-	-	-
<b>Chipre</b>	2002-2012	8,6	2002-2010	-2,6	2010-2012	106,7*
<b>Croacia</b>	2002-2012	-8,1*	-	-	-	-
<b>Dinamarca</b>	2002-2012	0,0	-	-	-	-
<b>Eslovaquia</b>	2002-2012	1,7	-	-	-	-
<b>Eslovenia</b>	2004-2012	14,0*	2004-2006	42,4*	2006-2012	8,4*
<b>España</b>	2002-2012	18,2*	2002-2004	175,6*	2004-2012	4,4*
<b>Finlandia</b>	2002-2012	2,9*	2002-2007	7,4*	2007-2012	-1,4
<b>Francia</b>	2002-2012	-7,0*	2002-2006	10,9*	2006-2012	-15,9*
<b>Hungría</b>	2004-2012	-3,2	2004-2008	-15,1	2008-2012	10,4
<b>Irlanda</b>	2002-2012	-5,1*	-	-	-	-
<b>Italia</b>	2002-2012	-4,0*	2002-2009	-1,0	2009-2012	-12,9*
<b>Letonia</b>	2004-2012	11,2	-	-	-	-
<b>Lituania</b>	2002-2012	11,2*	2002-2004	50,7*	2004-2012	6,4*
<b>Luxemburgo</b>	2002-2012	-6,0*	-	-	-	-
<b>Países Bajos</b>	2004-2012	26,1*	2004-2010	12,4*	2010-2012	111,0*
<b>Polonia</b>	2003-2012	17,3*	-	-	-	-
<b>Portugal</b>	2002-2012	0,4	-	-	-	-
<b>Reino Unido</b>	2002-2012	-2,8*	-	-	-	-
<b>República Checa</b>	2002-2012	5,0*	2002-2007	2,5	2007-2012	7,5*

\*: p-valor&lt;0,05

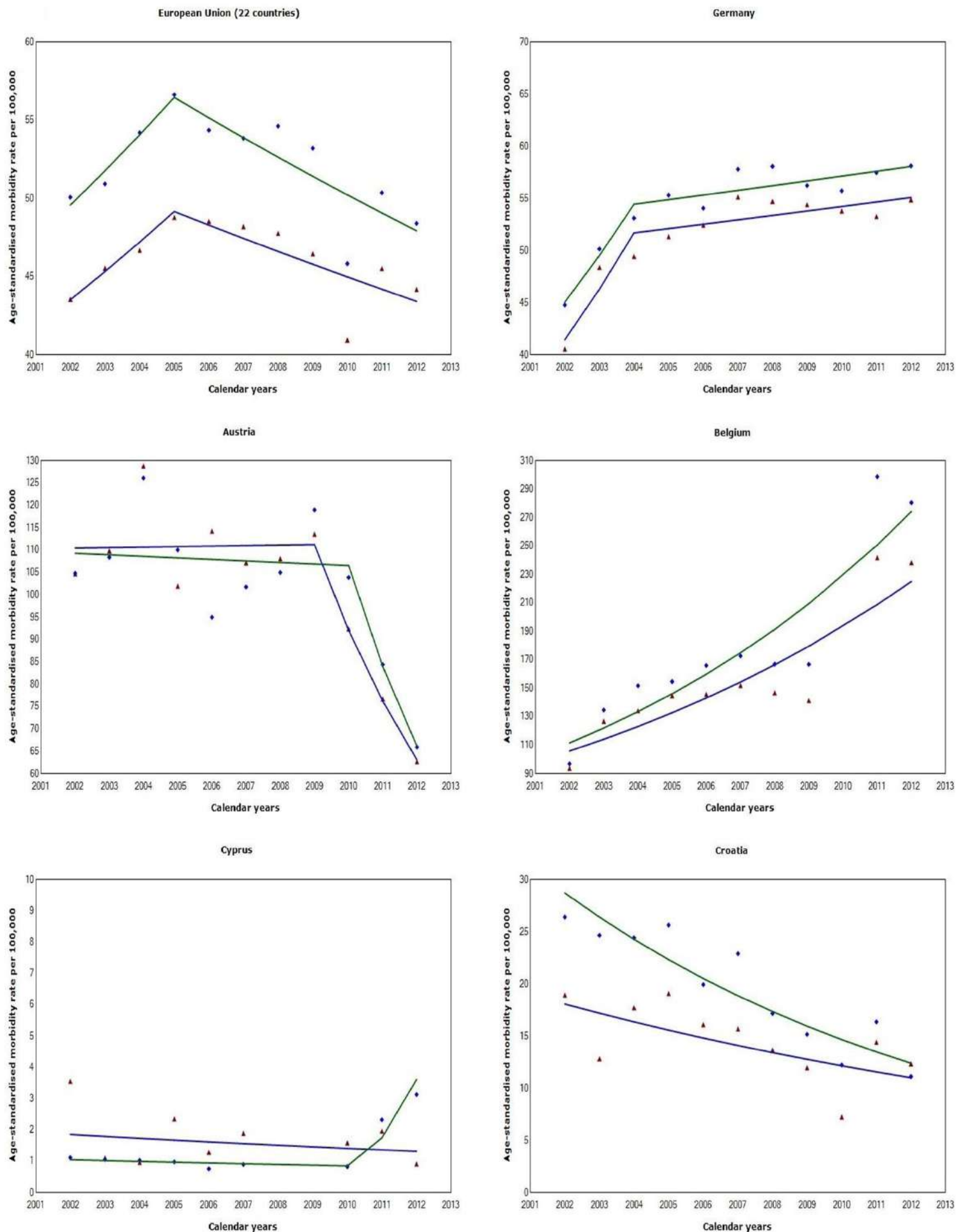


Figura 22. Tendencias de la morbilidad estandarizada por EA por sexo (azul: hombres; verde: mujeres) en los países de la UE.

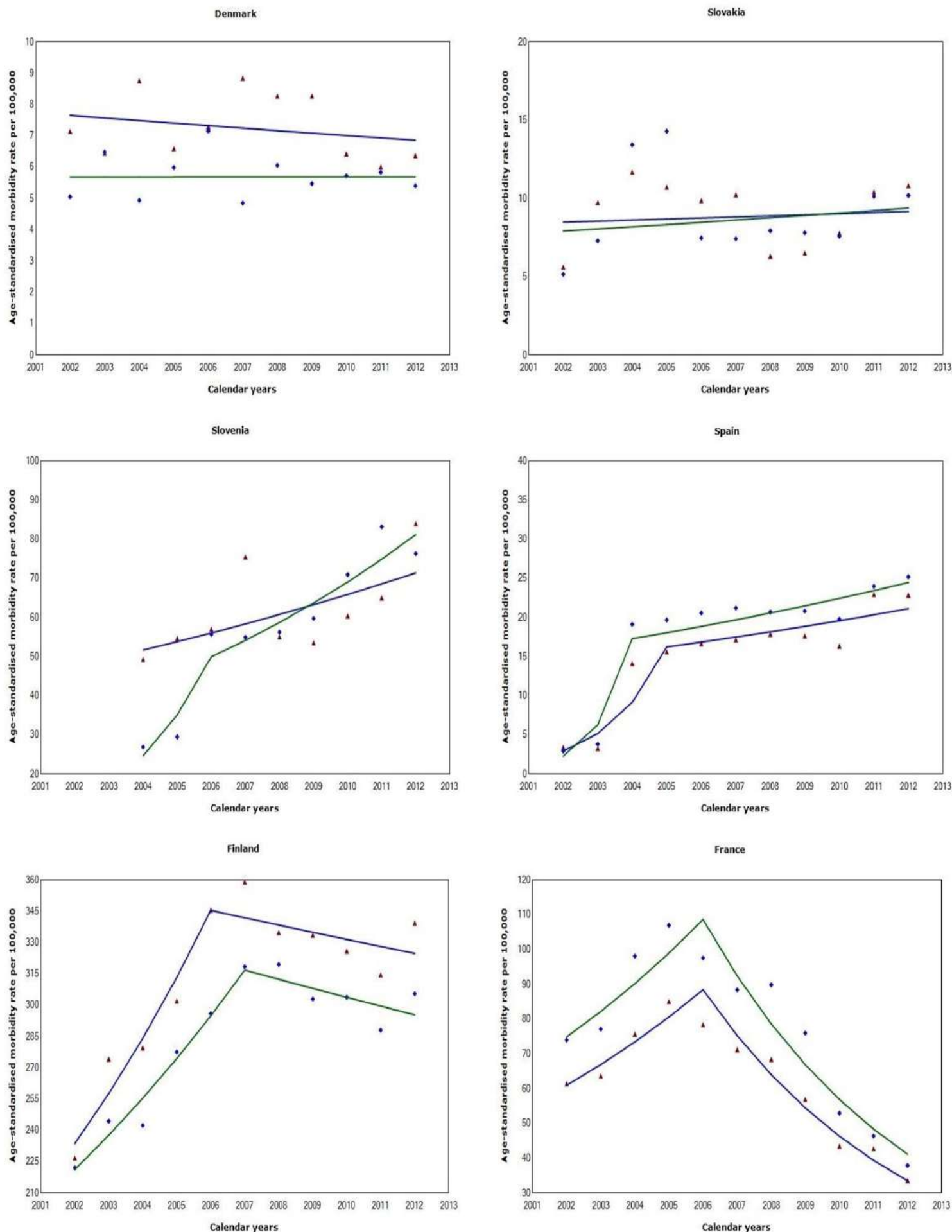


Figura 22. Tendencias de la morbilidad estandarizada por EA por sexo (azul: hombres; verde: mujeres) en los países de la UE (continuación).

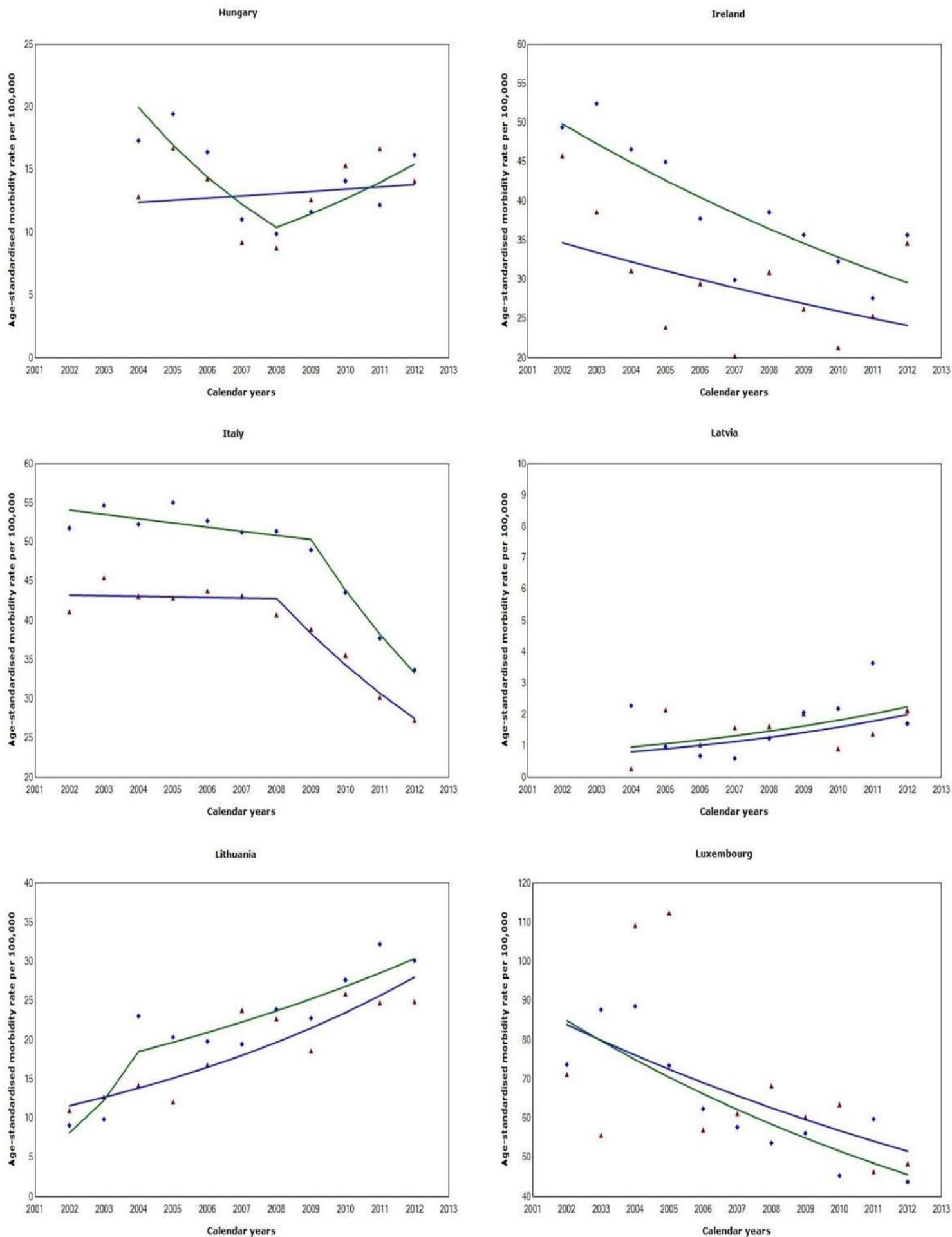


Figura 22. Tendencias de la morbilidad estandarizada por EA por sexo (azul: hombres; verde: mujeres) en los países de la UE (continuación).



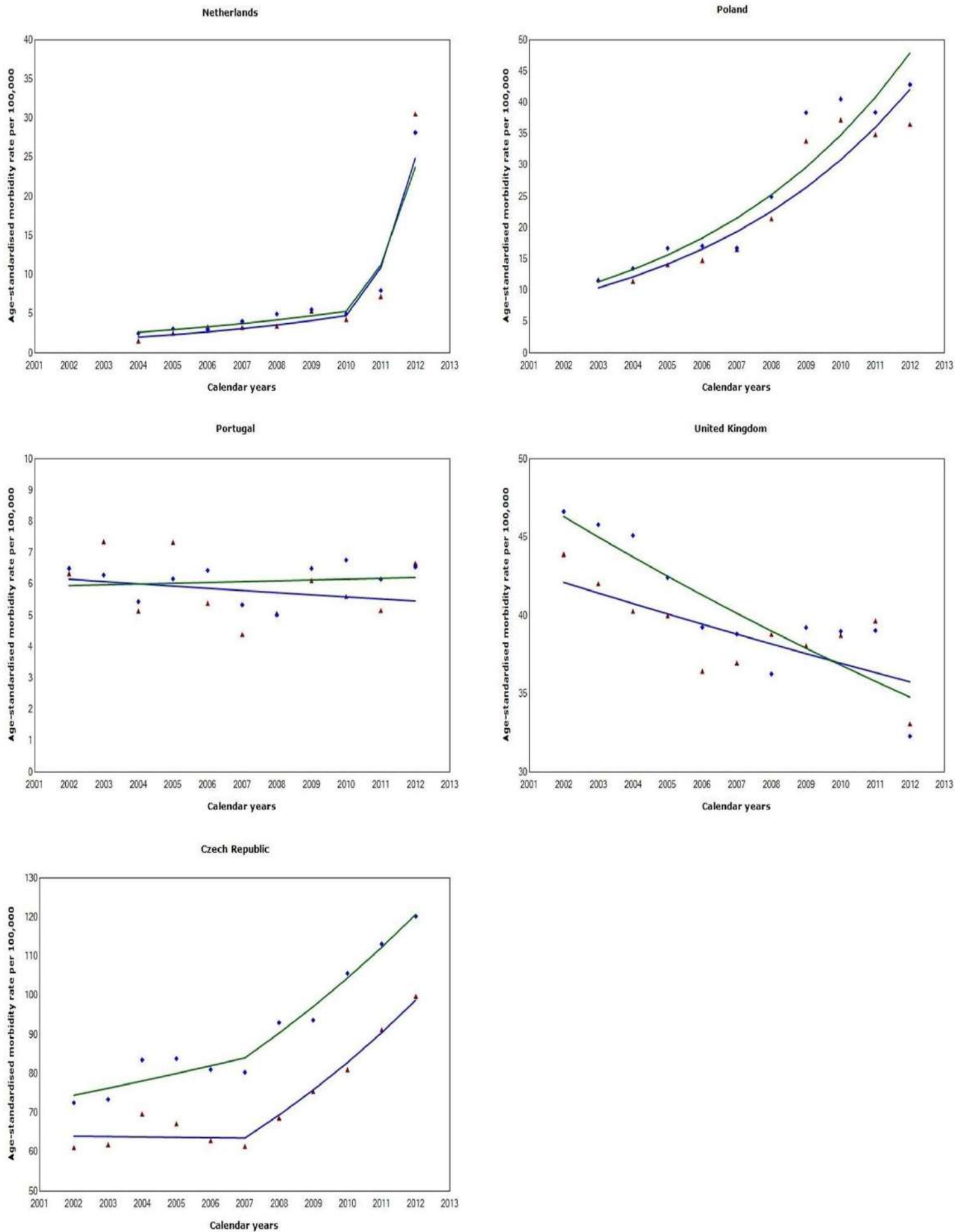


Figura 22. Tendencias de la morbilidad estandarizada por EA por sexo (azul: hombres; verde: mujeres)

en los países de la UE (continuación)

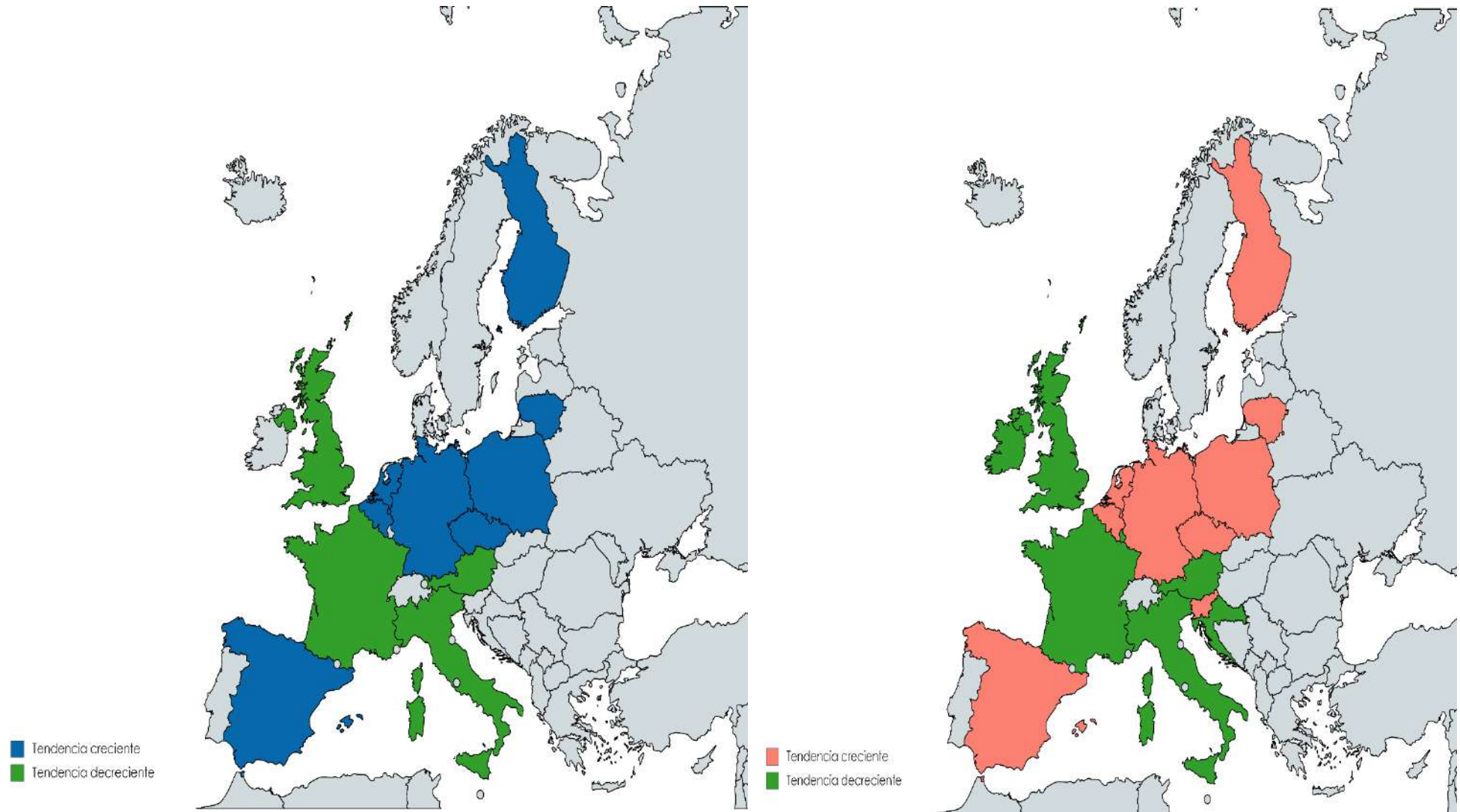


Figura 23. Países de la UE que mostraron tendencias de morbilidad por EA estadísticamente significativas en el periodo 2002-2012 (izquierda: hombres; derecha: mujeres).

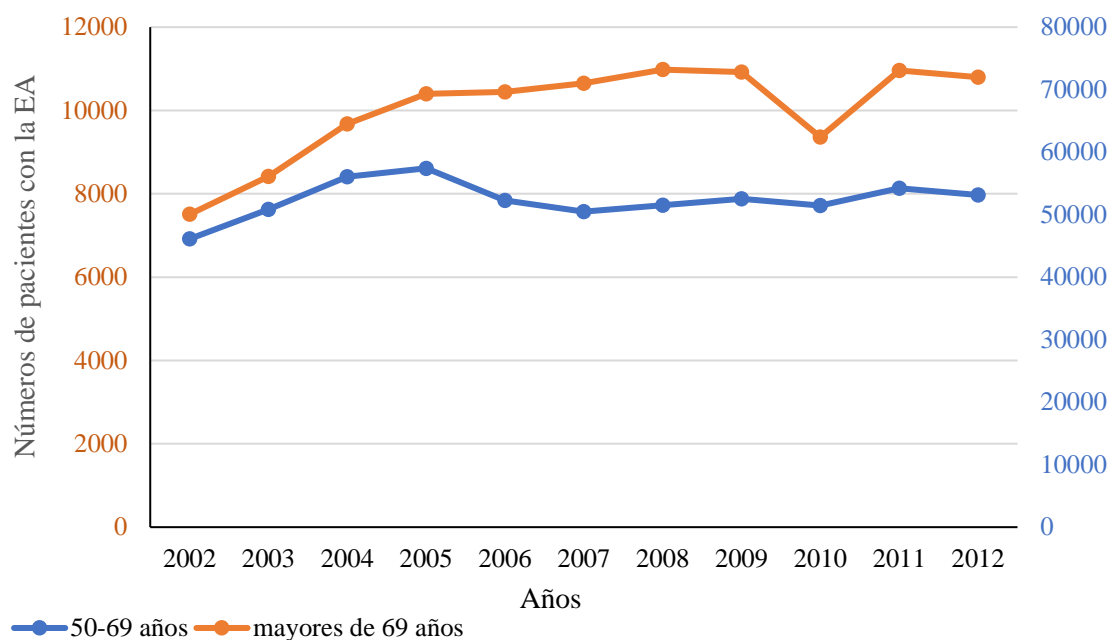
#### 4.3.5 Tendencia en el número de hospitalizaciones por enfermedad de Alzheimer por grupo de edad

El número de pacientes hospitalizados por la EA en la UE por grupo de edad fue sustancialmente más alto en el grupo de edad de mayores de 69 años que en el grupo más joven (89,4% del número de pacientes frente al 10,6%).

En el grupo de edad de 50-69 años se registró un crecimiento moderado en el número de hospitalizaciones, con una tasa de crecimiento del 15,2% entre los años 2002 y 2012. El pico máximo de hospitalizaciones se registró en 2005 (8.613 personas ingresadas), y el mínimo al inicio del periodo de estudio (6.918 personas ingresadas).

En el grupo de edad anciano se observó un aumento más pronunciado del número de hospitalizaciones, con una tasa de crecimiento del 43,8%. El pico máximo en el número de hospitalizaciones se registró en 2008 (más de 73.000 personas hospitalizadas), mientras que el número más bajo de hospitalizaciones se registró también al inicio del estudio (aproximadamente 50.000 personas). En el periodo 2002-2009, se observó un crecimiento sostenido en el número de hospitalizaciones. Sin embargo, en el año 2010, se registró una reducción de 10.000 hospitalizaciones, que se recuperó el siguiente año (Figura 24).

Se estudió el número de hospitalizaciones en ambos grupos de edad en los países de la UE. En Alemania, Francia e Italia, los pacientes incluidos en el grupo de edad de 50-69 años representaron aproximadamente el 60,4% del número total de hospitalizaciones por EA en el conjunto de la UE. El máximo número de hospitalizados por esta condición se registró en Alemania en el año 2008 (aproximadamente 2.200 personas). Por el contrario, en países como Chipre, Letonia, o Países Bajos se registraron las menores cifras de hospitalizados por EA en este grupo de edad.



**Figura 24. Tendencia del número de pacientes con EA por grupo de edad en la UE.**

Por otro lado, en el grupo de edad de mayores de 69 años, en Alemania y Francia fueron los países donde se registraron más hospitalizaciones, representando aproximadamente el 43,6% del conjunto de hospitalizaciones europeas por esta enfermedad, encontrando el mayor número de hospitalizaciones en Alemania en 2012 (más de 17.000). Por el contrario, en Chipre, Países Bajos y Eslovaquia se registraron las menores cifras de hospitalizaciones por EA.

Se estudió el número de hospitalizaciones en los Estados Miembros al inicio y final del periodo de estudio. En el grupo de edad de 50-69 años, Países bajos, España y Polonia fueron los países con las tasas de crecimiento más altas, mientras que en Luxemburgo, Dinamarca y Chipre se registraron los mayores descensos en el número de hospitalizados. En el grupo de edad de mayores de 69 años, las tasas de crecimiento más pronunciadas en el número de hospitalizaciones se encontraron en España, Croacia, Países Bajos y Polonia, mientras que las disminuciones más bruscas se observaron en Francia, Austria y Reino Unido.

#### 4.3.6 Tendencia de la morbilidad estandarizada por enfermedad de Alzheimer por grupo de edad

Se estudió la morbilidad estandarizada por EA en ambos grupos de edad en la UE, observando que la morbilidad en el grupo de edad de mayores de 69 años fue notoriamente más alta comparada con el grupo de edad más joven. En el grupo de edad de 50-69 años se observó un ligero descenso, desde 8,38 hospitalizaciones por 100.000 personas en 2002 hasta un mínimo de 7,38 por 100.000 en 2012, con un pico máximo en 2005 (8,65 por 100.000), mientras en el grupo de edad de mayores de 69 años, la morbilidad hospitalaria en los años 2002 y 2012 fue 117,60 y 117,11 por 100.000, respectivamente, registrando un pico máximo en 2005 (134,09 por 100.000), y un mínimo en 2010 (109,09 por 100.000).

Se estudió la morbilidad estandarizada en los diferentes Estados Miembros, encontrando que Finlandia fue el país con una morbilidad más alta en ambos grupos de edad, con máximos de 38,80 por 100.000 en 2003 y 864,47 por 100.000 en el año 2007. Por el contrario, en el grupo de edad de 50-69 años, países como Letonia, Chipre y Países Bajos mostraron las tasas estandarizadas más bajas, con un mínimo en Letonia en el año 2010 de 0,20 por 100.000, mientras que en el grupo de edad de mayores de 69 años el mínimo se registró de nuevo en Letonia en 2007 (0,71 por 100.000) (Anexo).

El análisis de la tendencia de morbilidad hospitalaria en el grupo de edad de 50-69 años en la UE mostró un ligero descenso significativo durante el periodo de estudio (PCA=-1,5%), sin identificar ningún punto de inflexión en la tendencia.

Entre los Estados Miembros, 9 países (Alemania, Bélgica, Eslovenia, España, Letonia, Lituania, Países Bajos, Polonia y Portugal) mostraron una tendencia creciente, siendo en la mayoría un crecimiento significativo.

Países Bajos (PCA=24,4%), España (PCA=13,9%), y Polonia (PCA=11,6%) mostraron las tendencias crecientes más pronunciadas (todos ellos aumentos significativos), mientras que en Portugal (PCA=1,3%) y Alemania (PCA=2,0%) se registraron los crecimientos más moderados.

Por el contrario, en 13 países (Austria, Chipre, Croacia, Dinamarca, Eslovaquia, Finlandia, Francia, Hungría, Irlanda, Italia, Luxemburgo, Reino Unido y República Checa) se encontraron tendencias decrecientes a lo largo del periodo de estudio, siendo en 6 países un descenso estadísticamente significativo.

Los decrementos más pronunciados se registraron en Chipre (PCA=-15,8%), Hungría (PCA=-10,5%) y Austria (PCA=-8,7%), mientras que en República Checa (PCA=-0,6%) y Croacia (PCA=-1,3%) se encontraron los descensos más moderados.

Durante el periodo de estudio, se identificó un punto de inflexión en la tendencia de morbilidad de varios países. En Alemania, la morbilidad creció de manera pronunciada en los primeros años, suavizando este crecimiento en los siguientes años, contrariamente a lo registrado en Países Bajos, donde en los dos últimos años de estudio se encontró el crecimiento más pronunciado. En Italia, se observó un ligero aumento de la morbilidad en los primeros años, seguido de un descenso significativo.

Por otro lado, en países como Eslovaquia y República Checa, la morbilidad descendió significativamente durante un primer periodo, para luego mostrar una tendencia creciente, aunque solo significativa en la República Checa. En Austria se observó un descenso significativo en la morbilidad hasta el año 2010, seguido por un descenso más pronunciado, pero no estadísticamente significativo, en los últimos años (Tabla 14; Figuras 25 y 26).

En el conjunto de la UE se observó una ligera tendencia decreciente en la morbilidad hospitalaria en el grupo de edad de mayores de 69 años (PCA=-0,5%), sin ser un descenso estadísticamente significativo, e identificando un punto de inflexión en la tendencia, con un primer periodo donde la morbilidad aumentó no significativamente, seguido de un segundo periodo donde se registró un descenso moderado no significativo.

Se estudiaron las tendencias de morbilidad del grupo de edad de mayores de 69 años en los Estados Miembros, encontrando en 14 países (Alemania, Bélgica, Chipre, Dinamarca, Eslovaquia, Eslovenia, España, Finlandia, Hungría, Letonia, Lituania, Países Bajos, Polonia y República Checa) una tendencia creciente, estadísticamente significativa en 9 de ellos. Países Bajos (PCA=27,9%), España (PCA=18,6%) y Polonia (PCA=18,3%) fueron los países con mayores aumentos en la morbilidad, mientras que en Dinamarca (PCA=0,4%) y Hungría (PCA=0,7%) se registraron los crecimientos más moderados.

En 8 países (Austria, Croacia, Francia, Irlanda, Italia, Luxemburgo, Portugal y Reino Unido) se registraron tendencias decrecientes en este grupo de edad, siendo en la mayoría un descenso estadísticamente significativo. Croacia (PCA=-9,0%) y Francia (PCA=-7,2%) fueron los países donde se registraron los descensos más pronunciados, mientras que en Portugal (PCA=-0,7%) la morbilidad se redujo más moderadamente.

Durante el periodo de estudio, en 12 países se identificó un punto de inflexión en la tendencia. En Alemania, España y Lituania, la morbilidad mostró un crecimiento pronunciado en un primer periodo, seguido por un aumento más moderado en los años posteriores, al contrario que en Países Bajos y República Checa, donde el incremento más pronunciado se registró en los últimos años de estudio.

En varios países (Austria, Dinamarca, Eslovaquia, Finlandia y Francia) se observó un aumento de la morbilidad hospitalaria en los primeros años de estudio, especialmente pronunciado en Eslovaquia, seguido por un descenso de la tasa de morbilidad, más pronunciado y significativo en Austria y Francia.

En Italia, la morbilidad se mantuvo prácticamente estable durante los primeros años, descendiendo significativamente a partir del año 2008, mientras que en Hungría se observó una tendencia fluctuante, con un primer periodo donde descendió la morbilidad, para después aumentar en los últimos años de estudio (Tabla 15; Figuras 25 y 26).

Cuando se compararon las tendencias de morbilidad estandarizada en los dos grupos de edad, la mayoría de los países presentaron una tendencia más pronunciada en el grupo de edad más anciano, salvo Austria, Italia, Luxemburgo y Reino Unido.

En Chipre, Dinamarca, Eslovaquia, Finlandia, Hungría, Portugal y República Checa se encontraron tendencias con direcciones divergentes. Todos los países, excepto Portugal, mostraron una tendencia decreciente en el grupo de edad más joven, y un aumento de la morbilidad en el grupo más anciano.



Tabla 14. Análisis de las tendencias de morbilidad de la EA en el grupo de edad de 50-69 años en la UE (2002-2012).

	Periodo total		Periodo 1		Periodo 2	
	Años	PCA	Años	PCA	Años	PCA
<b>UE (22 países)</b>	2002-2012	-1,5*	-	-	-	-
<b>Alemania</b>	2002-2012	2,0*	2002-2004	11,4*	2004-2012	0,7
<b>Austria</b>	2002-2012	-8,7*	2002-2010	-6,4*	2010-2012	-23,1
<b>Bélgica</b>	2002-2012	4,4*	-	-	-	-
<b>Chipre</b>	2002-2012	-15,8	-	-	-	-
<b>Croacia</b>	2002-2012	-1,3	-	-	-	-
<b>Dinamarca</b>	2002-2012	-6,4	-	-	-	-
<b>Eslovaquia</b>	2002-2012	-6,9	2002-2010	-12,8*	2010-2012	46,1
<b>Eslovenia</b>	2004-2012	9,5*	-	-	-	-
<b>España</b>	2002-2012	13,9*	-	-	-	-
<b>Finlandia</b>	2002-2012	-7,4*	-	-	-	-
<b>Francia</b>	2002-2012	-2,9*	-	-	-	-
<b>Hungría</b>	2004-2012	-10,5*	-	-	-	-
<b>Irlanda</b>	2002-2012	-2,6	-	-	-	-
<b>Italia</b>	2002-2012	-4,7*	2002-2005	2,2	2005-2012	-6,7*
<b>Letonia</b>	2004-2012	5,8	-	-	-	-
<b>Lituania</b>	2002-2012	4,9*	-	-	-	-
<b>Luxemburgo</b>	2002-2012	-6,9	-	-	-	-
<b>Países Bajos</b>	2004-2012	24,4*	2004-2010	13,9*	2010-2012	84,4*
<b>Polonia</b>	2003-2012	11,6*	-	-	-	-
<b>Portugal</b>	2002-2012	1,3	-	-	-	-
<b>Reino Unido</b>	2002-2012	-3,9*	-	-	-	-
<b>República Checa</b>	2002-2012	-0,6	2002-2008	-4,7*	2008-2012	6,9*

\*: p-valor<0,05

**Tabla 15. Análisis de las tendencias de morbilidad de la EA en el grupo de edad de mayores de 69 años en la UE (2002-2012).**

	Periodo total		Periodo 1		Periodo 2	
	Años	PCA	Años	PCA	Años	PCA
<b>UE (22 países)</b>	2002-2012	-0,5	2002-2005	5,0	2005-2012	-2,2
<b>Alemania</b>	2002-2012	2,0*	2002-2005	7,4*	2005-2012	0,4
<b>Austria</b>	2002-2012	-3,1	2002-2009	1,1	2009-2012	-15,6*
<b>Bélgica</b>	2002-2012	9,2*	-	-	-	-
<b>Chipre</b>	2002-2012	7,3	-	-	-	-
<b>Croacia</b>	2002-2012	-9,0*	-	-	-	-
<b>Dinamarca</b>	2002-2012	0,4	2002-2006	6,0	2006-2012	-2,7
<b>Eslovaquia</b>	2002-2012	4,1	2002-2004	62,2	2004-2012	-2,4
<b>Eslovenia</b>	2004-2012	10,5*	-	-	-	-
<b>España</b>	2002-2012	18,6*	2002-2004	169,3*	2004-2012	5,2*
<b>Finlandia</b>	2002-2012	3,7*	2002-2007	8,8*	2007-2012	-1,2
<b>Francia</b>	2002-2012	-7,2*	2002-2006	11,1*	2006-2012	-16,3*
<b>Hungría</b>	2004-2012	0,7	2004-2008	-10,8	2008-2012	13,8
<b>Irlanda</b>	2002-2012	-4,9*	-	-	-	-
<b>Italia</b>	2002-2012	-3,9*	2002-2008	0,1	2008-2012	-10,6*
<b>Letonia</b>	2004-2012	11,1	-	-	-	-
<b>Lituania</b>	2002-2012	11,8*	2002-2004	46,1*	2004-2012	7,5*
<b>Luxemburgo</b>	2002-2012	-5,9*	-	-	-	-
<b>Países Bajos</b>	2004-2012	27,9*	2004-2010	13,3*	2010-2012	119,3*
<b>Polonia</b>	2003-2012	18,3*	-	-	-	-
<b>Portugal</b>	2002-2012	-0,7	-	-	-	-
<b>Reino Unido</b>	2002-2012	-2,1*	-	-	-	-
<b>República Checa</b>	2002-2012	5,5*	2002-2007	2,6	2007-2012	8,4*

\*: p-valor<0,05

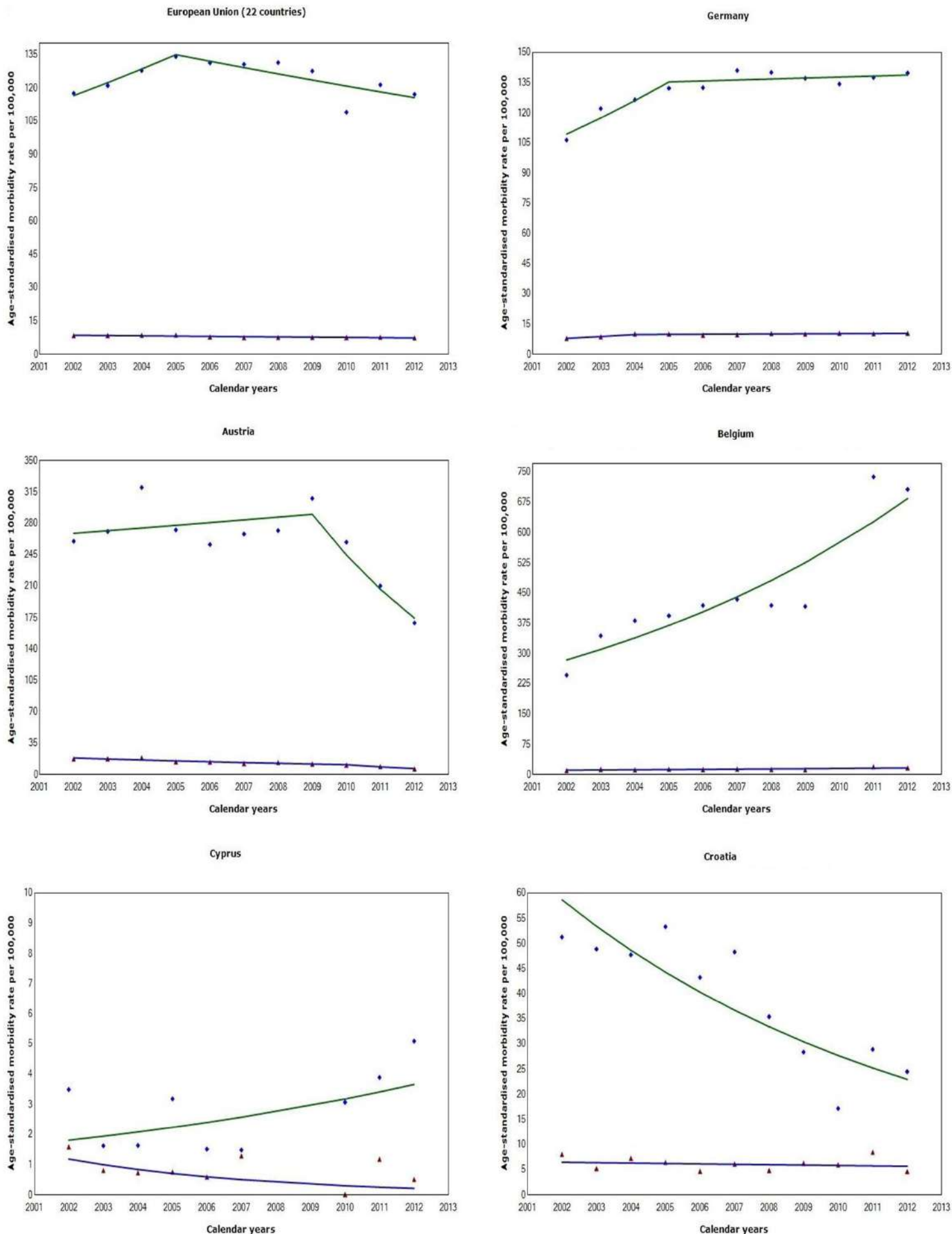


Figura 25. Tendencias de la morbilidad estandarizada por EA por grupo de edad (azul: 50-69 años; verde: mayores de 69 años) en los países de la UE.

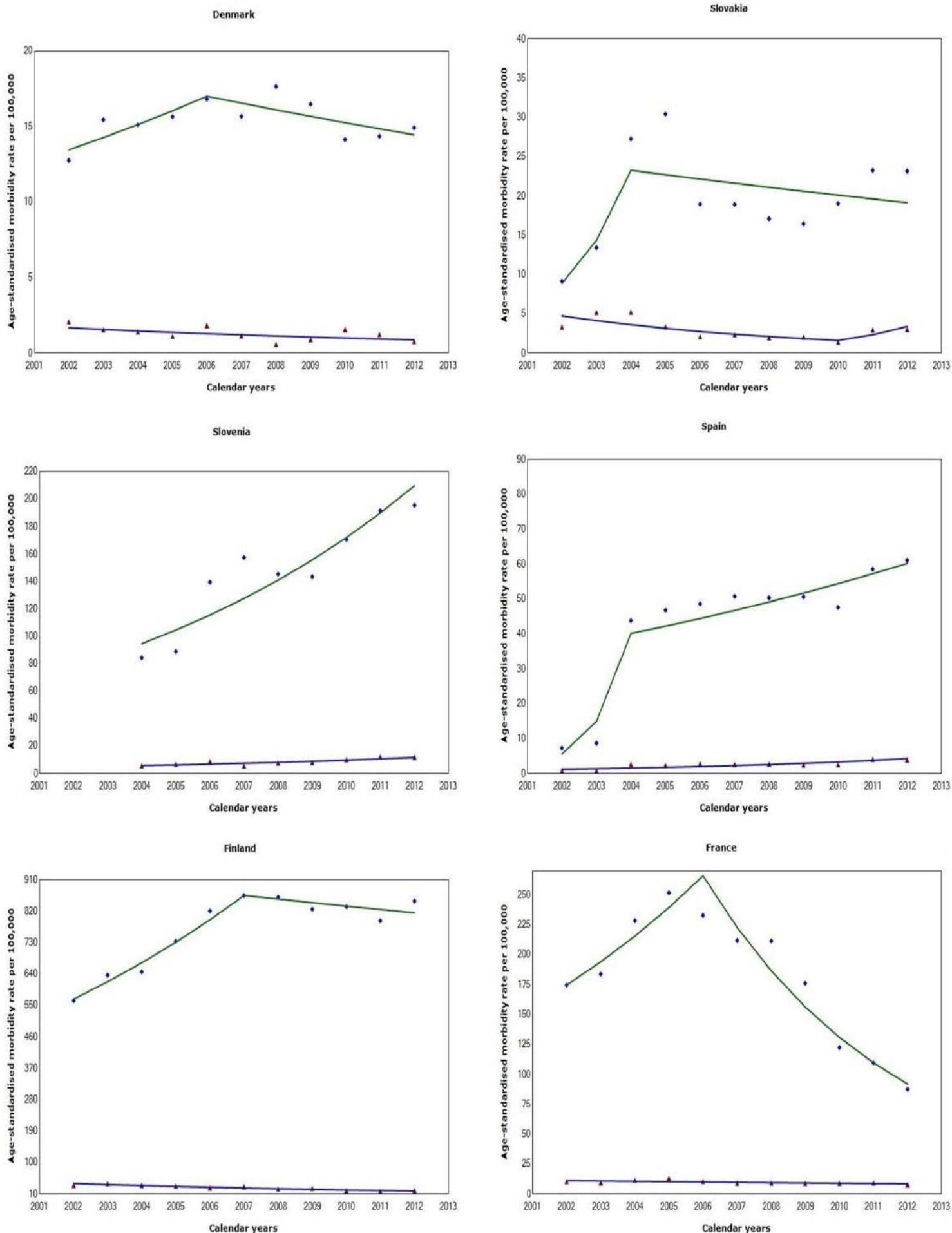


Figura 25. Tendencias de la morbilidad estandarizada por EA por grupo de edad (azul: 50-69 años; verde: mayores de 69 años) en los países de la UE (continuación).

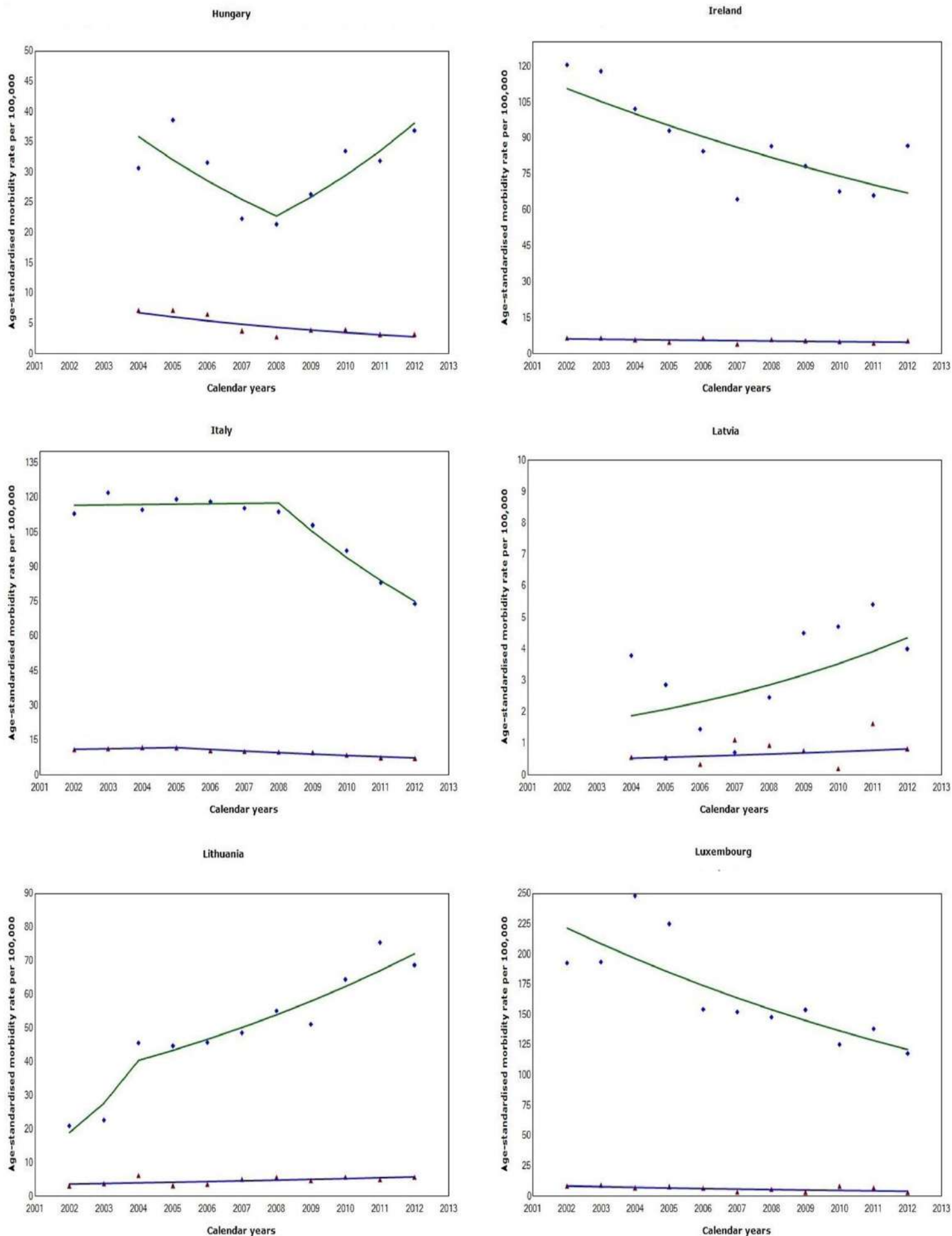


Figura 25. Tendencias de la morbilidad estandarizada por EA por grupo de edad (azul: 50-69 años; verde: mayores de 69 años) en los países de la UE (continuación).

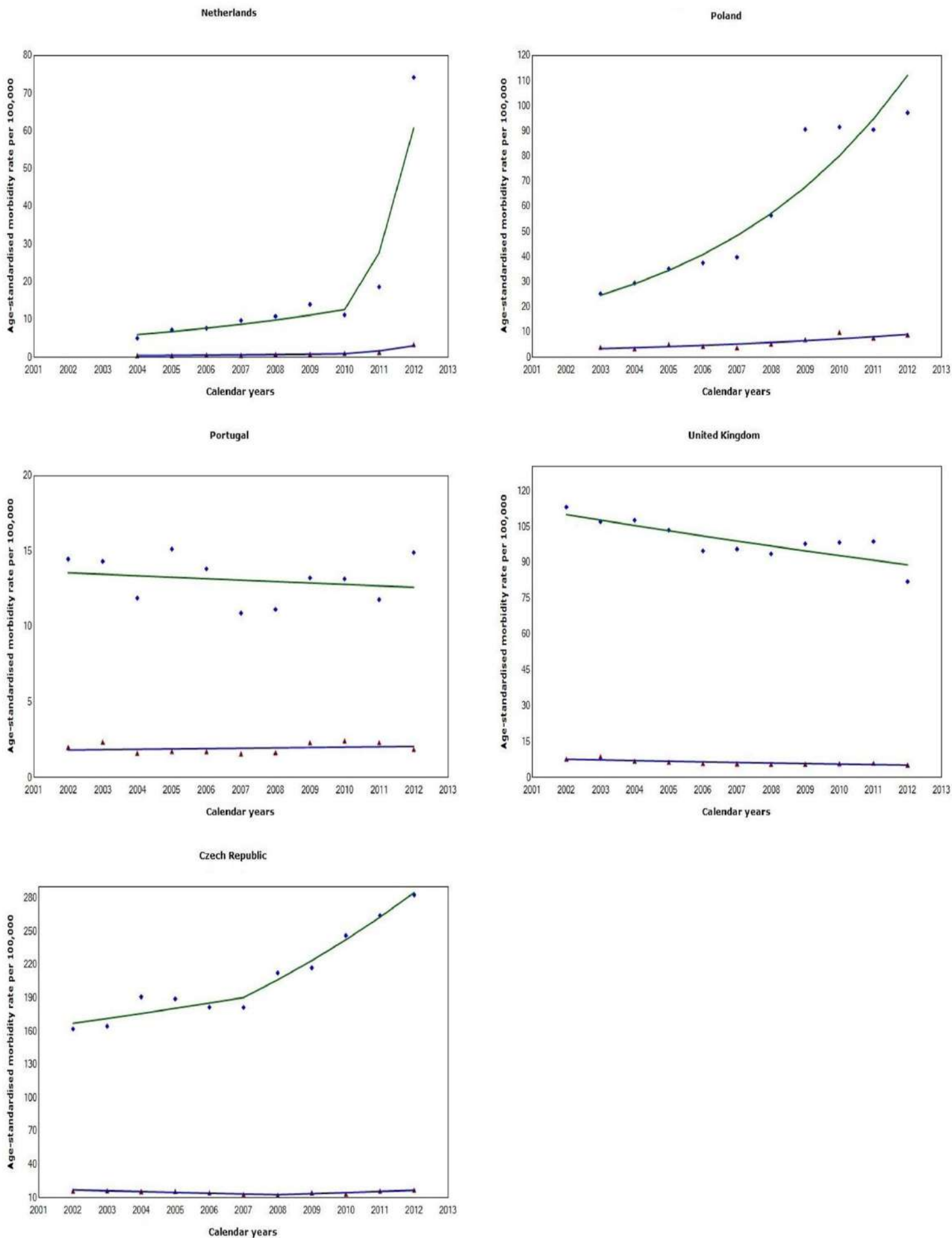


Figura 25. Tendencias de la morbilidad estandarizada por EA por grupo de edad (azul: 50-69 años; verde: mayores de 69 años) en los países de la UE (continuación).

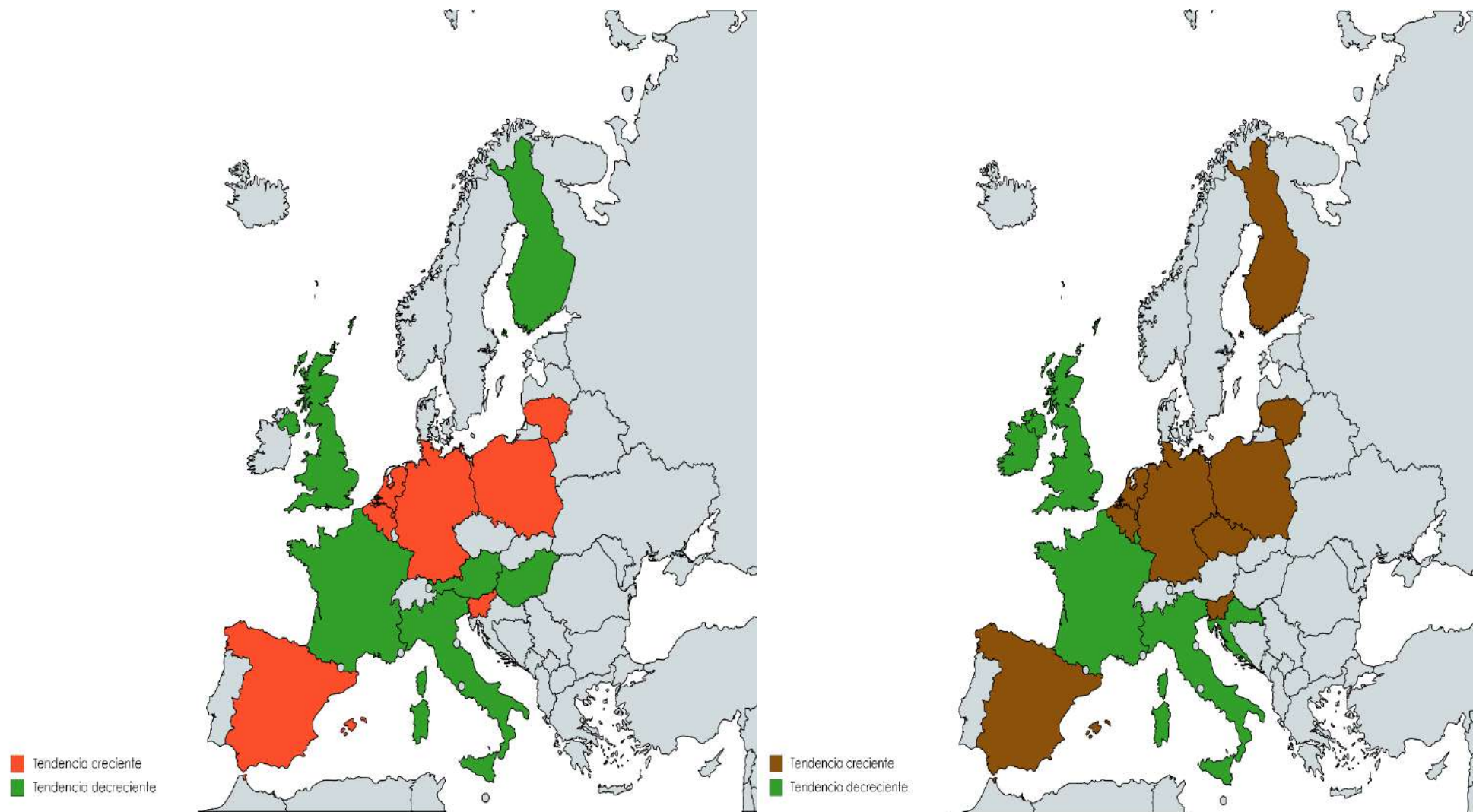


Figura 26. Países de la UE que mostraron tendencias de morbilidad por EA estadísticamente significativas en el periodo 2002-2012 (izquierda: 50-69 años; derecha: mayores de 69 años).

#### 4.3.7 Tendencias de morbilidad estandarizada por enfermedad de Alzheimer por región

Se calculó la morbilidad estandarizada en las cuatro regiones de la UE, encontrando un mínimo en la región Este en 2003 (23,60 hospitalizaciones por 100.000 personas), y un máximo en la región Oeste en el año 2005 (73,80 por 100.000). Comparando la morbilidad media en el periodo de estudio, la región Oeste fue la que mostró una morbilidad más alta (65,32 por 100.000), frente a la región Sur de Europa, donde se encontró la más baja (31,27 por 100.000) (Anexo).

El análisis de las tendencias mostró que solo en el Este de Europa la morbilidad hospitalaria por EA mostró un aumento, no estadísticamente significativo, a lo largo del periodo de estudio (PCA=4,2%), mientras que en el resto de regiones se observaron ligeros descensos, sin ser en ningún caso un decremento significativo.

Se identificó un punto de inflexión en la tendencia de morbilidad en el Este y Sur de Europa. En la región Este, durante los dos primeros años de estudio, la morbilidad descendió significativamente, para aumentar significativamente en los años posteriores. Por otro lado, en el conjunto de países del Sur de Europa, la morbilidad también mostró una tendencia fluctuante, con un aumento significativo en los primeros años, y descendiendo significativamente a partir del año 2006 (Tabla 16; Figura 27).



Tabla 16. Análisis de las tendencias de morbilidad de la EA por región europea (2002-2012).

	Periodo total		Periodo 1		Periodo 2	
	Años	PCA	Años	PCA	Años	PCA
<b>Este de Europa</b>	2002-2012	4,2	2002-2004	-29,9*	2004-2012	10,4*
<b>Norte de Europa</b>	2002-2012	-0,3	-	-	-	-
<b>Oeste de Europa</b>	2002-2012	-1,2	-	-	-	-
<b>Sur de Europa</b>	2002-2012	-0,9	2002-2006	6,1*	2006-2012	-4,7*

\*: p-valor&lt;0,05

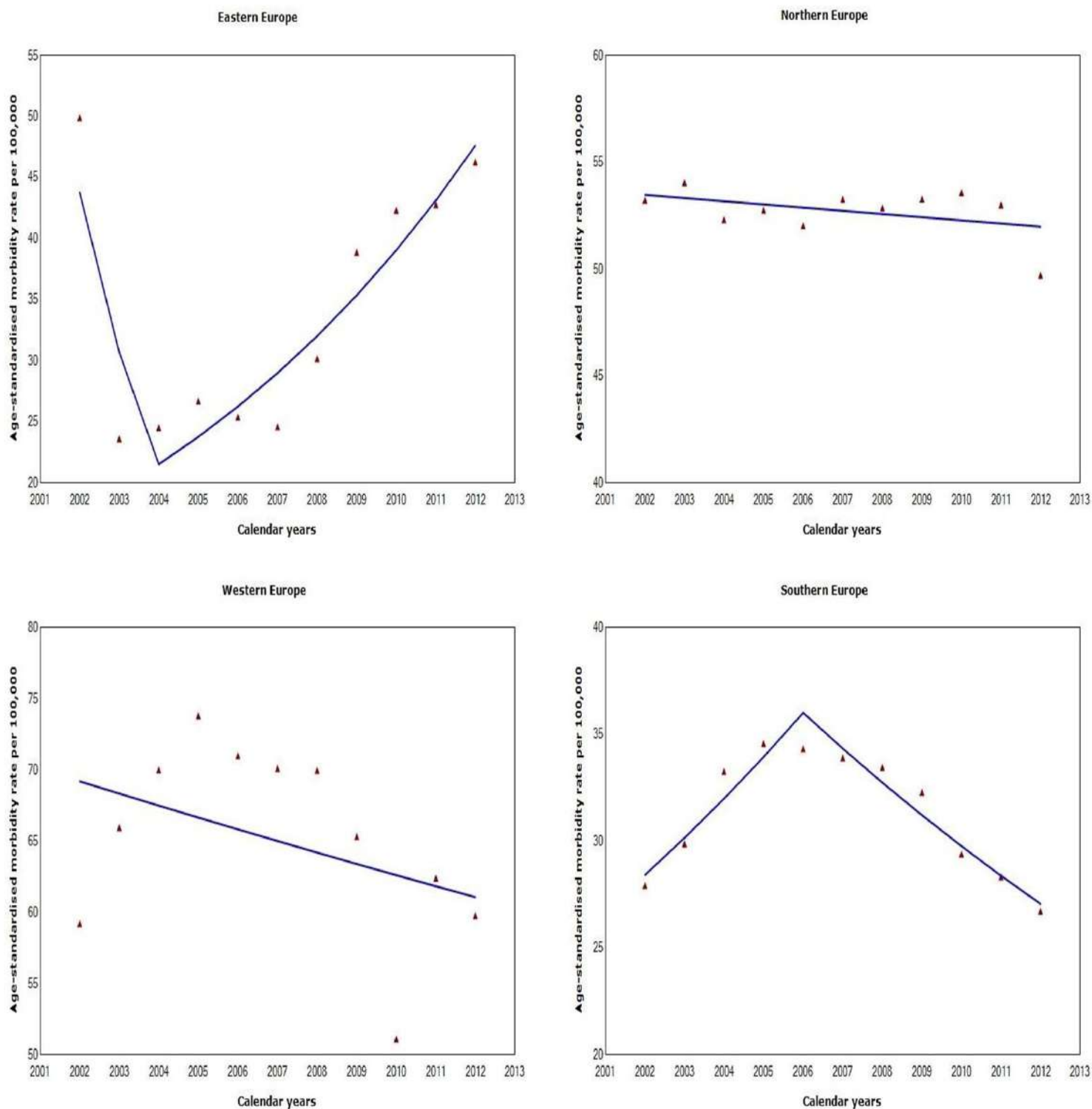


Figura 27. Tendencia de la morbilidad estandarizada por EA por región europea.

---

# 5. Discusión

---

## 5.1 Prevalencia e incidencia de la enfermedad de Alzheimer en Europa

Se estimó la prevalencia e incidencia de la EA en Europa mediante un metaanálisis, encontrando una prevalencia de 5,05% y una incidencia de 11,08 por 1.000 personas-año.

Estudios previos realizados en Europa mostraron que la prevalencia estandarizada por edad de las personas mayores de 65 años fue ligeramente menor, 4,4% (Lobo et al., 2000), mientras que la incidencia estimada fue 12,33 por 1.000 personas-año (Launer et al., 1999), sensiblemente más alta que en los resultados obtenidos en este estudio. Estudios recientes hallaron un descenso significativo de la prevalencia de demencia en el Reino Unido (Matthews et al., 2013), al contrario que nuestros resultados, mientras que otro estudio, más en consonancia con nuestros hallazgos, encontró una estabilidad en la prevalencia de la enfermedad, y un descenso no significativo de la incidencia a lo largo del tiempo (Wu et al., 2016).

Para explicar el descenso de la incidencia, se ha hipotetizado con que la prevención de factores de riesgo cardiovasculares o la mejora del nivel educativo podrían haber conllevado un descenso significativo de la incidencia de demencia en los últimos años (De Bruijin et al., 2015).

En comparación con otros países, en Japón la prevalencia de EA en mayores de 65 años fue del 7,0% (Wada-Isoe et al., 2009) y la incidencia fue 5,6 por 1.000 personas-año en mayores de 60 años (Yamada et al., 2008). Japón es un país con una población envejecida, lo que puede explicar la mayor prevalencia, aunque la menor incidencia probablemente se debe a la adopción de estilos de vida saludables con un papel protector, como la dieta (Ninomiya, 2015).

En Estados Unidos, la prevalencia de la enfermedad en mayores de 70 años fue 9,51% (Brookmeyer et al., 2011), más alta que en este metaanálisis, y la incidencia fue de 14,26 por 1.000 personas-año (Kukull et al., 2002).

La población estadounidense es comparable a la europea tanto en proporción de ancianos como en condiciones de vida, por lo que las diferencias podrían deberse a diferencias en los estilos de vida, como la adopción de la dieta mediterránea, cuya mayor adhesión, según sugieren algunos autores, podría estar relacionada con una disminución del riesgo de padecer EA (Opie et al., 2013; Singh et al., 2014).

En este metaanálisis, la prevalencia e incidencia de EA fue mayor en las mujeres, de acuerdo con otros estudios que apuntaron un riesgo más alto de la enfermedad en las mujeres (Gao et al., 1998; Andersen et al., 1999), especialmente en aquellas con un menor nivel educativo (Letenneur et al., 2000).

## **5.2 Tendencias de mortalidad y morbilidad de la enfermedad de Alzheimer en la Unión Europea**

El presente estudio tenía por objeto estudiar las tendencias de mortalidad y morbilidad por EA en la UE durante una década, entre los años 2002 y 2012. En este periodo, tanto el número de muertes como de hospitalizaciones por esta condición mostró un crecimiento. No obstante, cuando se calcularon la mortalidad y morbilidad estandarizadas, solo se registró un crecimiento significativo en la mortalidad, mientras que la morbilidad se mantuvo prácticamente estable a lo largo del periodo de estudio.

Entre los Estados Miembros de la UE, en la mayoría se registraron tendencias crecientes en la mortalidad por la EA, especialmente en países del Este y Norte de Europa.

Entre las mujeres se registró un mayor número de muertes que en los hombres, así como un aumento más pronunciado de la mortalidad en el conjunto de la UE y en la mayoría de los países. Del mismo modo, en el grupo de edad más anciano se registraron tanto un mayor número de muertes, como una tendencia creciente más pronunciada en la mortalidad por EA.

La morbilidad hospitalaria mostró tendencias crecientes en prácticamente la mitad de los países estudiados, descendiendo en el resto. En países como Países Bajos, España, Polonia o Letonia se encontraron los crecimientos más pronunciados en el periodo de estudio, mientras que en Francia, Croacia o Luxemburgo la morbilidad descendió significativamente.

La morbilidad tanto en hombres como en mujeres siguió una tendencia similar, registrándose un ligero descenso, más moderado en los hombres. En el conjunto de la UE, la morbilidad hospitalaria decreció significativamente en el grupo de edad más joven, mientras que en el grupo de edad más anciano existió un descenso más moderado.

### **5.2.1 Tendencias de mortalidad de la enfermedad de Alzheimer en la Unión Europea**

Como se ha mencionado previamente, la mortalidad por EA, tanto en el conjunto de la UE como en la mayoría de los países, mostró una tendencia creciente a lo largo del periodo de estudio.

Se compararon los resultados obtenidos con los de otros estudios previos en diferentes países europeos.

Pese a no existir datos sobre las tendencias en España, algunos autores han estudiado las tendencias de mortalidad en ciertas Comunidades Autónomas. En Cataluña, la mortalidad por demencias aumentó en las últimas dos décadas del siglo XX de forma muy notable (Puig et al., 2002), al igual que en Andalucía en el periodo 1999-2010. (Ruiz Ramos, 2012) Pese a las diferencias en la población de estudio y los periodos temporales, estos hallazgos parecen concordar con el incremento significativo de la mortalidad observado en España.

En Francia, varios estudios han registrado un aumento en la mortalidad en los años 2000-2006 (Brosselin et al., 2010), y en un periodo más largo, 1970-2009 (Désesquelles et al., 2014), correspondiéndose con lo observado en este estudio, pese a las divergencias en el periodo de estudio.

La tasa de mortalidad en Italia en el periodo 1985-2004 también aumentó de manera sostenida en hombres y mujeres (Frova, 2011). De nuevo, pese a las diferencias entre los periodos de estudio, estos resultados parecen estar en consonancia con la tendencia creciente en los últimos años registrada en este estudio.

En Reino Unido, la mortalidad por EA también mostró una tendencia ascendente significativa durante el periodo de estudio. Este resultado se encuentra en la misma línea que los descritos por Griffiths y Rooney (2006), quienes reportaron un aumento pronunciado de la mortalidad en el periodo 1985-2004 en Inglaterra y Gales, siendo la mortalidad femenina mayor que la masculina, al igual que lo encontrado en el presente estudio. A pesar de las diferencias existentes entre ambos estudios, se puede pensar que los resultados se encuentran en la misma dirección.

En este punto, es interesante mencionar que la tendencia de mortalidad por EA en Europa siguió una tendencia similar cuando varió el periodo de estudio. Entre los años 1994 y 2013, la mortalidad en el conjunto de la UE mostró una tendencia creciente significativa similar a la encontrada en este estudio, al igual que las tendencias en mortalidad en hombres y mujeres (Niu et al., 2017), lo que aparece reforzar los hallazgos en este estudio.

Existen varias causas que podrían explicar las tendencias observadas. En primer lugar, el progresivo envejecimiento de la población europea, asociado al aumento de la esperanza de vida y la mejora de las condiciones sociales, podría explicar el aumento en la mortalidad de una enfermedad que se manifiesta principalmente en la vejez.

De acuerdo con los datos demográficos de Eurostat (Eurostat, 2015), durante el periodo de estudio la población mayor de 65 años en la UE mostró una tendencia creciente sostenida, destacando el aumento pronunciado en la población mayor de 85 años, que presentó una mayor prevalencia de demencia (von Strauss et al., 1999; Corrada et al., 2008).

Por tanto, es posible que el aumento de la mortalidad observado tanto en el conjunto de la UE como en la mayoría de los países esté íntimamente asociado a este envejecimiento de la sociedad europea, especialmente en la población más anciana.

Además, como apunta David A. Leon (2011), la esperanza de vida en Europa ha aumentado durante las últimas décadas, acompañada de una mejora continua de las condiciones de la vida y las condiciones médicas. No obstante, estas condiciones no cambiaron de igual manera en todos los países. En los países centroeuropeos y del Este de Europa (principalmente en las repúblicas exsoviéticas), las transformaciones sociales que condujeron a un aumento de la esperanza de vida no sucedieron hasta la desaparición de la Unión Soviética, lo que provocó diferencias frente a los países de Europa Occidental.

Los factores económicos, unidos a factores sociales y demográficos, han conducido a un aumento progresivo de la población anciana en estos países del Este (Botev, 2012), lo que conlleva a la aparición de enfermedades asociadas a esta época de la vida, que podría explicar en cierta medida que las tendencias en mortalidad más pronunciadas se registren en países como Rumania, Eslovaquia, Bulgaria, Lituania o Hungría.

No obstante, en este punto es interesante destacar el caso de Alemania, donde se registró un descenso significativo en la mortalidad por la enfermedad, con sendas tendencias decrecientes de la mortalidad masculina y femenina, pese a ser, de acuerdo con los datos de Eurostat (Eurostat, 2015), el país con una mayor proporción de población mayor de 50 años.

Doblhammer *et al.* (2015) registraron una tendencia descendente en la prevalencia de demencia entre los años 2007 y 2009, que podría estar relacionado con el descenso de la mortalidad. Este descenso en la prevalencia se sugirió que podía ser debido a la exposición en edades tempranas a factores protectores (mayor nivel de educación y mejoras en las condiciones de vida) en los años de paz durante la primera mitad del siglo XX, cuyos efectos positivos han perdurado hasta la edad anciana (Doblhammer *et al.*, 2013).

Por tanto, es posible pensar que la exposición a factores protectores en las últimas décadas, como el acceso de la población a un mejor y mayor nivel de educación, y la mejora de hábitos de vida, podría explicar los descensos o el crecimiento más moderado de la mortalidad por EA en los últimos años en varios países.

Otro hecho que podría influir en la moderación de la mortalidad en los últimos años es la promoción de estilos de vida saludables, principalmente en los países occidentales.



Norton *et al.* (2014) encontraron que la reducción en un 10% de siete factores de riesgo (diabetes mellitus, hipertensión, obesidad, inactividad física, depresión, tabaquismo, y bajo nivel de educación) podría resultar en un decremento del 9,1% de la prevalencia de la EA en Europa en el futuro. Cabría pensar que esta reducción de la prevalencia en las nuevas cohortes de ancianos estaría consecuentemente asociada a un descenso de la mortalidad.

Por el contrario, varios estudios han encontrado en los países del Este de Europa patrones de estilo de vida menos saludables, incluyendo altas prevalencias de tabaquismo y altos consumos de alcohol (Popova *et al.*, 2007; Boniol & Autier, 2010). Estos estilos de vida podrían estar relacionados con un aumento de factores de riesgo que en edades avanzadas condujeran a una mayor incidencia de la EA, lo que estaría a su vez asociado a una mayor mortalidad.

Es destacable mencionar que tanto Malta como Chipre son países con una pequeña población, que mostraron una baja mortalidad por esta enfermedad. No obstante, pequeños cambios en la mortalidad pueden traducirse en cambios significativos que podrían resultar desmesurados, y por tanto deben los resultados en estos países deben interpretarse teniendo este hecho en cuenta.

La mortalidad en los países del Norte de Europa mostró un aumento significativo durante el periodo de estudio. Este hallazgo puede estar relacionado, no solo con el envejecimiento poblacional previamente mencionado, sino por factores genéticos.

Varios estudios han evidenciado un gradiente decreciente de frecuencias del alelo *ApoE4*, descrito como factor de riesgo de la EA, desde los países nórdicos al Sur de Europa (Corbo & Scacchi, 1999; Panza *et al.*, 1999), que podría explicar la alta mortalidad registrada en estos países.

Otros autores han propuestos otras teorías para tratar de explicar la alta mortalidad registrada. Un reciente estudio ha sugerido que la alta mortalidad en Finlandia puede ser debida a factores ambientales (Eiser, 2017). En este sentido, otra posible explicación puede ser que, en los países escandinavos, donde durante la mayor parte del año hay menos horas de luz solar, podría asociarse a déficits de vitamina D, que se ha relacionado con un aumento del riesgo de sufrir la enfermedad (Annweiler et al., 2013; Shen and Ji, 2015).

Otro de los factores que pueden explicar las diferencias entre los países nórdicos y los países mediterráneos es la alimentación. En este sentido, varios estudios han descrito un rol neuroprotector de la dieta mediterránea típica en ciertos países del Sur de Europa, sobre el deterioro cognitivo y la EA (Singh et al., 2014; Scarmeas et al., 2007).

Un hecho reseñable en el estudio de las tendencias de mortalidad es la versión de la CIE utilizada en cada país. Estudios previos han encontrado un aumento del 55% en las muertes por EA en el cambio de CIE-9 a CIE-10 en Estados Unidos (Anderson & Rosenberg, 2003). En Inglaterra y Gales, con el cambio de versión en el año 2001, también se registraron aumentos en la mortalidad por EA, antes atribuidos a otras enfermedades (Griffiths & Rooney, 2006). Otros autores también sugirieron, en la misma línea, que la introducción de una nueva versión estaba relacionada con cambios significativos en las tendencias en Italia y Francia (Désesquelles et al., 2014).

Estos cambios son debidos a que, en la novena revisión de la CIE, la mención de la EA sin demencia se incluía en la sección del sistema nervioso, mientras que en la décima revisión cualquier mención a la EA, con o sin demencia, se incluye en el sistema nervioso. Por tanto, el aumento observado por el cambio de versión viene provocado por la transferencia de la EA desde las demencias preseniles, y un criterio laxo de imputación ante cualquier mención del Alzheimer en la décima revisión (Cirera Suárez et al., 2006).

Hasta qué punto el cambio de versión de la CIE puede explicar los resultados observados es atrevido y complicado. Todos los países, salvo Grecia, usaron la décima versión durante el periodo de estudio, y en muchos casos el cambio entre versiones se produjo entre los años 1998 y 2002 (Eurostat, 2017). Sería por tanto plausible pensar que los incrementos observados en la mayoría de los países podrían estar condicionados, hasta cierto punto, por el uso de la décima versión.

Por otro lado, un estudio sueco atribuyó parte del incremento en la mortalidad por EA en los últimos años a la mejora del diagnóstico de la enfermedad (Hallberg, 2009). En esta línea, se podría sugerir que las mejoras en las técnicas y el diagnóstico clínico (Ranginwala et al., 2008; Malnar et al., 2012), unidas a una mayor conciencia de la enfermedad, explicaría el aumento de la mortalidad a lo largo de los últimos años.

La EA, por sus características y progreso, puede no quedar reflejada en los certificados de defunción, al menos no como causa principal de muerte. Ganguli & Rodriguez (1999), en un estudio longitudinal en una cohorte estadounidense, informaron de un infra registro de las muertes por demencia, siendo más probable su correcta clasificación en personas con estados avanzados de demencia, o en fallecimientos en residencias de ancianos.

Más recientemente, en un estudio de cohortes retrospectivo se encontró que, en personas con un diagnóstico clínico de demencia, la enfermedad se señaló como causa de muerte en aproximadamente la mitad de la cohorte (Perera et al., 2016).

En una revisión sistemática que investigó cuál fue el grado de omisión de la demencia como causa de muerte en personas con un diagnóstico de la enfermedad, los autores concluyeron que, en menos de un tercio de las muertes por demencia, esta queda reflejada como causa de muerte en el certificado de defunción (Romero et al., 2014).

Esta subestimación de la mortalidad, a pesar de que existe una mejor comprensión de la enfermedad y los avances en los diagnósticos, conduce a especular que las tendencias halladas en este estudio son una infraestimación de la mortalidad real de la enfermedad, al menos en los primeros años del estudio.

Cabe mencionar también que estudios previos han reportado la poca utilidad del uso de los datos de mortalidad para el estudio de tendencias geográficas y temporales de la demencia (Martyn & Pippard, 1988; Macera et al., 1992). Sin considerar que este estudio carezca de validez, sí que se puede pensar que las tendencias observadas, teniendo en cuenta que los datos utilizados reflejaron la causa principal de muerte, han infra estimado hasta cierto punto la mortalidad real, y esto debe ser debidamente reconocido.

La posible causa que explicaría esta subestimación podría ser que las personas que padecen la EA, debido a su avanzada edad, padecen otras enfermedades (comorbilidades) que pueden provocar la muerte, como enfermedades respiratorias (Brunnström & Englund, 2009). De este modo, la EA queda registrada como causa contribuyente de muerte y no subyacente, y por tanto no estaría reflejada en los datos de este estudio.

Cuando se estudió la mortalidad por sexo, las tendencias en mujeres mostraron crecimientos más pronunciados en la mayoría de los países. Se hipotetiza con varias razones que puedan explicar estos resultados.

En primer lugar, los hombres sufren más frecuentemente muertes prematuras por otras comorbilidades, mientras que las mujeres tienen una mayor supervivencia (Sinforiani et al., 2010; Teixeira et al., 2015). Rau *et al.* (2008) señalaron que, de acuerdo con los datos de 30 países, en 2002 las mujeres en edades avanzadas tuvieron un promedio de probabilidad de supervivencia del 38%, respecto al 25% en los hombres.

Esta mayor supervivencia incrementa el número de mujeres con riesgo de padecer la EA, y la mortalidad a causa de esta condición.

Los resultados del estudio de EURODEM mostraron que la incidencia de la EA en las mujeres fue más alta que la de los hombres en Europa, aumentando la diferencias entre sexos con la edad, llegando a ser tres veces más alta la incidencia en las mujeres mayores de 90 años que en los hombres. (Andersen et al., 1999) Además de la mayor esperanza de vida entre las mujeres (Hebert et al., 2001), factores genéticos, hormonales o sociales podrían explicar estas diferencias (Mielke et al., 2014).

Entre los factores genéticos, varios estudios han descrito una interacción entre el sexo y el gen *APOE4*, encontrando un riesgo significativamente mayor de padecer la enfermedad en mujeres (Farrer et al., 1997; Bretsky et al., 1999).

Otro de los factores biológicos estudiados fue la hipertensión, descrita como un factor predictor de padecer la EA en edades avanzadas (Kivipelto et al., 2001). Se estimó que, en la edad anciana, la prevalencia de hipertensión en las mujeres fue más alta que en los hombres (Kearney et al., 2005), lo que sugiere la existencia de una relación con la mayor prevalencia y mortalidad por EA en la población femenina.

Otro posible factor es que la menopausia en las mujeres lleva a una menor de producción de hormonas sexuales, con un estudiado efecto neuroprotector (Vest & Pike, 2013), que también puede influir en el mayor riesgo de padecer la EA en edades avanzadas, lo que sería otra hipótesis plausible que explicaría la mayor mortalidad.

Como era de esperar en una enfermedad relacionada con la edad, las tendencias crecientes más pronunciadas se observaron en el grupo de edad más anciano. Estos resultados están en consonancia con los de otros estudios, donde se observó que las diferencias de mortalidad entre adultos jóvenes y ancianos fueron mayores en enfermedades como la EA y la demencia vascular (Horiuchi et al., 2003).

## 5.2.2 Tendencias de morbilidad de la enfermedad de Alzheimer en la Unión Europea

La morbilidad en el conjunto de la UE mostró una tendencia descendente moderada no significativa a lo largo del periodo de estudio. En 10 países, mayoritariamente occidentales, se registraron tendencias decrecientes, mientras que en el resto se observó un crecimiento en la morbilidad hospitalaria.

Los resultados se compararon con los hallazgos de otros estudios previos. En España, Guijarro *et al.* (2010) evidenciaron una tendencia creciente en la prevalencia de demencia en pacientes ancianos hospitalizados entre los años 1998 y 2003, en consonancia con los resultados observados, donde se registró un aumento significativo de la morbilidad hospitalaria, pese a las diferencias en el periodo de estudio.

En Italia, la tasa de hospitalización por EA también mostró una tendencia creciente en el periodo 1999-2003, estabilizándose en años posteriores (Frova, 2011). Estos resultados parecen contrastar con el descenso significativo registrado en este país, si bien es cierto que la diferencia entre periodos de estudio explicaría estas diferencias, y que en los primeros años del presente estudio la morbilidad hospitalaria se mantuvo estable, acorde a lo observado.

Un estudio en Estados Unidos encontró un ligero descenso en las tasas de hospitalización por la EA en el periodo de 1999-2009, registrando una tendencia creciente entre los años 1999 y 2004, y un descenso en los años posteriores (Pinette *et al.*, 2013), en consonancia con lo encontrado cuando se estudió la morbilidad en el conjunto de la UE. Otros autores reportaron una tendencia creciente de la prevalencia de EA en pacientes hospitalizados en el periodo 2002-2008, y un posterior descenso (Beydoun *et al.*, 2015). Esta tendencia fue similar a los resultados observados en la UE, aunque el cambio en la tendencia se observó más temprano en Europa.

Este estudio analizó las tendencias en la morbilidad hospitalaria en 22 países europeos. Las diferencias existentes en el diagnóstico y práctica clínica, sistemas sanitarios y cultura frente a la enfermedad, todos ellos factores inherentes al realizar un estudio de estas características, pueden explicar hasta cierto punto las diferencias entre países y regiones.

En esta línea, Stankunas *et al.* (2016) encontraron variaciones significativas en el uso, accesibilidad y satisfacción de los servicios de salud entre diferentes países europeos. Otros estudios identificaron las barreras económicas (diferencias en el producto interior bruto per cápita entre países o variación en los costes sanitarios), el miedo al estigma social y desconocimiento de la enfermedad, o la falta de recursos y especialistas, como las principales barreras en el acceso al diagnóstico y tratamiento de la enfermedad (Waldemar *et al.*, 2007; Gustavsson *et al.*, 2010).

Además de estos factores, varias hipótesis pueden explicar los resultados hallados en este estudio. En primer lugar, el descenso en la morbilidad hospitalaria en el conjunto de la UE puede estar influido por un descenso de la incidencia de la enfermedad. En un reciente metaanálisis incluyendo estudios europeos, la incidencia encontrada fue ligeramente menor que la descrita en estudios previos (Niu *et al.*, 2017), lo que podría estar asociado con la menor morbilidad registrada en este estudio.

En la mayoría de los países centroeuropeos y del Este de Europa los resultados reflejaron un aumento de las tasas de hospitalización por EA (aunque las tendencias de mortalidad y morbilidad hospitalaria no fueran en algunos casos comparables), siendo la región Este la única en la que se registró un crecimiento (no significativo) de la morbilidad. Como se mencionó previamente, parece plausible pensar que el aumento de la esperanza de vida y la mejora de las condiciones de vida y servicios sociales en estos países no solo influye en el aumento de la mortalidad, sino en la morbilidad hospitalaria de esta enfermedad asociada a la edad, especialmente en los países bálticos y de la antigua Unión Soviética (Leon, 2011).

Por el contrario, la morbilidad hospitalaria en varios países occidentales y mediterráneos (Francia, Luxemburgo, Austria, Reino Unido, Italia, Portugal o Croacia) mostró una tendencia decreciente. Además, en otros países occidentales las tendencias en los últimos años han mostrado tendencias descendentes, o bien han moderado su crecimiento. Esta disminución de la morbilidad en estos países puede estar ligada a la disminución de la prevalencia de demencia reportada por algunos estudios (Matthews et al., 2013; Wu et al., 2016).

Estos descensos han sido atribuidos a cambios sociales y culturales en estos países en las últimas décadas, que han contribuido a la reducción de los factores de riesgo (Norton et al., 2013), y al mayor nivel de educación alcanzado por las nuevas cohortes de ancianos, descrito por varios autores como un factor inversamente relacionado con la incidencia de EA (Sando et al., 2008; Yu et al., 2017).

Varios estudios también han descrito los efectos beneficiosos de la dieta mediterránea, lo que puede ser otra de las razones que explique el decremento en la morbilidad hospitalaria en los países mediterráneos del sur de Europa. Este patrón dietético se caracteriza por un gran consumo de frutas y verduras, legumbres, frutos secos, pescados, y aceite de oliva, un consumo moderado de carne blanca, huevos, productos lácteos (yogures y queso), y vino tinto (acompañando a las comidas), y un bajo consumo de carnes rojas (Willett, 1995). Scarmeas *et al.* (2006) reportaron un descenso de hasta el 40% del riesgo de desarrollar EA en personas con una alta adherencia a la dieta mediterránea en comparación con aquellas personas con baja adherencia. En la misma línea, otros autores como Gu *et al.* (2010) hallaron un riesgo decreciente en el riesgo conforme aumentaba la adherencia a esta dieta.

Un hecho notable es que, tanto en el conjunto de la UE como en muchos países, la morbilidad hospitalaria mostró una tendencia creciente pronunciada en el primer periodo de estudio, para luego descender o moderar este crecimiento.



Ese aumento pronunciado puede deberse a la rápida mejora en el diagnóstico de la enfermedad. Solomon *et al.* (2014) encontraron una mejora en la sensibilidad y el valor predictivo positivo en los registros hospitalarios a partir del año 1998, atribuidos al uso de nuevas terapias, un mayor conocimiento y conciencia por parte del personal médico sobre la enfermedad, y cambios en la versión de la CIE utilizada. En el mismo sentido, otro estudio en Dinamarca también encontró una alta validez del diagnóstico en los registros hospitalarios del país (Phung *et al.*, 2007).

No obstante, ciertos resultados obtenidos pueden haberse visto influenciados por aspectos metodológicos ajenos a este estudio. Como se apuntó anteriormente, las diferencias en las categorías diagnósticas en los registros hospitalarios pueden explicar algunos resultados.

Es el caso de España, donde se registró un crecimiento muy pronunciado entre los años 2002 y 2004, seguido de un crecimiento mucho más moderado en los siguientes años. De acuerdo con los datos de Eurostat, en este país se empezó a usar la versión 9 modificada de la CIE a partir del año 2004, estimando las categorías diagnósticas de los años anteriores (Eurostat, 2015), lo que podría explicar el crecimiento desmesurado observado en los primeros años.

En los Países Bajos, pese a encontrarse una tendencia decreciente en la incidencia de demencia (Schrijvers *et al.*, 2012), la morbilidad hospitalaria en los últimos años de estudio aumentó de manera muy significativa, lo que contrastaría con lo razonado previamente sobre el papel de una menor incidencia asociada a una baja hospitalización.

No obstante, desde el año 2005 en los Países Bajos hay un número creciente de hospitales que no informan sobre los registros, llegando en el año 2012 hasta un 25% de datos faltantes que fueron imputados (Eurostat, 2015), lo que se tradujo en una menor exactitud de los datos, un hecho que debe ser tenido en cuenta a la hora de interpretar estos resultados.

Por otro lado, aunque se mencionó previamente la mejora en el diagnóstico de la enfermedad, es plausible pensar que el registro hospitalario de la EA está subestimando la hospitalización real por esta condición, como apuntan estudios previos. Un estudio sueco que evaluó dos registros calculó una sensibilidad del 55%, por lo que el 45% de los pacientes quedarían sin ser detectados (Jin et al., 2004). Otros estudios en la misma línea han encontrado que la demencia y la EA son infradiagnosticadas en varios países europeos (Callahan et al., 1995; Greco et al., 2005; Douzenis et al., 2010; Crowther et al., 2017). Por lo tanto, este es otro factor que ha de ser tenido en cuenta a la hora de estudiar y discutir los resultados observados.

Varias causas explicarían este infradiagnóstico de la enfermedad. Por un lado, la actitud frente a la enfermedad y el desconocimiento médico de la enfermedad podrían influir en el diagnóstico erróneo de la misma. Estudios previos han descrito la falta de conocimiento de la enfermedad como uno de los factores que influyen negativamente en la codificación adecuada de la EA (Fillit et al., 2002). Recientemente, otro estudio propuso que un diagnóstico erróneo era debido al hecho de atribuir los signos de deterioro cognitivo al envejecimiento, y a que las comorbilidades en personas ancianas podrían “enmascarar” la enfermedad (van den Dungen et al., 2015).

Esta última hipótesis ha sido refrendada por varios estudios que encontraron un gran número de personas que padecían la EA que no fueron hospitalizados por esta enfermedad, sino por otras enfermedades asociadas, como neumonías, deshidratación, caídas y fracturas de hueso (Natalwala et al., 2008; Voisin et al., 2009), lo que impedía y dificultaba el correcto diagnóstico de la enfermedad subyacente.

En la misma línea, un estudio inglés evidenció que las tres causas más comunes de admisión hospitalaria en una cohorte de personas ancianas fueron la isquemia cardíaca aguda, neumonías, y la infección urinaria, encontrando además una asociación significativa entre la admisión por las dos últimas causas y una mayor severidad de la enfermedad (Sampson et al., 2009).

Otro estudio reciente también halló que el padecimiento de enfermedades crónicas, en algunos casos asociadas con la EA, aumentaba el riesgo de una posterior admisión hospitalaria (Mondor et al., 2017).

Toda esta evidencia apunta a que las comorbilidades en la edad anciana dificultan el reconocimiento y correcto diagnóstico de la EA por parte de los médicos cuando un paciente es ingresado, lo que conduce a una infranotificación de la verdadera hospitalización por esta condición.

Otro factor reseñable que merece ser discutido son las personas mayores que padecían la EA, pero que se encontraban en otras instituciones, como residencias de ancianos. Fillenbaum *et al.* (2001) encontraron que, en pacientes institucionalizados, la probabilidad de admisión (número de admisiones y duración del ingreso hospitalario) disminuyó a medida que se agravaba la demencia.

Estudios previos han hallado que el 19,5% de los ancianos belgas con demencia que estaban en residencias fueron hospitalizados a lo largo del último mes de vida (Houttekier et al., 2014). Entre los factores para declinar la hospitalización se encontraron una edad muy avanzada, presencia de problemas alimentarios, o una larga estancia en la residencia (Lamberg et al., 2005).

Esta población institucionalizada no está reflejada en los datos de morbilidad hospitalaria facilitados por Eurostat, y por lo tanto no se han podido incluir en el estudio, lo que puede suponer que las tasas calculadas son una infraestimación de la verdadera morbilidad hospitalaria.

En la mayoría de los países de la UE donde aumentó la morbilidad hospitalaria de la EA, el crecimiento fue más pronunciado entre las mujeres que en los hombres. Como se apuntó previamente, la mayor prevalencia e incidencia de la enfermedad en las mujeres podría explicar los resultados (Corrada et al., 2008; Niu et al., 2017).

Las diferencias en la morbilidad también pueden ser explicadas por la mayor esperanza de vida de las mujeres, lo que aumenta el riesgo de padecer la EA y por un mayor periodo (Hebert et al., 2001). En un estudio prospectivo, Ganguli *et al.* (2005) encontraron que, después del diagnóstico de la EA, el tiempo de supervivencia en las mujeres fue más largo que el de los hombres, lo que podría ser otro de los factores que explicarían la mayor morbilidad hospitalaria en las mujeres.

Otros estudios previos han encontrado que las mujeres ancianas sufren más comorbilidades y discapacidades que los hombres (von Strauss et al., 2003), y que las limitaciones de movimiento y el déficit cognitivo eran predictores independientes del uso de servicios de salud (Ensrud et al., 2017), factores que también explicarían la mayor morbilidad femenina.

Al igual que sucedió con la mortalidad, el grupo de edad más anciano mostró un crecimiento más pronunciado de la morbilidad hospitalaria en la mayoría de los países europeos. Estos resultados entran dentro de lo esperable, asumiendo que el deterioro cognitivo y la EA están relacionados con la edad (Wilson et al., 2014; Niu et al., 2017).

En el grupo de edad de 50-69 años se encontró un descenso significativo de la hospitalización en el conjunto de la UE. Este hecho puede ser debido a las mejores condiciones de vida y avances sociales, unido a una mayor prevención primaria de la enfermedad (Qiu et al., 2009; Norton et al., 2014). Tal como se discutió previamente, estos factores pueden tener un efecto positivo en la reducción de la morbilidad de la enfermedad.

### 5.3 Fortalezas y limitaciones

Este estudio tiene varias fortalezas. En primer lugar, una de las fortalezas es la novedad de este estudio, que ha permitido la actualización del estudio de la mortalidad y morbilidad hospitalaria por EA en Europa en los últimos años.

Otra de las fortalezas fue el uso de datos oficiales obtenidos de las bases de datos de Eurostat y la OMS, proporcionados por las oficinas estadísticas de cada país, lo que asegura la validez de los resultados.

Sin embargo, se deben reconocer varias limitaciones. En primer lugar, la principal limitación del estudio fue la falta de datos en varios países de la UE, que incluso llevó a la exclusión de varios cuando se estudió la morbilidad hospitalaria al no disponer de datos. Se decidió no imputar los datos faltantes a fin de analizar únicamente los datos oficiales, lo que proporciona validez al estudio.

Otra limitación fue el registro de la enfermedad en los certificados de defunción y las altas hospitalarias. Los datos reflejan la mortalidad cuando la EA se registró como la causa principal de muerte, lo que puede haber hecho que se haya infraestimado la verdadera mortalidad. La misma limitación se encuentra al estudiar la morbilidad hospitalaria, donde se han utilizado los datos donde la causa de hospitalización principal fue la EA.

Además, la inclusión de personas enfermas que recibieron tratamiento en hospitales (públicos y privados), pero no en residencias de ancianos, puede también haber subestimado la morbilidad de la enfermedad, y este hecho debe ser reconocido como otra limitación.

---

# 6. Conclusiones

---

1. En el metaanálisis, la prevalencia de la enfermedad de Alzheimer en Europa en el periodo 1995-2015 ha aumentado de 4,4% a 5,1%, mientras que la incidencia de la enfermedad se ha mantenido prácticamente estable, con un ligero descenso de 12,3 a 11,1 por 1.000 personas-año.
2. Entre los años 2002 y 2012, la mortalidad por la enfermedad de Alzheimer aumentó desde 28,9 fallecimientos hasta 39,9 por 100.000 personas, mostrando una tendencia creciente con un porcentaje de cambio anual del 3,0%. En Rumania, Eslovaquia y Lituania se registraron las tendencias crecientes más pronunciadas, mientras que en Grecia se observó el descenso más destacado.
3. Finlandia fue el país donde se registró la mortalidad más alta a lo largo del periodo de estudio, mientras que en Letonia se encontró la mortalidad más baja en la mayoría de los años.
4. La mortalidad en hombres aumentó desde 26,7 fallecimientos a 36,1 por 100.000 personas, mientras que en las mujeres las muertes crecieron desde 29,8 hasta 42,2 por 100.000 personas. El porcentaje de cambio anual fue de 2,4% y 3,2%, respectivamente.
5. La mortalidad en el grupo de edad de mayores de 69 años aumentó desde 76,4 fallecimientos hasta 106,8 por 100.000 personas, con un porcentaje de cambio anual de 3,1%. Por otro lado, en el grupo de edad de 50-69 años la mortalidad se mantuvo prácticamente estable, con un porcentaje de cambio anual de -0,3%.
6. En el Norte y Este de Europa se registraron los crecimientos más pronunciados en la mortalidad, con porcentajes de cambio anuales de 6,7% y 5,9%, respectivamente. En el Sur de Europa, el crecimiento fue más moderado, con un porcentaje de cambio anual de 2,3%, mientras que en el Oeste la mortalidad se mantuvo estable.

7. La morbilidad hospitalaria por la enfermedad de Alzheimer descendió ligeramente desde 47,6 hospitalizaciones a 46,7 por 100.000 personas, mostrando una suave tendencia decreciente, con un porcentaje de cambio anual de -0,6%. En Países Bajos, España y Polonia se observaron los crecimientos más pronunciados, mientras que en Croacia, Francia y Luxemburgo se registraron los descensos más acusados.
8. Finlandia y Bélgica fueron los países donde se observó la morbilidad hospitalaria más alta, mientras que en Letonia se registraron las tasas más bajas a lo largo de los años.
9. La morbilidad hospitalaria en hombres se mantuvo prácticamente estable, desde 43,6 hospitalizaciones hasta 44,2 por 100.000 personas, mientras que en mujeres las hospitalizaciones descendieron ligeramente desde 50,1 hasta 48,4 por 100.000 personas. Los porcentajes de cambio anual fueron -0,4% y -0,8%, respectivamente.
10. La morbilidad hospitalaria en el grupo de edad de 50-69 años descendió desde 8,4 hospitalizaciones hasta 7,4 por 100.000 personas, mostrando una tendencia decreciente, con un porcentaje de cambio anual de -1,5%. En el grupo de edad de mayores de 69 años la morbilidad hospitalaria se mantuvo prácticamente estable, con un porcentaje de cambio anual de -0,5%.
11. En el Este de Europa se registró un crecimiento de la morbilidad hospitalaria, con un porcentaje de cambio anual de 4,2%. En el Sur y Oeste de Europa se observaron ligeros descensos en la morbilidad, con unos porcentajes de cambio anual de -0,9% y -1,2%, mientras que en el Norte de Europa la morbilidad se mantuvo prácticamente estable.



---

# 7. Bibliografía

---

Akinyemi, R. O., Mukaetova-Ladinska, E. B., Attems, J., Ihara, M. and Kalaria, R. N. (2013). Vascular risk factors and neurodegeneration in ageing related dementias: Alzheimer's disease and vascular dementia. *Current Alzheimer research*, 10(6), 642-653.

Alberca, R., Montes-Latorre, E., Gil-Néciga, E., Mir-Rivera, P. and Lozano-San Martín, P. (2002). Enfermedad de Alzheimer y mujer. *Revista de Neurologia*, 35(6), 571-579.

Alzheimer Society of Canada. (2016). *The Progression of Alzheimer's Disease - Overview; Early Stage; Middle Stage; Late Stage; and End of Life information sheets*. Toronto: Alzheimer Society of Canada.

Alzheimer's Association. (2004). *About the stages of Alzheimer's disease*. Chicago: Alzheimer's Association.

Alzheimer's Disease International. (2009). *World Alzheimer Report 2009*. London: Alzheimer's Disease International.

Alzheimer's Association. (2016). 2016 Alzheimer's disease facts and figures. *Alzheimer's and dementia: the journal of the Alzheimer's Association*, 12(4), 459-509.

Alzheimer's Association. (2017). 2017 Alzheimer's disease facts and figures. *Alzheimer's & dementia: the journal of the Alzheimer's Association*, 13, 325-373.

Alzheimer's Disease International. (2015). *World Alzheimer Report 2015*. London: Alzheimer's Disease International.

American Psychiatric Association. (1987). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders, 3rd ed. revised*. Washington DC: American Psychiatric Association.

American Psychiatric Association. (1994). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders, 4th ed.* Washington DC: American Psychiatric Association.

Andersen, K., Launer, L. J., Dewey, M. E., Letenneur, L., Ott, A., Copeland, J. R., Dartigues, J. F., Kragh-Sorensen, P., Baldereschi, M., Brayne, C., Lobo, A., Martinez-Lage, J. M., Stijnen, T. and Hofman, A. (1999). Gender differences in the incidence of AD and vascular dementia: The EURODEM Studies. EURODEM Incidence Research Group. *Neurology*, 53(9), 1992-1997.

Andersen, K., Nielsen, H., Lolk, A., Andersen, J., Becker, I. and Kragh-Sørensen, P. (1999). Incidence of very mild to severe dementia and Alzheimer's disease in Denmark The Odense Study. *Neurology*, 52(1), 85-90.

Anderson, R. N. and Rosenberg, H. M. (2003). Disease classification: measuring the effect of the Tenth Revision of the International Classification of Diseases on cause-of-death data in the United States. *Statistics in Medicine*, 22(9), 1551-1570.

Annweiler, C., Llewellyn, D. J. and Beauchet, O. (2013). Low serum vitamin D concentrations in Alzheimer's disease: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Alzheimer's Disease*, 33(3), 659-674.

Asberg, M., Montgomery, S. A., Perris, C., Schalling, D. and Sedvall, G. (1978). A comprehensive psychopathological rating scale. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 57(S271), 5-27.

Bachman, D. L., Wolf, P. A., Linn, R. T., Knoefel, J. E., Cobb, J. L., Belanger, A. J., White, L. R. and D'Agostino, R. B. (1993). Incidence of dementia and probable Alzheimer's disease in a general population: the Framingham Study. *Neurology*, 43(3 Pt 1), 515-519.

Barnes, L. L. and Bennett, D. A. (2014). Alzheimer's disease in African Americans: risk factors and challenges for the future. *Health affairs (Project Hope)*, 33(4), 580-586.

Benton A. L. (1965). *Manuel pour l'Application du Test de Retention Visuelle. Applications Cliniques et Expérimentales*. Paris: Centre de psychologie appliquée.

Bermejo-Pareja, F., Benito-León, J., Vega, S., Medrano, M. J. and Román, G. C. (2008). Incidence and subtypes of dementia in three elderly populations of central Spain. *Journal of the Neurological Sciences*, 264(1-2), 63-72.

Beydoun, M. A., Beydoun, H. A., Gamaldo, A. A., Rostant, O., Dore, G. A., Zonderman, A. B. and Eid, S. M. (2015). Nationwide inpatient prevalence, predictors and outcomes of Alzheimer's Disease among older adults in the United States, 2002–2012. *Journal of Alzheimer's Disease*, 48(2), 361-375.

Boniol, M. and Autier, P. (2010). Prevalence of main cancer lifestyle risk factors in Europe in 2000. *European Journal of Cancer*, 46(14), 2534-2544.

Botev, N. (2012). Population ageing in Central and Eastern Europe and its demographic and social context. *European Journal of Ageing*, 9(1), 69-79.

Brayne, C., Gill, C., Huppert, F. A., Barkley, C., Gehlhaar, E., Girling, D.M., O'Connor, D. W. and Paykel, E. S. (1995). Incidence of clinically diagnosed subtypes of dementia in an elderly population. Cambridge Project for Later Life. *British Journal of Psychiatry*, 167(2), 255-262.

Breteler, M. M. (2000). Vascular risk factors for Alzheimer's disease: an epidemiologic perspective. *Neurobiology of Aging*, 21(2), 153-160.

Bretsky, P. M., Buckwalter, J. G., Seeman, T. E., Miller, C. A., Poirier, J., Schellenberg, G. D., Finch, C. E. and Henderson, V. W. (1999). Evidence for an interaction between apolipoprotein E genotype, gender, and Alzheimer disease. *Alzheimer Disease and Associated Disorders*, 13(4), 216-221.

Brookmeyer, R., Evans, D. A., Hebert, L., Langa, K. M., Heeringa, S. G., Plassman, B. L. and Kukull, W. A. (2011). National estimates of the prevalence of Alzheimer's disease in the United States. *Alzheimer's and Dementia: the journal of the Alzheimer's Association*, 7(1), 61-73.

Brookmeyer, R., Johnson, E., Ziegler-Graham, K. and Arrighi, H. M. (2007). Forecasting the global burden of Alzheimer's disease. *Alzheimer's and dementia: the journal of the Alzheimer's Association*, 3(3), 186-191.

Brosselin, P., Duport, N. and Bloch, J. (2010). Mortality with Alzheimer's disease and dementia in France, 2006. *Revue d'épidémiologie et de santé publique*, 58(4), 269-276.

Brunnström, H. R. and Englund, E. M. (2009). Cause of death in patients with dementia disorders. *European Journal of Neurology*, 16(4), 488-492.

Callahan, C. M., Hendrie, H. C. and Tierney, W. M. (1995). Documentation and evaluation of cognitive impairment in elderly primary care patients. *Annals of Internal Medicine*, 122(6), 422-429.

Carter, C. L., Resnick, E. M., Mallampalli, M. and Kalbarczyk, A. (2012). Sex and gender differences in Alzheimer's disease: recommendations for future research. *Journal of Women's Health*, 21(10), 1018–1023.

Christensen, A. and Pike, C. J. (2015). Menopause, obesity and inflammation: Interactive risk factors for Alzheimer's disease. *Frontiers in Aging Neuroscience*, 7(Jul), 1-14.

Cirera Suárez, L., Rodríguez Barranco, M., Madrigal de Torres, E., Carrillo Prieto, J., Hasiak Santo, A., Augusto Becker, R., Tobías Garcés, A. and Sánchez Carmen, N. (2006). Correspondencias entre CIE-10 y CIE-9 para las listas de causas de muerte del Instituto Nacional de Estadística y de la región de Murcia. *Revista Espanola de Salud Pública*, 80(2), 157-175.

Commission on Population and Development. (2009). *World demographic trends*. New York: Economic and Social Council.

Copeland, J. R. M., Dewey, M. E., Wood, N., Searle, R., Davidson, I. A. and McWilliam, C. (1987). Range of mental illness amongst the elderly in the community: prevalence in Liverpool using the GMS-AGECAT package. *The British Journal of Psychiatry*, 150(6), 815-823.

Copeland, J. R. M., Keleher, M. J., Kellet, J. M., Courlay, A. J., Gurland, B. J., Fleiss, J. L. and Sharpe, L. (1976). A semi-structured clinical interview for the assessment of diagnosis and mental state in the elderly. The geriatric mental state schedule. I. Development and reliability. *Psychological medicine*, 6(3), 439-449.

Copeland, J. R. M., McCracken, C. F., Dewey, M. E., Wilson, K. C., Doran, M., Gilmore, C., Scott, A. and Larkin, B. A. (1999). Undifferentiated dementia, Alzheimer's disease and vascular dementia: age- and gender-related incidence in Liverpool. The MRC-ALPHA Study. *The British Journal of Psychiatry*, 175, 433-438.

Corbo, R. M. and Scacchi, R. (1999). Apolipoprotein E (APOE) allele distribution in the world. Is APOE\*4 a "thrifty" allele?. *Annals of human genetics*, 63(Pt 4), 301-310.

Corrada, M. M., Brookmeyer, R., Berlau, D., Paganini-Hill, A. and Kawas, C. H. (2008). Prevalence of dementia after age 90: Results from the 90+ study. *Neurology*, 71(5), 337–343.

Corrada, M. M., Brookmeyer, R., Berlau, D., Paganini-Hill, A. and Kawas, C. H. (2008). Prevalence of dementia after age 90: results from the 90+ study. *Neurology*, 71(5), 337-343.

Crowther, G. J. E., Bennett, M. I. and Holmes, J. D. (2017). How well are the diagnosis and symptoms of dementia recorded in older patients admitted to hospital?. *Age and Ageing*, 46(1), 112-118.

Davis, P. B., White, H., Price, J. L., McKeel, D. and Robins, J. L. (1991). Retrospective post-mortem dementia assessment: Validation of a new clinical interview to assist neuropathologic study. *Archives of neurology*, 48(6), 613-617.

de Bruijn, R. F. A. G. and Ikram, M. A. (2014). Cardiovascular risk factors and future risk of Alzheimer's disease. *BMC Medicine*, 12, 1-9.

De Bruijn, R. F., Bos, M. J., Portegies, M. L., Hofman, A., Franco, O. H., Koudstaal, P. J. and Ikram, M. A. (2015). The potential for prevention of dementia across two decades: The prospective, population-based Rotterdam Study. *BMC medicine*, 13, 132.

Department of Economic and Social Affairs of the United Nations. *World Population Prospects 2015*. [online] Available at: <https://esa.un.org/unpd/wpp/Download/Standard/Population/> [Accessed 7 Mar. 2015. Updated 16 Jan. 2018].

Department of Economic and Social Affairs Population Division. (2001). *World Population Ageing: 1950-2050*. New York: United Nations.

Department of Economic and Social Affairs Population Division. (2013). *World Population Prospects The 2012 Revision Volume II: Demographic Profiles*. New York: United Nations.

Department of Economic and Social Affairs Population Division. (2014). *Concise Report on the World Population Situation in 2014*. New York: United Nations.

Department of Economic and Social Affairs. (1956). *The aging of populations and its economic and social implications*. New York: United Nations.

Department of Economic and Social Affairs. (2008). *Aging development of the world- World Economic and Social Survey 2007*. New York: United Nations.

Désesquelles, A., Demuru, E., Salvatore, M. A., Pappagallo, M., Frova, L., Meslé, F. and Egidi, V. (2014). Mortality from Alzheimer's disease, Parkinson's disease, and dementias in France and Italy: A comparison using the multiple cause-of-death approach. *Journal of Aging and Health*, 26(2), 283-315.

Dewey, M. E., Copeland, J. R. M., Lobo, A., Saz, P. and Dia, J. L. (1992). Computerised diagnosis from a standardized history schedule: a preliminary communication about the organic section of the HAS-AGECAT system. *International journal of geriatric psychiatry*, 7(6), 443-446.

Di Carlo, A., Baldereschi, M., Amaducci, L., Lepore, V., Bracco, L., Maggi, S., Bonaiuto, S., Perissinotto, E., Scarlato, G., Farchi, G. and Inzitari, D. (2002). Incidence of dementia, Alzheimer's disease, and vascular dementia in Italy. The ILSA Study. *Journal of the American Geriatrics Society*, 50(1), 41-48.



Dickstein, D.L., Walsh, J., Brautigam, H., Stockton Jr, S. D., Gandy, S. and Hof, P. R. (2010). Role of vascular risk factors and vascular dysfunction in Alzheimer's disease. *The Mount Sinai Journal of Medicine*, 77(1), 82-102.

Doblhammer, G., Fink, A. and Fritze, T. (2015). Short-term trends in dementia prevalence in Germany between the years 2007 and 2009. *Alzheimer's and Dementia: the journal of the Alzheimer's Association*, 11(3), 291-299.

Doblhammer, G., van den Berg, G. J. and Fritze, T. (2013). Economic conditions at the time of birth and cognitive abilities late in life: evidence from ten European countries. *PloS One*, 8(9), e74915.

Douzenis, A., Michopoulos, I., Gournellis, R., Christodoulou, C., Kalkavoura, C., Michalopoulou, P. G., Fineti, K., Patapis, P., Protopapas, K. and Lykouras, L. (2010). Cognitive decline and dementia in elderly medical inpatients remain underestimated and underdiagnosed in a recently established university general hospital in Greece. *Archives of Gerontology and Geriatrics*, 50(2), 147-150.

Duering, M., Grimm, M. O., Grimm, H. S., Schröder, J. and Hartmann, T. (2005). Mean age of onset in familial Alzheimer's disease is determined by amyloid beta 42. *Neurobiology of aging*, 26(6), 785-788.

Eiser, A. R. (2017). Why does Finland have the highest dementia mortality rate? Environmental factors may be generalizable. *Brain Research*, 1671, 14-17.

Ensrud, K. E., Lui, L. Y., Paudel, M. L., Schousboe, J. T., Kats, A. M., Cauley, J. A., McCulloch, C. E., Yaffe, K., Cawthon, P. M., Hillier, T. A. and Taylor, B. C. (2017). Effects of Mobility and Cognition on Hospitalization and Inpatient Days in Women in Late Life. *Journals of Gerontology*, 72(1), 82-88.

European Union. *Countries*. [online] Available at: [https://europa.eu/european-union/about-eu/countries\\_en](https://europa.eu/european-union/about-eu/countries_en) [Accessed 14 May. 2015. Updated 16 Jan. 2018].

Eurostat. *Database*. [online] Available at: <http://ec.europa.eu/eurostat/data/database> [Accessed 18 Jun. 2015. Updated 16 Jan. 2018].

Eurostat. (2014). *Causes of death (hlth\_cdeath)*. [online] Available at: [http://ec.europa.eu/eurostat/cache/metadata/en/hlth\\_cdeath\\_esms.htm](http://ec.europa.eu/eurostat/cache/metadata/en/hlth_cdeath_esms.htm) [Accessed 23 Jun. 2015 . Updated 16 Jan. 2018].

Farrer, L. A., Cupples, L. A., Haines, J. L., Hyman, B., Kukull, W. A., Mayeux, R., Myers, R. H., Pericak-Vance, M. A., Risch, N. and van Duijn, C. M. (1997). Effects of age, sex, and ethnicity on the association between apolipoprotein E genotype and Alzheimer disease. A meta-analysis. APOE and Alzheimer Disease Meta Analysis Consortium. *JAMA*, 278(16), 1349-1356.

Fei, M. and Jianhua, W. (2013). Apolipoprotein  $\epsilon 4$ -allele as a significant risk factor for conversion from mild cognitive impairment to Alzheimer's disease: a meta-analysis of prospective studies. *Journal of molecular neuroscience: MN*, 50(2), 257-263.

Ferini-Strambi, L., Marcone, A., Garancini, P., Danelon, F., Zamboni, M., Massussi, P., Tedesi, B. and Smirne, S. (1997). Dementing disorders in north Italy: Prevalence study in Vescovato, Cremona Province. *European Journal of Epidemiology*, 13(2), 201-204.

Fillenbaum, G., Heyman, A., Peterson, B. L., Pieper, C. F. and Weiman, A. L. (2001). Use and cost of hospitalization of patients with AD by stage and living arrangement: CERAD XXI. *Neurology*, 56(2), 201-206.

Fillit, H., Geldmacher, D. S., Welter, R. T., Maslow, K. and Fraser, M. (2002). Optimizing coding and reimbursement to improve management of Alzheimer's disease and related dementias. *Journal of the American Geriatrics Society*, 50(11), 1871-1878.

Folstein, M. F., Folstein, S. E. and McHugh, P. R. (1975). "Mini-mental state": a practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *Journal of Psychiatric Resesrch*, 12(3), 189-198.

Frova, L., Marchetti, S., Pace, M., Murianni, L. and Burgio, A. (2011). Comparison between hospital discharge and mortality data for Alzheimer's disease in Italy. *Italian Journal of Public Health*, 8(2), 186-196.

Ganguli, M. and Rodriguez, E. G. (1999). Reporting of dementia on death certificates: A community study. *Journal of the American Geriatrics Society*, 47(7), 842-849.

Ganguli, M., Dodge, H. H., Shen, C., Pandav, R. S. and DeKosky, S. T. (2005). Alzheimer disease and mortality: a 15-year epidemiological study. *Archives of neurology*, 62(5), 779-784.

Gao, S., Hendrie, H. C., Hall, K. S. and Hui, S. (1998). The relationships between age, sex, and the incidence of dementia and Alzheimer disease: A meta-analysis. *Archives of General Psychiatry*, 55(9), 809-815.

Gauthier, S. and Poirier, J. (2014). *La Maladie d'Alzheimer: Le guide*. Paris: Editions du Trécarré.

GBD 2013 Mortality and Causes of Death Collaborators. (2015). Global, regional, and national age-sex specific all-cause and cause-specific mortality for 240 causes of death, 1990-2013: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *The Lancet*, 385(9963), 117-171.

Gong, C. X., Grundke-iqbal, I. and Iqbal, K. (2010). Targeting tau protein in Alzheimer's disease. *Drugs & aging*, 27(5), 351-365.

Greco, A., Cascavilla, L., Paris, F., Errico, M., Orsitto, G., D'Alessandro, V., Placentino, G., Franceschi, M., Seripa, D., Vendemiaie, G. L. and Pilotto, A. (2005). Undercoding of Alzheimer's disease and related dementias in hospitalized elderly patients in Italy. *American Journal of Alzheimer's Disease and Other Dementias*, 20(3), 167-170.

Griffiths, C. and Rooney, C. (2006). Trends in mortality from Alzheimer's disease, Parkinson's disease and dementia, England and Wales, 1979–2004. *Health Statistics Quarterly*, 30, 6-14.

Gu, Y., Luchsinger, J. A., Stern, Y. and Scarmeas, N. (2010). Mediterranean diet, inflammatory and metabolic biomarkers, and risk of Alzheimer's disease. *Journal of Alzheimer's disease*, 22(2), 483-492.

Guijarro, R., San Román, C. M., Gómez-Huelgas, R., Villalobos, A., Martín, M., Guil, M., Martínez-González, M. Á. and Toledo, J. B. (2010). Impact of dementia on hospitalization. *Neuroepidemiology*, 35(2), 101-108.

Gustavsson, A., Jonsson, L., Rapp, T., Reynish, E., Ousset, P. J., Andrieu, S., Cantet, C., Winblad, B., Vellas, B., Wimo, A. and ICTUS Study Group. (2010). Differences in resource use and costs of dementia care between European countries: Baseline data from the ICTUS study. *The Journal of Nutrition, Health & Aging*, 14(8), 648-654.

Hallberg, O. (2009). Is increased mortality from Alzheimer's disease in Sweden a reflection of better diagnostics?. *Current Alzheimer research*, 6(6), 471-475.

Hebert, L. E., Scherr, P. A., Mccann, J. J., Beckett, L. A and Evans, D. A. (2001). Is the Risk of developing Alzheimer's disease greater for women than for men?. *American Journal of Epidemiology*, 153(2), 132-136.

Hickman, R. A., Faustin, A. and Wisniewski, T. (2016). Alzheimer Disease and Its Growing Epidemic: Risk Factors, Biomarkers, and the Urgent Need for Therapeutics. *Neurologic Clinics*, 34(4), 941-953.

Higgins, J. P. T., Thompson, S. G., Deeks, J. J. and Altman, D. G. (2003). Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ*, 327(7414), 557-560.

Horiuchi, S., Finch, C. E., Meslé, F. and Vallin, J. (2003). Differential patterns of age-related mortality increase in middle age and old age. *The journals of gerontology. Series A, Biological sciences and medical sciences*, 58(6), 495-507.

Houttekier, D., Vandervoort, A., Van den Block, L., van der Steen, J. T., Vander Stichele, R. and Deliens, L. (2014). Hospitalizations of nursing home residents with dementia in the last month of life: Results from a nationwide survey. *Palliative Medicine*, 28(9), 1110-1117.

Imtiaz, B., Tolppanen, A. M., Kivipelto, M. and Soininen, H. (2014). Future directions in Alzheimer's disease from risk factors to prevention. *Biochemical pharmacology*, 88(4), 661-670.

Jin, Y. P., Gatz, M., Johansson, B. and Pedersen, N. L. (2004). Sensitivity and specificity of dementia coding in two Swedish disease registries. *Neurology*, 63(4), 739-741.

Jorm, A. F. and Korten, A. E. (1988). Assessment of cognitive decline in the elderly by informant interview. *The British Journal of Psychiatry*, 152(2), 209-213.

Kahn, R. L., Goldfarb, A. I., Pollack, M. and Peck, A. (1960). Brief objective measures for the determination of mental status in the aged. *American journal of Psychiatry*, 117(4), 326-328.

Kalaria, R. N., Maestre, G. E., Arizaga, R., Friedland, R. P., Galasko, D., Hall, K., Luchsinger, J. A., Ogunniyi, A., Perry, E. K., Potocnik, F., Prince, M., Stewart, R., Wimo, A., Zhang, Z. X. and Antuono, P. (2008). Alzheimer's disease and vascular dementia in developing countries: prevalence, management, and risk factors. *The Lancet Neurology*, 7(9), 812-826.

Karch, C. M. and Goate, A. M. (2015). Alzheimer's disease risk genes and mechanisms of disease pathogenesis. *Biological Psychiatry*, 77(1), 43-51.

Kawas, C., Segal, J., Stewart, W. F., Corrada, M. and Thal, L. J. (1994). A validation study of the Dementia Questionnaire. *Archives of Neurology*, 51(9), 901-906.

Kearney, P. M., Whelton, M., Reynolds, K., Muntner, P., Whelton, P.K. and He, J. (2005). Global burden of hypertension: analysis of worldwide data. *The Lancet*, 365(9455), 217-223.

Kim, H. J., Fay, M. P., Feuer, E. J. and Midthune, D.N. (2000). Permutation tests for joinpoint regression with applications to cancer rates. *Statistics in Medicine*, 19(3), 335-351.

Kim, J., Yoon, H., Basak, J. and Kim, J. (2014). Apolipoprotein E in synaptic plasticity and Alzheimer's disease: potential cellular and molecular mechanisms. *Molecules and cells*, 37(11), 767-776.

Kim, Y. J., Han, J. W., So, Y. S., Seo, J. Y., Kim, K. Y. and Kim, K. W. (2014). Prevalence and trends of dementia in Korea: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Korean Medical Science*, 29(7), 903-912.

Kirkitadze, M. D. and Kowalska, A. (2005). Molecular mechanisms initiating amyloid beta-fibril formation in Alzheimer's disease. *Acta biochimica Polonica*, 52(2), 417-423.

Kivipelto, M., Helkala, E. L., Laakso, M. P., Hänninen, T., Hallikainen, M., Alhainen, K., Soininen, H., Tuomilehto, J. and Nissien, A. (2001). Midlife vascular risk factors and Alzheimer's Disease in later life: Longitudinal, population based study. *BMJ*, 322(7300), 1447-1451.

Korolev, I. O. (2014). Alzheimer 's disease: A clinical and basic science review. *Medical Student Research Journal*, 4(September), 24-33.

Kukull, W. A., Higdon, R., Bowen, J. D., McCormick, W. C., Teri, L., Schellenberg, G. D., van Belle, G., Jolley, L. and Larson, E. B. (2002). Dementia and Alzheimer disease incidence: A prospective cohort study. *Archives of Neurology*, 59(11), 1737-1746.

Lamberg, J. L., Person, C. J., Kiely, D. K. and Mitchell, S. L. (2005). Decisions to hospitalize nursing home residents dying with advanced dementia. *Journal of American Geriatrics Society*, 53(8), 1396-1401.

Launer, L. J., Andersen, K., Dewey, M. E., Letenneur, L., Ott, A., Amaducci, L. A., Brayne, C., Copeland, J. R. M., Dartigues, J. F., Kragh-Sorensen, P., Lobo, A., Martinez-Lage, J. M., Stijnen, T. and Hofman, A. (1999). Rates and risk factors for dementia and Alzheimer's disease. Results from EURODEM pooled analyses. *Neurology*. 52(1), 78-84.

Lee, H. G., Perry, G., Moreira, P. I., Garrett, M. R., Liu, Q., Zhu, X., Takeda, A., Nunomura, A. and Smith, M. A. (2005). Tau phosphorylation in Alzheimer's disease: Pathogen or protector?. *Trends in Molecular Medicine*, 11(4), 164-169.

Lee, J. Y., Chang, S. M., Jang, H. S., Chang, J. S., Suh, G. H., Jung, H. Y., Jeon, H. J. and Cho, M. J. (2008). Illiteracy and the incidence of Alzheimer's disease in the Yonchon County survey, Korea. *International psychogeriatrics*, 20(5), 976-985.

Leon, D. A. (2011). Trends in European life expectancy: a salutary view. *International Journal of Epidemiology*, 40(2), 271-277.

Letenneur, L., Commenges, D., Dartigues, J. F. and Barberger-Gateau, P. (1994). Incidence of dementia and Alzheimer's disease in elderly community residents of south-western France. *International Journal of Epidemiology*, 23(6), 1256-1261.

Letenneur, L., Launer, J., Andersen, K., Dewey, M. E., Ott, A., Copeland, J. R. M., Dartigues, J. F., Kragh-Sorensen, P., Baldereschi, M., Brayne, C., Lobo, A., Martinez-Lage, J. M., Stijnen, T. and Hofman, A. (2000). Education and risk for Alzheimer's disease: Sex makes a difference EURODEM pooled analyses. *American Journal of Epidemiology*, 151(11), 1064-1071.

Lobo, A., Launer, L. J., Fratiglioni, L., Andersen, K., di Carlo, A., Breteler, M. M. B., Copeland, J. R. M., Dartigues, J. F., Jagger, C., Martinez-Lage, J., Soininen, H. and Hofman, A. (2000). Prevalence of dementia and major subtypes in Europe: A collaborative study of population-based cohorts. *Neurology*, 54(11 Suppl 5), S4-9.

Lobo, A., Lopez-Anton, R., Santabárbara, J., de-la-Cámara, C., Ventura, T., Quintanilla, M. A., Roy, J. F., Campayo, A. J., Lobo, E., Palomo, T., Rodriguez-Jimenez, R., Saz, P. and Marcos, G. (2011). Incidence and lifetime risk of dementia and Alzheimer's disease in a Southern European population. *Acta psychiatrica Scandinavica*, 124(5), 372-383.



López-Pousa, S., Vilalta-Franch, J., Llinàs-Regla, J., Garre-Olmo, J. and Román, G. C. (2004). Incidence of dementia in a rural community in Spain: The Girona cohort study. *Neuroepidemiology*, 23(4), 170-177.

Macera, C., Sun, R. K., Yeager, K. K. and Brandes, D. A. (1992). Sensitivity and specificity of death certificate diagnoses for dementing illnesses, 1988-1990. *Journal of American Geriatrics Society*, 40(5), 479-481.

Malnar, M., Kosicek, M., Bene, R., Tarnik, I. P., Pavelin, S., Babic, I., Brajenovic-Milic, B., Hecimovic, H., Titlic, M., Trkanjec, Z., Demarin, V. and Hecimovic, S. (2012). Use of cerebrospinal fluid biomarker analysis for improving Alzheimer's disease diagnosis in a non-specialized setting. *Acta Neurobiologiae Experimentalis*, 72(3), 264-271.

Manubens, J. M., Martínez-Lage, J. M., Lacruz, F., Muruzabal, J., Larumbe, R., Guarch, C., Urrutia, T., Sarrasqueta, P., Martínez-Lage, P. and Rocca, W. A. (1995). Prevalence of Alzheimer's disease and other dementing disorders in Pamplona: Spain. *Neuroepidemiology*, 14(4), 155-164.

Martyn, C. N. and Pippard, E. C. (1988). Usefulness of mortality data in determining the geography and time trends of dementia. *Journal of epidemiology and community health*, 42(2), 134-137.

Mathillas, J., Lövhelm, H. and Gustafson, Y. (2011). Increasing prevalence of dementia among very old people. *Age and Ageing*, 40(2), 243-249.

Matthews, F. E., Arthur, A., Barnes, L. E., Bond, J., Jagger, C., Robinson, L., Brayne, C. and Medical Research Council Cognitive Function and Ageing Collaboration. (2013). A two-decade comparison of prevalence of dementia in individuals aged 65 years and older from three geographical areas of England: Results of the cognitive function and ageing study I and II. *The Lancet*, 382(9902), 1405-1412.

Mayeux, R., Tang, M. X., Jacobs, D. M., Manly, J., Bell, K., Merchant, C., Small, S.A., Stern, Y., Wisniewski, H. M. and Mehta, P. D. (1999). Plasma amyloid beta-peptide 1-42 and incipient Alzheimer's disease. *Annals of Neurology*, 46(3), 412-416.

McKhann, G., Drachman, D., Folstein, M., Katzman, R., Price, D. and Stadlan, E. M. (1984). Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: report of the NINCDS- ADRDA Work Group under the auspices of Department of Health and Human Services Task Force on Alzheimer's Disease. *Neurology*, 34(7), 939-944.

Medeiros, R., Baglietto-Vargas, D. and LaFerla, F. M. (2011). The role of tau in Alzheimer's disease and related disorders. *CNS neuroscience & therapeutics*, 17(5), 514-524.

Mielke, M. M., Vemuri, P. and Rocca, W. A. (2014). Clinical epidemiology of Alzheimer's disease: assessing sex and gender differences. *Clinical Epidemiology*, 6, 37-48.

Mondor, L., Maxwell, C. J., Hogan, D. B., Bronskill, S. E., Gruneir, A., Lane, N. E. and Wodchis, W. P. (2017). Multimorbidity and healthcare utilization among home care clients with dementia in Ontario, Canada: A retrospective analysis of a population-based cohort. *PLoS Medicine*, 14(3), 1-17.

Morishima-Kawashima, M. and Ihara, Y. (2002). Alzheimer's disease:  $\beta$ -Amyloid protein and tau. *Journal of Neuroscience Research*, 70(3), 392-401.

Murphy, M. P. and LeVine, H. III. (2010). Alzheimer's disease and the amyloid- $\beta$  peptide. *Journal of Alzheimer's Disease*, 19(1), 311-323.

Natalwala, A., Potluri, R., Uppal, H. and Heun, R. (2008). Reasons for hospital admissions in dementia patients in Birmingham, UK, during 2002-2007. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, 26(6), 499-505.

National Cancer Institute. (2015). *Joinpoint Regression Program, Version 4.2.0.2*. [online] Available at: <https://surveillance.cancer.gov/joinpoint/> [Accessed 11 Jul. 2015 Updated 16 Jan. 2018].

Ninomiya, T. (2015). Patterns of Japanese diet and risk of dementia. *Current Nutrition Reports*, 4(2), 136-142.

Niu, H., Álvarez-Álvarez, I., Guillén-Grima, F. and Aguinaga-Ontoso, I. (2017). Prevalencia e incidencia de la enfermedad de Alzheimer en Europa: metaanálisis. *Neurología*, 32(8), 523-532.

Niu, H., Álvarez-Álvarez, I., Guillén-Grima, F., Al-Rahamneh M. J. and Aguinaga-Ontoso, I. (2017). Trends of mortality from Alzheimer's disease in the European Union, 1994-2013. *European Journal of Neurology*, 24(6), 858–866.

Norton, S., Matthews, F. E., Barnes, D. E., Yaffe, K. and Brayne, C. (2014). Potential for primary prevention of Alzheimer's disease: An analysis of population-based data. *The Lancet Neurology*, 13(8), 788-794.

Obadia, Y., Rotily, M., Degrand-Guillaud, A., Guelain, J., Ceccaldi, M., Severo, C., Poncet, M. and Alperovitch, A. (1997). The PREMAP Study: Prevalence and risk factors of dementia and clinically diagnosed Alzheimer's disease in Provence, France. *European journal of epidemiology*, 13(3), 247-253.

Office for National Statistics. *Revised European Standard Population 2013(2013 ESP)*. [online] Available at: <http://webarchive.nationalarchives.gov.uk/20160106020035/http://www.ons.gov.uk/ons/guide-method/user-guidance/health-and-life-events/revised-european-standard-population-2013--2013-esp-/index.html> [Accessed 4 Jul. 2015. Updated 16 Jan. 2018].

Opie, R. S., Ralston, R. A. and Walker, K. Z. (2013). Adherence to a Mediterranean-style diet can slow the rate of cognitive decline and decrease the risk of dementia: A systematic review. *Nutrition & Dietetics*, 70(3), 206-217.

Ott, A., Breteler, M. M. B., van Harskamp, F., Claus, J. J., van der Cammen, T. J., Grobbee, D. E. and Hofman, A. (1995). Prevalence of Alzheimer's disease and vascular dementia: Association with education. The Rotterdam study. *British Medical Journal*, 310(6985), 970-973.

Ott, A., van Rossum, C. T., van Harskamp, F., van de Mheen, H., Hofman, A. and Breteler, M. M. (1999). Education and the incidence of dementia in a large population-based study: the Rotterdam Study. *Neurology*, 52(3), 663-666.

Panza, F., Solfrizzi, V., Torres, F., Mastroianni, F., Del Parigi, A., Colacicco, A. M., Basile, A. M., Capurso, C., Noya, R. and Capurso, A. (1999). Decreased frequency of apolipoprotein E epsilon4 allele from Northern to Southern Europe in Alzheimer's disease patients and centenarians. *Neuroscience Letters*, 277(1), 53-56.

Perera, G., Stewart, R., Higginson, I. J. and Sleeman, K. E. (2016). Reporting of clinically diagnosed dementia on death certificates: Retrospective cohort study. *Age and Ageing*, 45(5), 668-673.

- Pfeffer, R. I., Kurosaki, T. T., Harrah, C. H., Chance, J. M. and Filos, S. (1982). Measurement of functional activities in older adults in community. *Journal of gerontology*, 37(3), 323-329.
- Phung, T. K. T., Andersen, B. B., Høgh, P., Kessing, L. V., Mortensen, P. B. and Waldemar, G. (2007). Validity of dementia diagnoses in the Danish hospital registers. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, 24(3), 220-228.
- Pinette, A., Obisesan, T. O., Shetty, N., Tchiendji, C. S. and Mehari, A. (2013). Trends in hospitalization associated with Alzheimer's disease in the United States. *Journal of the American Geriatrics Society*, 61(8), 1427-1428.
- Popova, S., Rehm, J., Patra, J. and Zatonski, W. (2007). Comparing alcohol consumption in central and eastern Europe to other European countries. *Alcohol and Alcoholism*, 42(5), 465-473.
- Prencipe, M., Casini, A. R., Ferretti, C., Lattanzio, M. T., Fiorelli, M. and Culasso, F. (1996). Prevalence of dementia in an elderly rural population: Effects of age, sex, and education. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*, 60(6), 628-633.
- Puig, X., Gispert, R., Puigdefabregas, A., Perez, G., Mompart, A. and Domenec, J. (2002). Mortalidad por demencia en Cataluña: un problema de salud emergente. *Medicina Clinica*, 118(12), 455-459.
- Qiao, J., Lu, W. H., Wang, J., Guo, X. J. and Qu, Q. M. (2014). Vascular risk factors aggravate the progression of Alzheimer's disease: a 3-year follow-up study of Chinese population. *American Journal of Alzheimer's Disease and Other Dementias*, 29(6), 521-525.

Qiu, C., Kivipelto, M. and von Strauss, E. (2009). Epidemiology of Alzheimer's disease: Occurrence, determinants, and strategies toward intervention. *Dialogues in Clinical Neuroscience*, 11(2), 111-128.

Querfurth, H. W. and LaFerla, F. M. (2010). Alzheimer's disease. *The New England Journal of Medicine*, 362(4), 329-344.

Ranginwala, N. A., Hynan, L. S., Weiner, M. F. and White 3rd, C. L. (2008). Clinical criteria for the diagnosis of Alzheimer disease: still good after all these years. *The American Journal of Geriatric Psychiatry*, 16(5), 384-388.

Rau, R., Soroko, E., Jasilionis, D. and Vaupel, J. W. (2008). Continued reductions in mortality at advanced ages. *Population and Development Review*, 34(4), 747-768.

Ravaglia, G., Forti, P., Maioli, F., Martelli, M., Servadei, L., Brunetti, N., Dalmonte, E., Bianchin, M. and Mariani, E. (2005). Incidence and etiology of dementia in a large elderly Italian population. *Neurology*, 64(9), 1525-1530.

Reisberg, B., Ferris, S. H., de Leon, M. J. and Crook, T. (1982). The global deterioration scale for assessment of primary degenerative dementia. *The American Journal of Psychiatry*, 139(9), 1136-1139.

Reitz, C. and Mayeux, R. (2014). Alzheimer disease: epidemiology, diagnostic criteria, risk factors and biomarkers. *Biochemical Pharmacology*, 88(4), 640-651.

Rocca, W. A., Bonaiuto, S., Lippi, A., Luciani, P., Pistarelli, T., Grandinetti, A., Cavarzeran, F. and Amaducci, L. (1992). Validation of the Hodkinson abbreviated mental test as a screening instrument for dementia in an Italian population. *Neuroepidemiology*, 11(4-6), 288-295.

Roman, G. C., Tatemichi, T. K., Erkinjuntti, T., Cummings, J. L., Masdeu, J. C., Garcia, J. H. Amaducci, L., Orgogozo, J. M., Brun, A., Hofman, A., Moody, D. M., O'Brien, M. D., Yamaguchi, T., Grafman, J., Drayer, B. P., Bennett, D. A., Fisher, M., Ogata, J., Kokmen, E., Bermejo, F., Wolf, P. A., Gorelick, P. B., Bick, K. L., Pajeau, A. K., Bell, M. A., DeCarli, C., Culebras, A., Korczyn, A. D., Bogousslavsky, J., Hartmann, A. and Scheinberg, P. (1993). Vascular dementia: Diagnostic criteria for research studies. Report of the NINDS-AIREN International Workshop. *Neurology*, 43(2), 250-260.

Romero, J. P., Benito-León, J., Mitchell, A. J., Trincado, R. and Bermejo-Pareja, F. (2014). Under reporting of dementia deaths on death certificates using data from a population-based study (NEDICES). *Journal of Alzheimer's Disease*, 39(4), 741-748.

Ronquillo, J. G., Baer, M. R. and Lester, W. T. (2016). Sex-specific patterns and differences in dementia and Alzheimer's disease using informatics approaches. *Journal of Women & Aging*, 28(5), 403-411.

Roth, M., Huppert, F. A., Tym, E., Mountjoy, C. Q., Diffident-Brown, A. and Shoesmith, D. J. (1988). *CAMDEX: The Cambridge Examination for Mental Disorders of the Elderly*. Cambridge: Cambridge University Press.

Ruiz Ramos, M. (2012). Análisis de las principales variables determinantes de la evolución de la mortalidad por demencias en Andalucía. *Revista Espanola de Salud Pública*, 86(3), 219-228.

Rusanen, M., Rovio, S., Ngandu, T., Nissinen, A., Tuomilehto, J., Soininen, H. and Kivipelto, M. (2010). Midlife smoking, apolipoprotein E and risk of dementia and Alzheimer's disease: A population-based cardiovascular risk factors, aging and dementia study. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, 30(3), 277-284.

Sadigh-Eteghad, S., Sabermarouf, B., Majdi, A., Talebi, M., Farhoudi, M. and Mahmoudi, J. (2014). Amyloid-beta: a crucial factor in Alzheimer's disease. *Medical principles and practice*, 24(1), 1-10.

Salamon, R. and Dartigues, J. F. (1999). Epidémiologie de la maladie d'Alzheimer: L'expérience Paquid. *Bulletin de l'Académie nationale de médecine*, 183(1), 129-142.

Sampson, E. L., Blanchard, M. R., Jones, L., Tookman, A. and King, M. (2009). Dementia in the acute hospital: Prospective cohort study of prevalence and mortality. *The British Journal of Psychiatry*, 195(1), 61-66.

Sando, S. B., Melquist, S., Cannon, A., Hutton, M., Sletvold, O., Saltvedt, I., White, L. R., Lydersen, S. and Aasly, J. (2008). Risk-reducing effect of education in Alzheimer's disease. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, 23(11), 1156-1162.

Scarmeas, N., Luchsinger, J. A., Mayeux, R. and Stern, Y. (2007). Mediterranean diet and Alzheimer disease mortality. *Neurology*, 69(11), 1084-1093.

Scarmeas, N., Stern, Y., Tang, M. X., Mayeux, R. and Luchsinger, J. A. (2006). Mediterranean diet and risk for Alzheimer's disease. *Annals of Neurology*, 59(6), 912-921.

Scheltens, P., Blennow, K., Breteler, M. M. B., de Strooper, B., Frisoni, G. B., Salloway, S. and Van der Flier, W. M. (2016). Alzheimer's disease. *The Lancet*, 388(10043), 505-517.

Schrijvers, E. M. C., Verhaaren, B. F. J., Koudstaal, P. J., Hofman, A., Ikram, M. A. and Breteler, M. M. B. (2012). Is dementia incidence declining? Trends in dementia incidence since 1990 in the Rotterdam Study. *Neurology*, 78(19), 1456-1463.



Shen, L. and Ji, H. F. (2015). Vitamin D deficiency is associated with increased risk of Alzheimer's disease and dementia: Evidence from meta-analysis. *Nutrition Journal*, 14, 1-5.

Sinforiani, E., Citterio, A., Zucchella, C., Bono, G., Corbetta, S., Merlo, P. and Mauri, M. (2010). Impact of gender differences on the outcome of Alzheimer's disease. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, 30(2), 147-154.

Singh, B., Parsaik, A. K., Mielke, M. M., Erwin, P. J., Knopman, D. S., Petersen, R. C. and Roberts, R. O. (2014). Association of Mediterranean diet with mild cognitive impairment and Alzheimer's disease: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Alzheimer's Disease*, 39(2), 271-282.

Solomon, A., Ngandu, T., Soininen, H., Hallikainen, M. M., Kivipelto, M. and Laatikainen, T. (2014). Validity of dementia and Alzheimer's disease diagnoses in Finnish national registers. *Alzheimer's and Dementia: the journal of the Alzheimer's Association*, 10(3), 303-309.

Solomon, P. R., Hirschhoff, A., Kelly, B., Relin, M., Brush, M., DeVeaux, R. D. and Pendlebury, W. W. (1998). A 7 minute neurocognitive screening battery highly sensitive to Alzheimer's disease. *Archives of neurology*, 55(3), 349-355.

Sosa-Ortiz, A. L., Acosta-Castillo, I. and Prince, M. J. (2012). Epidemiology of dementias and Alzheimer's disease. *Archives of Medical Research*, 43(8), 600-608.

Soscia, S. J., Kirby, J. E., Washicosky, K. J., Tucker, S. M., Ingelsson, M., Hyman, Burton, M. A., Goldstein, L. E., Duong, S., Tanzi, R. E. and Moir, R. D. (2010). The Alzheimer's disease-associated amyloid  $\beta$ -protein is an antimicrobial peptide. *PloS one*, 5(3), e9505.

Sparks, D. L., Scheff, S. W., Liu, H., Landers, T. M., Coyne, C. M. and Hunsaker III, J.C. (1995). Increased incidence of neurofibrillary tangles (NFT) in non-demented individuals with hypertension. *Journal of the neurological sciences*, 131(2), 162-169.

Stankunas, M., Avery, M., Lindert, J., Edwards, I., Rosa, M. D., Torres-Gonzalez, F., Ioannidi-Kapolou, E., Barros, H. and Soares, J. (2016). Healthcare and aging: do European Union countries differ?. *International Journal of Health Care Quality Assurance*, 29(8), 895-906.

Teixeira, J. B., Souza Junior, P. R., Higa, J. and Theme Filha, M. M. (2015). Mortality from Alzheimer's disease in Brazil, 2000-2009. *Cadernos de Saude Publica*, 31(4), 850-860.

Terwel, D., Dewachter, I. and Van Leuven, F. (2002). Axonal transport, tau protein, and neurodegeneration in Alzheimer's disease. *Neuromolecular Medicine*, 2(2), 151-165.

Tola-Arribas, M. A., Yugueros, M. I., Garea, M. J., Ortega-Valín, F., Cerón-Fernández, A., Fernández-Malvido, B., San José-Gallegos, A., González-Touya, M., Botrán-Velicia, A., Iglesias-Rodríguez, V. and Díaz-Gómez, B. (2013). Prevalence of dementia and subtypes in Valladolid, northwestern Spain: The DEMINVALL study. *PloS one*, 8(10), e77688.

Tsolaki, M., Fountoulakis, C., Pavlopoulos, I., Chatzi, E. and Kazis, A. (1999). Prevalence and incidence of Alzheimer's disease and other dementing disorders in Pylea: Greece. *American Journal of Alzheimer's Disease & Other Dementias*, 14(3), 138-148.

United Nations Population Fund (UNFPA) and HelpAge International. (2012). *Ageing in the Twenty-First Century: A Celebration and A Challenge*. New York and London: United Nations Population Fund and HelpAge International.

United Nations. *Countries or areas / geographical regions*. [online] Available at: <https://unstats.un.org/unsd/methodology/m49/> [Accessed 23 Jun. 2015. Updated 16 Jan. 2018].

van den Dungen, P., Moll van Charante, E. P., van de Ven, P. M., Foppes, G., van Campen, J. P. C. M., van Marwijk, H. W. J., van der Horst, H. E. and van Hout, H. P. J. (2015). Dutch family physicians' awareness of cognitive impairment among the elderly. *BMC Geriatrics*, 15, 105.

Vest, R. S. and Pike, C. J. (2013). Gender, sex steroid hormones, and Alzheimer's disease. *Hormones and Behavior*, 63(2), 301-307.

Voisin, T., Sourdet, S., Cantet, C., Andrieu, S. and Vellas, B. (2009). Descriptive analysis of hospitalizations of patients with Alzheimer's disease: A two-year prospective study of 686 patients from the REAL.FR study. *The Journal of Nutrition, Health & Aging*, 13(10), 890-892.

von Strauss, E., Viitanen, M., De Ronchi, D., Winblad, B. and Fratiglioni, L. (1999). Aging and the occurrence of dementia: findings from a population-based cohort with a large sample of nonagenarians. *Archives of Neurology*, 56(5), 587-592.

Wada-Isoe, K., Uemura, Y., Suto, Y., Doi, K., Imamura, K., Hayashi, A., Kitayama, M., Watanabe, Y., Adachi, Y. and Nakashima, K. (2009). Prevalence of dementia in the rural island town of Ama-cho, Japan. *Neuroepidemiology*, 32(2), 101-106.

Waldemar, G., Phung, T. K. T., Burns, A., Georges, J., Hansen, F. R., Iliffe, S., Marking, C., Rikkert, M. O., Selmes, J., Stoppe, G. and Sartorius, N. (2007). Access to diagnostic evaluation and treatment for dementia in Europe. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, 22(1), 47-54.

Wechsler, D. (1945). A standardized memory scale for clinical use. *Journal of Psychology*, 19(1), 87-95.

Willett, W. C., Sacks, F., Trichopoulou, A., Drescher, G., Ferro-Luzzi, A., Helsing, E. and Trichopoulos, D. (1995). Mediterranean diet pyramid: a cultural model for healthy eating. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 61(6 Suppl), 1402S-1406S.

Wilson, R. S., Rajan, K. B., Barnes, L. L., Hebert, L. E., Mendes de Leon, C. F. and Evans, D. A. (2014). Cognitive aging and rate of hospitalization in an urban population of older people. *Journals of Gerontology*, 69(4), 447-454.

World Health Organization - Regional Office for Europe. *European hospital morbidity database*. [online] Available at: <http://data.euro.who.int/hmdb/> [Accessed 21 Jun. 2015. Updated 16 Jan. 2018].

World Health Organization - Regional Office for Europe. *European detailed mortality database*. [online] Available at: <http://data.euro.who.int/dmdb/> [Accessed 21 Jun. 2015. Updated 16 Jan. 2018].

World Health Organization. (1992). *The ICD-10 Classification of Mental and Behavioural Disorders Clinical descriptions and diagnostic guidelines*. Geneva: World Health Organization.

World Health Organization. (2006). *Neurological disorders: public health challenges*. Geneva: World Health Organization.

World Health Organization. (2008). *The global burden of disease: 2004 update*. Geneva: World Health Organization.

World Health Organization. (2012). *Dementia: a public health priority*. Geneva: World Health Organization.

Wu, Y. T., Fratiglioni, L., Matthews, F. E., Lobo, A., Breteler, M. M., Skoog, I. and Brayne, C. (2016). Dementia in western Europe: epidemiological evidence and implications for policy making. *The Lancet Neurology*, 15(1), 116-124.

Yamada, M., Mimori, Y., Kasagi, F., Miyachi, T., Ohshita, T., Sudoh, S., Ikeda, J., Matsui, K., Nakamura, S., Matsumoto, M., Fujiwara, S. and Sasaki, H. (2008). Incidence of dementia, Alzheimer disease, and vascular dementia in a Japanese population: Radiation effects research foundation adult health study. *Neuroepidemiology*, 30(3), 152-160.

Yesavage, J. A., Brink, T. L., Rose, T. L., Lum, O., Huang, V., Adey, M. and Leirer, V. O. (1983). Development and validation of a geriatric depression screening scale: a preliminary report. *Journal of psychiatric research*, 17(1), 37-49.

Yu, L., Wilson, R. S., Schneider, J. A., Bennett, D. A. and Boyle, P. A. (2017). Financial and Health Literacy Predict Incident Alzheimer's Disease Dementia and Pathology. *Journal of Alzheimer's Disease*, 56(4), 1485-1493.

Ziegler-Graham, K., Brookmeyer, R., Johnson, E. and Arrighi, H. M. (2008). Worldwide variation in the doubling time of Alzheimer's disease incidence rates. *Alzheimer's & dementia: the journal of the Alzheimer's Association*, 4(5), 316-323.

---

# 8. Anexos

---

---

# Tablas de mortalidad y morbilidad por enfermedad de Alzheimer

---

Tabla I. Mortalidad estandarizada de la EA por 100.000 habitantes en los países de la UE.

	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012
<b>UE (28 países)</b>	28,88	34,44	33,54	35,57	35,49	37,04	38,66	39,21	40,12	41,88	39,87
<b>Alemania</b>	18,97	19,43	17,53	17,68	18,16	16,11	15,88	16,37	16,20	16,75	17,56
<b>Austria</b>	18,67	25,88	21,66	23,52	25,60	26,85	28,59	28,36	31,78	32,73	34,22
<b>Bélgica</b>	-	46,74	44,09	50,54	49,25	51,23	57,22	56,15	57,15	55,55	63,38
<b>Bulgaria</b>	-	-	-	2,93	3,23	4,56	5,67	5,52	5,38	6,30	8,42
<b>Croacia</b>	12,13	10,01	10,26	11,10	14,77	16,13	14,48	14,65	15,69	12,79	15,06
<b>Chipre</b>	-	-	24,99	22,55	34,72	36,62	40,07	38,19	36,77	37,35	49,27
<b>Dinamarca</b>	24,16	25,69	30,52	33,72	36,37	40,93	40,93	41,36	49,17	50,05	49,40
<b>Eslovaquia</b>	7,09	8,71	10,29	14,63	13,31	18,67	17,29	15,16	18,49	35,15	58,80
<b>Eslovenia</b>	11,77	11,79	11,43	10,17	8,73	6,67	12,05	8,33	9,50	14,80	16,02
<b>España</b>	53,22	63,42	59,26	64,35	63,06	65,66	66,07	68,30	66,58	67,08	70,97
<b>Estonia</b>	5,24	5,64	9,33	7,28	11,68	12,79	7,98	10,47	13,97	12,90	13,22
<b>Finlandia</b>	78,25	84,37	96,43	108,23	129,76	149,05	165,35	192,87	218,10	233,03	260,96
<b>Francia</b>	54,30	65,11	60,88	67,83	67,43	69,30	73,46	72,91	72,06	72,69	-
<b>Grecia</b>	8,60	7,83	9,82	7,44	8,27	8,24	6,05	7,02	6,18	5,30	8,65
<b>Hungría</b>	4,61	4,80	5,82	6,65	6,93	7,21	8,16	7,96	9,44	10,15	11,51
<b>Irlanda</b>	25,57	27,21	30,81	24,70	28,40	42,00	37,34	41,41	36,51	45,34	55,01
<b>Italia</b>	20,83	32,74	-	-	31,97	35,46	37,21	37,71	37,18	38,25	39,77
<b>Letonia</b>	6,87	4,05	2,87	3,63	3,85	4,96	4,85	4,17	3,93	3,61	4,57
<b>Lituania</b>	4,07	3,91	5,94	6,97	9,15	8,96	12,32	10,92	13,85	13,32	12,50
<b>Luxemburgo</b>	34,79	46,15	42,51	42,03	36,50	37,15	40,95	31,39	45,96	46,26	44,88
<b>Malta</b>	7,06	6,86	4,90	16,20	10,25	10,56	9,20	12,59	7,31	-	-
<b>Países Bajos</b>	21,74	22,17	21,40	23,35	26,36	26,84	31,68	33,88	37,84	40,42	45,24
<b>Polonia</b>	13,76	13,75	15,87	17,76	17,88	16,81	17,26	18,39	19,08	19,86	19,81
<b>Portugal</b>	28,70	39,06	36,16	40,32	36,91	41,29	41,23	42,96	43,94	41,34	42,43
<b>Reino Unido</b>	29,00	29,95	28,63	28,52	28,33	32,21	34,61	33,62	35,94	40,15	46,99
<b>República Checa</b>	24,21	27,23	28,61	31,59	34,86	17,72	19,20	13,53	13,53	34,75	39,64
<b>Rumania</b>	3,29	5,85	7,70	8,29	9,97	11,85	12,16	12,39	20,03	23,93	26,20
<b>Suecia</b>	31,76	35,12	39,77	40,95	43,79	46,50	46,19	46,78	51,46	50,56	59,47



Tabla II. Mortalidad estandarizada de la EA por 100.000 habitantes en los hombres en la UE.

	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012
<b>UE (28 países)</b>	26,69	31,56	31,09	32,24	32,12	33,49	34,57	34,85	35,24	36,82	35,10
<b>Alemania</b>	19,51	20,04	18,52	17,42	17,50	15,77	14,33	14,96	15,38	15,01	16,04
<b>Austria</b>	19,95	25,47	21,33	24,60	27,56	28,25	26,71	28,35	29,95	29,79	30,53
<b>Bélgica</b>	-	40,19	43,13	45,79	45,03	47,96	51,73	48,74	54,07	49,63	55,87
<b>Bulgaria</b>	-	-	-	2,57	2,91	5,73	5,41	5,50	5,57	5,39	7,78
<b>Croacia</b>	12,67	8,59	11,37	10,69	12,37	13,98	15,49	11,72	11,64	12,76	12,35
<b>Chipre</b>	-	-	25,86	26,78	27,82	43,21	29,13	37,24	27,28	25,61	41,27
<b>Dinamarca</b>	19,35	25,67	26,67	30,47	34,81	39,44	39,05	38,65	43,40	47,56	42,79
<b>Eslovaquia</b>	6,62	8,80	9,37	14,11	15,89	20,13	17,14	14,83	17,74	32,25	54,88
<b>Eslovenia</b>	16,86	18,09	14,34	9,72	8,70	9,89	16,60	10,17	9,50	11,13	15,32
<b>España</b>	46,03	52,87	50,85	52,82	52,34	53,18	54,62	58,07	55,17	54,58	57,49
<b>Estonia</b>	4,48	5,63	6,72	6,40	7,72	13,47	6,91	12,09	10,85	11,83	9,24
<b>Finlandia</b>	81,65	84,24	100,46	119,54	139,32	159,14	175,22	196,00	219,90	225,24	254,24
<b>Francia</b>	48,62	58,55	54,64	60,91	59,75	59,54	63,18	62,15	59,81	62,16	-
<b>Grecia</b>	8,70	7,2	8,37	6,94	7,06	7,83	4,80	4,96	4,90	5,00	7,06
<b>Hungría</b>	5,48	4,61	5,64	6,48	6,75	7,96	8,17	8,44	10,02	12,31	12,47
<b>Irlanda</b>	22,91	19,55	26,38	20,99	19,20	33,26	31,46	30,75	30,11	36,38	47,41
<b>Italia</b>	20,40	31,99	-	-	30,26	33,75	34,57	35,44	34,36	34,82	36,10
<b>Letonia</b>	3,99	1,81	2,35	3,20	4,22	8,36	3,77	3,76	2,80	2,97	3,64
<b>Lituania</b>	3,82	3,34	7,42	6,35	9,96	9,62	11,64	9,94	14,37	12,34	12,42
<b>Luxemburgo</b>	24,45	49,18	55,29	47,76	32,61	38,06	42,70	19,16	39,27	46,92	27,50
<b>Malta</b>	3,77	6,80	6,68	10,24	4,14	13,71	10,73	11,02	6,59	-	-
<b>Países Bajos</b>	17,30	17,41	16,19	18,30	20,27	21,52	25,10	26,81	29,96	32,98	34,86
<b>Polonia</b>	12,71	13,37	14,93	16,63	16,99	14,85	16,16	16,25	17,99	18,11	17,60
<b>Portugal</b>	28,03	39,58	38,09	41,35	37,41	42,06	44,06	42,65	43,24	40,69	40,75
<b>Reino Unido</b>	25,73	25,06	24,85	24,67	23,58	27,65	29,67	28,41	29,60	33,84	38,65
<b>República Checa</b>	22,47	23,57	27,65	27,8	31,97	16,95	21,28	12,51	13,18	35,39	41,89
<b>Rumania</b>	2,76	5,52	6,93	6,66	9,67	10,66	11,43	11,81	17,06	24,70	23,50
<b>Suecia</b>	25,89	30,39	36,87	36,67	39,54	42,00	38,73	37,97	42,85	41,41	52,89

Tabla III. Mortalidad estandarizada de la EA por 100.000 habitantes en las mujeres en la UE.

	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012
<b>UE (28 países)</b>	29,80	35,61	34,83	36,86	36,88	38,93	40,47	41,14	42,28	44,16	42,16
<b>Alemania</b>	18,60	19,02	16,83	17,52	18,16	15,95	16,42	16,79	16,33	17,26	18,11
<b>Austria</b>	18,26	25,86	21,75	22,88	24,63	26,16	29,83	27,59	32,64	33,61	35,78
<b>Bélgica</b>	-	49,18	43,80	52,01	51,20	52,85	59,70	59,72	58,11	58,35	67,00
<b>Bulgaria</b>	-	-	-	3,21	3,42	3,84	5,80	5,56	5,36	6,82	8,86
<b>Chipre</b>	-	-	23,67	19,30	40,22	31,53	47,78	38,72	43,74	45,83	54,80
<b>Croacia</b>	11,93	10,87	10,07	11,13	15,91	16,58	14,15	16,05	17,49	12,86	16,18
<b>Dinamarca</b>	26,89	25,86	32,41	35,38	37,28	41,70	42,14	42,84	52,34	51,30	53,17
<b>Eslovaquia</b>	7,05	8,98	10,39	14,83	12,11	17,97	17,28	15,28	19,05	36,45	60,36
<b>Eslovenia</b>	9,47	9,51	10,11	9,99	8,11	5,54	10,31	7,25	8,93	15,46	16,04
<b>España</b>	57,01	68,55	63,40	69,99	68,31	71,82	71,75	73,31	72,46	73,39	77,99
<b>Estonia</b>	5,68	5,40	10,43	7,57	12,73	13,20	8,48	10,19	15,80	14,12	14,55
<b>Finlandia</b>	77,39	83,96	93,81	102,03	125,07	143,93	160,05	190,37	214,47	233,36	262,78
<b>Francia</b>	56,74	67,76	63,23	70,38	70,59	73,56	78,10	77,71	77,57	77,28	-
<b>Grecia</b>	8,54	8,25	10,81	7,79	9,07	8,54	6,88	8,42	7,02	5,51	9,84
<b>Hungría</b>	4,17	4,92	5,94	6,74	7,10	7,02	8,21	7,79	9,13	9,33	11,09
<b>Irlanda</b>	27,38	31,06	33,07	26,58	32,88	46,38	39,77	47,11	39,32	50,47	59,13
<b>Italia</b>	21,03	33,03	-	-	32,66	36,28	38,43	38,61	38,38	39,90	41,41
<b>Letonia</b>	7,90	5,02	3,12	3,63	3,84	4,20	5,06	4,49	4,30	3,72	5,04
<b>Lituania</b>	4,17	4,17	5,60	7,16	8,96	8,67	12,80	11,20	13,45	13,85	12,75
<b>Luxemburgo</b>	38,12	45,17	38,21	38,92	39,04	36,63	39,84	38,12	48,27	44,23	51,21
<b>Malta</b>	9,10	6,40	3,96	19,98	13,59	8,61	8,01	13,59	7,43	12,39	-
<b>Países Bajos</b>	23,62	24,19	23,44	25,45	29,31	29,14	34,59	37,00	41,39	43,87	50,09
<b>Polonia</b>	14,28	13,89	16,48	18,28	18,27	17,73	17,90	19,44	19,69	20,71	20,89
<b>Portugal</b>	28,82	38,81	34,72	39,36	36,49	40,44	39,36	42,81	44,03	41,28	43,09
<b>Reino Unido</b>	30,37	32,38	30,47	30,48	30,65	34,62	37,17	36,53	39,33	43,65	51,75
<b>República Checa</b>	25,17	28,74	29,03	33,23	36,21	17,93	18,19	13,96	13,74	34,40	38,50
<b>Rumania</b>	3,62	5,97	8,08	9,22	10,10	12,46	12,51	12,63	21,57	23,49	27,64
<b>Suecia</b>	35,15	38,00	41,32	43,41	46,11	48,78	50,32	52,11	56,31	55,83	63,57

Tabla IV. Mortalidad estandarizada de la EA en el grupo de edad de 50-69 años por 100.000 habitantes en la UE.

	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012
<b>UE (28 países)</b>	2,27	2,48	2,21	2,08	2,25	2,17	2,16	2,09	2,16	2,19	2,38
<b>Alemania</b>	1,60	1,59	1,58	1,39	1,59	1,38	1,40	1,37	1,47	1,36	1,56
<b>Austria</b>	1,49	1,98	1,54	1,13	1,89	1,46	1,38	1,68	1,41	1,79	1,28
<b>Bélgica</b>	-	3,94	2,15	3,22	3,18	2,91	3,28	2,55	2,61	3,01	3,16
<b>Bulgaria</b>	-	-	-	0,74	0,95	1,14	1,54	1,35	1,21	1,32	1,06
<b>Chipre</b>	-	-	3,91	2,95	4,33	3,38	3,63	3,79	2,30	4,78	0,51
<b>Croacia</b>	2,48	2,13	1,19	1,44	1,56	2,11	2,91	2,93	2,56	2,20	2,82
<b>Dinamarca</b>	2,89	1,94	2,00	2,94	2,81	2,97	2,78	2,20	2,25	1,98	2,54
<b>Eslovaquia</b>	2,46	2,62	2,82	1,86	2,43	2,90	2,00	2,78	1,84	3,40	5,62
<b>Eslovenia</b>	1,38	1,38	1,38	0,47	0,23	1,52	0,90	1,06	1,08	1,78	1,46
<b>España</b>	3,18	3,44	3,15	2,92	3,08	3,38	3,03	2,88	2,74	2,52	2,85
<b>Estonia</b>	2,83	2,90	2,46	2,24	1,02	1,91	2,22	1,95	2,27	3,98	2,14
<b>Finlandia</b>	5,71	5,22	5,74	5,34	5,70	6,78	5,92	5,64	6,36	6,32	7,22
<b>Francia</b>	2,78	2,73	2,32	2,21	2,33	2,16	2,28	2,15	1,96	1,83	-
<b>Grecia</b>	1,22	0,99	1,56	1,19	1,70	0,79	0,39	0,69	0,88	0,44	1,04
<b>Hungría</b>	1,95	2,09	2,24	2,07	1,64	2,40	1,76	1,97	2,63	2,96	2,48
<b>Irlanda</b>	1,94	2,58	2,16	1,58	1,90	2,07	2,78	1,74	2,85	3,83	3,15
<b>Italia</b>	2,54	3,56	-	-	2,73	2,40	2,70	2,76	2,64	2,46	2,59
<b>Letonia</b>	2,15	0,75	1,12	1,71	1,94	1,29	0,73	1,19	1,19	0,40	1,28
<b>Lituania</b>	0,79	1,20	0,78	0,92	1,66	2,10	2,06	1,02	1,32	1,15	0,59
<b>Luxemburgo</b>	0,00	1,19	6,64	0,00	2,30	2,29	1,03	0,99	2,85	3,27	2,09
<b>Malta</b>	5,38	1,30	0,00	0,00	0,84	0,00	3,46	0,00	1,09	-	-
<b>Países Bajos</b>	1,06	0,92	1,21	1,16	1,40	1,54	1,28	1,48	1,63	2,15	2,14
<b>Polonia</b>	2,73	2,67	2,66	2,69	2,32	2,30	2,08	2,29	2,29	2,57	1,92
<b>Portugal</b>	4,63	5,36	4,30	4,45	2,99	3,96	3,95	2,67	2,47	2,64	2,49
<b>Reino Unido</b>	1,99	2,06	2,22	1,96	2,34	2,22	2,27	2,11	2,17	2,29	2,49
<b>República Checa</b>	3,47	3,87	3,96	4,13	3,95	1,89	1,59	1,90	1,64	2,88	3,44
<b>Rumania</b>	0,72	1,17	1,21	1,45	1,29	1,51	1,47	1,49	2,25	2,49	2,81
<b>Suecia</b>	2,70	2,59	3,52	3,15	3,15	3,17	2,65	2,07	4,13	2,56	3,09

Tabla V. Mortalidad estandarizada de la EA en el grupo de edad de mayores de 69 años por 100.000 habitantes en la UE.

	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012
<b>UE (28 países)</b>	76,40	91,52	89,47	95,37	94,84	99,31	103,85	105,50	107,89	112,75	106,81
<b>Alemania</b>	49,98	51,30	46,02	46,77	47,77	42,41	41,74	43,16	42,52	44,22	46,13
<b>Austria</b>	49,35	68,55	57,59	63,51	67,95	72,18	77,19	75,99	86,02	87,97	93,04
<b>Bélgica</b>	-	123,17	118,98	135,03	131,51	137,53	153,53	151,86	154,54	149,36	170,91
<b>Bulgaria</b>	-	-	-	6,84	7,32	10,66	13,07	12,97	12,83	15,19	21,57
<b>Chipre</b>	-	-	62,62	57,57	89,00	95,97	105,14	99,61	98,30	95,52	136,33
<b>Croacia</b>	29,35	24,07	26,44	28,34	38,37	41,15	35,14	35,58	39,14	31,69	36,90
<b>Dinamarca</b>	62,15	68,09	81,44	88,70	96,29	108,70	109,05	111,28	132,96	135,90	133,09
<b>Eslovaquia</b>	15,37	19,58	23,64	37,43	32,75	46,84	44,58	37,26	48,21	91,84	153,77
<b>Eslovenia</b>	30,32	30,38	29,38	27,49	23,92	15,85	31,95	21,32	24,53	38,06	42,04
<b>España</b>	142,58	170,52	159,46	174,03	170,15	176,88	178,66	185,11	180,59	182,36	192,61
<b>Estonia</b>	9,55	10,55	21,60	16,28	30,72	32,21	18,28	25,69	34,87	28,82	33,02
<b>Finlandia</b>	207,77	225,69	258,39	291,95	351,29	403,10	450,05	527,21	596,20	637,88	714,06
<b>Francia</b>	146,30	176,52	165,45	185,02	183,68	189,19	200,57	199,28	197,25	199,23	-
<b>Grecia</b>	21,78	20,05	24,55	18,62	19,99	21,56	16,14	18,34	15,65	13,98	22,25
<b>Hungría</b>	9,35	9,64	12,21	14,82	16,37	15,80	19,59	18,65	21,59	23,00	27,62
<b>Irlanda</b>	67,76	71,20	81,97	65,98	75,73	113,31	99,07	112,26	96,60	119,45	147,60
<b>Italia</b>	53,50	84,83	-	-	84,19	94,49	98,84	100,14	98,86	102,15	106,17
<b>Letonia</b>	15,29	9,95	5,98	7,05	7,26	11,53	12,20	9,50	8,81	9,35	10,44
<b>Lituania</b>	9,92	8,74	15,14	17,76	22,54	21,20	30,64	28,61	36,23	35,04	33,75
<b>Luxemburgo</b>	96,91	126,43	106,57	117,08	97,56	99,39	112,24	85,69	122,92	123,04	121,29
<b>Malta</b>	10,06	16,78	13,65	45,13	27,06	29,42	19,45	35,08	18,41	-	-
<b>Países Bajos</b>	58,66	60,11	57,44	62,98	70,94	72,00	85,98	91,74	102,50	108,75	122,20
<b>Polonia</b>	33,47	33,54	39,46	44,67	45,65	42,72	44,36	47,13	49,07	50,72	51,76
<b>Portugal</b>	71,66	99,24	93,05	104,38	97,47	107,94	107,81	114,90	118,00	110,44	113,77
<b>Reino Unido</b>	77,22	79,75	75,77	75,95	74,73	85,75	92,35	89,88	96,23	107,76	126,46
<b>República Checa</b>	61,25	68,95	72,62	80,63	90,06	46,00	50,65	34,30	34,76	91,66	104,28
<b>Rumania</b>	7,88	14,21	19,28	20,51	25,49	30,31	31,26	31,85	51,79	62,23	67,98
<b>Suecia</b>	83,65	93,21	104,49	108,44	116,35	123,87	123,94	126,61	135,98	136,27	160,14

**Tabla VI. Mortalidad estandarizada en las regiones europeas.**

	<b>2002</b>	<b>2003</b>	<b>2004</b>	<b>2005</b>	<b>2006</b>	<b>2007</b>	<b>2008</b>	<b>2009</b>	<b>2010</b>	<b>2011</b>	<b>2012</b>
<b>Este de Europa</b>	10,87	12,01	13,79	14,26	15,03	13,49	14,06	13,78	16,09	20,67	23,29
<b>Norte de Europa</b>	30,18	31,69	32,43	33,23	35,03	39,81	42,26	43,38	47,48	51,45	59,09
<b>Oeste de Europa</b>	32,46	37,84	35,12	38,34	38,78	38,83	41,14	41,37	41,57	42,21	26,05
<b>Sur de Europa</b>	30,25	40,21	44,99	48,52	39,81	42,69	43,60	44,70	43,96	44,45	46,87

Tabla VII. Morbilidad estandarizada de la EA por 100.000 habitantes en los países de la UE.

	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012
<b>UE (22 países)</b>	47,59	48,84	51,35	53,68	52,12	51,68	52,02	50,68	44,00	48,51	46,77
<b>Alemania</b>	43,25	49,34	51,82	53,86	53,61	56,83	56,88	55,62	54,89	55,87	56,82
<b>Austria</b>	104,32	108,26	126,62	106,75	100,76	103,80	106,02	117,81	99,51	81,09	64,55
<b>Bélgica</b>	94,63	131,24	143,95	149,61	158,09	164,24	158,26	156,74	-	277,10	264,08
<b>Chipre</b>	2,27	1,10	1,05	1,62	0,92	1,36	-	-	1,10	2,15	2,15
<b>Croacia</b>	23,54	20,89	21,78	23,27	18,52	21,26	15,80	14,21	9,99	15,81	11,76
<b>Dinamarca</b>	5,90	6,53	6,33	6,32	7,20	6,35	6,71	6,48	6,07	5,94	5,84
<b>Eslovaquia</b>	5,40	8,11	13,10	13,05	8,13	8,27	7,34	7,20	7,71	10,23	10,21
<b>Eslovenia</b>	-	-	33,77	36,23	55,58	59,91	56,99	56,52	67,59	76,42	77,65
<b>España</b>	3,15	3,56	17,37	18,27	19,21	19,83	19,73	19,71	18,66	23,60	24,36
<b>Finlandia</b>	224,19	253,31	253,93	284,25	311,46	329,72	324,01	312,57	311,14	295,52	316,75
<b>Francia</b>	69,12	71,86	89,21	98,73	90,16	81,67	81,67	68,75	49,45	45,14	36,23
<b>Hungría</b>	-	-	15,60	18,45	15,50	10,42	9,45	11,93	14,57	13,46	15,28
<b>Irlanda</b>	47,47	46,54	40,38	36,45	34,48	25,66	34,88	31,52	27,48	26,48	34,60
<b>Italia</b>	47,58	51,10	48,72	50,29	49,11	47,95	47,19	44,92	40,30	34,60	31,12
<b>Letonia</b>	-	-	1,72	1,38	0,74	0,97	1,48	2,11	1,82	2,99	1,97
<b>Lituania</b>	9,47	10,51	20,30	18,01	18,69	20,66	23,41	21,31	26,82	30,26	28,30
<b>Luxemburgo</b>	74,54	75,26	93,54	85,80	59,68	56,82	56,75	57,22	50,28	54,08	44,19
<b>Países Bajos</b>	-	-	2,09	2,86	3,14	3,80	4,37	5,51	4,71	7,53	28,81
<b>Polonia</b>	-	11,62	12,73	15,89	16,25	16,65	23,65	37,00	39,22	37,38	40,62
<b>Portugal</b>	6,47	6,65	5,30	6,54	6,06	4,92	5,05	6,23	6,28	5,72	6,54
<b>Reino Unido</b>	45,55	44,05	43,04	41,26	37,80	37,97	37,16	38,69	39,00	39,29	32,72
<b>República Checa</b>	68,47	69,54	78,45	77,97	74,45	73,51	84,16	87,15	96,84	105,11	112,37

Tabla VIII. Morbilidad estandarizada de la EA por 100.000 habitantes en los hombres en la UE.

	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012
<b>UE 22</b>	43,54	45,53	46,68	48,78	48,52	48,19	47,76	46,45	40,94	45,51	44,18
<b>Alemania</b>	40,54	48,38	49,42	51,32	52,42	55,12	54,69	54,38	53,78	53,25	54,84
<b>Austria</b>	104,67	109,74	128,77	101,93	114,23	107,13	108,05	113,57	92,34	76,70	62,65
<b>Bélgica</b>	93,78	126,74	134,18	144,67	145,81	152,01	146,84	141,27	-	241,72	238,21
<b>Chipre</b>	3,55	1,10	0,96	2,35	1,28	1,89	-	-	1,58	1,96	0,91
<b>Croacia</b>	18,92	12,81	17,70	19,07	16,09	15,67	13,63	11,95	7,23	14,41	12,32
<b>Dinamarca</b>	7,14	6,45	8,76	6,59	7,28	8,84	8,27	8,27	6,42	6,00	6,37
<b>Eslovaquia</b>	5,62	9,74	11,68	10,72	9,87	10,23	6,30	6,52	7,77	10,41	10,81
<b>Eslovenia</b>	-	-	49,29	54,58	57,03	75,45	55,03	53,52	60,36	64,99	83,98
<b>España</b>	3,41	3,26	14,10	15,59	16,65	17,15	17,83	17,65	16,33	22,93	22,82
<b>Finlandia</b>	226,82	274,06	279,60	302,03	345,55	358,98	334,80	333,53	325,84	314,47	339,34
<b>Francia</b>	61,39	63,69	75,69	85,01	78,41	71,20	68,40	56,91	43,48	42,75	33,54
<b>Hungría</b>	-	-	12,86	16,74	14,29	9,20	8,77	12,61	15,33	16,70	14,10
<b>Irlanda</b>	45,77	38,63	31,16	23,90	29,49	20,22	30,91	26,24	21,29	25,35	34,63
<b>Italia</b>	41,12	45,50	43,12	42,89	43,79	43,15	40,75	38,90	35,56	30,21	27,25
<b>Letonia</b>	-	-	0,28	2,15	1,04	1,58	1,62	2,03	0,91	1,38	2,13
<b>Lituania</b>	11,00	12,75	14,21	12,12	16,84	23,79	22,70	18,60	25,87	24,76	24,91
<b>Luxemburgo</b>	71,20	55,68	109,26	112,44	57,04	61,18	68,27	60,30	63,50	46,42	48,43
<b>Países Bajos</b>	-	-	1,53	2,55	3,36	3,27	3,45	5,36	4,30	7,22	30,55
<b>Polonia</b>	-	11,72	11,46	14,11	14,79	16,54	21,46	33,87	37,23	34,90	36,54
<b>Portugal</b>	6,33	7,36	5,14	7,34	5,39	4,39	5,06	6,12	5,61	5,16	6,67
<b>Reino Unido</b>	43,90	42,04	40,27	39,99	36,44	36,97	38,79	38,07	38,73	39,66	33,09
<b>República Checa</b>	61,16	61,87	69,72	67,22	62,94	61,46	68,68	75,47	81,04	91,25	99,78

Tabla IX. Morbilidad estandarizada de la EA por 100.000 habitantes en las mujeres en la UE.

	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012
<b>UE 22</b>	50,06	50,92	54,19	56,61	54,35	53,83	54,61	53,19	45,82	50,35	48,39
<b>Alemania</b>	44,76	50,13	53,09	55,29	54,04	57,78	58,05	56,22	55,71	57,45	58,10
<b>Austria</b>	104,79	108,37	126,09	110,01	94,95	101,74	104,96	118,94	103,86	84,36	65,90
<b>Bélgica</b>	96,78	134,62	151,74	154,67	165,90	172,66	166,92	166,72	-	298,69	280,36
<b>Chipre</b>	1,11	1,05	1,02	0,97	0,75	0,89	-	-	0,82	2,32	3,13
<b>Croacia</b>	26,38	24,64	24,41	25,62	19,92	22,88	17,15	15,15	12,21	16,34	11,10
<b>Dinamarca</b>	5,05	6,48	4,94	5,98	7,15	4,85	6,05	5,47	5,72	5,83	5,40
<b>Eslovaquia</b>	5,14	7,29	13,43	14,29	7,47	7,42	7,93	7,80	7,59	10,13	10,19
<b>Eslovenia</b>	-	-	26,87	29,46	55,66	54,89	56,23	59,74	70,93	83,15	76,28
<b>España</b>	2,92	3,80	19,10	19,67	20,55	21,19	20,67	20,80	19,78	23,97	25,19
<b>Finlandia</b>	222,02	244,40	242,31	277,56	295,92	318,39	319,48	302,90	303,74	287,95	305,43
<b>Francia</b>	73,93	77,08	98,09	106,92	97,54	88,38	89,84	75,95	52,94	46,35	37,89
<b>Hungría</b>	-	-	17,32	19,46	16,41	11,04	9,88	11,62	14,11	12,19	16,17
<b>Irlanda</b>	49,42	52,44	46,60	45,00	37,78	29,93	38,57	35,68	32,29	27,61	35,67
<b>Italia</b>	51,79	54,69	52,29	55,05	52,72	51,26	51,40	48,99	43,58	37,71	33,69
<b>Letonia</b>	-	-	2,28	0,98	0,68	0,60	1,24	2,06	2,19	3,64	1,71
<b>Lituania</b>	9,09	9,87	23,04	20,35	19,81	19,45	23,88	22,77	27,66	32,22	30,12
<b>Luxemburgo</b>	73,70	87,70	88,58	73,44	62,43	57,70	53,69	56,17	45,34	59,79	43,75
<b>Países Bajos</b>	-	-	2,50	3,08	2,93	4,03	4,97	5,53	5,00	7,98	28,15
<b>Polonia</b>	-	11,54	13,49	16,71	17,07	16,74	24,94	38,38	40,53	38,42	42,86
<b>Portugal</b>	6,50	6,29	5,44	6,17	6,44	5,34	5,02	6,50	6,77	6,16	6,55
<b>Reino Unido</b>	46,64	45,80	45,11	42,42	39,25	38,81	36,26	39,23	38,99	39,04	32,29
<b>República Checa</b>	72,55	73,44	83,50	83,81	81,04	80,34	93,01	93,65	105,61	113,11	120,19



Tabla X. Morbilidad estandarizada de la EA en el grupo de edad de 50-69 años por 100.000 habitantes en la UE.

	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012
<b>UE 22</b>	8,38	8,40	8,53	8,65	7,79	7,47	7,55	7,61	7,54	7,69	7,38
<b>Alemania</b>	7,91	8,62	10,03	10,00	9,47	9,69	10,31	9,98	10,42	10,17	10,40
<b>Austria</b>	17,26	17,29	18,39	14,02	13,72	11,92	13,26	11,63	10,32	8,80	6,18
<b>Bélgica</b>	9,79	12,43	11,08	12,96	11,87	12,99	12,05	11,11	-	19,03	15,98
<b>Chipre</b>	1,59	0,81	0,73	0,76	0,59	1,29	-	-	0,00	1,18	0,51
<b>Croacia</b>	8,03	5,23	7,25	6,45	4,68	6,12	4,82	6,28	5,97	8,47	4,63
<b>Dinamarca</b>	2,06	1,54	1,40	1,10	1,82	1,13	0,57	0,88	1,55	1,22	0,75
<b>Eslovaquia</b>	3,31	5,15	5,18	3,34	2,07	2,31	1,89	2,03	1,37	2,94	2,98
<b>Eslovenia</b>	-	-	5,50	6,78	8,68	5,32	7,60	7,95	9,94	12,03	11,76
<b>España</b>	0,85	0,72	2,59	2,33	2,77	2,55	2,62	2,42	2,48	4,07	3,83
<b>Finlandia</b>	34,31	38,80	34,36	32,49	26,68	30,26	23,99	25,65	19,09	17,47	18,98
<b>Francia</b>	10,16	9,23	11,31	13,06	10,31	8,81	9,01	8,72	8,63	9,18	7,57
<b>Hungría</b>	-	-	7,17	7,15	6,51	3,77	2,79	3,88	3,98	3,16	3,18
<b>Irlanda</b>	6,53	6,56	5,78	4,73	6,49	3,92	5,89	5,35	4,97	4,34	5,37
<b>Italia</b>	10,97	11,36	11,82	11,70	10,41	10,21	9,89	9,60	8,59	7,40	7,13
<b>Letonia</b>	-	-	0,56	0,55	0,34	1,11	0,94	0,77	0,20	1,63	0,83
<b>Lituania</b>	3,07	3,72	6,16	3,08	3,55	5,01	5,64	4,60	5,73	4,93	5,65
<b>Luxemburgo</b>	8,39	9,07	6,89	7,82	6,61	3,37	5,71	3,01	8,28	6,94	2,90
<b>Países Bajos</b>	-	-	0,45	0,42	0,60	0,48	0,76	0,76	1,05	1,32	3,39
<b>Polonia</b>	-	3,98	3,36	5,08	4,37	3,71	5,29	6,97	9,91	7,62	8,91
<b>Portugal</b>	1,99	2,35	1,61	1,72	1,71	1,57	1,65	2,31	2,43	2,32	1,86
<b>Reino Unido</b>	7,71	8,75	6,84	6,41	5,84	5,70	5,54	5,60	5,75	5,97	5,15
<b>República Checa</b>	16,04	16,35	15,41	15,71	14,44	13,08	12,21	14,34	13,15	15,95	16,84

Tabla XI. Morbilidad estandarizada de la EA en el grupo de edad de mayores de 69 años por 100.000 habitantes en la UE.

	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012
<b>UE 22</b>	117,60	121,05	127,81	134,09	131,28	130,62	131,41	127,60	109,09	121,41	117,11
<b>Alemania</b>	106,36	122,05	126,45	132,19	132,44	140,99	140,03	137,12	134,29	137,49	139,72
<b>Austria</b>	259,78	270,72	319,89	272,34	256,19	267,87	271,67	307,42	258,79	210,17	168,78
<b>Bélgica</b>	246,12	343,42	381,20	393,62	419,19	434,31	419,36	416,80	-	737,95	707,12
<b>Chipre</b>	3,49	1,62	1,63	3,18	1,51	1,48	-	-	3,07	3,89	5,09
<b>Croacia</b>	51,24	48,85	47,72	53,30	43,23	48,28	35,40	28,37	17,18	28,91	24,48
<b>Dinamarca</b>	12,76	15,45	15,12	15,65	16,82	15,67	17,66	16,48	14,14	14,36	14,92
<b>Eslovaquia</b>	9,14	13,40	27,25	30,40	18,95	18,91	17,08	16,43	19,02	23,23	23,14
<b>Eslovenia</b>	-	-	84,26	88,83	139,34	157,38	145,19	143,26	170,52	191,40	195,31
<b>España</b>	7,25	8,64	43,78	46,72	48,57	50,70	50,30	50,57	47,55	58,48	61,03
<b>Finlandia</b>	563,25	636,36	646,01	733,83	820,00	864,47	859,76	824,91	832,67	792,05	848,48
<b>Francia</b>	174,39	183,68	228,31	251,70	232,74	211,76	211,41	175,95	122,33	109,35	87,41
<b>Hungría</b>	-	-	30,66	38,61	31,57	22,29	21,37	26,32	33,47	31,86	36,88
<b>Irlanda</b>	120,57	117,93	102,15	93,09	84,46	64,47	86,63	78,24	67,67	66,03	86,81
<b>Italia</b>	112,96	122,05	114,62	119,20	118,21	115,33	113,79	107,99	96,93	83,16	73,97
<b>Letonia</b>	-	-	3,79	2,86	1,45	0,71	2,46	4,50	4,71	5,41	4,00
<b>Lituania</b>	20,89	22,62	45,56	44,68	45,72	48,59	55,13	51,14	64,47	75,49	68,76
<b>Luxemburgo</b>	192,65	193,47	248,26	225,04	154,46	152,26	147,89	154,04	125,27	138,26	117,94
<b>Países Bajos</b>	-	-	5,01	7,22	7,68	9,74	10,83	14,00	11,22	18,62	74,20
<b>Polonia</b>	-	25,26	29,46	35,18	37,48	39,76	56,44	90,62	91,57	90,51	97,26
<b>Portugal</b>	14,47	14,32	11,89	15,14	13,82	10,89	11,13	13,23	13,16	11,79	14,91
<b>Reino Unido</b>	113,14	107,08	107,67	103,50	94,85	95,58	93,61	97,79	98,37	98,79	81,95
<b>República Checa</b>	162,10	164,52	191,03	189,15	181,61	181,42	212,64	217,17	246,28	264,33	282,96

Tabla XII. Morbilidad estandarizada en las regiones europeas.

	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012
<b>Este de Europa</b>	49,91	23,60	24,53	26,70	25,39	24,59	30,18	38,88	42,32	42,77	46,28
<b>Norte de Europa</b>	53,23	54,04	52,31	52,76	52,04	53,27	52,86	53,28	53,58	53,00	49,72
<b>Oeste de Europa</b>	59,20	65,93	70,00	73,80	70,99	70,10	69,97	65,32	51,10	62,39	59,77
<b>Sur de Europa</b>	27,92	29,86	33,26	34,57	34,32	33,89	33,45	32,28	29,39	28,32	26,72

---

# Publicaciones

---

**Título:** Trends of mortality from Alzheimer's disease in the European Union, 1994-2013

**Año:** 2017

**Revista:** European Journal of Neurology

**Factor de impacto (2016):** 3.988

**Cuartil:** Q1

Niu, H. , Alvarez - Alvarez, I. , Guillen - Grima, F. , Al - Rahamneh, M. J. and Aguinaga - Ontoso, I. (2017), Trends of mortality from Alzheimer's disease in the European Union, 1994–2013. Eur J Neurol, 24: 858-866. doi:10.1111/ene.13302

**Este artículo ha sido eliminado por restricciones de derechos de autor**

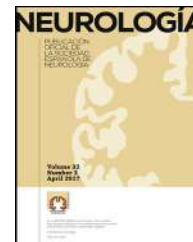
**Título:** Prevalence and incidence of Alzheimer's disease in Europe: A meta-analysis

**Año:** 2017

**Revista:** Neurología

**Factor de impacto (2016):** 2.103

**Cuartil:** Q3



## ORIGINAL ARTICLE

# Prevalence and incidence of Alzheimer's disease in Europe: A meta-analysis<sup>☆,☆☆</sup>



H. Niu<sup>a,\*</sup>, I. Álvarez-Álvarez<sup>a</sup>, F. Guillén-Grima<sup>a,b,c</sup>, I. Aguinaga-Ontoso<sup>a</sup>

<sup>a</sup> Departamento de Ciencias de la Salud, Universidad Pública de Navarra, Pamplona, Navarra, Spain

<sup>b</sup> Instituto de Investigación Sanitaria de Navarra (IDISNA), Pamplona, Navarra, Spain

<sup>c</sup> Medicina Preventiva, Clínica Universidad de Navarra, Pamplona, Navarra, Spain

Received 14 August 2015; accepted 27 February 2016

Available online 23 August 2017

### KEYWORDS

Alzheimer's disease;  
Epidemiology;  
Prevalence;  
Incidence;  
Europe;  
Meta-analysis

### Abstract

**Background:** A disease of unknown aetiology, Alzheimer's disease (AD) is the most common type of dementia. As the elderly population grows worldwide, the number of patients with AD also increases rapidly. The aim of this meta-analysis is to evaluate the prevalence and incidence of AD in Europe.

**Methodology:** We conducted a literature search on Medline, Scopus, and CINAHL Complete using the keywords "Alzheimer", "Alzheimer's disease", and "AD" combined with "prevalence", "incidence", and "epidemiology". A Bayesian random effects model with 95% credible intervals was used. The  $I^2$  statistic was applied to assess heterogeneity.

**Results:** The prevalence of Alzheimer's disease in Europe was estimated at 5.05% (95% CI, 4.73-5.39). The prevalence in men was 3.31% (95% CI, 2.85-3.80) and in women, 7.13% (95% CI, 6.56-7.72), and increased with age.

The incidence of Alzheimer's disease in Europe was 11.08 per 1000 person-years (95% CI, 10.30-11.89). Broken down by sex, it was 7.02 per 1000 person-years (95% CI, 6.06-8.05) in men and 13.25 per 1000 person-years (95% CI, 12.05-14.51) in women; again these rates increased with age.

**Conclusions:** The results of our meta-analysis allow a better grasp of the impact of this disease in Europe.

© 2015 Sociedad Española de Neurología. Published by Elsevier España, S.L.U. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

<sup>☆</sup> Please cite this article as: Niu H, Álvarez-Álvarez I, Guillén-Grima F, Aguinaga-Ontoso I. Prevalencia e incidencia de la enfermedad de Alzheimer en Europa: metaanálisis. Neurología. 2017;32:523–532.

<sup>☆☆</sup> This study has not been presented at the SEN's Annual Meeting or at any other conferences or congresses.

\* Corresponding author.

E-mail address: [niu.74609@e.unavarra.es](mailto:niu.74609@e.unavarra.es) (H. Niu).

**PALABRAS CLAVE**

Enfermedad de Alzheimer;  
Epidemiología;  
Prevalencia;  
Incidencia;  
Europa;  
Metaanálisis

**Prevalencia e incidencia de la enfermedad de Alzheimer en Europa: metaanálisis****Resumen**

**Introducción:** La enfermedad de Alzheimer es el principal tipo de demencia y una enfermedad de etiología desconocida. Con el aumento de la población anciana mundial, el número de pacientes con enfermedad de Alzheimer muestra una tendencia de crecimiento rápido. El objetivo de este metaanálisis es evaluar la prevalencia e incidencia de la enfermedad de Alzheimer en Europa.

**Metodología:** La búsqueda de artículos se realizó en las bases de datos Medline, Scopus y CINAHL Complete utilizando las palabras claves «Alzheimer», «Alzheimer's disease» y «AD», combinadas con «prevalence», «incidence» y «epidemiology». Se utilizó el modelo bayesiano de efectos aleatorios, mostrando intervalos de credibilidad del 95%. Para estimar la heterogeneidad se usó el estadístico  $I^2$ .

**Resultados:** La prevalencia de enfermedad de Alzheimer en Europa fue 5,05% (IC del 95%, 4,73-5,39). La prevalencia por sexo en los hombres y las mujeres fue 3,31% (IC del 95%, 2,85-3,80) y 7,13% (IC del 95%, 6,56-7,72), respectivamente, y se encontró una tendencia creciente por grupos de edad.

La incidencia de enfermedad de Alzheimer en Europa fue 11,08 por 1.000 personas-año (IC del 95%, 10,30-11,89), siendo en los hombres y las mujeres de 7,02 por 1.000 personas-año (IC del 95%, 6,06-8,05) y 13,25 por 1.000 personas-año (IC del 95%, 12,05-14,51), respectivamente, con igual tendencia creciente con el aumento de la edad.

**Conclusiones:** Los resultados del metaanálisis permiten una mejor comprensión de la enfermedad y su impacto en Europa.

© 2015 Sociedad Española de Neurología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

**Introduction**

The World Health Organization defines Alzheimer disease (AD) as a neurodegenerative disease of unknown aetiology, characterised by progressive memory and cognitive impairment<sup>1</sup> which accounts for 50% to 75% of all cases of dementia.<sup>2</sup> According to global statistical data from the Global Burden of Disease Study, AD was one of the fastest-rising diseases among the leading 50 causes of global years of life lost between 1990 and 2013.<sup>3</sup>

Multiple risk factors have been identified, including female sex,<sup>4</sup> age,<sup>5</sup> low education level,<sup>5,6</sup> the *APOE*\**E4* allele,<sup>7,8</sup> smoking,<sup>9</sup> obesity,<sup>10,11</sup> and diabetes mellitus.<sup>12</sup>

A collaborative study including the results of several European population-based cohorts conducted in the 1990s found a prevalence of 4.4% in people older than 65.<sup>13</sup> Rapid population ageing has resulted in an increasing number of patients with AD. In 2006, a total of 26.6 million patients had AD worldwide, with forecasts suggesting that this number will reach 106.8 million by 2050, with 16.51 million patients in Europe.<sup>14</sup> More recent studies have confirmed this upward trend in the incidence of dementia, predicting a 87% increase in Europe for the 2010-2050 period.<sup>15</sup>

A deeper understanding of the epidemiology of AD is therefore important for early prevention, as it helps health-care authorities and reduces the impact of the disease on the elderly. This meta-analysis aims to analyse the available literature and estimate the prevalence and incidence of AD in Europe.

**Material and methods****Search strategy and selection criteria**

We searched the MEDLINE, SCOPUS, and CINAHL Complete databases for articles published between 1 January 1995 and 31 March 2015 and written in English, Spanish, French, Italian, or Portuguese.

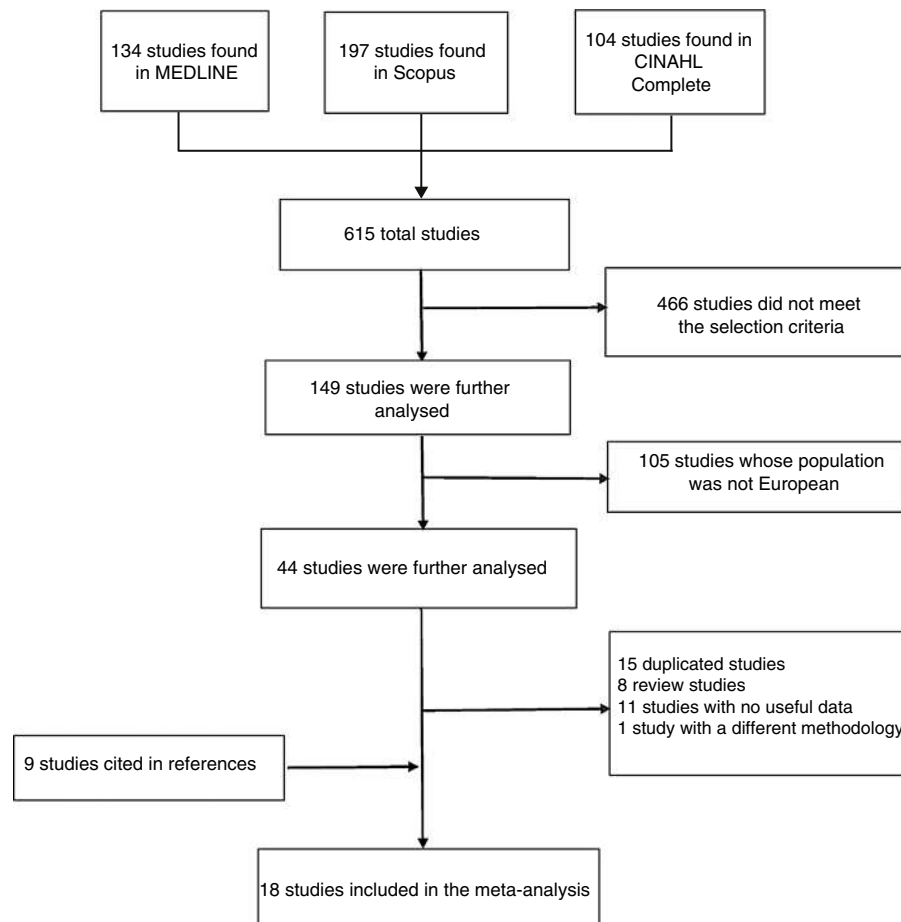
We searched by title using the following keywords: "Alzheimer", "Alzheimer's disease", and "AD", combined with "prevalence", "incidence", and "epidemiology". A total of 615 articles were gathered. Additionally, we reviewed the references cited by the selected articles to identify additional studies meeting our inclusion criteria. Two researchers (H.N. and I.A.A.) searched for and assessed the articles; any discrepancies were solved by consensus.

Our meta-analysis included all observational studies fulfilling the following criteria: 1) original articles; 2) including European populations; 3) participants were men and women older than 50; 4) providing original data on prevalence and/or incidence; 5) describing diagnosis of AD, and 6) available in full text. Review articles, meta-analyses, and studies not addressing the epidemiology of AD were excluded.

**Data extraction**

Data were extracted by 2 researchers (H.N. and I.A.A.) and discrepancies were resolved through consultation with a





**Figure 1** Flow chart displaying the study selection process.

third researcher (F.G.G.). The meta-analysis included the following data from each article: 1) surname of the first author, year of publication, country of the study population; 2) demographic characteristics (number of participants, age range); 3) mean follow-up time; 4) number of patients with AD used to calculate the prevalence; 5) patients with AD and person-years at risk used to calculate the incidence.

### Quantitative analysis (meta-analysis)

Separate meta-analyses were conducted for prevalence and incidence. We used Fast\*Pro software and a Bayesian random-effects model with a 95% credible interval (95% CI). Bayesian credible intervals are different from frequentist confidence intervals: a 95% credible interval indicates that the probability that the true value lies within the interval is 95% according to the data observed and prior belief, whereas a 95% confidence interval indicates that 95% of the intervals would include the true value if numerous samples were taken. We conducted sensitivity analyses, replicating the results after excluding one study to examine the robustness of the analysis and the influence of the excluded study.

Heterogeneity was assessed with  $I^2$ , a statistic that estimates the percentage of total variation due to heterogeneity across studies.<sup>16</sup>

Brayne et al.<sup>19</sup> and Andersen et al.<sup>27</sup> used patient and person-years data from patients with minimal and greater severity AD, and very mild to severe AD, respectively. The study by Copeland et al.<sup>28</sup> calculated patient and person-years at risk based on data from women and men of all ages. We included the study by Tsolaki et al.<sup>26</sup> in the meta-analyses of the prevalence and incidence of AD.

### Results

The MEDLINE search yielded 314 articles; 239 articles were excluded for not meeting the selection criteria and the remaining 75 articles required further analysis. Of these, 48 were excluded because they did not include European populations. Of the remaining 27 studies, we excluded 7 review articles, 11 articles whose data were not useful, and one study with a different research methodology. Our meta-analysis included 8 articles from MEDLINE.

We found 197 articles in Scopus; 143 of these were excluded for not fulfilling the selection criteria, and an additional 39 articles were excluded because their populations were not European. Of the remaining 15 studies, we excluded one review article, 4 articles whose data were not useful, and one study with a different research

**Table 1** Characteristics of the included studies.

Study	Population	Screening test	Diagnostic criteria for dementia/AD	Neuropathological confirmation
Letenneur et al. <sup>17</sup> (1994, France)	Com	MMSE, BVRT, WPA	DSM-III-R/NINCDS-ADRDA	Yes
Manubens et al. <sup>18</sup> (1995, Spain)	Com/Ins	CAMDEX	DSM-III-R/NINCDS-ADRDA	No
Brayne et al. <sup>19</sup> (1995, United Kingdom)	Com	MMSE	CAMDEX	No
Ott et al. <sup>20</sup> (1995, the Netherlands)	Com/Ins	MMSE, GMS	DSM-III-R/NINCDS-ADRDA	Yes
Prencipe et al. <sup>21</sup> (1996, Italy)	Com	MMSE, MSQ	DSM-III/NINCDS-ADRDA	Yes
Aevarsson et al. <sup>22</sup> (1996, Sweden)	Com/Ins	CPRS, MMSE	DSM-III-R/NINCDS-ADRDA	Yes
Ferini-Strambi et al. <sup>23</sup> (1997, Italy)	Com/Ins	AMT	NINDS-AIREN/NINCDS-ADRDA	No
Obadia et al. <sup>24</sup> (1997, France)	Com/Ins	MMSE	DSM-III-R/NINCDS-ADRDA	No
Salamon et al. <sup>25</sup> (1999, France)	Com/Ins	MMSE, BVRT, WPA	DSM-III-R/NINCDS-ADRDA	Yes
Tsolaki et al. <sup>26</sup> (1999, Greece)	Com	MMSE, CAMDEX	DSM-III-R/NINCDS-ADRDA	Yes
Andersen et al. <sup>27</sup> (1999, Denmark)	Com/Ins	CAMDEX	DSM-III-R/NINCDS-ADRDA	Yes
Copeland et al. <sup>28</sup> (1999, United Kingdom)	Com/Ins	GMS, MMSE	GMS-AGECAT	Yes
Di Carlo et al. <sup>29</sup> (2002, Italy)	Com/Ins	MMSE	DSM-III-R/NINCDS-ADRDA	No
López-Pousa et al. <sup>30</sup> (2004, Spain)	Com	MMSE, RCDI	CAMDEX, DSM-III-R	No
Ravaglia et al. <sup>31</sup> (2005, Italy)	Com	GMS, MMSE	DSM-IV/NINCDS-ADRDA	Yes
Bermejo-Pareja et al. <sup>32</sup> (2008, Spain)	Com/Ins	MMSE, FAQ	DSM-IV/NINCDS-ADRDA	No
Lobo et al. <sup>33</sup> (2011, Spain)	Com	MMSE, GMS, HAS	DSM-IV/NINCDS-ADRDA	No
Tola-Arribas et al. <sup>34</sup> (2013, Spain)	Com/Ins	7MS, IQCODE, KDQ	DSM-IV/NINCDS-ADRDA	Yes

AGECAT: Automated Geriatric Examination for Computer Assisted Taxonomy; AMT: Abbreviated Mental Test; BVRT: Benton Visual Retention Test; CAMDEX: Cambridge Mental Disorders of the Elderly Examination; Com: community-living patients; CPRS: Comprehensive Psychopathological Rating Scale; DSM: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders; FAQ: Functional Activities Questionnaire; GDS: Geriatric Depression Scale; GMS: Geriatric Mental State; HAS: History and Aetiology Schedule; Ins: institutionalised patients; IQCODE: Informant Questionnaire on Cognitive Decline in the Elderly; KDQ: Kawas Dementia Questionnaire; MMSE: Mini-Mental State Examination; MSQ: Mental Status Questionnaire; NINCDS-ADRDA: National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke-Alzheimer's Disease and Related Disorders Association; NINDS-AIREN: National Institute of Neurological Disorders and Stroke-Association Internationale pour la Recherche et l'Enseignement en Neurosciences; RCDI: Retrospective Collateral Dementia Interview; WPA: Wechsler's Paired-Associates; 7MS: 7-Minute Screen Neurocognitive Battery.

Sources: Folstein et al.,<sup>36</sup> Benton,<sup>37</sup> Wechsler,<sup>38</sup> Roth et al.,<sup>39</sup> Copeland et al.,<sup>40</sup> Copeland et al.,<sup>41</sup> Kahn et al.,<sup>42</sup> Asberg et al.,<sup>43</sup> Rocca et al.,<sup>44</sup> Davis et al.,<sup>45</sup> Yesavage et al.,<sup>46</sup> Pfeffer et al.,<sup>47</sup> Dewey et al.,<sup>48</sup> Solomon et al.,<sup>49</sup> Jorm and Korten,<sup>50</sup> Kawas et al.,<sup>51</sup> American Psychiatric Association,<sup>52</sup> American Psychiatric Association,<sup>53</sup> McKhann et al.,<sup>54</sup> and Roman et al.<sup>55</sup>

methodology. The remaining 9 articles met all the criteria. However, 8 of these were duplicated and were therefore excluded. As a result, only one article from Scopus was included in our meta-analysis.

The CINAHL Complete literature search yielded 104 articles; 84 of these did not meet the criteria and 18 did not include European populations. Two articles required further analysis: one of them was a review article and the other

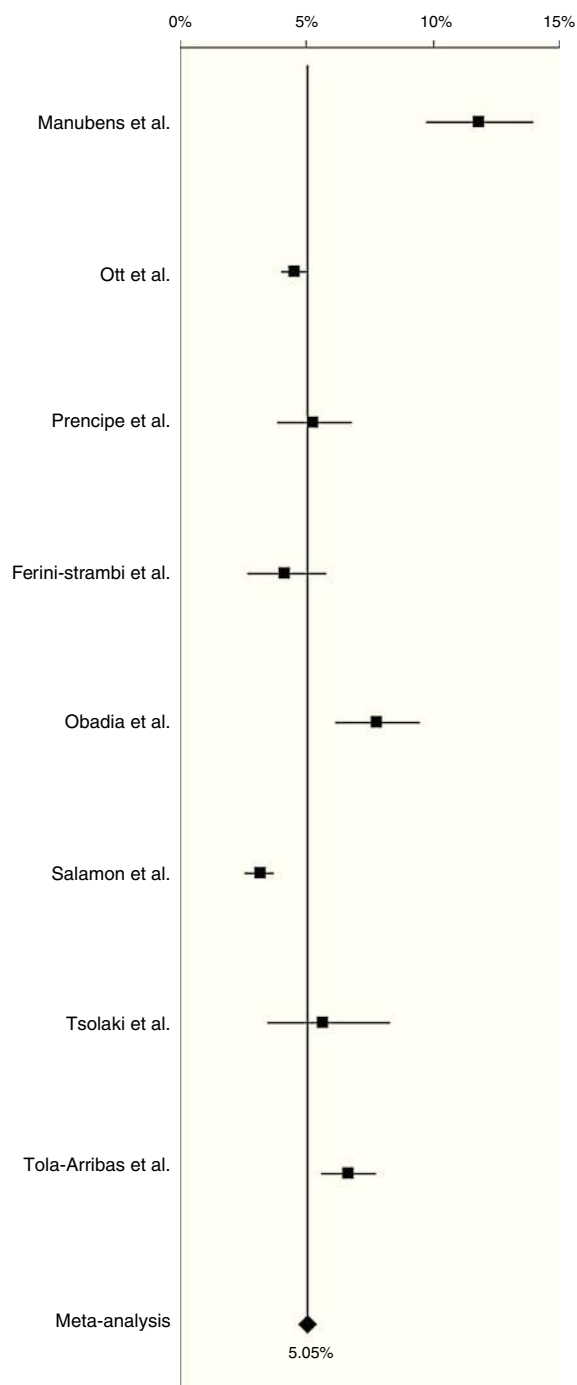
**Table 2** Meta-analysis of prevalence of Alzheimer disease in Europe, broken down by sex and age group.

Type of study	Age range	Patients with AD (n)	Men	Women	65-74 years	75-84 years	≥85 years	≤79 years	≥80 years
Manubens et al.	70-91	119 (1019)	41 (562)	78 (565)	1 (146)	52 (613)	66 (368)	24 (457)	95 (670)
Ott et al.	55-106	339 (7528)	76 (2939)	263 (4589)	24 (2563)	121 (1643)	190 (709)	—	—
Prencipe et al.	>64	50 (968)	21 (418)	27 (550)	7 (544)	32 (359)	11 (65)	—	—
Ferini-Strambi et al.	>59	27 (673)	7 (254)	20 (419)	—	—	—	11 (573)	16 (100)
Obadia et al.	≥70	82 (1068)	16 (432)	66 (636)	—	—	—	28 (679)	54 (389)
Salamon et al.	≥65	128 (4123)	—	—	—	—	—	—	—
Tsolaki et al.	≥70	20 (365)	4 (159)	16 (206)	2 (118)	12 (206)	6 (41)	10 (230)	10 (135)
Tola-Arribas et al.	≥65	143 (2170)	26 (933)	117 (1237)	10 (1024)	63 (813)	70 (333)	37 (1473)	106 (697)
Meta-analysis		5.05% (4.73-5.39)	3.31% (2.85-3.80)	7.13% (6.56-7.72)	0.97% (0.70-1.28)	7.66% (6.79-8.59)	22.53% (20.20-24.08)	3.18% (2.61-3.81)	14.04% (12.44-15.73)

**Table 3** Meta-analysis of incidence of Alzheimer disease in Europe, broken down by sex and age group (person-years at risk).

Type of study	Age range	Mean follow-up time (years)	Patients with AD (P-Y)	Men	Women	65-74 years	75-84 years	≥85 years
Letteneur et al.	≥65	3	59 (5136.5)	19 (1566.9)	40 (2321.3)	4 (2628.6)	30 (2068.7)	25 (518.3)
Brayne et al.	≥75	2.4	65 (2361)	19 (855)	46 (1509)	—	44 (2045)	21 (280)
Aevarsson et al.	85-88	3	27 (699.2)	5 (212.2)	22 (487)	—	—	27 (699.2)
Andersen et al.	65-84	2.1	102 (4872)	—	—	33 (3303)	69 (1569)	—
Copeland et al.	≥65	4	73 (7287)	23 (3505)	50 (3782)	4 (2664)	12 (2499)	57 (2124)
Tsolaki et al.	≥70	2	26 (496)	6 (214)	20 (282)	1 (66)	16 (352)	9 (78)
Di Carlo et al.	65-84	3.8	67 (9524.8)	25 (5034.7)	42 (4490.1)	19 (5731.7)	48 (3793.1)	—
López-Pousa et al.	≥75	4.3	52 (4825)	13 (1994)	39 (2838)	—	30 (3739)	22 (1077)
Ravaglia et al.	≥65	3.8	72 (3044.4)	24 (1421.8)	48 (1622.6)	18 (1595)	33 (1172.2)	21 (277.2)
Bermejo-Pareja et al.	≥65	3.2	115 (12 552)	35 (5355)	80 (7197)	18 (6452)	55 (4843)	42 (1257)
Lobo et al.	≥55	4.5	87 (16 025)	26 (7050)	61 (8975)	6 (6690)	19 (3461)	62 (1593)
Meta-analysis			11.08 (10.30-11.89)	7.02 (6.06-8.05)	13.25 (12.05-14.51)	3.43 (2.79-4.14)	13.78 (12.38-15.26)	35.74 (31.70-40.03)

P-Y: person-years at risk.



**Figure 2** Prevalence of Alzheimer disease.

followed an incompatible methodology. No studies from CINAHL Complete were therefore included in our meta-analysis.

After reading the included articles, we identified and added 9 new articles cited in their reference lists; our meta-analysis finally included a total of 18 original articles (Fig. 1). As an exception, we included the study by Letenneur et al.<sup>17</sup> for its importance as part of the EURODEM study.<sup>35</sup>

Study characteristics are listed in Table 1. Our selection of articles included 8 observational cross-sectional

studies, which were included in the meta-analysis of prevalence (Table 2), and 11 longitudinal or cohort studies, which were used for the meta-analysis of incidence (Table 3). The study by Tsolaki et al.<sup>26</sup> was used in both meta-analyses, given that it was cross-sectional and longitudinal.

The populations came from the following countries: Spain, the Netherlands, Italy, France, Greece, United Kingdom, Sweden, and Denmark. Sample size ranged from 288 to 7528 participants.

Prevalence of AD in Europe was 5.05% (95% CI, 4.73-5.39) (Fig. 2). After conducting a sensitivity analysis excluding the study by Manubens et al.<sup>18</sup>, prevalence was estimated at 4.66% (95% CI, 4.34-4.99). Prevalence of AD was 6.88% (95% CI, 6.19-7.61) in southern European countries (Spain, Italy, and Greece) and 4.31% (95% CI, 3.26-4.68) in northern European countries (France, the Netherlands).

Prevalence was 3.31% (95% CI, 2.85-3.80) in men and 7.13% (95% CI, 6.56-7.72) in women.

Prevalence of AD increased with age: 0.97%, 7.66%, and 22.53% for patients aged 65 to 74 years, 75 to 84 years, and 85 and older, respectively, and 3.18% and 14.04% for patients aged 79 and younger and those aged 80 and older, respectively (Table 2).

The heterogeneity analysis gave an  $I^2$  value of 42.42%, which indicates moderate heterogeneity. After the sensitivity analysis,  $I^2$  was 6.49%, indicating low heterogeneity;  $I^2$  values for southern and northern European countries were 28.9% and 57.40%, respectively.

Incidence of AD was 11.08 cases per 1000 person-years (95% CI, 10.30-11.89) (Fig. 3). Sensitivity analyses, which excluded only the article by Tsolaki et al.<sup>26</sup> obtained an incidence rate of 10.78 cases per 1000 person-years (95% CI, 10.0-11.58). After excluding only the article by Aevansson et al.<sup>22</sup>, incidence was estimated at 10.80 cases per 1000 person-years (95% CI, 10.02-11.60).

Incidence rates in southern European countries (Greece, Italy, and Spain) and northern European countries (France, United Kingdom, Sweden, and Denmark) were 8.97 cases per 1000 person-years (95% CI, 8.13-9.86) and 15.94 cases per 1000 person-years (95% CI, 14.25-17.72), respectively.

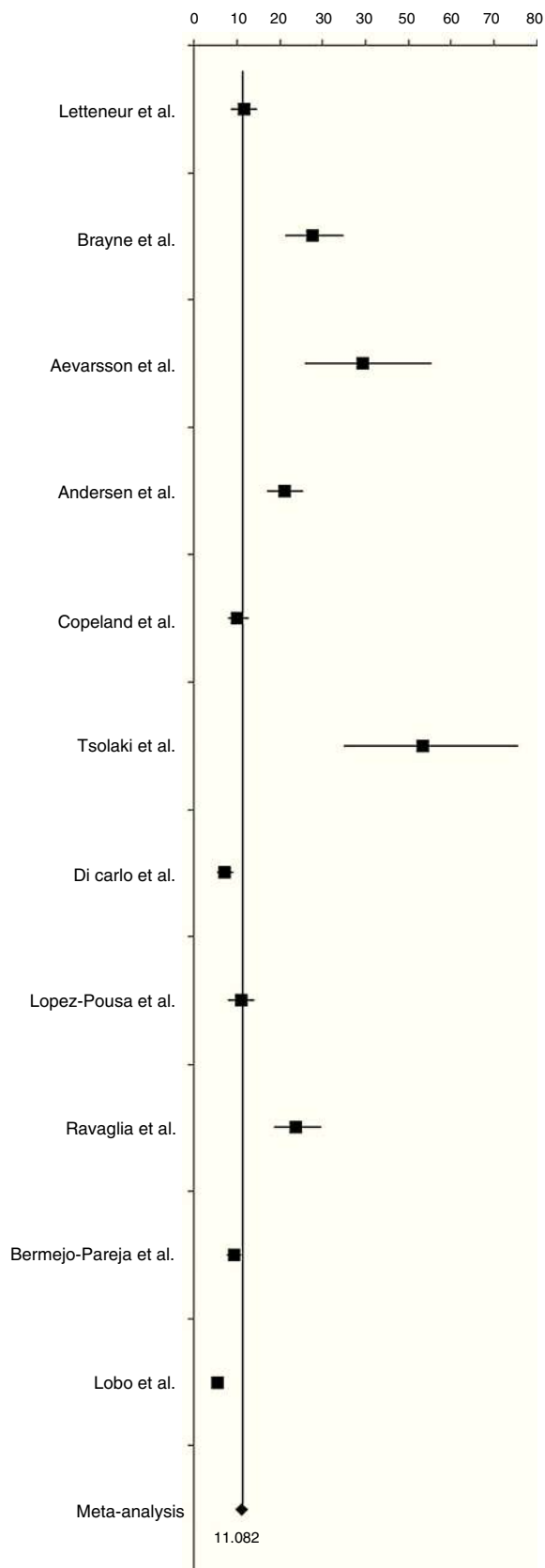
As with prevalence, incidence of AD was higher in women than in men: 13.25 cases per 1000 person-years (95% CI, 12.05-14.51) vs 7.02 cases per 1000 person-years (95% CI, 6.06-8.05).

Incidence increased with age: 3.43, 13.78, and 35.74 cases per 1000 person-years for patients aged 65 to 74 years, 75 to 84 years, and 85 and older, respectively (Table 3).

Heterogeneity was found to be high ( $I^2 = 70.37%$ ). After excluding the study by Tsolaki et al.<sup>26</sup> and the study by Aevansson et al.<sup>22</sup> from the sensitivity analysis,  $I^2$  values were estimated at 63.66% and 68.16%, respectively. In both cases, heterogeneity was high.  $I^2$  values for the incidence of AD in southern and northern European countries were 78.80% and 48.15%, respectively.

## Discussion

Improvements in quality of life have led to an increase in life expectancy, which in turn involves increased incidence



**Figure 3** Incidence of Alzheimer disease.

of ageing-related diseases. This meta-analysis estimated prevalence and incidence rates of AD in Europe.

Studies conducted in Europe showed that the age-standardised prevalence of AD was lower in patients older than 65 (4.4%),<sup>13</sup> whereas incidence was estimated at 12.33 cases per 1000 person-years,<sup>35</sup> a higher rate than that found in our study. Recent studies found a significant decrease in the prevalence of dementia in the United Kingdom,<sup>56</sup> contrary to what we have observed in our study. In another study, disease prevalence was found to be stable and incidence displayed a non-significant decrease over time, which is in line with our findings.<sup>57</sup>

However, prevention of cardiovascular risk factors or higher education levels may have led to a significant decrease in the incidence of dementia in recent years.<sup>58</sup>

Our study showed a higher prevalence and incidence of AD in women, which is in line with other studies reporting a higher risk of AD in women,<sup>59,60</sup> especially in those with lower education levels.<sup>61</sup>

In Asia, a study carried out in China showed that prevalence of AD was 1.27% in patients aged 65 to 69 years and 18.54% in those aged 85 to 89 years for the year 2010; prevalence rates for all age groups were higher in 2010 than in 1990. Incidence of AD in the population aged 60 or older was 6.25 cases per 1000 person-years.<sup>62</sup>

In Japan, prevalence of AD in patients older than 65 was 7%,<sup>63</sup> with an incidence rate of 5.6 cases per 1000 person-years in the population older than 60.<sup>64</sup> In South Korea, however, prevalence in the population older than 65 was 5.7%.<sup>65</sup>

These findings show that recent improvements in quality of life and living conditions, especially in China and South Korea, have led to population ageing. This, in turn, has resulted in an increase in the prevalence of age-related diseases such as AD, whose prevalence is expected to increase in the future due to lifestyle and risk factors influencing the development of dementia at advanced ages.<sup>66</sup> Japan, on the other hand, has an older population, which may explain the higher prevalence of AD. The incidence rate is lower in Japan, however, which is probably due to the adoption of healthy lifestyle factors that may have a protective effect against AD, such as diet.<sup>67</sup>

In the United States, prevalence of AD in people older than 70 was estimated at 9.51%,<sup>68</sup> a higher rate than that found in our study, whereas the incidence rate was 14.26 cases per 1000 person-years.<sup>69</sup>

The American population is comparable to the European population both in the proportion of elderly people and in terms of living conditions; differences may therefore be due to differences in lifestyle: some authors have associated the Mediterranean diet with a lower risk of AD, for example.<sup>70,71</sup>

Heterogeneity was found to be medium in the meta-analysis of prevalence and low in the sensitivity analysis, after excluding one study. However, the heterogeneity of incidence was found to be high and remained high with slight changes when we excluded some studies.

One of the strengths of this study is its novelty; as far as we know, no meta-analyses have been conducted to date on the prevalence and incidence of AD in Europe. Furthermore, our study provides surprising results with a high level of scientific evidence. One of our study's main limitations is

the fact that we did not have access to more databases and were therefore unable to assess more articles.

In conclusion, we observed a slight increase in the prevalence of AD in Europe in the past few years and a decrease in incidence rates. These results bring our knowledge of the epidemiology of AD in Europe up to date. Similar studies and trend studies of AD in other regions of the world are also necessary.

## Funding

This study received no public or private funding.

## Conflicts of interest

The authors have no conflicts of interest to declare.

## References

- World Health Organization. The ICD-10 classification of mental and behavioural disorders: clinical descriptions and diagnostic guidelines. Geneva: World Health Organization; 1992.
- Prince M, Jackson J, editors. World Alzheimer Report 2009. London: Alzheimer's Disease International; 2009.
- GBD 2013 Mortality and Causes of Death Collaborators. Global, regional, and national age-sex specific all-cause and cause-specific mortality for 240 causes of death, 1990–2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet*. 2015;385:117–71.
- Mielke MM, Vemuri P, Rocca WA. Clinical epidemiology of Alzheimer's disease: assessing sex and gender differences. *Clin Epidemiol*. 2014;6:37–48.
- Lee JY, Chang SM, Jang HS, Chang JS, Suh GH, Jung HY, et al. Illiteracy and the incidence of Alzheimer's disease in the Yonchon County survey, Korea. *Int Psychogeriatr*. 2008;20:976–85.
- Grünblatt E, Zehetmayer S, Bartl J, Löffler C, Wichart I, Rainer MK, et al. Genetic risk factors and markers for Alzheimer's disease and/or depression in the VITA study. *J Psychiatr Res*. 2009;43:298–308.
- Roses AD. Apolipoprotein E alleles as risk factors in Alzheimer's disease. *Annu Rev Med*. 1996;47:387–400.
- Sando SB, Melquist S, Cannon A, Hutton ML, Sletvold O, Saltvedt I, et al. APOE  $\epsilon$ 4 lowers age at onset and is a high risk factor for Alzheimer's disease. A case control study from central Norway. *BMC Neurol*. 2008;8:9.
- Cataldo JK, Prochaska JJ, Glantz SA. Cigarette smoking is a risk factor for Alzheimer's Disease: an analysis controlling for tobacco industry affiliation. *J Alzheimers Dis*. 2010;19:465–80.
- Beydoun MA, Beydoun HA, Wang Y. Obesity and central obesity as risk factors for incident dementia and its subtypes: a systematic review and meta-analysis. *Obes Rev*. 2008;9:204–18.
- Kivipelto M, Ngandu T, Fratiglioni L, Viitanen M, Kåreholt I, Winblad B, et al. Obesity and vascular risk factors at midlife and the risk of dementia and Alzheimer disease. *Arch Neurol*. 2005;62:1556–60.
- Arvanitakis Z, Wilson RS, Bienias JL, Evans DA, Bennett DA. Diabetes mellitus and risk of Alzheimer disease and decline in cognitive function. *Arch Neurol*. 2004;61:661–6.
- Lobo A, Launer LJ, Fratiglioni L, Andersen K, di Carlo A, Breteler MMB, et al. Prevalence of dementia and major subtypes in Europe: a collaborative study of population-based cohorts. *Neurology*. 2000;54 Suppl. 5:S4–9.
- Brookmeyer R, Johnson E, Ziegler-Graham K, Arrighi HM. Forecasting the global burden of Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement*. 2007;3:186–91.
- Prince M, Bryce R, Albanese E, Wimo A, Ribeiro W, Ferri CP. The global prevalence of dementia: a systematic review and metaanalysis. *Alzheimers Dement*. 2013;9:63–75.
- Higgins JP, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ*. 2003;327:557–60.
- Letenneur L, Commenges D, Dartigues JF, Barberger-Gateau P. Incidence of dementia and Alzheimer's disease in elderly community residents of south-western France. *Int J Epidemiol*. 1994;23:1256–61.
- Manubens JM, Martinez-Lage JM, Lacruz F, Muruzabal J, Larumbe R, Guarch C, et al. Prevalence of Alzheimer's disease and other dementing disorders in Pamplona: Spain. *Neuroepidemiology*. 1995;14:155–64.
- Brayne C, Gill C, Huppert FA, Barkley C, Gehlhaar E, Girling DM, et al. Incidence of clinically diagnosed subtypes of dementia in an elderly population. Cambridge Project for Later Life. *Br J Psychiatry*. 1995;167:255–62.
- Ott A, Breteler MMB, Van Harskamp F, Claus JJ, Van der Cammen TJM, Grobbee DE, et al. Prevalence of Alzheimer's disease and vascular dementia: association with education. The Rotterdam study. *BMJ*. 1995;310:970–3.
- Prencipe M, Casini AR, Ferretti C, Lattanzio MT, Fiorelli M, Culasso F. Prevalence of dementia in an elderly rural population: effects of age, sex, and education. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1996;60:628–33.
- Aearsson O, Skoog I. A population-based study on the incidence of dementia disorders between 85 and 88 years of age. *J Am Geriatr Soc*. 1996;44:1455–60.
- Ferini-Strambi L, Marcone A, Garancini P, Danelon F, Zamboni M, Massusi P, et al. Dementing disorders in north Italy: prevalence study in Vescovato, Cremona Province. *Eur J Epidemiol*. 1997;13:201–4.
- Obadia Y, Rotily M, Degrand-Guillaud A, Guelain J, Ceccaldi M, Severo C, et al. The PREMAP Study: prevalence and risk factors of dementia and clinically diagnosed Alzheimer's disease in Provence, France. *Eur J Epidemiol*. 1997;13:247–53.
- Salamon R, Dartigues JF. Epidémiologie de la maladie d'Alzheimer: L'expérience Paquid. *Bull Acad Natl Med*. 1999;183:129–42.
- Tsolaki M, Fountoulakis C, Pavlopoulos I, Chatzi E, Kazis A. Prevalence and incidence of Alzheimer's disease and other dementing disorders in Pylea: Greece. *Am J Alzheimers Dis Other Dement*. 1999;14:138–48.
- Andersen K, Nielsen H, Lolk A, Andersen J, Becker I, Kragh-Sørensen P. Incidence of very mild to severe dementia and Alzheimer's disease in Denmark. The Odense Study. *Neurology*. 1999;52:85–90.
- Copeland JRM, McCracken CFM, Dewey ME, Wilson KCM, Doran M, Gilmore C, et al. Undifferentiated dementia, Alzheimer's disease and vascular dementia: age-and gender-related incidence in Liverpool. The MRC-ALPHA Study. *Br J Psychiatry*. 1999;175:433–8.
- Di Carlo A, Baldereschi M, Amaducci L, Lepore V, Bracco L, Maggi S, et al. Incidence of dementia: Alzheimer's disease, and vascular dementia in Italy. The ILSA Study. *J Am Geriatr Soc*. 2002;50:41–8.
- López-Pousa S, Vilalta-Franch J, Llinàs-Regla J, Garre-Olmo J, Román GC. Incidence of dementia in a rural community in Spain: the Girona cohort study. *Neuroepidemiology*. 2004;23:170–7.

31. Ravaglia G, Forti P, Maioli F, Martelli M, Servadei L, Brunetti N, et al. Incidence and etiology of dementia in a large elderly Italian population. *Neurology*. 2005;64:1525–30.
32. Bermejo-Pareja F, Benito-León J, Vega S, Medrano MJ, Román GC, Neurological Disorders in Central Spain (NEDICES) Study Group. Incidence and subtypes of dementia in three elderly populations of central Spain. *J Neurol Sci*. 2008;264:63–72.
33. Lobo A, Lopez-Anton R, Santabarbara J, de-la-Cámara C, Ventura T, Quintanilla MA, et al. Incidence and lifetime risk of dementia and Alzheimer's disease in a Southern European population. *Acta Psychiatr Scand*. 2011;124:372–83.
34. Tola-Arribas MA, Yugueros MI, Garea MJ, Ortega-Valín F, Cerón-Fernández A, Fernández-Malvido B, et al. Prevalence of dementia and subtypes in Valladolid, northwestern Spain: the DEMINVAL study. *PLOS ONE*. 2013;8:e77688.
35. Launer LJ, Andersen K, Dewey ME, Letenneur L, Ott A, Amaducci LA, et al. Rates and risk factors for dementia and Alzheimer's disease. Results from EURODEM pooled analyses. *Neurology*. 1999;52:78–84.
36. Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. Mini-mental state: a practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res*. 1975;12:189–98.
37. Benton A. Manuel pour l'application du test de retention visuelle. Applications cliniques et expérimentales. Paris: Centre de Psychologie Appliquée; 1965.
38. Wechsler D. A standardized memory scale for clinical use. *J Psychol*. 1945;19:87–95.
39. Roth M, Huppert FA, Tym E, Mountjoy CQ, Diffident-Brown A, Shoosmith DJ. CAMDEX. The Cambridge Examination for Mental Disorders of the Elderly. Cambridge: Cambridge University Press; 1988.
40. Copeland JR, Keleher MJ, Kellet JM, Courlay AJ, Gurland BJ, Fleiss JL, et al. A semi-structured clinical interview for the assessment of diagnosis and mental state in the elderly. The geriatric mental state schedule. I. Development and reliability. *Psychol Med*. 1976;6:439–49.
41. Copeland JR, Dewey ME, Wood N, Searle R, Davidson IA, McWilliam C. Range of mental illness amongst the elderly in the community: prevalence in Liverpool using the GMS-AGECAT package. *Br J Psychiatry*. 1987;150:815–23.
42. Kahn RL, Goldfarb AI, Pollack M, Peck A. Brief objective measures for the determination of mental status in the aged. *Am J Psychiatry*. 1960;117:326–8.
43. Asberg M, Montgomery SA, Perris C, Schalling D, Sedvall G. A comprehensive psychopathological rating scale. *Acta Psychiatr Scand*. 1978;57 Suppl. 271:5–27.
44. Rocca WA, Bonaiuto S, Lippi A, Luciani P, Pistarelli T, Grandinetti A, et al. Validation of the Hodkinson abbreviated mental test as a screening instrument for dementia in an Italian population. *Neuroepidemiology*. 1992;11:288–95.
45. Davis PB, White H, Price JL, McKeel D, Robins JL. Retrospective post-mortem dementia assessment: validation of a new clinical interview to assist neuropathologic study. *Arch Neurol*. 1991;48:613–7.
46. Yesavage JA, Brink TL, Rose TL, Lum O, Huang V, Adey M, et al. Development and validation of a geriatric depression screening scale: a preliminary report. *J Psychiatr Res*. 1983;17:37–49.
47. Pfeffer RI, Kurosaki TT, Harrah CH, Chance JM, Filos S. Measurement of functional activities in older adults in community. *J Gerontol*. 1982;37:323–9.
48. Dewey ME, Copeland JRM, Lobo A, Saz P, Dia JL. Computerised diagnosis from a standardised history schedule: a preliminary communication about the organic section of the HAS-AGECAT system. *Int J Geriatr Psychiatry*. 1992;7:443–6.
49. Solomon PR, Hirschhoff A, Kelly B, Relin M, Brush M, DeVeaux RD, et al. A 7 minute neurocognitive screening battery highly sensitive to Alzheimer's disease. *Arch Neurol*. 1998;55:349–55.
50. Jorm AF, Korten AE. Assessment of cognitive decline in the elderly by informant interview. *Br J Psychiatry*. 1988;152:209–13.
51. Kawas C, Segal J, Stewart WF, Corrada M, Thal LJ. A validation study of the dementia questionnaire. *Arch Neurol*. 1994;51:901–6.
52. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders. 3rd ed. revised Washington, DC: American Psychiatric Association; 1987.
53. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders. 4th ed. Washington, DC: American Psychiatric Association; 1994.
54. McKhann G, Drachman D, Folstein M, Katzman R, Price D, Stadlan EM. Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: report of the NINCDS-ADRDA Work Group under the auspices of Department of Health and Human Services Task Force on Alzheimer's Disease. *Neurology*. 1984;34:939.
55. Roman GC, Tatemichi TK, Erkinjuntti T, Cummings JL, Masdeu JC, Garcia JH, et al. Vascular dementia: diagnostic criteria for research studies. Report of the NINDS-AIREN International Workshop. *Neurology*. 1993;43:250.
56. Matthews FE, Arthur A, Barnes LE, Bond J, Jagger C, Robinson L, et al. A two-decade comparison of prevalence of dementia in individuals aged 65 years and older from three geographical areas of England: results of the Cognitive Function and Ageing Study I and II. *Lancet*. 2013;382:1405–12.
57. Wu YT, Fratiglioni L, Matthews FE, Lobo A, Breteler MM, Skoog I, et al. Dementia in western Europe: epidemiological evidence and implications for policy making. *Lancet Neurol*. 2016;15:116–24.
58. De Bruijn RF, Bos MJ, Portegies ML, Hofman A, Franco OH, Koudstaal PJ, et al. The potential for prevention of dementia across two decades: the prospective, population-based Rotterdam Study. *BMC Med*. 2015;13:132.
59. Gao S, Hendrie HC, Hall KS, Hui S. The relationships between age, sex, and the incidence of dementia and Alzheimer disease: a meta-analysis. *Arch Gen Psychiatry*. 1998;55:809–15.
60. Andersen K, Launer LJ, Dewey ME, Letenneur L, Ott A, Copeland JR, et al. Gender differences in the incidence of AD and vascular dementia. The EURODEM Studies. *Neurology*. 1999;53:1992–7.
61. Letenneur L, Launer J, Andersen K, Dewey ME, Ott A, Copeland JR, et al. Education and risk for Alzheimer's disease: sex makes a difference EURODEM pooled analyses. *Am J Epidemiol*. 2000;151:1064–71.
62. Chan KY, Wang W, Wu JJ, Liu L, Theodoratou E, Car J, et al. Epidemiology of Alzheimer's disease and other forms of dementia in China, 1990–2010: a systematic review and analysis. *Lancet*. 2013;381:2016–23.
63. Wada-Isoe K, Uemura Y, Suto Y, Doi K, Imamura K, Hayashi A, et al. Prevalence of dementia in the rural island town of Amacho, Japan. *Neuroepidemiology*. 2009;32:101–6.
64. Yamada M, Mimori Y, Kasagi F, Miyachi T, Ohshita T, Sudoh S, et al. Incidence of dementia, Alzheimer disease, and vascular dementia in a Japanese population: radiation effects research foundation adult health study. *Neuroepidemiology*. 2008;30:152–60.
65. Kim YJ, Han JW, So YS, Seo JY, Kim KY, Kim KW. Prevalence and trends of dementia in Korea: a systematic review and meta-analysis. *J Korean Med Sci*. 2014;29:903–12.
66. Wu YT, Brayne C, Matthews FE. Prevalence of dementia in East Asia: a synthetic review of time trends. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2015;30:793–801.
67. Ninomiya T. Patterns of Japanese diet and risk of dementia. *Curr Nutr Rep*. 2015;4:136–42.
68. Brookmeyer R, Evans DA, Hebert L, Langa KM, Heeringa SG, Plassman BL, et al. National estimates of the prevalence of Alzheimer's disease in the United States. *Alzheimers Dement*. 2011;7:61–73.

69. Kukull WA, Higdon R, Bowen JD, McCormick WC, Teri L, Schellenberg GD, et al. Dementia and Alzheimer disease incidence: a prospective cohort study. *Arch Neurol.* 2002;59:1737–46.
70. Opie RS, Ralston RA, Walker KZ. Adherence to a Mediterranean-style diet can slow the rate of cognitive decline and decrease the risk of dementia: a systematic review. *Nutr Diet.* 2013;70:206–17.
71. Singh B, Parsaik AK, Mielke MM, Erwin PJ, Knopman DS, Petersen RC, et al. Association of Mediterranean diet with mild cognitive impairment and Alzheimer's disease: a systematic review and meta-analysis. *J Alzheimers Dis.* 2014;39:271–82.





# **Trends in hospital morbidity from Alzheimer's disease in the European Union, 2000-2014**

Hao Niu<sup>1</sup>, MPH, Ismael Alvarez-Alvarez<sup>1</sup>, PhD; Ines Aguinaga-Ontoso<sup>1</sup>, PhD; Francisco Guillen-Grima<sup>1,2,3</sup>, PhD

<sup>1</sup> Department of Health Sciences, Public University of Navarra, Pamplona, Navarra, Spain.

<sup>2</sup> Navarra's Institute for Health Research (IDISNA), Pamplona, Navarra, Spain.

<sup>3</sup> Preventive Medicine, University of Navarra Clinic, Pamplona, Navarra, Spain.

**Corresponding author:** Hao Niu. Department of Health Sciences, Public University of Navarra, Pamplona, Spain. Avenida de Barañain, s/n. Postal code: 31008. Telephone number: +34 948166110; e-mail address: [niu.74609@e.unavarra.es](mailto:niu.74609@e.unavarra.es).

## Abstract

**Background:** Alzheimer's disease (AD) has become a concerning public health issue. We aimed to analyse the trends of hospital morbidity from AD in the European Union (EU) in the period 2000-2014. **Methods:** Data from hospital discharges of men and women over 50 years old hospitalised from AD in the EU were extracted from Eurostat database. We tested for secular trends computing the annual percent change, and identifying significant changes in the linear slope of the trend. **Results:** Hospital morbidity from AD showed a 0.8% slight declining trend in the EU. In men and women, we recorded a -0.5% and -1.0% decrease in hospital morbidity rates, respectively. Several countries showed changing trends during the study period. **Conclusion:** AD hospital morbidity has slightly declined in the entire EU in the past years. Eastern European countries showed steadily increasing trends, whereas in western and Mediterranean countries rates decreased or levelled off.

**Keywords:** Alzheimer's disease; Hospital morbidity; Trends; European Union; Joinpoint analysis

## Introduction

Alzheimer's disease (AD) is the most common type of dementia, accounting for 60-70% of all cases.<sup>1</sup> In 2015, almost 47 million people worldwide suffered from dementia, and this figure could reach 131 million by 2050. Among them, the number of patients in Europe is estimated to rise from 10.46 million in 2015 to almost 19 million in 2050.<sup>2</sup>

Several studies have studied the epidemiology of AD in different world regions. In European countries, the overall prevalence and incidence were 5.05%, and 11.08 per 1000 person-years, respectively,<sup>3</sup> and mortality has increased in the past decades.<sup>4</sup> In the United States, prevalence of the disease was 9.51%,<sup>5</sup> while in developing countries was estimated to be 3.4%.<sup>6</sup>

Patients with AD live several years from the onset of the disease,<sup>7</sup> and are at higher risk for hospitalisation.<sup>8</sup> Therefore, AD lead to a great societal and economic burden. In Europe, in 2010 the total costs of dementia reached 238 billion dollars, of which direct medical costs accounted for 36 billion dollars,<sup>9</sup> whilst total payments for health care, long-term care and hospice for patients with AD and other dementias in the United States were estimated at 236 billion dollars.<sup>10</sup>

Despite the well-known impact of AD, to date, there is a lack of research regarding the trends of hospital morbidity from the disease. Therefore, we aimed to analyse the trends of hospital morbidity from AD in the European Union (EU) in the period 2000-2014.

## Methods

Data from hospital discharges, defined as formal release of a patient from a hospital, including patients discharged alive, dead or transferred to another hospital,<sup>11</sup> of men and women over 50 years old hospitalised from AD for a minimum of one night or more than 24 hours (in-patient) or discharged on the same day (day-cases) in the member countries of the EU in the period 2000-2014 were extracted from Eurostat, the statistical office of the EU.<sup>12</sup>

Eurostat receives data from each country's statistical authorities, checks the comparability of the data and ensures the internal coherence by annual validation processes.

Diagnosis for hospital discharges were coded using the International Shortlist for Hospital Morbidity Tabulation (ISHMT).<sup>13</sup> Code 0601 (Alzheimer's disease, International Classification of Diseases (ICD) 9<sup>th</sup> and 10<sup>th</sup> revision codes 331.0 and G30, respectively) was used.

Estimates of resident population, based on official censuses, were also extracted from the Eurostat database.<sup>14</sup>

The EU member countries and their data availability included: Austria (2000-2014), Belgium (2000-2009, 2011-2013), Croatia (2002-2014), Cyprus (2005-2007, 2010-2013), Czech Republic (2000-2014), Denmark (2000-2014), Finland (2001-2014), France (2000-2014), Germany (2000-2014), Hungary (2004-2014), Ireland (2000-2014), Italy (2001-2014), Latvia (2004-2014), Lithuania (2001-2014), Luxembourg (2002-2014), the Netherlands (2004-2012), Poland (2005-2014), Portugal (2000-2014), Slovakia (2000-2012, 2014), Slovenia (2004-2014), Spain (2000-2014), and the United Kingdom (2000-2014).

Unfortunately, for several countries (Bulgaria, Greece, Estonia, Malta, Romania and Sweden) most of the data were not available, and were excluded from the study. In addition, in a few countries data for one or more calendar years were missing. No extrapolation was made for missing data, assuming trends would not vary substantially in countries with less missing data, whereas in countries with more missing data, results should be interpreted carefully.

From the number of hospitalisations and resident population, age-standardised hospital morbidity rates per 100,000 for each 5-year age group (from 50-54 to 85 and older) and calendar period for men and women were computed, using the direct method and based on the 2013 European Standard Population.

Joinpoint regression software (version 4.2.0.2), provided by the Surveillance Research Program of the USA National Cancer Institute (Bethesda, MD, USA), was used to analyse significant changes in morbidity trends. This analysis identifies inflexion points (joinpoints) at which there was a significant change in the linear slope of the trend.<sup>15</sup>

We computed the estimated annual percent change (APC) and corresponding 95% confidence intervals (95% CIs), describing the magnitude of change of the identified trends. In this model, age-standardised morbidity rates were used as the dependent variable, and the year of hospital discharge as the independent variable. A p value lower than 0.05 was considered as statistically significant. No approval by an institutional review board was required.

## Results

Between 2000 and 2014, the number of hospital discharges of in-patients and day-cases over 50 years old hospitalised by AD in the EU increased from 38,428 to 59,937.

Throughout the study period, among the member states of the EU, the highest hospital morbidity rates were found in Finland, Belgium and Austria, whereas Cyprus, Latvia, Denmark and Portugal showed the lowest rates. The highest overall age-standardised morbidity rate was observed in Finland in 2007, 329.7 per 100,000, and in Latvia we found the lowest, 0.7 per 100,000, in the year 2006. (Supplemental Data 1)

During the 2000-2014 period, the entire EU showed a slight non-significant downward trend (APC=-0.8%; 95% CI -2.2, 0.6), identifying two joinpoints. Between 2000 and 2004, hospital morbidity rates showed a statistically significant rising trend (APC=6.6%; 95% CI 2.2, 11.1), followed by a significant decrease in the period 2004-2012 (APC=-1.8%; 95% CI -3.5, -0.1), and a non-significant pronounced downward trend thereafter (APC=-11.4%; 95% CI -22.4, 1.2).

Morbidity rates increased in 12 countries throughout the EU. The Netherlands, Latvia and Spain showed the largest growths, whereas Finland and Germany had the less pronounced increases. On the contrary, the remaining 10 countries showed overall downward trends, recording in France, Luxembourg, and Italy the steepest declines, whilst in Hungary and Portugal morbidity rates descended slightly. (Table 1)

*Trends of hospital morbidity from Alzheimer's disease in men*

In 2000, the highest rates in men were recorded in France, Belgium and Czech Republic (over 50 per 100,000), while Spain, Slovakia, Denmark, and Portugal showed the lowest (below 8 per 100,000). In 2014, we observed the highest rates in Finland, Czech Republic and Slovenia (over 80 per 100,000), and the lowest in Denmark, Portugal and Latvia (below 9 per 100,000). (Supplemental Data 2)

Along the study period, European men showed an overall non-significant downward trend in hospital morbidity (APC=-0.5%; 95% CI -1.8, 0.8), identifying two joinpoints. In the first years, a statistically significant growing trend was recorded, followed by non-significant decreasing trends afterwards, more pronounced in the latter years.

Morbidity rates rose in 13 countries. The Netherlands, Latvia and Spain showed the steepest increasing trends, while in Cyprus, Hungary and Finland the less pronounced growing trends were observed. Conversely, in 9 countries rates lessened over the study period. In France, Italy and Luxembourg we recorded the largest declining trends, whilst in Portugal, Austria, Croatia and the United Kingdom we found the less pronounced decreases. (Table 2)

In Austria, Denmark, Finland, France and Poland, APC peaked, decreasing thereafter. Hospital morbidity rates in Italy increased at a lower rate in the first years, almost levelling off, significantly descending afterwards. In Germany and Spain, after a significant increasing trend in the first period, rates continued growing at a lower rate, in contrast to the Netherlands, where rose sharply in the last years. In Czech Republic and Slovakia fluctuating trends were observed.

### *Trends of hospital morbidity from Alzheimer's disease in women*

For European women, in 2000 we found the highest rates in France, Belgium and Czech Republic (over 60 per 100,000), and the lowest in Spain, Slovakia, Portugal and Denmark (below 6 per 100,000). In 2014, the highest rates were recorded in Finland, Czech Republic and Slovenia (over 80 per 100,000), and the lowest in Denmark and Portugal (below 7 per 100,000). (Supplemental Data 3)

Likewise, among women, an overall non-significant downward trend was recorded (APC=-1.0%; 95% CI -2.4; 0.5), identifying two joinpoints. We observed a significant growing trend in the first years, followed by a significant decrease, and a more pronounced non-significant declining trend in the latter years.

During the study period, 13 countries showed an upward trend. The Netherlands, Latvia and Spain showed the steepest growths, while in Finland, Germany and Portugal rates increased slightly or almost levelled off. In contrast, 9 countries showed declining trends. France, Luxembourg and Croatia had the largest decreases, whilst Austria, Denmark and Hungary showed the less pronounced declines. (Table 3)

In Austria, Denmark, Finland, France, Germany, Italy and Poland, APCs peaked, declining thereafter. In two countries (Lithuania and Slovenia), significant pronounced upward trends were recorded in the first period, significantly increasing at a lower rate afterwards, contrasting with the pronounced growing trend found in the Netherlands in the latter years. In Croatia and Hungary morbidity rates lowered in the first period, showing a non-significant rising in the latter. In Slovakia and Spain, fluctuating trends were observed.

Trends of hospital morbidity by gender in the whole EU are shown in Figure 1. Except in Austria, Denmark, Finland, Germany, the Netherlands, Poland, Slovakia and Spain, trends were more pronounced in women than in men. Furthermore, in Hungary and Portugal, trends were divergent. (Figure 2)



## Discussion

To the best of our knowledge, this is the first study analysing the trends in hospital morbidity from AD in the EU according to hospital discharge data. Our results indicate that, despite the growing number of hospital discharges, trends declined slightly in both sexes along the past years. By countries, the steepest increases were found in the Netherlands, Latvia and Spain, whereas in France, Luxembourg and Italy we recorded the largest descending trends.

Our results are in line with an US study which reported a slight decline of trends in hospitalisations between 1999 and 2009, describing an increasing trend in the first years, followed by a subsequent decrease.<sup>16</sup> In other European studies, both prevalence of dementia in hospitalised population and hospitalisation rates tended to increase in the early 2000s, which also seem to be consistent with our findings.<sup>17,18</sup>

This study retrieved data from 22 EU countries. Therefore, differences in diagnosis and hospital practice, discharge patterns and cultural differences within these countries, considered as inherent factors, might explain to a certain extent the divergences observed. In this line, in a previously published study, Waldemar *et al.*<sup>19</sup> identified the economic barriers, including not only differences in per capita gross domestic product, but variations in care costs across European regions,<sup>20</sup> the fear of social stigma and cultural beliefs and the lack of specialists as the main barriers affecting the access to diagnostic evaluation and treatment for the disease in EU.

In the former-Soviet Baltic States and eastern European countries, where steady growing trends were recorded, improvement of social conditions, economic development, and the adoption of healthier lifestyle habits, which have led to the rise of life expectancy in the past decades,<sup>21</sup> and therefore to rising prevalence of age-related diseases such as AD, might be a reason of the trends observed.

Conversely, in most of the western and Mediterranean countries, after increasing in the first years, hospitalisation rates tended to decrease. Prior investigations have ascertained that prevalence of dementia have lessened in these countries,<sup>22</sup> probably due to societal changes that brought about better living conditions, and the progressive adherence to healthier lifestyles.<sup>23</sup> Therefore, we speculate that the lowering in prevalence might be, to a certain extent, related to the descending trends observed in the latter years.

In some countries, very pronounced upward trends were observed in the first study period. We propose several hypotheses for this observation. On the one hand, this could be the reflection of an increase awareness of the condition by the physicians, as reported in a Finnish study finding that predictive positive value for hospital discharge diagnoses improved considerably after 1998.<sup>24</sup> On the other hand, methodological issues, e.g. in Austria, there was a change from ICD-9 to ICD-10 in year 2001<sup>11</sup> could explain the sharp increasing trend observed in this country.

The fact that, despite recent efforts, AD is still underreported in hospital discharge registers, should also be mentioned. In a Swedish study testing two disease registries, sensitivity was 55%, thus missing 45% of prevalent patients in the inpatient registry.<sup>25</sup> More recently, Douzenis *et al.*<sup>26</sup> also found that cognitive decline was greatly underdiagnosed.

One of the reasons of this underreporting might be that most of the patients with AD were not admitted for the disease itself, but to co-morbid conditions.<sup>27</sup> Comorbidities, besides being independently associated with higher costs of care,<sup>28</sup> also increased the risk of subsequent hospital admission and ED visit.<sup>29</sup> This fact difficult the recognition and correct diagnosis of AD by the physicians when a patient is admitted, consequently leading to underreport the real AD hospitalization. This underreport is reflected in our findings, where only those patients diagnosed with AD as the main cause of hospitalisation were included. Therefore, it seems reasonable to assume that the real hospital morbidity rate might be higher.

Another issue that deserves discussion is that many of the elderly with AD might have been admitted to nursing homes. In institutionalised persons, probability of hospitalisation decreased as dementia worsened.<sup>30,31</sup> However, this institutionalised population has not been considered in this study, as well as people treated at home. Therefore, it is plausible to think that we might have underestimated the real hospital morbidity rates.

As expected, morbidity trends in women were more pronounced than in men in most of European countries, possibly due to their longer life expectancy,<sup>32</sup> and biological and social factors.<sup>33</sup>

Our study has several strengths. To our knowledge, this is a novel study analysing hospital morbidity trends in the whole of the EU. In addition, we decided to only use official data, and not extrapolate or impute any missing data, which ensure the validity of our results. However, this work also has some limitations. First, the lack of data from several years or the whole period in some countries, whose inclusion would have improved the validity and generalization of our results. Another limitation is the non-inclusion of institutionalised population, which could have led to underreport the real morbidity, and should be duly acknowledged.

In summary, our findings confirmed a slight downward trend of hospital morbidity from AD in the EU, according to hospital discharge data, in the past years. Disparities among countries were observed, finding steady growing trends mainly in eastern European countries, whereas in most of western and Mediterranean countries hospital morbidity rates tended to decrease or almost levelled off, especially in the latter years. The inclusion of institutionalised population and the effect of medical awareness and diagnostic improvements deserve further studies.

**Conflicts of interest:** The authors declared no potential conflicts of interest with respect to the research, authorship, and/or publication of this article.

## References

1. World Health Organization. *Dementia: a public health priority*. Geneva: World Health Organization; 2012.
2. Prince M, Wimo A, Guerchet M, Ali GC, Wu YT, Prina M. *The global impact of dementia. An analysis of prevalence, incidence, costs and trends*. London: Alzheimer's Disease International; 2015.
3. Niu H, Alvarez-Alvarez I, Guillen-Grima F, Aguinaga-Ontoso I. Prevalence and incidence of Alzheimer's disease in Europe. *Neurología*. 2017;32(8):523-532.
4. Niu H, Alvarez-Alvarez I, Guillen-Grima F, Al-Rahamneh MJ, Aguinaga-Ontoso I. Trends of mortality from Alzheimer's disease in the European Union, 1994–2013. *Eur J Neurol*. 2017;24(6):858-866.
5. Brookmeyer R, Evans DA, Hebert L, Langa KM, Heeringa SG, Plassman BL, Kukull WA. National estimates of the prevalence of Alzheimer's disease in the United States. *Alzheimers Dement*. 2011;7(1):61-73.
6. Kalaria RN, Maestre GE, Arizaga R, Friedland RP, Galasko D, Hall K, Luchsinger JA, Ogunniyi A, Perry EK, Potocnik F, Prince M, Stewart R, Wimo A, Zhang ZX, Antuono P, for the World Federation of Neurology Dementia Research Group. Alzheimer's disease and vascular dementia in developing countries: prevalence, management, and risk factors. *Lancet Neurol*. 2008;7(9):812-826.
7. Fitzpatrick AL, Kuller LH, Lopez OL, Kawas CH, Jagust W. Survival following dementia onset: Alzheimer's disease and vascular dementia. *J Neurol Sci*. 2005;229-230:43-49.
8. Phelan EA, Borson S, Grothaus L, Balch S, Larson EB. Association of incident dementia with hospitalizations. *JAMA*. 2012;307(2):165-172.
9. Wimo A, Jönsson L, Bond J, Prince M, Winblad B, on behalf of Alzheimer Disease International. The worldwide economic impact of dementia 2010. *Alzheimers Dement*. 2013;9(1):1-11.e3.
10. Alzheimer's Association. 2016 Alzheimer's disease facts and figures. *Alzheimers Dement*. 2016;12(4):459-509.
11. Eurostat. Hospital discharges by diagnostic categories. [http://ec.europa.eu/eurostat/cache/metadata/Annexes/hlth\\_act\\_esms\\_an5.pdf](http://ec.europa.eu/eurostat/cache/metadata/Annexes/hlth_act_esms_an5.pdf). Accessed May 3, 2017.
12. Eurostat. Hospital discharges by diagnosis, in-patients/day-cases, total number. <http://ec.europa.eu/eurostat/data/database> accessed. Accessed March 24, 2017.
13. World Health Organization. International shortlist for hospital morbidity tabulation (ISHMT). <http://apps.who.int/classifications/apps/icd/implementation/hospitaldischarge.htm>. Accessed March 24, 2017.
14. Eurostat. Populations on 1 January by age and sex. <http://ec.europa.eu/eurostat/data/database>. Accessed March 27, 2017.
15. Kim HJ, Fay MP, Feuer EJ, Midthune DN. Permutation tests for joinpoint regression with applications to cancer rates. *Stat Med*. 2000;19(3):335-351.
16. Pinette A, Obisesan TO, Shetty N, Tchiendji CS, Mehari A. Trends in hospitalization

- associated with Alzheimer's disease in the United States. *J Am Geriatr Soc*. 2013;61(8):1427-1428.
17. Guijarro R, San Román CM, Gómez-Huelgas R, Villalobos A, Martín M, Guil M, Martínez-González MA, Toledo JB. Impact of dementia on hospitalization. *Neuroepidemiology*. 2010;35(2):101-108.
  18. Frova L, Marchetti S, Pace M, Murianni L, Burgio A. Comparison between hospital discharge and mortality data for Alzheimer's disease in Italy. *Ital J Public Health*. 2011;8(2):186-196.
  19. Waldemar G, Phung KT, Burns A, Georges J, Hansen FR, Illiffe S, Marking C, Rikkert MO, Selmes J, Stoppe G, Sartorius N. Access to diagnostic evaluation and treatment for dementia in Europe. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2007;22(1):47-54.
  20. Gustavsson A, Jonsson L, Rapp T, Reynish E, Ousset PJ, Andrieu S, Cantet C, Winblad B, Vellas B, Wimo A, on behalf of the ICTUS Study Group. Differences in resource use and costs of dementia care between European countries: baseline data from the ICTUS study. *J Nutr Health Aging*. 2010;14(8):648-654.
  21. Leon DA. Trends in European life expectancy: a salutary view. *Int J Epidemiol*. 2011;40(2):271-277.
  22. Wu YT, Fratiglioni L, Matthews FE, Lobo A, Breteler MM, Skoog I, Brayne C. Dementia in western Europe: epidemiological evidence and implications for policy making. *Lancet Neurol*. 2016;15(1):116-124.
  23. Norton S, Matthews FE, Barnes DE, Yaffe K, Brayne C. Potential for primary prevention of Alzheimer's disease: an analysis of population-based data. *Lancet Neurol*. 2014;13(8):788-794.
  24. Solomon A, Ngandu T, Soininen H, Hallikainen MM, Kivipelto M, Laatikainen T. Validity of dementia and Alzheimer's disease diagnoses in Finnish national registers. *Alzheimers Dement*. 2014;10(3):303-309.
  25. Jin YP, Gatz M, Johansson B, Pedersen NL. Sensitivity and specificity of dementia coding in two Swedish disease registries. *Neurology*. 2004;63(4):739-741.
  26. Douzenis A, Michopoulos I, Gournellis R, Christodoulou C, Kalkavoura C, Michalopoulou PG, Fineti K, Patapis P, Protopapas K, Lykouras L. Cognitive decline and dementia in elderly medical inpatients remain underestimated and underdiagnosed in a recently established university general hospital in Greece. *Arch Gerontol Geriatr*. 2010;50(2):147-150.
  27. Natalwala A, Potluri R, Uppal H, Heun R. Reasons for hospital admissions in dementia patients in Birmingham, UK, during 2002-2007. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2008;26(6):499-505.
  28. Zhu CW, Cosentino S, Ornstein KA, Gu Y, Andrews H, Stern Y. Interactive effects of dementia severity and comorbidities on Medicare expenditures. *J Alzheimers Dis*. 2017;57(1):305-315.
  29. Mondor L, Maxwell CJ, Hogan DB, Bronskill SE, Gruneir A, Lane NE, Wodchis WP. Multimorbidity and healthcare utilization among home-care clients with dementia in Ontario, Canada: a retrospective analysis of a population-based cohort. *PLoS Med*. 2017;14(3):e1002249.
  30. Fillenbaum G, Heyman A, Peterson BL, Pieper CF, Weiman AL. Use and cost of

- hospitalization of patients with AD by stage and living arrangement: CERAD XXI. *Neurology*. 2001;56(2):201-206.
31. LaMantia MA, Lane KA, Tu W, Carnahan JL, Messina F, Unroe KT. Patterns or emergency use among long-stay nursing home residents with differing levels of dementia severity. *J Am Med Dir Assoc*. 2016;17(6):541-546.
  32. Hebert LE, Scherr PA, McCann JJ, Beckett LA, Evans DA. Is the risk of developing Alzheimer's disease greater for women than for men? *Am J Epidemiol*. 2001;153(2):132-136.
  33. Mielke MM, Vemuri P, Rocca WA. Clinical epidemiology of Alzheimer's disease: assessing sex and gender differences. *Clin Epidemiol*. 2014;6:37-48.

**Table 1.** Joinpoint analysis for Alzheimer's disease hospital morbidity trends in the European Union, 2000-2014.

	Total study period		Period 1		Period 2		Period 3	
	Years	APC <sup>a</sup> (95% CI <sup>b</sup> )	Years	APC <sup>a</sup> (95% CI <sup>b</sup> )	Years	APC <sup>a</sup> (95% CI <sup>b</sup> )	Years	APC <sup>a</sup> (95% CI <sup>b</sup> )
European Union	2000-2014	-0.8 (-2.2, 0.6)	2000-2004	6.6* (2.2, 11.1)	2004-2012	-1.8* (-3.5 -0.1)	2012-2014	-11.4 (-22.4, 1.2)
Austria	2000-2014	-1.4 (-6.8, 4.3)	2000-2002	104.8* (17.6, 256.8)	2002-2014	-6.8* (-9.8, -3.7)	-	-
Belgium	2000-2013	10.4* (7.9, 12.9)	-	-	-	-	-	-
Croatia	2002-2014	-4.5* (-7.6, -1.2)	2002-2012	-7.0* (-11.0, -2.9)	2012-2014	24.3 (-28.6, 116.6)	-	-
Cyprus	2005-2013	9.1 (-1.6, 21.0)	-	-	-	-	-	-
Czech Republic	2000-2014	4.4* (3.7, 5.2)	-	-	-	-	-	-
Denmark	2000-2014	-2.1 (-5.0, 0.9)	2000-2006	5.7* (1.6, 10.1)	2006-2012	-3.2 (-8.2, 2.1)	2012-2014	-30.4* (-45.2, -11.7)
Finland	2001-2014	2.7* (1.4, 4.0)	2001-2007	7.5* (5.9, 9.2)	2007-2011	-2.2 (-6.6, 2.4)	2011-2014	2.2 (-2.4, 7.0)
France	2000-2014	-7.0* (-10.2, -3.7)	2000-2007	3.4 (-1.7, 8.7)	2007-2014	-16.4* (-20.5, -12.1)	-	-
Germany	2000-2014	3.1* (1.5, 4.7)	2000-2003	16.7* (11.3, 22.4)	2003-2007	3.1 (-1.7, 8.1)	2007-2014	-0.3 (-1.6, 0.9)
Hungary	2004-2014	-0.2 (-4.5, 4.4)	2004-2008	-11.9 (-23.5, 1.6)	2008-2014	7.2 (-0.7, 15.6)	-	-
Ireland	2000-2014	-3.4* (-5.0, -1.7)	-	-	-	-	-	-
Italy	2001-2014	-5.0* (-6.8, -3.1)	2001-2005	1.4 (-1.1, 3.8)	2005-2009	-2.6 (-6.3, 1.2)	2009-2014	-11.9* (-13.4, -10.4)
Latvia	2004-2014	18.7* (4.4, 34.9)	-	-	-	-	-	-
Lithuania	2001-2014	9.8* (7.1, 12.6)	2001-2004	28.3* (13.0, 45.7)	2004-2014	6.8* (4.7, 8.9)	-	-
Luxembourg	2002-2014	-5.3* (-7.3, -3.2)	-	-	-	-	-	-
Netherlands	2004-2012	27.5* (13.1, 43.8)	2004-2010	13.3* (9.5, 17.3)	2010-2012	115.5* (75.6, 164.5)	-	-
Poland	2005-2014	5.4 (-6.6, 18.8)	2005-2012	19.4* (10.1, 29.4)	2012-2014	-47.6* (-71.3, -4.3)	-	-
Portugal	2000-2014	-0.6 (-1.9, 0.9)	-	-	-	-	-	-
Slovakia	2000-2014	5.2* (0.8, 9.7)	2000-2004	37.2* (21.1, 55.4)	2004-2008	-13.1 (-28.7, 5.9)	2008-2014	9.6* (1.9, 17.8)
Slovenia	2004-2014	8.9* (6.1, 11.8)	2004-2006	28.4* (2.4, 60.9)	2006-2014	6.4* (3.8, 9.0)	-	-
Spain	2000-2014	17.1* (9.4, 25.3)	2000-2005	57.6* (26.8, 95.9)	2005-2014	2.9 (-5.9, 12.5)	-	-
United Kingdom	2000-2014	-2.4* (-3.2, -1.7)	-	-	-	-	-	-

Abbreviations: APC: annual percent change; CI: confidence interval. \*p-value<0.05 for change in trend.

**Table 2.** Joinpoint analysis for Alzheimer's disease hospital morbidity trends in men in the European Union, 2000-2014.

	Total study period		Period 1		Period 2		Period 3	
	Years	APC <sup>a</sup> (95% CI <sup>b</sup> )	Years	APC <sup>a</sup> (95% CI <sup>b</sup> )	Years	APC <sup>a</sup> (95% CI <sup>b</sup> )	Years	APC <sup>a</sup> (95% CI <sup>b</sup> )
European Union	2000-2014	-0.5 (-1.8, 0.8)	2000-2004	6.4* (2.1, 10.9)	2004-2012	-1.4 (-3.2, 0.3)	2012-2014	-10.2 (-21.3, 2.4)
Austria	2000-2014	-1.7 (-7.4, 4.2)	2000-2002	92.8* (55.7, 138.7)	2002-2009	-1.5 (-5.0, 2.2)	2009-2014	-16.6* (-20.5, -12.6)
Belgium	2000-2013	9.4* (7.0, 11.9)	-	-	-	-	-	-
Croatia	2002-2014	-1.9 (-6.0, 2.4)	-	-	-	-	-	-
Cyprus	2005-2013	1.8 (-14.2, 20.9)	-	-	-	-	-	-
Czech Republic	2000-2014	4.3* (3.3, 5.4)	2000-2004	5.4* (0.3, 10.7)	2004-2007	-1.9 (-16.1, 14.6)	2007-2014	7.6* (5.4, 9.9)
Denmark	2000-2014	-3.4 (-7.1, 0.5)	2000-2009	4.6* (0.2, 9.3)	2009-2014	-19.6* (-27.7, -10.6)	-	-
Finland	2001-2014	2.8* (1.4, 4.2)	2001-2006	8.7* (5.2, 12.2)	2006-2014	-0.1 (-1.7, 1.5)	-	-
France	2000-2014	-6.8* (-9.7, -3.8)	2000-2007	2.7 (-1.8, 7.5)	2007-2014	-15.4* (-19.2, -11.5)	-	-
Germany	2000-2014	3.4* (1.8, 5.1)	2000-2003	17.3* (11.1, 23.8)	2003-2007	3.2 (-2.2, 9.0)	2007-2014	0.1 (-1.3, 1.6)
Hungary	2004-2014	2.1 (-2.7, 7.1)	-	-	-	-	-	-
Ireland	2000-2014	-2.5 (-4.9, 0.0)	-	-	-	-	-	-
Italy	2001-2014	-4.8* (-6.5, -2.9)	2001-2008	0.3 (-0.9, 1.6)	2008-2014	-10.7* (-12.1, -9.3)	-	-
Latvia	2004-2014	18.8* (3.7, 36.1)	-	-	-	-	-	-
Lithuania	2001-2014	8.4* (6.1, 10.8)	-	-	-	-	-	-
Luxembourg	2002-2012	-4.7 (-9.8, 0.6)	-	-	-	-	-	-
Netherlands	2004-2012	30.7* (14.3, 49.6)	2004-2010	15.3* (2.6, 29.7)	2010-2012	128.6* (14.1, 357.9)	-	-
Poland	2005-2014	5.5 (-6.4, 18.8)	2005-2012	19.4* (11.2, 28.2)	2012-2014	-47.4* (-69.1, -10.5)	-	-
Portugal	2000-2014	-1.3 (-3.2, 0.7)	-	-	-	-	-	-
Slovakia	2000-2014	6.2* (1.2, 11.4)	2000-2004	41.8* (18.4, 69.8)	2004-2009	-10.8 (-25.5, 6.8)	2009-2014	14.2 (-0.3, 30.9)
Slovenia	2004-2014	4.8* (1.9, 7.8)	-	-	-	-	-	-
Spain	2000-2014	17.8* (10.3, 25.8)	2000-2005	58.9* (31.1, 92.7)	2005-2014	3.4 (-4.4, 11.8)	-	-
United Kingdom	2000-2014	-1.9* (-2.7, -1.1)	-	-	-	-	-	-

Abbreviations: APC: annual percent change; CI: confidence interval. \*p-value&lt;0.05 for change in trend.



**Table 3.** Joinpoint analysis for Alzheimer's disease hospital morbidity trends in women in the European Union, 2000-2014.

	Total study period		Period 1		Period 2		Period 3	
	Years	APC <sup>a</sup> (95% CI <sup>b</sup> )	Years	APC <sup>a</sup> (95% CI <sup>b</sup> )	Years	APC <sup>a</sup> (95% CI <sup>b</sup> )	Years	APC <sup>a</sup> (95% CI <sup>b</sup> )
European Union	2000-2014	-1.0 (-2.4, 0.5)	2000-2004	6.7* (2.2, 11.5)	2004-2012	-2.0* (-3.8, -0.2)	2012-2014	-11.8 (-23.1, 1.1)
Austria	2000-2014	-1.2 (-6.6, 4.4)	2000-2002	100.3* (14.8, 249.3)	2002-2014	-6.5* (-9.5, -3.3)	-	-
Belgium	2000-2013	10.8* (8.3, 13.3)	-	-	-	-	-	-
Croatia	2002-2014	-5.6* (-8.4, -2.7)	2002-2012	-8.1* (-11.1, -5.0)	2012-2014	22.3 (-20.2, 87.5)	-	-
Cyprus	2005-2013	14.3 (-0.6, 31.3)	-	-	-	-	-	-
Czech Republic	2000-2014	4.5* (3.8, 5.2)	-	-	-	-	-	-
Denmark	2000-2014	-1.3 (-4.1, 1.6)	2000-2012	1.4 (-1.5, 4.2)	2012-2014	-29.9 (-56.4, 12.8)	-	-
Finland	2001-2014	2.7* (1.4, 4.0)	2001-2007	7.0* (5.1, 8.9)	2007-2014	-0.7 (-2.1, 0.7)	-	-
France	2000-2014	-7.1* (-10.5, -3.7)	2000-2007	3.7 (-1.7, 9.4)	2007-2014	-16.8* (-21.2, -12.3)	-	-
Germany	2000-2014	3.0* (1.4, 4.6)	2000-2003	16.9* (11.2, 22.8)	2003-2008	2.3 (-0.8, 5.6)	2008-2014	-0.7 (-2.3, 1.0)
Hungary	2004-2014	-1.3 (-5.8, 3.5)	2004-2008	-14.0 (-26.1, 0.1)	2008-2014	6.8 (-1.5, 15.9)	-	-
Ireland	2000-2014	-3.6* (-5.2, -2.0)	-	-	-	-	-	-
Italy	2001-2014	-5.0* (-6.9, -3.2)	2001-2005	1.0 (-1.2, 3.3)	2005-2009	-2.3 (-5.7, 1.2)	2009-2014	-12.2* (-13.6, -10.8)
Latvia	2004-2014	21.6* (3.9, 42.3)	-	-	-	-	-	-
Lithuania	2001-2014	10.6* (7.1, 14.1)	2001-2004	34.5* (17.7, 53.8)	2004-2014	6.7* (4.5, 9.0)	-	-
Luxembourg	2002-2012	-6.0* (-8.5, -3.5)	-	-	-	-	-	-
Netherlands	2004-2012	26.1* (12.3, 41.7)	2004-2010	12.4* (6.1, 19.0)	2010-2012	111.0* (50.6, 195.6)	-	-
Poland	2005-2014	5.3 (-6.7, 18.9)	2005-2012	19.4* (9.6, 30.0)	2012-2014	-47.7* (-72.3, -0.9)	-	-
Portugal	2000-2014	0.1 (-1.6, 1.9)	-	-	-	-	-	-
Slovakia	2000-2014	4.8* (0.4, 9.4)	2000-2004	35.0* (18.6, 53.7)	2004-2007	-16.5 (-44.5, 25.8)	2007-2014	6.9* (0.7, 13.5)
Slovenia	2004-2014	11.5* (7.3, 15.9)	2004-2006	44.0* (14.0, 81.9)	2006-2014	7.4* (4.7, 10.2)	-	-
Spain	2000-2014	17.0* (9.1, 25.5)	2000-2002	-6.1 (-29.8, 25.7)	2002-2005	99.8* (49.3, 167.4)	2005-2014	0.1 (-2.5, 2.8)
United Kingdom	2000-2014	-2.9* (-3.7, -2.0)	-	-	-	-	-	-

Abbreviations: APC: annual percent change; CI: confidence interval. \*p-value<0.05 for change in trend.

## Figure legends

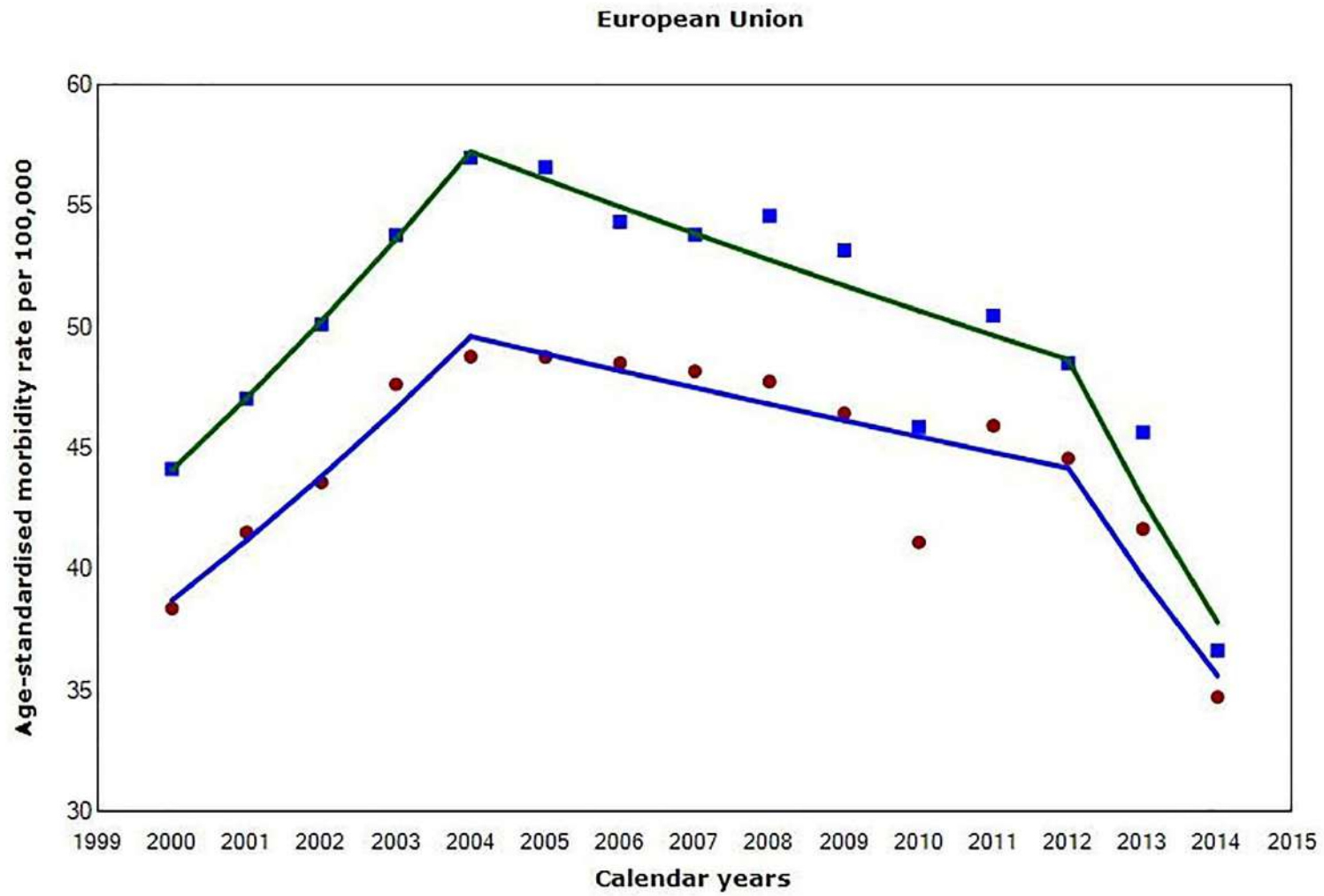
Square (blue): women (age-standardised morbidity rates)

Circle (red): men (age-standardised morbidity rates)

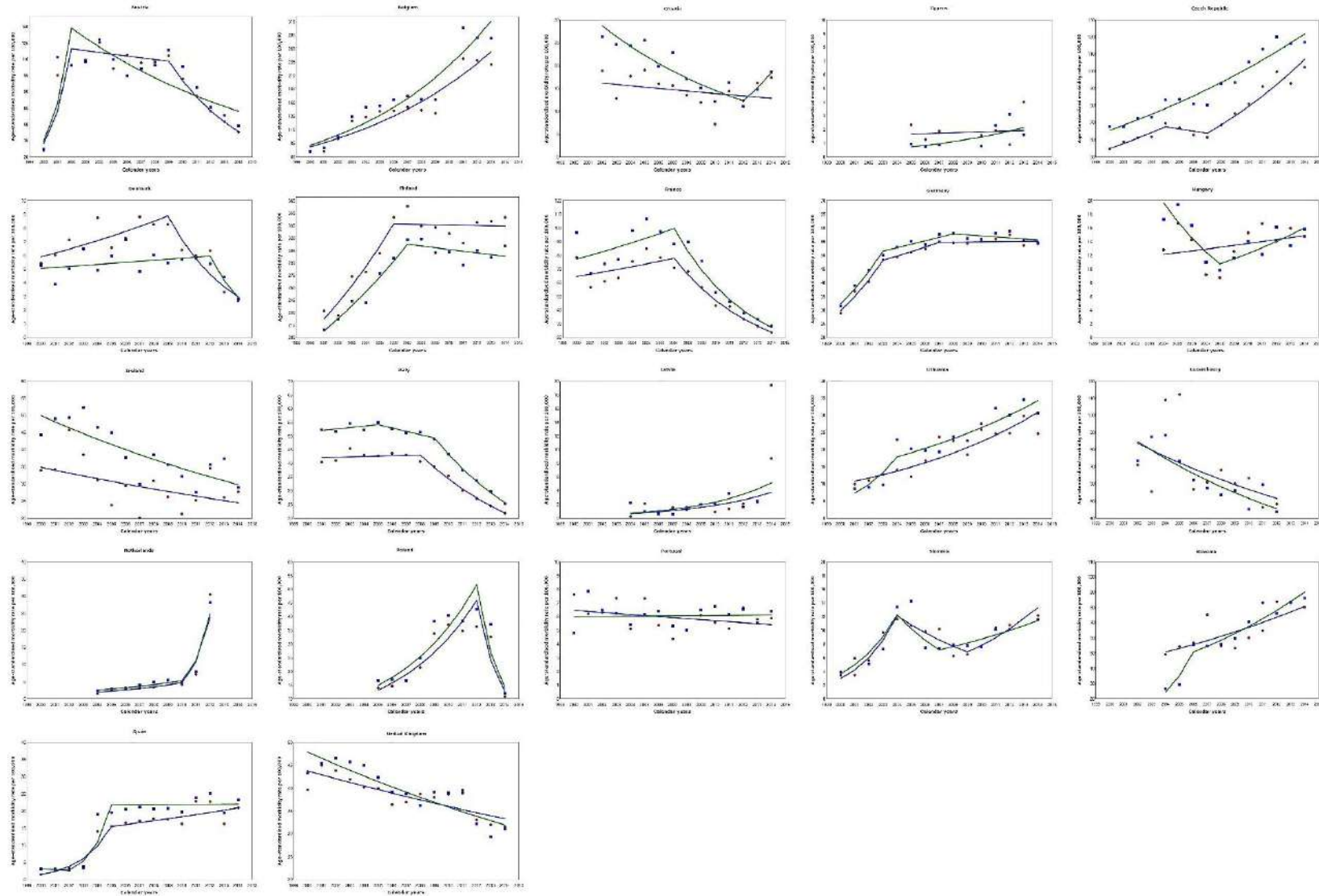
Green line: trends in hospital morbidity from Alzheimer's disease for European women.

Blue line: trends in hospital morbidity from Alzheimer's disease for European men.

**Figure 1.** Trends in hospital morbidity from Alzheimer's disease in the entire European Union, 2000-2014.



**Figure 2.** Trends in hospital morbidity from Alzheimer's disease in the member countries of the European Union, 2000-2014.



---

# 9. Resumen

---

**INTRODUCCIÓN Y OBJETIVOS:** La enfermedad de Alzheimer (EA) está recibiendo una atención creciente dentro de la salud pública. El objetivo fue analizar las tendencias de la mortalidad y la morbilidad por la EA en la Unión Europea (UE) entre 2002 y 2012.

**MÉTODOS:** Se condujo un metaanálisis para estimar la prevalencia e incidencia de la enfermedad. Se utilizó la base de datos de Eurostat y de la Organización Mundial de la Salud entre 2002 y 2012 para obtener el número de muertes y de hospitalizaciones. Se calcularon las tasas de mortalidad y morbilidad estandarizadas por edad por 100.000 personas, utilizando el software “Joinpoint Regression Program” para analizar las tendencias en la UE por género, grupos de edad y región.

**RESULTADOS:** La prevalencia de la EA en Europa fue de 5,05%, y la incidencia fue de 11,08 por 1.000 personas-año. La mortalidad de la EA en el conjunto de la UE mostró una tendencia creciente (3,0%), al igual que en la mayoría de los países. Tanto en hombres como en mujeres se observaron crecimientos de la mortalidad, más pronunciados entre las mujeres (3,2% frente a 2,4%). El grupo de edad más anciano mostró una tendencia creciente (3,1%), permaneciendo estable en el grupo de edad más joven (-0,3%). La morbilidad de la EA en la UE mostró una ligera tendencia decreciente en el periodo de estudio (-0,6%), aunque encontrando en varios países tendencias crecientes. La morbilidad descendió en ambos sexos, siendo entre las mujeres un descenso más pronunciado que entre los hombres (-0,8% frente a -0,4%). También se registraron descensos en ambos grupos de edad, más pronunciado en el grupo de edad más joven en comparación con el grupo de edad anciano (-1,5% y -0,5%, respectivamente).

**CONCLUSIONES:** La EA se ha convertido en un importante problema de salud pública. Este estudio proporciona una actualización en la investigación de la mortalidad y morbilidad de la EA, y es una referencia para el desarrollo de políticas de prevención.