

Demencia: La epidemia silenciosa del III Milenio

Dr. Gustavo Pradilla ARDILA ^[1]

Las demencias son enfermedades con una prevalencia creciente dado el envejecimiento paulatino de la población. En Colombia los estudios de neuroepidemiología de campo señalan que la prevalencia de la demencia en personas mayores de 50 años es de 1.31% y en mayores de 70 años, de 3.04%. Un reciente estudio en Piedecuesta, Santander, mostró una prevalencia de demencia de 4.3% en individuos mayores de 50 años, de 9.1% en mayores de 70 años y de 35.5% en mayores de 85 años. Es importante el conocer su clasificación, aspectos clínicos, diagnósticos y terapéuticos dada la amplia gama de afecciones que pueden llevar al deterioro cognitivo. La Alteración Cognitiva Leve y la Alteración Cognitiva Vascular son los estadios iniciales hacia el desarrollo de la Enfermedad de Alzheimer y de la Demencia Vascular respectivamente y por ello es muy importante su precoz diagnóstico, lo mismo la de los factores de riesgo inherentes a estas últimas para identificar individuos propensos y trazar estrategias preventivas y de intervención farmacológica. Además, surgen ya factores de protección que pueden beneficiar a los individuos a riesgo y a los familiares de los pacientes. Consideramos que estos aspectos generales son de utilidad para los médicos y para otros profesionales implicados en el área de los desórdenes cognitivos. *Salud UIS 2004;36:138-145*

Palabras claves: Demencia, Enfermedad de Alzheimer, Demencia Vascular, Neuroepidemiología.

The dementias are disease with a growing prevalence due to the progressive senility of the population. In Colombia the field neuroepidemiological studies point out that the dementia prevalence in people fifty year age older is 1.31% and in seventy year age older is 3.04%. A recent study in Piedecuesta, Santander, showed a dementia prevalence of 4.3% in fifty years age older individual, of 9.1% in seventy years age older and of 35.5% in eighty five ages older. It is important to know their classification and also the clinical, diagnostic and therapeutic aspects because there are an extensive variety of conditions that may produce cognitive impairment. The Minimal Cognitive Impairment and the Vascular Cognitive Impairment are the initial steps toward the development of Alzheimer's Disease and Vascular Dementia respectively, and for that it is very important their early diagnosis, the same that the identification of the risk factors inherent to these diseases in order to find individuals at risk and to plan preventive strategies and pharmacologic intervention. Besides, appear already protection factors that may benefit to this individual at risk an also to the relatives of the patients. We consider that all these general aspects are useful for the physician and for others professionals implicated in the field of cognitive disorders. *Salud UIS 2004;36:138-145*

Key words: Dementia, Alzheimer's Disease, Vascular Dementia, Neuroepidemiology.

INTRODUCCIÓN

Desde la descripción histórica del 4 de noviembre de 1906 por Aloys Alzheimer de su paciente Auguste D¹ con una forma de deterioro cognitivo y unos hallazgos neuropatológicos no conocidos hasta entonces, pasaron casi 50 años para que el concepto de su rareza y su supuesta causa por el “ endurecimiento de las arterias cerebrales” cambiase radicalmente con la genial observación de CM. Miller Fisher² de que la demencia senil no necesariamente era el desenlace final de la arteriosclerosis cerebral, reviviendo la entidad clásica bautizada por Emil Kraepelin como Demencia de Alzheimer. ¹

En los últimos años con el desarrollo de criterios diagnósticos más rigurosos, el advenimiento de técnicas de neuro-imagenología y la realización de estudios clínicos, neuropatológicos y epidemiológicos de demencia ha habido un resurgimiento no sólo de la Enfermedad de Alzheimer (EA) sino de la segunda causa de demencia, la vascular. ³

DEFINICIÓN Y CLASIFICACIÓN

El término Demencia fue empleado por primera vez por Pinel en relación con los cambios mentales progresivos vistos en algunos idiotas, pero fue Rush en 1812 quien popularizó este concepto en su libro clásico “ *Medical Inquiries and Observations upon the Disease of the Mind*”

Demencia es un síndrome caracterizado por el desarrollo de múltiples déficits cognitivos (incluyendo la memoria), debidos a efectos fisiológicos directos de una condición

^[1] Dr. Gustavo Pradilla Ardila. Profesor Titular Laureado. Depto. de Medicina Interna. Escuela de Medicina. Facultad de Salud. UIS.

Correspondencia: Carrera 32 No. 29-31 Bucaramanga. gustavop@uis.edu.co

Conferencia dictada durante el XVII Curso de Post-grado Depto. de Medicina Interna UIS, Bucaramanga, febrero de 2004.

médica general, a los efectos persistentes de una sustancia ó a etiologías múltiples⁵.

Una definición más concisa hace referencia a una disfunción crónica o progresiva de la función cortical y sub-cortical, que ocasiona un deterioro cognitivo complejo⁶.

Es importante destacar que esta entidad es un síndrome clínico de numerosas etiologías, algunas conocidas y otras no como la Enfermedad de Alzheimer, que es la más frecuente⁷.

Su creciente interés es atribuido a que la senilidad se asocia a una mayor frecuencia de afecciones definidas, como la EA y a que la población mundial envejece cada vez más, con el agravante de que afectará primordialmente a los países en desarrollo en el año 2020 por tener ellos el 70% de la población senil mundial para esa fecha⁸.

La clasificación de las demencias ha cambiado con el correr de los años y algunos autores han propuestos denominarlas corticales, sub-corticales y mixtas dependiendo de la localización anatómica y otros investigadores, en tratables y no tratables.

Demencias Corticales: Son las denominadas degenerativas o primarias e incluyen las Enfermedades de Alzheimer y de Pick.

Demencias Sub-corticales.

Son más numerosas y la más reciente de ellas es la del SIDA. (Tabla 1).

Enfermedad de Huntington
Enfermedad de Wilson
Enfermedad de Parkinson
Parálisis Supranuclear Progresiva
Lesiones Talámicas
Degeneración Espinocerebelosa
Encefalopatías Toxo-Metabólicas
Hidrocefalia
Esclerosis Lateral Amiotrófica con Demencia
Síndrome Demencia D epresión
SIDA

Tabla 1. Demencias subcorticales

En la Tabla 2 se presentan las distinciones entre las Demencias Corticales y las Sub-corticales,

Demencias Mixtas. En ellas hay un compromiso tanto cortical como sub-cortical y son ejemplos las demencias multi-infarto, la secundaria a enfermedades infecciosas, trauma y anoxia entre otras⁹.

Aunque para algunos autores todas las demencias son tratables, por lo menos con intervenciones psico-sociales, otra clasificación las divide en tratables y no tratables, enfatizándose la importancia de un diagnóstico correcto dado el pronóstico¹⁰.

Las no tratables son las enfermedades de Alzheimer y Pick, aunque disponemos ya de algunos medicamentos que mejoran la calidad de vida especialmente en estadios tempranos.

Las demencias tratables se subdividen a su vez en Enfermedades Neurológicas y Enfermedades No Neurológicas. (Tabla 3,4).

Demencias Vasculares
Hidrocefalia
Hematoma Subdural
Tumores (Lóbulo Frontal)
Neurosífilis y otras infecciones
Neurocisticercosis
Enfermedad de Wilson
Enfermedad de Parkinson

Tabla 3. Demencias Tratables. Enfermedades Neurológicas.

Causas Metabólicas	Causas Tóxicas
* Enfermedades endocrinas	* Medicamentos y sustancias psico-activas
* Enfermedad hepática	* Metales
* Uremia	* Alcohol
* Anoxia	
* Desequilibrio hidro-electrolítico	
* Avitaminosis	

Tabla 4. Demencias Tratables. Enfermedades No Neurológicas.

Hay algunas nosologías especiales que merecen destacarse. Por ejemplo, un estudio determinó que algunos pacientes seniles diagnosticados con Demencia de Alzheimer, en realidad presentaban avitaminosis dado que el aparato gastrointestinal del anciano presenta dificultades para la absorción de las vitaminas en especial la B1 y la B12¹¹.

En nuestra experiencia con neuro-cisticercosis, con alrededor de 300 casos, la demencia ha constituido un 3% de ellos¹².

Nuestro Grupo de Neurotoxicología ha publicado las manifestaciones clínicas demenciales en pacientes intoxicados con plomo, talio y arsénico, siendo un reto diagnóstico al no contemplarse inicialmente esta posibilidad etiológica¹³.

La American Pyschiatric Association en su Diagnostica and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-IV), las clasifica en orden de importancia y frecuencia, siendo esta clasificación las más empleada en la actualidad. (Tabla 5).

I Demencia Tipo Alzheimer:
a. De comienzo temprano: 65 años o menos.
b. De comienzo tardío: mayores de 65 años.
II Demencia Vascular
III Demencia debida a otras condiciones médicas generales
IV Demencia persistente inducida por sustancias
V Demencia debida a múltiples etiología como la combinación de Demencia Alzheimer y Demencia Vascular.

Tabla 5. Clasificación de las demencias (DSM-IV)⁵

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Existen más de 55 enfermedades, algunas no progresivas, que pueden causar demencia⁷.

Un meta-análisis en 1.416 adultos diagnosticados con demencias, demostró que la Enfermedad de Alzheimer era la causa en un 39%, seguida por la Demencia Multi-Infarto en un 13% y la Pseudo-demencia o sea la depresión en un 9%; el diagnóstico fue errado en un 3%⁸.

En el diagnóstico diferencial de las demencias se destaca la denominada Pseudo-demencia o sea la depresión en el anciano. Sin embargo, la demencia puede incorporar desórdenes afectivos mayores especialmente en los síndromes demenciales sub-corticales y finalmente puede haber combinaciones. El delirio se diferencia por diversos aspectos clínicos y paraclínicos de la demencia. (Tabla 6).

Demencia	Delirio
Comienzo insidioso	Agudo
Duradero	Transitorio
Conciencia normal	Alterada
Síndrome neuropsicológico global	Ídem
EEG normal al inicio; lentificación moderada posteriormente.	Lento difuso
Pronóstico pobre	A menudo tratable

Tabla 6. Diagnostico diferencial entre la demencia y el delirio

EPIDEMIOLOGÍA

La Demencia de todas las causas afecta alrededor del 6.4 y el 8% de la población mayor de 65 años de edad.

La prevalencia de las demencias varía con la edad y se dobla cada 5 años, siendo el 1% entre los 50-65 años, de 4.6 a 15.8% en mayores de 65 años y de 29.8 a 50.0% entre los mayores de 85 años⁸.

La EA es la causa de demencia más frecuente (40-65%), seguida por la demencia vascular. Adicionalmente, la demencia mixta (Alzheimer y vascular) puede fluctuar entre un 11 al 43%.

Se ha demostrado que la Demencia Vascular y la Demencia Tipo Alzheimer coexisten en un 15% de los enfermos y que los infartos cerebrales pueden multiplicar por veinte las manifestaciones clínicas de esta enfermedad degenerativa. Es importante considerar que dependiendo de los criterios empleados para el diagnóstico de la demencia, pueden haber variaciones en la prevalencia de esta afección^{8, 14 - 17}.

En Colombia carecíamos de estadísticas confiables hasta que un estudio poblacional realizado en 5 regiones diversas (altiplano cundi-boyacence, sur-occidental, nor-occidental, costa norte, oriental) en 8.910 habitantes de ciudades capitales, municipios intermedios y áreas rurales determinó una prevalencia de demencia del 1.31 % en mayores de 50 años, con un aumento a 3.04% en los mayores de 70 años. Estas cifras están dentro de las registradas en diversos países en estudios que como el colombiano emplearon el examen del Mini-Mental como tamizaje y los criterios del DSM IV para demencia¹⁸.

Una reciente investigación, con metodología similar, realizada en Piedecuesta concluyó con una prevalencia de demencia del 4,3% en mayores de 50 años, 9.1% en mayores de 70 años y 35,5% en mayores de 85 años. (19) La incidencia de las demencias también depende de la edad y en estudios norteamericanos y europeos en personas de 65 años de edad y mayores se ha calculado que es de 1.000 casos por 100.000 habitantes por año y de ellos 600 corresponden a Enfermedad de Alzheimer y 200 a Demencia Vascular. Entre los individuos de 75 años de edad y mayores se estima en 2.800 casos por 100.000 habitantes por año^{20,22}.

Es interesante el hecho de que si bien las demencias muestran un crecimiento exponencial de los 70 a los 94 años, el grupo etáreo de los 95 años y mayores muestra una meseta de casi un 45% sin ningún aumento ulterior en la prevalencia de la demencia. Estos datos estarían a favor de considerar enfermedades como la de Alzheimer no como un continuum del envejecimiento normal sino como una afección en la cual la edad y la predisposición genética sean quizás los mayores factores de riesgo y la posibilidad de que factores específicos puedan tener un papel primordial en controlar la expresión temprana o tardía de la enfermedad^{15, 23 - 26}.

Se ha considerado que afecta más a las mujeres posiblemente por su mayor sobrevida. No hay diferencia racial aparente²⁷.

Las diferencias en la prevalencia de EA entre grupos poblacionales mundiales sugieren efectos genéticos o ambientales no conocidos aún.

Los datos epidemiológicos disponibles nos alertan sobre la cada vez mayor frecuencia de las demencias por el aumento en la expectativa de vida y su directa relación con la longevidad.

Factores de riesgo

La exploración extensa para los posibles factores de riesgo, centrada largamente en la EA, ha sido desalentadora. La edad, demencia en un familiar cercano y el alelo E4 del gen APOE son los únicos factores de riesgo confirmado para la enfermedad (28, 29, 30, 31, 32,33). El más potente factor de riesgo es la presencia de un alelo de la apolipoproteína E4 (APOE E4). De sus 3 formas – E2, E3 y E4- solamente el alelo E 4 aumenta la probabilidad de desarrollar Enfermedad de Alzheimer.

Aunque los estudios clínicos tempranos en familias selectas mostraron que el alelo APOE, E4 fue específico para casi el 90% de los casos de demencia³⁴, posteriores estudios en poblaciones notaron bajas tasas con efectos disminuidos del gen en mayores edades³⁵.

El riesgo de por vida para EA para un individuos sin el alelo E4 es de aproximadamente 9%; si el individuo posee por lo menos un alelo E4 el riesgo de un 29%³⁶.

Sin embargo, el genotipo E4 no es suficientemente específico o sensitivo para que pueda usarse como una prueba diagnóstica. Además, el alelo E 4 parece aumentar el riesgo de EA más en poblaciones blancas y asiáticas que en las negras e hispánicas³⁷.

El sexo femenino, la infección por herpes, las bajas concentraciones de lípidos, los traumas craneanos y el posible efecto protector del reemplazo hormonal son todos factores que interactúan con el genotipo APOE para modificar el riesgo relativo^{38, 39, 40, 41, 42,43}.

Sin embargo, sobre el reemplazo hormonal, estudios recientes han alertado sobre el riesgo de desarrollar demencia en mujeres post-menopáusicas de 65 años de edad o mayores al ser tratadas con estrógenos más progesterona⁴⁴.

También se han considerado factores de riesgo los bajos niveles de folato y de vitamina B12, los elevados niveles plasmáticos y totales de homocisteína; además, el haber tenido pocos años de educación formal, bajos ingresos económicos y un estrato ocupacional inferior^{45,46, 47,48}.

El perímetro cefálico disminuido, sugestivo de un tamaño cerebral pre-mórbido, puede influenciar el riesgo específico por edad para la EA, favoreciendo su

presentación según vario estudios^{49,50}. A la vez, el tamaño cefálico pequeño se ha relacionado con bajas puntuaciones del Examen Mental Abreviado (Minimental)⁵¹ y el desarrollo del cerebro durante la infancia y la adolescencia temprana parece ser importante en determinar la preservación de las habilidades cognitivas en la edad senil y el perímetro cefálico sería uno de sus indicadores⁵².

Varios otros posibles factores de riesgo para la EA tales como la exposición a agentes anestésicos, la diabetes y las concentraciones bajas de testosterona libre en hombres están siendo estudiados uno y re-estudiados otros^{6,53}.

Los estudios de factores de riesgo para DV, la segunda más frecuente forma de demencia, son pocos en comparación con los de EA, principalmente por dificultades en los criterios de definición e inclusión para este grupo de desórdenes. Las diferencias significativas se han visto en el número de casos de DV identificados de acuerdo o no al empleo de las imágenes cerebrales, dado que estos estudios tienden a dar menos especificidad y los que no los emplean tienen una menor sensibilidad. Las estimaciones de la prevalencia de la DV varían ampliamente entre 10-50% de todos los casos de demencia⁵⁴.

Los principales factores de riesgo identificados para la enfermedad son la edad, el sexo masculino, la hipertensión arterial, el infarto del miocardio, la enfermedad coronaria, la diabetes, la aterosclerosis generalizada, el tabaquismo, las altas concentraciones de lípidos y una historia de ECV^{6,55}.

Aunque algunos estudios sugieren una asociación entre DV y la APOE*E4, ésta relación no es consistente y puede atribuirse a dificultades en el diagnóstico diferencial de la EA y la DV^{56,57}.

La patología vascular, notablemente la aterosclerosis, las lesiones de la sustancia blanca y la hipertensión arterial en la mitad de la vida, se han asociado también con la EA y pudieran facilitar la pérdidas de la cognición⁵⁸.

Así la mayoría de los casos de demencia tiene una vía vascular común, que sugiere que un diagnóstico temprano y un tratamiento de los desórdenes vasculares pudieran modular el comienzo de la demencia⁶.

Factores de protección

La educación de alto nivel se ha correlacionado con tasas bajas de EA, que pudiera ser atribuido por lo menos en forma parcial a estrategias compensatorias que demoran la detección de la enfermedad^{59, 60}.

El moderado consumo diario de vino o semanal de alcohol y altos niveles de pescado en la dieta se han asociado con bajo riesgo para la EA ^{61, 62, 63}.

El papel benéfico de los anti-inflamatorios no esteroideos en la detención o en el entretardamiento de la progresión de la EA permanece aún controvertido ⁶⁴.

Expectativa de vida

Los pacientes con demencia tienen una expectativa de vida sustancialmente más corta; el promedio de supervivencia desde que se hace el diagnóstico es de 8 años ⁶⁵.

Los pacientes con EA tienen una mayor supervivencia que aquellos con demencia vascular y las mujeres viven más que los hombres tanto para la EA como para la DV ^{6, 66, 67}.

Alteración cognitiva leve (acl)

Muchos individuos permanecen intelectualmente intactos tarde en su vida (Picasso, Sófocles, Titian y Verdi) y otros desarrollarán un síndrome demencial. Entre uno y otro extremo hay un grupo de personas que presentan cambios cognitivos que se han aceptado como normales en el anciano y que incluyen una disminución de la fluencia y de la nominación, de la concentración sostenida, en las habilidades para resolver problemas, el análisis de las percepciones complejas, en las habilidades constructivas, en general con pérdida de los recursos para procesar y en especial de la memoria explícita. La adquisición de nueva información declina aunque la habilidad para retener y recuperar información está preservada.

Es debatible si las anomalías leves de la memoria pueden considerarse como un componente del espectro senil normal.

Estas anomalías cognitivas han recibido diversos nombres pero ha prevalecido el dado por Flicker et al en 1991 de Alteración Cognitiva Leve (Mild Cognitive Impairment en inglés) ⁽⁶⁷⁾ y se considera que puede constituir una población senil a riesgo de desarrollar la EA. Recientemente la American Academy of Neurology ha aceptado que es un estado transicional entre el envejecimiento normal y la EA temprana, destacando que hace referencia al estado clínico de individuos cuya memoria está alterada pero por lo demás funcionan bien y no reúnen los criterios clínicos de demencia.

Los criterios para la ACL son:

- 1) Quejas de falla de la memoria, preferiblemente corroboradas por un informante.
- 2) Alteración objetiva de la memoria.

- 3) Función cognitiva general normal.
- 4) Actividades de la vida diaria intactas.
- 5) No demencia ⁽⁶⁸⁾.

La evidencia acumulada confirma que los individuos con ACL tienen un riesgo aumentado para desarrollar demencia por lo que se recomienda su seguimiento. Aproximadamente la progresión hacia la EA es de cerca del 12% por año, comparada con el 1 a 2% de los controles normales; después de 6 años, el 80% de una cohorte estudiada por Petersen et al. ha desarrollado demencia ^(68, 69).

Por todo lo anterior, están en curso diversas investigaciones para determinar intervenciones terapéuticas que puedan alterar su progresión hacia la EA ^(68 - 72).

Alteración cognitiva vascular (acv)

En 1993 Hachinski y Bowler acuñaron el término Alteración Cognitiva Vascular (Vascular Cognitive Impairment, en inglés) ⁽⁷³⁾ que requiere la identificación de la alteración cognitiva, el reconocimiento de una causa vascular potencial y el establecimiento de un vínculo lógico entre ellas.

La Alteración Cognitiva Vascular forma un espectro que incluye:

- 1) Alteración Cognitiva Vascular: alteración cognitiva sin demencia derivada de causas vasculares.
- 2) Demencia Vascular: tipos multi-infarto y rarefacción/ infarto de sustancia blanca y
- 3) Enfermedad de Alzheimer mixta con un componente vascular ⁽⁷⁴⁾.

Estudios prospectivos de cohortes de envejecimiento han establecido que la Alteración Cognitiva Vascular sin demencia es la forma más prevalente de alteración cognitiva vascular en individuos entre los 65 a los 84 años con tasas de mortalidad similares a las de los pacientes con EA ⁽⁷⁴⁾.

También que aproximadamente la mitad de estos individuos desarrollan demencia en 5 años ⁽⁷⁵⁾.

Este concepto surgió por las dificultades para la elaboración de elementos diagnósticos claros y reproducibles para la demencia vascular. También, es similar a la Alteración Cognitiva Leve para la Enfermedad de Alzheimer como el primer paso de una lesión previa conducente a un deterioro mayor, pero con el aspecto fundamental de que varios de los factores de riesgo son prevenibles e incluso tratables.

REFERENCIAS

- 1 Maurer K, Volk S, Gerbaldo H, Auguste D and Alzheimer's disease. *Lancet* 1997; 349: 1546-49.
- 2 Fisher CM: Senile dementia: A new explanation of its causation. *Can Med Assoc J* 1951; 65:1-7.
- 3 Whitehouse PJ, Frisoni GB, Post St. Breaking the diagnosis of dementia. *Lancet Neurology* 2004; 3: 124-128).
- 4 Hippus H. Aloys Alzheimer 14.06.1864- 19.12.1915. In: Maurer K, Riederer P, Beckman H, eds. *Alzheimer's Disease. Epidemiology, Neuropathology, Neurochemistry, and Clinics* Wien. Springer-Verlag, 1990: XIII-XIX.
- 5 DSM IV American Psychiatric Association. *Diagnostic and statistical manual of mental disorders, DSM-IV. Fourth Edition.* Washington DC: American Psychiatric Association; 1994.
- 6 Ritchie K, Lovestone S. The dementias. *Lancet* 2002; 360:1759-1766
- 7 Geldmacher SG, Whitehouse PJ. Evaluation of dementia. *N Engl J Med* 1996; 335: 330-336.
- 8 Rocca WA, Amaducci L. Epidemiology of Alzheimer's Disease. In: Anderson DW (ed). *Neuroepidemiology: A tribute to Bruce Schoenberg.* Boca Ratón: CRC Press, 1991:55-96.
- 9 Gottfries CG. Clasifications of dementias. En: Orgogozo JM, Gottfries CG, eds. *Progress in Dementia Research.* New Jersey: Parthenon Publishing, 1990:15-24.
- 10 Arnold SE, Kumar A. Reversible dementias. *Medical Clinic of North America* 1993;77: 215-230.
- 11 Wang H-X, Wahlin A, Basun H, et al. Vitamin B12 and folate in relation to the development of Alzheimer's disease. *Neurology* 2001;56:1188-1194.
- 12 Pradilla G, Ramírez G, Cabrales CC, Naranjo F. Neurocisticercosis en Santander: Experiencia en 300 pacientes, Resúmenes VII Congreso Colombiano de Parasitología y Medicina Tropical. B/manga. Octubre 28-31 de 1.993.
- 13 Quintero D, Puentes F, Pradilla G. Manifestaciones psiquiátricas en intoxicaciones con plomo, arsénico y talio. *Revista de la Sociedad Colombiana de Psiquiatría* 1982; XL: 140-159.
- 14 Schoenberg BS, Aderson DW, Haerer AF. Severe dementia: Prevalence and clinical features in a biracial US population. *Arch Neurol* 1985; 42:740-743.
- 15 Evans DA, Funkenstein HH, Albert MS, Scherr PA, et al. Prevalence of Alzheimer's Disease in a community population of older persons. *JAMA* 1989; 252:2551-2558.
- 16 Rocca WA, Amaducci LA, Schoenberg BS. Epidemiology of clinically diagnosed AD. *Ann Neurol* 1986; 19:415-424.
- 17 Ekinjuntti T, Ostbye T, Steenhuis R, Hachinski V. The effect of different diagnostic criteria on the prevalence of dementia. *N Engl J Med* 1997; 337:1667-1674.
- 18 Pradilla G, Vesga BE, León FE y GENECO. Estudio neuroepidemiológico nacional (EPINEURO) colombiano. *Pan Am J Public Health* 2003; 14: 104-111.
- 19 Pradilla G, Vesga BE, Díaz LA, Pinto NX, Sanabria CL, Valdovino BP, Núñez LC, López P. Estudio neuroepidemiológico en la comunidad urbana de Piedecuesta, Santander. *Acta Med Colomb* 2002;27: 407-420.
- 20 National Institutes of Health. Consensus Development Conference Statement. Differential diagnosis of dementing diseases. *Alzheimer disease and Associate Disorders* 1988;2:4-15.
- 21 Rossor M. The Dementias. In: Bradley WG, Daroff RB, Fenichel GM, Marsden CD, edes. *Neurology in Clinical Practice.* Boston: Butterworth-Heinemann, 1991:1407-1441.
- 22 Chandra V, Barucha NE, Schoenberg BS. Conditions associated with Alzheimer's disease at death: Case-control study. *Neurology* 1986;36:209-211.
- 23 Dalla Barba G, Boller F. Alzheimer's disease. *Current Opinion in Neurology and Neurosurgery* 1991;4:80-85.
- 24 Amaducci LA, Rocca WA, Schoenberg BS. Origin of the distinction between Alzheimer's disease and senile dementia: How history can clarify nosology. *Neurology* 1986; 36:1497-1499.
- 25 Skoog I, Nilsson L, Palmertz B, Andreasson L-A, Svanborg A. A population-based study of dementia in 85-year-olds. *N Eng J Med* 1993; 328: 153-158.
- 26 Wernicke TF, Reischies F. Prevalence of dementia in old age: clinical diagnoses in subjects aged 95 years and older. *Neurology* 1994;44:250-253.
- 27 Cummings JL, Cole G. Alzheimer Disease. *JAMA* 2002; 287:2335-2338
- 28 Hofman A, Rocca WA, Brayne C. The prevalence of dementia in Europe: a collaborative study of 1980-1999 findings. *Int J Epidemiol* 1991; 20: 736-748.
- 29 Jorm AF, Korten AE, Henderson AS. The prevalence of dementia: a quantitative integration of the literature. *Acta Psychiatr Scand* 1987; 76: 465- 479
- 30 Richie K, Kildea D. Is senile dementia age-related or ageing-related? - evidence from a meta-analysis of dementia prevalence in the oldest old. *Lancet* 1995; 346: 931-934;
- 31 Katzman R, Aronson M, Fuld P, et al. Development of dementing illnesses in a 80 year old volunteer cohort. *Ann Neurol* 1989; 25: 317-324.
- 32 Corder E, Saunders AM, Risch NJ. protective effect

- of apolipoprotein E type 2 allele for late onset Alzheimer disease *Nat Genet* 1994; 7:180-184.
- 33 Skoog I, Lernfelt B, Landahl S, et al. 15-year longitudinal study of blood pressure and dementia. *Lancet* 1996;347: 1141-1145.
- 34 Corder E, Saunders A, Strittmatter W, et al. Gene dose of apolipoprotein E type E4 allele and the risk of Alzheimer's disease in late onset families. *Science* 1993; 261:921- 923.
- 35 Henderson AS, Eastel S, Jorm AF, et al. Apolipoprotein E allele E4 dementia, and cognitive decline in a population sample. *Lancet* 1995; 346: 1387-1390
- 36 Seshadri S, Drachman DA, Lippa CF. Apolipoprotein E4 allele and the life time risk for Alzheimer's disease. *Arch Neurol* 1995;52:1074-1079
- 37 Statement on use of apolipoprotein E testing for Alzheimer's disease. American College of Medical Genetics/American Society of Human Genetics Working Group on ApoE and Alzheimer disease. *JAMA* 1995;274:1617-1629.
- 38 Wade JPH, Mirsen TR, Hachinski VC, Fisman M, Lau C, Merskey H. The clinical diagnosis of Alzheimer's disease. *Arch Neurol* 1987; 44 : 24-29.
- 39 Mortimer JA, French LR, Schuman LM, Hutton JT. Head injuries in Alzheimer's disease and vascular dementia. *Neurology* 1985; 35: 1804.
- 40 Guo A, Cupples LA, Kurz A, et al. Head injury and the risk of AD in the MIRAGE study. *Neurology* 2000;54:1316-1323
- 41 Tang MX, Jacobs D, tern T, et al. Effect of oestrogen during menopause on risk and age at onset of Alzheimer's disease. *Lancet* 1996; 348: 429-432.
- 42 Poirier J. Apolipoprotein E in the brain and its role in Alzheimer's disease. *J Psychiatry Neurosci* 1996; 21:128-134.
- 43 Dupuy AM, Mas E, Ritchie K, et al. The relationship between Apolipoprotein E 4 and lipid metabolism is impaired in Alzheimer's. *Gerontology* 2001; 47: 213-218.
- 44 Shumaker SA, Legault C, Rapp SR, Thal L, et al. Estrogen plus progestin and the incidence of dementia and mild cognitive impairment in postmenopausal women. The Women's Health Initiative Memory Study: A randomized controlled trial. *JAMA* 2003;289:2651-2662.
- 45 Clarke R, Smith AD, Jobst KA et al. Folate, vitamin B12, and serum total homocysteine levels in confirmed Alzheimer disease. *Arch Neurol* 1998;55:1449-1455.
- 46 Evans DA, Hebert LE, Beckett LA, et al. Education and other measures of socioeconomic status and risk on incident Alzheimer disease in a defined population of older persons. *Arch Neurol* 1997;54:1399-1405
- 47 Fratiglioni A, Ahlbom A, Viitanen M, Winblad B. Risk factors for late-onset Alzheimer's disease. *Ann Neurol* 1993;33:258-266.
- 48 Launer LJ, Andersen K, Dewey ME, et al. Rates and risk factors for dementia and Alzheimer's disease. *Neurology* 1999;52:78-84.
- 49 Schofield PW, Logroscino G, Andrews HF, Albert S, Stern Y An association between head circumference and Alzheimer's disease in a population-based study of aging and dementia. *Neurology* 1997; 49: 130-137.
- 50 Tisserand DJ, Bosma H, Van Boxtel M, Jolles J Head size and cognitive ability in nondemented older adults are related. *Neurology* 2001; 56: 969-971.
- 51 Reynolds MD, Johnston JM, Dodge HH, DeKosky ST, Ganguli M. Small head size is related to low Mini-Mental State Examination scores in a community sample of nondemented older adults *Neurology* 1999;53:228-230.
- 52 Gale CR, Walton S, Martyn CN. Foetal and postnatal head growth and risk of cognitive decline in old age. *Brain* 2003;126: 2273-2278.
- 53 Moffat SD, Zonderman AB, Metter EJ, Kawas C, Blackman MR, Harman SM, Resnick SM. Free testosterone and risk for Alzheimer disease in older men. *Neurology* 2004;62:188-193.
- 54 Rocca W, Hofman A, Brayne C. The prevalence of vascular dementia in Europe: facts and fragments from 1980-1990 studies. *Ann Neurol* 1991; 30: 817-824.
- 55 Skoog I. Status of risk factors for vascular dementia. *Neuroepidemiology* 1998; 17: 2-9 .
- 56 Slooter A, Tang M, Van Duijn C, et al Apolipoprotein E * E4 and the risk of dementia with stroke. *JAMA* 1997;277:818-821.
- 57 Chapman J, Wang N, Treves T, Korczyn A, Bornstein N. ACE, MTHFR, Factor V Leiden and APOE polymorphisms in patients with vascular and Alzheimer's dementia. *Stroke* 1998; 29: 1401-1404.
- 58 Snowdon DA, Greiner LH, Mortimer JA, Riley KP, Greiner PA, Markesbery WR. Brain infarction and the clinical expression of Alzheimer's disease: the nun study. *JAMA* 1997;277: 813-817.
- 59 Stern Y, Alexander GE, Prohovnik I, Mayeaux R. Inverse relationship between education and parietotemporal perfusion deficit in Alzheimer's disease *Ann Neurol* 1992;32:371-375.
- 60 Coffey CE, Saxton JA, Ratcliff G, Bryan RN, Lucke JF. Relation of education to brain size in normal aging. Implications for the reserve hypothesis. *Neurology* 1999;53:1899-1906.
- 61 Kalmijn S, Launer LJ, Ott A, et al. Dietary fat intake and the risk of incident dementia in the Rotterdam study. *Ann Neurol* 1997;42:776-782.
- 62 Orgogozo J-M, Dartigues J-F, Lafont S, et al. Wine

- consumption and dementia in the elderly. *Rev Neurol (Paris)* 1997;3:185-192.
- ⁶³ Mukamal KJ, Kuller LH, Fitzpatrick AL, Longstreth, Mittleman MA, Siscovick DS. Prospective study of alcohol consumption and risk of dementia in older adults. *JAMA* 2003;289:1405-1413.
- ⁶⁴ Aisen PS, Schafer KA, Grundman M, Pfeiffer E, Sano M, Davis KL et al. Effects of Rofecoxib or Naproxen vs placebo on Alzheimer disease progression. A randomized controlled trial. *JAMA* 2003;289:2819-2826.
- ⁶⁵ Barclay LL, Serncov A, Blass JP, Sansone J. Survival in Alzheimer's disease and vascular dementias. *Neurology* 1985;35:834-40.
- ⁶⁶ Mölsä PK, Marttila RJ, Rinne UK. Epidemiology of dementia in a Finnish population. *Acta Neurol Scand* 1982;65:541-552.
- ⁶⁷ Flicker C, Ferris SH, Reisberg B. Mild cognitive impairment in the elderly : predictors of dementia. *Neurology* 1991;41:1006-1009.
- ⁶⁸ Petersen RC, Stevens JC, Ganguli M, Tangalos EG, Cummings JL, DeKosky ST. Practice parameter : early detection of dementia : mild cognitive impairment (an evidence-based review) *Neurology* 2001;56:1133-1142.
- ⁶⁹ Petersen RC, Smith GE, Waring C, Ivnik RJ, Tangalos EG, Kokmen E. Mild cognitive impairment: clinical characterization and outcome. *Arch Neurol* 1999;56:303-308.
- ⁷⁰ Petersen RC, Doody R, Kurz A, et al. Current concepts in mild cognitive impairment. *Arch Neurol* 2001;58:1985-1992.
- ⁷¹ Morris JC, Storandt M, Miller JP, et al. Mild cognitive impairment represents early-stage Alzheimer disease. *Arch Neurol* 2001;58:397-405.
- ⁷² Grundman M, Petersen RC, Ferris SH, Thomas RG, et al. Mild cognitive impairment can be distinguished from Alzheimer disease and normal aging for clinical trial. *Arch Neurol* 2004;61:59-66.
- ⁷³ Hachinski VC, Bowler JV. Vascular dementia. *Neurology* 1993;43: 2159-2160.
- ⁷⁴ Rockwood K, Wentzel C, Hachinski V, Hogan DB, MacKnight C, McDowell I. Prevalence and outcomes of vascular cognitive impairment. *Neurology* 2000;54:447-451.
- ⁷⁵ Wentzel C, Rockwood K, MacKnight C, Hachinski V, Hogan DB, Feldman H. et al. Progression of impairment in patients with vascular cognitive impairment without dementia. *Neurology* 2001;57:714-716.