

**DEMENCIA MIXTA. LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER Y
LA ENFERMEDAD CEREBROVASCULAR**

YUDY ANGELICA SANCHEZ OSORIO

**LINEA DE INVESTIGACION CLINICA Y SALUD MENTAL
PROGRAMA DE PSICOLOGIA
FACULTAD DE CIENCIAS SOCIALES, HUMANAS Y DE LA EDUCACION
UNIVERSIDAD CATOLICA POPULAR DEL RISARALDA
PEREIRA, 2009**

03 0179
F39472

DEMENCIA MIXTA: LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER Y LA ENFERMEDAD
CEREBRO VASCULAR



Yudy Angélica Sánchez Osorio



Línea de Investigación Clínica y Salud Mental

Programa de Psicología

Facultad de Ciencias Sociales, Humanas y de la Educación

Universidad Católica Popular Del Risaralda

Pereira, 2009

03 0179
F39472

Demencia Mixta 2
Yudy Angélica Sánchez Osorio

TITULILLO: DEMENCIA MIXTA

DEMENCIA MIXTA: LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER Y LA ENFERMEDAD
CEREBRO VASCULAR

Yudy Angélica Sánchez Osorio

Yamile Bocanegra García (Asesora)



28 JUL 2009

Línea de Investigación Clínica y Salud Mental

Programa de Psicología

Facultad de Ciencias Sociales, Humanas y de la Educación

Universidad Católica Popular Del Risaralda

Pereira, 2009

03 0179

F39472

Demencia Mixta 3
Yudy Angélica Sánchez Osorio

DEDICATORIA

A MI PADRE

AGRADECIMIENTOS

Este ha sido un largo viaje, en el cual me he encontrado con muchas personas que me han acompañado y apoyado, por eso quiero empezar agradeciéndole a mi madre que a pesar de los momentos difíciles que hemos pasado siempre ha estado ahí.

A Julio, que se ha convertido en mi gran amor, habiéndonos reencontrado en la vida después de 10 años, por estar siempre ahí con su amor incondicional a pesar de mis defectos.

A todas las personas de la Universidad, que con el tiempo no solo son "los funcionarios" sino que también son grandes personas y amigos; a Ana Arango que me soporto todo este tiempo, sin importar lo que pasara siempre me apoyo; a Lu que siempre me acompaño con su amistad y para desenredarme, con una calidad humana inmensa y por su colaboración en todo este proceso, y al resto de bellas personas que hacen parte de la Universidad y que me queda corta esta pagina para nombrarlas.

A mis amigos y futuros colegas, muchas gracias por simplemente estar. En especial a Juan que pasamos juntos por todo esto y que al fin lo logramos!

A TODOS MIL Y MIL GRACIAS.

CONTENIDO

Introducción	9
1. Generalidades	12
1.1. Demencia tipo Alzheimer	12
1.2. Demencia Vascular	18
2. Demencia Mixta	22
2.1. La ambivalencia del término “demencia mixta”	22
2.2. Hallazgos clinicopatológicos de DM	24
2.3. Tipos de Lesiones vasculares en EA	28
2.4. Aspectos diagnósticos de la demencia mixta	30
2.5. Hallazgos Neuropsicológicos en demencia mixta	34
3. Conclusiones	39
4. Lista de Referencias	43



LISTADO DE TABLAS

Tabla 1: Criterios NINDS – ADRDA para el Diagnóstico de la Demencia Tipo Alzheimer

15

Tabla 2: Criterios NINDS – AIREN para el diagnóstico de la demencia vascular 19

Tabla 3: Lesiones patológicas capaces de producir Demencia Vascular 20

Tabla 4: Hallazgos epidemiológicos de la frecuencia de la demencia mixta en su confirmación

Post mortem 25

DEMENCIA MIXTA: LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER Y LA ENFERMEDAD CEREBRO VASCULAR

Resumen:

El objetivo de este artículo es realizar una revisión de los aspectos centrales de la demencia mixta tales como la conceptualización, los hallazgos que soportan esta nueva entidad clínica, la forma en que se ha diagnosticado y los aspectos neuropsicológicos. Estudios recientes han encontrado que la demencia mixta es una entidad clínicamente relevante, es decir que debe de ser diagnosticada en ciertos casos en los que se tenga evidencia de la co existencia de enfermedad cerebro vascular en presencia de enfermedad de Alzheimer. Algunos autores han demostrado que en presencia de la demencia mixta se encuentran generalmente las manifestaciones clásicas de la EA (Placas seniles, ovillos neurofibrilares, angiopatía amiloidea, degeneración granulo vacuolar y cuerpos de Hirano) acompañados de infartos cortico y subcorticales de tamaños variables, hemorragias intracerebrales, arterioesclerosis en el círculo de Willis entre otros. El diagnóstico de la demencia mixta se ha venido realizando con base en el diagnóstico de la enfermedad de Alzheimer y la demencia vascular, pero la confusión en el diagnóstico de la demencia vascular es precisamente lo que ha impedido un diagnóstico exacto de la demencia mixta.

Palabras clave: Enfermedad de Alzheimer, Demencia Vascular, Demencia Mixta.

MIXED DEMENTIA: ALZHEIMER'S DISEASE AND CEREBRO VASCULAR DISEASE

Abstract:

The aim of this article it is to review some central aspects about mixed dementia such as conceptualization, the findings that support this new clinic entity the way they diagnosis has been made and neuropsychological aspects. Recent investigation have found that the Mixed Dementia it is an entity (clínicamente relevante), that is it has to be diagnosed in some cases in which there is evidence of the co existence of cerebral vascular disease in presence of Alzheimer's Disease. Some authors have proved that in the (presence) of Mixed Dementia they found the clinical markers of AD (senile plaques, neurofibrilar tangles, amyloid angiopathy, granulo vacuolar degeneration and Hirano's Body) and stroke cortico subcortical of different sizes hemorrhage intracerebral, Willis circle atherosclerosis, and others. The Mixed Dementia diagnosis has been made with the basis of the Alzheimer Disease and vascular dementia's diagnosis, but the problem in the VaD diagnosis it is the biggest obstacle for the exact diagnosis of mixed dementia.

Key words: Alzheimer Disease, Vascular Dementia, Mixed Dementia.

DEMENCIA MIXTA: LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER Y LA ENFERMEDAD CEREBRO VASCULAR

Introducción

Según el Departamento Administrativo Nacional de Estadística (DANE, 2005), Colombia cuenta con una población de 41.468.384 de habitantes de los cuales 3.721.943 son mayores de 60 años es decir que un 8.9% de la población Colombia es mayor de 60 años, por lo que la frecuencia de enfermedades asociadas a la vejez tienden a aumentar, las cuales pueden ser tanto físicas como mentales, entre estas últimas se encuentran los síndromes demenciales, que se caracterizan por el desarrollo de múltiples alteraciones cognitivas que son lo suficientemente significativas para alterar la calidad de vida de quien padece esta enfermedad y sus cuidadores.

En Colombia existe un estudio de prevalencia de demencia el cual reporta una tasa de 13,1% por cada mil habitantes; este síndrome solo fue detectado en personas mayores de 50 años y su prevalencia fue mucho más alta en personas mayores de 70 años (30,4 por cada mil habitantes) (Pradilla, Vesga, León-Sarmiento & grupo GENECCO, 2003).

En cuanto a la incidencia de las demencias no se encuentran datos en Colombia, pero a nivel mundial se ha reportado que la posibilidad de presentar la Enfermedad de Alzheimer (EA) y en general las demencias aumenta con la edad y aproximadamente se duplica cada 5 años (Alberca, 2002). Según la Organización Mundial de la Salud (OMS, 2001), la tasa de incidencia total a nivel mundial oscila entre 10.3/1.000 y un 39.1/1.000 casos en personas mayores de 65 años (Alberca, 2002).

Según la Asociación Americana de Psiquiatría [del inglés: American Psychiatric Association (APA, 2000)] el término demencia se utiliza para describir un grupo de trastornos que están caracterizados por el desarrollo de múltiples alteraciones cognitivas, incluyendo deterioro en la memoria, que son debidas a los efectos fisiológicos de una condición general, los efectos persistentes de una sustancia o a múltiples etiologías.

Las demencias pueden compartir síntomas comunes pero son diferenciadas con base a su etiología que puede ser de naturaleza vascular, degenerativa, metabólica, por trauma u otras condiciones medicas tales como el VIH, la demencia por enfermedad de Parkinson, la demencia causada por epilepsia, demencia inducida por sustancias y la demencia debida a múltiples etiologías (APA, 2002). Además para realizar el diagnóstico de demencia se requiere que el deterioro de las funciones cognitivas (memoria, lenguaje, función ejecutiva, entre otras) sea lo suficientemente severa como para causar deterioro en funcionamiento laboral o social del individuo (OMS, 1992; APA, 2002).

La Enfermedad de Alzheimer (EA) y la Demencia Vascular (DV) son las causas más frecuentes de demencia en las personas mayores; aunque la EA se diagnostica en la actualidad con bastante precisión, la distinción entre los casos aislados de EA, DV y demencia mixta (DM) en donde las dos patologías co existen en el mismo paciente sigue siendo un asunto controversial y uno de los más grandes retos en el diagnóstico (Gold, Hawn, & Zerky, 2002). Así mismo, la APA (2000, pp. 170) propone la categoría diagnostica “demencia debida a múltiples etiologías”, aunque no posee un código fue creada con el fin de alertar a los clínicos que es una situación común en la cual una demencia puede tener más de un mecanismo causal.

Ahora bien, es necesario señalar que a pesar que se tiene en cuenta la posibilidad de la co existencia de dos mecanismos patológicos que pueden causar demencia, no existe un acuerdo acerca de la definición de la demencia mixta, puesto que dicho término también ha sido utilizado para denominar la combinación de EA con otras patologías que puedan afectar las funciones cognitivas tales como hipotiroidismo o deficiencia de vitamina B12 (Rockwood 2002). Por el contrario Gold, Hawn, & Zerky, (2002), Browndyke, & Gunstad, (2005) afirman que el término “demencia mixta” se usa para describir la combinación de EA y DV, concepción que ha predominado en los últimos años desconociendo una descripción más específica de la misma.

Clarificar algunas conceptualizaciones acerca de la demencia mixta, le permitirá a los profesionales de la salud establecer un diagnóstico más acertado y por consiguiente los pasos a seguir en el manejo y el tratamiento de los pacientes tendrá que variar no sólo en los aspectos farmacológicos sino también en el manejo en casa por parte de los cuidadores de los paciente.

Por lo anterior, es indispensable que el profesional de la salud tenga en cuenta no solo las formas “puras” de demencia sino que cuente con un entrenamiento amplio en la identificación de síntomas e indicadores clínicos que muestren la posibilidad de una demencia mixta sin que sea necesariamente definida en la autopsia, aunque sea una entidad que es reportada mayormente post mortem. Probando la ocurrencia en estudios en los casos que estaban diagnosticados como EA “pura”, posteriormente, al momento de realizar la autopsia se encontraba que el diagnóstico no era exacto, tratándose en algunos casos de una demencia mixta (Jellinger y Attems, 2007; Schneider, Arvanitakis, Bang y Bennett, 2007) lo que muestra una baja consideración de esta entidad.

Teniendo en cuenta lo anterior, el objetivo de este artículo es conocer la conceptualización y las características clínicas y algunas de las manifestaciones neuropsicológicas de la demencia mixta entendida como la co -- ocurrencia de Enfermedad de Alzheimer y Enfermedad Cerebro Vascular (ECV). En primer lugar se realizará una revisión general de la Demencia Alzheimer y la Demencia Vascular, para posteriormente tratar el problema de la conceptualización de la demencia mixta, luego se realizará una revisión a las investigaciones que han reportado casos, posteriormente se hará un análisis de los criterios diagnósticos actuales en relación con la Demencia Mixta, para finalmente hacer una aproximación a las manifestaciones neuropsicológicas que algunos autores han encontrado en la demencia mixta.

1. Generalidades

1.1. Demencia tipo Alzheimer

Durante el envejecimiento se dan cambios significativos a nivel físico, psicológico y social relacionados con la modificación del funcionamiento en todos los órganos incluyendo el cerebro, por ello es importante considerar que dichas alteraciones en el cerebro pueden causar igualmente síntomas de naturaleza cognitiva. Sin embargo, existen diferencias significativas entre lo que es el envejecimiento normal y patológico (demencia) (Ardila y Roselli, 2007).

La demencia es un déficit adquirido y persistente en el cual se alteran las funciones cognitivas, causada por una alteración en el funcionamiento normal del cerebro, por lo que su sintomatología y manifestaciones clínicas varían de acuerdo a la patología cerebral relacionada con el síndrome demencial, además dichas alteraciones tienen que ser lo suficientemente importantes que afecten el funcionamiento normal social y/o laboral y deben representar un

declive con relación a un estado normal previo (APA, 2002; OMS, 1992; López – Pousa, 2002a).

La demencia como un proceso patológico debe de ser entendida como un síndrome que puede estar causada por diversas etiologías (APA, 2000), tales como etiologías degenerativas, vasculares, traumáticas, infecciosas, obstructivas, metabólicas tóxicas y neoplastias (APA, 2002; Ardila y Roselli, 2007).

A lo largo de la literatura se encuentra que la EA es el primer tipo más común de demencia seguida por la DV (Ardila y Roselli, 2007; Arango, Ardila y Fernández, 2003; Gold, G.; Hawn, J.J. & Zerky, D., 2002; Qiu, Skoog, Fratiglioni, 2002; Erkinjuntti, Milos, Pantoni, Sjögren y Wallin, 2002). La EA afecta a 10% de la población mayor de 65 años con crecimiento exponencial de la prevalencia con la edad que se dobla cada 4.5 años a partir de los 65 años (Jorm y Jolly, 1998), la prevalencia se encuentra en un rango de 1.15 a 1.4% para individuos en edades entre 65 – 69 años, aumentando a 16% al 25 % para aquellos con más 85 años (APA, 2002, pp. 152). En cuanto a la incidencia todos los estudios están de acuerdo en que la EA aumenta con la edad y que el número de casos se multiplica por 3 cada 10 años (López – Pousa, S. (2002a).

En la EA el inicio y el curso de la enfermedad es lenta y el deterioro cognitivo es progresivo e insidioso, incluso puede presentar alteraciones en el estado de ánimo y en la conducta (López – Pousa, 2002a). La realización de un diagnóstico clínico se realiza por la exclusión de otros síndromes y bajo los criterios propuestos por la APA (2002) y la OMS (1992) los cuales incluyen deterioro en la memoria (registro, retención, evocación y reconocimiento) afasia, apraxia, agnosia y alteraciones en la función ejecutiva, con

alteraciones en la vida del paciente y debe estar comprobado por evaluación psicopatológica y testimonios de personas cercanas (APA, 2002; OMS, 1992)

Dentro de las características patológicas de la EA se puede observar por lo general atrofia cerebral en la necropsia debido a estrechamiento de los giros de las circunvoluciones, ensanchamiento de los surcos, y disminución del peso cerebral (López – Pousa, 2002a; Arango y Fernández, 2003). Además a nivel microscópico se encuentran alteraciones en el cerebro a la hora de realizar la autopsia de una persona que fallece por EA las cuales se ubican principalmente en la corteza cerebral sobre todo en las áreas temporoparietales (López – Pousa, 2002a) tales como: Placas seniles, ovillos neurofibrilares, angiopatía amiloidea, degeneración granulo vacuolar y cuerpos de Hinaro (Arango y Fernández, 2003, Esiri y Nagy, 2005).

Por otra parte, los criterios del CIE – 10 Clasificación Estadística Internacional de Enfermedades y otros Problemas de Salud; [del inglés ICD (International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems)] (Organización Mundial de la Salud, 1992) incluyen además de las alteraciones en memoria, una alteración en el pensamiento y el razonamiento manifestado en una disminución del flujo de ideas y en alteraciones en la atención (OMS, 1992).

Los criterios del Instituto Nacional de Neurología, Alteraciones Comunicativas e Infarto Cerebral – Asociación de Enfermedad de Alzheimer y Alteraciones relacionadas National [del ingles: Institute of Neurologic, Communicative Disorders and Stroke - Alzheimer's Disease and Related Disorders Association (NINCDS – ADRDA)] suponen también una exploración neuropsicológica comprobada por el Mini Examen del Estado Mental [del Ingles: Mini Mental

State Examination (MMSE)] y otros test similares más complejos diseñados para la detección del deterioro cognitivo que además debe probarse que ha sido progresivo y éste está

Tabla 1: Criterios NINDS – ADRDA para el Diagnóstico de la Demencia Tipo Alzheimer*

Criterios para el diagnóstico clínico de enfermedad de Alzheimer probable

1. Demencia, diagnosticada mediante examen clínico y confirmada con test neuropsicológicos
2. Deficiencias en dos o más áreas cognitivas
3. Empeoramiento progresivo de la memoria y de otras funciones cognitivas
4. No alteración del nivel de conciencia
5. Comienzo entre los 40 y los 90 años, con mayor frecuencia después de los 65, y
6. Ausencia de alteraciones sistémicas u otras enfermedades cerebrales que pudieran producir el deterioro progresivo observado de la memoria y de las otras funciones cognitivas

Apoyan el diagnóstico de "enfermedad de Alzheimer probable":

1. Deterioro progresivo de alguna función cognitiva específica (afasia, apraxia, agnosia)
2. Alteraciones conductuales y en la realización de las actividades diarias habituales
3. Antecedentes familiares de trastorno similar, especialmente si obtuvo confirmación anatomopatológica, y Pruebas complementarias:
 - a. líquido cefalorraquídeo normal, en las determinaciones estándar
 - b. EEG normal, o con alteraciones inespecíficas como incremento de la actividad de ondas lentas,
 - c. atrofia cerebral en TAC, objetivándose progresión de la misma en observación seriada

Aspectos clínicos compatibles con el diagnóstico de "enfermedad de Alzheimer probable", tras excluir otras causas de demencia:

1. Mesetas en la progresión de la enfermedad
2. Síntomas asociados de depresión, insomnio, incontinencia, ideas delirantes, ilusiones, alucinaciones, accesos emocionales, físicos o verbales, alteraciones de la conducta sexual, pérdida de peso.
3. Otras alteraciones neurológicas en algunos pacientes, especialmente en los que se hallan en fase avanzada, como hipertonia, mioclonías o alteración de la marcha.
4. Convulsiones, en fase avanzada de la enfermedad
5. TAC cerebral normal para la edad del paciente.

Aspectos que convierten el diagnóstico de "enfermedad de Alzheimer probable" en incierto o improbable:

1. Instauración brusca o muy rápida
2. Manifestaciones neurológicas focales como hemiparesia, alteración de la sensibilidad o de los campos visuales, o incoordinación en fases tempranas de la evolución
3. Convulsiones o alteraciones de la marcha al inicio o en fases muy iniciales de la enfermedad

Diagnóstico clínico de enfermedad de Alzheimer posible :

1. Demencia, con ausencia de otras alteraciones sistémicas, psiquiátricas y neurológicas que puedan causar esa demencia, pero con una instauración, manifestaciones o patrón evolutivo que difieren de lo expuesto para el diagnóstico de "enfermedad de Alzheimer probable"
2. Presencia de una segunda alteración, cerebral o sistémica, que podría producir demencia pero que no es considerada por el clínico como la causa de esta demencia
3. En investigación, cuando se produce deterioro gradual e intenso de una única función cognitiva, en ausencia de otra causa identificable.

Criterios para el diagnóstico de enfermedad de Alzheimer definitiva:

1. Criterios clínicos de "enfermedad de Alzheimer probable", y
2. Comprobación histopatológica, obtenida a través de biopsia o autopsia.

*Tomado de McKhann G et al. (1984)

clasificado como Enfermedad de Alzheimer Probable, teniendo en cuenta que no sólo se evalúa la memoria sino que debe existir deterioro en al menos dos funciones cognitivas y se incluyen la dificultad para realizar tareas cotidianas y las alteraciones en el comportamiento (Alberca, 2002), y la demencia puede aparecer en tres grados de certeza: probable, posible y definitiva como se observa en la tabla 1.

Como se ha dicho en repetidas ocasiones la EA es una enfermedad de aparición insidiosa y lenta, por ello se hace importante mostrar las diferentes etapas por las que pasa con el fin de poderla detectar de manera temprana sin confundirla con los síntomas característicos del deterioro por la edad.

Así pues, se habla de la fase inicial o demencia leve o muy leve, en la cual se destacan las fallas en la memoria, siendo muy evidente en la memoria episódica, siendo evidente al interrogar al paciente acerca de sucesos recientes o con las curvas de aprendizaje en las pruebas de listas de palabras (Donoso, 2003), por otra parte en esta etapa en cuanto a los recuerdos antiguos y la orientación se encuentran preservados. En relación al lenguaje se comienzan a presentar dificultades al nivel de la fluidez, la nomia y la imprecisión semántica; en la lectura y escritura se afectan solo los niveles más complejos, como la comprensión de textos complejos. Las dificultades en la praxis en esta etapa no son características aunque muy raramente se altera en tareas constructivas o manipulativas. En cuanto a las funciones ejecutivas no se encuentran alteraciones significativas excepto en las tareas relacionadas con la memoria (Peña – Casanova, 2002).

Es importante resaltar que durante esta etapa, antes de formularse el diagnóstico el paciente puede tener conflictos en sus relaciones familiares puesto que al comenzar a presentar déficits

en su funcionamiento normal es criticado por sus familiares y/o compañeros de trabajo (Donoso, 2003). Por otra parte, los pacientes en las primeras etapas es importante que se sometan a una evaluación estructural de neuroimagen –ya sea tomografía computarizada (CT) o resonancia magnética (RM)– esto con el fin de descartar otras posibles causas de las alteraciones cognitivas. En esta etapa se han encontrado con estos métodos atrofia cerebral no específica, incluyendo atrofia en el lóbulo temporal medial, leucoaraiosis periventricular y ventrículos extendidos, sin embargo, no se encuentran anomalías estructurales específicas de EA (Turner, 2003).

La segunda etapa, la demencia moderada, tras una evolución progresiva de 2 a 4 años, se encuentra un empeoramiento en los trastornos de la memoria dando lugar a una desorientación espacial (con consecuencias en la autonomía del paciente) y temporal (en cuanto al día y el mes del año). En cuanto al lenguaje la anomia (dificultad para nombrar) es ahora evidente y especialmente parafasias (fonémicas o semánticas) (Donoso, 2003) y aparece una dislogia (incoherencia del discurso), la comprensión sigue disminuyendo en la lectura y en la escritura aunque la lectura en voz alta y la repetición se encuentre conservada, hay perseveración del pensamiento y el lenguaje. (Peña – Casanova, 2002). Las primeras apraxias son la ideatoria y la constructiva, sumándose progresivamente las apraxias ideomotoras y del vestir (Donoso, 2003).

En esta fase en el pensamiento también aparecen alteraciones en las capacidades de abstracción (teniendo en cuenta la escolarización, esto puede variar) y las capacidades intelectuales se comienzan a alterar en el razonamiento y el juicio y con dificultades en la adaptación (Peña – Casanova, 2002). Esta etapa es compleja para los cuidadores puesto que aun que conserva el movimiento existen múltiples riesgos de accidentes (como extraviarse,

tener un accidentes si intenta cocinar, al levantarse en las noches desorientado puede caer, entre otros) por consiguiente requiere supervisión constante lo cual resulta agotador para los cuidadores (Donoso, 2003).

En la tercera fase, la demencia grave (tras 5 a 7 años de evolución) el paciente ha perdido toda la autonomía y sus capacidades cognitivas están ausentes en su totalidad. En cuanto al lenguaje, es mínimo y al final es casi nulo, este cuadro ha sido comparado con una afasia global (Peña – Casanova, 2002), requiere ser alimentado y no reconoce a los cuidadores.

Los síntomas neuropsiquiátricos son otras de las manifestaciones clínicas que a pesar de no ser muchas veces tomadas en consideración para el diagnóstico son significativas en tanto que poseen una alta relación con la hospitalización del paciente; síntomas comportamentales como la depresión son raros, pero la distimia sí aparece en etapas tempranas y con frecuencia. Existen también cambios en la personalidad que son de consideración tales como inflexibilidad, pérdida de interés por actividades e incluso abandono de hobbies y actividades placenteras; los síntomas conductuales en general son fluctuantes y ondulantes, pero tampoco es raro encontrar alteraciones de tipo psicótico en los pacientes con EA (Vivalta – Franch, 2002) las cuales desencadenan en conductas agresivas y por consiguiente los cuidadores terminan internando al paciente.

1.2. Demencia vascular

Por otra parte, la demencia vascular (DV) se reconoce por ser de comienzo brusco y con un curso escalonado y fluctuante (Arango, Fernández, Moreno y Pelegrín, 2003; APA, 2002; OMS, 1992), la tasa de prevalencia en la DV aumenta al doble cada 5.3 años a partir de los 65, a diferencia de los 4.5 años para la EA. La prevalencia oscila entre 1.5% a los 70 a 75 años de

edad y 14 a 16% a los 80 en adelante (Jorm y Jolly, 1998), es más frecuente en hombres que en mujeres en contraste con la EA (Román, 2003a).

Tabla 2: Criterios NINDS -- AIREN para el diagnóstico de la demencia vascular*

Demencia Vascular Probable:

1. *Demencia:* deterioro en la memoria y otras dos funciones cognitivas (incluyendo función ejecutiva) registrado por historia clínica; objetivado por examen mental o pruebas neuropsicológicas, trastorno funcional de las actividades de la vida diaria (independiente de la minusvalía física causada por el evento vascular).

Criterio de exclusión: Requiere de ausencia de trastornos de la conciencia, delirio o psicosis, afasia severa, o trastornos sensitivos motores que impidan el examen. Se excluye la EA y otras causas de demencia.

2. *Enfermedad Cerebro Vascular:* Signos focales en el examen neurológico (hemiparesis, debilidad facial o parálisis, déficit sensorial, hemianopia, disartria) consistente con infarto cerebral (con o sin historia de infarto), y evidencia relevante ECV con TC o IRM en las que se encuentren: lesiones de naturaleza vascular: múltiples infartos, infarto único en sitio estratégico (circunvolución angular, tálamo, frontal basal, cerebral anterior, cerebral posterior), infartos lacunares múltiples, lesiones extensas de la sustancia blanca.

Criterio de exclusión: ausencia de Enfermedad Cerebro Vascular en TC o IRM

3. *Relación temporal:* comienzo del deterioro en los tres meses que siguen al evento vascular o deterioro abrupto, fluctuante, escalonado o por crisis.

Manifestaciones clínicas que apoyan el diagnóstico de DV probable.

1. Presencia temprana de alteraciones en la marcha (pasos cortos o muy largos, apráxico – atáxico o marcha de parkinson).
2. Historia de inestabilidad y caídas sin provocación frecuentes.
3. Frecuencia urinaria temprana, urgencia, u otros síntomas urinarios no explicados por una enfermedad urológica.
4. Parálisis pseudo bulbar
5. Cambios y el estado de ánimo y la personalidad, abulia, depresión, incontinencia emocional u otros déficits incluyendo enlentecimiento psicomotor y función ejecutiva anormal.

Demencia Vascular Posible:

1. Demencia: según los criterios de arriba.
2. Signos neurológicos focales al examen neurológico.
3. Exámenes radiológicos no disponibles, o con bases radiológicas pero sin relación temporal clara evento vascular -- demencia, o en casos de inicio indolente y curso clínico y variable.

Demencia Vascular Probada:

1. Criterios clínicos y radiográficos de demencia vascular probable.
2. Confirmación por anatomía patológica.
3. Ausencia de enfermedad de Alzheimer y otra entidad capaz de producir demencia.

TC = tomografía computarizada; IRM: imagen de resonancia magnética;

*Tomado de Román (2003a; 2003b).

Los criterios diagnósticos usados en la práctica clínica corresponden igualmente a los propuestos por el National Institute for Neurological and Communicative Disorders and

Stroke - Association Internationale pour la Recherche et l'Enseignement en Neurosciences (NINDS - AIREN), en los cuales se observa claramente que es excluyente con la EA, como se observa en la tabla 2.

Un número de lesiones isquémicas y hemorrágicas pueden estar relacionadas con la demencia, siendo así difícil determinar las formas de demencia debido a su complejidad en anatómica y patofisiológica (tabla 3), sin embargo Román (2003b) propone una clasificación básica que divide la DV entre aguda y subaguda.

Tabla 3: Lesiones patológicas capaces de producir Demencia Vascular.*

1. *Demencia Multi Infarto.*
 - a. Grandes infartos múltiples completos, de localización córtico subcortical, usualmente con infarto perifocal incompleta involucrando la materia blanca.
2. *Demencia de Infarto Estratégico*
 - a. Un solo infarto cerebral, con frecuencia en tamaño lacunar, daña áreas críticas de funcionalidad del cerebro (giro angular, tálamo, base del prosencéfalo, los territorios de la arteria cerebral posterior y la arteria cerebral media.
3. *Enfermedad de Pequeño Vaso con Demencia*
 - a. Subcorticales:
 - CADASIL (del ingles: Cerebral Autosomal Dominant Arteriopathy with Subcortical Infarcts and Leucoencefalopathy)
 - Demencia lacunar o estado lacunar (*état lacunaire*)
 - Lacunas múltiples con extensivos infartos perifocales.
 - b. Cortical y Subcortical:
 - Angiopatía hipertensiva y arteriosclerótica
 - Angiopatías amiloideas (incluyendo Demencia Británica)
 - Enfermedad colágeno - vascular con demencia.
4. *Demencia Isquémica Hipóxica (Hipoperfusiva)*
 - a. Encefalopatía difusa anóxica isquémica.
 - b. Herida restringida debido a vulnerabilidad selectiva
 - c. Infarto incompleto de materia blanca
 - d. Infartos en zonas límites
5. *Demencia Hemorrágica*
 - a. Hematoma subdural traumático
 - b. Hemorragia subaracnoidea
 - c. Hematoma cerebral
 - d. Trombosis venosa
6. *Otros mecanismos*

*Tomado de Román (2003b)

Según Román (2003b) en el primer grupo incluye los casos en los cuales los pacientes tienen un inicio de demencia después de un ictus tales como hemorragia cerebral o más

frecuentemente “infarto estratégico” resultando de la oclusión de un vaso de gran tamaño o de un infarto lacunar debido a enfermedad de pequeño vaso. Se incluyen entonces Demencia debido a infarto de un gran vaso, Demencia posinfarto, Demencia Lacunar y Demencia Talámica.

En el grupo de las demencias vasculares subagudas se encuentran la Enfermedad de Binswanger, CADASIL (del inglés: cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy) y algunos casos de angiopatía amiloidea cerebral. El perfil temporal de este grupo es un curso crónico marcado por fluctuación y empeoramiento progresivo. En cuanto a la clínica se manifiesta como una demencia subcortical con déficits del lóbulo temporal, cambios depresivos del estado de ánimo, alteraciones motoras, manifestaciones de parkinson, parálisis pseudo bulbar y urgencia urinaria (Román, 2003b).

En los párrafos anteriores se ha realizado una presentación breve de la EA y DV, lo cual permite conocer de manera general las formas de presentación de estas dos demencias, evidenciando la relativa claridad que hay en su terminología, etiología, curso clínico y manifestaciones, sin embargo, el término Demencia Mixta no posee dicha claridad conceptual, por consiguiente, es necesario entrar a hablar de las formas en que se ha conceptualizado la demencia mixta.

2. Demencia Mixta

2.1. *La ambivalencia del término “demencia mixta”*

La demencia mixta no es un asunto tan reciente como se cree, puesto que el Dr. Alois Alzheimer al describir la primera paciente de 51 años de edad en 1907 con alteraciones cognitivas y comportamentales en el examen patológico, encontró que tenía placas amiloides

y ovillos neurofibrilares, conocidos como los indicadores de EA, ella también tenía cambios artero escleróticos (O'Brien, 2006; Graeber, Kosel, Grasbon-Frodl, Moller, & Mehraein, 1998; Kalaria, 2002).

Sin embargo, en los últimos 20 años ha surgido un creciente interés por estudiar las demencias que no son de tipo Alzheimer por parte de los profesionales de la salud orientados a la gerontología, incluso casi dos tercios de los pacientes con EA tienen una condición coexistente (Lim, et al, 1999) lo que ha llevado a pensar que la EA es menos frecuente de lo que comúnmente se acepta, de este modo la Demencia Mixta podría llegar a ocupar el primer lugar (Gold, Hawn, & Zerky, 2002; Norris, Macneil, y Haines, 2003; Rockwood, 2003).

Este término ha sido usado anteriormente para describir la co ocurrencia de Enfermedad de Alzheimer y la Demencia Vascular (Gold, Hawn, & Zerky, 2002; Norris, Macneil, y Haines, 2003; Browndyke, & Gunstad, 2005), sin embargo, otro tipo de demencias pueden co existir, las cuales son más exactamente referidas por sus nombres combinados (EA con enfermedad de cuerpos de Lewy, EA con hipotiroidismo o con deficiencia de vitamina B12) o como demencias inespecíficas (Norris, Macneil & Haines, 2003).

La anterior definición de la DM (como una combinación de EA y DV), es ampliamente utilizada, pero Gold, Giannakopoulos y Bouras (1998) proponen que se usa para definir una condición demencial caracterizada por la presencia tanto de infartos corticales como de ovillos neurofibrilares y densidades de placas seniles comparables con el diagnóstico neuropatológico de EA, además "líneas recientes de evidencia han indicado que la patología vascular no solo coexiste con los cambios neuropatológicos en EA sino que también participa en su patogénesis" (pp. 121). Sin embargo esta definición implica la consideración solo de los

infartos corticales y limita su definición al dejar de lado otro tipo de lesiones asociados con la enfermedad cerebro vascular.

Rockwood (1997), plantea la idea de que la DM es el síndrome demencial que aparece de la combinación de EA y lesiones vasculares isquémicas (pp. 245) igualmente ignora los Accidentes Cerebro vasculares (ACV) de tipo hemorrágico. Sin embargo, este mismo autor en 2003 reevalúa esta definición ampliándola a la combinación de EA y ECV (Rockwood, 2003).

Langa, Foster y Larson (2004) al hacer referencia a la DM no hacen una distinción en el uso del termino, es decir, para ellos es igual definirlo como la co ocurrencia de EA y DV y definir la Demencia Mixta como combinación de lesiones cerebrales características de la EA (tales como, placas amiloidea extracelulares y ovillos neurofibrilares intracelulares) y patologías comunes de la DV (infartos cerebrales, infartos lacunares múltiples y leucoencefalopatía isquémica periventricular).

Jellinger (2007) afirma que la demencia mixta se refiere a la combinación de EA definitiva (confirmada patológicamente) y encefalopatía vascular (EV) y demencia vascular/deterioro cognitivo vascular (DV/DCV) con múltiples lesiones vasculares o isquémicos u otras alteraciones demenciales, a lo cual agrega que la definición de cada una de dichas condiciones es aún controversial (pp. 40), sin embargo esta definición no deja campo a las manifestaciones clínicas de la demencia mixta, dejándola solamente identificable al momento del fallecimiento del paciente.

La identificación de la DM ha ido creciendo primariamente gracias a los estudios que demuestran que la diferenciación entre EA y DV no es tan clara como se ha considerado tradicionalmente (Rockwood, Bowler, Erkinjuntti, Hachinski y Wallin, 1999); a continuación

se hará una revisión de algunos hallazgos que permitirán observar como la DM surge como un fenómeno en las neurociencias que requiere clarificar algunas cuestiones.

2.2. Hallazgos clinicopatológicos de DM

Los hallazgos epidemiológicos patológicos han demostrado que las lesiones de la enfermedad cerebrovascular tienen un impacto importante en las alteraciones en la demencia. Los índices de prevalencia de la DM han sido sustancialmente desestimados puesto que la proporción de pacientes con EA con lesiones en la materia blanca se encuentra en un rango del 44% al 76% (Rockwood, 1997) Snowden, et al (1997) observaron que el 47% de los casos de demencia con evidencia neuropatológica de EA tenían al menos un infarto cerebral y afirman que la presencia de ECV tiene un papel determinante en la presencia y severidad de los síntomas clínicos en la EA.

La incidencia relativa de demencia y el acuerdo entre el diagnóstico clínico y el diagnóstico neuropatológico fue analizado por Jellinger, Danielczyk, Fischer, Gabriel (1990) en un estudio de series consecutivas de autopsias de 675 sujetos en Viena (Austria), la media de edad fue de 75.5 y DS 9.6 años. El diagnóstico clínico de probable o posible Alzheimer fue hecho en el 59.2% de los casos, DV en 21.7%, DM en 3.1% de los casos, para enfermedad de Parkinson y otras demencias fue de 16%. En la autopsia, 76.7% cumplían los criterios de EA, pero solo el 60% eran formas “puras”, mientras el 8.2% mostraron rasgos adicionales de Parkinsonismo y 7.9% tenían Lesiones Cerebro Vasculares (LCV) co existentes; 15.7% eran DV con o sin pequeñas lesiones de patología de EA, 7.4% tenían otras alteraciones del sistema nervioso central (SNC) y 0.3% de los cerebros no tenían ninguna anormalidad relacionada con el envejecimiento (tabla 4a). Esto nos indica que no existe una concordancia entre la clínica y la

anatomopatología incluso los casos de EA y DV no son diagnosticados tan exactamente como se piensa.

Tabla 4: Hallazgos epidemiológicos de la frecuencia de la demencia mixta en su confirmación Post mortem

Autores y año Edad *	Diagnóstico Clínico	Diagnóstico Postmortem	
(A) Jellinger, Danielczyk, Fischer, Gabriel (1990) 75.5 y DS 9.6 años n = 675	EA = 59.2% DV = 21.7% DM = 3.1% Otros = 16%	EA = 76.7% EA "pura" = 60% Parkinson = 8.2% LCV = 7.9% (demencia mixta) DV (Con o sin lesiones de EA) = 15.7% Otras = 7.4% Ninguno = 0.3%	
(B) Jellinger (2006) 83.4 DS 6.0 años n = 1050 MMSE <20	EA = 62.9% DV = 10.0% EPD = 9.5% DD = 10.4% DM = 1.5% Otros = 5.7%	EA = 86% EA "pura" = 42.8% Formas atípicas de EA = 7.4% Patología CV = 22.6% CL = 10.8% DM = 3.1% Otros = 14% Otro tipo de patología vascular sin patología de EA (demencia vascular) = 7.3% Otras (Huntington, Creutzfeldt - Jacob, alcoholismo, entre otros) = 5.7%	
		Entre los pacientes con EA en el Dx clínico (n = 660, 62.9%)	
		EA = 93% EA "pura" = 44.7% LCV = 27.7% LCL = 10.1% DM = 1.8% EA más otras patologías = 1.8% Sin patologías de EA = 6.8%	
		Sin EA = 6.8% DV = 2.4% Otras = 3.8% (Huntington, Creutzfeldt - Jacob, alcoholismo, entre otros) Nada anormal fuera de patologías típicas de la edad = 0.6%	
(C) White et al, 2005 n = 363 hombres japoneses - americanos Honolulu - Asia	EA "pura" = 56% DV "pura" = 28% DM = 16%	EA = 19% DV = 27.5% DM = 39.5% Sin Explicación = 14% De los cuales: CL = 10% EH = 9% LM = 20.5%	

*Las edades medias están expresadas en años con su respectiva Desviación Estándar (DS)

DD = Demencia Degenerativa; DM = Demencia Mixta; DV = Demencia Vascular; EA = Enfermedad de Alzheimer; EPD = Enfermedad de Parkinson con Demencia; LCL = Lesiones de Cuerpos de Lewy; LCV = Lesión Cerebro Vascular.

Jellinger (2006) realizó un segundo estudio clínico patológico con 1050 ancianos dementes (edad media 83.4 DS 6.0 años; con puntajes en el MMSE <20) en un periodo de 15 años en dos hospitales grandes con unidades de cuidado geriátrico en el cual el diagnóstico clínico fue 62.9% con posible o probable EA, 10.0% DV, 9.5% tenían Enfermedad de Parkinson con Demencia (EPD) y 1.5 demencia mixta, mientras que 10.4% fueron clasificados con

“demencia degenerativa” y 5.7% fueron considerados como otras enfermedades demenciales incluyendo enfermedad de Creutzfeldt – Jacob y Huntington, demencia frontotemporal y otras.

En las autopsias, entre la serie total, se encontró que el 86% tenían patología relacionada a EA pero sólo el 42.8% eran formas puras con la forma clásica de placas y ovillos, y 7.4% tenían otras formas atípicas de EA (patología neurofibrilar en el sistema límbico, con pocos o ningún depósito amiloideo), en el resto de los casos la EA estaba asociada a patologías cerebro vasculares, (incluyendo estados lacunares, infartos viejos y recientes, esclerosis hipocampal, 22.6%), se encontró que el 10.8% tenían patología de cuerpos de Lewy; mientras que el 3.1% cumplían el criterio de demencia mixta (EA más estados lacunares o infartos grandes y pequeños que en total sumaban 50ml); del total de casos el 14% tenían otras patologías. (Jellinger, 2006)

Entre los casos sospechosos de EA, es decir con diagnóstico clínico de EA, (n = 660, 62.9%) se encontró que un 93% tenían patología de EA pero solo 44.7% en forma “pura”, el 27.7% tenían LCV (pero que no cumple en criterio de DM); 10.1% tenían lesiones del cuerpos de Lewy, 1.8% de los casos correspondían a DM y EA con otra patología cada uno (tabla 4B) (Jellinger, 2006).

Este estudio demuestra que es común que la EA se presente en combinación con lesiones cerebro vascular y patología de cuerpos de Lewy. En la comparación entre el diagnóstico clínico y la confirmación post mortem se encontró que el diagnóstico de la EA tiene un 93% de exactitud, mientras que en la DM fue de un 60% y en la DV de un 53%, es decir, la correlación entre el diagnóstico clínico y el diagnóstico patológico aún es bajo para la DM y aún más bajo para la DV en la cual se considera que en la actualidad existen unos criterios ya

aceptados los cuales son la base para la investigación y el diagnóstico como son los criterios del NINDS – AIREN y los criterios de la APA que podrían presentar algunas limitaciones para la detección de casos.

En la investigación clínico patológica con 363 hombres japoneses – americanos del estudio del envejecimiento en Honolulu – Asia se realizó igualmente una comparación entre diagnóstico clínico y el diagnóstico post mortem. Los resultados indicaron que la correspondencia entre dichos diagnósticos no era muy buena (White et al, 2005). En estos resultados se encontraron que 56% de los casos tenían EA “pura” posible o probable como diagnóstico clínico, 28% tenían DV “pura” posible o probable y el 16% tenían causas concomitantes o mixtas. El análisis de los resultados de las autopsias solo daban cuenta del 19% de los casos de EA, 27.5% tenían lesiones cerebrovasculares significativas que pudieran explicar la demencia y el 39.5% tenían causa mixta u otros tipos de lesión, divididos en: 10% eran atribuidas a cuerpos de Lewy corticales y 9% a esclerosis hipocampal, y el resto (20.5%) tenían lesiones mixtas que implicaban lesiones microvasculares isquémicas focales y lesiones relacionadas con EA (tabla 4C). Finalmente el 14% no tenían lesiones suficientes que explicaran la demencia (White et al, 2005).

Aunque los resultados de estos estudios son variables no dejan de ser significativos en tanto que la presencia de lesiones cerebro vasculares son comunes en la EA por lo que se debe tener en cuenta que no solo hay lesiones en la EA sino que también es necesario analizar el tipo de lesiones cerebro vasculares se encuentran asociadas. A continuación se realiza una revisión de algunos autores que han explorado estos lados de la EA.

2.3. Tipos de Lesiones vasculares en EA

Como se expuso anteriormente la neuropatología de la EA a nivel macro se puede observar atrofia a nivel global en los hemisferios cerebrales. A nivel microscópico se nota pérdida neuronal en la corteza y en algunas áreas subcorticales, con lesiones como placas seniles, depósitos de β -amiloide, lesiones neuríticas, caracterizadas por depósitos de β -amiloide asociados a neuritas e inflamación; lesiones de proteína de citoesqueleto asociado a la proteína tau (ovillos neurofibrilares) e hilos del neurópilo; además otras lesiones no exclusivas de EA como degeneración granulovacuolar, angiopatía amiloide, activación de la microglía y pérdida sináptica (Jellinger, 2002c).

Sin embargo, entre los pacientes con EA se han encontrado diferentes tipos de lesiones vasculares entre las más comunes se encuentran:

1. Angiopatía cerebral amiloidea (ACA)
2. Degeneración micro vascular (fibrohiyalinosis, lipohiyalinosis)
3. Alteraciones de la barrera hemato encefálica
4. Lesiones en la sustancia blanca
5. Microinfartos, estados lacunares hemorragias cerebrales (Jellinger, 2002c)

Kalaria y Ballard (1999) en una serie de 300 autopsias de pacientes con EA hallaron que el 98% tenían ACA, 100% degeneración micro vascular, 31% infartos de tamaños variados y 7% hemorragias intracerebrales. Por otra parte Olicheny et al, (1997) en cohorte de 248 autopsias de EA reportaron un total de 48% de lesiones cerebrovasculares, con 31% de microinfartos, 12.5% de infartos grandes y 13.5% de hemorragias.

Además en la EA también se han encontrado grandes infartos (lobar), micro infartos, los cuales generalmente tienden a ser más frecuentes y variablemente localizados en los lóbulos temporales y occipitales (Kalaria, 2003). En el estudio de las monjas realizado por Rockwood et al (1997) se encontró que los infartos lacunares, resultado primario de arterioesclerosis de moderada a severa en las arterias del círculo de Willis, estaban altamente relacionados con las alteraciones cognitivas, sugiriendo que la aparición de estos son uno de los factores altamente relacionados con la demencia.

Aún quedan cuestiones sin resolver en la relación entre EA y la enfermedad cerebrovascular, por ejemplo, si las lesiones vasculares observadas en los individuos con EA son incidentales o casuales en el desarrollo de la demencia y cuál sería el umbral mínimo de daño vascular para estar relacionado con los síntomas.

Tradicionalmente, el volumen mínimo del umbral de lesiones isquémicas cerebrales para desarrollar demencia ha sido considerado de 100ml (Jellinger, 2002c), pero Tomlinson, Blessed y Roth (1970) encontraron que no existía una relación significativa entre el volumen del tejido cerebral destruido y el deterioro cognitivo y que esto dependía más de la localización de la lesión y allí fue donde se propuso el concepto de lesiones estratégicas.

Sin embargo, en otro estudio prospectivo de 33 pacientes ancianos alojados en una unidad de cuidado a largo plazo, solo 6 mostraron EA “pura” y 18 de los 24 cerebros mostraron infartos cerebrales grandes, con un volumen de 9 a 224ml. El volumen de los infartos estaban significativamente relacionados con la severidad del deterioro cognitivo (MMSE), (Zekry, et al, 2003).

En contraste, los resultados de Snowden et al (1997) sugieren que la localización de las lesiones cerebro vasculares también podría ser crítica en la causación de la DM. Un desempeño alterado en las pruebas neuropsicológicas estaban presentes en el 75% de los pacientes con EA y con infartos en neocortex de los lóbulos, comparado con el 93% de los pacientes con EA con infartos lacunares en los ganglios basales, tálamo o materia blanca profunda. En contraste, solo 57% de aquellos sin estos infartos mostraron signos clínicos de DV “pura”

2.4. Aspectos diagnósticos de la demencia mixta

El diagnóstico clínico de la DM está inherentemente ligado a los criterios utilizados para la EA y DV los cuales son básicamente corresponden a la APA (2002), la OMS (1992) y los criterios del grupo NINDS. En los criterios de las APA se incluye una categoría (sin codificar) en la cual se menciona la posibilidad de que un cuadro demencial sea causado por múltiples etiologías (APA, 2002); por otra parte dentro de los criterios de la OMS se encuentra la categoría de demencia mixta o atípica en la cual se incluirían las que no cumplen los criterios para los otros tipos de demencia (1992)

En los criterios del NINDS – AIREN para la Demencia Vascular se establece que no puede haber DV en presencia de cualquier otra alteración que explique la demencia, sin embargo en los criterios NINDS – ADRDA para la Demencia Alzheimer se incluye la categoría “EA con enfermedad cerebro vascular” pero se reserva para pacientes que cumplen los criterios de EA posible con signos clínicos y con imágenes significativos de EVC. En esta línea de ideas, en el NINDS – ADRDA se establece un consenso para el diagnóstico neuropatológico de la EA al cuantificar las placas seniles o neuríticas en determinadas zonas para grupos específicos de

edad y EL NINDS – AIREN establece claramente los criterios patológicos la DV definitiva, sin embargo esto aun no esta establecido para la Demencia Mixta, ni que sean generalmente aceptados (Jellinger, 2007). Los criterios del NINDS – AIREN recomiendan que el término DM sea excluido de los estudios epidemiológicos porque la contribución vascular en la demencia aún es poco clara, aunque el rol de la despoblación neuronal es notoria (Román y col, 1993), por lo que ellos recomiendan que es más apropiado usar el término EA con ECV.

Por otra parte, el centro del tratamiento y diagnóstico de la EA de California [(Del ingles: Alzheimer's Disease Diagnosis and Treatment Center (ADDCT)] afirma que se debe utilizar la categoría de la demencia mixta en la presencia de dos o más alteraciones cerebrales que se piense que estén causalmente relacionados con la demencia (Chui et al, 1992), pero recomiendan que en el diagnóstico de la DV debe ser especificado y que las otras alteraciones deben ser explicitadas. Esta clasificación en contraste con el NINDS – AIREN como se observa, no excluye la co ocurrencia de la DV con otras alteraciones sistemáticas que puedan causar la demencia, además esta definición de DM trae consigo la necesidad de que ambas causas expliquen la demencia y como se mencionó anteriormente aun no es claro el papel de las lesiones vasculares en la severidad y/o grado del estado demencial.

El reconocimiento de la falta de consenso de un solo método diagnóstico para la DV fue valorado en un estudio en el que se compararon los criterios ADDTC y NINDS – AIREN de demencia mixta con análisis neuropatológicos (Gold, Giannakopoulos, Montes-Paixao, Herrmann, Mulligan, Michel, y col, 1997). Se encontró que de los 41 casos verificados con DM por reporte patológico pero clínicamente diagnosticado como DV, 54% fueron mal diagnosticados utilizando el ADDTC mientras que el 29% fueron mal diagnosticados usando los criterios NINDS – AIREN, lo cual sugiere que ambos criterios requieren modificaciones.

En cuanto a los criterios para el diagnóstico clínico se ha utilizado la escala de isquemia de Hachinski [del inglés: The Hachinski Ischemia Scale (HIS)], la cual fue originalmente concebido para el diagnóstico de DV y su diferenciación de la EA, pero también ha sido usado para clasificar la DM. La presencia de demencia se clasifica con los puntajes altos y bajos, para el caso de EA se clasifica con puntajes de menos de 4 y los puntajes altos (mayores a 7) se clasifica como demencia de origen vascular (Hachinski et al, 1975), sin embargo el uso de las puntuaciones intermedias de esta escala diagnóstica para identificar la DM ha sido igualmente cuestionada en estudios neuropatológicos.

Además, la HIS parece no hacer una distinción muy exacta para distinguir casos de DV y DM, por ejemplo en el estudio de las monjas (Snowdon et al, 1997) se hallaron que sólo el 18% de los casos de DM tenían puntuaciones HIS de 5 a 6. En otro estudio (Rosen, Terry, Fuld, Katzman y Peck, 1980), se encontró que de todos los casos con EA tenían puntajes de 5 o menos, pero en los casos de DV y DM estaban en un rango de 7 a 14. Los rangos de la media fueron 3.0 para la EA, 9.25 para DV y 10.6 en la DM. Las características clínicas observadas en los casos de DV y DM, que ayudan a distinguirlas de la EA, incluían comienzo abrupto de los síntomas, deterioro gradual, historia de infarto, signos neurológicos focales y quejas somáticas. Otros rasgos comunes a los tres grupos fueron curso fluctuante, confusión nocturna, depresión, hipertensión, y arterosclerosis. Es decir, a pesar que la escala Hachinski parece hacer una diferenciación entre DV y EA no parece ser muy útil para distinguir la DV de la DM.

El medio en el que ha sido estudiado el diagnóstico clínico de la DM es el Consorcio para la Investigación del Deterioro Cognitivo Vascular [del inglés: Consortium for the Investigation Vascular Impairment of Cognition (CIVIC)] en el cual Rockwood et al (2000) se

preguntaron acerca de cómo se puede hacer un diagnóstico más exacto de la DM, para lo cual registraron las características de los pacientes con DM de forma prospectiva en un estudio de siete centros. De los 1008 pacientes que había en las 7 clínicas, 603 fueron incluidos en el estudio, de los cuales 372 fueron diagnosticados con EA, 149 con deterioro cognitivo vascular (DV, $n = 73$; DM, $n = 76$) y 82 con otras demencias (incluyendo demencia de cuerpos de Lewy, $n = 16$ y demencia frontotemporal, $n = 18$). Se comparó la distribución demográfica y características clínicas en dichos grupos. La media de edad de los pacientes con DM fue de 78 ± 7.6 años y el 49% eran mujeres. El diagnóstico de demencia mixta se realizó cuando los pacientes tenían curso que sugiriera EA y el paciente tuviera signos focales y evidencia por imágenes que sugirieran isquemia; la presencia de factores de riesgo vasculares en paciente y aparentemente con EA no era suficiente para ser incluido en el grupo de demencia mixta.

En el estudio del CIVIC se encontró que la historia de infarto, diabetes y colesterol alto ocurren con mayor frecuencia en los pacientes con DV que en los paciente con DM, y más frecuente en pacientes con DM que en pacientes con EA. La historia de angina fue observada más comúnmente en DM que en DV; la EA y las otras demencias se demostró que tenían menores índices de angina (Rockwood y col, 2000).

Por otra parte, los índices de comienzo súbito y signos focales fueron más altos para DV y el más bajo para la EA, mientras que los resultados para la demencia mixta se encuentran entre esos dos grupos. La frecuencia del deterioro gradual fue marcadamente más alto para la DV que para la DM (Rockwood y col, 2000).

En cuanto a los rasgos radiológicos se encontró que la DV tenía la mayor frecuencia de infartos. Los cambios en la materia blanca fueron similares en DV y DM y marcadamente más

bajo que EA y los otros tipos de demencia (Rockwood y col, 2000) en conclusión, en la mayoría de los rasgos clínicos, radiológicos e incluso demográficos que se evaluaron, la DM cae en un espectro entre EA y DV. Sin embargo, este estudio no tiene las características cognitivas de la DM, ni su diferenciación con la EA o la DV.

2.5. Hallazgos Neuropsicológicos en demencia mixta

Snowdon et al (1997) en el estudio de las monjas se plantearon el objetivo de investigar como los infartos cerebrales impactaban las manifestaciones clínicas de la EA. En la autopsia encontraron evidencia de infartos cerebrales grandes, infartos lacunares, ovillos neurofibrilares y las placas seniles los cuales fueron cuantificados y las participantes con grandes cantidades de placas seniles y algunos ovillos neurofibrilares en el neocortex fueron clasificados como EA. El estudio fue realizado en varios conventos de Estados Unidos con un total de 102 mujeres con educación universitaria y edades de 76 a 100 años.

Las funciones cognitivas fueron evaluadas con pruebas estandarizadas, la demencia y EA con criterios neuropatológicos. Entre los participantes que cumplieron con los criterios de EA, aquellos con infartos cerebrales tenían un funcionamiento cognitivo más pobre y una mayor prevalencia de demencia que aquellos sin infartos. Quienes tenían infartos lacunares en los ganglios basales, tálamo y materia blanca profunda tenían especialmente mayor prevalencia de demencia a diferencia de quienes no tenían infartos; en contraste quienes no cumplieron los criterios de EA (n = 41) los infartos cerebrales estaban pobremente ligados al desempeño cognitivo bajo (Snowdon et al, 1997). Estos hallazgos indican que la presencia de infartos cerebrales en la enfermedad de Alzheimer juegan un papel significativo en el desempeño

cognitivo, sin embargo, queda sin esclarecer el perfil cognitivo de la DM, es decir, como es el funcionamiento cognitivo de estos pacientes.

Los datos para las manifestaciones cognitivas de la DM han sido estudiados en comparación con la EA y la DV. Bowler et al, (1997) compararon la evolución de estas tres entidades en 129 pacientes con EA definitiva o probable, 12 pacientes con DV probable o definitiva y 36 pacientes con DM probable o definitiva (entendiendo la DM como la co-ocurrencia de EA con enfermedad cerebro vascular).

En este estudio se encontró que las funciones cognitivas evolucionaban de manera similar en los tres con excepción de la memoria. En los estados tempranos de la enfermedad el deterioro de la memoria fue más significativo en la EA que en los pacientes con DV, sin embargo al incrementarse la severidad de la demencia las alteraciones en la memoria en DV se aceleran, siendo casi iguales en los estadios moderados y severos. Las diferencias entre la DV y la EA son más significativas que las diferencias entre DV y DM, lo que indica un papel importante de los componentes isquémicos en la DM (Bowler et al, 1997). Es importante señalar que este estudio utilizó la escala extendida para la demencia [(del inglés: the extended scale for dementia (ESD)] una herramienta simple para la evaluación de los diferentes dominios cognitivos, por ello se sugiere el uso de escalas más específicas que tengan una sensibilidad más alta a las variaciones en los diferentes dominios.

Schmidtke y Hüll (2002) con el objetivo de investigar el perfil neuropsicológico de la EA probable, la demencia vascular debido a enfermedad difusa subcortical de pequeño vaso (EPV) y la demencia mixta (EA y EPV). Este estudio se realizó con todos los pacientes de una base de datos que tenían demencia debida EA, EPV o DM y quienes tenían un puntaje en el

MMSE de ≥ 16 fueron incluidos. Además todos los pacientes tenían tomografía cerebral computarizada o imagen de resonancia magnética (se excluyeron los que tenían indicadores en imagen o signos de otra patología cerebral). Se distribuyeron los pacientes en los tres grupos de análisis: enfermedad de pequeño vaso ($n = 18$, de los cuales 83% eran hombres, la edad media fue de 69.2 ± 9.8 años y una media media del MMSE 24.5 ± 2.3), el segundo grupo estaba conformado por los pacientes con EA ($n = 72$, 40% fueron hombres, media de edad 73.4 ± 9.3 años, media del MMSE 21.0 ± 3.0) y finalmente el grupo de la demencia mixta ($n = 18$, 28% hombres, media de edad 75.2 ± 7.1 años, media en MMSE 20.0 ± 3.6), en el cual se incluyeron los pacientes que tenían un diagnóstico de EA probable y adicionalmente en neuroimagenes se encontró evidencia de enfermedad de pequeño vaso y para distinguirlo mas exactamente del grupo de enfermedad de pequeño vaso se le dio importancia a la presencia temprana y pronunciada de perdida de memoria.

Se evaluaron 5 dominios cognitivos: razonamiento espacial (lectura del reloj), nombramiento de objetos, fluidez verbal, recuperación de memoria verbal y reconocimiento en memoria verbal. Las pruebas neuropsicológicas utilizadas fueron la prueba de Boston (15 dibujos) de denominación [del ingles: The Boston Naming Test (BNT)], fluidez de palabra para animales (1 minuto), recordar lista de palabras (10 palabras, 3 intentos), reconocimiento de lista de palabras (prueba retrasada, 10 palabras blanco y 10 palabras distractoras). La prueba del reloj (aplicable en ausencia de disfasia, negligencia visual y hemianomia) consiste en una serie de 12 imágenes de relojes sin los números, los cuales muestran horas diferentes y el paciente debe de leer la hora. Se da un punto por cada hora exacta que se da con un margen de error de 3 minutos, medio punto por lecturas con 5 minutos en el margen de error (Schemidtkke y Hüll, 2002).

En los resultados reportaron que en EA y DM la media de las pruebas fue similar excepto en la fluidez verbal en la cual el grupo de DM (EA = -0.09 ± 0.94 y DM -0.72 ± 0.81 expresado en puntuación z) obtuvo una media más baja. Al comparar los resultados de EPV, EA y DM, se encontró que los pacientes con EPV tenían puntuaciones significativamente más altos que los otros dos grupos, excepto en el caso de denominación de objetos cuando se compara EPV (0.50 ± 0.52) Vs. DM (-0.01 ± 1.03) y en fluidez verbal en los pacientes con EPV (0.24 ± 1.07) Vs. EA (-0.09 ± 0.94), es decir no habían diferencias significativas (Schemdtke y Hüll, 2002).

En conclusión, el perfil cognitivo de la DM es similar al perfil del grupo con EA, excepto en tareas de fluidez verbal, mientras que al comparar la DM con la EPV las diferencias en el perfil cognitivo son significativas en todas las tareas excepto en la denominación de objetos.

Además se evaluó el potencial de cada una de las variables para discriminar la demencia en la cual concluyeron que la lectura del reloj logra distinguir entre enfermedad de pequeño vaso de EA y MD. Estos resultados muestran que las pruebas neuropsicológicas pueden distinguir entre la enfermedad de pequeño vaso y DM de la EA con una alta sensibilidad, sin embargo el estudio como modelo para la demencia mixta es limitado debido a que solo estudiaron la enfermedad de pequeño vaso y su relación con la EA, sin tomar en cuenta otro tipo de lesiones vasculares que han sido halladas en co ocurrencia con EA.

Otro estudio fue realizado con el fin de comparar las diferencias entre los pacientes con EA y DM. La selección de los sujetos fue realizada en el Instituto Central de Salud Mental en Mannheim (Alemania) y los pacientes control fueron seleccionados de la comunidad o eran los conyugues de los pacientes. Los pacientes cumplieron con los criterios NINDS – ADRDA

de EA posible o probable ($n = 138$). Los sujetos control ($n = 66$) tenían que ser sin demencia y sin ningún tipo de alteraciones psiquiátricas o neurológicas pasadas o presentes. Debido a la heterogeneidad del grupo, un análisis posterior basado en diagnóstico CAMDEX identificó 24 pacientes como el grupo de demencia mixta y 108 de EA. Como los pacientes en el grupo de DM eran mayores, seleccionaron un grupo de 54 pacientes con EA de una comparación de edades, es decir se igualaron las muestras (Schreiter Gasser, Rousson, Hentschel, Sattel y Gasser, 2008).

La evaluación clínica y neuropsicológica fue realizada con el examen de las enfermedades mentales en los ancianos de Cambridge [del inglés: The Cambridge Mental disorders of the Elderly Examination (CAMDEX)]. Este instrumento incluye, por ejemplo, el MMSE la primera parte de la escala de demencia Blessed y la HIS. La prueba cognitiva de Cambridge [del inglés: The Cambridge Cognitive Examination (CAMCOG)] fue utilizada para la medición neuropsicológica (Schreiter Gasser et al, 2008).

En general, el funcionamiento cognitivo mostró diferencias muy pequeñas entre los dos grupos. La única diferencia significativa fue hallada para la praxis viso construccional (copiado y dibujo), donde los pacientes con EA tuvieron un desempeño peor. La diferencia en la praxis ideo motora fue en la misma dirección, sin embargo, la praxis ideacional fue casi idéntica y no se encontraron diferencias en el funcionamiento motor y estado de ánimo (Schreiter Gasser et al, 2008). Las diferencias encontradas en la praxis viso construccional son explicadas debido a la implicación de las regiones parieto – temporales, los cuales están más afectados en la EA.

3. Conclusiones

Existen grades desacuerdos en la forma en que se conceptualiza la Demencia Mixta debido a que, por una parte se dice que la EA puede estar acompañada de otro tipo de patologías que causa demencia tales como la enfermedad de cuerpos de Lewy, hipotiroidismo o la deficiencia de vitamina B12, entre otros. Por otro lado, el término DM se ha definido como la co-ocurrencia de Enfermedad de Alzheimer y Demencia Vascular, también como Enfermedad de Alzheimer y lesiones vasculares isquémicas, EA y la presencia de infartos corticales o bien la presencia de patologías típicas de la EA en preexistencia de lesiones comunes de la DV, notándose así una dificultad por parte de los teóricos e investigadores a llegar a un acuerdo en cuanto a su definición, por consiguiente lo más aceptable sería decir que la demencia mixta se diagnosticaría cuando en un EA probable o posible aparecen lesiones cerebro vasculares, sin embargo la dificultad en este punto es pensar en la heterogeneidad de las lesiones vasculares que pueden generar demencia (tabla 3) por consiguiente el uso del termino de DM debe restringirse a la co-ocurrencia de EA y enfermedad cerebro vascular reduciendo así su ambivalencia y dejando al otro tipo de patologías mixtas por su nombre específico, e. g. demencia tipo Alzheimer con enfermedad de cuerpos de Lewy.

Además de lo anterior es importante resaltar que si bien la DM ha sido investigada ampliamente desde lo neuropatológico, esto aún no ha sucedido desde lo clínico; los reportes de investigación concernientes al inicio, la forma de presentación, el curso y sobre todo las características neuropsicológicas son muy limitados, lo cual ofrece un nuevo campo de investigación para los especialistas en las ciencias neurológicas.

El análisis de la literatura lleva afirmar que:

1. La EA es menos común de lo que se ha reconocido, pasando de ser la mitad de los casos de demencia a ser tal vez un tercio de los mismos y se vuelve imperativo que los estudios de tratamientos reconozcan la existencia de la demencia mixta e incluso la presencia de la enfermedad de cuerpos de Lewy en la EA.
2. Algunos hallazgos reportaron la existencia de lesiones de cuerpos de Lewy, planteándose esta como la posibilidad de otro tipo de demencia mixta, sin embargo se deben desarrollar estudios en los que se considere la posibilidad de la co existencia de las tres patologías (EA, ECV y lesiones de cuerpos de Lewy).
3. La DV pura es muy poco frecuente y es más común encontrarla en presencia de EA. Sin embargo existen muchas otras causas de demencia que no han sido estudiadas tan detenidamente como la EA o la DV, tales como enfermedad de Creutzfeldt-Jakob, enfermedad de Huntington, enfermedad de Pick, entre otras. Es importante repensar la dicotomía en la que están basados los diagnósticos actuales de EA y DV, debido a que los esfuerzos de los estudios se enfocaron en encontrar las diferencias existentes entre EA y DV mas no en los aspectos que tienen en común lo cual no dejó espacio para pensar en que en un mismo paciente podían existir ambos mecanismos causales, pero es de reconocer los importantes avances que se han llevado a cabo en los últimos 20 años en esta área.
4. Si la demencia mixta es un síndrome común, es importante pensar que los pacientes con EA pueden ser tratables con medicamentos usados comúnmente en pacientes con DV, de esta manera se lograría controlar y quizá disminuir la gravedad de sus síntomas y mantener a quienes la padecen más funcionales durante mayor tiempo si se controlara el número de lesiones vasculares en un paciente, previniendo que se hagan más numerosas o extensas. Los medicamentos actualmente disponibles proveen solo

beneficios clínicos muy leves una vez que el paciente ha desarrollado la DM (Langa, Foster y Larson 2004), el control de los factores de riesgo cardiovascular (e. g. hipertensión, hiperlipidemias) como otras intervenciones creadas con el fin de prevenir la aparición recurrente de infartos cerebrales probablemente representan estrategias importantes para prevenir o por lo menos frenar la progresión y el deterioro en la DM. Es una imperiosa necesidad que los especialistas en estas áreas se interesen por investigar si se puede llegar a evitar o no los casos de DM. Por consiguiente es indispensable que los profesionales de la salud estén atentos a los factores de riesgo vascular.

5. El diagnóstico neuropatológico permanece sin establecerse claramente, sin embargo, en cuanto a esto, Jellinger (2007) propuso que en las pruebas de autopsia debe de evidenciarse patología de EA en conjunto con lesiones múltiples isquémicas o vasculares en el córtex cerebral, ganglios basales, hipocampo o materia blanca con un total de 30 a 50mL de volumen cerebral de área infartada o dañada.
6. Los resultados de Snowden y col, (1997) y las conclusiones del estudio de Zekry y col. (2003) coinciden en tanto que encuentran una correlación entre el tamaño de la lesión y las manifestaciones clínicas cognitivas de los pacientes, pero según el segundo estudio las lesiones características de la EA no eran significativas como para explicar la demencia por sí misma, esto quiere decir que en tales casos ya no se trata de una demencia mixta sino de una demencia vascular debido a que el mecanismo clínico patológico de la EA no es tan significativo. Esta es una cuestión en la que se debe de profundizar en estudios futuros.
7. En los aspectos neuropsicológicos es evidente que el camino que falta por recorrer es largo, pero los estudios que se encontraron son un comienzo para determinar el perfil

de los pacientes con DM, puesto que se ha logrado determinar que es más fácil distinguir entre la DV y la DM que entre la EA y la DM, es decir, el patrón de la demencia mixta es similar al de la EA lo cual es significativo en tanto que el diagnóstico de la EA es el que se ha comprobado que no es tan exacto como se cree. Y por otra parte se tiende a pensar en la DM como un subtipo de demencia vascular, así que estos hallazgos pondrían en tela de juicio esta perspectiva.

8. Otra cuestión que permanece sin resolver acerca de la demencia mixta, es cuál sería su lugar en la clasificación de las demencias, es decir, es un tipo de demencia vascular o sería un tipo de demencia tipo Alzheimer o debería considerarse como un síndrome demencial por sí mismo, esta cuestión dependerá de los resultados de las investigaciones puesto que queda por determinar si uno de los dos mecanismos causales predomina sobre el otro.

4. Lista de Referencias

Alberca, R. (2002) *Manifestaciones Clínicas de la Enfermedad de Alzheimer*. En: Alberca, R. y López – Pousa, S. (Eds.) *Enfermedad de Alzheimer y otras Demencias* (pp. 233 – 250) Editorial Médica Panamericana: Madrid.

American Psychiatric Association. (2000). *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition, Text Revision*. Washington DC: APA.

Arango L. C. & Fernández. (2003) La Enfermedad de Alzheimer. En: Arango L. C., Ardila, A. & Fernández, S (Eds.) *Las Demencias: Aspectos Clínicos, Neuropsicológicos y Tratamiento* (pp. 191 – 208). Mexico: Manual Moderno.

Arango L. C., Ardila, A. & Fernandez, S. (2003) *Las Demencias: Aspectos Clínicos, Neuropsicológicos y Tratamiento*. Mexico: Manual Moderno.

Arango L. C., Fernandez, S., Moreno, E. A. & Pelegrín, C. (2003) Diagnóstico Diferencial de las Demencias. En: Arango L. C., Ardila, A. & Fernández, S (Eds.) *Las Demencias: Aspectos Clínicos, Neuropsicológicos y Tratamiento* (pp. 151 - 187). Mexico: Manual Moderno.

Ardila, A & Roselli, M (2007). *Neuropsicología Clínica*. Mexico: Manual Moderno.

Bowler, J. V., Eliasziw, M., Steenhuis, R., Munoz, D. G., Fry, R., Merskey, H., et al. (1997). Comparative Evolution of Alzheimer Disease, Vascular Dementia and Mixed Dementia. *Archives of Neurology*, 54, 697–703.

Browndyke, J. & Gunstad, J. (2005). Understanding Incidence and Prevalence Rates in Mixed Dementia. En: Paul, R.H., Cohen, R., Ott, B.R. & Salloway, S. (Eds.) *Vascular Dementia*:

Cerebrovascular Mechanism and Clinical Management (pp. 245 – 255). Totowa, New Jersey: Human Press.

Chui, H., Victoroff, J. I., Margolin, D., Jagust, W., Shankle, R., & Katzman, R. (1992). Criteria for the diagnosis of ischemic vascular dementia proposed by the state of California Alzheimer's Disease Diagnostic and Treatment Centers. *Neurology*, 42, 473–480.

Departamento Administrativo Nacional de Estadística (2005) *Censo General 2005: Información Básica*. Centro Latinoamericano y Caribeño de Demografía (CELADE), CEPAL, Santiago, Chile

Donoso, A. (2003). La Enfermedad de Alzheimer. *Revista Chilena de Neuropsiquiatría*, 41 (Supl 2), 13 – 22.

Erkinjuntti, T., Milos, V., Pantoni, L., Sjögren, M. & Wallin, A. (2002) Classification and subtypes of Vascular Dementia. En: Erkinjuntti, T. & Gauthier, S. (Eds) *Vascular Cognitive Impairment* (pp. 27 – 42). Martin Dunitz: Londres.

Esiri, M. M. & Nagy, Z. (2005) Cerebrovascular Disease and the Expression of Alzheimer's Disease. En: Paul, R.H., Cohen, R., Ott, B.R. & Salloway, S. (Eds.). *Vascular Dementia: Cerebrovascular Mechanism and Clinical Management*. (pp. 275 – 280). Totowa, New Jersey: Human Press.

Gold, G., Giannakopoulos, P., Montes-Paixao, C., Herrmann, F. R., Mulligan, R., Michel, J. P., Et Al. (1997). Sensitivity and specificity of newly proposed clinical criteria for possible vascular dementia. *Neurology*, 49, 690–694.

Gold, G., Giannakopoulos, P. & Bouras, C. (1998) Reevaluating the Role of Vascular Changes in the Differential Diagnosis of Alzheimer's Disease and Vascular Dementia. *European Neurology*, 40, 121 – 129.

Gold, G., Hawn, J.J. & Zerky, D. (2002) Mixed Dementia: Epidemiology, Diagnosis, and Treatment. *Progress in Geriatrics*, 50 (8), 1431 – 1438.

Graber, M. B., Kosel, S., Grasbon-Frodl, E., Moller, H. J., & Mehracin, P. (1998). Histopathology and APOE genotype of the first Alzheimer disease patient, Auguste D. *Neurogenetics*, 1, 223-228.

Hachinski, V. C., Illif, L. D., Zilkha, E., Du Boulay, G. H., Mcallister, V. I., Marshall, J., Et Al. (1975). Cerebral blood flow in dementia. *Archives of Neurology*, 32, 632–637.

Jellinger, K. A. & Attems, J. (2007) Neuropathological Evaluation of Mixed Dementia. *Journal of the Neurological Sciences*, 257, 80 – 87.

Jellinger, K. A. (2002a) The Pathology of Ischemic – Vascular Dementia: an Update. *Journal of the Neurological Sciences*, 203 – 204, 153 – 157.

Jellinger, K. A. (2002b) Vascular – Ischemic Dementia: an Update. *Journal of Neural Transmission (suplementario)* 62, 1 – 23.

Jellinger, K. A. (2002c) Alzheimer Disease and Cerebrovascular Pathology: An Update. *Journal of Neural Transmission*, 109, 813 – 836.

Jellinger, K. A. (2006) Clinicopathological Analysis of Dementia Disorders in the Elderly – An Update. *Journal of Alzheimer's Disease*, 9, 61 – 70.



Jellinger, K. A. (2007) The Enigma of Mixed Dementia. *Alzheimer's & Dementia*, 3, 40 – 53.

Jellinger, K. A., Danielczyk, W., Fischer, P., & Gabriel, E. (1990) Clinicopathological Analysis of Dementia Disorders in the Elderly. *Journal of the Neurological Sciences*, 95, 239 – 258.

Jorm, A. & Jolly D. (1998) The Incidence of Dementia: a Meta – Analysis. *Neurology*, 51, 728 – 733.

Kalaria, R. N. (2002). Small vessel disease and Alzheimer's dementia: pathological considerations. *Cerebrovascular Disease*, 13 Suppl 2, 48-52.

Kalaria, R., (2003). Vascular Factors in Alzheimer Disease. *International Psychogeriatrics*, Vol. 15, Suppl. 1, 47 – 52.

Kallaria, R. N. & Ballard. C. (1999). Overlap between pathology of Alzheimer Disease and Vascular Dementia. *Alzheimer Disease and Associated Disorders*, 13 Suppl. 3, S115 – 123.

Knopman, D. S., Dekosky, S. T., Cummings, J. L., Chui, H., Corey-Bloom, J., Relkin, N. & Col. (2001). Practice Parameter: Diagnosis of Dementia (an evidence – based review). Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*, 56, 1142 – 1153.

Langa, K. M., Foster, N. L. & Larson, E. B. (2004). Mixed Dementia: Emerging Concepts and Therapeutic Implications. *Journal of American Medical Association*, Vol. 292, N° 23, 2901 – 2908.

Lim, A., Tsuang, D., Kukull, W., Nochlin, D., Leverenz, J., McCormick, W., & col (1999). Clinic – neuropathological correlation of Alzheimer's disease in a community-based sample. *Journal of the American Geriatrics Society*, 47(5), 564–569.

Lopez – Pousa, S. (2002a). Definición y Epidemiología de la Enfermedad de Alzheimer. En: Alberca, R. & López – Pousa, S. (Eds.) *Enfermedad de Alzheimer y otras Demencias (2ª ed.)*. (pp. 147 – 157). Madrid: Médica panamericana.

López-Pousa, S. (2002b). Estudio de la demencia vascular. En R. Alberca & S. López-Pousa (Eds.), *Enfermedad de Alzheimer y otras demencias (2ª ed.)* (pp. 483-492). Madrid: Médica panamericana.

Mckhann, G, Drachman, D, Folstein, M, & Katzman, R (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, 939-944.

Norris, M. P., Macneil, S. E. & Haines, M. E. (2003). Psychological and Neuropsychological Aspects of Vascular and Mixed Dementia. En: Lichtemberg, P. A., Murman, D. L. & Mellow, A. (Eds.) *Handbook of Dementia: Psychological, Neurological and Psychiatric Perspectives* (pp. 173 – 195). John Wiley & Sons Inc.: New Yersey.

O'brien, J. T. (2006). Vascular Cognitive Impairment. *American Journal of Geriatric Psychiatry*, 14, 724-733.

Olichney, J. M., Hansen. L. A., Hofstetter, C. R., Lee, J. H. Hatzman, R. & Thal, L. J. (2000). Association between Severe Cerebral Amyloid Angiopathy and Cerebrovascular Lesions in Alzheimer Disease is not a Spurious one Attributable to Apolipoprotein ε4. *Archives of Neurology*, 57, 869 – 847.

Organización Mundial de la Salud (2001). *Informe Sobre la Salud en el Mundo 2001: Salud Mental: Nuevos Conocimientos, Nuevas Esperanzas*. Ginebra. Consultado el día 10 de Noviembre del 2008 en la World Wide Web: http://whqlibdoc.who.int/whr/2001/WHR_2001_spa.pdf

Organización Mundial de la Salud, (1992). *Clasificación Estadística Internacional de Enfermedades y otros Problemas de Salud* (CIE – 10).

Peña – Casanova, J. (2002). Exploración Neuropsicológica de la Enfermedad de Alzheimer. En: Alberca, R. & López – Pousa, S. (Eds.) *Enfermedad de Alzheimer y otras Demencias* (pp. 213 – 231). Editorial Médica Panamericana: Madrid.

Pradilla, G. A. Vesga, B. E., León-Sarmiento, F. E. & Grupo GENECO (2003). Estudio Neuroepidemiológico Nacional (EPINEURO) Colombiano. *Revista Panamericana de Salud Publica* 14 (2), 104 – 111.

Qiu, C., Skoog, I., Fratiglioni, L. (2005). Occurrence and Determinants of Vascular Cognitive Impairment. En: Erkinjuntti, T. & Gauthier, S. (Eds.) *Vascular Cognitive Impairment* (pp.61 – 83). Martin Dunitz: Londres.

Rockwood, K. (1997). Lessons Form Mixed Dementia. *International Psychogeriatrics*. Vol. 9 N° 3, 245 – 249.

Rockwood, K. (2002). The Mixed Dementias. En: Erkinjuntti, T. & Gauthier, S. (Eds.) *Vascular Cognitive Impairment* (pp. 501 – 511). Martin Dunitz: Londres.

Rockwood, K. (2003). Mixed Dementia: Alzheimer's and Cerebrovascular Disease. *International Psycho geriatrics*. Vol. 15. Supl. 1, 39 – 46.

Rockwood, K., Bowler, J., Erkinjuntti, T., Hachinski, V. & Wallin, A. (1999). Subtypes of Vascular Dementia. *Alzheimer's Disease and Associated Disorders*. 13(3), 559 – 565.

Rockwood, K., Macknight, C., Wentzel, C., Black, S., Bouchard, R., Gauthier, S., Feldman, H., Hogan, D., Kertesz, A. & Montgomery, P. para las investigaciones CIVIC. (2000). The Diagnosis of "Mixed" Dementia in the Consortium for the Investigation of Vascular Impairment of cognition (CIVIC) *Annals of the New York Academy of Sciences*, 903, 522 – 258.

Román, G. (2002). Defining dementia: clinical criteria for the diagnosis of vascular dementia. *Acta Neurologica Scandinavica*, 106 (Suppl. 178), 6-9.

Román, G. (2003a) Demencia Vascular: Conceptos Actuales, Diagnóstico y Tratamiento. En: Arango L. C., Ardila, A. & Fernández, S (Eds.) *Las Demencias: Aspectos Clínicos, Neuropsicológicos y Tratamiento* (pp. 209 – 236). Manual Moderno: México,

Román, G. (2003b) Neurologic Aspects of Vascular Dementia: Basic Concepts, Diagnosis, and Management. En: Lichtemberg, P. A., Murman, D. L. & Mellow, A. (Eds.) *Handbook of Dementia: Psychological, Neurological and Psychiatric Perspectives* (pp. 149 – 171). John Wiley & Sons Inc.: New Jersey.

Román, G. C., Tatemichi, T. K., Erkinjuntti, T., Cummings, J. L., Masdeu, J. C., Garcia, J. H., Et Al. (1993). Vascular Dementia: Diagnostic criteria for research studies. *Neurology*, 43, 250–260.

Rosen, W. G., Terry, R. D., Fuld, P. A., Katzman, R., & Peck, A. (1980). Pathological verification of ischemic score in differentiation of dementias. *Annals of Neurology*, 7, 486–488.

Schmidtke, K. & Hüll, M. (2002) Neuropsychological differentiation of small vessel disease, Alzheimer's disease and mixed dementia. *Journal of the Neurological Sciences* 203– 204, 17 – 22.

Schneider, J. A., Arvanitakis, Z., Bang, W. & Bennett, D.A. (2007). Mixed Brain Pathologies Account for most Dementia Cases in Community – Dwelling Older Persons. *Neurology*. 69(24), 2197-2204.

Schreiter Gasser, U., Rousson, V., Hentschel, F., Sattel & Gasser, T. (2008). Alzheimer disease versus mixed dementias: An EEG perspective. *Clinical Neuropsychology*, 119, 2255 – 2259.

Snowdon, D. A., Greiner, L. H., Mortimer, J. A., Riley, K. P., Greiner, P. A., & Markesberry, W. R. (1997). Brain Infartation and the Clinical Expression Alzheimer's Disease: The Nun Study. *Journal of the American Medical Association*. 277, 813 – 817.

Tomlinson, B. E., Blessed, G. & Roth, M. (1970). Observations in the Brains of Demented Old People. *Journal of the Neurological Sciences*. 11, 205 – 242.

Turner, S. (2003) Neurologic Aspects of Alzheimer's disease. En: Lichtemberg, P. A., Murman, D. L. & Mellow, A. (Eds.) *Handbook of Dementia: Psychological, Neurological and Psychiatrics Perspectives* (pp. 1 – 25). John Wiley & Sons Inc.: New Yersey.

Vinters, H. V., Ellis W. G., Zarow, C. & ed al (2000). Neuropathological Substrates of Ischemic Vascular Dementia. *Journal of Neuropathology and Experimental Neurology*, 59, 931 – 945.

Vivalta – Franch, J. (2002) Manifestaciones conductuales de la Enfermedad de Alzheimer. En: Alberca, R. & López – Pousa, S. (Eds.) *Enfermedad de Alzheimer y otras Demencias* (pp. 251 – 261). Editorial Médica Panamericana: Madrid.

White, L., Small, B., Petrovich, H., Webster Ross, G., Masaki, K., Abbott, R. D., Hardman, J., Davis, D., Nelson, J. & Markesbery, W. (2005) Recent Clinical – Pathological Research on the Causes

of Dementia in Late Life: Update from the Honolulu – Asia Aging Study. *Journal of Geriatric Psychiatry and Neurology*, 18 N° 4. 224 – 227.

Zekry, D., Duyckaerts, C., Belmin, J., Geoffre, C., Herrmann, F., Moulias, R. & Hauw, J. (2003)

The Vascular Lesions in Vascular and Mixed Dementia: The Weight of Functional Neuroanatomy. *Neurobiology of Aging*, 24, 203 – 219.