

## Simposio: “Enfrentando la demencia”

### La investigación epidemiológica actual sobre demencia y trastornos relacionados<sup>a</sup>

AN Dr. Javier E. Saavedra <sup>b</sup>

#### Resumen

Con el avance de la medicina se ha ido prolongado la expectativa de vida de las personas y la proporción de personas mayores de 85 años va en aumento sostenido. Con ello se ha puesto en evidencia el incremento de la prevalencia de la demencia en sus distintas formas y con un alto costo monetario que ha obligado a la OMS a dirigir esfuerzos entre sus Estado Miembros a colocar más recursos para enfrentar e intentar prevenir los efectos de este problema de salud pública. El panorama en Latinoamérica se muestra desalentador pues se espera que la prevalencia de la demencia siga incrementándose a un ritmo más rápido que en los países más desarrollados debido entre otras cosas a la menor educación, a la falta de control sobre estilos de vida y alimentación que inciden en un aumento de los problemas cardiovasculares y complicaciones cognitivas derivados de estos. En el Perú se ha estimado que cerca de 1 de 10 adulto mayores tiene problemas de demencia y que existe una alta variabilidad según las distintas regiones lo que pone en relieve la diversidad cultural y socioeconómicas

que coloca a la demencia entre las enfermedades socialmente sensibles en poblaciones vulnerables de menores recursos y que por ende demanda una mayor responsabilidad del estado, un reto que demandaría mayor atención y prevención de aquellos factores que incrementan los riesgos cardiovasculares y una colaboración de los países de mejores recursos.

#### Introducción

El desarrollo de la medicina en las últimas décadas ha generado un incremento sostenido de la expectativa de vida y un consiguiente incremento de la población del grupo etario por arriba de los 65 años, y en particular encima de los 80 años<sup>(1)</sup>. Se calcula que para el 2050 el planeta contará con 9 mil 772 millones de habitantes y 1 546 millones corresponderá a personas mayores de 65 años<sup>(2)</sup>. Latinoamérica continuará con importante incremento poblacional sostenido, calculándose que para el 2050 más de 101 millones de personas tendrán más de 65 años en esta región, y en el Perú se calcula una población de más de 7 millones<sup>(3)</sup>. Asimismo, persistirá

<sup>a</sup> Trabajo presentado en el Simposio “Afrontando la demencia” como parte del programa anual de actividades de la Academia Nacional de Medicina realizado el 25 de octubre de 2018.

<sup>b</sup> Doctor en Medicina; Magister en Gerencia de Proyectos y Programas Sociales; Académico de Número, Academia Nacional de Medicina; director de la Oficina Ejecutiva de Apoyo a la Investigación y Docencia Especializada, Instituto Nacional de Salud Mental “Honorio Delgado – Hideyo Noguchi”; Profesor Principal, Universidad Peruana Cayetano Heredia.

un incremento de la esperanza de vida; en la actualidad 10% de la población peruana tiene 60 o más años con esperanza de vida es de 74,2 y se proyecta a 81,2 años en el año 2050. A esto se suma la mayor comorbilidad física presente en los adultos mayores que agrava su situación de salud, y el hecho que con el paso de los años en la medida que mejoran los sistemas de identificación de problemas de salud y el aumento en la expectativa de vida, se acrecentarán las demandas de atención de sus problemas de salud<sup>(4,5)</sup>, lo que demandará un mayor compromiso financiero de los estados. Este acrecentamiento mundial de la población adulta mayor ha llevado a la Organización Mundial de la Salud a recomendar a sus Estados Miembros cambios profundos en las políticas para las poblaciones de la tercera edad, con énfasis en aspectos relacionados a la seguridad social y la disminución de las personas más jóvenes aportantes al sistema, la discriminación y al incremento de problemas de salud y de salud mental, en especial de los problemas cognoscitivos como la demencia, propios de este grupo poblacional<sup>(6)</sup>.

La demencia es un síndrome de deterioro progresivo de las funciones corticales superiores caracterizada, entre otras cosas por alteraciones en la memoria, la orientación, el cálculo, el juicio, y la capacidad de aprendizaje de cosas nuevas<sup>(7)</sup>. En la última edición de clasificación americana de trastorno mentales, el DSM-5, se le denomina Trastorno neurocognitivo y se le describe como un declive cognoscitivo de un estado previo de performance en uno o más de los siguientes dominios: la atención compleja, función ejecutiva, aprendizaje y memoria, lenguaje, cognición percepto-motora o social; además los déficit cognitivos deben interferir con la capacidad de independencia en las actividades diarias, no ocurrir exclusivamente en el contexto de delirio y no ser explicado por otro trastorno mental<sup>(8)</sup>.

### Efectos de la demencia

La demencia es uno de los principales problemas de salud pública del adulto mayor, y según estudios epidemiológicos contribuye con la mayor carga de discapacidad en este grupo etario en países de bajos o medianos ingresos; en este sentido, 25,1% de discapacidad prevalente severa del adulto mayor podría ser teóricamente removida si se retirara la demencia de la población, seguida por 11,4% en el caso de las enfermedades cardiovasculares<sup>(9)</sup>. Se ha calculado en países desarrollados que la enfermedad de Alzheimer ocupa el 13 lugar entre las enfermedades

con mayor carga de morbilidad. Se ha estimado que los costos monetarios anuales de la demencia por persona en los EEUU son de \$56,290 dólares lo que significa un costo total anual entre 156 mil millones y 215 mil millones y una proyección de un aumento de cerca del 80% de costos por adulto hacia el año 2050<sup>(10)</sup>. En el 2010 los costos mundiales de la demencia fueron calculados en \$604 mil millones de dólares habiendo ocurrido el 70% costos en Europa Occidental y en Norteamérica, lo que representa el 1% del producto bruto interno mundial y 0,50% de PBI de los países de ingresos medios-altos<sup>(11)</sup>. Asimismo, debe considerarse que la persona con demencia genera una enorme repercusión en el entorno empezando con los cuidadores directos, la mayoría de ellos mujeres, en quienes el nivel de deterioro cognitivo de la personas y mayor número de horas de cuidados se asocia con una mayor percepción de carga<sup>(12)</sup>, así como problemas de depresión, problemas de sueño y una alta percepción de estrés<sup>(13,14)</sup>.

### La prevalencia de la demencia en el Perú y el mundo

La prevalencia de la demencia tiene una significativa variabilidad en el mundo. Fiest y colaboradores en un meta-análisis reciente de 160 estudios encontraron entre personas mayores de 60 años una prevalencia puntual y anual de demencia de 4,9% y 6,9% respectivamente; este estudio halló además que el incremento de la edad estuvo asociado con la mayor prevalencia e incidencia de demencia, siendo la prevalencia anual mayor en Norteamérica (12,98%) en comparación con Sud América (6,96%), Europa (4,79%) y Asia (4,52%)<sup>(15)</sup>. Los estudios han demostrado que la incidencia de demencia se incrementa progresivamente con la edad al punto que a los 90 años la mayoría de las personas van a padecer síndromes demenciales. Prince y colaboradores en un estudio meta-analítico estimaron que las prevalencias de demencia se cuadruplican cada 10 años a partir de los 60 años y, por ejemplo, en Latinoamérica entre los 60 y 64 años la prevalencia de demencia fue de 1,3%, entre los 70 y 74 años de 4,5%, entre los 80 y 84 años de 15,4%, y encima de los 90 años, 63,9%. Este mismo estudio, a diferencia del anterior, reportó que las prevalencias estandarizadas más elevadas han sido encontradas en Sudamérica con 8,48%, seguido de Europa Occidental con 6,92% y Norteamérica con 6,77%, y las prevalencias más bajas en Asia Este con 4,19%<sup>(16)</sup>. La prevalencia más alta en Latinoamérica lo encontramos en Cuba con una prevalencia cruda de 10,8% (12,6% estandarizada), seguido de República Dominicana con 11,7% (9,8%

estandarizada), Perú con 9,3% (7,4% estandarizada) y México con 8,6% (7,4% estandarizada). Las prevalencias más bajas la encontramos en Uruguay con 3,1% (2,7% estandarizada), Chile con 4,4% (4,1% estandarizada), Venezuela con 5,7% (estandarizada 6,2%) y Colombia con 6%<sup>(17)</sup>.

El Instituto Nacional de Salud Mental ha reportado estudios poblacionales de problemas cognoscitivos en el adulto mayor (de 60 o más años alfabetos) en la mayoría de las regiones del país utilizando el Mini Mental State Examination (MMSE)<sup>(18)</sup> y el Cuestionario de actividades instrumentales de Pfeffer<sup>(19)</sup>, así como la combinación de ambos como deterioro sospechoso de demencia, habiendo encontrado una variabilidad sustancial entre las distintas regiones del Perú<sup>(20,21,22,23,24,25,26)</sup>. Las cifras más altas de deterioro cognoscitivo según el MMSE en personas mayores de 60 años se encontraron en el área rural de Perú, siendo mayor en la sierra rural, seguido de la selva rural y de Lima rural, y menores en Lima Metropolitana, la sierra urbana y la costa urbana; y notoriamente más elevadas en aquellas personas con menos de 8 años de instrucción. En las regiones donde las mujeres presentaban un mayor deterioro en comparación con los varones fue en la sierra rural, Lima rural, la selva urbana, regiones de fronteras y la sierra urbana. Es posible que estos hallazgos estén influenciados por una menor reserva cognoscitiva relacionada a una menor educación de las mujeres en estas regiones. Con respecto al deterioro de actividades instrumentales de la vida diaria según la escala de Pfeffer las regiones con cifras más elevadas se encontraron en la sierra rural con 30,1% de los adultos mayores de 60 años, seguido de la selva urbana con 27,7%, la sierra urbana con 20,9% y la selva rural con 19,6%; y el menor deterioro se encontró en Lima Metropolitana con 14,7% de deterioro. Con respecto al deterioro cognoscitivo y funcional sospechoso de demencia los hallazgos reportados más elevados han sido en la selva urbana 14,0%, seguido por la sierra rural 13,5% y Lima rural 13,4% y las menores en la selva rural con 4,8% y Lima Metropolitana con 6,7%. Las ciudades o áreas con una mayor prevalencia de deterioro cognoscitivo y funcional de demencia han sido la ciudad de Iquitos con 17,4%, las áreas rurales de las ciudades de Ayacucho, Cajamarca y Huaraz con 13,5%, el área rural de región de Lima (13,4%). Una explicación a estas diferencias tendría que ver con diferencias culturales y socioeconómicas según lo postulado por algunos autores<sup>(27)</sup>, y que ha sido confirmado con reportes de estudios de seguimiento que estarían sugiriendo que la incidencia de

demencia estaría disminuyendo en los últimos 25 años en países de altos ingresos probablemente debido niveles educativos en ascenso y tratamientos más agresivos de factores cardiovasculares como la hipertensión y las dislipidemias<sup>(28)</sup>. Un estudio meta-analítico publicado recientemente encontró un riesgo menor de incidencia de Enfermedad de Alzheimer en personas con mayor educación, presencia de actividad física, alta ingesta de ácidos grasos n-3; y una mayor incidencia en fumadores y altos niveles plasmáticos de homocisteína sérica<sup>(29)</sup>. Estos hallazgos crean la esperanza de que mejorando aspectos educativos y mejorando la salud pública en el control de la obesidad, la diabetes, la hipertensión y la dislipidemia podría resultar en un declive progresivo de la demencia<sup>(30)</sup>; sin embargo, para los países de medianos y bajos ingresos la tendencia sería al incremento del problema, aunque las proyecciones tendrían que ser más cuidadosas por lo antes expuesto<sup>(31)</sup>.

Según algunas proyecciones Latinoamérica y Asia tendrían los crecimientos más elevados con relación a las demás regiones; estas proyecciones han calculado que entre el 2001 y el 2040 el incremento proporcional de número de personas con demencias sería de 393% en Latinoamérica en comparación con 102% en Europa Occidental, y que para el 2040 el 71% de las personas con demencia vivirán en países en desarrollo<sup>(32)</sup>. Entre las regiones del mundo las regiones desarrolladas tendrán solo un incremento moderado, en comparación con las demás regiones menos favorecidas<sup>(33)</sup>. Algunos autores reportan sobre la existencia de una transición epidemiológica de la demencia dependiendo del nivel de desarrollo de las sociedades, es decir, a menor nivel de desarrollo existe una menor prevalencia de demencia por una menor expectativa de vida; a medida que se desarrollan las sociedades aumenta la expectativa de vida hasta alcanzar en umbral de riesgo para demencia, aumentando la Enfermedad de Alzheimer, y si se controla los factores de riesgo de la demencia vascular disminuiría la prevalencia de demencia en general<sup>(34)</sup>. Se ha hipotetizado que la mayor prevalencia en Latinoamérica se debe a una combinación de un menor nivel educacional y un perfil de riesgo cardiovascular elevado entre las poblaciones adultas mayores latinoamericanas<sup>(35)</sup>. Nitriani y colaboradores encontraron una mayor prevalencia de demencia en personas más jóvenes (65-69 años) en Latinoamérica en comparación con estudios de países desarrollados, y además hallaron que la prevalencia de demencia en analfabetos era el doble de los alfabetos<sup>(36)</sup>. En esta misma dirección en Lima Metropolitana se

encontró que la prevalencia de deterioro cognitivo y funcional sospechoso de demencia era de 3,1% en las personas adultas mayores de 8 o más años de instrucción, mientras que era de 11,9% entre las personas con menos de 8 años de instrucción<sup>(37)</sup>. Sin embargo, otros estudios en países en desarrollo han encontrado que la demencia no se asocia con educación, más bien que la relación viene influenciada por otros factores como bilingüismo, vivir en área rural y los accidentes cerebrovasculares<sup>(38)</sup>.

### Tipos de demencia

Con respecto a los diversos tipos de demencia, los estudios varían de acuerdo a los lugares donde se realizaron los mismos, la metodología empleada para llegar al diagnóstico, además de la existencia de una discordancia importante entre los diagnósticos clínicos y los hallazgos anatomopatológicos, habiéndose encontrado en algunos estudios que el diagnóstico clínico de la enfermedad de Alzheimer tuvo una sensibilidad del 70,9% y una especificidad del 44,8%, mientras que la demencia vascular tenía una sensibilidad del 43,6% y una especificidad del 70,3%<sup>(39)</sup>. Sin embargo, existe consenso de que la demencia más frecuente es la Enfermedad de Alzheimer con por lo menos 60% a 70% de los casos de demencia, seguido de la demencia vascular con 26%, 10% de la forma mixta y el resto de otras formas, existiendo variabilidad según la región<sup>(40,41)</sup>. Por ejemplo, un estudio en Brasil reportó el diagnóstico neuropatológico de 113 autopsias de individuos con demencia moderada y severa en un periodo de tres años, encontrando que 35,4% tenía Enfermedad de Alzheimer, 21,2% de demencia vascular, 13,3% de Enfermedad de Alzheimer más demencia vascular, 4,4% demencia por cuerpos de Lewy, 9,8% de otras demencias y 15,9% indefinidas<sup>(42)</sup>. Aún más, se ha sostenido que a medida que avanza la edad la asociación entre la carga neuropatológica y la demencia se hace menos clara. En estudios de cerebros donantes de personas mayores de 80 años, solo 7% de las personas sin demencia tenían cerebros "normales", y 76% y 13% de esas personas "normales" tenían hallazgos neuropatológicos compatibles con Enfermedad de Alzheimer y enfermedad vascular cerebral respectivamente; mientras que de las personas que tenían cuadros clínicos de demencia 85% y 6% tenía cuadros de Enfermedad de Alzheimer y demencia vascular respectivamente<sup>(43)</sup>.

Existe controversia con respecto a la prevalencia de Demencia por Cuerpos de Lewy. Hogan y colaboradores<sup>(44)</sup>

en una revisión sistemática de 22 estudios reporta una prevalencia entre 0,02 y 63,5 por 1000, sugiriendo que las altas prevalencias propuestas (hasta del 20%) se deben probablemente a una sobre representación por sesgos de selección, y según hemos observado los resultados poblacionales anatomopatológicos no lo confirman. Aquellos que sustentan las prevalencias altas remarcan que la demencia de Cuerpo de Lewy y la demencia por Parkinson, reconocidas actualmente como demencias de Cuerpo de Lewy, presentan cambios patológicos similares, son más frecuentes en hombres que mujeres, y son vistos como un continuum más que dos entidades separadas, y tomando en cuenta que la prevalencia de demencia en Enfermedad de Parkinson llega a alcanzar el 80% de estos pacientes<sup>(45)</sup>, y que la Enfermedad de Parkinson es considerada la segunda enfermedad neurodegenerativa más común después de la Enfermedad de Alzheimer<sup>(46)</sup>. En este sentido, la prevalencia de demencia en pacientes con Enfermedad de Parkinson es de cerca de 30% y el riesgo va incrementándose en relación con la edad y alcanza el 75% después de 10 años del diagnóstico, y el tiempo promedio desde el inicio de la enfermedad hasta el desarrollo de demencia es de 10 años<sup>(47)</sup>.

Con respecto a las demencias de inicio temprano, Harvey encontró en un estudio en dos distritos de Londres 185 casos de demencia por debajo de los 64 años y estimó la prevalencia en personas entre 30 y 64 años de 54,0 por 100,000 y aquellos entre 45 y 64 años de 98,1 por 100,000; la edad promedio fue de 58,7 años, 58% eran varones y los tipos más frecuentes fueron: Enfermedad de Alzheimer 33,5%, demencia vascular 18,4%, demencia frontotemporal 12,4%, demencia relacionada a problemas con alcohol 10,3%, demencia por Cuerpos de Lewy 6,5%, demencia por Enfermedad de Huntington 4,9%, demencia por esclerosis múltiple 4,3%, demencia asociada la Síndrome de Down 1,6%, demencia por degeneración corticobasal 1,1%, y demencia por Enfermedad de Parkinson 1,1%<sup>(48)</sup>.

### Curso y evolución de las demencias

Con respecto al curso y evolución de la demencia un estudio reciente de una cohorte prospectiva de 10,014 personas mayores de 65 años admitidas a una unidad de cuidados médico-agudos, encontró que 17,3% tenía problemas de demencia y en el seguimiento de un año presentaron una mortalidad desde la admisión de 43,9% en comparación con 26% de los pacientes que no presentaron en la línea base de ningún problema



cognoscitivo<sup>(49)</sup>. Otro estudio de seguimiento de un promedio de 2 años y medio de 15,209 personas con problemas de demencia encontró una mortalidad de 28,2% y que el riesgo de mortalidad fue mayor en los hombres en comparación con las mujeres (HR 1,56), y un mayor riesgo de mortalidad se asoció con un mayor deterioro cognoscitivo en la evaluación basal, institucionalización, mayor número de medicamentos; todos los tipos de demencia mostraron riesgos de mortalidad mayor que la Enfermedad de Alzheimer, en forma decreciente fue: la demencia frontotemporal (HR 1.91), la demencia por Cuerpos de Lewy (HR 1,64), la demencia vascular (HR 1.55), la demencia de la Enfermedad de Parkinson (HR 1.47), y la forma mixta de enfermedad de Alzheimer y demencia vascular (HR1.32)<sup>(50)</sup>.

### Conclusiones

La información epidemiológica sobre demencia se encuentra en constante cambio debido a los cambios socioculturales y económicos que viene sufriendo Latinoamérica, asociado a la transición demográfica y las mejoras en los sistemas de salud. Se hace importante seguir investigando la interacción entre estas variables y la demencia, así como la influencia de la resiliencia y la reserva cognitiva<sup>(51)</sup>. Se requiere mayor colaboración en la región de parte del estado y mayor conciencia de que el panorama para Latinoamérica no es el más prometedor. Urge incidir sobre aquellos factores que incrementan los problemas cardiovasculares en nuestro país debido a estilos de vida y de alimentación que como vemos tendrían influencia en un mayor crecimiento de la demencia en nuestra Región. Proveer recursos para la atención de los problemas de la demencia y sus cuidadores representa un enorme reto para nuestros países y algunos autores consideran que se requiere la colaboración de los países de mejores recursos económicos para poder enfrentar un problema ineludible en el mediano plazo y evitar un enorme sufrimiento a la comunidad de la tercera edad<sup>(52)</sup>. El Perú con la dación reciente de la Ley N° 30795<sup>c</sup> Ley para la prevención y tratamiento de la Enfermedad de Alzheimer y otras Demencias ha dado un paso muy importante para enfrentar este problema, sin embargo, urge que la referida ley se reglamente e implemente con el adecuado recurso financiero y se brinden las

facilidades para el afronte integral en todos los niveles, tanto asistencial, como preventivo-promocional e investigativo.

### Referencias:

- 1 Instituto Nacional de Estadística e Informática - INEI. ENAHO.
- 2 United Nations, Department of Economic and Social Affairs, Population Division (2017). World Population Prospects: The 2017 Revision. New York: United Nations.
- 3 United Nations, Department of Economic and Social Affairs, Population Division (2017). World Population Prospects: The 2017 Revision, custom data acquired via website.
- 4 Margalida Vives M, García-Toro M, Armengol S, Perez MC, Fernández JR, Gili M. Prevalencia de trastornos mentales y factores asociados en pacientes de atención primaria mayores de 75 años. *Actas Esp Psiquiatr* 2013;41(4):218-26.
- 5 Instituto Nacional de Estadística e Informática - INEI. ENAHO
- 6 Organización Mundial de la Salud. Informe mundial sobre el envejecimiento y la salud. Ginebra: OMS, 2015. (<http://www.who.int/ageing/publications/world-report-2015/es/>, obtenido 01 Octubre 2018).
- 7 Asociación Psiquiátrica de América Latina, Sección de Diagnóstico y Clasificación. Guía Latinoamericana de Diagnóstico Psiquiátrico, Versión revisada (GLADP-VR). Lima: Asociación Psiquiátrica de América Latina; 2012.
- 8 American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 5th ed. (DSM-5). Arlington, Virginia: Author; 2013.
- 9 Sousa RM, Ferri CP, Acosta D, Albanese E, Guerra M, Huang Y, Jacob KS, Jotheeswaran AT, Rodríguez JJ, Pichardo GR, Rodríguez MC, Salas A, Sosa AL, Williams J, Zuniga T, Prince M. Contribution of chronic diseases to disability in elderly people in countries with low and middle incomes: a 10/66 Dementia Research Group population-based survey. *Lancet*. 2009; 374(9704):1821-30. doi: 10.1016/S0140-6736(09)61829-8.
- 10 Hurd MD, Martorell P, Langa KM. Monetary costs of dementia in the United States. *N Engl J Med*. 2013 Aug 1;369(5):489-90. doi: 10.1056/NEJMc1305541.

<sup>c</sup> Ley N° 30795 Ley para la Prevención y Tratamiento de la Enfermedad de Alzheimer y otras demencias publicada en el diario El Peruano, el 18 de junio de 2018.

- 11 Wimo A, Jönsson L, Bond J, Prince M, Winblad B. Alzheimer Disease International. The worldwide economic impact of dementia 2010. *Alzheimers Dement*. 2013 Jan;9(1):1-11.e3. doi: 10.1016/j.jalz.2012.11.006.
- 12 Yu H, Wang X, He R, Liang R, Zhou L. Measuring the Caregiver Burden of Caring for Community-Residing People with Alzheimer's Disease. *PLoS One*. 2015 Jul 8;10(7):e0132168. doi: 10.1371/journal.pone.0132168. eCollection 2015.
- 13 Koyama A, Matsushita M, Hashimoto M, Fujise N, Ishikawa T, Tanaka H, Hatada Y, Miyagawa Y, Hotta M, Ikeda M. Mental health among younger and older caregivers of dementia patients. *Psychogeriatrics*. 2017 Mar;17(2):108-114. doi: 10.1111/psyg.12200. Epub 2016 Mar 10.
- 14 Anand KS, Dhikav V, Sachdeva A, Mishra P. Perceived caregiver stress in Alzheimer's disease and mild cognitive impairment: A case control study. *Ann Indian Acad Neurol*. 2016 Jan-Mar;19(1):58-62. doi: 10.4103/0972-2327.167695.
- 15 Fiest KM, Nathalie Jetté, Jodie I. Roberts, Colleen J. Maxwell, Eric E. Smith, Sandra E. Black, Laura Blaikie, Adrienne Cohen, Lundy Day, Jayna Holroyd-Leduc, Andrew Kirk, Dawn Pearson, Tamara Pringsheim, Andres Venegas-Torres, David B. Hogan. The Prevalence and Incidence of Dementia: a Systematic Review and Meta-analysis. *Can J Neurol Sci*. 2016; 43: S3-S50
- 16 Prince M, Bryce R, Albanese E, Wimo A, Ribeiro W, Ferri CP. The global prevalence of dementia: a systematic review and metaanalysis. *Alzheimers Dement*. 2013 Jan;9(1):63-75.e2. doi: 10.1016/j.jalz.2012.11.007.
- 17 Parra MA, Baez S, Allegri R, Nitrini R, Lopera F, Slachevsky A, Custodio N, Lira D, Pigué O, Kumfor F, Huepe D, Cogram P, Bak T, Manes F, Ibanez A. Dementia in Latin America Assessing the present and envisioning the future. *Neurology*. 2018;90:1-10. doi:10.1212/WNL.0000000000004897. Published Ahead of Print on January 5.
- 18 Folstein SE, McHugh PR. Mini-Mental State, a practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *Journal of Psychiatric Research* 1975;12:189-198.
- 19 Herrera P M. Soledad, Saldías Paula, Testa Natalia. Validación de un test breve para el diagnóstico de capacidad funcional en adultos mayores en Chile. *Rev. méd. Chile* [Internet]. 2014 Sep [citado 2018 Oct 08]; 142(9): 1128-1135.
- 20 Instituto Nacional de Salud Mental. Estudio Epidemiológico de Salud Mental en Lima Metropolitana y Callao – Replicación 2012. Informe General. *Anales de Salud Mental*. 2013; XXIX: 1-392.
- 21 Instituto Especializado de Salud Mental "Honorio Delgado – Hideyo Noguchi". Estudio Epidemiológico de Salud Mental en la Sierra Peruana 2003. Informe General. *Anales de Salud Mental* 2004; XIX (1-2). 1-216.
- 22 Instituto Especializado de Salud Mental "Honorio Delgado – Hideyo Noguchi" Estudio Epidemiológico en Salud Mental en la Selva Peruana. *Anales de Salud Mental* 2005; XXI (1-2): 1-212.
- 23 Instituto Nacional de Salud Mental. Estudio Epidemiológico de Salud Mental en Fronteras 2005. Informe General. *Anales de Salud Mental* 2006; XXII (1-2). 1-227.
- 24 Instituto Nacional de Salud Mental. Estudio Epidemiológico de Salud Mental en la Costa Peruana 2006. Informe General. *Anales de Salud Mental* 2007; XXIII. (1-2):1-226.
- 25 Instituto Nacional de Salud Mental. Estudio Epidemiológico de Salud Mental en Lima Rural 2007. Informe General. *Anales de Salud Mental* 2008; XXIV (1 y 2):1-247.
- 26 Instituto Nacional de Salud Mental. Estudio Epidemiológico de Salud Mental en la Sierra Rural 2008. Informe General. *Anales de Salud Mental* 2009; XXV (1 y 2): 1- 318.
- 27 Rizzi L, Rosset I, Roriz-Cruz M. Global Epidemiology of Dementia: Alzheimer's and Vascular Types. *BioMed Research International* Volume 2014, Article ID 908915, 8 pages, <http://dx.doi.org/10.1155/2014/908915>.
- 28 Langa KM. Is the risk of Alzheimer's disease and dementia declining? *Alzheimers Res Ther*. 2015 Mar 26;7(1):34. doi: 10.1186/s13195-015-0118-1. eCollection 2015.
- 29 Beydoun MA, Beydoun HA, Gamaldo AA, Teel A, Zonderman AB, Wang Y. Epidemiologic studies of modifiable factors associated with cognition and dementia: systematic review and meta-analysis. *BMC Public Health*. 2014;14:643. doi: 10.1186/1471-2458-14-643.
- 30 Birdi R, Stephan BC, Robinson L, Davis D. Can we influence the epidemiology of dementia? Perspectives from population-based studies. *Postgrad Med J*. 2015 Nov;91(1081):651-4. doi: 10.1136/postgradmedj-2015-133244. Epub 2015 Aug 31.
- 31 Prince M, Ali GC, Guerchet M, Prina AM, Albanese E, Wu YT. Recent global trends in the prevalence and incidence of dementia, and survival with dementia. *Alzheimers Res Ther*. 2016 Jul 30;8(1):23. doi: 10.1186/s13195-016-0188-8.
- 32 Ferri CP, Prince M, Brayne C, Brodaty H, Fratiglioni L, Ganguli M, Hall K, Hasegawa K, Hendrie H, Huang Y, Jorm A, Mathers C, Menezes PR, Rimmer E, Sczufca M; Alzheimer's Disease International. Global prevalence of dementia: a Delphi consensus study. *Lancet*. 2005 Dec 17;366(9503):2112-7.
- 33 Prince M1, Bryce R, Albanese E, Wimo A, Ribeiro W, Ferri CP. The global prevalence of dementia: a systematic review and metaanalysis. *Alzheimers Dement*. 2013 Jan;9(1):63-75.e2. doi: 10.1016/j.jalz.2012.11.007

- 34 Suh GH, Shah A. A review of the epidemiological transition in dementia--cross-national comparisons of the indices related to Alzheimer's disease and vascular dementia. *Acta Psychiatr Scand*. 2001 Jul; 104(1):4-11.
- 35 Rizzi L, Rosset I, Roriz-Cruz M. Global Epidemiology of Dementia: Alzheimer's and Vascular Types. *BioMed Research International* Volume 2014, Article ID 908915, 8 pages, <http://dx.doi.org/10.1155/2014/908915>.
- 36 Nitrini R, Bottino CM, Albala C, Custodio Capuñay NS, Ketzoian C, Llibre Rodriguez JJ, Maestre GE, Ramos-Cerqueira AT, Caramelli P. Prevalence of dementia in Latin America: a collaborative study of population-based cohorts. *Int Psychogeriatr*. 2009 Aug;21(4):622-30. doi: 10.1017/S1041610209009430. Epub 2009 Jun 9.
- 37 Instituto Nacional de Salud Mental "Honorio Delgado-Hideyo Noguchi". Estudio Epidemiológico de salud mental en Lima Metropolitana y Callao – Replicación 2012. Informe General. *Anales de Salud Mental*. 2013; 29 (Suplemento 1): 235-257.
- 38 Iyer GK, Alladi S, Bak TH, Shailaja M, Mamidipudi A, Rajan A, Gollahalli D, Chaudhuri JR, Kaul S. Dementia in developing countries: Does education play the same role in India as in the West? *Dement Neuropsychol*. 2014 Apr-Jun;8(2):132-140. doi: 10.1590/S1980-57642014DN82000008.
- 39 Grinberg LT, Nitrini R, Suemoto CK, Lucena Ferretti-Rebustini RE, Leite RE, Farfel JM, Santos E, Andrade MP, Alho AT, Lima Mdo C, Oliveira KC, Tampellini E, Polichiso L, Santos GB, Rodriguez RD, Ueda K, Pasqualucci CA, Jacob-Filho W. Prevalence of dementia subtypes in a developing country: a clinicopathological study. *Clinics (Sao Paulo)*. 2013;68(8):1140-5. doi: 10.6061/clinics/2013(08)13.
- 40 Reitz C1, Brayne C, Mayeux R. Epidemiology of Alzheimer disease. *Nat Rev Neurol*. 2011 Mar;7(3):137-52. doi: 10.1038/nrneurol.2011.2. Epub 2011 Feb 8.
- 41 Kalra RN1, Maestre GE, Arizaga R, Friedland RP, Galasko D, Hall K, Luchsinger JA, Ogunniyi A, Perry EK, Potocnik F, Prince M, Stewart R, Wimo A, Zhang ZX, Antuono P; World Federation of Neurology Dementia Research Group. Alzheimer's disease and vascular dementia in developing countries: prevalence, management, and risk factors. *Lancet Neurol*. 2008 Sep;7(9):812-26. doi: 10.1016/S1474-4422(08)70169-8. Epub 2008 Jul 28.
- 42 Grinberg LT, Nitrini R, Suemoto CK, Lucena Ferretti-Rebustini RE, Leite RE, Farfel JM, Santos E, Andrade MP, Alho AT, Lima Mdo C, Oliveira KC, Tampellini E, Polichiso L, Santos GB, Rodriguez RD, Ueda K, Pasqualucci CA, Jacob-Filho W. Prevalence of dementia subtypes in a developing country: a clinicopathological study. *Clinics (Sao Paulo)*. 2013;68(8):1140-5. doi: 10.6061/clinics/2013(08)13.
- 43 Brayne C, Richardson K, Matthews FE, Fleming J, Hunter S, Xuereb JH, Paykel E, Mukaetova-Ladinska EB, Huppert FA, O'Sullivan A, Denning T; Cambridge City Over-75s Cohort Cc75c Study Neuropathology Collaboration. Neuropathological correlates of dementia in over-80-year-old brain donors from the population-based Cambridge city over-75s cohort (CC75C) study. *J Alzheimers Dis*. 2009;18(3):645-58. doi: 10.3233/JAD-2009-1182.
- 44 Hogan DB, Fiest KM, Roberts JI, Maxwell CJ, Dykeman J, Pringsheim T, Steeves T, Smith EE, Pearson D, Jetté N. The Prevalence and Incidence of Dementia with Lewy Bodies: a Systematic Review. *Can J Neurol Sci*. 2016 Apr;43 Suppl 1:S83-95. doi: 10.1017/cjn.2016.2.
- 45 Walker Z, Possin KL, Bradley F, Boeve BF, Aarsland D. Non-Alzheimer's dementia 2: Lewy body dementias. *Lancet*. 2015; 386(10004): 1683–1697. doi:10.1016/S0140-6736(15)00462-6.
- 46 Elbaz A, Carcaillon L, Kab S, Moisan F. Epidemiology of Parkinson's disease. *Revue Neurologique*. 2016;172 (1): 14-26.
- 47 Aarsland D, Kurz MW. The epidemiology of dementia associated with Parkinson disease. *J Neurol Sci*. 2010;289(1-2):18-22. doi: 10.1016/j.jns.2009.08.034. Epub 2009 Sep 4.
- 48 Harvey RJ1, Skelton-Robinson M, Rossor MN. The prevalence and causes of dementia in people under the age of 65 years. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2003 Sep;74(9):1206-9.
- 49 Reynish EL, Hapca SM, De Souza N, Cvoro V, Donnan PT, Guthrie B. Epidemiology and outcomes of people with dementia, delirium, and unspecified cognitive impairment in the general hospital: prospective cohort study of 10,014 admissions. *BMC Medicine*. 2017;15:140. doi:10.1186/s12916-017-0899-0.
- 50 Garcia-Ptacek S1, Farahmand B2, Kåreholt I3, Religa D4, Cuadrado ML5, Eriksdotter M6. Mortality risk after dementia diagnosis by dementia type and underlying factors: a cohort of 15,209 patients based on the Swedish Dementia Registry. *J Alzheimers Dis*. 2014;41(2):467-77. doi: 10.3233/JAD-131856.
- 51 Parra MA, Baez S, Allegri R, Nitrini R, Lopera F, Slachevsky A, Custodio N, Lira D, Piguet O, Kumfor F, Huepe D, Cogram P, Bak T, Manes F, Ibanez A. Dementia in Latin America Assessing the present and envisioning the future. *Neurology*. 2018;90:1-10. doi:10.1212/WNL.0000000000004897. Published Ahead of Print on January 5
- 52 Maestre GE. Assessing dementia in resource-poor regions. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2012 Oct;12(5):511-9. doi: 10.1007/s11910-012-0300-9.