



Cuba Salud

IV Convención
Internacional de Salud
17-21 de octubre, 2022

Incidencia de progresión a demencia en pacientes mayores con deterioro cognitivo leve atendidos en una Consulta de Deterioro Cognitivo, 2017-2019.

Ms.C. Dra. Niurka Cascudo Barral¹
Dr. Damián Gilberto Varona Gutiérrez²
MsC. Dra. Adialys Guevara González³
Dra. Karina Mercedes Cruz Cruz⁴

¹ Centro de Investigaciones sobre Longevidad, Envejecimiento y Salud (CITED), La Habana, Cuba, ncascudo@infomed.sld.cu

² Centro de Investigaciones sobre Longevidad, Envejecimiento y Salud (CITED), La Habana, Cuba, varonadamian14@gmail.com

³ Centro de Investigaciones sobre Longevidad, Envejecimiento y Salud (CITED), La Habana, Cuba, adialys@gmail.com

⁴ Centro de Investigaciones sobre Longevidad, Envejecimiento y Salud (CITED), Jánico, República Dominicana

Resumen:

Introducción: Existen pocos estudios epidemiológicos hechos para determinar la incidencia o prevalencia del DCL, probablemente debido a lo reciente de la descripción del mismo y a lo complejo de la estandarización de criterios clínicos e instrumentos neuropsicológicos en la práctica clínica, y la necesidad de establecer protocolos estandarizados. **Objetivo:** Determinar la incidencia, global y por variables sociodemográficas, de progresión a demencia en pacientes mayores con deterioro cognitivo leve atendidos en una Consulta de Deterioro Cognitivo entre 2017 y 2019. **Método:** Se realizó un estudio observacional analítico de cohorte clínica. El universo (N=232) incluyó a todos los pacientes de 60 años y más que, en diciembre de 2017, eran atendidos en la Consulta de Deterioro Cognitivo del Centro de Investigaciones sobre Longevidad, Envejecimiento y Salud (CITED) y que cumplían los Criterios de Petersen y del DSM-V para el diagnóstico de Deterioro Cognitivo Leve. La muestra (n=140) quedó conformada por los pacientes mayores que finalmente no salieron de la investigación por ninguno de los Criterios de Exclusión establecidos. Se determinó como progresión a demencia cuando cumplió Criterios DSM-V para Demencia a los seis meses, a los doce meses o a los 24 meses de seguimiento y, además, se estudiaron la edad, el sexo, el nivel de escolaridad y el estado civil. **Resultados:** La tasa de progresión a demencia aumentó con el tiempo (2.9% a los seis meses, 12.5% al año y 34.5% a los dos años) y seguimiento total 44.3%. Más altas en mujeres (53.5%), “viejas-viejas” (57.1%), nivel básico de escolaridad (59.6%), viven solas (68.1%). **Conclusiones:** Los datos presentados, destacan necesidad de investigar el constructo DCL en medicina asistencial, aportando evidencia para la actividad clínica y la toma de decisiones en salud pública.

Palabras clave: incidencia, progresión a demencia, deterioro cognitivo leve, personas mayores

I. INTRODUCCIÓN

Existen pocos estudios epidemiológicos hechos para determinar la incidencia o prevalencia del Deterioro Cognitivo Leve (DCL), probablemente debido a lo reciente de la descripción del mismo y a lo complejo de la estandarización de criterios clínicos, instrumentos neuropsicológicos, etc en la práctica clínica, y la necesidad de establecer protocolos estandarizados. En estudios basados en poblaciones, especialmente aquéllos donde se identifican sujetos con fallas cognitivas mínimas, comparados con otros que tenían una disfunción amnésica, se pudo determinar una prevalencia de trastornos de memoria asociados a la edad, del 17 al 34%, aunque hay reportes que la elevan hasta un 85%, dependiendo de los test utilizados para cumplir los criterios diagnósticos. En el estudio canadiense para la Salud y el Envejecimiento, el DCL tiene una prevalencia de 17% (1-6). Acorde a los criterios del Proyecto 10/66 existe una prevalencia estandarizada de demencia del 6.4 y 10.2%, o sea alrededor del 1.1% de la población total en Cuba (7).

La gran mayoría de estos sujetos con DCL evolucionan a Enfermedad de Alzheimer (EA), con una frecuencia de 10% a 15% por año, comparado con sujetos sanos de control, los cuales convierten con una frecuencia de 1% a 2% por año, otros estudios indican que, en 6 años de seguimiento, hubo una conversión a EA demostrada mayor del 80% (8, 9). También debiéramos hablar de la heterogeneidad de la presentación clínica de muchos sujetos con trastornos mínimos, por lo cual es concebible también que se presente el término DCL, como una sola área deteriorada, diferente a la memoria. Por ello es que al denominarlo como Amnésico se es más específico en la relación o progresión a EA (10-12).

Podemos decir que la relación entre envejecimiento y demencia está focalizada actualmente en la caracterización de los estadios tempranos del deterioro cognitivo. De todas las Demencias es conocido que la EA es la de mayor prevalencia, seguida de otras con menor frecuencia (Vascular, Lewys, etc). Se suman a los marcadores clínicos, los marcadores neuropsicológicos, más fiables para el diagnóstico de la EA, otras demencias y del Deterioro Cognitivo Leve (10-17).

Los fallos en la memoria de fijación obtenidos por diversos test y las alteraciones en algunas pruebas ejecutivas u otros dominios cognitivos, son el mejor marcador en los estadios iniciales y permiten hacer el diagnóstico diferencial. La sistemática de estudio incluye la aplicación de los instrumentos de rastreo que son rutinariamente usados para cuantificar y cualificar el grado de deterioro cognitivo en pacientes con demencia y parecen ser también particularmente útiles al inicio de la misma, cuando los trastornos funcionales y de conducta están ausentes. Algunas investigaciones sobre el tema aportan que los pacientes con EA inicial tienen más fallas en tests de memoria, incluyendo memoria diferida, y usualmente en tests de aprendizaje poniendo como ejemplo el (*Minimental State Examination* (MMSE de Folstein) y *Rey Auditory Verbal Learning Test* (RAVLT)) en estudios comparativos, y en estudios longitudinales se ha visto que los pacientes que desarrollan EA temprana, tienen al inicio peor performance en los test cognitivos, que en los sujetos normales. Por supuesto que la EA inicial y el Deterioro Cognitivo Leve, no pueden ser diagnosticados por tests solamente, requiriéndose siempre el juicio clínico del médico evaluador, entre otros marcadores diagnósticos conocidos (9-12).

Como sistemática para el estudio del deterioro cognitivo desde el año 2007 Dubois (18), recomendaba insistir en un examen clínico y neurológico completo, más estudios imagenológicos como la Tomografía Axial Computarizada (TAC), una Resonancia Magnética Nuclear (RMN), estudio por Emisión de Positrones (SPET) para ver región hipocámpica y otros funcionales, así como marcadores bioquímicos, genéticos, que juntos generan un diagnóstico más certero, pero que por lo mencionado queden más para el ámbito investigativo, por lo que el screening clínico concienzudo, con la aplicación de test validados,

como el MMSE, *Montreal Cognitive Assessment*, la escala de Blessed y el RAVLT, entre otras, son útiles para chequear aprendizaje, atención, concentración y memoria.

Los antiguos criterios para el diagnóstico global, que aparecían en el *National Institute of Neurological and Communicate Disorders and Stroke and Relate Disorders Association* (NINCDS-ADRDA) (19) de 1984 quedaron atrás, por lo que en el 2013 se proponen entre otros, los nuevos criterios del Manual de Diagnóstico Estadístico, 5ta edición (DSM-V) (20) para la demencia o trastorno neurocognitivo mayor, utilizados en la práctica clínica y para la definición del DCL o trastorno cognitivo leve, y se continúan utilizando los señalados por Ronald Peterson (21), existen igual de utilidad los del DSM-V, similares al investigador mencionado.

El diagnóstico del DCL y de la demencia por tanto necesita de un proceso planificado e interdisciplinario (22), con una evaluación periódica de los casos, por lo que el diagnóstico temprano, pudiera ser una herramienta válida para intervenir en la mejoría de la calidad de vida del paciente y la familia. Es por ello que se hace necesario la acción conjunta del Equipo Interdisciplinario, que garantice no solo el diagnóstico integral, abarcando la visión biopsicosocial del ser humano, sino la planificación de cada acción terapéutica y de todas las intervenciones con el paciente y la familia.

La problemática del adulto mayor con deterioro cognitivo constituye un importante objeto de estudio para la Gerontología y la Geriátrica, las ciencias de la salud, y otras áreas del conocimiento humano. Es por ello que nos propusimos estimar la tasa de incidencia de progresión a demencia, a los dos años de seguimiento y en cada corte evaluativo, en pacientes mayores con deterioro cognitivo leve (DCL) atendidos en la Consulta de Deterioro Cognitivo del Centro de Investigaciones sobre Longevidad, Envejecimiento y Salud en diciembre de 2017 y explorar las tasas de incidencia según variables sociodemográficas.

II. MÉTODO

Tipo de estudio: Se realizó un estudio observacional analítico de cohorte clínica.

Universo: El universo (N=232) incluyó a todos los pacientes de 60 años y más que, en diciembre de 2017, eran atendidos en la Consulta de Deterioro Cognitivo del Centro de Investigaciones sobre Longevidad, Envejecimiento y Salud (CITED) y que cumplían los siguientes Criterios de Inclusión (Criterios de Petersen (23) y del DSM-V para el diagnóstico de Deterioro Cognitivo Leve):

- Alteración subjetiva de la memoria, corroborada por un informante fiable.
- Alteración de la memoria objetiva mediante test con datos normativos en relación con los sujetos de la misma edad y nivel educacional del paciente (inferior en 1.5 desviación estándar).
- Función cognitiva global normal.
- Normalidad en actividades de vida diaria.
- Ausencia de demencia por los criterios del DSM-V.

Muestra: La muestra (n=140) quedó conformada por los pacientes mayores que finalmente no salieron de la investigación por ninguno de los siguientes

Criterios de Exclusión:

- Que formara parte de una enfermedad psiquiátrica mayor según DSM-V de inicio antes de los 50 años (ej: esquizofrenia, depresión mayor, etc).
- Que no presentara en el momento de la Consulta ni un Estado Confusional Agudo ni un estadio terminal de cualquier enfermedad.

- Que hubiese negativa personal o familiar a participar en el estudio o que haya comenzado a faltar a alguna de las consultas de seguimiento o se negara a realizar cualquiera de las pruebas diagnósticas realizadas.

Variables: Se recogió la edad cronológica que fue dicotomizada a **<75 años** y **≥75 años**, el sexo biológico de pertenencia en **femenino** y **masculino**, el nivel de escolaridad en **Sin escolaridad**: cuando el entrevistado no realizó estudio alguno. **Primario**: cuando el entrevistado realizó estudios comprendidos hasta sexto grado. **Medio**: si cursó estudios comprendidos hasta duodécimo grado, así como estudios comerciales o secretariales, con primaria o secundaria como requisito. **Superior**: si culminó estudios universitarios o de post-grado. Además, el estado civil en **Acompañado**: si está en unión consensual o casado. **Solo**: si nunca se ha casado o estuvo casado o acompañado y su cónyuge falleció o su relación terminó por otra causa.

Técnicas de obtención de la información

En la consulta basal, se le explicó al paciente, familiar y/o cuidador los objetivos y motivos de la investigación y se pidió su consentimiento para participar, entregándosele a su firma, según sea el caso, un documento denominado Consentimiento Informado. Para la consulta de deterioro cognitivo, siempre se solicitó la compañía del paciente por parte de un familiar conocedor del mismo, siempre que fue posible. Se procedió a la realización de la Historia Clínica propia de la Consulta de Cognición del CITED, y que contiene todas las variables necesarias para dar salida a los objetivos propuestos. La mencionada Historia Clínica incluye interrogatorio al paciente y al familiar y/o cuidador que conozca con mayores detalles la vida del paciente, un Examen Físico exhaustivo, los resultados de los exámenes complementarios ya realizados en Consulta de Clasificación de Geriátrica (desde donde vienen remitidos los pacientes), así como, los resultados de la aplicación de diferentes test para la evaluación neurocognitiva básica y específica acorde al tipo paciente, además de otros instrumentos de evaluación funcional y para descartar depresión, confusión aguda, etc. Cada integrante del equipo interdisciplinar, compuesto por: médico Geriatra responsable del equipo, enfermera y neuropsicóloga, realizó la evaluación acorde al perfil del paciente. El Geriatra fue el responsable de la Evaluación Geriátrica Global Integral. La enfermera evaluó funcionalmente al paciente y al familiar. El Neuropsicólogo evaluó neurocognitivamente y por dominios específicos. El Geriatra fue el responsable de integrar toda la evaluación interdisciplinar y hacer las conclusiones diagnósticas, acorde a Criterios de Petersen y DSM-V. Se continuó utilizando el diagnóstico de Deterioro Cognitivo Leve en vez del Trastorno Cognitivo Leve, así como de Demencia en vez del Trastorno Cognitivo Mayor, por considerar más frecuente su uso, y por decisión de equipo interdisciplinar de la Consulta de Deterioro Cognitivo. Para la evaluación geriátrica se aplicaron las siguientes escalas: MMSE, Test de Reloj a la Orden y a la Copia, *Clinical Dementia Rating de Hughes*, *Global Dementia Scale de Rating*, Escala de Blessed y Yesavage. La enfermera aplicó escalas funcionales como el Katz, Lawton, IQCODE. El Neuropsicólogo aplicó una batería neuropsicológica acorde a evaluación cognitiva básica, en donde incluyó, acorde a criterios clínicos y según el perfil del paciente, los siguientes instrumentos: MOCA, TAM, Fluencia Verbal, TBA, INECO, FAB de Litvan, NPI de Cummings, Cornell, Trail Making Test. En el caso del diagnóstico de demencia, se dieron orientaciones y recomendaciones al familiar sobre el diagnóstico y se remitieron con resumen del estudio para a la Atención Primaria de Salud para su dispensarización y seguimiento en la comunidad y a Departamentos de Salud Municipal en caso necesario. Se tuvo en cuenta para su valoración e interpretación, todos aquellos estudios realizados en consulta por los Geriatras acorde al Protocolo de la Consulta de Clasificación del CITED,

que remiten a los pacientes, que incluyeron la tomografía simple de cráneo (TAC). Se realizaron consultas con reevaluaciones interdisciplinarias a los 6 meses, un año y dos años, a todos los pacientes con diagnóstico de DCL y se revisaron la progresión hacia la demencia acorde a los criterios del DSM-V (20). En caso de demencia se procedió acorde a lo planteado previamente. En todos los casos se realizaron orientaciones sobre el control de los factores de riesgo asociados, evitar las caídas, polifarmacia innecesaria, etc. Se brindó la información de conclusión diagnóstica, al paciente y familiar. La historia clínica de los pacientes que se incluyeron en el estudio, así como los modelos de recolección de la información se completaron en una Planilla de Recolección de la Información, la cual se archivó y quedó bajo la custodia del CITED, con la confiabilidad de sus datos.

Técnicas de procesamiento y análisis de la información

Las Historias Clínicas de los pacientes incluidos en el estudio, se archivaron en el Departamento de Registros Médicos. Con la información acopiada se confeccionó una base de datos en formato Excel de la Microsoft Office versión para Window's 2017, la que posteriormente fue exportada al sistema SPSS versión 25.0 para su procesamiento y análisis. Para resumir la información se utilizaron distribuciones de frecuencia y tasas. Se calculó la Tasa de Incidencia de Progresión a Demencia en Pacientes Mayores con DCL dividiendo el número de pacientes que en cada corte del seguimiento y al finalizar los dos años haya progresado a demencia sobre el total de pacientes con DCL estudiados y multiplicando ese cociente por 100. A cada una de las tasas se le calculó un intervalo de confianza con un nivel de confiabilidad del 95%. Para explorar si había diferencias estadísticamente significativas entre las tasas se calculó la probabilidad asociada al estadígrafo Z, de la Prueba de comparación de dos proporciones en muestras independientes, para tablas de 1 grado de libertad y la probabilidad asociada al estadígrafo Ji Cuadrado, de la Prueba de homogeneidad entre niveles, para tablas de 2 grados de libertad. En todos los casos se rechazó la hipótesis nula de igualdad si la p asociada al estadígrafo resultó ser menos que el α prefijado de 0.05.

Ética: El Consentimiento informado de todos los pacientes en el estudio, se obtuvo verbalmente y por escrito de acuerdo a las recomendaciones dadas por el Comité de Ética y del Comité Científico del CITED, y siguiendo las Normas establecidas para su obtención en encuestas poblacionales con adultos mayores.

III. RESULTADOS

Tabla No 1. Tasa de Incidencia de Progresión a Demencia según tiempo de seguimiento.

| Tiempo | Población en Riesgo | Casos | Tasa de Incidencia | IC 95% |
|--------------|---------------------|-------|--------------------|--------------------|
| 6 meses | 140 | 4 | 2.9 | [0.8-7.2] |
| 12 meses | 136 | 17 | 12.5 | [6.6-18.4] |
| 24 meses | 119 | 41 | 34.5 | [25.5-43.4] |
| Total | 140 | 62 | 44.3 | [35.7-52.9] |

La Tabla No.1 muestra la Tasa de Incidencia de progresión a demencia en pacientes mayores con Deterioro Cognitivo Leve atendidos en la Clínica de Deterioro Cognitivo del CITED en diciembre de 2017 y seguidos hasta diciembre de 2019, con cortes en el seguimiento a los 6 meses, al año y a los dos años. Se aprecia que, a medida que fue pasando el tiempo, la Tasa de Incidencia fue incrementando y

que a los dos años de seguimiento se estima un valor puntual de 44.3% que, con un 95% de confiabilidad, se mueve entre 35.7% y 52.9%. Todos los estudios sobre la incidencia de la demencia coinciden en que es una patología que aumenta con la edad, y que presenta un patrón de crecimiento exponencial a partir de los 65 años, siendo un factor de riesgo de progresión a demencia la presencia del DCL, según metaanálisis realizados (24).

Tabla No 2. Tasa de Incidencia de Progresión a Demencia a los dos años de seguimiento según variables Sociodemográficas seleccionadas.

| Variables sociodemográficas | Población en Riesgo | Casos | Tasa de Incidencia | p |
|-----------------------------|---------------------|-------|--------------------|--------|
| Grupos de Edad | | | | |
| Menos de 75 años | 63 | 18 | 28.6 | 0.001* |
| 75 años y más | 77 | 44 | 57.1 | |
| Sexo | | | | |
| Masculino | 39 | 8 | 20.5 | 0.001* |
| Femenino | 101 | 54 | 53.5 | |
| Nivel de Escolaridad | | | | |
| Superior | 19 | 7 | 36.8 | 0.075 |
| Medio | 64 | 21 | 32.8 | |
| Básico | 57 | 34 | 59.6 | |
| Convivencia | | | | |
| Acompañado | 93 | 30 | 32.3 | 0.000* |
| Solo | 47 | 32 | 68.1 | |

* $p < 0.05$

En la Tabla No. 2 se observa las Tasa de Incidencia de Progresión a Demencia a los dos años de seguimiento según variables sociodemográficas seleccionadas y resalta que estas fueron más elevadas en los pacientes con DCL de 75 años y más (57.1%) en comparación con los “viejos-jóvenes” (28.6%); en las mujeres que en los hombres (53.5 vs. 20.5); en los pacientes que viven solos (68.1%) en relación a los que tienen una pareja estable (32.3%) y en los pacientes de nivel de escolaridad básico (59.6%) al cotejarlos con los otros niveles, aunque esta última variable no mostró diferencias estadísticamente significativas entre las tasas de incidencia para los diferentes niveles de la variable ($p=0.075$, $p>0.05$).

El clásico estudio de Pieter, durante el seguimiento a pacientes durante 10 años, demostró que la edad era un factor de riesgo establecido de conversión a demencia (8). Cascudo-Varona en investigación reportaron un predominio del deterioro cognitivo asociado a la edad, casi el 50 % en edades de 70 a 79 años en la muestra estudiada, y el sexo femenino (9).

IV. CONCLUSIONES

La tasa de progresión a demencia en los pacientes mayores con deterioro cognitivo leve investigados aumentó con el paso del tiempo y a los dos años del seguimiento fue del 44.3% con un intervalo entre

35.7% y 52.9%. Las tasas de progresión a los dos años de seguimiento fueron más altas en las mujeres, “viejas-viejas”, con nivel básico de escolaridad y que viven solas.

REFERENCIAS

1. Keller HH, Ostbye T, Goy R. Nutritional risk predicts quality of life in elderly community living. *Canadians. J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2004; 59:68-74
2. Petersen R.C. Clinical practice. Mild cognitive impairment. *N Engl J Med.* 2011 Jun 9; 364(23):2227-34.
3. Yaffe K., Middleton L.E., Lui L.Y., Spira A.P., Stone K., Racine C., Ensrud K.E., Kramer J.H. Mild cognitive impairment, dementia, and their subtypes in oldest old women. *Arch Neurol.* 2011 May; 68(5):631-6.
4. Evered L.A., Silbert B.S., Scott D.A., Maruff P., Ames D., Choong P.F. Preexisting cognitive impairment and mild cognitive impairment in subjects presenting for total hip joint replacement. *Anesthesiology.* 2011 Jun; 114(6):1297-304.
5. Ganguli M., Snitz B.E., Saxton J.A., Chang C.C., Lee C.W., Vander B., Hughes T.F., Loewenstein D.A., Unverzagt F.W., Petersen R.C. Outcomes of mild cognitive impairment by definition: a population study. *Arch Neurol.* 2011 Jun;68(6):761-7. Training-related brain plasticity in subjects at risk of developing Alzheimer's disease.
6. Belleville S., Clement F., Mellah S., Gilbert B., Fontaine F., Gauthier S. *Brain.* 2011 Jun;134(Pt 6):1623-34. Epub 2011 Mar 22.
7. Libre Guerra. Comportamiento de las enfermedades crónicas no transmisibles. Protocolo 10/66. Disponible en: <https://www.scielo.sld.cu>
8. Charles Duykaerts, James Lowe, Mathew Frosch. Pathology of Degeneration of Degenerative Disease of the Nervous System. Manual of Basic Neuropathology, 5 ta edición, Nueva York, Oxford University Press, 2016;173-204.
9. Jason C. Kovacic, MD, PhD, Valentin Fuster, MD, PhD: Atherosclerotic Risk Factors, Vascular Cognitive Impairment, and Alzheimer disease. *Mount Sinal Journal of Medicine.* 2012. Published online in Wiley online Library Disponible en: <https://www.wileyonlinelibrary.com>
10. Olazarán R., Bermejo P. Alteración cognitiva leve en la práctica clínica. *Med Clin (Barc).* 2010 Dec 14.
11. Sánchez-Rodríguez J.L., Torrellas-Morales C. Revisión del constructo deterioro cognitivo leve: aspectos generales. *Rev Neurol.* 2011 Mar 1; 52(5):300-5.
12. Gutiérrez Rodríguez J, Guzmán Gutiérrez G. Definición y prevalencia del deterioro cognitivo leve. *Rev Esp de Geriatr Gerontol.* 2017; 52(Supl1):3-6 Disponible en: <https://www.elsevier.es/REGG>
13. Fernández Viadero C, Verduga Vélez R, Crespo Santiago D. Patrones del envejecimiento cerebral. *Rev Esp de Geriatr Gerontol.* 2017; 52(Supl1):7-14 Disponible en: <https://www.elsevier.es/REGG>
14. Jiménez AM, González Guerrero JM. Patología asociada al deterioro cognitivo leve. Factores de riesgo y predictivos. *Rev Esp de Geriatr Gerontol.* 2017; 52(Supl1):20-3 Disponible en: <https://www.elsevier.es/REGG>
15. Agüera Ortiz L, López Álvarez J. Deterioro comportamental leve: un nuevo concepto para las fases prodrómicas de la demencia. *Rev Esp de Geriatr Gerontol.* 2017; 52(Supl1):24-27 Disponible en: <https://www.elsevier.es/REGG>
16. Freire Pérez A. Métodos de cribaje del deterioro cognitivo leve en atención primaria. *Rev Esp de Geriatr Gerontol.* 2017; 52(Supl1):15-19 Disponible en: <https://www.elsevier.es/REGG>
17. Vega Alfonso T, Miralles Espí M, Mangas Reina JM, Castrillejo Pérez D, et al. Prevalence of cognitive impairment in Spain: ThGómez de Caso study in health sentinel networks. *Neurología.* 2018;33(8):491-98 Disponible en: <https://www.elsevier.es/neurología>
18. Dubois B, Feldman HH, Jacova C, DeKosky ST, Barberger-Gateau P, Cummings J, et al. Research criteria for the diagnosis of Alzheimer's disease: revising the NINCDS-ADRDA criteria. *Lancet Neurol.* 2007; 6:734-46.
19. McKhann G, Drachman D, Folstein M, Katzman R, Price D, Stadlan EM. Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: report of the NINCDS-ADRDA Work Group under the report of Department of Health and Human Services Task Force on Alzheimer's Disease. *Neurology.* National Institute of Neurological and Communicate Disorders and Stroke and Relate Disorders Association (NINCDS-ADRDA). 1984; 34:939-44
20. American Psychiatric Association. Diagnosis and Statistical Manual of Mental. Manual de Diagnóstico Estadístico, 5ta edición (DSM-V). 2013:338-45
21. Peterson RC. Mild Cognitive Impairment. Mayo Clinic. American Academy of Neurology. 2016. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov>
22. Rodríguez Leyva I. Guías prácticas para el manejo de las demencias. *Rev Mex de Neurociencia.* 2015;16(Supl1):S1-S119 Disponible en: <https://www.revmexneuroci.com/> ISSN 1665-5044
23. Petersen RC, Parisi J, Dickson D, et al. Neuropathology features of amnesic mild cognitive impairment. *Arch Neurol.* 2006; 63(5): 665-72
24. Jason C. Kovacic, MD, PhD, Valentin Fuster, MD, PhD: Atherosclerotic Risk Factors, Vascular Cognitive Impairment, and Alzheimer disease. *Mount Sinal Journal of Medicine.* 2012. Published online in Wiley online Library (wileyonlinelibrary.com)