

Resumen de actualización de la guía de práctica: Deterioro cognitivo leve

Informe del Subcomité de Desarrollo, Difusión e Implementación de Lineamientos de la Academia Americana de Neurología

Ronald C. Petersen, MD, PhD, Óscar López, MD, Melissa J. Armstrong, MD, MSc, Thomas S.D. Getchius, Mary Ganguli, MD, MPH, David Gloss, MD, MPH&TM, Gary S. Gronseth, MD, Daniel Marson, JD, PhD, Tamara Pringsheim, MD, Gregory S. Day, MD, MSc, Mark Sager, MD, James Stevens, MD, and Alexander Rae-Grant, MD

Neurology® 2018;90:126-135. doi:10.1212/WNL.0000000000004826

Correspondenci

Academia Americana de Neurología
guidelines@aan.com

Abstract

Objetivo

Actualizar la guía de la Academia Americana de Neurología (AAN) de 2001 sobre el deterioro cognitivo leve (DCL).

Métodos

El panel revisó sistemáticamente los artículos de prevalencia, pronóstico y tratamiento de DCL de acuerdo con los criterios de clasificación de evidencia de la AAN, y basó las recomendaciones en evidencia y consenso Delphi modificado.

Resultados

La prevalencia del DCL fue del 6.7% para las edades de 60 a 64 años, 8.4% para 65 a 69, 10.1% para 70 a 74, 14.8% para 75 a 79 y 25.2% para 80 a 84. La incidencia acumulada de demencia fue del 14.9% en individuos con DCL mayores de 65 años monitoreados durante 2 años. No existe evidencia de alta calidad para respaldar los tratamientos farmacológicos para DCL. En pacientes con DCL, el entrenamiento físico (6 meses) probablemente mejore las mediciones cognitivas y el entrenamiento cognitivo puede mejorar las medidas cognitivas.

Recomendaciones principales

Los clínicos deben evaluar el DCL con herramientas validadas en los escenarios apropiados (Nivel B). Los clínicos deben evaluar a los pacientes con deterioro cognitivo leve para determinar los factores de riesgo modificables, evaluar el deterioro funcional, y evaluar y tratar los síntomas conductuales/neuropsiquiátricos (Nivel B). Los clínicos deben controlar el estado cognitivo de los pacientes con DCL a lo largo del tiempo (Nivel B). De ser posible, se suspenderán los medicamentos que provoquen deterioro cognitivo y se tratarán los síntomas conductuales (Nivel B). Los clínicos pueden optar por no ofrecer inhibidores de la colinesterasa (Nivel B); si se prescriben, primero deben discutir la falta de evidencia (Nivel A). Los clínicos deben recomendar ejercicio regular (Nivel B). Los clínicos pueden recomendar entrenamiento cognitivo (Nivel C). Los clínicos deben analizar el diagnóstico, el pronóstico, la planificación de largo plazo y la falta de opciones de medicamentos efectivos (Nivel B), y pueden comentar la investigación de biomarcadores con pacientes con DCL y sus familias (Nivel C).

MORE ONLINE

Podcast

Dr. Jeff Burns talks with Dr. Ronald Petersen about the updated AAN guideline on mild cognitive impairment.

Npub.org/ojn0w9



From the Department of Neurology (R.C.P.), Mayo Clinic, Rochester, MN; Department of Neurology (O.L.), University of Pittsburgh Medical Center, PA; Department of Neurology (M.J.A.), University of Florida College of Medicine, Gainesville; Heart Rhythm Society (T.S.D.G.), Washington, DC; Department of Psychiatry (M.G.), University of Pittsburgh, PA; Department of Neurology (D.G.), Charleston Area Medical Center, WV; Department of Neurology (G.S.G.), University of Kansas Medical Center, Kansas City; Department of Neurology (D.M.), University of Alabama, Birmingham; Department of Clinical Neurosciences, Psychiatry, Pediatrics and Community Health Sciences (T.P.), Cumming School of Medicine, University of Calgary, Canada; Knight Alzheimer Disease Research Center (G.S.D.), Washington University School of Medicine, St. Louis, MO; Wisconsin Alzheimer's Institute (M.S.), School of Medicine and Public Health, University of Wisconsin, Madison; Department of Neurology (J.S.), Fort Wayne Neurological Center, IN; and Department of Neurology (A.R.-G.), Cleveland Clinic, OH.

Approved by the Guideline Development, Dissemination, and Implementation Subcommittee on July 16, 2016; by the Practice Committee on August 22, 2016; and by the AAN Institute Board of Directors on October 5, 2017.

This guideline was endorsed by the Alzheimer's Association on May 1, 2017.

The American Academy of Neurology Institute and its publisher thank the Mexican Academy of Neurology for translating this guideline.

Go to Neurology.org/N for full disclosures. Funding information and disclosures deemed relevant by the authors, if any, are provided at the end of the article.

Glosario

AAN = Academia Americana de Neurología; EA = enfermedad de Alzheimer; aDCL = deterioro cognitivo leve amnésico; IC = intervalo de confianza; DCSD = deterioro cognitivo sin demencia; FDA = Administración de Alimentos y Medicamentos de E.U.A; AIVD = actividades instrumentales de la vida diaria; DCL = deterioro cognitivo leve; RR = riesgo relativo.

El deterioro cognitivo leve (DCL) es una afección en la cual los individuos demuestran deterioro cognitivo con un deterioro mínimo de las actividades instrumentales de la vida diaria (AIVD).¹⁻³ Aunque el DCL puede ser la primera expresión cognitiva de la enfermedad de Alzheimer (EA), puede también ser secundario a otros procesos de enfermedad (es decir, otros trastornos neurológicos, neurodegenerativos, sistémicos o psiquiátricos).⁴ El término *DCL amnésico* (aDCL) describe un síndrome en el que predomina la disfunción de la memoria; en DCL no amnésico, es más prominente el deterioro de otras características cognitivas (por ejemplo, lenguaje, visoespacial, ejecutivo).²

Esta guía de práctica actualiza un parámetro de práctica de la Academia Americana de Neurología (AAN) de 2001 con recomendaciones sobre el diagnóstico y tratamiento del DCL.⁵ La guía se centra en presuntos DCL idiopáticos o neurodegenerativos, en particular en EA, en lugar de cambios cognitivos leves relacionados con causas potencialmente reversibles (por ejemplo, trastornos metabólicos, vasculares, sistémicos o psiquiátricos) o enfermedad de Parkinson-DCL o deterioro cognitivo vascular, ya que estos pueden tener diferentes espectros epidemiológicos y de tratamiento que EA. Este artículo resume los hallazgos, conclusiones y recomendaciones de la guía. El texto completo de la directriz, incluidos los apéndices e-1 a e-8, están disponibles como datos suplementarios (links.lww.com/WNL/A125), al igual que las tablas e-1 a e-3 (links.lww.com/WNL/A34) y las referencias e1 a e50 (links.lww.com/WNL/A50).

La guía aborda 4 preguntas:

1. ¿Cuál es la prevalencia de DCL en la población general?
2. ¿Cuál es el pronóstico para los pacientes diagnosticados con DCL con respecto a la progresión a un diagnóstico de demencia, y cómo se compara esto con una población general de edad similar?
3. ¿Qué tratamientos farmacológicos son efectivos para pacientes diagnosticados con DCL?
4. ¿Qué tratamientos no farmacológicos son efectivos para pacientes diagnosticados con DCL?

La presente guía no revisa el campo de rápida evolución de la investigación de biomarcadores en DCL; el panel determinó que esto debería ser el tema de una futura guía o revisión sistemática.

Supplemental Data

[NPub.org/4evlhy](https://pub.org/4evlhy)

Además, la posible angustia psicológica de un diagnóstico de DCL (que se ha discutido en la literatura) no fue una de las preguntas revisadas por el panel de expertos para esta guía.⁶

Descripción del proceso analítico

Esta guía de práctica sigue principalmente las metodologías descritas en la edición de 2004 del manual de proceso de desarrollo de directrices de AAN.⁷ Las conclusiones y recomendaciones se desarrollaron de acuerdo con el proceso descrito en el manual de proceso de desarrollo de directrices 2011, modificado para incluir el esquema actualizado para clasificación de artículos terapéuticos.⁸ La guía completa proporciona una descripción de la metodología exacta seguida, incluidos los procesos de convocatoria del panel de autores, la búsqueda bibliográfica y la revisión de la evidencia. De acuerdo con el manual de directrices de 2011, las recomendaciones se basaron no solo en la evidencia de la revisión sistemática, sino también en evidencia sólida relacionada, principios de atención establecidos e inferencias. El nivel de obligación para cada recomendación se basó en la solidez de estas premisas y la relación riesgo-beneficio de seguir la recomendación, con ajustes basados en la importancia de los resultados, la variación en las preferencias del paciente, la viabilidad/disponibilidad y los costos del paciente. El consenso se determinó mediante un proceso de votación Delphi modificado de acuerdo con reglas prespecíficas.⁸

Los panelistas observaron que varias definiciones de DCL y de términos relacionados, como deterioro cognitivo sin demencia (DCSD), se usaron en la literatura revisada. La variación se basó en diferentes métodos de verificación, diferentes medidas neuropsicológicas, diferentes umbrales de medición y requerimientos para los diferentes déficits cognitivos. También hubo variación en el uso de aDCL y DCL no amnésico en estos estudios. Para abordar estas discrepancias, los panelistas reflejaron la definición específica utilizada para un estudio cuando era factible en las tablas de síntesis de evidencia y el texto de la guía, y proporcionaron comentarios específicos sobre el efecto potencial de las diferentes definiciones.

Análisis de la evidencia

¿Cuál es la prevalencia de DCL en la población general?

Antecedentes

Se han utilizado varias definiciones de DCL a lo largo del tiempo, lo que refleja una evolución del pensamiento que se centra principalmente en la amnesia para incluir otros déficits

cognitivos. Debido a que los déficits de memoria son el sello clínico de la EA, algunos grupos usaron criterios para DCL que requirieron la presencia de déficits de memoria en forma aislada (por ejemplo, aDCL),^{3,9,10} y otros incluyeron una definición más amplia que abarcaba los déficits no amnésicos de un solo dominio o déficits en múltiples dominios cognitivos, ya sea con deterioro de la memoria (aDCL multidominio) o sin (DCL no amnésico multidominio).^{1,2,11} La definición de DCL también se ve afectada por las propiedades psicométricas y las normas de las pruebas utilizadas para identificar umbrales entre el envejecimiento normal y DCL. El cuadro e-1 (links.lww.com/WNL/A34) presenta las características de varias definiciones de DCL utilizadas en la literatura evaluada aquí. La Tabla e-2 muestra el efecto en la frecuencia de DCL en la población cuando se aplicaron criterios de DCL más o menos estrictos.

Análisis

Se identificaron veinte estudios Clase I^{9,10,12-29} y 14 estudios Clase II.^{30-40,e1-e3} (links.lww.com/WNL/A50) Ocho de los estudios Clase I mostraron que un nivel de educación más bajo se asoció significativamente con una mayor prevalencia de DCL.^{9,10,14,18,21,24,27,28} Dos de los estudios Clase I indicaron que el sexo masculino estaba asociado con la presencia de DCL^{13,24} pero otros estudios encontraron una prevalencia inicial similar en hombres y mujeres.^{14,15,27}

Un metaanálisis de efectos aleatorios que utilizó estudios de Clase I y II confirmó una mayor prevalencia con la edad de la cohorte. La estimación de todos los estudios para las personas de 60 a 64 años fue del 6.7% (intervalo de confianza [IC] del 95%: 3.4%–12.7%, I^2 11.0); para las personas de 65 a 69 años, 8.4% (IC del 95%: 5.2%–13.4%, I^2 0); para las edades de 70 a 74, 10.1% (IC del 95%: 7.5%–13.5%, I^2 5.2); para las edades de 75 a 79, 14.8% (IC del 95%: 10.1%–21.1%, I^2 60.7); y para las edades de 80 a 84, 25.2% (IC del 95%: 16.5%–36.5%, I^2 0) (ver la tabla e-3, links.lww.com/WNL/A34).

Conclusiones

El DCL es común en las poblaciones de mayor edad y su prevalencia aumenta con la edad (confianza alta, múltiples estudios de Clase I y Clase II, metaanálisis consistente) y un nivel educativo más bajo (confianza alta, múltiples estudios de Clase I).

¿Cuál es el pronóstico para los pacientes diagnosticados con DCL con respecto a la progresión a un diagnóstico de demencia, y cómo se compara esto con una población general de edad similar?

Análisis

Nueve estudios de Clase I evaluaron el pronóstico para individuos con DCL,^{9,13,19,23,27,e2,e4-e7} (links.lww.com/WNL/A50) todos los cuales mostraron un mayor riesgo de progresión hasta la demencia cuando los participantes con DCL se compararon con participantes de la misma edad sin DCL. Un metaanálisis de efectos aleatorios demostró que la incidencia acumulada

para el desarrollo de demencia en individuos con DCL/DCSD mayores de 65 años monitoreados durante 2 años fue 14.9% (IC del 95%: 11.6%–19.1%, $I^2 = 0$). En aquellos con DCL/DCSD vs los participantes de la misma edad a los 2–5 años después, el riesgo relativo (RR) de la demencia (todos los tipos) fue de 3.3 (IC del 95%: 2.5–4.5; $I^2 = 4.9$); el RR del diagnóstico de EA fue 3.0 (IC del 95%: 2.1–4.8, $I^2 = 17.3$).

Reversión a la cognición normal en individuos con DCL

Cuatro estudios de Clase I^{9,19,23,e5} (links.lww.com/WNL/A50) mostraron reversión al diagnóstico normal en el seguimiento en el 14.4%,¹⁹ 33.3%,⁹ 19%,²³ y 38%^{e5} de participantes con deterioro cognitivo leve. Sin embargo, 2 estudios documentaron mayores tasas de conversión a demencia en participantes con DCL que regresaron a la cognición normal, lo que sugiere que las personas que revierten tienen un mayor riesgo de progresión a DCL o demencia que las personas que nunca han recibido un diagnóstico de DCL (en estos estudios, el 65%^{e5} y el 55% finalmente se convirtieron en demencia^{e8}).

Conclusiones

Las personas con DCL tienen un mayor riesgo de progresar a demencia que los controles de la misma edad (confianza alta, concordancia múltiple de estudios Clase I, metaanálisis). Las personas diagnosticadas con DCL pueden permanecer estables, regresar neurológicamente intactas o progresar a demencia (múltiples estudios de Clase I, 14.4%–55.6% revirtiendo a la normalidad).

¿Qué tratamientos farmacológicos están disponibles para pacientes diagnosticados con DCL, y son estos tratamientos efectivos en las mediciones cognitivas de progresión hasta la demencia, excluyendo otros efectos sintomáticos?

Análisis

Un estudio de Clase I,^{e9} (links.lww.com/WNL/A50) 10 estudios de Clase II descritos en 9 publicaciones,^{e10-e18} y 3 estudios Clase III^{e19-e21} abordaron el tratamiento farmacológico de DCL. La Tabla 1 describe los estudios disponibles y las conclusiones para cada intervención farmacológica. Las descripciones completas de cada estudio, incluidos los tamaños de los efectos y los IC, están disponibles en la guía completa (links.lww.com/WNL/A125).

¿Qué tratamientos no farmacológicos son efectivos para los pacientes diagnosticados con DCL?

Análisis

Se revisaron dos estudios de Clase II que utilizaron el ejercicio como una intervención en individuos con DCL,^{e22,e23} (links.lww.com/WNL/A50) y 1 Clase II^{e24} y 4 estudios de Clase III^{e25-e28} que investigaron el uso de diversas intervenciones cognitivas. La Tabla 2 describe los estudios disponibles y las conclusiones para cada intervención no farmacológica; los detalles se proporcionan en la guía completa (links.lww.com/WNL/A125).

Tabla 1 Evidencia y conclusiones para tratamientos farmacológicos para el deterioro cognitivo leve (DCL)

Agente	Clasificación de la evidencia	Conclusión
Donepezilo	3 estudios Clase II (Petersen 2005, ^{e10} (links.lww.com/WNL/A50) Doody 2009, ^{e11} Salloway 2004 ^{e12})	En pacientes con DCL, el uso de donepezilo durante 3 años posiblemente sea ineficaz para reducir las probabilidades de una progresión a posible o probable demencia por Alzheimer (baja confianza en la evidencia, estudio único de Clase II [Petersen 2005 ^{e10}]). En pacientes con DCL, se desconoce si el donepezilo desacelera la progresión en varias escalas cognitivas (confianza muy baja en la evidencia basada en 2 estudios de Clase II con precisión limitada y pequeña magnitud del efecto) (Doody 2009, ^{e11} Salloway 2004 ^{e12}). Los CI del estudio no pudieron excluir un efecto importante y el cambio de ADAS-Cog fue estadísticamente significativo pero no clínicamente significativo.
Galantamina	2 estudios Clase II (Winblad 2008, ^{e13} ambos estudios reportados en 1 artículo)	En pacientes con DCL, el uso de galantamina durante 24 meses probablemente sea ineficaz para reducir la progresión hasta la demencia (confianza moderada en la evidencia basada en 2 estudios de Clase II).
Rivastigmina	1 estudio Clase II (Feldman 2007 ^{e14})	En pacientes con DCL, el uso de rivastigmina hasta 48 meses posiblemente sea ineficaz para reducir la tasa de progresión a la posible o probable demencia de Alzheimer (baja confianza en la evidencia basada en un solo estudio de Clase II).
Bebida que contiene flavonoides	1 estudio Clase II (Desideri 2012 ^{e15})	En pacientes con DCL, no existe evidencia suficiente para apoyar o refutar los beneficios cognitivos de una bebida con altas dosis de flavonoides (alrededor de 990 mg) en una medición integrada (puntuación cognitiva z) de la función cognitiva general a las 8 semanas (muy baja confianza en la evidencia se basó en un solo estudio de Clase II con IC que incluyeron efectos sin importancia; la evidencia de una respuesta a la dosis tampoco estuvo clara).
Vitaminas B que disminuyen la homocisteína	1 estudio Clase II (Smith 2010 ^{e16})	En pacientes con DCL, no existe evidencia suficiente para apoyar o refutar el uso de terapias para reducir la homocisteína en pacientes con DCL (muy baja confianza en la evidencia basada en un solo estudio de Clase II con menor confianza en la evidencia debido al uso criterio principal de valoración con significado clínico poco claro).
Parque transdérmico de nicotina	1 estudio Clase I (Newhouse 2012 ^{e9})	Seis meses de nicotina transdérmica (15 mg/d) posiblemente mejoren el desempeño de la prueba cognitiva pero no la Impresión Clínica Global de Cambio en pacientes con aDCL que no fuman (baja confianza en la evidencia basada en 1 estudio de Clase I con menor confianza en la evidencia debido a la significancia clínica incierta del resultado del tiempo de reacción).
Piribedil	1 estudio Clase III (Nagaraja 2001 ^{e19})	Los datos son insuficientes para apoyar o refutar un efecto de piribedil en las mediciones cognitivas en el DCL (muy baja confianza en la evidencia basada en 1 estudio de Clase III).
Rofecoxib^a	1 estudio Clase II (Thal 2005 ^{e17})	Rofecoxib posiblemente aumente el riesgo de progresión a EA en pacientes con DCL (baja confianza en la evidencia basada en 1 estudio de Clase II).
Inyecciones de tesamorelina	1 estudio Clase II (Baker 2012 ^{e18})	En pacientes con DCL, el tratamiento con inyecciones de tesamorelina durante 20 semanas posiblemente sea efectivo para mejorar el desempeño en diversas mediciones cognitivas (baja confianza en la evidencia basada en 1 estudio de Clase II). ^b
V0191	1 estudio Clase III (Dibois 2012 ^{e20})	Los datos son insuficientes para apoyar o refutar un efecto del uso de V0191 en las tasas de respuesta de ADAS-Cog en pacientes con DCL (muy baja confianza en la evidencia basada en 1 estudio de Clase III).
Vitamina E	1 estudio Clase II (Petersen 2005 ^{e10})	En pacientes con DCL, el uso diario de vitamina E 2,000 UI es posiblemente ineficaz para reducir la progresión a la EA (baja confianza en la evidencia basada en un único estudio de Clase II).
Vitamina E + Vitamina C	1 estudio Clase III (Naeini 2014 ^{e21})	En pacientes con DCL, el uso oral diario combinado de vitamina E 300 mg y vitamina C 400 mg durante 12 meses es de eficacia incierta (muy baja confianza muy baja en la evidencia basada en 1 estudio de Clase III).

Abreviaturas: EA = enfermedad de Alzheimer; ADAS-Cog = escala de evaluación de la enfermedad de Alzheimer subescala cognitiva; aDCL = deterioro cognitivo leve amnésico; IC = intervalo de confianza.

Las referencias citadas aquí se pueden encontrar en las referencias electrónicas (links.lww.com/WNL/A50) para el artículo del resumen de la directriz.

^a Se retiró rofecoxib del mercado en todo el mundo en septiembre de 2004. No existen datos sobre si otros medicamentos antiinflamatorios son efectivos o dañinos en pacientes con DCL.

^b No está claro a partir de este estudio si este efecto se mantiene más allá de las 20 semanas.

Tabla 2 Evidencia y conclusiones para tratamientos no-farmacológicos para el deterioro cognitivo leve (DCL)

Agente	Clasificación de la evidencia	Conclusión
Ejercicio	2 estudios Clase II (Nagamatsu 2012, ^{e22} (links.lww.com/WNL/A50) Suzuki 2013 ^{e23})	En pacientes con DCL, es probable que el tratamiento con entrenamiento físico durante 6 meses mejore las mediciones cognitivas (confianza moderada en la evidencia basada en 2 estudios de Clase II).
Intervenciones cognitivas	1 estudio Clase II (Kinsella 2009 ^{e24}) y 4 estudios Clase III (Kinsella 2016, ^{e25} Tsolaki 2011, ^{e26} Nakatsuka 2015, ^{e27} Lam 2015 ^{e28})	No existe evidencia suficiente para apoyar o refutar el uso de cualquier estrategia de intervención cognitiva individual (1 estudio de Clase II con resultados que no son estadísticamente significativos y con sospecha de imprecisión; 4 estudios de Clase III, cada uno examinando una estrategia diferente de intervención cognitiva). Cuando se consideran varias intervenciones cognitivas como grupo, para pacientes con DCL, las intervenciones cognitivas pueden mejorar las mediciones seleccionadas de la función cognitiva (baja confianza en la evidencia basada en 1 estudio de Clase II con precisión insuficiente [Kinsella 2009 ^{e24}], 1 estudio de Clase III mostró mejoras en el conocimiento de la estrategia, uso de estrategia interna y bienestar pero no estrategia externa o memoria [Kinsella 2016 ^{e25}], 1 estudio de Clase III [Tsolaki 2011 ^{e26}] mostró una mejora en múltiples mediciones cognitivas, 1 estudio de Clase III [Nakatsuka 2015 ^{e27}] mostró una mejora en MMSE pero con algunas limitaciones, y 1 estudio de Clase III [Lam 2015 ^{e28}] no mostró diferencias cuando se consideran todos los pacientes con DCL, pero con mejoras en los grupos integrados de entrenamiento cognitivo-físico al considerar el ADAS-Cog, fluidez y recuerdos en pacientes con DCL de un solo dominio y fluidez en pacientes con DCL multidominio).

Abreviaturas: ADAS-Cog = escala de evaluación de la enfermedad de Alzheimer subescala cognitiva; MMSE = Mini examen del estado mental. Las referencias citadas aquí se pueden encontrar en las referencias electrónicas (links.lww.com/WNL/A50) para el artículo de resumen de la guía.

Poniendo la evidencia en contexto clínico

La atención a las personas con deterioro cognitivo que cumplen varios criterios de DCL continúa evolucionando, y el área de investigación de biomarcadores cambia particularmente rápido. Incluso en el contexto de un campo en evolución, los clínicos pueden proporcionar una atención de alta calidad centrada en el asesoramiento, tratamiento y manejo de la comorbilidad. Cuando los clínicos no son competentes en el cuidado de las necesidades cognitivas o conductuales/psiquiátricas de las personas con DCL, referirlos a los especialistas apropiados es una parte importante del paradigma de tratamiento alineado con las siguientes recomendaciones.

Recomendaciones para la práctica

Sección A: recomendaciones para la evaluación de DCL

Recomendación A1

Razonamiento

El diagnóstico apropiado de DCL es importante porque el DCL se vuelve cada vez más común a medida que los individuos envejecen y se asocia con un mayor riesgo de progresión hasta demencia, lo que sugiere que esta afección refleja un estado de enfermedad patológica más que un envejecimiento cognitivo normal. El diagnóstico apropiado de DCL es importante para evaluar las causas reversibles del deterioro cognitivo, para ayudar a los pacientes y sus familias a comprender la causa de sus problemas cognitivos, y discutir las posibilidades de pronóstico con el proveedor y en

consecuencia poder planificar, aunque compartir el diagnóstico debe estar balanceado con el daño potencial de las ansiedades al diagnosticar a un paciente con una condición que puede no progresar. Asignar síntomas cognitivos al envejecimiento normal sin una evaluación de DCL puede provocar la imposibilidad de evaluar las causas reversibles de la discapacidad cognitiva o proporcionar a los pacientes y las familias un diagnóstico preciso que pueda afectar las opciones de vida, o ambas cosas. Aunque las quejas cognitivas subjetivas por sí solas son insuficientes para diagnosticar DCL,^{e29} (links.lww.com/WNL/A50) tales quejas de pacientes o de sus contactos cercanos son centrales para la mayoría de los principales criterios diagnósticos de DCL, ya que pueden reflejar un cambio en la función cognitiva.^{e30}

Recomendación

Para los pacientes para quienes el paciente o un contacto cercano expresa su preocupación acerca de la memoria o deterioro de la cognición, los clínicos deben evaluar el DCL y no asumir que las preocupaciones están relacionadas con el envejecimiento normal (Nivel B).

Recomendación A2

Razonamiento

En los Estados Unidos, la visita anual de bienestar de Medicare requiere una evaluación para detectar el deterioro cognitivo^{e31} (links.lww.com/WNL/A50). Las quejas cognitivas subjetivas por sí solas pueden provocar un sobrediagnóstico o infradiagnóstico de DCL y, por lo tanto, son insuficientes para detectar DCL.^{e29} Los clínicos que evalúan el deterioro cognitivo deben usar un instrumento de evaluación cognitiva breve y validado, además de obtener el historial del paciente y del informante con respecto a las preocupaciones cognitivas.

Recomendación

Al realizar una visita de bienestar anual de Medicare, los clínicos no deben basarse solo en el informe histórico de las preocupaciones subjetivas relacionadas con la memoria cuando se evalúa el deterioro cognitivo (Nivel B).

Recomendación A3

Razonamiento

Al seleccionar o evaluar el DCL, se deben usar herramientas validadas de evaluación. Varios instrumentos tienen una precisión diagnóstica aceptable para detectar DCL, sin que ningún instrumento sea superior a otro^{e32} (links.lww.com/WNL/A50). Debido a que los instrumentos de evaluación cognitiva breves generalmente se calibran para maximizar la sensibilidad en lugar de la especificidad, los pacientes que dan positivo para DCL deben tener una evaluación adicional (por ejemplo, pruebas cognitivas más profundas tales como pruebas neuropsicológicas con interpretación basada en datos normativos apropiados) para evaluar formalmente este diagnóstico. El diagnóstico de DCL se basa en última instancia en una evaluación clínica que determina la función cognitiva y el estatus funcional, y no únicamente en una puntuación de una prueba específica.

Recomendación

Para los pacientes para quienes es apropiada la selección o evaluación de DCL, los médicos deben usar herramientas validadas de evaluación para evaluar el deterioro cognitivo (Nivel B). Para los pacientes que dan DCL positivo, los clínicos deben realizar una evaluación clínica más formal para el diagnóstico de DCL (Nivel B).

Recomendación A4

Razonamiento

En presencia de deterioro cognitivo, los clínicos deben distinguir entre un diagnóstico de DCL y uno de demencia, aunque el límite no siempre es claro. El diagnóstico prematuro de demencia puede tener consecuencias negativas para los pacientes y sus familias. Solo una proporción de pacientes con DCL pasará a la demencia. En pacientes con deterioro cognitivo, los clínicos deben evaluar cuidadosamente la evidencia de deterioro funcional que limita la independencia en las actividades diarias (por ejemplo, tomando cuidadosamente el historial del paciente y un contacto cercano), un requerimiento para todos los diagnósticos de demencia, para ayudar a distinguir entre DCL y demencia. Con una consulta específica sobre el deterioro funcional, los clínicos también pueden identificar la demencia en los pacientes cuando los pacientes y la familia son menos comunicativos acerca de los problemas funcionales.

Recomendación

Para los pacientes con DCL, los clínicos deben evaluar la presencia de deterioro funcional relacionado con la cognición antes de dar un diagnóstico de demencia (Nivel B).

Recomendación A5

Razonamiento

Los diagnósticos de DCL y demencia tienen implicaciones importantes para los pacientes y sus familias. El diagnóstico

apropiado es importante para informar la evaluación de las causas subyacentes, aconsejar sobre el pronóstico a largo plazo y recomendar estrategias terapéuticas. Los clínicos de muchas disciplinas pueden tener experiencia en el cuidado de personas con deterioro cognitivo, incluida la práctica familiar, geriatría, medicina interna, neurología, psiquiatría y psicología. Cuando los clínicos sin experiencia en deterioro cognitivo identifiquen a pacientes a los que les preocupa el DCL, deben referir estos pacientes a un especialista con experiencia en cognición para una evaluación adicional.

Recomendación

Para los pacientes con sospecha de DCL, los clínicos que carecen de la experiencia necesaria deben referir a estos pacientes a un especialista con experiencia en cognición (Nivel B).

Recomendación A6

Razonamiento

Aunque el DCL es un estado de alto riesgo para la progresión hasta la demencia, algunos pacientes con DCL se mantienen estables y algunos mejoran. Algunos casos de deterioro cognitivo leve se asocian con causas reversibles de deterioro cognitivo, incluidos los efectos secundarios de la medicación, apnea del sueño, depresión y otras afecciones médicas^{e33} (links.lww.com/WNL/A50). Los pacientes con deterioro cognitivo leve deben someterse a una evaluación médica de los factores de riesgo de DCL que pueden ser tratados.

Recomendación

Para los pacientes diagnosticados con DCL, los clínicos deben realizar una evaluación médica de los factores de riesgo de DCL que son potencialmente modificables (Nivel B).

Recomendación A7

Razonamiento

Debido a que los pacientes con DCL pueden mejorar, mantenerse estables o progresar cognitivamente, se espera que la identificación de biomarcadores que puedan estratificar el riesgo sea particularmente importante para el pronóstico. El uso de biomarcadores en pacientes con DCL es un campo en rápida evolución,^{e34-e36} (links.lww.com/WNL/A50) pero hasta la fecha, no hay biomarcadores que hayan demostrado claramente predecir la progresión en pacientes con DCL.^{e37}

Recomendación A7a

Para los pacientes y familias que pregunten sobre los biomarcadores de DCL, los clínicos deberán indicarles que no existen biomarcadores disponibles en este momento (Nivel B).

Recomendación A7b

A los pacientes interesados, los clínicos podrán comentarles la opción de investigación de biomarcadores o referirlos, o ambos, si es factible, a centros u organizaciones que puedan vincular a los pacientes a esta investigación (por ejemplo, centros de subespecialidad, Trial Match, ClinicalTrials.gov) (Nivel C).

Recomendación A8

Razonamiento

Debido a que los pacientes con DCL pueden mejorar, mantenerse estables o progresar cognitivamente con el tiempo, los pacientes deberán ser monitoreados en forma periódica para detectar cambios de estado que puedan modificar el diagnóstico y, por ende, el abordaje de manejo (por ejemplo, tratamiento y asesoramiento). Aunque DCL no cuenta con un manejo farmacológico aprobado, existen agentes autorizados por la Administración de Alimentos y Medicamentos de E.U.A. (FDA) para el tratamiento de la demencia por Alzheimer,^{e38-e42} (links.lww.com/WNL/A50) lo que pone de relieve la importancia de evaluar para determinar cambios en el estado cognitivo al cabo del tiempo.

Recomendación

En los pacientes diagnosticados con DCL, los clínicos deberán llevar a cabo una serie de evaluaciones periódicas para monitorear cambios en el estado cognitivo (Nivel B).

Sección B: Recomendaciones para el manejo de DCL

Recomendación B1

Razonamiento

Algunos pacientes con DCL mejoran o permanecen estables en lugar de progresar. Además, algunos casos de DCL se asocian con causas reversibles de deterioro cognitivo, lo que incluye efectos secundarios de medicamentos, condiciones médicas generales, alteración del sueño y depresión^{e33} (links.lww.com/WNL/A50). Debido a que los factores de riesgo se pueden tratar y tienen implicaciones en sí mismos, el retiro gradual de los medicamentos que causan deterioro cognitivo, cuando sea factible, y el tratamiento de los factores de riesgo que puedan contribuir al deterioro cognitivo deberán ser los primeros pasos para manejar el DCL, particularmente debido a que las opciones de tratamiento sintomático son limitadas por el deterioro de la cognición.

Recomendación

En pacientes diagnosticados con DCL, los clínicos deberán retirarles gradualmente los medicamentos que puedan contribuir al deterioro cognitivo (cuando sea factible y médicamente apropiado) y tratar los factores de riesgo modificables que puedan contribuir (Nivel B).

Recomendación B2

Razonamiento

No hay medicamentos aprobados por la FDA para el tratamiento del DCL. Además, no hay estudios de alta calidad de largo plazo que identifiquen agentes farmacológicos o dietéticos que mejoren la cognición o retrasen la progresión en pacientes con DCL.

Recomendación

Para los pacientes diagnosticados con DCL, los clínicos deben asesorar a los pacientes y sus familias indicándoles que

actualmente no hay agentes farmacológicos o dietéticos que demuestren tener un beneficio cognitivo sintomático para DCL y que ningún medicamento está aprobado por la FDA para este propósito (Nivel B).

Recomendación B3

Razonamiento

Los estudios de inhibidores de la colinesterasa no mostraron ningún beneficio en los resultados cognitivos ni en la reducción de la progresión del DCL hasta la demencia, aunque algunos estudios no excluyeron un efecto importante. Además de carecer de eficacia, los efectos secundarios de los inhibidores de la colinesterasa son comunes, incluidos los síntomas gastrointestinales y preocupaciones cardíacas^{e43} (links.lww.com/WNL/A50).

Recomendación B3a

En los pacientes diagnosticados con DCL, los clínicos pueden optar por no ofrecer inhibidores de la colinesterasa (Nivel B).

Recomendación B3b

Si los clínicos eligen ofrecer inhibidores de la colinesterasa, primero deben discutir con los pacientes el hecho de que se trata de una prescripción fuera de indicación que actualmente no está respaldada por evidencia empírica (Nivel A).

Recomendación B4

Razonamiento

Los estudios clínicos brindan una oportunidad para que los pacientes interesados participen en la identificación o prueba de nuevas opciones de tratamiento, lo cual es de particular importancia cuando no hay opciones farmacológicas disponibles.

Recomendación

Para los pacientes diagnosticados con DCL que están interesados en el tratamiento farmacológico, los clínicos pueden informar a estos pacientes de los centros u organizaciones que pueden vincular a los pacientes con estudios clínicos (por ejemplo, centros de subespecialidad, Trial Match, ClinicalTrials.gov) (Nivel C).

Recomendación B5

Razonamiento

Aunque no existen estudios de largo plazo disponibles, los estudios de 6 meses sugieren un posible beneficio del ejercicio dos veces por semana para la cognición en el DCL. El ejercicio también tiene beneficios para la salud en general, y generalmente tiene un riesgo limitado.

Recomendación

A los pacientes diagnosticados con DCL, los clínicos deben recomendarles ejercicio regular (dos veces por semana) como parte de un enfoque general de tratamiento (Nivel B).

Recomendación B6

Razonamiento

Debido a que el concepto de DCL puede ser mal comprendido o resultar angustiante para los pacientes y sus familias, es importante educar a los pacientes y sus familias sobre el diagnóstico de DCL y sobre cómo puede progresar hasta demencia, pero también cómo las personas con DCL pueden permanecer estables o mejorar. Debido a que DCL puede progresar hasta la demencia, y particularmente debido a la falta de terapia farmacológica efectiva o cualquier método comprobado para reducir el riesgo de progresión del DCL a demencia, es particularmente importante educar a pacientes con DCL con respecto a su diagnóstico y pronóstico en la etapa de DCL mientras que todavía pueden entender la discusión y participar en la planificación, a pesar de que puedan o no progresar. Debido a la posibilidad de progreso a un estado de demencia donde los pacientes ya no pueden participar en la toma de decisiones, se debe alentar a los pacientes con DCL a participar en la planificación de largo plazo, incluidos temas como decisiones anticipadas, testamentos en vida, designaciones de apoderados y finanzas, que son importantes independientemente de la progresión.

Recomendación

En los pacientes con diagnóstico de DCL, los clínicos deben analizar el diagnóstico y las incertidumbres con respecto al pronóstico. Los clínicos deben asesorar a los pacientes y sus familias para que hablen sobre temas de planificación de largo plazo, como decisiones anticipadas, seguridad en la conducción, finanzas y planificación patrimonial (Nivel B).

Recomendación B7

Razonamiento

Aunque no existen tratamientos para los síntomas cognitivos de DCL, los clínicos deben evaluar y tratar otros síntomas que pueden contribuir a la calidad de vida con DCL. Los síntomas conductuales/psiquiátricos son comunes en DCL^{e44-e46} (links.lww.com/WNL/A50) y pueden estar asociados con mayor deterioro funcional^{e47} y un mayor riesgo de progresión de DCL hasta la demencia.^{e48,e49}

Recomendación

Los clínicos deben evaluar los síntomas conductuales y neuropsiquiátricos del DCL y tratar con enfoques farmacológicos y no farmacológicos cuando se indique (Nivel B).

Recomendación B8

Razonamiento

En pacientes con DCL, las intervenciones cognitivas pueden ser beneficiosas para mejorar las medidas de la función cognitiva. Es una buena práctica ofrecer abordajes no farmacológicos.

Recomendación

En pacientes con DCL, los clínicos pueden recomendar intervenciones cognitivas (Nivel C).

Sugerencias para futuras investigaciones

El panel recomienda (1) el uso de criterios de diagnóstico consistentes para DCL y demencia en estudios clínicos, para mejorar la capacidad de aplicar y combinar los resultados; (2) la inclusión de cohortes de pacientes con datos de biomarcadores específicos en estudios de tratamiento dirigidos a patologías específicas (por ejemplo, DCL debido a EA); (3) el uso de mediciones resultantes que son medidas directas de los desenlaces clínicamente significativos del paciente (es decir, desarrollo de demencia, reducción de la capacidad de llevar a cabo actividades de la vida diaria o AIVD, mediciones de la calidad de vida del paciente o cuidador, o ambos), o marcadores subrogados que previamente han demostrado tener una fuerte correlación con tales medidas; (4) informes estandarizados de diseño de estudios en publicaciones que utilizan el criterio CONSORT^{e50} (links.lww.com/WNL/A50); (5) el estudio de DCL que se piensa que es secundario a la EA y DCL relacionado con otras patologías (por ejemplo, DCL vascular, DCL relacionado con la patología de Cuerpos de Lewy); y (6) el estudio adicional de las modificaciones prematuras en el estilo de vida y comorbilidad, y los efectos de tales cambios en la progresión de DCL a diferentes subtipos de demencia.

Exoneración

Las guías de práctica clínica, los avisos de práctica, las revisiones sistemáticas y otras guías publicadas por la Academia Americana de Neurología (AAN) y sus afiliados, son evaluaciones de la información científica y clínica actual brindada como un servicio educativo. La información (1) no debe considerarse como inclusiva de todos los tratamientos, métodos de cuidado o como una declaración del estándar de cuidado; (2) no se actualiza continuamente y puede no reflejar la evidencia más reciente (puede surgir nueva evidencia entre el momento en que se desarrolla la información y cuando se publica o se lee); (3) aborda solo la(s) pregunta(s) específicamente identificada(s); (4) no exige ningún curso particular de atención médica; y (5) no pretende sustituir el juicio profesional independiente del proveedor tratante, ya que la información no tiene en cuenta la variación individual entre los pacientes. En todos los casos, el curso de acción seleccionado debe ser considerado por el proveedor tratante en el contexto del tratamiento del paciente individual. El uso de la información es voluntario. La AAN proporciona esta información "tal como está" y no ofrece ninguna garantía, expresa o implícita, con respecto a la información. La AAN específicamente renuncia a cualquier garantía de comerciabilidad o adecuación para un uso o propósito particular. La AAN no asume ninguna responsabilidad por cualquier lesión o daño a personas o propiedad que surja de o esté relacionado con el uso de esta información o por cualquier error u omisión.

Conflicto de intereses

La Academia Americana de Neurología (AAN) se compromete a producir guías de práctica clínica (GPC)

independientes, críticas y veraces. Se realizan esfuerzos significativos para minimizar la posibilidad de que los conflictos de intereses influyan en las recomendaciones de esta GCP. En la medida de lo posible, la AAN separa a aquellos que tienen una participación financiera en el éxito o el fracaso de los productos evaluados en las GPC y los desarrolladores de las directrices. Los formularios de conflicto de intereses se obtuvieron de todos los autores y fueron revisados por un comité de supervisión antes del inicio del proyecto. La AAN limita la participación de autores con conflictos de intereses sustanciales. La AAN prohíbe la participación comercial o financiación de proyectos de referencia. Los borradores de la guía han sido revisados por al menos 3 comités de AAN, una red de neurólogos, revisores de *Neurología* y representantes de campos relacionados. La Política de Conflicto de Intereses de Autoría de la Guía de AAN se puede ver en aan.com. Para obtener información completa sobre este proceso, acceda al manual de proceso de AAN de 2004.⁷

Contribuciones de autor

Dr. Petersen: concepto y diseño del estudio, adquisición de datos, análisis o interpretación de datos, redacción/revisión del manuscrito, revisión crítica del manuscrito para contenido intelectual importante, supervisión del estudio. Dr. López: concepto y diseño del estudio, análisis o interpretación de datos, redacción/revisión del manuscrito, revisión crítica del manuscrito para contenido intelectual importante. Dr. Armstrong: análisis o interpretación de datos, redacción/revisión del manuscrito, revisión crítica del manuscrito para contenido intelectual importante, supervisión del estudio. T.S.D. Getchius: concepto y diseño del estudio, supervisión del estudio. Dr. Ganguli: concepto y diseño del estudio, análisis o interpretación de datos, redacción/revisión del manuscrito, revisión crítica del manuscrito para contenido intelectual importante. Dr. Gloss: análisis o interpretación de datos, supervisión del estudio. Dr. Gronseth: análisis o interpretación de datos. Dr. Marson: concepto y diseño del estudio, análisis o interpretación de datos, redacción/revisión del manuscrito, revisión crítica del manuscrito para contenido intelectual importante. Dr. Pringsheim: análisis e interpretación de datos, supervisión de estudios. Dr. Day: análisis e interpretación de los datos, supervisión del estudio. Dr. Sager: concepto y diseño del estudio, análisis o interpretación de datos, revisión crítica del manuscrito para contenido intelectual importante. Dr. Stevens: concepto y diseño del estudio, análisis o interpretación de datos, redacción/revisión del manuscrito, revisión crítica del manuscrito para contenido intelectual importante. Dr. Rae-Grant: análisis o interpretación de datos, redacción/revisión del manuscrito, revisión crítica del manuscrito para contenido intelectual importante.

Reconocimiento

Los autores agradecen a Patricia J. Erwin de la Biblioteca Médica Mayo por realizar búsquedas en la literatura; Julie Cox, MFA, y Jonathan Dittman, MA, MFA, de la AAN por su trabajo de corrección de manuscritos y documentos relacionados; y Shannon Merillat, MLIS, de la AAN por su trabajo en la coordinación del proyecto.

Apoyo financiero del estudio

Esta guía de práctica se desarrolló con el apoyo financiero de la Academia Americana de Neurología. Los autores que sirven como miembros del subcomité de AAN, metodólogos o empleados, pasados o presentes (MJA, TSDG, DG, GSG, TP, GSD, ARG), fueron reembolsados por la AAN por los gastos relacionados con el viaje a las reuniones del subcomité donde se revisaron los borradores de los manuscritos.

Divulgación

R. Petersen ha sido consultor de Roche Inc., Merck Inc., Genentech Inc. y Biogen Inc.; recibe regalías de las publicaciones de Oxford University Press; realiza procedimientos clínicos relacionados con el deterioro cognitivo leve en su práctica de neurología clínica; y recibe apoyo de investigación del Instituto Nacional sobre el Envejecimiento del NIH (Instituto Nacional de Salud de E.U.A.). O. López ha sido consultor de Grifols Inc., Lundbeck y Raman Technologies y ha recibido apoyo financiero del NIH. M. Armstrong es miembro del consejo editorial de Level of Evidence para *Neurology*[®] (pero no recibe una compensación financiera) y se desempeña como metodólogo de medicina basada en evidencia para la Academia Americana de Neurología (AAN). T. Getchius era un empleado de la AAN y no tiene nada que divulgar. M. Ganguli ha prestado servicios en la junta de seguridad y monitoreo de datos de la Universidad de Indiana y en el comité asesor de Biogen Inc. y ha recibido apoyo de investigación del Instituto Nacional sobre el Envejecimiento del NIH. D. Gloss funge como metodólogo de la medicina basada en la evidencia para la AAN. G. Gronseth se desempeña como editor asociado de *Neurology*, es miembro del consejo asesor editorial de *Neurology Now* y la AAN le compensa por las actividades metodológicas. D. Marson es asesor y recibió regalías de Janssen Pharmaceuticals y recibe apoyo de investigación del Instituto Nacional sobre el Envejecimiento para el NIH. T. Pringsheim ha recibido un reembolso financiero por viajes para asistir a la Reunión de la Sociedad de Trastornos del Movimiento de Allergan Canadá y Teva Canada Innovation y ha recibido apoyo de investigación de Shire Canada Inc. y de los Institutos Canadienses de Investigación en Salud. G. Day recibió honorarios por colaborar como docente en la reunión anual de AAN de 2016 y posee acciones (>\$ 10,000) en ANI Pharmaceuticals (fabricante de genéricos). M. Sager, J. Stevens y A. Rae-Grant no informan divulgaciones relevantes para el manuscrito. Vaya a Neurology.org/N para conocer la información completa.

Publication history

Received by *Neurology* October 15, 2018. Accepted in final form October 15, 2018.

Received October 15, 2018. Accepted in final form October 15, 2018.

Referencias

1. Winblad B, Palmer K, Kivipelto M, et al. Mild cognitive impairment: beyond controversies, towards a consensus: report of the International Working Group on mild cognitive impairment. *J Intern Med* 2004;256:240–246.
2. Petersen RC. Mild cognitive impairment as a diagnostic entity. *J Intern Med* 2004; 256:183–194.

3. Petersen RC, Smith GE, Waring SC, Ivnik RJ, Tangalos EG, Kokmen E. Mild cognitive impairment: clinical characterization and outcome. *Arch Neurol* 1999;56:303–308.
4. Huey ED, Manly JJ, Tang MX, et al. Course and etiology of dysexecutive MCI in a community sample. *Alzheimers Dement* 2013;9:632–639.
5. Petersen RC, Stevens JC, Ganguli M, Tangalos EG, Cummings JL, DeKosky ST. Practice parameter: early detection of dementia: mild cognitive impairment (an evidence-based review): report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2001;56:1133–1142.
6. Lyketsos CG, Lopez OL, Jones B, Breitner J, DeKosky ST. A population-based study of the prevalence of neuropsychiatric disturbances in dementia and mild cognitive impairment: results from the Cardiovascular Health Study. *JAMA* 2002;288:1425–1483.
7. American Academy of Neurology. Clinical Practice Guideline Process Manual, 2004 ed. [online]. St. Paul: The American Academy of Neurology. Available at: aan.com/uploadedFiles/Website_Library_Assets/Documents/2.Clinical_Guidelines/4.About_Guidelines/1.How_Guidelines_Are_Developed/2004%20AAN%20Process%20Manual.pdf. Accessed March 7, 2008.
8. American Academy of Neurology. Clinical Practice Guideline Process Manual, 2011 ed. Available at: aan.com/Guidelines/Home/Development. Accessed April 12, 2012.
9. Ganguli M, Dodge HH, Shen C, DeKosky ST. Mild cognitive impairment, amnesic type: an epidemiologic study. *Neurology* 2004;63:115–121.
10. Fei M, Qu YC, Wang T, Yin J, Bai JX, Ding QH. Prevalence and distribution of cognitive impairment no dementia (CIND) among the aged population and the analysis of socio-demographic characteristics: the community-based cross-sectional study. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 2009;23:130–138.
11. Bennett DA, Schneider JA, Bienias JL, Evans DA, Wilson RS. Mild cognitive impairment is related to Alzheimer disease pathology and cerebral infarctions. *Neurology* 2005;64:834–841.
12. Anstey KJ, Cherbuin N, Christensen H, et al. Follow-up of mild cognitive impairment and related disorders over four years in adults in their sixties: the PATH through Life Study. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2008;26:226–233.
13. Di Carlo A, Lamassa M, Baldereschi M, et al. CIND and MCI in the Italian elderly: frequency, vascular risk factors, progression to dementia. *Neurology* 2007;68:1909–1916.
14. Hanninen T, Hallikainen M, Tuomainen S, Vanhanen M, Soininen H. Prevalence of mild cognitive impairment: a population-based study in elderly subjects. *Acta Neurol Scand* 2002;106:148–154.
15. Louis ED, Schupf N, Manly J, Marder K, Tang MX, Mayeux R. Association between mild parkinsonian signs and mild cognitive impairment in a community. *Neurology* 2005;64:1157–1161.
16. Purser JL, Fillenbaum GG, Wallace RB. Memory complaint is not necessary for diagnosis of mild cognitive impairment and does not predict 10-year trajectories of functional disability, word recall, or short portable mental status questionnaire limitations. *J Am Geriatr Soc* 2006;54:335–338.
17. Schonknecht P, Pantel J, Kruse A, Schroder J. Prevalence and natural course of aging-associated cognitive decline in a population-based sample of young-old subjects. *Am J Psychiatry* 2005;162:2071–2077.
18. Artero S, Ancelin ML, Portet F, et al. Risk profiles for mild cognitive impairment and progression to dementia are gender specific. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2008;79:979–984.
19. Boyle PA, Wilson RS, Aggarwal NT, Tang Y, Bennett DA. Mild cognitive impairment: risk of Alzheimer disease and rate of cognitive decline [see comment]. *Neurology* 2006;67:441–445.
20. Busse A, Hensel A, Guhne U, Angermeyer MC, Riedel-Heller SG. Mild cognitive impairment: long-term course of four clinical subtypes. *Neurology* 2006;67:2176–2185.
21. Das SK, Bose P, Biswas A, et al. An epidemiologic study of mild cognitive impairment in Kolkata, India. *Neurology* 2007;68:2019–2026.
22. Lobo A, Lopez-Anton R, de-la-Camara C, et al. Non-cognitive psychopathological symptoms associated with incident mild cognitive impairment and dementia, Alzheimer's type. *Neurotox Res* 2008;14:263–272.
23. Lopez OL, Kuller LH, Becker JT, et al. Incidence of dementia in mild cognitive impairment in the Cardiovascular Health study cognition study. *Arch Neurol* 2007;64:416–420.
24. Petersen RC, Roberts RO, Knopman DS, et al. Prevalence of mild cognitive impairment is higher in men: the Mayo Clinic Study of Aging. *Neurology* 2010;75:889–897.
25. Wilson RS, Schneider JA, Arnold SE, Tang Y, Boyle PA, Bennett DA. Olfactory identification and incidence of mild cognitive impairment in older age. *Arch Gen Psychiatry* 2007;64:802–808.
26. Ganguli M, Chang CC, Snitz BE, Saxton JA, Vanderbilt J, Lee CW. Prevalence of mild cognitive impairment by multiple classifications: the Monongahela-Youghiogheny Healthy Aging Team (MYHAT) project. *Am J Geriatr Psychiatry* 2010;18:674–683.
27. Lopez OL, Jagust WJ, DeKosky ST, et al. Prevalence and classification of mild cognitive impairment in the Cardiovascular Health study cognition study: part 1. *Arch Neurol* 2003;60:1385–1389.
28. Shi Z, Zhang Y, Yue W, et al. Prevalence and clinical predictors of cognitive impairment in individuals aged 80 years and older in rural China. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2013;36:171–178.
29. Guaita A, Vaccaro R, Davin A, et al. Influence of socio-demographic features and apolipoprotein E epsilon 4 expression on the prevalence of dementia and cognitive impairment in a population of 70-74-year olds: the InveCe.Ab study. *Arch Gerontol Geriatr* 2015;60:334–343.
30. Anttila T, Helkala E, Viitonen M, et al. Alcohol drinking in middle age and subsequent risk of mild cognitive impairment and dementia in old age: a prospective population based study. *BMJ* 2004;329:539–542.
31. Barcelos-Ferreira R, Bottino C. Prevalence of amnesic mild cognitive impairment in depressed and nondepressed elderly Brazilian community residents. *Alzheimers Dement* 2014;10(suppl):P907.
32. De Ronchi D, Palmer K, Pioggiosi P, et al. The combined effect of age, education, and stroke on dementia and cognitive impairment no dementia in the elderly. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2007;24:266–273.
33. Ding D, Zhao Q, Guo Q, et al. Prevalence of mild cognitive impairment in an urban community in China: a cross-sectional analysis of the Shanghai Aging Study. *Alzheimers Dement* 2015;11:300–309.e302.
34. Gavrila D, Antunez C, Tormo MJ, et al. Prevalence of dementia and cognitive impairment in Southeastern Spain: the Ariadna study. *Acta Neurol Scand* 2009;120:300–307.
35. Hilal S, Ikram MK, Saini M, et al. Prevalence of cognitive impairment in Chinese: Epidemiology of Dementia in Singapore study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2013;84:686–692.
36. Kivipelto M, Helkala E, Hanninen T, et al. Midlife vascular risk factors and late-life mild cognitive impairment: a population-based study. *Neurology* 2001;56:1683–1689.
37. Lee SB, Kim KW, Youn JC, et al. Prevalence of mild cognitive impairment and its subtypes are influenced by the application of diagnostic criteria: results from the Korean Longitudinal Study on Health and Aging (KLoSHA). *Dement Geriatr Cogn Disord* 2009;28:23–29.
38. Li X, Ma C, Zhang J, et al. On behalf of the Beijing Ageing Grain Rejuvenation Initiative. Prevalence of and potential risk factors for mild cognitive impairment in community-dwelling residents of Beijing. *J Am Geriatr Soc* 2013;61:2111–2119.
39. Miyamoto M, Kodama C, Kinoshita T, et al. Dementia and mild cognitive impairment among non-responders to a community survey. *J Clin Neurosci* 2009;16:270–276.
40. Olazaran J, Valenti M, Frades B, et al. The Vallecas Project: a cohort to identify early markers and mechanisms of Alzheimer's disease. *Front Aging Neurosci* 2015;7:181.