

## **Artículo de revisión**

### **Deterioro Cognitivo Leve (DCL) y Comorbilidad.**

**Autores:** Niurka Cascudo Barral\*, Damián Gilberto Varona Gutiérrez\*\*. Ludmila Brenes Hernández \*.

\* Especialista de I Grado en Medicina General Integral y de I Grado en Gerontología y en Gerontología y Geriatria. Ms.C en salud Pública y Envejecimiento.

\*\*\* Residente de 3<sup>er</sup> año en Gerontología y Geriatria.

**Editorial: Calle G y 27, Vedado, Municipio Plaza de la Revolución.**

**CP 10400.**

[geroinfo@infomed.sld.cu](mailto:geroinfo@infomed.sld.cu)

Centro de Investigaciones sobre: "Envejecimiento, Longevidad y Salud"

---

#### **RESUMEN**

**Objetivos:** Precisar la importancia de investigar el Deterioro Cognitivo Leve (DCL), prevalencia, conceptos, diagnóstico clasificaciones, factores de riesgo y su relación con la multimorbilidad/comorbilidad,

**Desarrollo:** Se valoran investigaciones, conceptos, criterios, controversias y la importante relación con la comorbilidad.

**Conclusiones:** Importancia de ampliar las investigaciones en este campo dada la complejidad en su diagnóstico por su heterogenicidad e inestabilidad en su valor predictivo. La importancia de la detección temprana de la declinación cognitiva resulta vital debido a las implicaciones socio-individuales, socioeconómicas y familiares y su relación con la comorbilidad que permitirá continuar perfeccionando las herramientas diagnósticas de esta entidad

**Palabras clave:** deterioro cognitivo leve, enfermedad de Alzheimer, anciano, comorbilidad.

## **ABSTRACT**

**Objectives:** To specify the importance of investigating the mild cognitive impairment, prevalencia, concepts, diagnostic classifications, factors of risk and their relationship with the multimorbidity, / comorbidity

**Development:** These investigations will be valued, concepts, approaches, controversies and the important relationship with the comorbidity

**Conclusions:** Importance of enlarging the investigations in this given field the complexity in their diagnosis for their heterogenic dad and uncertainty for their value predictive. The importance of the early detection of the decline cognitive is vital due to the implications partner-singular, socioeconomic and family and its relationship with the comorbidity that will allow to continue perfecting the diagnostic tools of this entity

**Keywords:** mild cognitive impairment, multimorbidity, comorbidity elderly.

## **INTRODUCCIÓN.**

En las últimas décadas el envejecimiento demográfico ha tomado protagonismo en casi todas las regiones del mundo, particularmente en los países de mediano y bajos ingresos. Se estima un incremento de la población mundial de 2.7 billones, es decir, de 6.5 billones de personas en el 2005, a 9.2 billones en el 2050. <sup>1</sup>

Esta transición demográfica, que ocurre particularmente en América Latina, China y la India, es el resultado del declinar de las tasas de fecundidad, la disminución de la mortalidad, y el aumento de la expectativa de vida. Paralelamente con este proceso, se ha producido la transición epidemiológica, en donde las enfermedades infecciosas son gradualmente reemplazadas por la aparición y el aumento de las enfermedades crónicas como las cardiovasculares, la diabetes mellitus, la enfermedad cerebrovascular, el hipercolesterolemia, entre otras, como principales causas de comorbilidad y mortalidad<sup>1</sup> y que juegan un rol fundamental en la aparición del deterioro cognitivo.

Con el aumento global y significativo del envejecimiento poblacional, ha devenido un incremento de las enfermedades neurodegenerativas, entre las que destaca la enfermedad de Alzheimer (EA), tanto por su elevada incidencia y prevalencia, como por su alto costo e implicaciones socio-familiares. Dicha afección ha sido objeto de grandes y novedosas investigaciones en los últimos años y recientes estudios han demostrado que la EA puede iniciarse varios años previos al diagnóstico clínico de demencia, lo que en la actualidad se denomina Deterioro Cognitivo Leve (DCL-DCM) y en su etiopatogenia, aunque totalmente no esclarecida, si quedan enmarcadas aquellas causantes relacionadas con los riesgos vasculares. <sup>2 4</sup>

## DESARROLLO

A medida que envejecemos existen patrones o determinados cambios neurocognitivos asociados con este proceso, y estos se reflejan principalmente en una disminución en la velocidad y en la eficiencia del procesamiento de la información, desde aproximadamente la quinta década de vida, lo que tiende a acentuarse en décadas posteriores. Estos cambios pueden reflejar un envejecimiento normal (benigno) o ser un elemento de antesala para el envejecimiento anormal (demencia). El primero supondría un proceso de “desarrollo” cerebral normal y se relacionaría con los cambios cerebrales típicos de la senectud; el segundo, por el contrario, sería resultante de cambios atípicos en la histología cerebral, que conllevan progresivamente a la pérdida no solo de las diferentes capacidades o dominios cognitivos, sino a la pérdida de las capacidades funcionales de los individuos, o sea, a demencia.<sup>5</sup>

El estudio de las funciones cognitivas ha ganado importancia dada la elevada prevalencia del DCL y de la demencia en las personas mayores, debido entre otras causas, a la necesidad de realizar diagnósticos más certeros que apoyen al pensamiento clínico en entidades complejas, a veces no comunes, y donde los diferentes biomarcadores, tanto químicos, de neuroimagen y principalmente neurohistológicos cerebrales, comportan gran dificultad y a veces hasta imposibilidad para acceder a ellos en la práctica diaria asistencial.

Recientemente, el Grupo de Trabajo formado por el *National Institute on Aging* y la *Alzheimer's Association* ha realizado una revisión y actualización de los criterios diagnósticos de DCL y demencia, así como de la enfermedad de Alzheimer.<sup>6,7</sup> Según criterios de estos investigadores, el paciente con DCL se caracteriza por presentar déficits en una o más funciones cognitivas superiores, manteniendo la independencia en las habilidades funcionales, acompañado de una preocupación por el propio paciente o el familiar<sup>6</sup> y/o cuidador.

Lo que hace fascinante el conocer el verdadero constructo del deterioro cognitivo ligero, radica en la necesidad de identificar de forma precoz enfermedades, como la EA y otras demencias. El DCL podría representar el estadio más temprano de estas enfermedades y como tal es necesario su

estudio e investigación desde el punto de vista clínico-epidemiológico, dentro de otros biomarcadores no menos importantes, ya mencionados.<sup>8 9</sup>

Según Allegri<sup>10</sup>, la importancia de investigar sobre esta entidad radica en que aquellos sujetos que la padecen evolucionan entre el 8 al 15% cada año a la EA u otra demencia, mientras que, en la población general, este paso es de solo el 1- 2%. Por otra parte, el diagnóstico precoz otorga una mayor eficacia a la terapéutica del deterioro cognitivo en el ámbito farmacológico, neurocognitivo y conductual. Esto es especialmente importante si se considera tanto la extensión de la vida en el adulto mayor, como su impacto familiar y el presupuesto en salud a dedicar en estos casos.<sup>11</sup>

En el país según estimaciones de la Sección Cubana de Alzheimer (SCUAL) y del Centro para estudios de la Enfermedad de Alzheimer, aproximadamente 130 000 individuos padecen esta u otra demencia relacionada, cifra que aumentara exponencialmente a aproximadamente 260 000 para el 2030. Los costos actuales se estiman en 500 000 millones de dólares anuales, cifra que se triplicara en los próximos treinta años, sin embargo, no queda dudas que los mayores costos son los recursos humanos, invaluable e inestimables.<sup>12-14</sup>

Desde que se comenzó a estudiar el DCL, ha habido consensos que han creado tendencias para homogeneizar el concepto, y se han propuesto varias clasificaciones que pretenden facilitar el diagnóstico clínico y reflejar la tendencia de la investigación.<sup>15</sup> Aún mantiene una gran aceptación la clasificación propuesta por Petersen et al<sup>8</sup>, que distingue cuatro tipos de DCL: el amnésico (afectación exclusiva de la memoria); DCL amnésico multidominio (alteración de otras funciones, además de la memoria, como por ejemplo, lenguaje, funciones ejecutivas, función praxica, función gnósica, etc.); DCL no amnésico (afectación exclusivamente de una función que no sea la memoria); y DCL no amnésico multidominio (alteración de más de una función que no sea la memoria). Así esta clasificación por subtipos tiene una alta relación con la presentación, etiología, severidad y probabilidad de progresión a demencia. El tipo más relacionado con una fase preclínica de la EA y de mayor valor predictivo positivo de conversión a la misma, es el DCL amnésico (DCLa), entidad de la que Petersen y colaboradores definieron los criterios diagnósticos

más utilizados y "criticados" por su carácter tautológico. Todo esto genera un proceso diagnóstico para identificar a pacientes con alto riesgo de desarrollar demencia<sup>8, 16, 17, 40</sup>, lo que hace necesario aplicar determinados criterios, como los establecidos en el *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* (DSM IV).<sup>18</sup>

La comorbilidad es un problema frecuente en los mayores, lo que contribuye a la complejidad de este grupo poblacional y es factor de riesgo de eventos adversos para la salud (deterioro funcional, discapacidad, dependencia, institucionalización, hospitalización, mala calidad de vida y muerte), aunque no la principal. Entendida como una compilación de enfermedades, sus consecuencias sobre la salud son bien conocidas, afectando y modulando la progresión de otras enfermedades concurrentes.<sup>19 20</sup>

A medida que el número de afecciones crónicas aumenta, también lo hace el riesgo de deterioro de la capacidad.<sup>21-23</sup> Sin embargo, el impacto de la multimorbilidad en el funcionamiento durante la vejez está determinado no solo por el número de afecciones concomitantes, sino también por las enfermedades involucradas y su interacción. Aunque los datos son limitados, parece que la comorbilidad no es aleatoria, y ciertas afecciones tienden a presentarse juntas. Es posible que este fenómeno esté relacionado, al menos en parte, con los cambios inmunológicos asociados con el envejecimiento.<sup>23</sup>

En investigación realizada por Corinne y cols, se determinó la relación entre la comorbilidad y la función cognitiva, expresando esta, como una relación compleja que puede estar evidenciada por dos condiciones:

- 1) la presencia de varias enfermedades afectando directamente la función cerebral
- 2) el efecto neurotóxico causado por los medicamentos que se utilizan para tratar dichas enfermedades, aunque también reportan el estatus socioeconómico como factor determinante en Atención Médica Primaria y Secundaria.<sup>24</sup>

Estudios efectuados por los equipos de Frances y Corinne, han evidenciado que las personas con deterioro cognitivo tienen una alta prevalencia de comorbilidad; dichos estudios soportan la relación y asociación entre Síndrome Demencial y diferentes factores de riesgo cardiovasculares como la hipertensión arterial, la hipercolesterolemia y la diabetes mellitus, entre otras.  
24, 25

En pesquisas de aspecto cualitativo, realizadas por Barnett en personas con diagnóstico y tratamiento de demencia encontraron muy poca relación entre la condición comorbida y esta. Es evidente la falta de investigaciones, que den respuesta clara de hasta qué y en qué punto, el nivel de comorbilidad se interpone en la afectación del nivel cognitivo. La meta entonces sugiere identificar la extensión, el alcance y la naturaleza referente a la demencia y a la comorbilidad.<sup>26</sup>

Roca Socarras y cols en estudio descriptivo de 77 pacientes con diagnóstico de enfermedad cerebrovascular isquémica, hospitalizados en el 2011 en el Centro de Seychelles, analizaron el comportamiento de esta enfermedad, la presencia de enfermedades crónicas y el deterioro cognitivo a través de la utilización del Índice de Charlson <sup>27</sup>, llegando a la conclusión que el 68,9 % de la serie de pacientes presentó algún nivel de deterioro cognitivo. En estos últimos existía una mayor frecuencia de enfermedades crónicas, con un índice de comorbilidad de Charlson en 2,11( )0,97).<sup>28</sup>

Otros investigadores han mostrado que la coexistencia de varias enfermedades en un mismo individuo es altamente prevalente en adultos mayores, aumenta con la edad por encima de los 60 años, con rangos entre los 55% a 98% en la población envejecida, conceptualizándola como Multimorbilidad, no como comorbilidad, donde existe en esta última una clara asociación causa - consecuencia. Los avances en las ciencias de la salud han resultado en una lenta progresión de enfermedades y menos mortalidad, lo que incrementa la Multimorbilidad.

Ciertamente las enfermedades crónicas son una condición adicional para el desarrollo de otras condiciones crónicas como el Deterioro Cognitivo y las Demencias.<sup>29</sup> Caracciolo y colaboradores en investigación ejecutada en Suecia

buscando la relación entre la comorbilidad con el deterioro cognitivo, hallaron una alta asociación entre las enfermedades crónicas y este; aun mas cuando se presentaban con más de una condición medica, donde las enfermedades cardiovasculares y las metabólicas (Diabetes Mellitus), constituyeron un fuerte patrón de asociación.<sup>30</sup>

Llibre y cols en un estudio longitudinal prospectivo realizado en las provincias de La Habana y Matanzas, evidenciaron la alta prevalencia de factores los de riesgo vascular y de las enfermedades crónicas: Hipertension Arterial (73,0%), la Diabetes Mellitus (24,8%), Cardiopatía Isquémica (14,1%), la Demencia (10,8%) y la Enfermedad Cerebrovascular (7,8%). Más de la mitad de la muestra (85%) tenían mas de un factor de riesgo vascular, todo esto asociado a: relación con DCL y progresión a demencia, o con diagnostico propio de esta última.<sup>31</sup>

Estudios de incidencia realizados por el equipo de Leys, indican que el riesgo de demencia después de una ECV es más alto durante los primeros 6 a 12 meses, en comparación con la población general.<sup>32</sup> Marshall además ha demostrado la relación con la carga vascular, entre demencia y también con la carga degenerativa del cerebro. Los eventos cerebrovasculares iniciarían una exacerbación vascular que incrementaría la probabilidad de un diagnostico clínico de demencia en pacientes con enfermedad de Alzheimer subclínica, fundamentalmente en los adultos mayores.<sup>33</sup>

El clásico estudio en Snowdon sobre necropsias, los hallazgos patológicos propios de la enfermedad de Alzheimer y la demencia vascular, han sido reportados en un porcentaje elevado de casos diagnosticados clínicamente tanto con una condición, como con la otra. Infartos y lesiones de la sustancia blanca son hallados en el 60 al 90 % de pacientes con enfermedad de Alzheimer, así como placas y ovillos neurofibrilares son encontrados en mas de la tercera parte de los casos diagnosticados con Demencia Vascular<sup>34</sup>

Metodologías investigativas en Vietnam, por ejemplo, han intentado encontrar otros factores de riesgo potencialmente relacionados con el DCL, como son los sociodemográficos como la edad, el bajo nivel sociocultural, y los vasculares.<sup>35</sup> Es interesante como en este país, los largos periodos de guerra como factor



estresor y los bajos niveles de vida consecuentes, determinaron la aparición de DCL en ancianos que fueron protagonistas de la época bélica, sin embargo, los programas sociales y de salud posterior, han podido modificar este riesgo.

Los bajos niveles de educación, el sexo femenino y el incremento de la edad, suman puntos individuales de riesgo para el DCL y la demencia. La asociación con bajos niveles educacionales hipotéticamente se debe al “desuso” o “uso por debajo de las capacidades potenciales individuales”, o lo que es mejor, al no aprovechamiento de las capacidades neurocognitivas desde edades tempranas de la vida o al poco desarrollo de la neuroplasticidad.<sup>36</sup>

A pesar de toda esta atención, aún siguen existiendo controversias en torno al deterioro cognitivo leve. A menudo se ha dicho que es heterogéneo e inestable, presentándose críticas de si la entidad solo se considera como un estado predemencial.

Sin embargo, los criterios actuales plantean que la heterogeneidad será mucho mayor y de menor valor predictivo, si subtipos específicos no se tienen en cuenta.

Muchos otros factores influyen en la definición y su uso en la investigación y la actividad clínica, han dado lugar a inconsistencias significativas y desacuerdos con respecto a los resultados de diferentes estudios, dichos factores son:

- (1) la configuración en la que se utilizan los criterios,
- (2) la edad de los sujetos,
- (3) los criterios operacionales;
- (4) la aplicación de los criterios de diagnóstico;
- (5) retrospectiva del lugar de la recolección de datos prospectivos; (6) algorítmica frente a la aplicación clínica de los criterios;
- (7) la ceguera con respecto a los diagnósticos anteriores;
- (8) la duración del seguimiento de los sujetos al evaluar los resultados
- (9) la estabilidad de la construcción<sup>37</sup>

En relación a la actitud terapéutica, la opinión prevalente es que *a priori* no hay un tratamiento uniforme para el DCL; ni la utilidad del tratamiento precoz con

drogas dirigidas hacia la enfermedad de Alzheimer, si bien hubo menos conversión a demencia, esto no se sostuvo evolutivamente.<sup>38</sup>

La detección temprana de la declinación cognitiva resulta de importancia capital debido a las implicaciones socio-individuales, socioeconómicas y familiares que se derivan de la demencia, y las dificultades reales de tiempo en su prevención, incluso en las lineaciones actuales en un tratamiento curativo, por lo se hace necesario detectar formas iniciales de DCL, las enfermedades crónicas que puedan acelerar la evolución, o agravar la capacidad cognitiva y funcional.<sup>39</sup>

Consideramos importante los estudios, de comorbilidad y DCL, por una parte, seguir perfeccionando las herramientas diagnósticas de esta entidad, y por otra este diagnóstico permitirá planificar las posibles intervenciones de forma racional e integrada y trabajar con la rehabilitación cognitiva en aquellos dominios que se encuentren con mejor funcionamiento, como una posible herramienta para la Atención Primaria de Salud.

## **CONCLUSIONES:**

Importancia de ampliar las investigaciones en este campo dada la complejidad en el diagnóstico del Deterioro Cognitivo Leve, (DCL) por su heterogenicidad, criterios existentes e inestabilidad para su valor predictivo.

Importancia de la detección temprana de la declinación cognitiva debido a las implicaciones socio-individuales, socioeconómicas y familiares

Amplia relación con la comorbilidad que permitirá continuar perfeccionando las herramientas diagnósticas de esta entidad

## **BIBLIOGRAFÍA**

1. Statistical Yearbook, MINSAP, Cuba. Ministry of Public Health (2009). Disponible en: <http://files.sld.cu/dne/files/2010/04/anuario-2009e3.pdf>
2. Petersen R, Stevens JC, Ganguli M, Tanaglos E, et al. Practice parameter: mild cognitive impairment (an evidence-based review). *Neurology*. 2001; 56: 1133-42.
3. Petersen R.C. Clinical practice. Mild cognitive impairment. *N Engl J Med*. 2011 Jun 9; 364(23):2227-34.
4. GedaY, Topazian H, Lewis R, Roberts R, Knopman D, Pankratz SH, Christianson T, et al. Engaging in Cognitive Activities, Aging, and Mild Cognitive Impairment: A Population-Based Study. *The Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences* 2011; 23:149-54.
5. Rosselli M, Ardila A. Deterioro Cognitivo Leve: Definición y Clasificación. *Revista Neuropsicología, Neuropsiquiatría y Neurociencias*, Abril 2012, Vol.12, N°1, pp. 151-162.
6. Albert MS, DeKosky ST, Dickson D, Dubois B, Feldman HH, Fox NC, et al. The diagnosis of mild cognitive impairment due to Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement* 2011; 7: 270-9.
7. McKhann GM, Knopman DS, Chertkow H, Hyman BT, Jack CR ,Kawas CH, et al. The diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's
8. Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement* 2011; 7: 263-9.
9. Petersen R.C, Negash S. Mild cognitive impairment: An overview. *CNS Spectr*. 2008; 13(1):45-53.

10. Petersen R.C, Roberts R.O,Knopman D.S. Mild cognitive impairment: Tenyears later. Arch Neurol. 2009; 66(12) 1447-55.
11. Allegri RF, Laurent B, Thomas-Anterion C, Serrano CM. La memoria en el envejecimiento, el deterioro cognitivo y la enfermedad de Alzheimer. In
12. Mangone C, Allegri RF, Arizaga RL, Ollari JA, eds. Demencia, enfoque nterdisciplinario. Buenos Aires: Polemos. 2005: 82.
13. 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.
14. Mías C, Sassi M, Masih ME, Querejeta A, Krawchik R. Deterioro cognitivo leve: estudio de prevalencia y factores sociodemográficos en la ciudad de Córdoba, Argentina. RevNeurol 2007; 44 (12): 733-738.
15. Llibre Guerra JC, Guerra M, Perera E. Comportamiento de las enfermedades crónicas no transmisibles en adultos mayores. RevCubMed Gen Integr 2008; 24 (4).
14. Demencia: Una prioridad de Salud Pública: Ginebra, abril-2012. Disponible en <http://www.alz.co.uk/WHO-dementia-report>.
15. Dubois B, Feldman HH, Jacova C, Cummings JL, Dekosky ST, Barberger-Gateau P, et al. Revising the definition of Alzheimer's disease: a new lexicon. Lancet Neurol 2010; 9: 1118-27.
16. Mora-Simon S, Garcia-Garcia R, Perea-Bartolome MV, LaderaFernandez V, Unzueta-Arce J, Patino-Alonso MC, et al. Deterioro cognitivo leve: detección temprana y nuevas perspectivas. RevNeurol 2012; 54: 303-10.
17. Roberts R, Knopman DS. Classification and Epidemiology of MCI. ClinGeriatr Med. 2013 November; 29(4): doi:10.1016/j.cger.2013.07.003.

18. American psychiatric Association: diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4ed. AMA, Washintong DC, 1994.
19. Abizanda Soler P et al. Evaluacion de la comorbilidad en la poblacion anciana: utilidad y validez de los instrumentos de medida. Rev EspGeriatrGerontol. 2010;45(4):219–28.
20. Lopez OL. Mild Cognitive impairment Continuum (MinneapMinn) 2013;19(2):411-424
21. Peterson JC, Burnes DP, Caccamise PL, Mason A, Henderson CR Jr, Wells MT, et al. Financial exploitation of older adults: a population-based prevalence study. J Gen Intern Med. 2014 (12):1615–23.
22. Global population ageing: peril or promise. Geneva: World Economic Forum; 2011([http://www3.weforum.org/docs/WEF\\_GAC\\_GlobalPopulationAgeing\\_Report\\_2012.pdf](http://www3.weforum.org/docs/WEF_GAC_GlobalPopulationAgeing_Report_2012.pdf), accessed 20 July 2015).
23. Rosenfeld O. Social and affordable housing finance – current trends and challenges in countries with mature social housing sector. Geneva: United Nations Economic Commission for Europe; 2014. Disponible en: <http://www.unece.org/fileadmin/DAM/hlm/prgm/hmm/social%20housing/geneva2014/1.05.rosenfeld.pdf>, accessed 10 July 2015.
24. Corinne E Fischer, Depeng Jiang, Tom A Schweizer: Determining the association of medical comorbidity with subjective and objective cognitive performance in an inner city memory disorders clinic: a retrospective chart review BMC Geriatrics. 2010,10:89.
25. Bunn F, Burn AM, Goodman C, Rait G, Norton S, Robinson L, Schoeman J, Brayne C: Comorbidity and dementia: a scoping review of the literature BMC Medicine 2014; 12:192.

26. Barnett K, Mercer SW, Norbury M, Watt G, Wyke S, Guthrie B. Epidemiology of multimorbidity and implications for health care, research, and medical education: a cross-sectional study. *Lancet* 2012;380:37-43.
27. Berkman LF, Leo-Summers L, Horwitz RI. Emotional support and survival after myocardial infarction. A prospective, population-based study of the elderly. *Ann intern med* 1992;117(12):1003-9.
28. Roca-Socarras A, Henriette K. Comportamiento de la cognición y comorbilidad en pacientes con infarto cerebral hospitalizados. Seychelles 2010-2011. *Revista Finlay* [revista en Internet]. 2012 [citado 2016 Jun 3]; 2(3): Disponible en: <http://revfinlay.sld.cu/index.php/finlay/article/view/10>
29. Vassilaki M, Aakre J, Cha R, Kremers W, St. Sauver J, Mielke M, et al. Multimorbidity and Risk of Mild Cognitive Impairment. *JAGS* 63:1783–1790, 2015.
30. Caracciolo B, Gatz M, Xu W, Marengoni A, Pedersen N, Fratiglioni L. Relation of multimorbidity to subjective and objective cognitive impairment: a population-based twin study *J Alzheimers Dis*. 2013; 36(2): 275–84.
31. Llibre JJ, Valhuerdi A, Calvo M, García R, Guerra M, Laucerique T, López AM, Llibre JC, Noriega L, Sánchez I et al. Dementia and Other Chronic Diseases in Older Adults in Havana and Matanzas: The 10/66 Study in Cuba. *MEDICC Review*, October. 2011; (13).4
32. Leys D, Hénon H, Mackowiak-Cordoliani MA, Pasquier F. Poststroke dementia. *Lancet Neurol*. 2005;4(11):752-9.
33. Marshall RS, Lazar RM. Pumps, aqueducts, and drought management: vascular physiology in vascular cognitive impairment. *Stroke*. 2011;42(1):221-6.

34. Snowdon DA, Greiner LH, Mortimer JA, Riley KP, Greiner PA, Markesbery WR. Brain infarction and the clinical expression of Alzheimer disease. The Nun Study. JAMA. 1997;277(10):813-7.
35. Leggett A, Zarit S, Chuong H, Nguyen HT. Correlates of Cognitive Impairment in Older Vietnamese. Aging Ment Health. 2013; 17(8): 915–923. doi:10.1080/13607863.2013.799116.
36. Minh, L. Vietnam: Average life span increases to 73. 2011. Retrieved from <http://english.vietnamnet.vn/en/society/16050/vietnam--average-life-span-increases-to-73.html>.
37. Petersen R, Caracciolo B, Brayn C, Gauthier S, Jelic V, Fratiglioni L. Mild cognitive impairment: a concept in evolution. J Intern Med. 2014 March; 275(3): 214–228. doi:10.1111/joim.12190.
38. Demey I, Allegri RF. Intervenciones Terapéuticas Cognitivas en el Deterioro Cognitivo Leve. Vertex. 2010 Jul-Aug; 21(92):253-9.
39. Tang, Brayne, Albanese, Stephan. Mild cognitive impairment definitions: more evolution than revolution. Neurodegener. Dis. Manag. 2015; 5(1):11–17.
40. 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.