Revisión

https://doi.org/10.22379/anc.v39i1.888

ACTA NEUROLÓGICA COLOMBIANA
Vol.39 Núm.1 2023

ACN Asociación Colombiana de Neurología

Evaluación de síntomas neuropsiquiátricos para la detección temprana de trastorno neurocognoscitivo

Felipe Botero-Rodríguez[1], **Catalina López Figueroa**[2], **Juanita Moreno-Contreras**[2]

Resumen

Introducción: el diagnóstico oportuno del trastorno neurocognitivo es de los principales retos en la atención de los trastornos neurocognitivos. Por esto, se han generado estrategias para la detección preclínica de la enfermedad, entre ellas las destinadas a evaluar síntomas neuropsiquiátricos (NPS) como la escala Mild Behavior Impairment - Checklist (MBI-C).

Métodos: inicialmente se realizó una búsqueda en BVSalud, Medline y PsycNet, luego se realizó una búsqueda en bola de nieve. Se incluyeron términos referentes a deterioro comportamental leve (abarcando los NPS en etapas tempranas), deterioro cognitivo leve y términos específicos del MBI-C.

Resultados: la presencia de NPS se asocia con un aumento en la incidencia anual de demencia. Al evaluarlos con MBI-C, su puntuación se correlaciona con biomarcadores como una mayor atrofia cortical, la presencia de la proteína β-amiloide, así como disminución en funciones ejecutivas como la capacidad de enfocar la atención y la memoria de trabajo.

Discusión: los hallazgos en la literatura sugieren la utilidad de MBI-C como marcador de neurodegeneración en estadios previos a la demencia, esto mediante la evaluación de su capacidad predictiva de forma independiente y al compararla con otros biomarcadores.

Conclusiones: MBI-C supone ser un instrumento de fácil aplicabilidad e interpretación, sostenible e incluyente. Sin embargo, quedan vacíos sobre la pertinencia de esta escala, por lo que surge la necesidad de investigar este tema.

Palabras clave: síntomas conductuales, demencia, disfunción cognitiva, predicción, prevención y mitigación.

Evaluation of neuropsychiatric symptoms for the early detection of neurocognitive disorder

Abstract

Introduction: Early diagnosis of neurocognitive disorder is the main challenge of dementia health attention. Therefore, strategies for preclinical detection of the disease have been created, like those intended to evaluate neuropsychiatric symptoms (NPS), like the Mild Behavior Impairment - Checklist (MBI-C).

Methods: Research was performed in BVSalud, Medline, and Psynet. Then a snowball sampling was done. The terms included were mild behavioral impairment (included NPS in initial stages), mild cognitive impairment, and specific terms of MBI-C.

Results: The presence of NPS increase the incidence of dementia, with an annual conversion rate of 9%. About MBI-C, the score has been related to biomarkers like worse brain atrophy in patients with Parkinson's Disease and a positive relationship with the presence of B-amyloid protein. Also, Creese and cols. show that mild behavioral impairment (measured by MBI-C) is associated with a faster decrease in attention and working memory.

Discussion: MBI-C utility as a neurodegenerative marker has been demonstrated to detect cognitive, neuropsychiatry, and functional symptoms that may precede dementia by evaluating its predictive capacity alone and comparing it to other biomarkers.

Conclusion: MBI-C is easy to apply and interpret, is sustainable and inclusive. However, there are still gaps in the relevance of the scale, so there is the need to continue investigating this topic.

Keywords: Behavioral Symptoms, Dementia, Early Diagnosis, Cognitive Dysfunction, Prevention and Mitigation.

1 Departamento de Psiquiatría y Salud Mental, Departamento de Epidemiología Clínica y Bioestadística, Pontificia Universidad Javeriana, Bogotá, Colombia.

2 Semillero de Epidemiología Clínica, Facultad de medicina, Pontificia Universidad Javeriana, Colombia.

Correspondencia/Correspondence
Felipe Botero-Rodríguez,
Cra 7 #40 62, Hospital Universitario San Ignacio Piso 2, Bogotá, Colombia.
Correo-e: botero@javeriana.edu.co

Historia del artículo
Recibido: 7 de marzo de 2022
Evaluado: 1 de septiembre de 2022
Aceptado: 9 de marzo de 2023
Publicado: 29 marzo de 2023

Citación: Botero-Rodríguez F, López-Figueroa C, Moreno-Contreras J. Evaluación de síntomas neuropsiquiátricos para la detección temprana de trastonro neurognoscitivo. Acta Neurol Colomb 2023;39(1):e888. https://doi.org/10.22379/anc.v39i1.888

CC BY NC ND

E-ISSN: 2422-4022
L-ISSN: 0120-8748

Introducción

Las enfermedades crónicas no transmisibles son un gran problema para la salud pública, ya que su prevalencia e incidencia vienen en ascenso, junto con el aumento de la longevidad poblacional (1–3). En este grupo de enfermedades, entre los trastornos más prevalentes se encuentra el trastorno neurocognoscitivo mayor (TNM) que se caracteriza por un deterioro cognoscitivo progresivo que interfiere con el funcionamiento independiente de las personas, y cuya sintomatología característica suele expresarse con alteraciones mnésicas, de las funciones ejecutivas, y praxias (4,5).

El TNM afecta a más de 50 millones de personas en el mundo, y se proyecta un aumento a 82 millones en 2030, principalmente en países de bajos y medianos ingresos(6,7). Además, es una de las primeras causas de discapacidad y dependencia de las personas mayores de 60 años (4). En el caso colombiano, la prevalencia de demencia fue estimada en el estudio Epineuro en mayores de 50 años en 13,1 por mil (IC 95% 8,5–19,3) (8) y por el Ministerio de Salud en 9,4% (IC95%: 7,7–11,4) en mayores de 65 años y 57,4% en mayores de 85 años (9). Sumado a lo anterior, para 2018, el costo global de la demencia se estimó en mil millones de dólares al año, y se espera que se duplique para 2030 (7).

No obstante, su detección temprana es difícil en atención primaria debido a que los síntomas leves normalmente no suelen ser aparentes en las citas rutinarias (10). Como consecuencia, el diagnóstico puede ser tardío o incluso no ser documentado en ese nivel de atención (11,12), aumentando la carga de enfermedad (13). Adicionalmente, se ve afectada su detección oportuna por la limitación y escasez de recursos para evaluar síntomas y la poca cobertura de la población, sumado a las complicaciones financieras que repercuten al proveedor por el no reembolso adecuado del cuidado de la demencia (13).

Para enfrentar estas barreras, los esfuerzos se han dirigido al desarrollo de estrategias para la detección preclínica de la enfermedad o en el estadio conocido como deterioro cognitivo leve (DCL) (14). Estas aproximaciones se rigen principalmente de biomarcadores como el volumen cerebral, la presencia de proteína Beta Amiloide y la proteína Tau, metabolitos en líquido cefalorraquídeo, sangre e incluso en saliva (15–18), entre otros. Sin embargo, representan un problema pues, su utilidad clínica es determinada por la factibilidad y aplicabilidad de su implementación en la población a la cual será aplicada. Asimismo, estos biomarcadores no han sido evaluados en poblaciones variadas y menos en países de bajos o medianos ingresos (14) porque suelen ser más costosos y difíciles de analizar que los hallazgos clínicos.

Entonces, con el fin de identificar alteraciones cognitivas y comportamentales tempranas de las demencias, se han creado herramientas que además tendrían una aplicabilidad con menor costo y de más fácil aplicación que los biomarcadores convencionales (19,20). Por ejemplo, se han estudiado los síntomas neuropsiquiátricos (NPS por sus siglas en inglés), que son síntomas comportamentales que afectan dominios del funcionamiento psíquico del sujeto como la esfera afectiva, el pensamiento y la conducta (21) y que, se presentan desde estados prodrómicos de la enfermedad. Estos se han agrupado dentro del constructo de deterioro comportamental leve (MBI por sus siglas en inglés) que es un síndrome neuropsiquiátrico que describe NPS de cualquier severidad, que sean persistentes por al menos 6 meses. Puede ser diagnosticado concurrentemente, antes o después de DCL (20). Por esto, se propone su presencia como un marcador temprano de alto riesgo para deterioro cognitivo y demencia (19,22).

Para la evaluación de los NPS se han desarrollado diferentes herramientas (sumado al concepto clínico logrado con la anamnesis y la evaluación mental del paciente), como las escalas Yesavage, Cornell o una de las más usadas, la Neuropsychiatric Inventory Questionnaire (NPI-Q) (23–25). Sin embargo, no son tan específicas para identificar síntomas comportamentales y psiquiátricos en pacientes con MBI, por lo que se propuso como una alternativa a la escala Mild Behavior Impairment – checklist (MBI-C) (19,22).

Dicho lo anterior, es pertinente la evaluación de estas herramientas para identificar de manera oportuna NPS en pacientes que desarrollarán TNM con el fin de iniciar oportunamente una intervención que permita mitigar la expresión de esta enfermedad y mejorar la calidad de vida del individuo, de sus familiares y de sus cuidadores. Por lo tanto, en el presente artículo, exponemos la evidencia sobre la capacidad MBI-C para identificar pacientes en estadios prodrómicos del TNM.

Resultados

Evaluación de síntomas neuropsiquiátricos

A pesar de estas dificultades en su detección, se han desarrollado biomarcadores para la detección preclínica de la enfermedad por medio de los NPS, que han tenido un creciente interés debido a que han sido propuestos como predictores de TNC (mayor y menor). Al respecto, se ha encontrado que la presencia de NPS aumenta la incidencia de demencia (HR: 1,37; IC 95%: 1,17–1,84), con una tasa de conversión anual del 9% (26). Incluso, Woolley y cols. (27) encontraron que pacientes diagnosticados con demencia (28,2%), han sido diagnosticado previamente con un trastorno psiquiátrico primario.

Esto se asocia con los hallazgos del estudio de envejecimiento en la Clínica de Mayo, donde estimaron el riesgo para presentar DCL de acuerdo con el síntoma presentado: agitación (HR: 3,06; IC 95%: 1,89–4,93), apatía (HR: 2,26; IC 95%: 1,49–3,41), ansiedad (HR: 1;87, IC 95%: 1.28–2.73), irritabilidad (HR 1,84; IC 95%: 1,31–2,58), o depresión (HR: 1,63; IC 95%: 1,23–2,16). Señalando un mayor riesgo como biomarcador que la atrofia hipocampal (HR: 1,8; IC 95%: CI 1,4–2,2) (28,29).

En esta línea, Banks y cols. (30) evaluaron 644 individuos viejos sanos durante 4 años, encontraron que aquellos que presentaran síntomas basales como ansiedad o depresión (medidos con NPI-Q) desarrollaban un aumento igual o mayor a 0,5 en la severidad de la alteración cognitiva, medida por el Clinical Dementia Rating (CDR) (31,32).

Además de la posible capacidad predictiva de NPS, se ha evaluado la asociación entre DCL y MBI, al comparar poblaciones con cada una de estas condiciones independientemente, pero funcionalmente iguales, se encontró un peor pronóstico en el grupo que presentaba MBI, evidenciado en una menor perfusión frontal o temporal en tomografía por emisión de fotón simple. Además, el TNM fue diagnosticado 43% más rápido en pacientes con MBI que con DCL (HR: 1,43; IC 95%: 1,01–2,03), hecho que al ajustar por edad fue muy similar (HR: 1,48; IC 95%: 1,04–2,11). También se comparó entre 4 grupos: DCL con NPS, DCL sin NPS, MBI con síntomas cognitivos, MBI sin síntomas cognitivos; encontró que los pacientes de DCL con NPS tienen 4 veces el riesgo de conversión a demencia respecto a DCL sin NPS (HR: 4,01; IC 95%: 2,5–6,3), y que los pacientes con MBI convertían a demencia antes que los pacientes con DCL (33). Otro estudio (34), identificó que los pacientes con MBI, comparado a otras patologías psiquiátricas, presentan un HR de desarrollar demencia de 8,07 (IC 95%: 4,34–15,03; p<0.001). Por último, se ha visto la asociación entre NPS y TNC en diferentes estadios, con hallazgos consistentes mediante diferentes instrumentos (35).

Mild Behavioral Impairment – Checklist

La escala Mild Behavioral Impairment – Checklist (MBI-C) fue creada para evaluar MBI inicialmente en pacientes con demencia frontotemporal variante comportamental, pero en estudios ulteriores se propuso como herramienta para identificar alteraciones comportamentales en demencias de otras etiologías, con la posible capacidad de identificar a los pacientes en fase preclínica que desarrollarán algún tipo de demencia primaria (19,22).

Su diseño se basa en los criterios de MBI y establece que los síntomas perduren durante al menos 6 meses. Se compone de 34 preguntas organizadas en 5 dominios (interés, síntomas afectivos, desinhibición, normas sociales y delirios o alucinaciones) que evalúan la presencia y severidad del síntoma (1 = leve, 2 = moderado, 3 = severo) (20,36,37). Es una escala que puede ser autoaplicable pero se recomienda que la responda el acompañante, y se ha probado también su aplicación satisfactoriamente por vía telefónica (37,38).

Para la detección de MBI, se ha propuesto como punto de corte de 6,5 en pacientes con alteraciones cognitivas leves, logrando una sensibilidad de 1, una especificidad de 0,78 y un área bajo la curva (AUC) de 0,93 (p<0,001) (37). Otro estudio propuso un punto de corte de 8,5 para pacientes con queja subjetiva de memoria, encontrando una sensibilidad de 1, especificidad de 0,96 y AUC 0,99 (p<0,001) (38). También cuenta con un alfa de Cronbach de 0,936; y buena concordancia inter e intra evaluador (0,99 y 0,741 respectivamente); la validez de constructo con análisis factorial y correlaciones, con correlaciones item-scale inferiores a 0,4 y la validez de criterio demostró una correlación positiva con NPI-Q de 0,758 (39).

Este instrumento ha sido utilizado principalmente como tamizaje en el contexto clínico (37,38,40,41), y se ha demostrado su utilidad para detectar síntomas neuropsiquiátricos y funcionales (35,42). Los

estudios realizados con MBI-C se han basado en la correlación con algunos biomarcadores y en seguimientos epidemiológicos junto a otras variables como predictores del curso clínico en neurodegeneración (24,43).

Por ejemplo, la puntuación de MBI-C se ha correlacionado con una mayor atrofia cortical en pacientes con Parkinson (44). También, se ha correlacionado con volumen de proteína β-amiloide cuantificado en resonancia magnética funcional y con el volumen de materia gris, encontrando una relación positiva con la presencia de la proteína β-amiloide (AZD4694) aunque no hubo asociación en este estudio con el volumen de materia gris. Adicionalmente, encontraron que las asociaciones más fuertes entre la MBI-C y la captación de β-amiloide corresponden a regiones conocidas por presentar amiloidosis en las primeras etapas de la Enfermedad de Alzheimer (especialmente la neocorteza, seguida del estriado); y señalan que algunos síntomas neuropsiquiátricos específicos, como la ansiedad están asociados con la amiloidosis subcortical (45).

Por el lado de los estudios epidemiológicos que hacen seguimiento a una población por medio de la escala MBI-C, uno de los más representativos es el realizado por Creese y cols. (41), en el que plantean un seguimiento durante 25 años a una cohorte de 9.931 pacientes (desde 2015). Dentro de sus hallazgos preliminares, muestran que MBI (medido con MBI-C) está asociado con una disminución más rápida de la atención y la memoria de trabajo, señalando un posible marcador de neurodegeneración.

Por último, mediante Machine Learning se ha utilizado esta escala para la predicción de enfermedad de Alzheimer o MCI. Al evaluar diferentes modelos que incluían combinación de NPS (con MBI-C y NPI-Q), alteraciones en la morfología cerebral, y datos sociodemográficos, encontraron que el modelo con las características clínicas e imagenológicas tuvo un mejor desempeño, logrando un AUC de 0,86 (IC: 0,85-0,87), una sensibilidad de 0,92 y especificidad de 0,63, comparado con un AUC de 0,73 (CI 0,72-0,74) correspondiente al modelo con solo síntomas clínicos, concluyendo que ambos modelos fueron precisos para identificar aquellos sujetos con cognición conservada y aquellos con AD o MCI (46).

Discusión

El impacto de los TNC sobre la sociedad es importante, pero también mitigable en la medida que sean detectados de manera temprana, lo cual puede realizarse por medio de NPS. Además, estos síntomas se han asociado con peores desenlaces, incluyendo mayor cansancio del cuidador, daño funcional, mayores tasas de institucionalización, peor calidad de vida y progresión acelerada de demencia severa a la muerte (19,20).

Por esta razón, aunque no exista tratamiento curativo para TNC, es pertinente la implementación de intervenciones paliativas y modificadoras de la historia natural de la enfermedad que permitan actuar oportunamente y beneficiar a los pacientes, familiares y cuidadores, una vez se identifiquen alteraciones en etapas tempranas.

Si bien se han hecho avances en biomarcadores químicos e imagenológicos para su detección temprana (15-17,47), no han sido validados en su totalidad para el uso clínico (31), y pueden ser de difícil acceso en el contexto de LMIC (14,48). Por esto, consideramos pertinente el estudio y aplicación de otras herramientas que pueda acortar las brechas en atención y en el manejo de los TNC en el mundo, principalmente en LMIC, lo que va en línea con The Global Dementia Action Plan de la OMS (49).

Por esto es relevante el estudio de las expresiones clínicas tempranas de las demencias, dentro de las que se encuentran las alteraciones cognitivas y comportamentales, sin dejar de lado otras opciones como las alteraciones en la función motora, como la velocidad de la marcha o fuerza de prensión de los pacientes (50). Existe la opción de utilizar e investigar sobre los hallazgos clínicos, que podrían ser identificados por un menor costo y de manera más temprana, por lo que una herramienta como MBI-C resulta útil, ya que supone ser un instrumento de fácil aplicabilidad e interpretación, sostenible e incluyente, con un alcance de mayor cobertura en la población y que puede conllevar a un mayor conocimiento e indagación en la clínica. Además, podría disminuir las barreras del proveedor y del sistema para ampliar la cobertura a la población, según las propuestas por Bradford et al. (13).

De igual forma, esta escala podría fomentar el conocimiento de los profesionales de la salud sobre

el tema, que se sientan confiados al sospechar este trastorno y así puedan ofrecer una aproximación digna a los pacientes. Asimismo, mejorar la educación en la población general y por consiguiente, alcanzar un mayor autocuidado y disminución del estigma en pacientes y familiares.

Finalmente, la cantidad de artículos encontrados sobre la pertinencia de la escala MBI-C y la identificación de otras variables que permitan predecir oportunamente el desarrollo de algún TNM son pocos. Si bien se han hecho algunas aproximaciones con resultados que parecen señalar una posible utilidad de esta escala y de los NPS en general, la evidencia general sigue siendo inconclusa y abarca una población limitada, por lo que surge la necesidad de investigar más a fondo este tema.

Conclusiones

Con el aumento de la longevidad en la población (51,52) es necesario ampliar las herramientas para la detección de trastornos neurocognitivos, principalmente en estadios tempranos, buscando mejorar la calidad de vida de los pacientes y de sus cuidadores, así como disminuir su carga de la enfermedad. Entre estas herramientas se encuentra la escala MBI-C, la cual ha demostrado tener adecuada capacidad para identificar pacientes con síntomas que preceden el deterioro cognitivo, incluso cuando estos síntomas pueden ser omitidos en las consultas rutinarias.

Contribución de los autores. Felipe Botero-Rodríguez: lideró la búsqueda de la información y concibió la idea de realizar el escrito. Felipe Botero-Rodríguez, Catalina López Figueroa y Juanita Moreno-Contreras: extrajeron la información y participaron en la escritura del manuscrito. Todos los autores revisaron y aprobaron la versión sometida del manuscrito.

Implicaciones éticas. Este trabajo no tiene implicaciones éticas en su escritura o publicación.

Financiación. Los autores declaran no haber recibido financiación de agencias en los sectores público, comercial o sin fines de lucro.

Conflicto de intereses. Los autores no tienen conflicto de intereses.

Agradecimientos. A José Manuel Santacruz Escudero y Hernando Santamaría-García.

Referencias

1. Organización Mundial de la Salud. La salud mental y los adultos mayores [Internet]. 2017 [cited 2020 Jun 4]. Available from: https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/la-salud-mental-y-los-adultos-mayores
2. Dávila-Cervantes CA, Pardo-Montaño AM. Cambios en la esperanza de vida por causas de muertes crónicas en adultos mayores. México 2000-2013. Rev Cienc Salud. 2017;15(2):223-35. https://doi.org/10.12804/revistas.urosario.edu.co/revsalud/a.5759.
3. Ministerio de Salud y Protección Social. Envejecimiento demográfico. Colombia 1951-2020 Dinámica demográfica y estructuras poblacionales Promoción Social. Bogotá; 2013.
4. Alzheimer´s Disease International, World Health Organization. Dementia. A public health priority. 2015.
5. Duong S, Patel T, Chang F. Dementia: What pharmacists need to know. Can Pharm J (Ott). 2017;150(2):118-29. https://doi.org/10.1177/1715163517690745.
6. Organización Mundial de la Salud. Demencia [Internet]. OMS. 2020 [cited 2020 Aug 26]. Available from: https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/dementia
7. International AD, Patterson C. World Alzheimer Report 2018: The state of the art of dementia research: New frontiers. 2018.
8. Pradilla A, Vesga A, Boris B, León-Sarmiento F, Rosselli D, Bautista L, et al. Estudio neuroepidemiológico nacional (EPINEURO) colombiano. Rev Panam Salud Publica. 2003;14(2):104-11. https://doi.org/10.1590/s1020-49892003000700005.
9. Ministerio de Salud y Protección Social. Boletín de salud mental. Bogotá; 2017.
10. Boise L, Camicioli R, Morgan DL, Rose JH, Congleton L. Diagnosing dementia: Perspectives of primary care physicians. Gerontologist. 1999;39(4):457-64. https://doi.org/10.1093/geront/39.4.457.

11. Callahan CM, Hendrie HC, Tierney WM. Documentation and evaluation of cognitive impairment in elderly primary care patients. Ann Inter Med. 1995;122(6):422-9. https://doi.org/10.7326/0003-4819-122-6-199503150-00004.

12. Shao Y, Zeng QT, Chen KK, Shutes-David A, Thielke SM, Tsuang DW. Detection of probable dementia cases in undiagnosed patients using structured and unstructured electronic health records. BMC Med Inform Decis Mak. 2019;19(1):128. doi: 10.1186/s12911-019-0846-4

13. Bradford A, Kunik ME, Schulz P, Williams SP, Singh H. Missed and delayed diagnosis of dementia in primary care: Prevalence and contributing factors. Alzheimer Dis Associated Disord. 2009;23(4):306-14. https://doi.org/10.1097/wad.0b013e3181a6bebc.

14. Livingston G, Huntley J, Sommerlad A, Ames D, Ballard C, Banerjee S, et al. Dementia prevention, intervention, and care: 2020 report of the Lancet Commission. Lancet. 2020;396(10248):413-46. https://doi.org/10.1016/s0140-6736(20)30367-6.

15. Roberts RO, Aakre JA, Kremers WK, Vassilaki M, Knopman DS, Mielke MM, et al. Prevalence and outcomes of amyloid positivity among persons without dementia in a longitudinal, population-based setting. JAMA Neurol. 2018;75(8):970-9. https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2018.0629.

16. Nakamura A, Kaneko N, Villemagne VL, Kato T, Doecke J, Doré V, et al. High performance plasma amyloid-β biomarkers for Alzheimer's disease. Nature. 2018;554(7691):249-54. https://doi.org/10.1038/nature25456.

17. Sandelius Å, Cullen NC, Källén Å, Rosengren L, Jensen C, Kostanjevecki V, et al. Transient increase in CSF GAP-43 concentration after ischemic stroke. BMC Neurol. 2018;18(1):202. https://doi.org/10.1186/s12883-018-1210-5.

18. Khoury R, Ghossoub E. Diagnostic biomarkers of Alzheimer's disease: A state-of-the-art review. Biomarkers in Neuropsychiatry. 2019;1:100005. https://doi.org/10.1016/j.bionps.2019.100005.

19. Ismail Z, Agüera-Ortiz L, Brodaty H, Cieslak A, Cummings J, Fischer CE, et al. The Mild Behavioral Impairment Checklist (MBI-C): a rating scale for neuropsychiatric symptoms in pre-dementia populations. J Alzheimer Dis. 2017;56(3):929-38. https://doi.org/10.3233/jad-160979.

20. Ismail Z, Smith EE, Geda Y, Sultzer D, Brodaty H, Smith G, et al. Neuropsychiatric symptoms as early manifestations of emergent dementia: Provisional diagnostic criteria for mild behavioral impairment. Alzheimers Dement. 2016;12(2):195-202. https://doi.org/10.1016/j.jalz.2015.05.017.

21. International Psychogeriatric Association. The IPA complete guides to behavioral and psychological symptoms of dementia. 2015.

22. Elefante C, Lattanzi L, Ismail Z, Medda P, Bacciardi S, Mainardi C, et al. Mild Behavioral Impairment: presentation of the diagnostic criteria and the Italian version of the MBI-Checklist. Riv Psichiatr. 2019;54(2):59-66. http://doi.org/10.1708/3142.31246.

23. Lyketsos CG, Lopez O, Jones B, Fitzpatrick AL, Breitner J, Dekosky S. Prevalence of neuropsychiatric symptoms in dementia and mild cognitive impairment: Results from the cardiovascular health study. JAMA. 2002;288(12):1475-83. https://doi.org/10.1001/jama.288.12.1475.

24. Santacruz Escudero JM, Beltrán J, Palacios Á, Chimbí CM, Matallana D, Reyes P, et al. Neuropsychiatric symptoms as predictors of clinical course in neurodegeneration: A longitudinal study. Front Aging Neurosc. 2019 Jul 24;11. https://doi.org/10.3389/fnagi.2019.00176.

25. Kaufer DI, Cummings JL, Ketchel P, Smith V, MacMillan A, Shelley T, et al. Validation of the NPI-Q, a brief clinical form of the neuropsychiatric inventory. J Neuropsychiatr Clin Neurosci. 2000;12(2):233-9. https://doi.org/10.1176/jnp.12.2.233.

26. Rosenberg PB, Mielke MM, Appleby BS, Oh ES, Geda YE, Lyketsos CG. The association of neuropsychiatric symptoms in MCI with incident dementia and Alzheimer disease. Am J Geriatr Psychiatry. 2013;21(7):685-95. https://doi.org/10.1016/j.jagp.2013.01.006.

27. Woolley JD, Khan BK, Murthy NK, Miller BL, Rankin KP. The diagnostic challenge of psychiatric symptoms in neurodegenerative disease: Rates of and risk factors for prior psychiatric diagnosis in patients with early neurodegenerative disease. J Clin Psychiatry. 2011;72(2):126-33. https://doi.org/10.4088/jcp.10m06382oli.

28. Geda YE, Roberts RO, Mielke MM, Knopman DS, Christianson TJH, Pankratz VS, et al. Baseline neuropsychiatric symptoms and the risk of incident mild cognitive impairment: A population-based study. Am J Psychiatry. 2014;171(5):572-81. https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2014.13060821.

29. Kantarci K, Weigand SD, Przybelski SA, Preboske GM, Pankratz VS, Vemuri P, et al. MRI and MRS predictors of mild cognitive impairment in a population-based sample. Neurology. 2013;81(2):126-33. https://doi.org/10.1212/wnl.0b013e31829a3329.

30. Banks SJ, Raman R, He F, Salmon DP, Ferris S, Aisen P, et al. The Alzheimer's Disease Cooperative Study Prevention Instrument Project: longitudinal outcome of behavioral measures as predictors of cognitive decline. Dement Geriatr Cogn Dis Extra. 2014;4(3):509-16. https://doi.org/10.1159/000357775.

31. Khan TK. Clinical Diagnosis of Alzheimer's Disease. In: Biomarkers in Alzheimer's Disease. Academic Press; 2016. p. 27-48. Available from: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B978012804832000002X

32. Masters MC, Morris JC, Roe CM. "Noncognitive" symptoms of early Alzheimer disease: A longitudinal analysis. Neurology. 2015;84(6):617–22. https://doi.org/10.1212/wnl.0000000000001238.

33. Lee SAW, Sposato LA, Hachinski V, Cipriano LE. Cost–effectiveness of cerebrospinal biomarkers for the diagnosis of Alzheimer's disease. Alzheimers Res Ther. 2017;9(1):18. https://doi.org/10.1186/s13195-017-0243-0.

34. Matsuoka T, Ismail Z, Narumoto J. Prevalence of mild behavioral impairment and risk of dementia in a psychiatric outpatient clinic. J Alzheimers Dis. 2019;70(2):503–11. https://doi.org/10.3233/jad-190278.

35. Botero-Rodríguez F, Córdoba Sastoque AM, Santacruz Escudero JM, Santamaría-García H. Neuropsychiatric symptoms in patients with neurocognitive disorder and their performance between mild and major stages. J Alzheimers Dis. 2022;85(4):1735–44. https://doi.org/10.3233/jad-215283.

36. Forlenza OV, Diniz BS, Stella F, Teixeira AL, Gattaz WF, Forlenza OV, et al. Mild cognitive impairment (part 1): clinical characteristics and predictors of dementia. Braz J Psychiatry. 2013;35(2):178–85. https://doi.org/10.1590/1516-4446-2012-3503.

37. Mallo SC, Ismail Z, Pereiro AX, Facal D, Lojo-Seoane C, Campos-Magdaleno M, et al. Assessing mild behavioral impairment with the mild behavioral impairment–checklist in people with mild cognitive impairment. J Alzheimers Dis. 2018;66(1):83–95. https://doi.org/10.3233/jad-180131.

38. Mallo SC, Ismail Z, Pereiro AX, Facal D, Lojo-Seoane C, Campos-Magdaleno M, et al. Assessing mild behavioral impairment with the mild behavioral impairment checklist in people with subjective cognitive decline. Int Psychogeriatr. 2019;31(2):231–9. https://doi.org/10.1017/s1041610218000698.

39. Cui Y, Dai S, Miao Z, Zhong Y, Liu Y, Liu L, et al. Reliability and validity of the chinese version of the mild behavioral impairment checklist for screening for Alzheimer's disease. J Alzheimers Dis. 2019;70(3):747–56. https://doi.org/10.3233/jad-190113.

40. Mortby ME, Lyketsos CG, Geda YE, Ismail Z. Special Issue on mild behavioral impairment and non-cognitive prodromes to dementia. Int Psychogeriatr. 2018;16;30(2):167–9. https://doi.org/10.1017/s1041610218000108.

41. Creese B, Brooker H, Ismail Z, Wesnes KA, Hampshire A, Khan Z, et al. Mild behavioral impairment as a marker of cognitive decline in cognitively normal older adults. Am J Geriatr Psychiatry. 2019;27(8):823–34. https://doi.org/10.1016/j.jagp.2019.01.215.

42. Agüera-Ortiz LF, López-Álvarez J, del Nido-Varo L, Soria García-Rosel E, Pérez-Martínez DA, Ismail Z. Mild behavioural impairment as an antecedent of dementia: Presentation of the diagnostic criteria and the spanish version of the MBI-C scale for its evaluation. Rev Neurol. 2017;65(7):327–34. https://doi.org/10.33588/rn.6507.2017170.

43. Vik-Mo AO, Giil LM, Ballard C, Aarsland D. Course of neuropsychiatric symptoms in dementia: 5-year longitudinal study. Int J Geriatr Psychiatry. 2018;33(10):1361–9. https://doi.org/10.1002/gps.4933.

44. Yoon EJ, Ismail Z, Hanganu A, Kibreab M, Hammer T, Cheetham J, et al. Mild behavioral impairment is linked to worse cognition and brain atrophy in Parkinson disease. Neurology. 2019;93(8):e766–77. https://doi.org/10.1212/wnl.0000000000007968.

45. Lussier FZ, Pascoal TA, Chamoun M, Therriault J, Tissot C, Savard M, et al. Mild behavioral impairment is associated with β-amyloid but not tau or neurodegeneration in cognitively intact elderly individuals. Alzheimers Dement. 2020;16(1):192–9. https://doi.org/10.1016/j.jalz.2019.06.4515.

46. Gill S, Mouches P, Hu S, Rajashekar D, MacMaster FP, Smith EE, et al. Using machine learning to predict dementia from neuropsychiatric symptom and neuroimaging data. J Alzheimer Dis. 2020;75(1):277–88. https://doi.org/10.3233/jad-191169.

47. Bermejo-Pareja F, del Ser T, Valentí M, de la Fuente M, Bartolome F, Carro E. Salivary lactoferrin as biomarker for Alzheimer's disease: Brain–immunity interactions. Alzheimers Dement. 2020;16(8):1196–204. https://doi.org/10.1002/alz.12107.

48. Lee SAW, Sposato LA, Hachinski V, Cipriano LE. Cost–effectiveness of cerebrospinal biomarkers for the diagnosis of Alzheimer's disease. Alzheimers Res Ther. 2017;9(1):18. https://doi.org/10.1186/s13195-017-0243-0.

49. World Health Organization. Towards a dementia plan: a WHO guide [Internet]. France; 2018. Available from: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/272642/9789241514132-eng.pdf?sequence=1&isAllowed=y

50. Garcia-Cifuentes E, Botero-Rodríguez F, Ramirez Velandia F, Iragorri A, Marquez I, Gelvis-Ortiz G, et al. Muscular function as an alternative to identify cognitive impairment: A secondary analysis from SABE Colombia. Front Neurol. 2022;13:185. https://doi.org/10.3389/fneur.2022.695253.

51. Rosselli D, Hernández-Galvis J. The impact of aging on the Colombian health system. Salud Pública Méx. 2016;58(6):595–6. https://doi.org/10.21149/spm.v58i6.7880

52. Henríquez G, de Vries E. El efecto del envejecimiento para la carga de cáncer en Colombia: proyecciones para las primeras cinco localizaciones por departamento y sexo en Colombia, 2020 y 2050. Rev Colomb Cancerol. 2017;21(2):104–12. https://doi.org/10.1016/j.rccan.2017.04.002.