

El déficit cognoscitivo mínimo como manifestación temprana de demencia

Mild cognitive impairment as early symptom in dementia

Carlos Guevara, Rodrigo Pardo

RESUMEN

Este artículo presenta una revisión extensa de los antecedentes, las definiciones, la patología y las manifestaciones clínicas del deterioro cognoscitivo y de su posible evolución hacia la demencia. También analiza las pruebas necesarias para el diagnóstico oportuno y preciso del deterioro cognoscitivo y su diferenciación con la demencia.

Para terminar hace un análisis de las intervenciones terapéuticas farmacológicas y no farmacológicas, tanto en las fases iniciales del deterioro cognoscitivo como de la demencia, resaltando siempre su impacto en la calidad del paciente, su familia y su entorno social.

PALABRAS CLAVES. Trastornos del Conocimiento (Transtornos cognitivos), Demencia, Enfermedad de Alzheimer, Pruebas Neuropsicológicas.

(Carlos Guevara, Rodrigo Pardo. El déficit cognoscitivo mínimo como manifestación temprana de demencia. Acta Neurol Colomb 2010;26:Sup (3:1):39-51).

SUMMARY

This paper presents an extensive and tutorial review of the history, definitions, pathology and clinical manifestations of cognitive impairment and its possible evolution towards dementia. It also examines the evidence required for timely and accurate diagnosis of cognitive impairment and its evolution to dementia, in the different types of mild cognitive impairment.

Finally presents an analysis of pharmacological and non pharmacological interventions, both in the initial stages of mild cognitive impairment and dementia, always highlighting its impact on quality of life for the patients, families and society.

KEY WORDS. Mild cognitive impairment, Dementia, Alzheimer Disease, Neuropsychological Tests, Cognition Disorders.

(Carlos Guevara, Rodrigo Pardo. Mild cognitive impairment as early symptom in dementia. Acta Neurol Colomb 2010;26:Sup (3:1):39-51).

INTRODUCCIÓN

Mientras la conciencia pública acerca de la enfermedad de Alzheimer va en aumento, más personas buscan ayuda por problemas de memoria. Las quejas

de memoria pueden ser secundarias a diversas condiciones y son casi un síntoma universal temprano de demencia.

Recibido: 2/08/10. **Revisado:** 17/08/10. **Aceptado:** 27/08/10.

Carlos Guevara. Neurólogo clínico. Grupo de trabajo interdisciplinario en demencia. Universidad Nacional de Colombia. **Rodrigo Pardo.** Profesor Asociado Unidad de Neurología Universidad Nacional de Colombia. Coordinador Grupo de trabajo interdisciplinario en demencia. Universidad Nacional de Colombia.

Correo electrónico: rpardot@bt.unal.edu.co

El concepto de defecto cognoscitivo leve amnésico (DCLa) intenta describir a aquellas personas en quienes la pérdida de memoria no es de tal severidad que califique para diagnóstico de demencia. La importancia de este grupo de personas se basa, no sólo en la necesidad de desarrollar intervenciones que disminuyan el sufrimiento individual, sino en que representa una población en alto riesgo de demencia, especialmente tipo Alzheimer y son blanco apropiado para el desarrollo de estrategias preventivas.

Se calcula que en el mundo, aproximadamente 25 millones de personas padecen la enfermedad de Alzheimer. Su prevalencia actual en los Estados Unidos se estima en 4.5 millones de personas, un número que se espera aumentará en 300% en los próximos 50 años con el aumento de la sobrevivencia de la población (1). Según el Estudio Neuro epidemiológico Nacional, la prevalencia de demencia es de 13,1 por cada 1 000 habitantes mayores de cincuenta años (2).

El DCL representa una oportunidad para detectar tempranamente la demencia. Mientras se reúne más información objetiva acerca de la causa de la enfermedad de Alzheimer y se dilucidan métodos para su prevención, la identificación de estados “pre-demenciales” ofrece un espectro importante para reducir el costo social e individual de la enfermedad. La continua validación de los criterios de DCL y su tratamiento deberían ser prioritarios.

Déficit cognoscitivo mínimo

El déficit cognoscitivo mínimo se ha convertido en un tópico importante en la práctica e investigación clínicas. El concepto de déficit cognoscitivo mínimo (DCL) fue desarrollado por Petersen y colaboradores en la década de los noventa (1). Puede definirse como una disminución de la función cognitiva mayor a la esperada para la edad y nivel educativo de una persona pero que no interfiere notablemente con las actividades diarias (2). Fue propuesto como una entidad nosológica aparte para referirse a personas adultas mayores con deterioro cognitivo pero sin demencia (3-5), aunque existen quienes afirman que el DCL es un estadio temprano de la enfermedad de Alzheimer (6).

El concepto de DCL se refiere a un estado de transición entre la cognición normal y demencia y

ha sido aceptado por largo tiempo. Mientras que un declinamiento cognitivo gradual es característico del envejecimiento normal, hay evidencia de que algunas formas de deterioro cognoscitivo son reconocibles como una manifestación temprana de demencia (7-9). El diagnóstico de trastorno cognoscitivo leve se ha incluido en la clasificación internacional de las enfermedades (CIE-10).

El término déficit cognoscitivo mínimo (DCL) se refiere a un deterioro de uno o más de los dominios cognitivos que no cumple los criterios establecidos para demencia. Diferentes autores han propuesto distintos criterios y subtipos de DCL, los cuales se han evaluado a través del tiempo (2,9-12). Estos criterios difieren unos de otros, aunque existe cierto grado de superposición entre ellos. Los criterios de la Clínica Mayo son los más aplicados en la literatura (12,13): queja de memoria, preferiblemente corroborada por un familiar o acompañante, deterioro de memoria objetivo para la edad y nivel educativo del paciente, función cognitiva general preservada, y actividades diarias intactas en un paciente sin demencia.

Estos criterios fueron diseñados para caracterizar el estado temprano de la enfermedad de Alzheimer, de allí el énfasis sobre la memoria. Pero a medida que el campo de conocimiento se ha expandido, es claro que no todos los pacientes con DCL evolucionan hacia Enfermedad de Alzheimer.

Se debe enfatizar que estos criterios son imprecisos y que es difícil determinar el deterioro normal o esperable en la población anciana (14). Además, algunos investigadores difieren en la inclusión como criterio de las actividades diarias intactas (15,16). Es por eso que los criterios se han expandido para incluir muchos tipos de déficit cognitivo intermedio que en determinado momento podrían ser precursores de diferentes trastornos demenciales. El grupo internacional de trabajo en DCL publicó en 2004 sus criterios sintomáticos (17) los cuales son: el individuo no está cognitivamente normal ni sufre de demencia, hay evidencia de deterioro cognitivo medido por un declinar objetivamente medido a través del tiempo o reporte subjetivo del paciente o un informante además de déficits cognitivos específicos, las actividades de la vida diaria están preservadas y las funciones instrumentales complejas están intactas o mínimamente alteradas.

La figura 1 muestra el algoritmo diagnóstico actual para DCL usado por el Instituto Nacional de Envejecimiento de Estados Unidos (4).

El DCL es heterogéneo en términos de su presentación clínica, etiología y pronóstico (4,11,18). En la actualidad existen definiciones claras aceptadas para las diferentes subclases del DCL: amnésico, multidominio (o de dominios múltiples) y de dominio único no amnésico (4,13). Se cree que el subtipo amnésico representa el prodromo de la enfermedad de Alzheimer (19). Así, otras subclases de DCL podrían tener diferentes mecanismos y consecuentemente estar relacionadas con procesos diferentes a la enfermedad de Alzheimer (por ejemplo el déficit cognitivo de origen vascular, la enfermedad de cuerpos de Lewy), aunque esta aseveración carece aún de evidencia suficiente (20,21).

DCL de dominio único amnésico (DCL Amnésico). El término DCL amnésico se refiere a aquellos individuos con deterioro significativo de la memoria que no llenan los criterios de demencia. Los criterios mencionados anteriormente fueron desarrollados para definir DCL de forma general, pero subsecuentemente han sido reconocidos para identificar sólo éste subtipo.

Los déficits de memoria que califican el DCL están generalmente representados por defectos que están 1.5 desviaciones estándar o más por debajo de los puntajes normales corregidos por edad. Diferentes pruebas de memoria tienen distintos niveles de sensibilidad y especificidad y los valores normales no se cumplen para todas las poblaciones (18,25).

Muchos individuos con DCL amnésico se quejan sólo de pérdida de memoria aunque podrían tener otros déficits sutiles en otros dominios cognoscitivos que podrían evidenciarse con pruebas neuropsicológicas cuidadosamente ejecutadas (25-31). Estas pruebas no pueden usarse en la actualidad para hacer inferencias confiables acerca del curso y desenlace del DCL (31).

Los desempeños amnésicos son frecuentemente similares en pacientes con DCL y EA y el deterioro en múltiples dominios cognitivos es más importante y marcado en pacientes con EA (9,33).

DCL amnésico de dominios múltiples. Se define como un deterioro leve en más de una función cognitiva, pero de severidad insuficiente como para producir demencia. Los individuos con DCL multidominio tienen desempeños y expresan quejas que

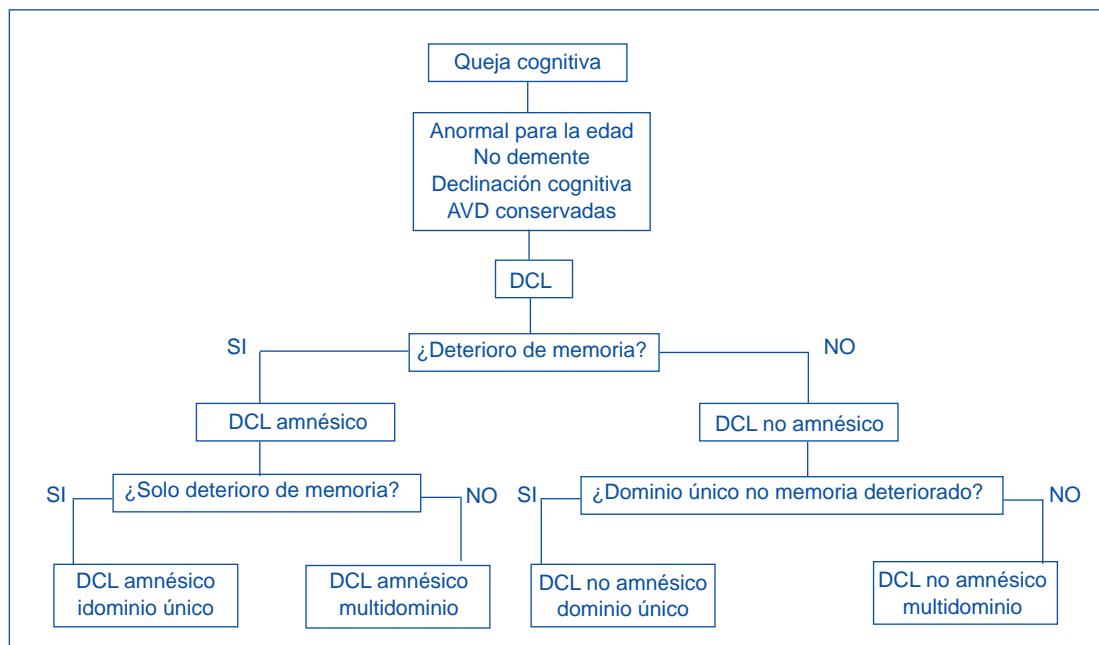


FIGURA 1

DIAGRAMA DE FLUJO PARA DIAGNÓSTICO ACTUAL PARA DCL. (MODIFICADO DE 4)

reflejan pequeñas dificultades en múltiples dominios del rendimiento cognitivo y funcional, incluyendo la memoria (1). Sus quejas y rendimientos no reflejan un solo déficit. Estos pacientes pueden manifestar problemas sutiles en sus actividades diarias pero no cumplen criterios para un diagnóstico formal de demencia (25). En el DCL multidominio hay un deterioro cognitivo menor de 0.5 desviaciones estándar por debajo de sujetos normales pareados por edad y nivel educativo.

En ocasiones, estos pacientes progresan hasta alcanzar criterios de EA o demencia de tipo vascular.

DCL no amnésico de dominio único. Esta forma de DCL se caracteriza por un déficit relativamente aislado en un dominio que no compromete la memoria, tal como el funcionamiento ejecutivo, lenguaje o habilidades viso espaciales (1). Dependiendo del dominio comprometido, los pacientes con este subtipo de DCL podrían progresar a otros síndromes tales como la demencia fronto temporal ya sea su variante frontal, afasia primaria progresiva o demencia semántica o bien demencia con Cuerpos de Lewy.

DCL no amnésico de dominios múltiples. Se habla de DCL no amnésico de dominios múltiples en el caso de que un paciente tenga una queja cognitiva que no compromete la memoria, pero existe compromiso en otras diferentes categorías como lenguaje, atención, función ejecutiva o habilidades visoespaciales (4). Hay deterioro leve en más de una función cognoscitiva sin incluir la mnésica y sin configurar una demencia como tal.

DCL-Plus (DCL con predictores de progresión rápida). Este concepto nuevo se refiere a la presencia de predictores de deterioro cognitivo rápido en pacientes con DCL, como son: edad avanzada, declinar rápido previo, multiplicidad y severidad de los defectos cognoscitivos, comorbilidad somática, cambios cerebrales vasculares y de tipo Alzheimer y polimorfismos de la apolipoproteína E4. Se cree que el DCL-plus podría representar una oportunidad para realizar profilaxis y rehabilitación cognoscitiva, pero aún se requieren estudios que avalen estas observaciones (34-36).

Olvidos acelerados en sujetos con quejas de memoria. Se ha encontrado que algunos pacientes con quejas de memoria en su vida cotidiana, pero que

se desempeñan de forma adecuada en las pruebas neuropsicológicas estándar que evalúan la memoria, presentan olvido acelerado de información nueva, con memoria extremadamente débil para material verbal y visual cuando son reevaluados 6 semanas posteriores a una primera vez. En estos casos, el déficit de memoria observado a seis semanas fue indistinguible de aquellos que cumplían criterios para DCL (37).

Existen otros términos como el de “deterioro de memoria asociado a la edad” y de “déficit cognitivo relacionado con la edad” usados corrientemente. Sin embargo estos términos difieren del DCL en que se refieren a déficits de memoria en adultos mayores comparados con adultos más jóvenes (9,38-39); en el DCL, los déficits de memoria están ajustados por edad.

Los estudios de “EA preclínica” se diferencian de los de DCL (40,41) en que en estos últimos los pacientes cumplen criterios para el diagnóstico y posteriormente son seguidos en el tiempo para evaluar su conversión a EA. A su vez, los estudios de “EA preclínica” evalúan la información de forma retrospectiva después del diagnóstico de EA.

EPIDEMIOLOGIA

La falta de consenso en los distintos criterios diagnósticos, instrumentos de medición y definiciones hacen que los hallazgos de los estudios epidemiológicos de DCL varíen significativamente.

Es por ésto que en los estudios de cohortes y de tratamiento en que se aplican los criterios diagnósticos para DCL más estrictamente, las tasas de prevalencia se encuentran entre 2 y 4 % (15,18,42), mientras que los estudios que usan diferentes definiciones, tales como “declinar cognitivo relacionado con la edad”, “deterioro cognitivo sin demencia” y “demencia mínima” encuentran prevalencias de entre 16 y 19 por ciento (10,43,44).

Factores como la raza, el género, el nivel educativo y la edad se asocian de manera inconstante con el DCL en diferentes estudios (5,11,44-46). La hipertensión arterial y el genotipo épsilon 4 ($\Sigma 4$) de la apolipoproteína E también se han asociado con riesgo de desarrollar DCL particularmente de tipo amnésico (11,47).

Conversión (progresión?) a demencia

Se acepta que los individuos con DCL están en riesgo de sufrir EA. Así, un interrogante importante en el campo de la investigación del DCL comprende la habilidad para predecir cuáles sujetos están en mayor riesgo de progresar a EA más rápidamente que otros.

Bennet y colaboradores evaluaron 798 adultos mayores sin demencia, dividiendo a los participantes en dos grupos: con DCL (n=211) y sin deterioro cognoscitivo (n=587), con un seguimiento promedio de 4.5 años con exámenes de desempeño cognitivo (48). El grupo con DCL desarrolló EA en una tasa 3.1 (IC 95% de 2.1-4.5) veces más alta que el otro grupo.

Para Ritchie y colaboradores el diagnóstico de declinar cognitivo relacionado con la edad fue un mejor predictor de conversión a EA que el DCL (15). Una crítica de este estudio es que los criterios de DCL fueron aplicados de manera retrospectiva a los puntajes de test neuropsicológicos (49).

En diferentes estudios, entre 11 y 40 % de pacientes con DCL mejoran, aún hasta la normalidad en un periodo de tres años (15,18, 43, 50,51), lo cual recalca la heterogeneidad clínica del DCL. En el estudio de Palmer y colaboradores, los pacientes que mejoraron no parecían en un principio, estar en mayor riesgo de demencia que los controles (50).

En principio, las tasas de conversión de DCL a demencia se han calculado a partir de estudios de tratamiento y cohortes poblacionales. Las tasas anuales van de 8 a 16% (9,18,50,52). Aún así, recientemente Mitchell y Shiri-Feshki encontraron que en adultos mayores con DCL seguidos por un periodo menor a diez años, la tasa de conversión acumulativa a demencia fue de 31 y de 33% para EA. Asimismo, la tasa de conversión anual a demencia fue de 3.3% (53).

Esto contrasta con las tasas de incidencia de EA en la población general de 1 a 2 % por año (9,43). La incidencia acumulativa de la demencia en pacientes con DCL puede ser tan alta como 80% a seis meses (9), así como el intervalo entre el diagnóstico de DCL y la conversión a demencia puede ser hasta de 8 años en algunos casos (44).

Algunos autores sugieren que las variables socioeconómicas son predictores inciertos, mientras que el género y el nivel educativo no son reconocidos como predictores de conversión a demencia

(32); adicionalmente otros investigadores no han identificado claramente predictores efectivos en la progresión a demencia (54).

Por otro lado, distintos factores se han propuesto como posibles marcadores del paso de DCL a demencia:

Edad. El envejecimiento es un predictor establecido de la progresión de DCL a EA (18,55-57). Con cada año de edad, es mayor el riesgo de conversión de DCL a EA.

Pruebas neuropsicológicas. Diferentes estudios sugieren que las pruebas neuropsicológicas podrían ser útiles para identificar individuos en riesgo de demencia.

En el estudio llevado a cabo por Amieva, los pacientes con DCL, a quienes posteriormente se les hizo diagnóstico de EA alcanzaron un desempeño inferior en diferentes pruebas cognitivas comparados con aquellos que no desarrollaron demencia (58). Esto fue observado hasta 9 años antes del diagnóstico. El deterioro fue más acelerado aproximadamente 3 años antes del diagnóstico; estos hallazgos han sido corroborados por otros estudios (19,59,60).

Palmer encontró que el grado de severidad de los pacientes con DCL es proporcional al riesgo de sufrir algún trastorno demencial, mientras que en los individuos afectados levemente la probabilidad de este desenlace es menor (50).

Medidas diferentes de desempeño de memoria, tales como la memoria de reconocimiento visual y otras han mostrado un alto valor predictivo positivo para demencia en varios estudios, pero éstos no han sido validados prospectivamente de manera tal que permitan su aplicación a casos individuales (47,61-65).

En una cohorte de 539 pacientes, Fleisher y colaboradores encontraron que la progresión de DCL amnésico a EA en un periodo de 36 meses fue mejor determinada no solo por la presencia del genotipo ApoE, sino también por los puntajes de las pruebas de dígito-símbolo, el recuerdo demorado de una lista de 10 palabras, el New York University Paragraph Recall Test y el puntaje total de la escala ADAS-cog (66).

ApoE épsilon 4

El genotipo épsilon 4 (e4) de la apolipoproteína E (APOE) ha sido asociado con un riesgo aumentado de EA en la población general, pero existe poca evidencia acerca de una asociación claramente establecida con respecto a la progresión a EA en pacientes con DCL (66,67). En un estudio, los pacientes con DCL que presentaban el alelo APOE e4 exhibían un mayor grado de alteraciones cognoscitivas y atrofia hipocampal en la resonancia magnética cerebral comparado con sujetos sin dicho alelo (68). Algunos trabajos han encontrado que la APOE e4 es factor de riesgo para la conversión de DCL a EA (58,69-71). Otros han encontrado una asociación débil entre estos elementos (32,56,72).

Biomarcadores en líquido cefalorraquídeo (LCR)

Existe una alta probabilidad de que la EA y otras demencias degenerativas inicien su curso antes de la aparición de signos y síntomas clínicos. Es así como los marcadores biológicos podrían ser de utilidad en el diagnóstico temprano de demencia. Algunos trabajos han evaluado la presencia de marcadores en LCR para predecir la conversión de DCL a demencia, encontrando, por ejemplo, que la presencia de niveles elevados de proteína *tau* en LCR se relaciona con la aparición de EA (73). En el trabajo de Maruyama y colaboradores se encontró que el declinar cognitivo en pacientes con DCL y EA leve se asociaba a niveles bajos de actividad de la neprilisina, una enzima que tiene como función la degradación del beta amiloide (74). Asimismo también se ha encontrado que niveles bajos de péptido 42 del beta amiloide se relacionan con aumento del riesgo de conversión a demencia (75).

Neuroimagenología

Se ha observado que las manifestaciones anatómicas más tempranas y severas se aprecian en la región medial del lóbulo temporal. Es por esto que los estudios de neuroimágenes se han centrado en estas áreas para definir las anormalidades que podrían predecir la conversión de DCL a demencia tipo Alzheimer

La atrofia cerebral puede ser identificada por medio de resonancia magnética nuclear (RMN) en

pacientes en riesgo de sufrir EA (76). La atrofia del lóbulo temporal podría ser un marcador temprano para EA para cuya evaluación se podrían usar escalas de puntuación estandarizadas (77).

El grado de atrofia medial del lóbulo temporal así como la progresión de esta atrofia en RMN se asocian a la conversión a demencia (32,56,78-83). Estos cambios pueden observarse 1 a 2 años antes de la aparición de déficit cognoscitivo. Así mismo, se ha encontrado que coeficientes de difusión mayores en la RMN por difusión predicen la progresión a demencia en pacientes con DCL amnésico (84).

Datos de tomografía de emisión de positrones (PET por su sigla en inglés) para identificar patrones corticales de hipometabolismo de la glucosa muestran que ésta podría ser útil para predecir la conversión de DCL a EA, predominantemente en presencia del alelo APOE e4 (85-87).

El compuesto B de Pittsburgh, desarrollado en la Universidad de Pittsburgh como ligando imagenológico o trazador in vivo para evidenciar la presencia de placas de β -amiloide cerebral (88), también se ha usado en la investigación de la progresión de DCL a demencia. Wolk y colaboradores evaluaron 23 pacientes con DCL mediante PET usando dicho compuesto, encontrando que 5 de 13 pacientes amiloide-positivos, pero 0 de 10 amiloide negativos progresaron a EA, sugiriendo que el uso de este tipo de tecnología imagenológica podría jugar un papel importante en determinar cuáles pacientes presentan un mayor riesgo de progresar a EA (89).

Homocisteína

El papel de la homocisteína como factor de riesgo en la conversión a enfermedad de Alzheimer es controvertido. En 1998 Clarke y colaboradores reportaron que pacientes con EA confirmada histológicamente poseían concentraciones mayores de homocisteína plasmática que controles pareados por edad y postularon la “teoría de la homocisteína” en demencia (90). Posteriormente se publicó mayor evidencia acerca de esta teoría, otorgándole a las personas con los niveles elevados de homocisteína (más de 14 mmol/l) y sin déficit cognitivo un riesgo de demencia dos veces mayor que el de la población con niveles normales de dicho aminoácido (91). Otros argumentaron una relación de la hiperhomocisteine-

mia con la aparición de déficit cognoscitivo (92), y atrofia cortical e hipocampal (93). Sin embargo en un estudio con 276 participantes sanos con edad mayor de 65 años, McMahon no pudo comprobar que la disminución de los niveles de homocisteína mediante el uso de vitamina B mejorara el desempeño cognitivo a dos años (94). Dados los resultados dispares de los diferentes trabajos, aún queda mucho por estudiar en cuanto a la llamada “teoría de la homocisteína”, así como si dichos niveles elevados son consecuencia y no causa de deterioro cognoscitivo.

Dieta

Varios estudios prospectivos epidemiológicos y otros realizados con modelos animales han encontrado asociaciones entre los distintos componentes de la dieta y la aparición de déficit cognoscitivo relacionado con la edad y demencia. El estudio de cohortes de Morris y colaboradores, con 3718 individuos por encima de 65 años, evaluó las tasas de cambio en los rendimientos cognitivos y su relación con el consumo de frutas y verduras (95). Tras seis años de seguimiento se encontró que el consumo de vegetales pero no el de frutas podría asociarse a una más lenta tasa de declinar cognitivo. Dichos resultados deben ser corroborados mediante un mayor número de estudios para llegar a un real consenso acerca de la relación de la dieta y el déficit cognitivo.

Síntomas neuropsiquiátricos

Las alteraciones neuropsiquiátricas ocurren en los pacientes con DCL y EA, con una prevalencia calculada entre 43 y 59% (96-100). Algunos trabajos muestran que la presencia de síntomas neuropsiquiátricos, sobre todo depresión y ansiedad podrían aumentar el riesgo de progresión de DCL a demencia (100) y empeorar la calidad de vida para éstos últimos y sus cuidadores (101).

Modrego y Ferrandez (102), en una cohorte de 114 pacientes con DCL amnésico encontraron que 85% de los pacientes con diagnóstico de depresión, basado en una entrevista estructurada y los criterios del manual de trastornos mentales (cuarta edición), progresaron a demencia en comparación con 32% (RR 2.6; IC 95 %, 1.8-3.6) en los que no tenían depresión, llegando a la conclusión que la depresión en

pacientes con DCL predice un deterioro cognitivo más rápido.

Palmer y colaboradores encontraron que la presencia de síntomas depresivos no predecía de forma significativa a la aparición de EA a tres años, mientras que la sintomatología ansiosa sí: por cada síntoma dentro del espectro de ansiedad, el riesgo relativo para desarrollar EA fue casi el doble en comparación con pacientes con DCL sin síntomas ansiosos (RR: 1.9 (95% IC: 1.2-2.8) (103). En este mismo trabajo, se encontró que los síntomas por separado que más aumentaron el riesgo para EA fueron los relacionados con la toma de decisiones y preocupaciones persistentes (riesgo aumentado en 5 veces).

Cómo evaluar el paso de DCL a demencia? Esta tarea puede ser difícil, pero a medida que el conocimiento acerca de los estados intermedios como el deterioro cognitivo mínimo va en aumento, se podrán desarrollar estrategias o criterios para responder esta pregunta.

Como lo expone Petersen (104), el diagnóstico de la conversión de DCL a demencia se puede establecer con base en criterios clínicos (por ejemplo los consignados en el DSM IV o los criterios para Enfermedad de Alzheimer del National Institute on Neurologic and Communicative Disorders and Strokes/Alzheimer Disease and Related Disorders Association de Estados Unidos) o con base en escalas de puntaje (como son: Clinical Dementia Rating y Global Deterioration Scale). Pero la dificultad de usar escalas de puntuación en la progresión a demencia radica en que dichas escalas evalúan la severidad de una patología y no la presencia de criterios diagnósticos para ésta. Así, una persona podría pasar de DCL a demencia usando criterios clínicos pero aún permanecer en el mismo grado de severidad de la patología. Esto significa que las escalas no brindan una sensibilidad comparable con el diagnóstico clínico.

Es por lo anterior que la mayoría de ensayos clínicos en DCL usan fundamentalmente criterios clínicos para el ingreso de pacientes, y puntajes de escalas como las mencionadas, de forma auxiliar para evaluar la evolución de la enfermedad (104). Desde la perspectiva práctica, la evaluación clínica es probablemente más útil y más acertada para valorar la progresión de DCL a demencia.

Neuropatología

Bennett y colaboradores en el 2005 llevaron a cabo un trabajo en 180 pacientes que fallecieron a una edad media de 76 años; 37 individuos sufrían de DCL, 83 padecían demencia y 60 no tenían déficit cognitivo (105). Aunque hubo un marcado solapamiento en cuanto a los hallazgos histopatológicos de la EA entre los grupos, el grupo de DCL se encontró en un nivel medio de patología de AD comparado con individuos sanos y con demencia. Además se observó que aproximadamente el 33 % de los sujetos del grupo de DCL había tenido 1 o más ataques cerebrovasculares, y 8% tenían enfermedad con cuerpos de Lewy.

En un estudio de especímenes de autopsia, Petersen y colaboradores encontraron que en pacientes con MCI amnésico seguidos longitudinalmente, se presentaban los cambios tempranos de la enfermedad de Alzheimer. Los ovillos neurofibrilares se hacían más prominentes que el depósito de beta amiloide en la progresión de normal a DCL a EA. Los ovillos neurofibrilares del lóbulo temporal ventromedial podrían representar el sustrato de la pérdida de memoria en DCL. Desde una perspectiva neuropatológica parecería ser que el DCL en realidad corresponde efectivamente a EA temprana (106).

Clínica

Los pacientes con DCL sobre todo aquellos que sufren del tipo amnésico, tienen como queja primaria las alteraciones de memoria. Mientras que la falta de conciencia de sus propios déficits es el común denominador en la enfermedad de Alzheimer, para los pacientes con DCL sus síntomas son motivo de preocupación (107,108).

Así como ocurre con la demencia, los pacientes con DCL pueden presentar síntomas comportamentales. Se estima que aproximadamente el 60% de los pacientes con DCL puede presentar este tipo de alteraciones (109). Dichas quejas consisten en depresión (aproximadamente 50% de los pacientes), irritabilidad, ansiedad, agresión y apatía. Los pacientes con síntomas conductuales están más comprometidos desde el punto de vista cognoscitivo que aquellos que no los presentan.

Los estudios poblacionales que comparan DCL y EA han encontrado un rango similar de síntomas neuropsiquiátricos, aunque los individuos con EA los presentan en mayor proporción y severidad (110,111).

El déficit cognitivo puede considerarse un síntoma depresivo. La depresión también puede ser una manifestación temprana de deterioro mental. En un estudio prospectivo longitudinal de 500 pacientes de 85 años, Vinkers mostró que los síntomas depresivos y el deterioro cognitivo se correlacionaban de forma significativa, y que las alteraciones en atención y memoria precedían el desarrollo de síntomas depresivos, aunque estos síntomas no se relacionaron con un empeoramiento cognoscitivo durante los 4 años posteriores (112). La revisión sistemática de Visser, Scheltens y Verhey halló que la exclusión de pacientes con depresión reducía la sensibilidad del diagnóstico de DCL como predictor de AD (113). Estos resultados sugieren la probabilidad de que la depresión sea una manifestación temprana del deterioro cognitivo más que un factor de riesgo independiente para DCL.

En la población adulta mayor las enfermedades psiquiátricas, especialmente, la depresión puede observarse con síntomas cognitivos o afectivos (114); a su vez las alteraciones del sueño y los efectos adversos de las medicaciones también se deben considerar como causas de quejas cognoscitivas. Las alteraciones metabólicas tales como la deficiencia de vitamina B12, el hipotiroidismo, etc. deben investigarse siempre dentro del diagnóstico diferencial del DCL. Las alteraciones estructurales cerebrales son comunes dentro de la población general, pero en ausencia de hallazgos al examen neurológico, son etiologías infrecuentes de DCL.

En el estudio del año 1997 Graham y otros investigadores, más del 10% de los pacientes con deterioro cognitivo sin demencia tuvieron diagnósticos alternativos de depresión y otra patología de índole psiquiátrica, delirium en 1% y uso o abuso de alcohol en 7% (44). Aproximadamente el 25 % de los pacientes sufría de alguna condición neurológica.

Evaluación

La evaluación de pacientes con queja cognitiva se debe basar en principio en excluir condiciones tratables y en tratar de establecer la severidad del

déficit para así poder proveer una base para el seguimiento. La evaluación de pacientes con DCL debe ser similar a la que se realiza para valorar pacientes con demencia, e incluye estudio imagenológico (TAC o resonancia magnética cerebral), y exclusión de deficiencia de vitamina B12, hipotiroidismo y neuro lúes.

La Academia Americana de Neurología publicó los parámetros de práctica, incluyendo las guías de evaluación para DCL (13). Se recomiendan las evaluaciones cognoscitivas de tamización (como el Minimental) y otras pruebas neuropsicológicas para evaluar pacientes con sospecha de déficit cognoscitivo.

El examen neuropsicológico incluye una medición objetiva del déficit cognoscitivo (25,115) y también podría contribuir en la detección de síntomas depresivos. Cuando se hace diagnóstico de DCL en un paciente, es aconsejable que éste regrese para reevaluación neuropsicológica aproximadamente seis meses después para medir la progresión de los déficits (13,110).

La evaluación neuropsicológica debe estar siempre acompañada por el criterio clínico en el momento del diagnóstico de EA y DCL (106). No existen criterios aceptados universalmente para el diagnóstico de DCL que solo incluyan pruebas neuropsicológicas, pero se ha sugerido como valor umbral 1.5 desviaciones estándar (DE) para las pruebas de memoria y otros han usado 1 DE (9,18,38,52). Cuando en el DCL de tipo amnésico, se alteran otros dominios cognoscitivos, las anormalidades por lo general son leves y están por debajo 0.5 DE comparadas con los grupos control. En el DCL multidominio varios dominios cognitivos se ven alterados dentro del rango de 0.5 a 1 DE.

Se han usado diferentes escalas de calificación para definir el DCL. Estas incluyen la Escala de Clasificación Clínica de la Demencia (Clinical Dementia Rating Scale, CDRS en inglés) y el minimental (MMSE por su sigla en inglés). Algunos investigadores han usado un CDRS de 0.5 y un puntaje de 24/30 en el minimental por para definir DCL.

Tratamiento farmacológico

En un estudio doble ciego con 769 pacientes con DCL amnésico realizado por Petersen y otros inves-

tigadores (52), la vitamina E no mostró beneficio en pacientes con DCL. El uso de donepezilo se asoció a una menor tasa de progresión a enfermedad de Alzheimer en el primer año; pero a los tres años, la tasa de progresión a EA fue similar para los grupos de tratamiento y placebo. Salloway en otro estudio con 270 pacientes no mostró un efecto significativamente mejor con donepezilo comparado con placebo (116).

En 2005 la entidad encargada de la reglamentación acerca de medicamentos y alimentos de Estados Unidos (FDA) y la compañía fabricante de galantamina publicaron datos de dos estudios aleatorios y controlados. Dichos estudios constaron de un total de 2048 sujetos con DCL. La mortalidad en pacientes que recibieron el medicamento fue significativamente mayor que en los que recibieron placebo (13 *versus* 1 paciente). Aproximadamente el 50% de las muertes con galantamina parecieron deberse a causas vasculares, como infarto de miocardio, ataque cerebro vascular y muerte súbita (117).

Debido a los resultados expuestos anteriormente, los inhibidores de colinesterasa no están recomendados de rutina para pacientes con DCL. Sin embargo si las quejas de memoria son particularmente problemáticas para un paciente se podría iniciar tratamiento con donepezilo para manejo sintomático.

REFERENCIAS

1. PETERSEN RC, SMITH GE, WARING SC, ET AL. Aging, memory, and mild cognitive impairment. *Int Psychogeriatr* 1997; 9:65–9.
2. PORTET F, OUSSET PJ, VISSER PJ, ET AL. Mild cognitive impairment (MCI) in medical practice: a critical review of the concept and new diagnostic procedure. Report of the MCI Working Group of the European Consortium on Alzheimer's Disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2006; 77:714–718.
3. GAUTHIER S, REISBERG B, ZAUDIG M, ET AL. Mild cognitive impairment. *Lancet* 2006; 367: 1262–70.
4. PETERSEN RC. Mild cognitive impairment. Continuum Lifelong Learning. *Neurol* 2007;13:15–38.
5. VOISIN T, TOUCHON J, VELLAS B. Mild cognitive impairment: a nosological entity? *Curr Opin Neurol* 2003;16: Suppl 2:S43–5.
6. BENNETT DA. Mild cognitive impairment. *Clin Geriatr Med* 2004; 20: 15– 25.
7. MORRIS JC. Mild cognitive impairment is early-

stage Alzheimer disease: time to revise diagnostic criteria. *Arch Neurol* 2006;63:15-6.

8. TUOKKO H, ZARIT SH. Mild cognitive impairment. *Aging Ment Health* 2003;7:235-7.

9. PETERSEN RC, SMITH GE, WARING, SC, ET AL. Mild cognitive impairment: clinical characterization and outcome. *Arch Neurol* 1999; 56:303-308.

10. BISCHKOPF J, BUSSE A, ANGERMEYER, MC. Mild cognitive impairment--a review of prevalence, incidence and outcome according to current approaches. *Acta Psychiatr Scand* 2002; 106: 403-414.

11. VOISIN T, TOUCHON J, VELLAS B. Mild cognitive impairment: a nosological entity?. *Curr Opin Neurol* 2003; 16 Suppl 2:S43-5.

12. MANLY JJ, BELL-MCGINTY S, TANG MX, SCHUPF N, STERN Y, MAYEUX R. Implementing diagnostic criteria and estimating frequency of mild cognitive impairment in an urban community. *Arch Neurol* 2005; 62:1739-46.

13. PETERSEN RC, STEVENS JC, GANGULI M, ET AL. 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.

14. BURNS A, ZAUDIG M. Mild cognitive impairment in older people. *Lancet* 2002; 360:1963-5.

15. RITCHIE K, ARTERO, S, TOUCHON, J. Classification criteria for mild cognitive impairment: A population-based validation study. *Neurology* 2001; 56: 37-42.

16. FISK JD, MERRY, HR, ROCKWOOD K. Variations in case definition affect prevalence but not outcomes of mild cognitive impairment. *Neurology* 2003; 61: 1179-84.

17. WINBLAD, B, PALMER, K, KIPIVELTO M, JELIC V, FRATIGLIONI L, WAHLUND LO, ET AL. Mild cognitive impairment: Beyond controversies, towards a consensus-report of the international Working Group on Mild Cognitive Impairment. *Journal of Internal Medicine* 2004; 256, 240-246.

18. GANGULI M, DODGE HH, SHEN C, ET AL. Mild cognitive impairment, amnesic type: An epidemiologic study. *Neurology* 2004; 63:115-121.

19. MORRIS JC, STORANDT M, MILLER JP, ET AL. Mild cognitive impairment represents early-stage Alzheimer's disease. *Arch Neurol* 2001; 58:397-405.

20. MEYER JS, XU G, THORNBY J, CHOWDHURY MH, QUACH M. Is mild cognitive impairment prodromal for vascular dementia like Alzheimer's disease? *Stroke* 2002; 33:1981-5.

21. ROMAN GC, SACHDEV P, ROYALL DR, ET AL. Vascular cognitive disorder: a new diagnostic category updating vascular cognitive impairment and vascular dementia. *J Neurol Sci* 2004;226:81-7.

22. BOYLE PA, WILSON RS, AGGARWAL NT, ET AL. Parkinsonian signs in subjects with mild cognitive impairment. *Neurology* 2005; 65:1901-6.

23. 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; 12; 64:1157-61.

24. BOZOKI A, GIORDANI B, HEIDEBRINK JL, ET AL. Mild cognitive impairments predict dementia in nondemented elderly patients with memory loss. *Arch Neurol* 2001; 58:411-6.

25. LOPEZ OL, BECKER JT, JAGUST WJ, ET AL. Neuropsychological characteristics of mild cognitive impairment subgroups. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2006;77:159-65.

26. DECARLI C. Mild cognitive impairment: prevalence, prognosis, aetiology, and treatment. *Lancet Neurol* 2003; 2:15-21.

27. NORDLUND A, ROLSTAD S, HELLSTROM P, ET AL. The Goteborg MCI study: mild cognitive impairment is a heterogeneous condition. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005; 76:1485.

28. ELIAS MF, BEISER A, WOLF PA, AU R, WHITE RF, D'AGOSTINO RB. The preclinical phase of alzheimer disease: A 22-year prospective study of the Framingham Cohort. *Arch Neurol* 2000; 57:808-13.

29. KAUFER DI, WILLIAMS CS, BRAATEN AJ, GILL K, ZIMMERMAN S, SLOANE PD. Cognitive screening for dementia and mild cognitive impairment in assisted living: comparison of 3 tests. *J Am Med Dir Assoc* 2008; 9:586-93.

30. SCHINKA JA, RAJ A, LOEWENSTEIN DA, SMALL BJ, DUARA2 R, POTTER H. The cognitive change checklist (3CL): cross-validation of a measure of change in everyday cognition. *Int J Geriatr Psychiatry* 2009 Jul 2. [Epub ahead of print]

31. LONIE JA, TIERNEY KM, EBMEIER KP. Screening for mild cognitive impairment: a systematic review. *Int J Geriatr Psychiatry* 2009; 24:902-15.

32. DECARLI C, MUNGAS D, HARVEY, D, ET AL. Memory impairment, but not cerebrovascular disease, predicts progression of MCI to dementia. *Neurology* 2004; 63:220-27.

33. COREY-BLOOM J. The ABC of Alzheimer's disease: cognitive changes and their management in Alzheimer's disease and related dementias. *Int Psychogeriatr* 2002; 14:51-75.

34. FÖRSTL H, BICKEL H, FRÖLICH L Y COLS. Mild cognitive impairment with predictors of rapid decline. *Dtsch Med Wochenschr* 2008; 133:431-6.

35. FÖRSTL H, BICKEL H, FRÖLICH L Y COLS. MCI-plus: mild cognitive impairment with rapid progression. Part I: prevention and therapy. *Dtsch Med Wochenschr* 2009; 134:39-44.

36. FÖRSTL H, BICKEL H, FRÖLICH L Y COLS. MCI-plus: mild cognitive impairment with rapid pro-

- gression. Part II: Biomarkers and research methods. *Dtsch Med Wochenschr* 2009; 134:88-91.
37. MANES F, SERRANO C, CALCAGNO ML, CARDOZO J, HODGES J. Accelerated forgetting in subjects with memory complaints. A new form of Mild Cognitive Impairment? *J Neurol* 2008; 255:1067-70.
38. CROOK TH, BARTUS RT, FERRIS SH, ET AL. Age-associated memory impairment: proposed diagnostic criteria measures clinical change report of a National Institute of Mental Health Work Group. *Developmental Neuropsychology* 1986; 2:261-230.
39. LEVY R. Aging-associated cognitive decline. Working Party of the International Psychogeriatric Association in collaboration with the World Health Organization. *Int Psychogeriatr* 1994; 6:63-8.
40. RITCHIE K, TOUCHON J. Mild cognitive impairment: Conceptual basis and current nosological status. *Lancet* 2000; 355:225-8.
41. SMALL BJ, MOBLY JL, LAUKKA EJ ET AL. Cognitive deficits in preclinical Alzheimer's disease. *Acta Neurol Scand Suppl* 2003; 179:29-33.
42. JELIC V, KIVIPELTO M, WINBLAD B. Clinical trials in mild cognitive impairment: lessons for the future. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2006; 77:429-38.
43. LARRIEU S, LETENNEUR L, ORGOGOZO JM, ET AL. Incidence and outcome of mild cognitive impairment in a population-based prospective cohort. *Neurology* 2002; 59:1594-9.
44. GRAHAM JE, ROCKWOOD K, BEATTIE BL, ET AL. Prevalence and severity of cognitive impairment with and without dementia in an elderly population. *Lancet* 1997; 349:1793-6.
45. 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.
46. NESTOR PJ, SCHELTENS P, HODGES, JR. Advances in the early detection of Alzheimer's disease. *Nat Med* 2004; 10 Suppl:S34-41.
47. DECARLI C, MILLER BL, SWAN GE, ET AL. Cerebrovascular and brain morphologic correlates of mild cognitive impairment in the National Heart, Lung, and Blood Institute Twin Study. *Arch Neurol* 2001; 58:643-7.
48. BENNETT DA, WILSON RS, SCHNEIDER JA, ET AL. Natural history of mild cognitive impairment in older persons. *Neurology* 2002; 59:198-205.
49. PETERSEN RC. Mild cognitive impairment as a diagnostic entity. *J Intern Med* 2004; 256:183-94.
50. PALMER K, WANG HX, BACKMAN L, ET AL. Differential evolution of cognitive impairment in nondemented older persons: results from the Kungsholmen Project. *Am J Psychiatry* 2002; 159:436-42.
51. WAHLUND LO, PIHLSTRAND E, JONHAGEN ME. Mild cognitive impairment: Experience from a memory clinic. *Acta Neurol Scand Suppl* 2003; 179:21-4.
52. PETERSEN RC, THOMAS RG, GRUNDMAN M, ET AL. Vitamin E and donepezil for the treatment of mild cognitive impairment. *N Engl J Med* 2005; 352:2379-88.
53. MITCHELL AJ, SHIRI-FESHKI M. Temporal trend in the long term risk of progression of mild cognitive impairment: a pooled analysis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2008;79:1386-91.
54. STORANDT M, GRANT EA, MILLER JP, MORRIS JC. Rates of progression in mild cognitive impairment and early Alzheimer's disease. *Neurology* 2002; 59:1034-41.
55. STOKHOLM J, JAKOBSEN O, CZARNA JM, ET AL. Years of severe and isolated amnesia can precede the development of dementia in early-onset Alzheimer's disease. *Neurocase* 2005; 11:48-55.
56. AMIEVA H, LETENNEUR L, DARTIGUES JF, ET AL. Annual rate and predictors of conversion to dementia in subjects presenting mild cognitive impairment criteria defined according to a population-based study. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2004; 18:87-93.
57. BUERGER K, TEIPEL SJ, ZINKOWSKI R, ET AL. CSF tau protein phosphorylated at threonine 231 correlates with cognitive decline in MCI subjects. *Neurology* 2002; 59:627-9.
58. AMIEVA H, JACQMIN-GADDA H, ORGOGOZO JM, ET AL. The 9 year cognitive decline before dementia of the Alzheimer type: a prospective population-based study. *Brain* 2005; 128:1093-1101.
59. TOUCHON J, RITCHIE K. Prodromal cognitive disorder in Alzheimer's disease. *Int J Geriatr Psychiatry* 1999; 14:556-63.
60. SACUIU S, SJOGREN M, JOHANSSON B, ET AL. Prodromal cognitive signs of dementia in 85-year-olds using four sources of information. *Neurology* 2005; 65:1894-1900.
61. BARBEAU E, DIDIC M, TRAMONI E, ET AL. Evaluation of visual recognition memory in MCI patients. *Neurology* 2004; 62:1317-22.
62. AGGARWAL NT, WILSON RS, BECK TL, ET AL. Mild cognitive impairment in different functional domains and incident Alzheimer's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005; 76:1479-84.
63. TIERNEY MC, YAO C, KISS A, MCDOWELL I. Neuropsychological tests accurately predict incident Alzheimer disease after 5 and 10 years. *Neurology* 2005; 64:1853-9.
64. CHEN P, RATCLIFF G, BELLE SH, ET AL. Cognitive tests that best discriminate between presymptomatic AD and those who remain nondemented. *Neurology* 2000; 55:1847-53.
65. LEVY R. Aging-associated cognitive decline. Working Party of the International Psychogeriatric

Association in collaboration with the World Health Organization. *Int Psychogeriatr* 1994; 6:63-8.

66. FLEISHER AS, SOWELL BB, TAYLOR C, GAMST AC, PETERSEN RC, THAL LJ; Alzheimer's Disease Cooperative Study. Clinical predictors of progression to Alzheimer disease in amnesic mild cognitive impairment. *Neurology* 2007; 68:1588-95.

67. FARLOW MR, HE Y, TEKIN S, ET AL. Impact of APOE in mild cognitive impairment. *Neurology* 2004; 63:1898-1901.

68. PETERSEN RC, SMITH GE, IVNIK RJ, ET AL. Apolipoprotein E status as a predictor of the development of Alzheimer's disease in memory-impaired individuals. *JAMA* 1995; 273:1274-8.

69. AGGARWAL NT, WILSON RS, BECK TL, ET AL. The apolipoprotein E epsilon4 allele and incident Alzheimer's disease in persons with mild cognitive impairment. *Neurocase* 2005; 11:3-7.

70. TSCHANZ JT, WELSH-BOHMER KA, LYKET-SOS CG, ET AL. Conversion to dementia from mild cognitive disorder. The Cache County Study. *Neurology* 2006;67:229-234.

71. BUERGER K, EWERS M, ANDREASEN N, ET AL. Phosphorylated tau predicts rate of cognitive decline in MCI subjects: a comparative CSF study. *Neurology* 2005; 65:1502-3.

72. DEVANAND DP, PELTON GH, ZAMORA D, ET AL. Predictive utility of apolipoprotein E genotype for Alzheimer disease in outpatients with mild cognitive impairment. *Arch Neurol* 2005; 62:975-80.

73. MARUYAMA M, MATSUI T, TANJI H, ET AL. Cerebrospinal fluid tau protein and periventricular white matter lesions in patients with mild cognitive impairment: Implications for 2 major pathways. *Arch Neurol* 2004; 61:716-20.

74. MARUYAMA M, HIGUCHI M, TAKAKI Y, ET AL. Cerebrospinal fluid neprilysin is reduced in prodromal Alzheimer's disease. *Ann Neurol* 2005; 57:832-842.

75. SKOOG I, DAVIDSSON P, AEARSSON O, ET AL. Cerebrospinal fluid beta-amyloid 42 is reduced before the onset of sporadic dementia: a population-based study in 85-year-olds. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2003; 15:169-76.

76. KILLIANY RJ, GOMEZ-ISLA T, MOSS M, ET AL. Use of structural magnetic resonance imaging to predict who will get Alzheimer's disease. *Ann Neurol* 2000; 47:430-9.

77. FOX NC, CRUM WR, SCAHILL RI, ET AL. Imaging of onset and progression of Alzheimer's disease with voxel-compression mapping of serial magnetic resonance images. *Lancet* 2001; 358:201-5.

78. KORF ES, WAHLUND LO, VISSER PJ, SCHELTENS P. Medial temporal lobe atrophy on MRI predicts dementia in patients with mild cognitive impairment. *Neurology* 2004; 63:94-100.

79. JACK CR JR, SHIUNG MM, WEIGAND SD, ET AL. Brain atrophy rates predict subsequent clinical conversion in normal elderly and amnesic MCI. *Neurology* 2005; 65:1227-31.

80. STOUB TR, BULGAKOVA M, LEURGANS S, ET AL. MRI predictors of risk of incident Alzheimer disease: a longitudinal study. *Neurology* 2005; 64:1520-24.

81. BELL-MCGINTY S, LOPEZ OL, MELTZER CC, ET AL. Differential cortical atrophy in subgroups of mild cognitive impairment. *Arch Neurol* 2005; 62:1393-7.

82. MUNGAS D, HARVEY D, REED BR, ET AL. Longitudinal volumetric MRI change and rate of cognitive decline. *Neurology* 2005; 65:565-71.

83. BECKER JT, DAVIS BA, HAYASHI KM, ET AL. Three-dimensional Patterns of Hippocampal Atrophy in Mild Cognitive Impairment. *Arch Neurol* 2006;63:97-101.

84. KANTARCI K, PETERSEN RC, BOEVE BF, ET AL. DWI predicts future progression to Alzheimer disease in amnesic mild cognitive impairment. *Neurology* 2005; 64:902-4.

85. CHETELAT G, DESGRANGES B, DE LA SAYETTE V, ET AL. Mild cognitive impairment: Can FDG-PET predict who is to rapidly convert to Alzheimer's disease?. *Neurology* 2003; 60:1374.

86. MOSCONI L, PERANI D, SORBI S, ET AL. MCI conversion to dementia and the APOE genotype: A prediction study with FDG-PET. *Neurology* 2004; 63:2332-40.

87. ANCHISI D, BORRONI B, FRANCESCHI M, ET AL. Heterogeneity of brain glucose metabolism in mild cognitive impairment and clinical progression to Alzheimer disease. *Arch Neurol* 2005; 62:1728-33.

88. KLUNK WE, ENGLER H, NORDBERG A, ET AL. Imaging brain amyloid in Alzheimer's disease with Pittsburgh Compound-B. *Annals of Neurology* 2004; 55: 306-19.

89. WOLK DA, PRICE JC, SAXTON JA, ET AL. Amyloid imaging in mild cognitive impairment subtypes. *Ann Neurol* 2009;65:557-68.

90. CLARKE R, SMITH AD, JOBST KA, ET AL. Folate, vitamin B12, and serum total homocysteine levels in confirmed Alzheimer disease. *Arch Neurol* 1998;55: 1449-55.

91. SESHADRI S, BEISER A, SELHUB J, ET AL. Plasma homocysteine as a risk factor for dementia and Alzheimer's disease. *N Engl J Med* 2002; 346:476-83.

92. PRINS ND, DEN HEIJER T, HOFMAN A, ET AL. Homocysteine and cognitive function in the elderly: the Rotterdam Scan Study. *Neurology* 2002;59: 1375-80.

93. DEN HEIJER T, VERMEER S, CLARKE R, ET AL. Homocysteine and brain atrophy on MRI of non-demented elderly. *Brain* 2003; 126: 170-5.

94. **MCMAHON JA, GREEN TJ, SKEAFF CM, ET AL.** A controlled trial of homocysteine lowering and cognitive performance. *N Engl J Med* 2006;354: 2764-72.
95. **MORRIS MC, EVANS DA, TANGNEY CC, BIENIAS JL, WILSON RS.** Associations of vegetable and fruit consumption with age-related cognitive change. *Neurology* 2006; 67:1370-1376.
96. **CHAN DC, KASPER JD, BLACK BS, RABINS PV.** Prevalence and correlates of behavioral and psychiatric symptoms in community-dwelling elders with dementia or mild cognitive impairment: the Memory and Medical Care Study. *Int J Geriatr Psychiatry* 2003;18:174-182.
97. **BARNES DE, ALEXOPOULOS GS, LOPEZ OL, WILLIAMSON JD, YAFFE K.** Depressive symptoms, vascular disease, and mild cognitive impairment: findings from the cardiovascular health study. *Arch Gen Psychiatry* 2006;63:273-279.
98. **CUMMINGS JL.** Behavioral and neuropsychiatric outcomes in Alzheimer's disease. *CNS Spectr.* 2005; 10(11 Suppl 18): 22-5.
99. **ABIZANDA P, LÓPEZ-JIMÉNEZ E, LÓPEZ-RAMOS B Y COLS.** Síntomas neuropsiquiátricos en deficit cognoscitivo leve y enfermedad de Alzheimer disease. *Rev Esp Geriatr Gerontol* 2009.
100. **EDWARDS ER, SPIRA AP, BARNES DE, YAFFE K.** Neuropsychiatric symptoms in mild cognitive impairment: differences by subtype and progression to dementia. *Int J Geriatr Psychiatry* 2009; 24:716-22.
101. **LEE HB, LYKETSOS CG.** Depression in Alzheimer's disease: heterogeneity and related issues. *Biol Psychiatry* 2003;54:353-362.
102. **MODREGO PJ, FERRANDEZ J.** Depression in patients with mild cognitive impairment increases the risk of developing dementia of Alzheimer type: a prospective cohort study. *Arch Neurol* 2004;61:1290-1293.
103. **PALMER K, BERGER AK, MONASTERO R, WINBLAD B, BÄCKMAN L, FRATIGLIONI L.** Predictors of progression from mild cognitive impairment to Alzheimer disease. *Neurology* 2007; 68:1596-602.
104. **PETERSEN RC.** Conversion. *Neurology* 2006 14; 67 (9 Suppl 3):S12-3.
105. **BENNETT DA, SCHNEIDER JA, BIENIAS JL, ET AL.** Mild cognitive impairment is related to Alzheimer disease pathology and cerebral infarctions. *Neurology* 2005; 64:834-41.
106. **PETERSEN RC, DOODY R, KURZ A, ET AL.** Current concepts in mild cognitive impairment. *Arch Neurol* 2001; 58:1985-92.
107. **MARKESBERY W, SCHMITT F, KRYSZCIO R ET AL.** Neuropathologic Substrate of Mild Cognitive Impairment *Arch Neurol.* 2006;63: 38-46.
108. **TABERT, MH, ALBERT, SM, BORUKHOVA-MILOV, L, ET AL.** Functional deficits in patients with mild cognitive impairment: prediction of AD. *Neurology* 2002; 58:758-64.
109. **FELDMAN H, SCHELTENS P, SCARPINI E, ET AL.** Behavioral symptoms in mild cognitive impairment. *Neurology* 2004; 62:1199-1201.
110. **LOPEZ OL, BECKER JT, SWEET RA.** Non-cognitive symptoms in mild cognitive impairment subjects. *Neurocase* 2005; 11:65-71.
111. **LYKETSOS CG, LOPEZ O, JONES B, ET AL.** Prevalence of neuropsychiatric symptoms in dementia and mild cognitive impairment: results from the cardiovascular health study. *JAMA* 2002; 288:1475-83.
112. **VINKERS DJ, GUSSEKLOO J, STEK ML, ET AL.** Temporal relation between depression and cognitive impairment in old age: prospective population based study. *BMJ* 2004; 329:881.
113. **VISSER PJ, SCHELTENS P, VERHEY FR.** Do MCI criteria in drug trials accurately identify subjects with predementia Alzheimer's disease? *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005; 76:1348-54.
114. **Depressive disorders.** Diagnostic and statistical manual of mental disorders Washington, DC: American Psychiatric Association; 1994.
115. **MANNING C.** Beyond memory: neuropsychologic features in differential diagnosis of dementia. *Clin Geriatr Med* 2004; 20:45-58.
116. **SALLOWAY S, FERRIS S, KLUGER A, ET AL.** Efficacy of donepezil in mild cognitive impairment: a randomized placebo-controlled trial. *Neurology* 2004; 63:651-7.
117. **MAYOR S.** Regulatory authorities review use of galantamine in mild cognitive impairment. *BMJ* 2005; 330:276.
118. **HERNÁNDEZ L, MONTAÑÉS P, GÁMEZ A, CANO C, NÚÑEZ E.** Neuropsicología del envejecimiento normal. *Rev Asoc Colomb Gerontol Geriatr* 2007; 21: 992-1004.