

Hospital Clínico Quirúrgico Docente Dr. Salvador Allende
Policlínico Universitario Héroes de Girón

LOS FACTORES DE PROGRESION DEL DETERIORO COGNITIVO LEVE A LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER

*Dr. Julio Armas Castro. mav@infomed.sld.cu julioac@infomed.sld.cu

**Dra. Mayra Rosa Carrasco García. mayra.carrasco@infomed.sld.cu

***Interna. Sussette Angel Valdés. aliciaal@infomed.sld.cu

*Residente 2do. Año Medicina General Integral. Policlínico Universitario Héroes de Girón. Maestrante en Longevidad Satisfactoria. Miembro de la Sección Cubana de Enfermedad de Alzheimer. Miembro de la Sociedad Cubana de Medicina Familiar. Médico de Familia.

**Especialista Segundo Grado en Gerontología y Geriátrica. Profesora Auxiliar. *Master* en Longevidad Satisfactoria. Vicepresidenta de la Sección Cubana de Enfermedad de Alzheimer. Hospital Clínico Quirúrgico Docente Dr. Salvador Allende.

***Estudiante 6to. Año Medicina. FCM Dr. Salvador Allende. Alumna Ayudante de Medicina Interna.

RESUMEN

El deterioro cognitivo y la demencia constituyen uno de los problemas de salud pública más importantes del siglo XXI. Dada su relación con la edad, constatamos en la última década un continuo incremento tanto en su incidencia como en su prevalencia, secundariamente al aumento progresivo de la longevidad en la población. Teniendo en cuenta los estudios de progresión realizados hasta la fecha y las cohortes de seguimiento del deterioro cognitivo podemos señalar algunos marcadores de evolución: edad avanzada, presencia de al menos un alelo de APOE 4 en el *screening* genético, disminución del área hipocampal, puntuaciones bajas en *test* psicométricos, mayor compromiso o asociación a factores de riesgo vascular y antecedentes de familiares de

primera línea con demencia, entre otros. Nos propusimos abordar el tema de los factores predictores con el objetivo principal de brindar información actualizada sobre los estudios realizados en relación con este tema.

Palabras clave: Deterioro Cognitivo Leve, demencia senil, enfermedad de Alzheimer, APOE 4, *test* neuropsicológicos.

INTRODUCCION

El tema de las demencias ha ido aumentando en importancia a lo largo de este siglo. Ello se debe principalmente al envejecimiento de la población mundial; primero, en los países desarrollados y actualmente en el resto del mundo. Según las proyecciones demográficas de hoy, se estima que la proporción de personas mayores de 65 años alcanzará 20-25 % en el 2020. ¹

En la actualidad, el segmento de la pirámide poblacional que más se expande es el correspondiente a los mayores de 75 años, mientras que la base se reduce drásticamente por la caída brutal de la natalidad. ²

Hace más de 100 años, en noviembre de 1906, Alois Alzheimer presentó en una reunión de psiquiatría germánica el tema "Una enfermedad característica de la corteza cerebral". En ella describió a una paciente llamada Auguste D., una mujer de 51 años de edad, procedente de Frankfurt, quien presentaba pérdida de memoria, desorientación, afasia, apraxia, agnosia, parafasia y manía persecutoria. ¹ En la actualidad, se estima una incidencia de Enfermedad de Alzheimer (EA) de aproximadamente 5% al año en mayores de 65 años y 20% en mayores de 80 años. Hoy, 1,4 defunciones por cada 100 000 habitantes son debidas a esta enfermedad. ²

El deterioro cognitivo afecta a 7-10% de los mayores de 65 años y se incrementa con la edad (hasta 30% de casos por encima de los 80 años). ¹ El deterioro cognitivo inicial en pacientes mayores de 50 años ha recibido distintas denominaciones, tales como: "olvidos senescentes benignos", "deterioro de la memoria asociado a la edad", "deterioro cognitivo asociado a la edad" y "deterioro cognitivo leve"; siendo en la actualidad éste último término el más ampliamente aceptado. A diferencia de las descripciones previas, el deterioro cognitivo leve establece como una entidad patológica la declinación exclusiva de la memoria, en vez de considerarla como una condición fisiológica normal de la vejez. ^{2,3}

Es bien conocido el impacto que sobre la sociedad tiene el envejecimiento progresivo de la población, aún más si sumamos la morbilidad que este fenómeno conlleva. ³

Cuba, junto con Argentina, Uruguay y Chile ocupan los primeros lugares en porcentaje de envejecimiento en el continente americano, encontrándose en la categoría de "vejez demográfica".⁴ La población anciana en nuestra Isla se ha duplicado en menos de 35 años; se estima un aumento de 20 % en el 2025, y se pronostica que 1 de cada 4 cubanos tendrá 60 años o más.⁴ En nuestro país, se ha comenzado a dar un fenómeno complejo de transición demográfica caracterizado por el cambio de una sociedad de condiciones de elevadas natalidad y mortalidad a condiciones de bajas natalidad y mortalidad.

Nuestra provincia Ciudad de La Habana no escapa a lo que sucede en nuestro continente, ni siquiera a los eventos demográficos que desde hace más de 20 años vienen sucediendo en los países desarrollados. Se considera la provincia más envejecida del país, a lo cual se añade la disminución de los años de vida potencialmente perdidos, la elevación de la esperanza de vida, la emigración de los jóvenes a partir del período especial, la mejoría en la calidad de los servicios de salud y el envejecimiento satisfactorio, asociado a mejorías concretas en la calidad de vida del adulto mayor.⁵ Los cinco municipios más envejecidos de la capital son: Plaza de la Revolución: 23.4%, Diez de Octubre: 21,6%, Centro Habana: 20%, Cerro: 19,8% y Playa: 19,3%.⁵

La situación del envejecimiento poblacional en el municipio Cerro, lugar donde se encuentra enclavado el Policlínico Universitario Héroes de Girón es reflejo de lo que sucede a menor o mayor escala en el resto del país, exceptuando que el área de salud del policlínico cuenta con un índice de envejecimiento poblacional de aproximadamente 27.8%, uno de los más elevados del país. (Datos Estadísticos 2006-2007 Policlínico Universitario Héroes de Girón).

La relevancia sociosanitaria de la EA y la necesidad del desarrollo de terapias que curen o frenen la progresión de la enfermedad ha generado un incremento del interés por conocer y diagnosticar mejor los estadios iniciales de la enfermedad. El diagnóstico de la EA es relativamente sencillo en las fases avanzadas, cuando ya son irreversibles los trastornos de la memoria, el lenguaje, la conducta y las capacidades ejecutivas. En la práctica, la dificultad está en realizar el diagnóstico en las fases iniciales, teniendo en cuenta que las quejas subjetivas de memoria son muy frecuentes entre ancianos normales que no evolucionan a demencia.

Los pacientes que desarrollan una EA suelen pasar a través de un período de transición caracterizado por un declive cognitivo progresivo con las capacidades funcionales relativamente preservadas.

Frente a la hipótesis previa de que los trastornos de memoria formaran parte de un continuo entre el envejecimiento normal y la EA, hoy día tenemos evidencia de que el Deterioro Cognitivo Leve (DCL) es una entidad propia relacionada con la EA, diferente del envejecimiento normal. Aunque no todos los sujetos con DCL evolucionarán a una EA, sí es sabido que el riesgo anual de progresión de los pacientes con DCL es mayor que el de la población general: 10-12% frente a 1-2%, respectivamente. Por eso, es fundamental realizar un diagnóstico precoz de los pacientes con DCL, diferenciándolos claramente de los ancianos que sufren un envejecimiento normal. Además, dado que no todos los pacientes con DCL evolucionarán a demencia, es importante buscar marcadores que identifiquen al subgrupo de pacientes con DCL con mayor riesgo de progresar a una EA. En este subgrupo se podrán aplicar más eficientemente aquellos tratamientos encaminados a retrasar y esperamos que en un futuro a prevenir la transformación del DCL a una EA.⁵

Los marcadores utilizados en la actualidad no han logrado hacer un diagnóstico seguro de qué pacientes con DCL se hallan en una fase incipiente de una EA. No obstante, se han identificado algunos que podrían estar relacionados con el desarrollo de un DCL que evoluciona a una EA.

La neuroimagen funcional es más sensible que la estructural para detectar alteraciones cerebrales en el DCL e incluso en personas sanas que tienen el riesgo de evolucionar a una enfermedad de Alzheimer. Por este motivo, se encuentra entre los marcadores que se están estudiando activamente para pronosticar la evolución a EA en personas con DCL. No obstante, es importante señalar que el acceso a los estudios imagenológicos de alta resolución es inequitativo para la mayoría de los adultos mayores de los países en vías de desarrollo y para los países ricos con sistemas de salud pública privados. Debemos agregar que la inocuidad de estos estudios aún no ha sido probada, por lo que tratando de dar solución a un problema global podríamos generar uno mayor.⁶

En cuanto a los marcadores genéticos, hay autores que afirman que la presencia del alelo $\epsilon 4$ del APOE puede predecir la evolución a demencia de los pacientes con DCL.⁶

Sin embargo, no todos los sujetos que son portadores de un alelo $\epsilon 4$ van a desarrollar una EA y muchos de los individuos que padecen la enfermedad no tienen ninguna copia de este alelo. Si bien está estudiado a profundidad el papel de la APOE en la

enfermedad de Alzheimer se conoce poco sobre la posibilidad de usar la determinación genética de sus alelos para predecir su aparición y presenta las mismas limitantes económicas de los estudios anteriormente comentados.

El desarrollo de nuevos fármacos para tratar la EA conlleva la detección lo más temprana posible de la enfermedad, con la esperanza de alcanzar una mayor eficacia terapéutica. Por tanto, cada vez es más necesario identificar marcadores de riesgo de evolución de los pacientes con DCL a una EA, entre ciertas escalas neuropsicológicas y una valoración clínica integral. Quizá la asociación de estos marcadores utilizados nos proporcione una mayor precisión en la predicción de la probabilidad de evolución a demencia. En este artículo nos hemos propuesto analizar cuáles marcadores clínicos, neuropsicológicos y genéticos podrían estar involucrados en este fenómeno de deterioro cognitivo que culmina con el diagnóstico de demencia senil tipo Alzheimer.

DESARROLLO

Según los criterios de la cuarta edición del *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* (DSM-IV) ⁷ (*mild neurocognitive disorder*) y la décima revisión de la Clasificación Internacional de Enfermedades (CIE-10) ⁸ (*mild cognitive impairment*), el deterioro cognitivo leve (DCL) es un síndrome caracterizado por una alteración adquirida y prolongada de una o varias funciones cognitivas, que no corresponde a un síndrome focal y no cumple criterios suficientes de gravedad para ser calificada de demencia.

El diagnóstico del DCL se basa en la objetivación del deterioro cognitivo, en el paciente con nivel de conciencia normal, a través de pruebas neuropsicológicas estandarizadas, con puntos de corte apropiados para la edad y nivel académico del sujeto, teniendo en cuenta su actividad profesional. Es necesario constatar que las alteraciones son adquiridas, mediante la declaración de un informador fiable o bien su objetivación en exploraciones diferentes.

Sin embargo, el deterioro cognitivo leve es un síndrome en el que se han incluido diversas manifestaciones clínicas y causas heterogéneas, y es necesaria una correcta definición del mismo para obtener buenos resultados cuando se estudian los pacientes con esta enfermedad.

“La pérdida de memoria asociada a la edad” y “el deterioro cognitivo leve” pueden formar parte del rango de la enfermedad de Alzheimer, aunque la enfermedad cerebrovascular también está fuertemente asociada al deterioro cognitivo leve. ⁹ Por

otro lado, los individuos con “deterioro cognitivo-no demencia” tienen más probabilidad de tener deterioros en otras funciones cognitivas derivados de una enfermedad cerebrovascular y menos probabilidad de padecer una EA. Sin embargo, hasta 30% de los pacientes con “deterioro cognitivo-no demencia” tienen un deterioro aislado de la memoria que es clínica y patológicamente compatible con una EA incipiente.^{10,11}

A pesar de que los criterios para el diagnóstico del un deterioro cognitivo leve son los que acabamos de exponer, en ocasiones, algunos autores también utilizan el término de DCL en pacientes que tienen un deterioro cognitivo y además presentan una puntuación de 0,5 en la escala *CDR*, o de 3 en la escala *GDS*, una pérdida de memoria confirmada objetivamente con una puntuación 1,5 desviaciones estándares inferior a la media para su edad en el *Test* de Rey para el aprendizaje auditivo verbal o en la escala de memoria de *Weschler*, después de haber excluido la existencia de una enfermedad de Alzheimer.¹¹

El término “deterioro cognitivo leve” se ha usado en la literatura durante varios años, como un estado de transición entre el envejecimiento normal y una enfermedad de Alzheimer muy leve, pero esta afirmación puede ser cuestionada ya que no todos los sujetos con DCL desarrollan ese tipo de demencia, especialmente cuando se estudia la población general. Además algunos pacientes con DCL-amnésico pueden evolucionar a otro tipo de demencia.¹²

La evolución de los pacientes con DCL ha sido una cuestión muy importante para los distintos autores y se han llevado a cabo numerosos trabajos para responder esta pregunta. En la literatura se han recogido porcentajes de progresión a demencia de los sujetos con un deterioro cognitivo muy dispares. Probablemente esta disparidad se debe a varias razones. En primer lugar, no ha existido un consenso en los criterios diagnósticos ni en la definición del DCL y, por tanto, no todos los trabajos estudian el mismo tipo de pacientes y, por eso, comparar sus resultados es difícil y, en segundo lugar, es importante tener en cuenta de dónde provienen los individuos. En la mayoría de los casos, son pequeñas muestras de pacientes reclutados por expertos en Unidades Especializadas de Memoria o Demencia y son pacientes muy seleccionados que no son representativos de la población general. Por estos motivos, se encuentran diferencias respecto a la evolución de los pacientes con deterioro cognitivo leve al revisar los trabajos de los distintos autores que han estudiado esta cuestión.

En el estudio de Pieter Jell y cols.¹³ con 494 pacientes clasificados en grupos etiológicos de deterioro cognitivo leve, después de 10 años de seguimiento, se

concluyó que la mayoría de los pacientes que progresó a EA tenía como antecedentes mayor edad y el subtipo de DCL amnésico, asociado a la depresión y al inicio de síntomas cognitivos más temprano en la línea del tiempo. Este estudio corrobora uno de los factores que se ha manejado en la actualidad como predictor de la evolución del deterioro cognitivo: la edad avanzada.

Quizás éste sea el factor más conocido que podría ser un excelente predictor, pero también es inmodificable, por lo que habría que asociarlo a otros marcadores de evolución más confiables y sobre los cuales se pudieran diseñar estrategias de intervención. El estudio llevado a cabo en la Universidad de Kentucky por Kryscio R.J y cols.¹⁴ revela que la asociación entre el grado de deterioro cognitivo al inicio del diagnóstico, la prevalencia de, al menos, un alelo de la APOE 4 y la edad avanzada son factores predictores que se expresan en más de la mitad de los pacientes que evoluciona en la escala del deterioro de las funciones cognitivas.

Debemos señalar que muchos pacientes al inicio del diagnóstico cumplen con los criterios definidos anteriormente sobre DCL, pero es imposible clasificarlo en subgrupos; no obstante, después de una cohorte de seguimiento de más de 10 años algunos solo progresan dentro de los criterios para el DCL y no hacia la Enfermedad de Alzheimer; sin embargo, si se sigue detenidamente la cohorte por 5 años más, la tasa de progresión es mayor en aquellos, cuyo diagnóstico fue modificado al cabo de 5 años que los que se mantienen con su estatus cognitivo inicial. De todo esto, resulta que algunos elementos relacionados con la profundización del deterioro cognitivo podrían estar involucrados en su final progresión a la demencia, y no realizarse un salto cualitativo desde el diagnóstico inicial hasta la demencia establecida.

Sobre estos temas, podemos mencionar el estudio de Bennett D. A y cols.¹⁵ sobre la historia natural del deterioro cognitivo en el anciano y las posibles variantes etiológicas en su evolución. En la cohorte de seguimiento, al cabo de 3 años, 30% de los pacientes falleció sin desarrollar demencia y el resto progresó dentro del deterioro cognitivo y solo un porcentaje bajo desarrolló demencia. Esto nos sugiere que el estudio de seguimiento de pacientes con algún grado de deterioro cognitivo debe realizarse por al menos 10 años y con edades inferiores a los 65 años, lo cual quizás sería contradictorio teniendo en cuenta que el mejor factor predictor es la edad avanzada. En un estudio anterior del mismo autor, se evaluaron 798 sujetos de los cuales 211 (26,4%) tenían DCL y 587 (73,6%) no tenían ningún tipo de deterioro. Tras un período de seguimiento de 4 años y medio, 30% de los sujetos con DCL murió y 34% desarrolló

EA; de las personas sin deterioro, murieron 13% y 7,2% desarrolló EA. Por tanto, estos autores concluyen que las personas con DCL tienen 3 veces más riesgo de desarrollar EA que las personas sin deterioro.¹⁶

Otros autores han establecido diferentes porcentajes de progresión dependiendo de la definición del deterioro y el tiempo de seguimiento: 12-38% después de 1 año¹⁷, 36% después de 2 años,¹⁸ 18% después de 3 años¹⁹ y 42% después de 5 años.²⁰ Otras series, muestran 50% a los 3 años²¹, 50% a los 5 años^{22,23} y 69% a los 7 años.²⁴ En otros estudios, la tasa de evolución varía entre 27,4% tras un período 24,5 meses, según Tian y cols.²⁵ y 19,5% en 2,7 años para Wolf y cols.²⁶ Tanaka y cols.²⁷ encuentran 50% en 2 años, Korf y cols.,²⁸ 49% tras un seguimiento de 34 meses, y Modrego y cols.²⁹ 51,7% tras 3 años de seguimiento.

El estudio más completo publicado en la actualidad sobre la conversión del DCL a demencia ha sido el CACHE,³⁰ llevado a cabo por investigadores de múltiples universidades de los Estados Unidos en el pueblo que lleva el mismo nombre, en Utah. Después de llevar a cabo una cohorte de 3 años con pacientes en edades comprendidas alrededor de los 65 años y con diferentes grados de deterioro cognitivo, pudieron concluir que todos los tipos de deterioro cognitivo leve, ya sea amnésico, o de lenguaje o mixto producían conversión a demencia, con más frecuencia en aquellos pacientes que además presentaban algún alelo de APOE 4. Este estudio sugirió que, independientemente del grado de daño cognitivo, el escaneo genético en busca de algún alelo de apolipoproteína E 4 es el método más fiel para predecir la conversión a demencia.

Por otro lado, la mayor parte de los estudios revisados sugieren que: la edad avanzada, puntuaciones más bajas en algunos *tests* de memoria y los déficits de orientación son factores de riesgo de desarrollar demencia en pacientes con DCL²⁶. La asociación de más de uno de estos marcadores clínicos parece tener una mayor predicción de evolución; Marquis y cols.³¹ demuestran que la edad avanzada, peores puntuaciones en el *test* de memoria lógica, la dificultad para la deambulación y la atrofia del hipocampo son marcadores independientes del riesgo del desarrollo de un deterioro cognitivo en ancianos normales. Estudios longitudinales^{32,33,34} de ancianos sanos con un riesgo elevado de desarrollar una enfermedad de Alzheimer muestran que éstos obtienen puntuaciones más bajas en los *tests* neuropsicológicos basales que aquellos que siguen sanos.

La utilidad de cualquier batería de *tests* realizados para identificar pacientes con DCL dependerá del contenido de los mismos. Estos *tests* deben incluir pruebas de aprendizaje, evocación diferida, atención selectiva y funciones ejecutivas, que proporcionarán una valiosa información para el *screening* y diagnóstico de DCL si son interpretados correctamente.³⁴ El primer signo clínico de los pacientes con deterioro cognitivo leve es la pérdida de memoria, referida por ellos o por familiares y amigos, verificada mediante *tests* psicométricos.

Con frecuencia, en las personas con un deterioro cognitivo leve se puede demostrar, además de las alteraciones de la memoria, unos rendimientos alterados en otras esferas cognitivas, como son: el lenguaje, la atención, las tareas visuo-constructivas, velocidad de procesamiento y flexibilidad cognitiva. Es posible que precisamente la velocidad de procesamiento y la flexibilidad cognitiva -ambas relacionadas con la región prefrontal-sean las primeras en cambiar.³⁵

Los pacientes con deterioro cognitivo leve tienen una alteración más rápida de las actividades de la vida diaria, de la memoria episódica, de la memoria semántica, de la velocidad de percepción¹⁸ y de la memoria lógica,³¹ comparada con la de los sujetos sin deterioro cognitivo. También, los pacientes con DCL como los enfermos con EA presentan trastornos por disfunciones frontales con alteraciones del comportamiento como la apatía o la disfunción de la ejecución.^{36,37} Cuando el deterioro progresa, los pacientes tienen problemas con la respuesta inhibitoria y la velocidad del cambio de la atención, además tienen alterada la memoria episódica como los enfermos con demencia leve.

Los estudios epidemiológicos demuestran que entre 35 y 45% de las personas ancianas no demenciadas de más de 70 años tienen quejas subjetivas de problemas relacionados con la memoria³⁵. A pesar de que algunos autores encuentran que la mayoría de los sujetos con quejas subjetivas de pérdida de memoria permanece sin demencia al cabo de 3 ó 4 años, otros han sugerido que estas quejas pueden predecir el desarrollo de una demencia.³⁸ Lo cierto es que aún no se han podido demostrar con total certeza los factores predictores para la conversión a demencia.

Después de revisar los distintos trabajos realizados, observamos que las tasas de prevalencia e incidencia del deterioro cognitivo leve varían de unos autores a otros. Creemos que las causas son: en primer lugar la variabilidad en los criterios diagnósticos aplicados, dependiendo de la definición del deterioro la prevalencia oscila entre 3% a 20% y la tasa de incidencia entre un 8-77 por 1 000 personas/año. En

segundo lugar, la edad de los sujetos también influye; las cifras de prevalencia e incidencia aumentan con la edad. Por tanto, pensamos que es necesario que los distintos autores utilicen los criterios diagnósticos adecuados para definir el deterioro cognitivo leve para que los estudios epidemiológicos sean más homogéneos y los resultados obtenidos puedan compararse entre sí, con lo cual podríamos establecer un consenso de marcadores de evolución y diseñar estrategias de intervención más tempranas.

CONCLUSIONES

Aunque, en la actualidad, no existen criterios uniformes para definir los marcadores de evolución o factores de predicción para la conversión del daño cognitivo a demencia, podemos citar algunos que deberíamos tener en cuenta: edad avanzada, edad tardía de presentación de los síntomas cognitivos, presencia de, al menos, un alelo de APOE 4 en el *screening* genético, disminución del área hipocampal, puntuaciones bajas en los *test* de memoria visoespacial, *test* de orientación y de lenguaje, pacientes con dificultades en la deambulación, mayor compromiso o asociación a factores de riesgo vascular, disminución del flujo sanguíneo cerebral en pruebas de neuroimagen (SPECT, PET), subtipo amnésico y vascular de deterioro cognitivo leve, antecedentes de familiares de primera línea con demencia, entre otros. El principal problema de los estudios sobre progresión resulta del diseño de los mismos, se realizan en poblaciones pequeñas, comunidades cerradas con una media de cohorte de seguimiento de 3 años y, sobre todo, sin tener en cuenta los subregistros de pacientes no diagnosticados con DCL y con tasas de conversión a demencia altas. Recomendamos profundizar en los factores de progresión para poder llevar a cabo estrategias de prevención primaria y poder disminuir las tasa de progresión y profundización del daño cognitivo asociado o no a la edad.

ABSTRACT: Roles in the progression from mild cognitive decline, to Alzheimer's disease.

Mild cognitive decline and dementia are both important health problems in the 21st century . Given it's connection with age, we have stated how, in the last decade a continuum increase in it's incidence and prevalence is related with the progressive increase time of life. Having in consideration the studies of progression made up to date and the cohorts of following of mild cognitive decline, we can point out some markers of

evolution, given: advanced age, the presence of at least one APOE 4 allele in genetic screening, diminished hippocampus area, low punctuations in psychometric tests, a major cardiovascular compromise and family background of first blood line relatives with dementia, among others. We had the purpose to approach the subject of the predictor factors with the main objective to offer updated information about the performed studies in connection with the topic.

Key words: Mild cognitive decline, Senile dementia, Alzheimer's disease, APOE 4, Neuropsychological tests.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Castanedo JF, Vicente N. Modelo de atención gerontológica en el Consejo Popular Los Sitios. Ciudad de La Habana, Cuba. Rev Electrónica Geriatria. 2000;.2:1-8.
2. Composortega Cruz S. Características generales de la población de la tercera edad en el mundo. En: Centro Interamericano de Estudios de Seguridad Social. Editor. El adulto mayor en América Latina: sus necesidades y sus problemas médico sociales. México DF: CIRSS, OPS, OMS; 1995.
3. Anuario Estadístico 2005 [serie en Internet]. [citada 2006]. Disponible en: <http://bvs.sld.cu/cgIbin/wxis/anuario/?IsisScript=anuario/iah.xis&tag5003=anuario&tag5021=e&tag6000=B&tag5013=GUEST&tag5022=2005>
4. Prieto O, Vega E. La atención al anciano en Cuba. Desarrollo y perspectivas. La Habana: Editorial Ciencias Médicas; 1996.
5. Kalache A. Situación global del envejecimiento. Consulta interregional sobre el envejecimiento de la población organizada por el Banco Interamericano de Desarrollo, en la ciudad de Washington el 1-2 junio del 2000 [serie en Internet]. [citada 17 Nov 2003]. Disponible en: http://www.gerontologia.org/envejecimiento_poblacional.htm

6. Kral VA. Senescent forgetfulness: benign and malignant. *Can Med Assoc J.* 1962;86:257-260.
7. Rosenberg B, Johnston D, Lyketsos C.A. Clinical Approach to Mild Cognitive Impairment *Am J Psychiatry.* Nov 1, 2006,163(11): 1884 – 1890.
8. American Psychiatric Association. Practice guideline for the treatment of patients with Alzheimer's disease and other dementias of late life. *Am J Psychiatry.* 1997;154: 1-39.
9. De Carli C, Miller BL, Swan GE, Reed T, Wolf PA, Carmelli D. Cerebrovascular and brain morphologic correlates of mild cognitive impairment in the National Heart, Lung, and Blood Institute Twin Study. *Arch Neurol.* 2001,58:643-647.
10. Graham JE, Rockwood K, Beattie BL. *et al.* Prevalence and severity of cognitive impairment with and without dementia in an elderly population. *Lancet.* 2002;349:1793-1796.
11. Riley KP, Snowdon Da, Markesbery WR. Alzheimer's neurofibrillary pathology and the spectrum of cognitive function: findings from the Nun Study. *Ann Neurol.* 2002;51:567-577.
12. Arnaiz E, Jelic V, Almkvist O, Wahlund LO, Winblad B, Valind S, Norberg A. Impaired cerebral glucose metabolism and cognitive functioning predict deterioration in mild cognitive impairment. *Neuroreport .* 2001,12:851-855.
13. Pieter J, Arnold K, Jellemer J, Frans V. Ten-year risk of dementia in subjects with mild cognitive impairment. *Neurology.* 2006;67:1201-1207.
14. Kryscio R, Schmitt F, Salazar J, Mendiondo M, Markesbery W. Risk factors for transitions from normal to mild cognitive impairment and dementia. *Neurology.* 2006;66:828-832;.

15. Bennett DA, Wilson RS, Schneider JA, Evans DA, Beckett LA, Aggarwal NT, Barnes LL, Fox JH, Bach J. Natural history of mild cognitive impairment in older persons. *Neurology*. 2002;59:198-205.
- 16.. Tyas SL, Salazar JC, Snowdon DA, Desrosiers MF, Riley KP, Mendiondo MS, Kryscio RJ. Transitions to Mild Cognitive Impairments, Dementia, and Death: Findings from the Nun Study *Am. J. Epidemiol.* June 1, 2007;165(11): 1231–1238.
17. Schofield PW, Marder K, Doonief G, Jacobs DM, Sano M, Stern Y. Association of subjective memory complaints with subsequent cognitive decline in community-dwelling elderly individuals with baseline cognitive impairment. *Am J Psychiatry*. 2006;154:609-615.
18. Johansson B, Zarit SH. Early cognitive markers of the incidence of dementia and mortality: a longitudinal study of the oldest old. *Int J Geriatric Psychiatry*. 2005;12:53-59.
19. Ritchie K, Ledesert B, Touchon J. Subclinical cognitive impairment: epidemiology and clinical characteristics. *Compr Psychiatry*. 2000;41:61-65.
20. Hogan DB, Eby EM. Predicting who will develop dementia in a cohort of Canadian seniors. *Can J Neurol Sci*. 2000, 27:18-24.
21. Rubin EH, Morris JC, Grant EA, Vendegna T. Very mild senile dementia of the Alzheimer type. I Clinical assessment. *Arch Neurol*. 1989,46:379-382.
22. Bowen J, Teri L, Kukull W, McCormik W, McCurry SM, Larson EB. Progression to dementia in patients with isolated memory loss. *Lancet*. 1997;349:763-765.
23. Tuokko H, Freris R. Cognitive impairment with no dementia (CIND): longitudinal studies, the findings and the issues. *Clin Neuropsychol*. 2000,14:504-525.
24. Tierney MC, Szalai JP, Snow WG. Prediction of probable Alzheimer's disease in memory-impaired patients: a prospective longitudinal study. *Neurology*. 2006;46:661-665.

25. Tian J, Bucks RS, Haworth J, Wilcock G. Neuropsychological prediction of conversion to dementia from questionable dementia: Statistical significant but not yet clinically useful. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2003;74:413-414.
26. Wolf H, Grunwald M, Ecke GM, Zedlick D, Bettin S, Dannenberg C, Dietrich J, Eschrich K, Arendt T, Gertz HJ. The prognosis of mild cognitive impairment in the elderly. *J Neural Transm Suppl*. 1998;54:31-50.
27. Tanaka M, Fukuyama H, Yamaguchi H, Narita M, Nabatame M, Fujimoto N, Kita T, Murakami M. Regional cerebral blood flow abnormalities in nondemented patients with memory impairment. *J Neuroimaging*. 2002;12:112-118.
28. 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.
29. Modrego PJ, Ferrández 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.
30. Tschanz T, Welsh-Bohmer K, Lyketsos C, Corcoran C, Green C and the Cache County Investigators. Conversion to dementia from mild cognitive disorder. The Cache County Study. *Neurology*. 2006;67:229-234.
31. Marquis S, Moore M, Howieson DB, Sexton G, Payami H, Kaye A, Camicioli R. Independent predictors of cognitive decline in healthy elderly persons. *Arch Neurol*. 2002;59:601-606.
32. Rubin DH, Storandt M, Miller JP. *et al*. A prospective study of cognitive function and onset of dementia in cognitively healthy elders. *Arch Neurol*. 1998;55:395-401.

33. Masur DM, Sliwinski M, Lipton RB, Blau AD, Crystal HA. Neuropsychological prediction of dementia and the absence of dementia in healthy elderly persons. *Neurology*. 2004 ,44:1427-1432.
34. Howieson DB, Dame A, Camicioli R, Sexton G, Payami H, Kaye JA. Cognitive markers preceding Alzheimer's dementia in the healthy oldest old. *J Am Geriatr Soc*. 2006;45:584-589.
35. Manubens Bertrán JM. Epidemiología del deterioro cognitivo ligero. *Neurología*. 2002,17(Suppl 7):1-9.
36. Ready RE, Ott BR, Grace J, Cahn-Weiner DA. Apathy and executive dysfunction in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2003;11:222-228.
37. Boyle PA, Malloy PF, Salloway S. *et al*. Executive disfunction and apathy predict functional impairment in Alzheimer's disease. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2003,11:214-221;.
38. Koivisto K, Rinikainen KJ, Hanninen T, Vanhanen M, Helka EL, Mykkanen L. Prevalence of age-associated memory impairment in a randomly selected population from eastern Finland. *Neurology*. 2005;45:741-747.