

CIENCIAS CLÍNICAS Y PATOLÓGICAS

Universidad de Ciencias Médicas de La Habana
Facultad de Ciencias Médicas Dr. Carlos J. Finlay
Hospital Militar Universitario Dr. Carlos J. Finlay

El deterioro cognitivo leve. Un paso antes de la enfermedad de Alzheimer

Mild cognitive impairment. An step before Alzheimer´s disease

Juan A. Samper Noa¹, Juan J. Llibre Rodríguez², Carlos Sánchez Catases³, Saily Sosa Pérez⁴

¹Especialista Segundo Grado en Medicina Interna. Master en Gerontología. Médica y Social. Doctor en Ciencias Médicas. Profesor Titular. juan.samper@infomed.sld.cu

²Especialista Segundo Grado en Medicina Interna. Doctor en Ciencias Médicas. Profesor Titular. mguerra@infomed.sld.cu

³Master en Neurociencias. Doctor en Ciencias Físicas. Profesor Titular. carlos@neuro.ciren.cu

⁴Especialista Primer Grado en Medicina Interna. Master en longevidad satisfactoria. Auxiliar. victorso@infomed.sld.cu

RESUMEN

Las quejas sobre la función cognitiva de los pacientes son un motivo creciente de atención en las consultas. El deterioro cognitivo leve (DCL), es considerado como un grupo patológico, según las tasas anuales de evolución a enfermedad de Alzheimer (EA), generalmente superiores a 10%. Se propone, que exista un continuum entre el envejecimiento normal y la EA. La pérdida de memoria es tan característica de esta última, que su diagnóstico deberá ponerse en duda si no está presente. El DCL, es aceptado como una entidad diagnóstica y se refiere a un estado transitorio entre la normalidad y la demencia. Diversos resultados han revelado la asociación de algunas pruebas neuropsicológicas con el diagnóstico futuro de demencia. El tratamiento farmacológico del DCL puede retrasar el diagnóstico clínico de la EA.

Palabras clave: Deterioro cognitivo leve, Enfermedad de Alzheimer, memoria episódica, demencia.

ABSTRACT

The murmurs about the cognitive functions in the patients are the rising motive to the consults. Mild cognitive impairment (MCI) is consider a pathologic group according to the anual valuation of the evolution to the Alzheimer's disease (AD), generally superior to 10%. It had been propose that there is a continuum between normal aging and AD. Lost of memory is an important characteristic of this disease so the diagnosis can be put in doubt if it is no present. MCI is accepted like a diagnostic entity and refers to the temporary state between normality and dementia. Several results had revealed the association of some neuropsychological test with the future diagnosis of the dementia. The pharmacological treatment of MCI can delay the clinical diagnosis of the AD.

Key words: mild cognitive impairment, Alzheimer's disease, episodic memory, dementia.

INTRODUCCIÓN

Las quejas sobre la función cognitiva de los pacientes son un motivo creciente de atención. Algunas de estas quejas son meramente subjetivas o, a veces, están refrendadas por un informador fiable, sin que puedan constatarse por test psicométricos, en lo que se ha dado en llamar, alteración cognitiva. Otro grupo de pacientes, sí presenta una alteración apreciable en los test psicométricos, y se catalogaría, según el mismo grupo, como deterioro cognitivo leve (DCL). Este último, es considerado como un grupo patológico, según las tasas anuales de evolución a demencia (sobre todo Enfermedad de Alzheimer), generalmente superiores a 10%.¹ En la práctica clínica habitual, el diagnóstico de esta enfermedad se retrasa con frecuencia varios años tras el inicio de los síntomas. Dicha afección, descrita por vez primera en 1906 por el eminente psiquiatra alemán Alois Alzheimer (1864-1915), se caracteriza por presentar un inicio insidioso y un curso lentamente progresivo que típicamente se manifiesta a través de problemas de memoria. Estas características han dificultado su diagnóstico, sobre todo, en las etapas iniciales cuando comparte algunos rasgos del envejecimiento normal.²

OBJETIVOS

- Exponer la definición, subtipos, evolución y criterios diagnósticos más acertados en el Deterioro Cognitivo Leve.
- Dar a conocer la utilidad de la neuroimagen, el líquido cefalorraquídeo y el plasma en el diagnóstico y evolución del Deterioro Cognitivo Leve.

- Describir los principales predictores de conversión a Enfermedad de Alzheimer en el Deterioro Cognitivo Leve y las modalidades de tratamiento utilizadas en la actualidad.

DESARROLLO

Diagnóstico temprano de la enfermedad de Alzheimer (EA)

El estudio neuropsicológico contribuye en gran medida al diagnóstico temprano de la EA; de hecho, la evaluación neuropsicológica puede demostrar la presencia de déficit cognitivos, años antes de la aparición del síndrome demencial.³ La afectación en la memoria episódica se encuentra entre las primeras manifestaciones cognitivas en esta enfermedad y forma parte del prolongado período prodrómico que precede a sus manifestaciones clínicas. Existe la convicción de que, la "ventana terapéutica" se abre en los años previos al inicio de los trastornos de la memoria, incluso muchos años antes. Posiblemente esta ventana siga abierta en el período que caracterizaremos como DCL.⁴

EL DETERIORO COGNITIVO LEVE (DCL)

Aspectos históricos

Históricamente, se han empleado en la literatura diversos términos para describir estadios intermedios entre normalidad y demencia. Algunos de estos han sido: en 1962, "olvidos benigno y maligno de la vejez", con los que se designaban sendos estados de disfunción de la memoria en ancianos. Posteriormente, en 1986, se introdujo el término "Deterioro de la memoria asociado al Envejecimiento (DMAE), para designar una alteración de la memoria que supone una pérdida de esta capacidad que, medida por tests psicométricos, se apartaría más de lo esperable de una desviación típica en adultos jóvenes sanos. Años más tarde, en 1989, otros autores propusieron la división del DMAE en 2 categorías: el "deterioro de la memoria consistente con la edad" (DMCE), para los sujetos cuyo rendimiento se encuentra en 75% o más de las pruebas de memoria administradas, dentro de una desviación típica con respecto al grupo de su misma edad, y el "olvido de la vejez" (OV), aplicable a las personas con un rendimiento entre una y dos desviaciones típicas por debajo de su grupo etáreo, al menos en 50% de las pruebas. En 1994, se elaboró el concepto de "declive cognitivo asociado al envejecimiento" (DCAE).⁵

Estos y otros términos se han venido utilizando desde hace algunos años, sin embargo, Reisberg et al,⁵ emplea por vez primera el término "declinar cognitivo ligero". A pesar de ello, no es hasta finales de la década de los 90, que el Deterioro Cognitivo Leve (del inglés: Mild cognitive impairment) comienza a recibir mayor atención y aceptación en la literatura especializada; siendo aceptado por la Academia Americana de Neurología hace apenas 7 años. Actualmente, el DCL, es aceptado como una entidad diagnóstica y se refiere a un estado transitorio entre la normalidad y la demencia.^{6,7,8,9}

Definición

El DCL se define, como una alteración de la memoria, superior a la esperada para la edad y nivel de escolaridad del sujeto, quien se desenvuelve adecuadamente en su

quehacer diario, por lo que no puede aplicársele el diagnóstico de demencia. Por otra parte, se deberá constatar que las alteraciones de memoria son adquiridas; mediante la declaración de un informador fiable o bien por su objetivación en exploraciones diferentes.^{9,10}

Diagnóstico

Los criterios diagnósticos de DCL propuestos por Petersen et al, 9 incluyen:

- Alteración subjetiva de la memoria, corroborada por un informador fiable.
- Alteración de la memoria objetivada mediante test con datos normativos de personas de la misma edad y nivel de escolaridad.
- Función cognitiva general normal.
- Realización normal de las actividades de la vida diaria.
- No estar demenciado.

La aplicación de estos criterios diagnósticos ha constituido un aporte interesante, principalmente dirigido a disminuir la heterogeneidad que caracteriza a estos pacientes, aumentar el conocimiento de esta etapa entre lo normal y lo patológico e intentar definir grupos de alto riesgo.

Algunos trabajos, han concluido que los pacientes con DCL se sitúan entre los sujetos sanos y aquellos afectados de EA en estadio inicial, hecho que ha planteado la existencia de un continuum en aquellos pacientes que desarrollarán la enfermedad.¹¹

Por su parte, el grupo de trabajo del Consorcio Europeo para la EA (EADC), ha realizado recientemente una revisión crítica sobre el concepto de DCL y propone los siguientes elementos para su diagnóstico:¹⁰

- Quejas cognoscitivas procedentes del paciente y/o su familia.
- El paciente y/o el informador refieren un declive en el funcionamiento cognoscitivo en relación con las capacidades previas durante los últimos 12 meses.
- Trastornos cognoscitivos evidenciados mediante evaluación clínica (deterioro de la memoria y/u otro dominio cognoscitivo).
- El deterioro cognoscitivo no tiene repercusiones principales en la vida diaria, aunque el sujeto puede referir dificultades concernientes a actividades complejas del día a día.
- Ausencia de demencia.

Subtipos

Se ha propuesto la existencia de tres subtipos de DCL, cada uno de los cuales guardaría una relación más estrecha con una determinada evolución posterior. El primer tipo propuesto sería el DCL amnésico (DCL-a), que implicaría la presencia de

quejas subjetivas de alteración de la memoria, objetivadas mediante pruebas estandarizadas tomando como referencia datos normativos para la misma edad y nivel de escolaridad del sujeto. Aun con la presencia de esta alteración en la memoria, la persona obtiene buenos resultados en pruebas de funcionamiento cognitivo general (ejemplo, MEEM), no se observan otras alteraciones cognitivas y mantiene básicamente preservadas sus actividades de la vida diaria. Según los autores Petersen RC et al^{12, 13} el DCL-a sería el tipo más frecuente y tendría una etiología degenerativa, siendo una etapa prodrómica de la EA. El segundo tipo sería el DCL difuso (DCL-d), que requiere la presencia de diversas disfunciones cognitivas, no necesariamente de la memoria, en el lenguaje, funciones ejecutivas, alteraciones visoespaciales o visoconstructivas en relación con datos normativos, pero con un grado de alteración leve que no permite el diagnóstico de demencia. Así, los pacientes con DCL-d también obtienen resultados normales en pruebas de cribado y mantienen su independencia en las actividades de la vida diaria. Según se refiere, este tipo de DCL puede progresar hacia la EA, pero también se relaciona con otras etiologías, como la demencia vascular, y puede encontrarse en el extremo del envejecimiento no patológico. Finalmente, encontraríamos el DCL focal no amnésico (DCL-f), que implicaría una alteración leve de alguna función cognitiva que no fuese la memoria, como una alteración específica del lenguaje que pudiera evolucionar hacia una afasia progresiva primaria o de las funciones ejecutivas que podría orientarnos hacia una demencia frontotemporal. En este caso, tampoco se excluye la posible evolución hacia la EA, dada la importante heterogeneidad clínica y etiológica que se observa entre los pacientes con DCL.⁹

Otros autores, en un concepto más ampliado sobre el DCL, distinguen cuatro subtipos clínicos: DCL amnésico simple dominio, DCL amnésico múltiple dominio, DCL no amnésico simple dominio y DCL no amnésico múltiple dominio. La posible evolución planteada en estos subtipos no difiere a la comentada antes y se asume que teóricamente los de tipo amnésico tendrían mayor probabilidad de progresar a EA y los no amnésicos a una demencia diferente a esta última.¹³

Escalas de evaluación. Solapamiento (overlap)

Son varios los instrumentos (relativamente breves) para la evaluación cognitiva, y sus resultados permiten establecer un diagnóstico aproximado de DCL; no obstante, son en muchos casos dudosos pues superponen poblaciones de sujetos con DCL y sujetos con EA en etapas iniciales. Entre las escalas de mayor utilidad empleadas para poder hacer un seguimiento del continuum que se establece entre el envejecimiento normal y los diversos estadios de demencia, pasando por el DCL están: en primer lugar el CDR (Escala Clínica para la Demencia) y en segundo lugar el GDS (Escala global de deterioro). En ocasiones, varios estadios de estas escalas, sustituyen la definición clínica de Petersen con respecto al DCL. Mayormente, los DCL son clasificados con CDR=0.5; sin embargo, esta es una escala para evaluar severidad, no es para clasificación diagnóstica. Por tanto, pacientes con CDR=0.5 pueden tener diagnóstico clínico de DCL o EA leve. El diagnóstico de DCL y un CDR=0.5, no son necesariamente sinónimos. Igualmente sucede con el GDS, el que usualmente es utilizado en la literatura para determinar el grado de severidad. En el estadio 3 de esta escala, pueden estar representados el DCL y la EA leve. Por tanto, dichas escalas, deberán utilizarse con mucha precaución dada la posibilidad de solapamiento, sobre todo, si tenemos en cuenta que aún siguen "borrosos" los límites entre normalidad, DCL y EA.^{9,14}

Predictores de conversión a EA en pacientes con DCL

Diversos resultados de investigaciones sobre déficit cognitivos que anteceden a la EA han revelado la asociación de algunas pruebas neuropsicológicas con el

diagnóstico futuro de demencia; por ejemplo se ha reportado un pobre rendimiento en el MEEM en aquellos individuos que desarrollan la EA al compararlos con los que no se demencian. También, se describen como posibles predictores detectables entre 1-3 años antes de que pueda realizarse un diagnóstico de síndrome demencial a las alteraciones en el examen de la memoria episódica, la fluencia verbal, la capacidad de razonamiento abstracto y la capacidad nominativa.^{14, 15} También se ha propuesto que las alteraciones en la evocación diferida y el Trail Making Test B son los mejores predictores de demencia. En otro estudio (Nun Study), se demostró que la baja capacidad lingüística, medida incluso en épocas tempranas de la vida, podía ser un factor predictivo de deterioro cognitivo y EA en edades avanzadas.⁴ En opinión de Fleisher et al.,¹⁶ el modelo que mejor predice progresión de DCL amnésico a EA después de 36 meses de seguimiento incluye el estado de APOE4, el examen de la modalidad por símbolos de dígitos, el recuerdo diferido de 10 palabras, el recuerdo diferido del párrafo de la Universidad de Nueva York y el puntaje total del ADAS-cognitivo. En esta investigación, cuando se eliminó la APOE4 del análisis, el resultado tuvo similar exactitud en la estimación predictiva de todo el modelo empleado; siendo esta de 80%. Por otra parte, se ha expuesto, que aquellos pacientes con una alteración aislada de la memoria raramente progresan a demencia después de un período de seguimiento de dos años, mientras que, en aquellos pacientes con, al menos, dos funciones cognitivas alteradas, especialmente memoria episódica y praxis constructiva, se observa una tasa de conversión de 48%.^{14,15}

Papel de la neuroimagen

La resonancia magnética (RM) proporciona imágenes anatómicas de alta resolución para la evaluación de los cambios estructurales del cerebro in vivo. La atrofia hipocámpica, medida por técnicas de RM (volumetría hipocámpica) es uno de los indicadores más usados. Los índices de atrofia hipocámpica se han correlacionado con el estado cognitivo en el estudio basal y los cambios de este en el tiempo. Se ha demostrado además, que la atrofia hipocámpica es significativamente mayor en aquellos cuyo estado cognitivo declina a lo largo del tiempo cuando se compararon con los que mantienen una condición cognitiva estable. Sin embargo, los cambios estructurales aparecen en una fase relativamente avanzada de la EA, de ahí su valor relativo en el diagnóstico temprano de la enfermedad. La neuroimagen funcional en sus distintas modalidades (tomografía por emisión de positrones [PET], tomografía por emisión de fotones [SPECT] y resonancia magnética funcional [RMNf]) parece mucho más prometedora para el diagnóstico de la EA en fase prodrómica. Gracias a las imágenes funcionales se puede evaluar el flujo sanguíneo cerebral regional (FSCr), el metabolismo cerebral o los sistemas de neuroreceptores. Por sus características, los estudios funcionales pueden detectar cambios antes que el déficit cognitivo sea evidente o se produzcan alteraciones visibles con las técnicas estructurales de imagen. Sin embargo, el papel que tienen en la clínica la SPECT y la PET en lo relativo al diagnóstico y pronóstico del síndrome demencial es aún controvertido y no se recomienda su uso rutinario por la insuficiente validación de sus datos. La hipoperfusión temporal posterior y parietal, bilaterales (puede ser asimétrica), se cita como la alteración típica en la EA y frecuentemente se correlaciona con el estado mental. Tres son los sitios que parecen ser los más tempranamente afectados en esta afección según las descripciones de la PET y la SPECT. Entre estos se citan: la corteza de asociación temporoparietal, el cíngulo posterior y el complejo hipocampo-amigdalino.^{17,18,19}

Otra técnica prometedora en el estudio de estos pacientes es la espectroscopía por resonancia magnética (ERM), que permite una valoración de los niveles de un número de metabolitos en el tejido cerebral in vivo. El N-acetyl aspartato (NAA) y el myoinositol (MI) se han encontrado disminuidos y elevados respectivamente en los pacientes con EA. Aunque el metabolismo exacto del NAA permanece oscuro, el

NAA representa un marcador de daño en la función neuronal y sus niveles decrecen cuando existe pérdida o daño neuronal, pudiendo retornar a la normalidad durante la recuperación en este último caso. Las elevaciones del mioinositol pueden ser un marcador de gliosis, una disfunción de membrana o de alteraciones del citoesqueleto.^{17,19}

Utilidad del plasma y el líquido cefalorraquídeo (LCR)

La literatura sobre los diferentes marcadores en sangre (suero/plasma) y LCR es aún discutida. Desde 1995, dos marcadores bioquímicos del LCR han sido reportados en numerosos estudios multicéntricos, la proteína tau, integrante de los ovillos neurofibrilares (ONF), y el péptido betaamiloide (Ab), constituyente de las placas neuríticas, especialmente en su forma amiloidogénica Ab-42. La concentración de Ab (1-42) en el LCR se ha reportado repetidamente disminuida en los pacientes con EA al compararlos con controles, mientras que las concentraciones de Ab total o de Ab se mantienen sin variaciones. Es bueno señalar que estas disminuciones de la Ab (1-42) en LCR se ven ya desde los estadios moderados (MEEM >25) de la EA, sugiriendo entonces su posible utilidad como marcador en el diagnóstico temprano. No obstante, el empleo de las mediciones en las concentraciones de este marcador en el diagnóstico diferencial es limitado dado el comportamiento similar de estas en la EA y la depresión mayor. Recientemente, se ha reportado que las concentraciones de proteína Tau en el LCR se incrementan con el envejecimiento. Este incremento también se cita reiteradamente en los pacientes con EA y en el DCL. A pesar de la ausencia de datos definitivos en el uso de estas determinaciones para el diagnóstico del DCL, varios estudios longitudinales han comprobado que casi todos los sujetos con DCL que evolucionan hacia una EA tienen niveles altos de Tau en el LCR, mientras que en el DCL no progresivo esos niveles de Tau se mantienen bajos.^{20,21}

Tratamiento ^{22, 23, 24, 25}

Varios ensayos clínicos multicéntricos están en marcha en estos momentos en este grupo de pacientes con el objetivo de, al menos, alterar la frecuencia de progresión de estos sujetos a una EA, sin cura hasta el momento. Estos estudios tienen como finalidad común evaluar el posible efecto de los inhibidores de la acetilcolinesterasa central en el DCL. Los mismos incluyen Donepezil, Rivastigmina y Galantamina, fármacos que han demostrado su eficacia en EA.

Al respecto se ha planteado, que el tratamiento farmacológico del DCL puede retrasar el diagnóstico clínico de la EA. La posibilidad de esta enfermedad se redujo solamente en los primeros 12 meses iniciales entre aquellos que recibieron tratamiento con Donepezil cuando se compararon con los que recibieron placebo. Sin embargo, en un segundo análisis, se observó que este efecto era más prominente entre los portadores de APOE e 4, con una reducción del riesgo aparente en 36 meses a lo largo del estudio. Por todo lo expuesto, se puede suponer que esta familia de fármacos pueda tener incidencia en la evolución del DCL. No obstante, otras investigaciones recientes concluyen que los fármacos anticolinérgicos afectan negativamente al cerebro causando, o empeorando, el deterioro cognitivo a largo plazo en mayores afroamericanos.

A pesar de que en el momento actual, el DCL no tiene un tratamiento específico, además de los medicamentos comentados antes, también se están empleando de manera empírica los antioxidantes, particularmente vitamina E o selegilina, o ambos, por similitud con el efecto neuroprotector que estas sustancias muestran en EA. Actualmente, se ha elevado el interés hacia los inhibidores de la HMG-coA

reductasa (estatinas) ya que han demostrado disminuir el riesgo de desarrollar EA en 70%.

Además de las medidas farmacológicas, se deben considerar las técnicas de rehabilitación cognitiva que basan su eficiencia en la acción del entrenamiento sobre la plasticidad neuronal. Diferentes estudios han mostrado que la extensa red social y la participación en actividades de estimulación cognitiva, están asociadas con la reducción del riesgo de EA. Por otra parte, un alto consumo de ácidos grasos monoinsaturados (aceite de oliva) y uno bajo de ácidos grasos saturados, también pueden tener efecto protector contra los desórdenes cognitivos.

De momento, ninguno de estos tratamientos puede ser considerado aún como eficaz e indicado para el Deterioro Cognitivo Leve, hasta que existan suficientes ensayos clínicos bien diseñados que así lo confirmen.

CONCLUSIONES

Las quejas sobre la función cognitiva de los pacientes son un motivo creciente de atención en las consultas de atención primaria y secundaria. En este grupo de personas, se encuentran pacientes con deterioro cognitivo leve (DCL). Estos tienen tasas anuales de evolución a demencia (sobre todo enfermedad de Alzheimer), generalmente superiores a 10%. Este hecho, ha planteado la existencia de un continuum en aquellos que desarrollarán la enfermedad.

Son varios los instrumentos para la evaluación cognitiva, y sus resultados permiten establecer un diagnóstico aproximado de DCL, no obstante, son en muchos casos dudosos pues superponen poblaciones de sujetos con DCL y sujetos con EA en etapas iniciales.

Se ha planteado la asociación de algunas pruebas neuropsicológicas con el diagnóstico futuro de demencia en pacientes con DCL; por ejemplo, se reporta el pobre rendimiento en el MEEM, las alteraciones en el examen de la memoria episódica, fluencia verbal, capacidad de razonamiento abstracto y capacidad nominativa.

Se conoce que la "ventana terapéutica" se abre en los años previos al inicio de los trastornos de la memoria, incluso muchos años antes. Posiblemente esta ventana siga abierta en el período que caracterizaremos como DCL; siendo entonces de gran valor, poder detectar tempranamente a este grupo de pacientes en riesgo de desarrollar EA.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Migliacci ML, Scharovsky D, Gonorazky SE. Deterioro cognitivo leve: características neuropsicológicas de los distintos subtipos. *Rev Neurol.* 2009; 48 (5): 237-241.
2. Burns A, Liffie S. Alzheimer's disease. *BMJ.* 2009; 338:b158.

3. Valls-Pedret C, Molinuevo JL, Rami L. Diagnóstico precoz de la enfermedad de Alzheimer: fase prodrómica y preclínica. *Rev Neurol*. 2010; 51 (8): 471-480.
4. Otero JL, Fontán L. La Frontera entre el envejecimiento cognitivo normal y la Enfermedad de Alzheimer. El concepto de deterioro cognitivo. *Rev Med Uruguay*. 2003; 19: 4-13.
5. Reisberg B, Ferris SH, Kluger A, Franssen E, Wegiel J, de Leon MJ. Mild cognitive impairment (MCI): a historical perspectiva. *International Psychogeriatrics*. 2008; 20 (1):18-31.
6. Petersen RC, Smith GE, Waring SC, Ivnik RJ, Tangalos EG, Kokmen E. Mild cognitive impairment: clinical characterization and outcome. *Archives of Neurology*. 1999; 56: 303-308.
7. Petersen RC, Stevens JC, Ganguli M, Tangalos EG, Cummings JL, DeKosky ST. Practice parameter - early detection of dementia: mild cognitive impairment (an evidence-based review). Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*. 2001; 56: 1133-1142.
8. Boyle PA, Wilson RS, Aggarwal NT, Tang Y, Bennett DA. Mild cognitive impairment. Risk of Alzheimer disease and rate of cognitive decline. *Neurology*. 2006; 67:441-445.
9. Petersen RC, Parisi J, Dickson D. et al. Neuropathologic features of amnesic mild cognitive impairment. *Arch Neurol*. 2006; 63(5):665-672.
10. Portet F, Ousset PJ, Visser PJ, Frisoni GB, Nobili F, Scheltens Ph, Vellas B, Touchon J. The MCI Working Group of the European Consortium on Alzheimer´s Disease (EADC). 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.
11. Reyes-Figueroa JC, Rosich-Estrago M, Bordas-Buera E, Gaviria-Gómez AM, Vilella-Cuadrada E, Labad-Alquezar A. Síntomas psicológicos y conductuales como factores de progresión a demencia tipo Alzheimer en el deterioro cognitivo leve. *Rev Neurol*. 2010; 50 (11): 653-660.
12. Petersen RC, Roberts RO, Knopman DS, Geda YE, Cha RH, Pankratz VS, Boeve BF, Tangalos EG, Ivnik RJ, Rocca WA. Prevalence of mild cognitive impairment is higher in men: The Mayo Clinic Study of Aging. *Neurology*. Sep 2010; 75: 889 - 897.
13. Busse A, Hensel A, Gühne U, Angermeyer M.C, Riedel Heller SG. Mild cognitive impairment. Long-term course of four clinical subtypes. *Neurology*. 2006; 67: 2176-2185.
14. Nelson AP, O'Connor MG. Mild cognitive impairment: a neuropsychological perspective. *CNS Spectr*. 2008; 13(1):56-64.
15. Landau SM, Harvey D, Madison CM, Reiman EM, Foster NL, Aisen PS, Petersen RS. Comparing predictors of conversion and decline in mild cognitive impairment. *Neurology*. 2010; 75:230-238.

16. Fleisher AS, Sowell BB, Taylor C, Gamst AC, Petersen RC, Thal LJ and for the Alzheimer's Disease Cooperative Study. Clinical predictors of progression to Alzheimer disease in amnesic mild cognitive impairment. *Neurology*. 2007; 68: 1588-1595.
17. Van de Pol LA, Van der Flier LV, Korf ESC, Fox NC, Barkhof F, Scheltens P. Baseline predictors of rates of hippocampal atrophy in mild cognitive impairment. *Neurology*, Oct 2007; 69: 1491-1497.
18. Wolf H, Jelic V, Gertz H-J, Nordberg A, Julin P, Wahlund LO. A critical discussion of the role of neuroimaging in mild cognitive impairment. *Acta Neurol Scand*. 2003; 107 (Suppl 179): 52-76.
19. Masdeuad JC, Zubietab JL, Arbizu J. Neuroimaging as a marker of the onset and progression of Alzheimer's disease. *Journal of the Neurological Sciences*. 2005; 236: 55-64.
20. Herukka SK, Helisalmi S, Hallikainen M, Tervo S, Soininen H, Pirttilä T. CSF Aβ42, Tau and phosphorylated Tau, APOE ε4 allele and MCI type in progressive MCI. *Neurobiol Aging*. 2007; 28(4):507-514.
21. Hansson O, Zetterberg H, Buchhave P, Londos E, Blennow K, Minthon L. Association between CSF biomarkers and incipient Alzheimer's disease in patients with mild cognitive impairment: a follow-up study. *Lancet Neurol*. 2006; 5(3):228-234.
22. Jessen F, Wiese B, Cvetanovska G, et al. Patterns of subjective memory impairment in the elderly: association with memory performance. *Psychol Med*. 2007; 37(12):1753-1762.
23. Robles Bayón A. Acción de la memantina sobre la alteración cognitiva del paciente con demencia: reflexiones tras dos años de experiencia en España. *Rev neurol*. 2006; 42 (5): 288-296.
24. Campbell NL, Boustani MA, Lane KA, Gao S, Hendrie H, Khan BA, Murrell JR, Unverzagt FW, Hake A, Smith-Gamble V, Hall K. Use of anticholinergics and the risk of cognitive impairment in an African American population. *Neurology*. July 13, 2010; 75(2): 152-159.
25. Solfrizzia V, D'Intronoa A, Colaciccoa AM, Capursob C, Del Parigi A, Capurso S, et al. Dietary fatty acids intake: possible role in cognitive decline and dementia. *Experimental Gerontology*. 2005; 40: 257-270.