

CIENCIAS CLÍNICAS Y PATOLÓGICAS

Universidad de Ciencias Médicas de La Habana
Facultad de Ciencias Médicas Finlay-Albarrán
Hospital Militar Universitario «Dr. Carlos J. Finlay»

Predictores de enfermedad de alzheimer en pacientes con deterioro cognitivo leve

Predictors for alzheimer's disease in patients with mild cognitive impairment

Juan A. Samper Noa¹, Juan J. Llibre Rodríguez², Carlos Sánchez Catasús³, Emilio L. Morales Jiménez⁴, Rogelio M. Díaz Moreno⁵, Ángel Águila Ruiz⁵

¹Especialista Segundo Grado en Medicina Interna. *Master* en Gerontología Médica y Social. Doctor en Ciencias Médicas. Profesor Titular. E-mail:

juan.samper@infomed.sld.cu

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

³Master en Neurociencias. Doctor en Ciencias Físicas. E-mail: carlos@neuro.ciren.cu

⁴Especialista Segundo Grado en Bioestadística. Profesor Consultante. E-mail: emilio.morales@infomed.sld.cu

⁵Lic. Física Nuclear. *Master* en Física Nuclear. E-mail: rmdiaz@neuro.ciren.cu

⁵Lic. Radiofísica Médica. E-mail: angel@neuro.ciren.cu

RESUMEN

El objetivo de la investigación fue identificar marcadores clínicos predictores de Enfermedad de Alzheimer (EA) en pacientes con Deterioro Cognitivo Leve (DCL). Se realizó un estudio longitudinal que incluyó a pacientes de 50 ó más de edad, divididos en dos grupos (DCL = 40 y Controles = 26). Se recibieron en la consulta de Demencia del Hospital «Dr. Carlos J. Finlay,» entre noviembre del 2003 y julio del 2006. A todos se les aplicó el mini-examen-mental (MMSE) y tres subtest de la escala de memoria de Wechsler. El 20.5% de los pacientes con DCL presentaron conversión a EA. El tiempo promedio de conversión fue de 18.12 meses. El promedio de edad fue mayor en aquellos que convirtieron. La escolaridad fue significativamente menor en los pacientes con DCL que presentaron conversión a EA. Los antecedentes patológicos familiares estuvieron presentes en 75% de los pacientes que convirtieron. El MMSE se comportó similar entre los que convirtieron o no a EA. Las puntuaciones medias de los subtest de Wechsler practicados, fueron

inferiores en los que convirtieron a EA; destacándose las obtenidas en *Memoria lógica A*, *Aprendizaje asociativo difícil* y *puntaje total*, como las de mayor valor predictivo de EA.

Palabras clave: Deterioro cognitivo leve, predictores, Enfermedad de Alzheimer, conversión.

ABSTRACT

The goal of this research was to identify clinic markers as Alzheimer's disease (AD) predictors in patients with mild cognitive impairment (MCI). A longitudinal study was accomplished including patients ranging from 50 year's olds and older, which were divided in two groups (MCI=40 and Controls=26). These patients were recruited from memory clinic-based sample at «Dr. Carlos J. Finlay» Hospital in a period that lasted from November/2003 to July/2006. Mini Mental State Exam (MMSE) and three subtest of Wechsler memory scale were applied to all of them. A 20.5% of patients with MCI exhibited conversion to AD. The average time for conversion was 18.12 month. The average age was higher in those that made conversion. Educational level was significantly lower in patients with MCI that made conversion to Alzheimer. Family pathological records were found in 75% of converters patients. Results of MMSE were similar in patients that converted as those that not converted. Mean punctuation of Wechsler subtest was lower in converters patients. Logical memory A, Hard Associative Learning, and Total Score were distinguished as those with bigger predictive value.

Key words: Mild cognitive impairment, predictors, Alzheimer's disease, conversion.

INTRODUCCIÓN

Con relativa frecuencia, el estado mental no se explora adecuadamente y solo se diagnostican como enfermos por demencia aquellos que muestran un deterioro cognoscitivo severo.^{1,2} Los pacientes con deterioro cognitivo leve (DCL) se sitúan entre los sujetos sanos y los afectados de Enfermedad de Alzheimer (EA) en estadio inicial, hecho que ha planteado la existencia de un *continuum* en aquellos pacientes que desarrollarán la enfermedad.^{3,4}

Identificar a los individuos con mayor riesgo de desarrollar EA, es actualmente un tópico de gran interés teórico y práctico. Basta decir, que de cada diez personas que superan los 55 años al menos una padecerá una demencia o EA con el decursar de su vida. Se cita una evolución hacia esta última, de 70% a los 5 años del diagnóstico del deterioro cognitivo, con una prevalencia por año de un 10 a 15%, muy superior a 1-2% presentada en casos controles.^{5,6,7}

Sin embargo, el período entre el inicio de la EA y su diagnóstico («fase preclínica») es aún desconocido, aunque se plantea ser superior a uno o dos años.^{8,9} Diversas investigaciones han revelado la asociación de algunas pruebas neuropsicológicas con el diagnóstico futuro de demencia. Se han descrito como posibles predictores:

las alteraciones en el examen de la memoria episódica, la fluencia verbal, la capacidad de razonamiento abstracto y la capacidad nominativa.^{10,11,12,13} Además, se plantea 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.¹⁴ En este sentido, el reconocimiento temprano de la EA, tiene el propósito de enlentecer su progresión y, de este modo, permitir al paciente y su familia planificar el futuro de cara a la incapacidad total y a la interdicción.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó un estudio prospectivo analítico que incluyó a pacientes de 50 ó más años de edad evaluados, en la consulta multidisciplinaria de demencia del Hospital MC «Dr. Carlos J. Finlay» durante noviembre del 2003 y julio del 2006. Se distribuyeron en dos grupos: de riesgo (DCL=40) y control (sin DCL=26). Se vieron 100 casos en total y quedaron excluidos 34, por cumplir criterios para tales efectos. A todos, se les realizó:

Historia clínica completa

Exploración del estado cognitivo utilizando:

- Miniexamen del estado mental (MEEM) de Folstein.¹⁵
- Tres subtest de la escala de memoria de Wechsler (EMW):
- memoria lógica, dígitos directos e inversos y aprendizaje asociativo.¹⁶
- Escala de deterioro global (GDS).¹⁷
- Escala de clasificación clínica de la demencia (CDR).¹⁸

Para descartar y excluir otras posibles causas de DCL, además se realizaron:

Exámenes de laboratorio	
Hemoglobina, Hematocrito	Colesterol, HDL/LDL,
Eritrosedimentación (VSG)	Triacilglicéridos
Conteo de eritrocitos y de plaquetas	Creatinina, Urea, Ácido, Úrico
Volumen corpuscular medio	TSH y T4
Glicemia	Vitamina B ₁₂ Serología (VDRL)
TGP, TGO, Bilirrubina	VIH

Además, se les practicaron exámenes de neuroimagen estructural y funcional. Todos los pacientes fueron seguidos con reevaluación cognitiva y clínica. Se consideró que hubo progresión a EA probable, cuando el paciente cumplió criterios de demencia de acuerdo con el DSM- IV¹⁹ y al NINCDS-ADRDA,²⁰ MEEM d \leq 23

puntos, CDR ≥ 1 y GDS ≤ 3 . El procesamiento de datos se realizó utilizando el sistema *Excel* de la *Microsoft Office 2003* y el sistema estadístico *Instat*. Para determinar asociación entre variables y comparar los grupos de estudio se utilizó la prueba de Chi cuadrado. Para determinar diferencia entre dos medias aritméticas se utilizó la prueba t, con nivel de significación de 5%. En aquellas variables que se determinó asociación se estimó la magnitud del riesgo mediante el *Odds Ratio* (OR), con un intervalo de confianza de 95%, calculado por el método de Woolf. En las variables en las que se determinó asociación con la EA, se aplicó el método del valor predictivo para determinar su sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y valor predictivo negativo.

Criterios de inclusión para el grupo de riesgo

1. Alteración subjetiva de la memoria, corroborada por un informador fiable.
2. Alteración de la memoria objetivada mediante test con datos normativos para la edad y nivel de escolaridad.
3. Función cognitiva general normal.
4. MEEM ≥ 24 puntos para aquellos con escolaridad incluida en Primaria concluida o cualquier otra por encima y ≥ 17 puntos en aquellos con escolaridad analfabeta y Primaria inconclusa.
5. CDR=0.5
6. GDS=3
7. Independencia en actividades básicas (AVD) e instrumentadas (AIVD) de la vida diaria.

Criterios de inclusión para el grupo control

1. Ausencia o queja subjetiva de memoria no corroborada por informador fiable.
2. Función cognitiva general normal.
3. MEEM ≥ 24 puntos para aquellos con escolaridad incluida en Primaria concluida o cualquier otra por encima y ≥ 17 puntos en aquellos con escolaridad analfabeta y Primaria inconclusa.
4. CDR 0
5. GDS 1 y 2
6. Independencia en actividades básicas e instrumentadas de la vida diaria.

Limitaciones del estudio

El estudio estuvo limitado en la razón casos/controles debido al rigor de los criterios de inclusión para el grupo control, no pudiéndose obtener un mayor número de sujetos para ese grupo durante el tiempo que duró la investigación, lo que impidió además reclutar un número total mayor de pacientes.

Ética

A todos los pacientes y familiares de los casos del estudio, se les dio una detallada información sobre los objetivos de la investigación, las pruebas clínicas y de

laboratorio que se les realizarían, su frecuencia y tiempo de seguimiento, de acuerdo con los principios de la Declaración de Helsinki (<http://www.wma.net/e/policy/b3.htm>). Se les explicó también, que estaban en el derecho de abandonar la investigación en cualquier momento, sin que ello originara perjuicio en el paciente, quien podría continuar su atención en la consulta o donde lo deseara. Por estas razones, se contó con el consentimiento oral y escrito de los pacientes que resultaron seleccionados o en su defecto con la aprobación de personas responsabilizadas con estos, para lo cual se confeccionó una planilla que incluyó: información sobre protocolo de investigación científica y consentimiento informado. El estudio se desarrolló de acuerdo con el protocolo y con los procedimientos normalizados de trabajo (PNTs) para el cumplimiento de las normas de Buena Práctica Clínica.

RESULTADOS

El 91% de los pacientes fue seguido durante un año o más. El 20.5% de los pacientes con DCL que se mantuvieron en el estudio presentaron conversión a EA. (Tabla 1).

Tabla 1. Conversión a EA u otra de los pacientes con DCL y grupo control

Tipo de conversión	DCL		Control		Total	
	Cantidad	%	Cantidad	%	Cantidad	%
EA	8	20.5	-	-	8	12.7
DCL	-	-	1	4.2	1	1.6
No conversión	31	79.5	23	95.8	54	85.7
Total	39	100.0	24	100.0	63	100.0

La edad fue mayor en aquellos con DCL que convirtieron a EA (66.6 Vs. 61.7). En los pacientes que hubo conversión (DCL-C), la proporción de masculinos fue el doble que en los que no la tuvieron (DCL-NC). Por su parte, la escolaridad también fue significativamente menor en los DCL que convirtieron a EA. Entre los antecedentes patológicos personales (APP), la proporción de casos con HTA fue mayor (50%) en los DCL-C que en los DCL-NC, 32%. Por otra parte, los antecedentes patológicos familiares (APF) de trastornos cognitivos/demencia estuvieron en 62.5% de los DCL-C. El consumo de vasodilatadores fue significativamente superior en los DCL-C (24 veces más riesgo que aquellos que no lo ingieren). En la mitad de los DCL-C, el tiempo de evolución del trastorno de memoria estuvo entre 3 y 5 años, mientras que en los DCL-NC ese tiempo sólo se presentó en 19% de los pacientes. El valor medio obtenido en el miniexamen del estado mental (MEEM), se comportó de manera similar en los DCL-C y DCL-NC. Sin embargo, en los subtest aplicados de la escala de memoria de Wechsler (EMW), siempre se obtuvieron valores significativamente menores en los que convirtieron a EA. Se destacaron entre estos: memoria lógica A (MLA), aprendizaje asociativo difícil (AAD) y el total subtest (Tabla 2). Entre los síntomas neuropsiquiátricos (SN), la irritabilidad y confundir las cosas al nombrarlas estuvieron presente en 50% y 37% de los DCL-C, mientras que solamente se observaron en 16% y 12%

respectivamente en los DCL-NC.

Tabla 2. Subtest de la EMW en pacientes con DCL-C y DCL-NC

Subtest de EMW (Media ± DE)	Pacientes con DCL				Prueba t entre pacientes con DCL-C y DCL-NC
	Conversión a EA (n = 8)		No conversión (n = 31)		
	Media ± DE	Media ± DE	Media ± DE	Media ± DE	
Memoria lógica					
Memoria A	11.78 ± 2.774	14.53 ± 3.384	t = 2.387; p < 0.04 DES		
Memoria B	9.79 ± 2.800	11.08 ± 2.965	t = 1.152; p > 0.05 DNES		
Aprendizaje asociativo					
Fácil	8.30 ± 0.904	8.64 ± 0.779	t = 0.977; p > 0.05 DNES		
Difícil	3.73 ± 0.964	4.75 ± 1.458	t = 2.465; p < 0.04 DES		
Total subtest	38.42 ± 4.057	42.77 ± 5.106	t = 2.554; p < 0.03 DES		

Nota: DES=diferencia estadísticamente significativa. DNES=diferencia NO estadísticamente significativa. DE=desviación estándar.
 Todos los pacientes con DCL-C presentaron atrofia en la imagen obtenida por resonancia magnética nuclear (RMN), contra solamente 51% en los DCL-NC

Todos los pacientes con DCL-C presentaron atrofia en la imagen obtenida por resonancia magnética nuclear (RMN), contra solamente 51% en los DCL-NC (Tabla 3).

Tabla 3. RMN en pacientes con DCL-C y DCL-NC

Exámenes neuroimagenológicos	Pacientes con DCL				Test exacto de Fisher entre pacientes con DCL-C y DCL-NC
	Conversión a EA (n = 8)		No conversión (n = 31)		
	Cantidad	%	Cantidad	%	
RMN (atrofia). En 6 pacientes: 2 con EA y 4 sin EA no se le realizó					
Presente	6	100.0	14	51.8	Fisher: p = 0.035 DES
Ausente	-	-	13	48.2	

Nota: DES=diferencia estadísticamente significativa. DNES=diferencia NO estadísticamente significativa.

Fueron detectadas 14 posibles variables pronóstico de conversión a EA (Predictores) en los pacientes con DCL. Se agruparon entonces en:

DISCUSIÓN DE LOS RESULTADOS

A pesar de todo el desarrollo alcanzado en el diagnóstico de la EA, y los múltiples ensayos clínicos para su control, no se ha logrado aún detener o revertir su evolución, por lo que se ha hecho necesaria la detección temprana de esta terrible afección.²¹ Por lo general, 50% aproximadamente de los individuos con DCL han desarrollado EA después de un período de seguimiento de 5 años.²² Sin embargo, la frecuencia de conversión anual tiene un rango bastante amplio (4%-36%).²³ Se ha visto que el DCL predice el desarrollo de EA en 24% de los casos a los 18 meses, en 46% a los 36 meses y en 55% a los 54 meses.^{24, 25} EL porcentaje de conversión en nuestro trabajo (20.5%), puede estar en relación con las características de la muestra empleada, además los casos como promedio han sido seguidos por un período mucho más corto y tienen una menor edad promedio con respecto a otros estudios sobre el tema. En este sentido, se plantea que el riesgo de demencia se incrementa en la medida que aumenta la edad y que el tiempo que se necesita para la conversión es mayor cuanto más joven se es.²⁶ Apoyando lo anterior, la mayoría de los DCL-C de nuestra investigación presentaban 70 ó más años. Otros autores reportan datos parecidos que permiten diferenciar a los DCL-C de los DCL-NC y plantean edades de 74.87 ± 6.64 años y 71.52 ± 7.41 años respectivamente.²⁷ Esta progresión lenta hacia la demencia en individuos con DCL más jóvenes, ha motivado varias explicaciones y entre estas se plantea que probablemente estos se encuentren en un estadio muy temprano de la enfermedad.²⁶

Como dato que puede resultar polémico, se obtuvo, que en los DCL-C, la proporción de masculinos fue casi el doble en relación con las mujeres que también convirtieron. Sin embargo, entre los 8 casos con EA, la distribución fue similar para ambos sexos. Al respecto, otros autores plantean el predominio del sexo femenino en todo momento; sin embargo, es preciso analizar el comportamiento de las edades en ambos sexos. Como ya se ha expresado, la edad es un factor de riesgo para el desarrollo de la EA y en el grupo estudiado, esta fue superior en los hombres (66,35 vs. 59,69). Siguiendo con una de las investigaciones más amplias sobre el tema, Visser *et al*,²⁴ refieren que las mujeres tienen un riesgo de demencia levemente superior a los hombres.

Escolaridad

Esta fue significativamente menor en los DCL-C. Esta asociación al igual que la edad ha sido señalada con anterioridad por diversos autores, planteándose la posible «neuroprotección» de esta en el retraso de las manifestaciones clínicas de la EA.^{26, 27} Se ha propuesto, que la educación debe aumentar las reservas cerebrales e incrementar la densidad de sinapsis neocorticales. A esta hipótesis se le une el efecto positivo de la actividad mental prolongada a lo largo de toda una vida.²⁷

DISCUSIÓN DE LOS FACTORES ANAMNÉSICOS

APP

La HTA, conjuntamente con otros factores de riesgos cardiovasculares clásicos y emergentes, constituye, a su vez, un factor de riesgo para la aparición de disfunción cognitiva y demencia, tanto de tipo vascular como la debida a EA.^{28,29} La proporción de casos con HTA, fue mayor en los que presentaron conversión con

respecto a los que no. En el reciente Congreso de la Sociedad Americana de HTA, se han presentado los resultados del estudio *FOCUS*, en un grupo de 66 pacientes hipertensos y, como conclusión, los investigadores reconocen que un control riguroso de la presión arterial mantenida en menos de 140/90 mmHg se asoció con una mejoría en la función neurocognitiva.³⁰

APF

El antecedente de trastorno cognitivo/demencia, se observó como principal en la mayoría de los pacientes que convirtieron. La historia familiar de demencia/EA, se ha citado en 59,2% de aquellos pacientes ubicados en etapas prodrómicas de la EA.³¹ Al respecto, se conoce que alrededor de 40% de los sujetos afectados de EA presentan una incidencia familiar de demencia, que alcanza 50% si los afectados son muy longevos (85-90 años); sin embargo, también se plantea que existe un sensible aumento del riesgo de padecer demencia (entre dos y siete veces) entre los familiares de los afectados con EA (sobre todo, en casos con comienzo antes de los 70 años).²⁷

Medicación

Se encontró que la ingestión de vasodilatadores fue significativamente superior en los casos con DCL-C (conversores), presentando 24 veces más riesgo significativo de convertir a EA, que aquellos que no lo consumían. En este aspecto, es meritorio señalar que en el grupo de vasodilatadores se incluyeron: anticálcicos, nitritos y nitratos. Autores como Weissmann *et al*,³⁰ comentan en su artículo los resultados del estudio *Syst-Eur*, en el que se obtuvo una reducción de la tasa de demencia de aproximadamente 50% en el grupo que utilizó anticálcicos de la familia de las dihidropiridinas. Sin embargo, a pesar del reconocido papel de la HTA como factor de riesgo para el deterioro cognitivo, un estudio de corte transversal (*Rotterdam*) mostró la relación entre presión arterial baja y el pobre rendimiento en la realización de las pruebas cognitivas en los pacientes muy ancianos.³² En apoyo a este comentario, el *Honolulu-Asia Aging Study*, encontró que una presión sistólica menor a 110 mmHg estuvo relacionada con un pobre funcionamiento cognitivo en hombres de 74-93 años.³³ Al respecto se ha planteado, que la actividad autonómica reducida podría explicar la disminución de la sensibilidad del barorreflejo y colaborar en el incremento del riesgo en esta población de ancianos hipertensos ante terapéuticas antihipertensivas de acción drástica.³⁴

Tiempo de evolución de las quejas de memoria

Algunos autores concluyen que las quejas de memoria en ancianos, pueden indicar autoconciencia de un proceso degenerativo.³⁵ La mitad de los DCL-C, presentaron un tiempo evolutivo del trastorno de memoria en la consulta inicial, entre 3 y 5 años. Otros autores, sin embargo, han encontrado, que aquellos que desarrollaron demencia tuvieron una duración mucho más corta de las quejas de memoria en relación con los que no progresaron (19.4±13.1 meses en los catalogados como demencia cuestionable progresivos y 32.0±30.5 meses en los sujetos con demencia cuestionable estables).³⁶

Discusión de factores neuropsicológicos

Escala de memoria de Wechsler (EMW)

Los DCL-C, presentaron siempre valores medios inferiores a los que no convirtieron. Hubo tres aspectos con diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos: **memoria lógica (ML) A, aprendizaje asociativo (AA) difícil y el**

puntaje total. Morris *et al*³⁷ también encuentran una alta correlación en el comportamiento de la ML (recuerdo inmediato y tardío) y el AA, con puntajes muy inferiores en los pacientes con EA cuando se comparan con los que presentan una demencia cuestionable (CDR=0.5). La EMW, se propone como herramienta en el diagnóstico y caracterización de los pacientes con DCL, y es el resultado de 10 años de experiencia; está siendo utilizada desde 1940 en el Hospital de Bellevue. Entre sus ventajas encontramos: su brevedad (15 minutos como promedio), su ajuste según la edad y la posibilidad de detectar pequeños cambios en la cognición de los individuos, en especial, los relacionados a memoria.¹⁷

Síntomas neuropsiquiátricos (SN)

La irritabilidad y confundir las cosas al nombrarlas, estuvieron entre los principales SN presentes en los pacientes con DCL-C. Algo parecido sucedió con la agresividad, al presentarse mucho más frecuentemente en este grupo. El estudio de los SN y su correlación con el deterioro cognitivo ha sido motivo de investigación y, al parecer, existe acuerdo en que el deterioro cognitivo determina la aparición de determinadas alteraciones neuropsiquiátricas.³⁸ Se plantea que la descripción de los síntomas no cognitivos en el DCL reviste gran interés debido a su posible condición de predictores de la evolución a demencia por lo que podría realizarse una intervención terapéutica directa sobre ellos, mejorando de este modo la situación del paciente y su adaptación al entorno.^{38,39,40}

Discusión de los factores neuroimagenológicos

Resonancia magnética nuclear (RMN)

En lo referente a esta técnica, hubo diferencia estadísticamente significativa ya que todos los pacientes que convirtieron a EA presentaron atrofia de algún tipo. No obstante, es preciso señalar que el informe de las imágenes de RMN, se obtuvo mediante análisis visual, de ahí la limitación en la evaluación de estructuras como la región del hipocampo y la corteza entorrinal. En este sentido, se ha planteado que las técnicas de volumetría del hipocampo y la amígdala se consideran más sensibles y específicas en comparación con los análisis de la RM cuantitativa.⁴¹ Meltzer *et al*, han referido, que la pérdida progresiva del volumen del hipocampo en el DCL está altamente correlacionada con el proceso de conversión a EA.⁴²

CONCLUSIONES

Se identificaron 13 elementos clínicos entre las variables sociodemográficas, anamnésticas y neuropsicológicas; mientras la RMN aportaba el factor neuroimagenológico. Todas estas variables fueron consideradas a los efectos de este estudio, como factores de riesgo para la conversión a Enfermedad de Alzheimer en pacientes con DCL, ya que en todas las agrupaciones analizadas, los resultados fueron estadísticamente significativos y en todas se presentó riesgo significativo de conversión a esta enfermedad. No obstante, siempre se realizará la pregunta: ¿Cuál será el mejor instrumento en la detección temprana de la EA?⁴³ Sea cual sea la respuesta, el diagnóstico del Deterioro Cognitivo Leve y la Enfermedad de Alzheimer no pueden hacerse sólo en base a tests neuropsicológicos; siempre requieren de un buen juicio clínico.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Adams VR. Manual de Principios de Neurología. 8^{va} edición. México: McGraw-Hill Interamericana; 2005.
2. 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.
3. Petersen RC. Conceptual overview. In: Petersen RC, ed. Mild cognitive impairment: aging to Alzheimer's disease. New York: Oxford University Press; Inc, 2003a; 1-14.
4. Winblad B, Palmer K, Kivipelto M, Jelic V, Ritchie K, Van Duijn C, *et al*. Mild cognitive impairment beyond controversies, towards a consensus: report of the International Working Group on Mild Cognitive Impairment. J Intern Med. 2004; 256: 240-6.
5. 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.
6. Petersen RC. Conceptual overview. In: Petersen RC, ed. Mild cognitive impairment: aging to Alzheimer's disease. New York: Oxford University Press; Inc, 2003a; 1-14.
7. Ganguli M, Dodge HH, Shen Ch, DeKosky ST. Mild cognitive impairment, amnesic type. An epidemiologic study. Neurology. 2004; 63: 1151-121.
8. Busse A, Hensel A, Gühne U, Angermeyer M.C and Riedel Heller SG. Mild cognitive impairment. Long-term course of four clinical subtypes. Neurology. 2006; 67: 2176-2185.
9. 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): 183-191.
10. López OL, Becker JT, Jagust WJ, Fitzpatrick A, Carlson MC, De Kosky ST, *et al*. Neuropsychological characteristics of mild cognitive impairment subgroups. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2006; 77: 159-165.
11. Small BJ, Mobly JL, Jonsson Laukka E, Jones S, Bäckman L. Cognitive deficits in preclinical Alzheimer's disease. Acta Neurol Scand. 2003; 107 (Suppl. 179): 29-33.
12. Tian J, Bucks RS, Haworth J, Wilcock G. Neuropsychological prediction of conversion to dementia from questionable dementia: statistically significant but not yet clinically useful. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2003; 74: 433-438.
13. Arnáiz E, Almkvist O. Neuropsychological features of mild cognitive impairment and preclinical Alzheimer's disease. Acta Neurol Scand. 2003; 107 (Suppl. 179): 34-41.

14. Petrella JR, Coleman RE, Doraiswamy PM. Neuroimaging and Early Diagnosis of Alzheimer Disease: A Look to the Future. *Radiology*. 2003; 226: 315-336.
15. Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. «Mini-Mental State». A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res*. 1975; 12 (3): 189-98.
16. Wechsler D: The Wechsler Memory Scale, 3rd ed. San Antonio, Tex: Psychological Corp (Harcourt); 1997.
17. Reisberg B, Ferris S, De Leon MJ, Crook T. The Global Deterioration Scale for assessment of primary degenerative dementia. *Am J Psychiatry*. 1982; 139 (9): 1136-9.
18. Morris JC. The Clinical Dementia Rating (CDR): current version and scoring rules. *Neurology*. 1993; 43 (11): 2412-4.
19. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. 4th. Washington DC: 1994.
20. McKahn G, Drachman D, Folstein MD, Katzman R, Price D, Stadlan EM. Clinical diagnosis of Alzheimer`s disease: report of the NINCDS-ADRDA Work Group. *Neurology*. 1984; 34: 939-44.
21. Petersen RC, Morris JC. Clinical features. In: Petersen RC, ed. *Mild cognitive impairment: aging to Alzheimer's disease*. New York: Oxford University Press; 2003c, p.15-40.
22. Meltzer CC, Bell McGinty S, Scanlon JM. Exploración del deterioro cognitivo leve por neuroimagen. *Rev Neurol*. 2003; 37 (2): 145-149.
23. Bennett DA, Wilson RS, Schneider JA, *et al*. Natural history of mild cognitive impairment in older persons. *Neurology*. 2002; 59:198-205.
24. Visser PJ, Kester A, Jolles J, Verhey F. Ten-year risk of dementia in subjects with mild cognitive impairment. *Neurology*. 2006; 67:1201-1207.
25. Fleisher AS, Sowell BB, Taylor C, Gamst AC, Petersen RC, Thal LJ. Clinical predictors of progression to Alzheimer disease in amnesic mild cognitive impairment. *Neurology*. 2007; 68: 1588-1595.
26. Chiu NT, Lee BF, Hsiao S, Pai MCh. Educational Level Influences Regional Cerebral Blood Flow in Patients with Alzheimer's disease. *J Nucl Med*. 2004; 45:1860-1863.
27. Barranco Quintana JL, Allam MF, Del Castillo AS, Navajas RFC. Factores de riesgo de la Enfermedad de Alzheimer. *Rev Neurol*. 2005; 40 (10): 613-618.
28. Langa KM, Foster NL, Larson EB. Mixed Dementia: Emerging Concepts and Therapeutic Implications. *JAMA*. 2004; 292(23):2901-2908.
29. Mora Maciá J, Moreso Mateos F, Viladoms Guerra J, Aguilera Jover J. Función cognitiva y demencia en la hipertensión arterial. *Hipertensión*. 2005; 22 (4): 156-72.

30. Weissmann P, Consalvo D, Solis P, Baglivo H, Ramírez A, Sánchez R. Hipertensión arterial y deterioro cognitivo en el anciano. *Revista Argentina de Cardiología*. 2002; 70 (3): 231-238.
31. Tschanz JT, Welsh Bohmer KA, Lyketsos CG, Corcoran C, Green RC, Hayden K, *et al*. Conversion to dementia from mild cognitive disorder. The Cache County Study. *Neurology*. 2006; 67:229-234.
32. Zhu L, Viitanen M, Guo Z, Winblad B, Fratiglioni L. Blood Pressure Reduction, Cardiovascular Diseases, and Cognitive Decline in the Mini-Mental State Examination in a Community Population of Normal Very Old People: A Three-Year Follow-up. *J Clin Epidemiol*. 1998; 51 (5): 385-391.
33. Launer LJ, Masaki K, Petrovitch H, *et al*. The association between midlife blood pressure levels and late-life cognitive function: The Honolulu-Asia Aging Study. *JAMA*. 1995; 274: 1846-1851.
34. Carmona J, Amado P, Vasconcellos N, *et al*. Long term (four years) follow up of patients with treated nocturnal hypertension assessed by ambulatory blood pressure monitoring. *Rev Port Cardiol*. 2001; 20: 135-150.
35. Barnes LL, Schneider JA, Boyle PA, Bienias JL, Bennett DA. Memory complaints are related to Alzheimer disease pathology in older persons. *Neurology*. 2006; 67:1581-1585.
36. Fontán Scheitler LE, Lorenzo Otero J, Silveira Brussain A. Perfil de alteración en el Mini-Mental State Examination en pacientes con deterioro cognitivo leve. *Rev Neurol*. 2004; 39 (4): 316-321.
37. Morris JC, Cummings J. Mild cognitive impairment (MCI) represents early-stage Alzheimer's disease. *J Alzheimers*. 2005; 7:235-239.
38. Artaso Irigoyen B, Goñi Sarriés A, Gómez Martínez AR. Síntomas neuropsiquiátricos en el síndrome demencial. *Rev Neurol*. 2004; 38(6):506-510.
39. Baquero M, Blasco R, Campos García A, Garcés M, Fages EM, Andreu Catalá M. Estudio descriptivo de los trastornos conductuales en el deterioro cognitivo leve. *Rev Neurol*. 2004; 38 (4): 323-326.
40. Lyketsos CG, López O, Jones Beverly, *et al*. Prevalence of Neuropsychiatric Symptoms in Dementia and Mild Cognitive Impairment: Results From the Cardiovascular Health Study. *JAMA*. 2002; 288 (12): 1475-1483.
41. Gonçalves Pereira PM, Oliveira E, Insausti R. Análisis volumétrico mesiotemporal: valores normativos del hipocampo, la amígdala y el córtex entorrinal en la población adulta portuguesa. *Rev Neurol*. 2006; 42(12): 713-722.
42. Meltzer CC, Bell McGinty S, Scanlon JM. Exploración del deterioro cognitivo leve por neuroimagen. *Rev Neurol*. 2003; 37 (2):145-149.
43. Petersen RC. Conversion. *Neurology*. 2006; 67:S12-S13.

Recibido 9 de enero de 2010.

Aprobado: 8 de abril de 2011.