

## REVISIÓN

# REVISIÓN DE LOS CUADROS DE DETERIORO COGNOSCITIVO NO DEMENCIA

Diana Scharovsky

### Glosario de entidades que se asignan el deterioro cognoscitivo en la población vieja sin demencia<sup>1</sup>

Nombre	Investigador	Criterios
1. Olvido Benigno de la senescencia (BSF)	Kral <sup>2</sup>	Quejas de fallas de Memoria
2. Deterioro de memoria asociado a la edad (AAMI)	Crook y col. <sup>3</sup>	Deterioro de memoria demostrado por disminución de los puntajes en los test cognoscitivos formales
3. Olvidos tardíos de la vida (LLF)	Blackford and <sup>4</sup> La Rue	Como Deterioro de memoria pero mayor decremento del 50% en las baterías específicas
4. Declinación cognoscitiva asociada	Levy y col <sup>5</sup>	Deterioro en cualquier test cognoscitivo formal a la edad (AACD)
5. Declinación cognoscitiva relacionada	DSM IV <sup>6</sup>	Objetivable declinación en el funcionamiento cognoscitivo con la edad
6. Declinación cognoscitiva leve	ICD-10 <sup>7</sup>	Desórdenes en la memoria de aprendizaje y concentración
7. Leve declinación neuro cognoscitiva	DSM IV <sup>6</sup>	Dificultades en la memoria de aprendizaje, en lenguaje perceptivo motor y función ejecutiva central
8. Deterioro cognoscitivo no demencia	Graham y col. <sup>7</sup>	Deterioro circunscripto a memoria y bajo puntaje en el MST
9. Deterioro cognoscitivo leve (MCI)	Petersen y col. <sup>8</sup>	Quejas de fallas en la memoria, déficit en test cognoscitivos, funcionamiento intelectual general normal.

Se realizará una descripción de los distintos estadios en los que se encuadran el rendimiento de las funciones intelectuales superiores con el objeto de determinar cuáles serán las entidades que el equipo utilizará con la población a evaluar.

#### Envejecimiento cognoscitivo saludable

Definir los límites del envejecimiento saludable y patológico no es sencillo. Determinar dónde comienza uno y termina el otro es, en ocasiones, complejo.

Se puede decir que el envejecimiento saludable permite a la persona llegar hasta una edad avanzada en pleno uso de sus facultades mentales. En el segundo caso se presentan anomalías en diversas habilidades cognitivas y mentales, y, quizás también, funcionales<sup>9,10</sup>

En el proceso de envejecimiento pueden presen-

tarse comorbilidades (hta, enfermedad coronaria, etc.) En la medida que éstas no afectan el proceso cognoscitivo se clasifica desde el punto de vista intelectual como envejecimiento saludable<sup>11</sup>.

Las estrategias de organización semántica, el aprendizaje y el recuerdo permanecen intactos en el envejecimiento normal.

Estudios de envejecimiento poblacional sugieren que hay un aumento en la densidad neurofibrilar en el córtex entorinal e hipocampo en el envejecimiento normal<sup>12</sup> Investigaciones neuropatológicas demuestran que el aumento de la densidad de la placa senil y la pérdida neuronal son las responsables del grado de compromiso de las funciones intelectuales superiores en el envejecimiento normal y la demencia<sup>13</sup>.

#### Quejas subjetivas de memoria

Las quejas subjetivas de memoria deben ser tenidas en cuenta por los profesionales. En un estudio de cohorte de quejas de fallas de memoria seguido a tres

<sup>1</sup> Servicio de Atención de la Tercera Edad (SATE).. Córdoba 4545. (B7602CBM) Mar del Plata. Argentina.  
E-mail: dms@hpc.org.ar

años el 18 % se habían convertido en demencia. Este porcentaje es mayor que el de la población sin quejas<sup>14</sup>.

En un estudio realizado en el Hospital Privado de Comunidad, en el Consultorio de Memoria, entre el año 1999 y 2000 se evaluaron 990 pacientes de los cuales se pudieron incluir en el estudio 888. Todos presentaban quejas de fallas de memoria y el resultado que se obtuvo fue 3 % normal, 13 % declinación cognitiva asociada a la edad, 29 % deterioro cognitivo leve, 21 % demencia muy leve y el 34 % demencia en diferentes estadios.

Estudios de prevalencia de quejas de memoria en personas que viven en la comunidad tienen una importante variación que oscila entre el 22 y el 56%. Esta variación está relacionada con el promedio de edad de la población estudiada, así como el sexo y nivel de educación. Por ejemplo, la mujer y los individuos con bajo nivel educacional tienen con mayor frecuencia quejas de pérdida de memoria. Entre los viejos en ocasiones es secundario a depresión o al comienzo de un cuadro de demencia<sup>13</sup>.

Se considera normal cuando los valores están hasta -0,5 DS por debajo de los valores dados según edad y nivel de educación<sup>15</sup>.

#### **BSF: Olvido benigno de la senescencia**

Fue el primer intento de diferenciar la función de memoria "normal" de los procesos patológicos y se lo consideró una variante normal del envejecimiento<sup>2</sup>. Se lo definió como oposición a la demencia. No hay test específicos. Se define como la incapacidad de los sujetos de recordar datos insignificantes y partes de una experiencia (nombre, lugar o fecha), mientras que la experiencia en sí misma puede ser evocada<sup>2</sup>.

En dos estudios con un seguimiento a entre 3 y 3,7 años el índice de conversión a demencia fue entre el 9 %<sup>16</sup> y 37 %<sup>17</sup> según otros estudios.

#### **AAMI: deterioro de la memoria asociado a la edad (DAD)**

Este término comienza a ser usado en 1986

Los criterios que definen este nivel son:

- Edad mayor a 50 años<sup>18</sup>.
- Quejas de deterioro en la memoria en la vida cotidiana<sup>18</sup>
- Deterioro objetivable de la memoria por debajo de 1 DS del promedio para el adulto joven<sup>17,19</sup>.
- Ausencia de demencia
- Inteligencia promedio o por encima del promedio<sup>3</sup>.

Los criterios de exclusión están basados en descartar condiciones médicas o psiquiátricas que conlle-

ven a cambios en la memoria<sup>18</sup>. La prevalencia del AAMI en sujetos mayores de 65 años varía según los diferentes estudios entre un 35-98 %<sup>1-11,13, 16,17,19,20</sup>. La tasa anual de incidencia reportada es de 6.6 por 1000 personas por año en mayores de 65 años<sup>21</sup>. La tasa anual de conversión a demencia varía entre 1-3 %<sup>22,23</sup> al 24 %<sup>24</sup> según los autores. Un estudio con un seguimiento a 3,6 años el 16,5 % habían evolucionado a DCL o demencia (Aniñen et al, 1995)<sup>25</sup>.

#### **AACD: Declinación cognoscitiva asociada a la edad (DCAE)**

Este concepto fue descrito por Levy<sup>5</sup>. Se define como:

- disminución en alguno de los cinco dominios cognoscitivos (memoria y aprendizaje, atención y concentración, pensamiento, lenguaje y dominio viso espacial) por debajo de 1 DS de la media acorde a controles de **la misma edad** y nivel educacional<sup>5,14,18</sup>.
- la declinación no es lo suficientemente severa como para constituir el diagnóstico de demencia<sup>21,28</sup>.
- la declinación no debe ser el resultado de patologías médicas o psiquiátricas, o el uso de sustancias psicoactivas que puedan causar disfunción cerebral<sup>5,27</sup>.
- la declinación puede aparecer tempranamente, no hay restricción de edad. Sin embargo, el concepto de permanencia de los síntomas de como mínimo 6 meses es introducido para disminuir las chances de incluir formas reversibles.
- la declinación debe ser informada por el paciente o por un familiar confiable<sup>18</sup>.

La prevalencia de la DCAE, basada en dos estudios poblacionales, fue del 27% para sujetos de 65 años y mayores<sup>28</sup> y del 21% en sujetos de 60 años y más jóvenes<sup>14</sup>.

Un estudio comparativo determinó que de los pacientes clasificados como DAD el 50% entraban dentro de la definición de DCAE y que estos últimos presentaban mayor deterioro cognoscitivo<sup>14</sup>. En una investigación se demostró que el 29% de los DCAE evolucionaban a demencia a los tres años<sup>14</sup>, con un promedio de conversión anual del 14 %<sup>29</sup>. Algunos autores refieren que la tasa de conversión a demencia del DCAE es mayor que la del DCL, lo cual es contradictorio con el concepto de que el DCAE constituye un deterioro estable y benigno relacionado al proceso normal del envejecimiento<sup>14</sup>.

#### **MCI: Mild Cognitive Impairment. En adelante lo llamaremos Deterioro cognitivo leve (DCL)**

### I- Definición y Conceptos generales

El DCL presenta deterioro cognoscitivo en algunas funciones, pero no lo suficientemente severo para ser definido como demencia<sup>30</sup>.

Se propone como regla nemotécnica la palabra en inglés SOUND para recordar los criterios que definen el DCL:

Subjetivas quejas sobre pérdida de la memoria

Objetiva pérdida de memoria

U (unaffected) no afectado toda la cognición

Normal AVD

Demencia no se encuentra<sup>25</sup>.

### Tipos de DCL

Amnésico<sup>14,17,20,21</sup>

Criterios para DCL amnésico:

1. quejas subjetivas de fallas de la memoria, corroborado por informante<sup>8,15,26,30,31</sup>. Según el grupo de Toronto estas quejas tienen que tener como mínimo una duración de tres meses

2. déficit de memoria de - 1,5 DS por debajo de lo esperado para esa edad y nivel de educación<sup>1,11,15,19,32</sup>. También debe ser tenido en cuenta que personas con bajo nivel intelectual un punto de corte bajo no represente demencia<sup>30</sup>. No hay una prueba especial.

3. resto de las funciones cognoscitivas normales<sup>26</sup>. Petersen toma como parámetros de normalidad que la prueba verbal o performance del IQ se ubique en - 0,5 SD. Para el grupo de Toronto las similitudes o el digit símbolo del WAIS en scores equivalente  $\geq 8,5$  (este valor es dentro de 0,5SD)<sup>15</sup>. El rendimiento en los dominios no memoria debe ser juzgado en forma relativa acorde a la edad, pero no hay instrumentos o punto de corte predeterminado<sup>30</sup>.

4. no están comprometidas las AVD <sup>11,26,31,33</sup>. El grupo de Toronto define que el deterioro cognitivo no interfiera con las actividades sociales o relaciones (DSM-III-R). Se debe diferenciar claramente, si hubiera alteraciones en las AVD, si éstas son debidas a deterioro cognitivo o por discapacidad motriz o secundarias a otras co - morbilidades<sup>30</sup>. Las actividades de la vida cotidiana están preservadas, las instrumentales también están conservadas o con un mínimo deterioro,<sup>25</sup> pero que no afectan la independencia del sujeto<sup>14</sup>.

5. el paciente no cumple con los criterios de demencia según el DSM- III-R<sup>8,26,31,33</sup>. Se debe considerar el diagnóstico neurológico, geriátrico, neuropsicológicos, enfermería y otros estudios de laboratorio, test y TAC para descartar cuadros que semejen demencia<sup>15</sup>.

6. ausencia de patología que justifique dicha alteración

7. se considera que los valores de CDR 0,5 (34,15),

GDS: 3<sup>14,18,26-29,33,35-41</sup> equivaldrían al diagnóstico de DCL.

Múltiples dominios sin amnesia: es caracterizado por un deterioro cognoscitivo en más de un dominio no lo suficientemente severo para constituir demencia<sup>11</sup>. Puede evolucionar a AD, demencia vascular o ser parte del envejecimiento normal.

Múltiples dominios con amnesia: igual al anterior, pero se suman trastornos de memoria. El subtipo DCL de dominios múltiples ha demostrado una alta sensibilidad en identificar personas con riesgo de desarrollar AD o VaD y también pueden presentarla los cuadros depresivos.

Dominio único, no memoria<sup>18</sup>: se refiere a la persona que tiene deterioro cognoscitivo en un dominio simple tal como función ejecutiva o lenguaje pero con preservación de las otras habilidades cognoscitivas y el deterioro es insuficiente para constituir demencia<sup>11</sup>. Puede evolucionar a demencia frontotemporal o afasia progresiva primaria, demencia por cuerpos de Lewy y Alzheimer<sup>11</sup>.

Algunos pacientes con DCL mostraban un deterioro significativo en el conocimiento conceptual de las finanzas, manejo del estado del banco y la habilidad para pagar cuentas, se interpretó que estas fallas la presentaban los que evolucionaban a demencia<sup>42</sup>.

El DCL puede acompañarse de síntomas psiquiátricos. En un estudio realizado se determinó que el 43 % tenían al menos un síntoma comparándolo con los que no presentaban alteraciones de las FIS, a su vez el grupo con DCL presentó 16 % de dichas alteraciones comparándola con el de los dementes que fue del 75%. Los más comunes fueron depresión, apatía e irritabilidad<sup>42</sup>.

Estos síntomas tienen como base la alteración de los neurotransmisores. El sistema serotoninérgico juega un rol en el curso de la DA como la dopamina en la depresión de los pacientes con AD<sup>44</sup>. La presencia de síntomas neuropsiquiátricos parecen ser marcadores de severidad en el DCL<sup>45</sup>, y el NPI sería una buena herramienta para su evaluación<sup>46</sup>.

Es recomendable que el término de DCL sea acompañado del subtipo al que se refiere dada la probable diferente evolución de cada uno.

### II- Progresión, prevalencia e incidencia:

El paciente con DCL puede progresar a demencia en un porcentaje del 10 a 15% por año Alzheimer<sup>8,11,18,47-49</sup> y aquellos que no presentan dicho cuadro presentan valores más bajos de conversión cercanos al 5- 10% <sup>14,50</sup>.

Para otros autores la conversión del DCL a de-

Figura 1. Clasificación de los subtipos clínicos del MCI con presunción etiológica .

Etiología	Degenerativa	Vascular	Psiquiátrica	trauma
MCI- amnésico	Alzheimer Disease		Depresión	
MCI múltiples dominios + amnesia	Alzheimer Diseas	Demenciavascular	depresión	
MCI múltiples dominios - amnesia	D. Cuerpos de Lewy	Demencia vascular		
MCI un solo dominio no memoria	D. fronto temporal			
	D. cuerpo de Lewy			

mencia está entre 1- 25 % por año comparado con los adultos saludables cuya conversión es del 1 á 2 % anual<sup>11,51,52</sup>. Petersen refiere que la conversión a demencia es entre 10- 15 % anual<sup>11,41</sup>. Según este autor cuando estos pacientes son seguidos durante 6 años el 80 % de ellos evolucionan a demencia y, como consecuencia, este grupo representa una población de riesgo<sup>30</sup>.

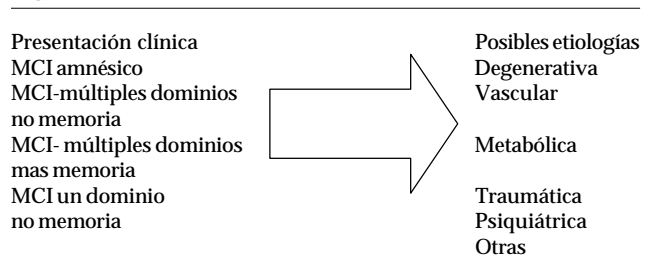
En un estudio realizado en Canadá el porcentaje de conversión fue del 41% luego del primer año y un 64% luego del segundo año, los autores indican que la diferencia con los porcentajes de Petersen es que en este estudio los pacientes eran derivados por el médico de Atención Primaria de la Salud y tenían - 1,5 DS en los test<sup>15</sup>. Cuando se tomó -1DS como norma para definir el DCL el índice de conversión fue del 30 % en el primer año y del 48 % en el segundo año<sup>15</sup>.

Se estudió la evolución de los DCL amnésicos con - 1 DS y un seguimiento de 10 años y obtuvo los siguientes resultados:

- a los dos años entre el 10 al 17 % evolucionaban a demencia, siendo la incidencia del 1,9 al 2,8%,
- el 11 al 21 % permanecían como DCL
- el 33 al 56 % se descartaba el DCL y de ellos la mitad revertían a normal o no deterioro.
- de los que sobrevivían, a los diez años el 27% desarrollaban demencia y el 23% era AD

Por lo que el DCL amnésico es definido como un grupo de alto riesgo, pero es un grupo inestable y heterogéneo<sup>53</sup>.

Figura 2



Petersen RC, Doody R. Krurz A. et al – Current concepts in mild cognitive impairment. Arch. Neurol 2001: 58:1985-92

En Maastrich se realizó un seguimiento a pacientes con DCL post ACV con evaluaciones al 1, 6, 12 y 24 meses y se concluyó que el 20% de estos pacientes se recuperan por lo que nuevamente afirmamos que en determinados casos el DCL puede ser reversible<sup>54</sup>, y el 10 % evolucionan a demencia vascular (DV)<sup>54-56</sup>.

Altos scores de MMSE basal y el sexo femenino son variables independientes como predictores de la recuperación<sup>57</sup>. De acuerdo a un estudio longitudinal el 83,3 % de las demencias subcorticales de pequeños vasos presenta un DCL prodrómico<sup>58</sup>.

A mayor edad mayor posibilidad de presentar DCL (alrededor del 15 % a los 75 años o mayores y el 3 % a los 60 años o mayores)<sup>14</sup>. En la población general el DCL duplica a la demencia<sup>59</sup> siendo cuatro veces más frecuente cuando nos referimos a la población no institucionalizada<sup>60</sup>. Los individuos viejos con deterioro cognoscitivo en alguna prueba tienen significativamente mayor riesgo de futura conversión a demencia<sup>61</sup>. A menor nivel de educación mayor prevalencia<sup>28,59</sup>.

Ritchie & Toucho, en el 2000 estudiaron pacientes con DCL y el porcentaje de conversión a demencia. El índice de conversión osciló entre un 10 al 15 % el primer año, 40 % a los dos años, 20 al 53 % dentro del tercer año y el 100% a los 4,5 años<sup>25</sup>.

Un grupo de investigadores de Pittsburg en un Estudio de Salud Cardiovascular aplicando los criterios de DCL amnésico y del de múltiples dominios en una muestra de pacientes calcularon la prevalencia de cada uno. Los resultados fueron que de la totalidad de los DCL el 22 % eran DCL amnésico y el 16 % multidominio<sup>62</sup>.

Otro equipo que estudió el tema fue el de la Universidad de Nueva Cork. Siguieron a aquellos sujetos que tenían 3 en el GDS (Global Deterioration Scales) el que es considerado como DCL<sup>63</sup> durante 2 años, 32 personas ingresaron al estudio y 23 de ellas progresaron a demencia.

El período preclínico de la AD parece estar caracterizado por un temprano comienzo seguido de una relativa estabilidad hasta pocos años antes del diagnóstico, cuando precipita la declinación cognitiva (e.g. Fox et al. 1996, Rubin et al, 1998, B. J. Small, Viltanen

and Bäckman, 1997). Este concepto es importante tenerlo en cuenta debido a una errónea interpretación sobre tratamientos que enlentecen la evolución de la enfermedad puesto que esto puede ser parte de la evolución natural del proceso<sup>46</sup>.

La demencia frontotemporal también tiene un cuadro prodrómico que sería el DCL que evolucionará a demencia frontotemporal. La presentación estaría ligada a síntomas conductuales como apatía, desinhibición, irritabilidad, agresividad, desorden, dificultad en tomar decisiones, obsesiones y falta de conciencia del otro. Esto se puede encontrar 1,5 +/- 0,8 años antes del diagnóstico de DCL frontotemporal. En un grupo de ellos se encontró atrofia frontotemporal. Desde la neuropsicología los pacientes presentan fallas en la atención, fluencia verbal, iniciativa motora, grafomotora y pensamiento abstracto<sup>64</sup>.

En un estudio se hace referencia a los Signos de Leve Parkinson (MPS), en un grupo de pacientes que no cumplían con los criterios de enfermedad de Parkinson, estaban asociados con prevalencia e incidencia de demencia pero no está claro si está asociado al DCL y cuál de ellos. Llegan a la conclusión el MPS con rigidez, más que los que tienen temblor y bradiquinesia, está asociado al DCL amnésico y que pueden compartir la patogénesis<sup>65</sup>.

El resultado de estudios ha indicado que el concepto de DCL es inestable si se utilizan sólo las evaluaciones neuropsicológicas sin utilizar un juicio clínico<sup>18,66</sup>.

### III- Factores de riesgo

Refuerzan el diagnóstico de evolución a demencia la presencia de Apo E 4<sup>63</sup>, el déficit olfatorio<sup>67</sup>. El riesgo de conversión a demencia en el DCL según un estudio que se realizó a dos años estaba más relacionada con la edad y el tamaño de lóbulo temporal que con el sexo, educación o APOE-4<sup>68</sup>.

La hipertensión en la adultez tiene como resultado la hiperintensidad en la sustancia blanca con lo cual aumenta el riesgo de DCL. Sería importante el tratamiento adecuado de los factores de riesgo en los jóvenes para prevenir alteraciones cerebrales en la ancianidad y consecuentemente el DCL<sup>38</sup>.

Se examinó el rol de los factores de riesgo vasculares en 1449 pacientes por aproximadamente 21 años. En el 6% se diagnosticó DCL<sup>25</sup>. El colesterol sérico elevado se determinó que era un factor de riesgo para DCL, mientras la hipertensión en la mitad de la vida también era un factor de riesgo (Kivipelto et al 2001)<sup>40</sup>. Según De Carli et al en el 2001 la elevación de la presión en la mitad de la vida era factor de riesgo para DCL como mínimo en el mismo grado que la APOE-4<sup>25</sup>.

Investigadores de la Clínica Mayo han evaluado variables las cuales podrían predecir cuáles pacientes presentarán una progresión más rápida a demencia. Entre éstas está la presencia de la lipoproteína E4 alelo que ha tenido el estatus de ser una de las variables prominentes<sup>32,30</sup>. Estos pacientes presentan una tendencia a realizar en forma incorrecta las pruebas de memoria con facilitación, como así también presentar alteraciones en la neuroimagen como la disminución de la volumetría del hipocampo que también son usadas como predictores útiles<sup>30,69,70</sup>.

### IV - Neuroimagen:

Las técnicas de neuroimagen tal como MRI, CBF-SPECT y FDG-PET son una herramienta en la evaluación de sujetos con DCL<sup>71</sup>. Esta afirmación está dada porque las imágenes nos pueden informar sobre causas específicas y tratables de declinación cognitiva (por ejemplo hematoma subdural, tumores de cerebro e hidrocefalia a presión normal) y con esto establecer diagnósticos diferenciales. En segundo lugar la neuroimagen puede ser usada para predecir la probabilidad de que el paciente desarrolle demencia y medir la progresión de la enfermedad neurodegenerativa<sup>71</sup>. Trabajos recientes han demostrado, a través del estudio de la volumetría del lóbulo temporal con RMI, que puede predecirse quienes tienen mayor posibilidad de evolucionar a demencia. Aquellos que presentan disminución de la volumetría del lóbulo temporal medial están más predispuestos<sup>58,63,67,72-96</sup>.

Los volúmenes temporales al momento de la presentación eran más chicos en aquellos sujetos que desarrollaron demencia<sup>11</sup>.

Otros estudios mostraron que el volumen hipocámpico de individuos con DCL<sup>41</sup> está entre el de controles normales para la edad y pacientes con AD leve. El volumen del hipocampo en sujetos con DCL es predictor de conversión a AD incluso luego del análisis multivariado que incluye edad, uso de estrógenos, test neuropsicológicos, determinación de APOE4, historia de cardiopatía isquémica e HTA. Dentro de los predictores de progresión a demencia en pacientes con DCL amnésico en 1- 3 años se ha descrito que la atrofia del hipocampo está presente antes del comienzo de la demencia<sup>69,97,98</sup>. Según Jack y colaboradores<sup>98</sup> la proporción de individuos que evolucionan a demencia dentro de los cinco años es cuatro veces mayor que los sujetos "normales" cuando el tamaño del hipocampo era - 2,5 DS por debajo de las normas definidas para edad y sexo.

Leon et al. 1997 observó que la atrofia del hipocampo estuvo presente en el 29 % de los sujetos control, en el 78 % de los DCL y en el 96 % de los AD<sup>25</sup>.

Otros postulan que la medición de la volumetría

de la corteza entorrinal<sup>41</sup> sería mejor predictor, incluso que la del hipocampo<sup>99</sup>.

Los cambios en la sustancia blanca en pacientes con DCL sin enfermedad cerebro vascular podría ser predictor de evolución AD.

La espectroscopía representa una herramienta útil para detectar sujetos con DCL amnésico que tienen mayor riesgo de evolucionar a AD<sup>100</sup>. Un grupo estudió que había anormalidades neuroquímicas similares en el hipocampo de pacientes con DCL y con AD, mientras los descubrimientos neuroquímicos del lóbulo parietal fueron solamente en los pacientes con AD (<sup>101</sup>).

## V- Biomarcadores

Hay pocos estudios que hayan investigado los biomarcadores en el DCL. Si se decide realizar determinación de biomarcadores se deben solicitar también estudios de neuroimagen y reflejar síntomas clínicos<sup>71</sup>.

La disminución del nivel de la beta42 amiloide fue predictor de rápida progresión de DCL a demencia<sup>91,92</sup>.

El nivel de proteína TAU tendía a relacionarse con la performance de la memoria, presumiblemente en correspondencia con la extensión del daño medio temporal bilateral en la demencia en los primeros estudios<sup>91</sup>.

Con respecto a la fosfolipasa A 2 -PLA 2 (Platelet phospholipasa A 2) su acción es controlar el metabolismo fosfolipídico en la membrana celular. La PLA 2 está significativamente disminuida en pacientes con AD en relación a los controles. Con respecto al DCL se ubicaba entre AD y controles<sup>102</sup>.

En resumen algunos investigadores han indicado que el estudio el líquido cefaloraquídeo de la TAU total (t-tau), phospho tau (p-tau) y el aminoácido 42 que forma la B- amiloide (AB42) pueden diferenciar una temprana e incipiente demencia tipo Alzheimer del envejecimiento normal y otros tipos de demencia. Pero se debe tener en cuenta que la punción lumbar es método invasivo, por lo que todavía se requieren normativas para su ejecución. Por lo tanto, hasta el momento debe ser utilizada para investigación y no generalizarlos en la población<sup>71</sup>.

## VI- Genética

Hasta el momento no hay marcadores genéticos conocidos que estén comprometidos en el DCL. Otros desórdenes como AD, patología vascular y depresión pueden tener un origen genético. Se puede presuponer que el DCL tenga genes correspondientes a la etiología del cuadro que desarrollará (ver figura 1 y 2) en el caso que esto suceda. Se cree también que varios factores tanto genéticos como medio ambientales pueden interactuar creando un cuadro más complejo para

estudiar<sup>71</sup>.

El estudio de la proteína precursora de amiloide (APP), las presenilinas 1 y 2 (PSEN), la alfa sinucleína y APOE 4 pueden ser útiles para entender los rasgos clínicos tempranos del AD<sup>71</sup> y otras demencias

## VII- Neuropatología del DCL

El sustrato neuropatológico del DCL es desconocido<sup>11</sup>. En trabajos recientes describen que pacientes con deterioro mínimo, incluido grupos de controles normales, presentan cambios anatomopatológicos tipo AD en la necropsia tipo AD.

Se observaron cambios anatómo patológicos semejantes en el lóbulo temporal medial en pacientes con AD y DCL, aunque los mismos no son concluyentes.

En general, las necropsias de pacientes con AD leve o DCL (con distintos criterios diagnósticos) mostraron cambios tipo AD o pre -AD (sugestivos de AD, sin llegar a cumplir todos los requisitos).

Recientes estudios neuropatológicos han descripto marcadores iniciales los cuales pueden ser el sello de AD de aparición temprana<sup>90</sup>.

En un estudio de 10 autopsias realizadas a pacientes con CDR 0,5 informaron la presencia de marcadores histopatológicos de DA en el neocortex. Se encontraron tangles neurofibrilares (NFT) y placas neuríticas (NP) de alta densidad con el sub tipo de placas difusas. Ninguno de los cuatro sujetos controles con edades entre 76 y 89 años tenían las suficientes NFT y PN como para establecer un diagnóstico de AD<sup>85</sup>. Se determinó el número de neuronas en estructuras vulnerables tales como el hipocampo y las capas de II y IV de la corteza entorrinal y demostrándose severa pérdida neuronal en los cerebros de sujetos con DCL<sup>86,87</sup>.

Comparando los grupos de pacientes cognitivamente preservados con los DCL y demencia muy leves, estos últimos presentan una significativa reducción en las neuronas de los núcleos basales de Meyner que son ricos en acetilcolina y los que contienen receptores para el factor de crecimiento del sistema nervioso.

## VIII - Neuropsicología

Existe controversia sobre cuál es la mejor evaluación y definición del DCL. No hay suficiente evidencia para recomendar alguna prueba específica o punto de corte<sup>71</sup>. Cuando se sospecha deterioro cognoscitivo se debería considerar una evaluación con instrumentos de rastreo como el MMSE<sup>26</sup>.

Funciones intelectuales que predicen evolución a DA según diferentes autores:

a- deterioro de la memoria, especialmente el déficit en memoria verbal episódica y recuerdo de memoria diferida ha sido reportado como uno de los

tempranos y más sensibles<sup>97,103,104</sup>.

b- otros dominios de la cognición como por ejemplo resolución de problema y juicio serían mejores predictores de conversión a demencia que la memoria<sup>72,73</sup>.

c- también se ha descrito las habilidades del lenguaje y visoespaciales<sup>74</sup>.

En un estudio de meta análisis publicado en el 2005 el Dr. Bäckman Lars y colaboradores evaluaron los trabajos entre enero del 1985 y febrero del 2003 y concluyeron que: "hay un deterioro global de las funciones cognoscitivas en la etapa preclínica de la DA. Específicamente hay tres dominios que son blanco, de la totalidad de d valor correspondió 1,03 memoria episódica, 1,07 funcionamiento ejecutivo y 1,11 velocidad perceptual, reflejando un gran efecto del tamaño acorde con la nomenclatura de Cohen (1988). La habilidad verbal (d = 0,79), habilidad visoespacial (d = 0,64) y atención (d = 0,62). Esto confirma que la memoria episódica es rasgo cardinal como predictor de evolución a demencia, sin dejar de ver las otras funciones que también son indicadores de evolución. Es interesante marcar que los dominios antes mencionados se ven afectados también en el envejecimiento de pacientes sin demencia lo que hablaría de un continuum entre el envejecimiento normal y demencia<sup>46</sup>".

Las herramientas aconsejadas para evaluar estos pacientes son: MMSE (un criterio que ha sido propuesto por Folstein, Folstein, & McHugh, 1975 es que el score deberá ser 24 o más)<sup>25</sup>, Kokmen Short Test Mental Status, Test de los 7 minutos<sup>26</sup>. También se propone el test del reloj como un método fácil de administrar tanto en un consultorio de atención primaria como parte de una batería más compleja. Este test es relativamente menos afectado por el nivel de educación, lenguaje y bagaje cultural que otras pruebas cognitivas como el MMSE<sup>105-107</sup>. Entre las diferentes escalas del test del reloj el protocolo de Cahn en el punto de corte de 7 se considera que puede ser un indicador de DCL<sup>105</sup>. El CDR 0,5 también es considerado para el diagnóstico de DCL (Morris, 1993<sup>25</sup>).

En las recomendaciones de la AAN se aconseja baterías de evaluación que incluyan nuevo aprendizaje, recuerdo diferido, atención y función ejecutiva<sup>41</sup>.

Se realizó un estudio sobre pruebas de tiempo de reacción en pacientes sin fallas, con DCL y demencia. El resultado fue que tanto el tiempo de reacción simple y el de atención enfocada estaban alterados en el DCL y en los pacientes con demencia, también es de hacer notar que ninguno de los dos mejoraba con la facilitación, y que esta prueba sería útil para el diagnóstico temprano de deterioro cognoscitivo en ancianos<sup>93,108</sup>.

Mientras la evolución del DCL siga siendo incierta debe prestarse gran atención a estos pacientes, debido a su mayor riesgo de evolución a AD. Usando una sola batería cognitiva en el DCL y en la demencia preclínica se podían obtener falsos negativos<sup>95</sup> como así también los test cognoscitivos usados comúnmente pueden fallar en detectar DCL particularmente en individuos con alto nivel de educación<sup>109</sup>.

Los pacientes con AD y los DCL frente a la repetición en los test de fluencia, como por ejemplo nominación de animales, no se benefician de la misma. Si los pacientes controles<sup>66</sup>.

Según Morris et al. en 1989 el recuerdo diferido de la lista de palabras discriminó mejor entre los que tienen declinación cognoscitiva y los sujetos estables, seguido por el rendimiento en la prueba de tercer aprendizaje de la lista de palabras, prueba de aprendizaje en la primer lista de palabras y el Trail Making B (Reitan, 1955) Todas estas variables son más exactos que el MMSE (Chen et al, 2000)<sup>25</sup>.

En un trabajo realizado en Japón mostró deterioro en la memoria de todos los días que requieren recuerdo diferido. Para medir este deterioro se utilizaron el Rivermead Behavioral Memory Test (RBMT)<sup>110</sup>.

Según Hobson & Meara en 1998 los objetivos de la evaluación neuropsicológica serían

a- desarrollar y estandarizar una batería y un perfil que discrimine el DCL de los individuos cognitivamente intactos y que tengan un alto grado de sensibilidad y especificidad

b- determinar cuáles son las medidas de deterioro cognoscitivo que mejor determinen la conversión a demencia dentro del grupo de los DCL<sup>25</sup>.

En estudios realizados en la Mayo Oldest Old Study, se cotejó la hipótesis que en los nonagenarios con diagnóstico de DCL tenían patrones similares al de los sujetos con demencia en los test de aprendizaje y memoria y similar a un sujeto normal en las AVD como así también en otras medidas de cognición<sup>37</sup>. Esto lo ratifica Petersen en un trabajo en que refiere que los pacientes con DCL son más parecidos a sujetos normales que los pacientes con demencia en cuanto a los scores funcionales y medidas globales de cognición, pero sus scores en medidas de memoria son intermedios entre aquellos sujetos normales y con demencia o más similares a los con demencia.

## IX- Tratamiento

**Medicamentosos:** En caso de los cuadros vasculares el principal tratamiento es la prevención de los factores de riesgo en pacientes asintomáticos, tanto como en los que presentan DCL<sup>77</sup>. Se describió que con un tratamiento a base de diuréticos en pacientes hipertensos reducía el riesgo relativo en un 40%<sup>78</sup>. El

aumento de homocisteína como marcador de una deficiencia de folatos y vitamina B12 es un indicador de la necesidad de cubrir esta falencia<sup>79-80</sup>. En algunos estudios se marca que las estatinas actúan más allá de disminuir los lípidos y se cree que el efecto protector es sobre la microvasculatura y el fluido sanguíneo cerebral. La vitamina E, que es ampliamente usada como antioxidante, no se ha demostrado que produzca beneficio<sup>111-112</sup>. Con respecto al donepezilo los resultados son equívocos dado que la progresión a DA de los pacientes medicados fue menor que en el grupo placebo durante el primer año, no siendo tan claras en los años subsiguientes<sup>111-112</sup>.

Se están estudiando distintas drogas para ver si difiere el progreso del DCL a demencia.

### No medicamentoso

Las intervenciones no farmacológicas deben también ser tenidas en cuenta como tratamiento del DCL. Estudios epidemiológicos han mostrado que las redes sociales extensas y la participación en estimulación cognoscitiva están asociadas con reducción del riesgo de AD<sup>81-82</sup>.

También es posible que la estimulación emocional y mental en los viejos retrase las manifestaciones clínicas de la enfermedad<sup>77</sup>.

Cuando se habla de tratamiento de estimulación no se puede dejar de mencionar la neuroplasticidad. Se ha estudiado que la plasticidad existe en personas con DCL sobre todo en aquellos que tienen menor declinación al momento del diagnóstico<sup>113-114</sup>. Un grupo español evaluó la plasticidad neuronal con el Auditory Verbal Learning Test y Learning Potencial (AVLT-LP) en un grupo de pacientes con DCL. Aquellos que poseían plasticidad en base al rendimiento en estos tests lo mantuvieron tanto como los controles. En el 1 y 2 años no había deterioro cognoscitivo. Esto sugiere que la ausencia de plasticidad es un indicador de involución y puede marcar los pacientes que evolucionarán a demencia<sup>114</sup>.

Es discutible que el deterioro sea solamente de la memoria, ya que existen estudios que evidencian además compromiso de otras esferas cognitivas.<sup>76</sup>

### Conceptos generales

- Hay una cita del Petersen RC<sup>30</sup>: El DCL representa una entidad clínica útil. La mayoría de los médicos generalistas la reconocen. Es importante darse cuenta que el DCL es un diagnóstico clínico, la evaluación con pruebas conoscitivas y funcionales es muy útil, pero finalmente, la determinación final descansa en el juicio clínico. Todos los otros procedimientos asisten al proceso, pero no lo definen.

- El médico clínico podría sospechar demencia si le realiza un Minimental, un estado funcional y ambos son deficitarios, pero si el deterioro es leve y tiene algunas funciones instrumentales levemente deterioradas se puede pensar en DCL

Los factores de riesgo descripto como involucrados en la evolución a demencia serían: biomarcadores, neuroimagen, bajo nivel de educación, detección de fallas en la memoria referidas por un informante, bajo IQ previo (Hogan & Ebly, 2000; Kawaws, Gray, Brookmeyer, Fozard & Zonderman 2000 y Richie et al 2001<sup>25</sup>), disminución del olfato<sup>25</sup>, como así también presentar antecedentes familiares

### BIBLIOGRAFÍA

1. Ritchie K, Touchon J. Mild cognitive impairment: conceptual basis and current nosological status. *Lancet* 2000; 355:225-28.
2. Kral VA. Senescent forgetfulness: Benign and malign. *Can Med Assoc J* 1962;86:257-60.
3. Crook T, Bartus RT, Ferris SH, Whitehouse P, Cohen GD, Gershon S. Age Associated memory impairment: Proposed diagnostic criteria and measures of clinical change. Report of a National Institute of Mental Health Work Group. *Dev Neuropsychol*, 1986;2:261-276.
4. Blackford RC, La Rue A. Criteria for diagnosing age associated memory impairment: proposed improvements from the field. *Dev. Neuropsychol* 1989; 5:295-304.
5. Levy R. on behalf of the Aging Associated Cognitive Decline Working Party. Aging- associated cognitive decline. *Int Psychogeriatr* 1994; 6: 63-68.
6. American Psychiatric Association. *Diagnostic and statistical manual, IV*. Washington: American Psychiatric Association, 1994.
7. Graham JE, Rockwood K, Beattie EL, et al. Prevalence and severity of cognitive impairment with and without dementia in an elderly population. *Lancet* 1997;9:65-69.
8. Petersen RC, Smith C. E., Waring Sc, Ivnik RJ, et al. Mild Cognitive Impairment : clinical characterization and outcome. *Arch Neurol* 1999; 56:303-08.
9. Román Lapuente F, SánchezNavarro JP. Cambios neuropsicológicos asociados al envejecimiento normal. *Anal Psychol* 1998;14:2743.
10. Menor J, Peraita H, Elosúa R. *Trastornos de la memoria en la enfermedad de Alzheimer*. Madrid: Trotta; 2001.
11. Petersen Ronald C. *Overview of Mild Cognitive Impairment*. Mayo Clinic, Rochester, MN. Research Supported By: The National Institute on Aging.
12. Goldman WP, et al. Evidence that age- associated memory impairment is not a normal variant of aging. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 2001; 15:72-79
13. De Carli C. Mild Cognitive Impairment: prevalence, prognosis, etiology, and treatment- *The Lancet Neurology* 2003;2:15-21.
14. Petersen R C et al. Practice parameter: Early detection of dementia: Mild cognitive impairment (an evidence-based review). Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2001;56:1133-1142.
15. Geslani D M et al. Mild Cognitive Impairment: An Operational Definition and Its Conversion Rate to Alzheimer's Disease. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2005;19:383-9
16. O'Brien JT, Beats B. Do subjective memory complaints precede dementia? A three-year follow-up of patients with supposed benign -senescent forgetfulness-. *Int J Geriatr Psychiatry* 1992;7:481-6.



17. Katzman R, Aronson M, Fuld P et al. Development of dementing illnesses in an 80-year-old volunteer cohort. *Ann Neurol* 1989; 25:317-24.
18. Ritchie K et al. Classification criteria for mild cognitive impairment. A population-based validation study. *Neurology* 2001;56:37-42
19. Petersen RC. Mild cognitive impairment: transition between aging and Alzheimer's disease. *Neurología* 2000;15:93-101.
20. Coria F, Gomez De Caso JA, Minguez L, Rodriguez-Artalejo F, Claveria LE. Prevalence of age-associated memory impairment and dementia in a rural community (see comments). *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1993;56:973-6.
21. Lane F, Snowdon J. Memory and dementia: a longitudinal survey of suburban elderly. In: Lovibond P, Wilson P, eds. *Clinical and abnormal psychology*. Amsterdam: Elsevier, 1989.
22. Lovibond P, Wilson P, eds. *Clinical and abnormal psychology*. Amsterdam: Elsevier, 1989.
23. Snowdon J, Lane F. A longitudinal study of age-associated memory impairment. *Int J Geriatr Psychiatry* 1994;9:779-87.
24. Nielsen H, Lolk A, Kragh-Sorensen P. Age-associated memory impairment. Pathological memory decline or normal aging? *Scand J Psychol* 1998;39:33-7.
25. Rivas-Vazquez R et al. Mild cognitive impairment: new neuropsychological and pharmacological target. *Arch Clin Neuropsychol* 2004;19:11-27.
26. Coria F, Gomez De Caso JA, Duarte J. Age-associated memory impairment: nosology and outcome. *J Neurol, Suppl* 1992;2:66.
27. Bischof J, et al. Mild cognitive impairment. A review of prevalence, incidence and outcome according to current approaches. *Acta Psychiatr Scand* 2002;106:403-14.
28. Caine ED. Should aging-associated cognitive decline be included in DSM-IV? *J Neuropsych Clin Neurosci* 1993;5:1-5
29. Hanninen T, et al. Prevalence of ageing-associated cognitive decline in an elderly population. *Age Ageing* 1996;25:201-5.
30. Petersen R C. Mild cognitive impairment as a diagnostic entity- *J Inter Med* 2004;256:183-194.
31. Wolff H et al. Do white matter changes contribute to the subsequent development of dementia in patients with mild cognitive impairment? A longitudinal study. *Int J Geriatr Psychiatry* 2000;15:803-12
32. Petersen R C et al. Apolipoprotein E Satatus as a predictor of the development of Alzheimer's disease in memory impaired individuals- *JAMA*, april 26, 1995; 273(16):1274-8
33. Burns Alistair et al. Mild cognitive impairment in older people. *Lancet* December 14, 2002;360:1963-5
34. Ivnik RJ, et al. The Auditory-Verbal Learning Test (AVLT): norms for ages 55 years and older. *Psychol Assess*, 1999;2:304-12
35. Berg L. Clinical Dementia Rating (CDR). *Psychopharmacol Bull*. 1988;24:637-9
36. Celsis P, et al. Age related cognitive decline: a clinical entity? A longitudinal study of cerebral blood flow and memory performance. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1997; 62:601-8
37. Hogan David B. et al. Of MCI and dementia: Improving diagnosis and treatment. *Neurology* 2001;56:1131-2
38. Boeve B., MD et al. Mild cognitive impairment in the oldest old. *Neurology* 2003;60:477-80
39. DeCarli Charles, et al. Cerebrovascular and Brain Morphologic Correlates of Mild Cognitive Impairment in the National Heart, Lung, and Blood Institute Twin Study. *Arch Neurol*. 2001;58:643-7
40. Kivipelto M. et al. Midlife vascular risk factors and late-life mild cognitive impairment. A population-based study. *Neurology* 2001; 56: 1683-9
41. Petersen RC, et al. Current concepts in mild cognitive impairment. *Arch Neurol* 2001; 58:1985-92.
42. Griffith HR et al. Impaired financial abilities en mild cognitive impairment. A direct assessment approach. *Neurology* 2003;60:449-57.
43. Bäckman Lars. *Cognitive Impairment in Preclinical Alzheimer's disease: A Meta-Analysis*. *Neuropsychology* Nov 2005;19:4520-31.
44. Stuerenburg HJ et al. 5- hydroxyindoleacetic acid and homovanillic acid concentrations in cerebrospinal fluid in patients with Alzheimer's disease, depression and mild cognitive impairment. *Neuro Endocrinol Lett*. 2004 Dec;25(6):435-7.
45. Feldman H et al. Behavioral symptoms in mild cognitive impairment. *Neurology* 2004 Aug 24;63(4):764
46. Baquero M et al. Descriptive study of behavioural disorders in MCI. *Rev Neurol*. 2004;38(4)323-6.
47. Price JL, et al. Tangles and plaques in nondemented aging and "preclinical" Alzheimer's disease. *Am Neurol* 1999; 45:358-68.
48. Bozoki A. Mild cognitive impairments predict dementia in nondemented elderly patients with memory loss. *Arch Neurol* 2001, 58:411-6
49. Tierney MC. Cognitive tests that best discriminate between presymptomatic AD and those who remain nondemented. *Neurology* 2001;57:163-4
50. Tierney MC et al. A prospective study of the clinical utility of APO E genotype in the prediction of outcome in patients with memory impairment. *Neurology* 1996;46:149-54.
51. Flicker C et al. Mild cognitive impairment in the elderly: predictors of dementia. *Neurology* 1991;41:1006-9
52. Dawe B et al. Concept of Mild Memory Impairment in the elderly and their relationship to dementia. *Int J Geriatric Psychiatry* 1998; 7:473-9.
53. Ganguli M et al. Mild cognitive impairment, amnesic type. An epidemiologic study- *Neurology* 2004,63:115-21.
54. Rasquin S.M.C., et al. Predictors of reversible mild cognitive impairment after stroke: a 2- year followup study. *Neurol Sci* 2005;229:221-5.
55. Tham W et al. Progression of cognitive impairment after stroke. One year results from a longitudinal study of Singaporean stroke patients. *J Neurol Sci* 2002;203-204:49-52.
56. Ballard C et al. Prospective followup study between 3 and 15 months after stroke; improvements and decline in cognitive function among dementia free stroke survivors >75 years of age. *Stroke* 2003;34(10):2440-4.
57. Rasquin SM et al. Predictors of reversible mild cognitive impairment after stroke: a 2 year followup study. *J Neurol Sci*. 2005 Mar 15;229-230:21-5.
58. Stirling Mejer John et al. Is Mild Cognitive Impairment Prodromal for Vascular Dementia like Alzheimer's Disease? *Stroke* 2002;33:1981-5.
59. Petersen R C et al. Aging, memory and mild cognitive impairment *Int Psychogeriatr* 1997; 9 (suppl 1): 65-69.
60. Brookmeyer R et al. Projections of Alzheimer's disease onset. *Am J Public Health* 1998;88:1337-42
61. La Rue A. *Aging and neuropsychological assessment*. New York: Plenum Press, 1992.
62. Lopez OL et al. Prevalence and classification of mild cognitive impairment in the cardiovascular health study cognition study. *Arch Neurol* 2003;60:1394-99
63. Flicker C et al. Mild cognitive impairment in the elderly: predictors of dementia. *Neurology* 1991,41:1006-9.
64. Mendoca A et al. Frontotemporal MCI. *J Alzheimer Dis*. 2004 Feb;6(1):1-9.
65. Louis ED et al. Association between mild parkinsonian signs and mild cognitive impairment in a community. *Neurology* 2005;64:1157-61.
66. Cooper D B et al. Category Fluency in Mild Cognitive Impairment. Reduced effect of Practice in Test- Rerest Conditions. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 2004;18:120-122.
67. Smith GE et al. Definition, course, and outcome of mild cognitive impairment. *Aging Neuropsychology Cognition*. 1996;3:141-7.

68. Amieva H et al. Annual rate and predictors of conversion to dementia in subjects presenting mild cognitive impairment criteria defined according to a population-based study. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2004;18(1):87-93.
69. Jack CR Jr. et al. Prediction of AD with MRI- based hippocampal volume in mild cognitive impairment. *Neurology* 1999;52:1397-403.
70. Jack CR. Magnetic resonanace imaging. In: Petersen RC, ed. *Mild Cognitive Impairment: Aging to Alzheimer's Disease*. New York. Oxford University Press. Inc. 2003; 105-32.
71. Winblad B. et al. Mild cognitive impairment. Beyond controversies, towards a consensus. Report of the International Working Group on Mild Cognitive Impairment. *Inter Med* 2004;256:240-6.
72. Celsi P. Age-related cognitive decline, mild cognitive impairment or preclinical Alzheimer disease? *Ann Med* 2000;32:6-14
73. Bozort A et al. Mild cognitive impairment predict dementia in non demented elderly patient with memory loss. *Arch Neurol* 2001;58:411-6
74. Daly E et al. Predicting conversion to Alzheimer's disease using standardized clinical information. *Arch Neurol* 2000;57:675-80
75. Jelk V et al. Cuantitave EEG in Mild Cognitive Impairment: Longitudinal Changes and possible prediction of Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging* 2000;21:533-40
76. Rossor M N et al. Mere forgetfulness or early Alzheimer's disease? (Editorial: Comment). *Ann Neurol* 2000;47:419-20
77. Richards M et al. Cognitive declined in aging: AAMI and AACD distinct entities? *Int J Geriatric Psychiatry* 1999; 14:434-540
78. Vesna Jelic, Bengt Winblad. Treatment of mild cognitive impairment: rationale, present and future strategies. *Acta Neurol Scand* 2003; 107 (Suppl.179):83-93
79. Guo Z, et al. Occurrence and progression of dementia in a community population aged 75 years and older. *Arch Neurol* 1999;56:991-6
80. Wang H-X et al. Vitamin B12 and folate in relation to the development of Alzheimer's disease. *Neurology* 2001;56:1188-94
81. McCaddon A, et al. Homocysteine and cognitive decline in healthe elderly. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2001;12:309-13
82. Fratiglioni L. et al. Influence of social network on occurrence of dementia: a community- based longitudinal study. *Lancet* 2000;355:1315-9
83. Rapp S et al. Memory enhancement training for older adults with mild cognitive impairment: a preliminary study. *Aging Ment Health* 2002;6:5-11
84. Doraiswamy PM et al. The Alzheimer's Disease Assessment Scale: Evaluation of psychometric properties and patterns of cognitive decline in multicenter clinical trials of mild to moderate Alzheimer's disease. *Alzheimer Dis Assoc Disorders* 2001;4:174-83
85. Morris JC et al. Very mild Alzheimer disease: Informant-Based Clinical, Psychometric, and Pathology distinction from normal aging. *Neurology* 1991;41:469-78
86. Gomes Isla et al. Profound loss of layer II entorhinal cortex neuron distinguishes very mild Alzheimer's disease from non demented aging- *J Neurosci* 1996;16:4491-500
87. Kordower JH et al. Loss and atrophy layer II entorhinal cortex neuron in elderly people with MCI- *Annals Neurology* 2001; 49:202-13
88. Bennett DA et al. Mild cognitive impairment is related to Alzheimer's disease pathology and cerebral infarctions. *Neurology* 2005;64:834-41
89. Kawas C. Early Alzheimer's Disease. *N Engl J Med* 2003;349:1056-63
90. Braak H et al. Neuropathological staging of Alzheimer- related changes. *Acta Neuropathol* 1991;82:239-59
91. Ivanoiu A, Sindic CJ. Cerebrospinal fluid TAU protein and amyloid beta42 in MCI rediction of progression to Alzheimer's disease and correlation with the neuropsychological examination. *Neurocasa* 2005 Feb;11(1):32-39
92. Aggarwal NT et al. The apolipoprotein E epsilon4 allele and incident Alzheimer's disease in persons with mild cognitive impairment. *Neurocasa* 2005;11(1):3-7
93. Levinoff EJ et al. Focused attention deficits in patients with Alzheimer's disease and MCI. *Brain Cogn*. 2005;57(2):127-30
94. Dannhauser TM et al. The functional anatomy of divided attention in amnesic mild cognitive impairment. *Brain* 2005;128(Pt7); 1418-27.
95. Karrasch M et al. CERAD test performance in amnesic mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Acta Neurol Scand*. 2005 ;111(3):172-9
96. Pennanen C et al. A voxel based morphometry study on mild cognitive impairment. Department of Neurology, Bldg. 5, Kuopio University Hospital, POB 1777, 70211- Kuopio. Finland. 2005.
97. Palmer K et al. Differential evolution of cognitive impairment in nondemented older persons: results from the Kingsholmen Proyect. *Am J Psychiat* 2002;159:436-42
98. Viser Pj et al. Medial temporal lobe atrophy and memory dysfunction as predictors for dementia in subjects with mild cognitive impairment. *J Neurol* 1999;246:477-85.
99. Pennanen C et al. Hippocampus and entorhinal cortex in MCI and early AD. *Neurobiol Aging* 2004;25(3):303-10.
100. Metastasio A et al. Conversion of MCI to dementia: Role of proton magnetic resonance spectroscopy. *Neurobiol Aging*: Article in Press, 2005.
101. Nibal Ackl et al. Hippocampal metabolic abnormalities in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Neurosci Letters* 384(2005)23-8.
102. Gattaz WF et al. Platelet phospholipasa A(2) activity in Alzheimer's disease and MCI. *J Neural Transm* 2004;111(5); 591-601.
103. Reischies FM et al. Demenz bei Hochbetagten- Ergebnisse Berliner Alterstudie. *Nerve- narzt* 1997;68: 719-29.
104. Reischies FM et al. Prediction of the deterioration in mild cognitive disorder in old patient. *Neuropsychological and Neurochemical parameters of dementia disease*. *Compr pschyatry* 2000;41 (2suppl 1):66-75.
105. Yamamoto Sayaka et al. The Clock Drawing Test as a Valid Screening Method for Mild Cognitive Impairment. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2004;18:172-9.
106. Shulman K et al. Clock Drawing Test and dementia in the community: A longitudinal study. *Int J Geratr Psychiatry* 1993;8:487-96.
107. Borson S et al. The Clock Drawing test: Utility for dementia detection in multiethnic elders. *J Gerontol A Bio Sci Med Sci* 1999;54:534-40.
108. Ivanoiu Adrian et al. Memory evaluation with a new cued recall test in patients with mild cognate impairment and Alzheimer's disease. *J Neurol* (2005):47-55.
109. Mejia S et al. Cognition, functional status, education, and the diagnosis of dementia and mild cognitive impairment in Spanish-speaking elderly. *Appl Neuropsychol* 2004;A11(4):196-203.
110. Hiroki Kazui et al. Everday Memory Impairment of Patients with Mild Cognitive Impairment. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2005;19:331-337.
111. Blacker D. Mild Cognitive Impairment. No Benefit from Vitamin E, Little from Donepezil. *N Engl J Med* 2005;352:2439-41
112. Petersen RC et al. Vitamin E and donepezil for the treatment of MCI. *N Eng J Med* 2005; 352:2379-88
113. Calero MD, Navarro E. Relationship between plasticity, mild cognitive impairment and cognitive decline. *Arch Clin Neuropsychol* 2004;19(5):653-60.
114. Calero D, y Navarro E. Relationship between plasticity, mild cognitive impairment and cognitive decline. *Arch Clin Neuropsychol*;19(2004)653-60.