

Déficit Cognitivo Leve

Dr. Luis Fontán

Médico Neurólogo.
Ex-Profesor Adjunto de Neuropsicología del Instituto de Neurología.
Montevideo, Uruguay



Resumen: El déficit cognitivo leve se caracteriza por la presencia de compromiso cognitivo de una o más funciones cognitivas (memoria, función ejecutiva, lenguaje, habilidades visuo-espaciales, conducta), de grado leve a moderado en ausencia de compromiso de actividades de la vida diaria, por lo que no se cumplen los criterios para demencia. Su prevalencia es 4 veces mayor respecto a las demencias, llegando a un 23-27% en mayores de 70 años.

El hecho más relevante de los pacientes con déficit cognitivo leve es que **tienen un riesgo aumentado de 5 a 6 veces de desarrollar demencia en 1 año**, que los sujetos sin trastornos de memoria u otros compromisos cognitivos.

El diagnóstico es clínico confirmado por estudio neurocognitivo.

En su prevención y tratamiento se destaca la **estimulación de factores protectores, el control de factores de riesgo modificables y el uso precoz de antidepresivos** ante un componente afectivo en el contexto. Los inhibidores de colinesterasa central podrían dilatar la conversión a demencia.

Palabras clave: déficit cognitivo leve, trastorno neurocognitivo menor, inhibidores de acetilcolinesterasa.

Abstract: Mild cognitive impairment is characterized by the presence of cognitive impairment in one or more cognitive functions (memory, executive function, language, visual-spatial skills, behavior), mild to moderate in the absence of commitment to life activities daily, so that the criteria for dementia are not met. Its prevalence is about 4 times higher dementia, reaching a 23-27% at age 70.

The most significant event of patients with mild cognitive impairment is that they have an increased risk of 5-6 times of developing dementia within 1 year, than subjects without memory disorders or other cognitive commitments.

The clinical diagnosis is confirmed by neurocognitive study.

On its prevention and treatment stimulation of protective factors, controlling modifiable risk factors and the early use of antidepressants before an affective component in the context they are included. Central cholinesterase inhibitors may delay the conversion to dementia.

Key words: mild cognitive impairment, minor neurocognitive disorder, acetylcholinesterase inhibitors.

Introducción

El **Déficit Cognitivo Leve** (DCL) no es una entidad nosológica como tal. Es un constructo clínico, o sea, una construcción teórica, que intenta describir una situación intermedia entre la *normalidad* y la *demencia*. No se corresponde con ninguna anatomía patológica encefalopática determinada.

Si bien ha sido muy criticado por algunos autores, ha sido clínicamente muy útil porque permitió identificar, clasificar y controlar la evolución de pacientes que se ubican en una zona gris, en donde no están cognitivamente intactos, pero tampoco cumplen criterios para

demencia, pero que tienen un riesgo aumentado de desarrollar una Encefalopatía (ver Figura 1).

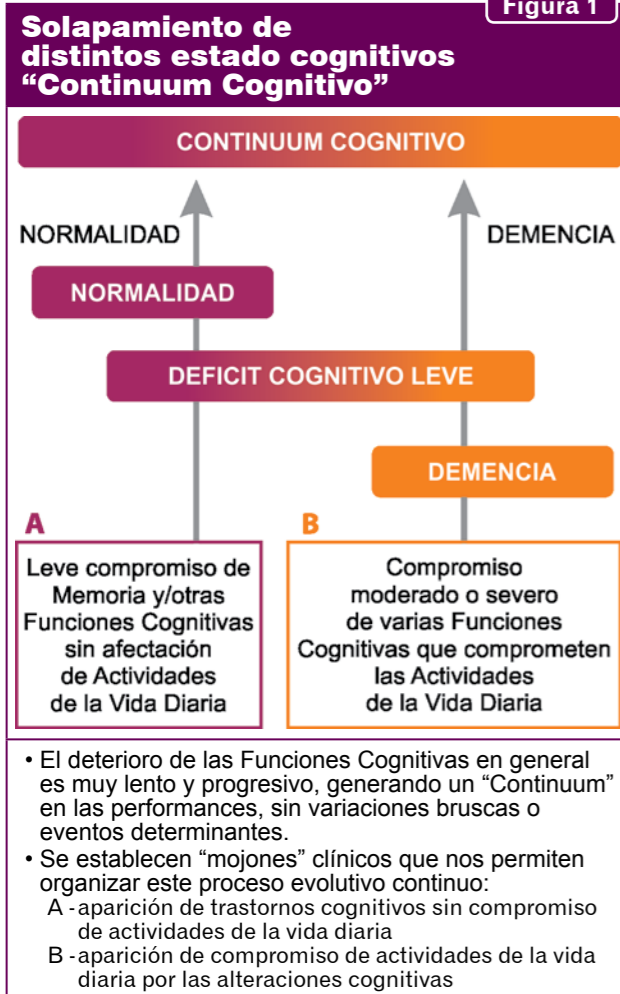
Origen y evolución del concepto

El término y el concepto fueron introducidos por Petersen y su grupo en 1999, quien realizó un seguimiento riguroso, clínico y psicométrico de una cohorte de pacientes de la Clínica Mayo con trastornos de memoria aislados, sin diagnóstico de *demencia*⁽¹⁾.

De este seguimiento surgió como dato fundamental que estos pacientes tenían un riesgo del 10-15% por año de desarrollar una demencia, comparados con el riesgo de solo el 2% de los pacientes que no presentaban trastornos de memoria. La conclusión fue que

E-mail: luis.e.fontan@gmail.com

Figura 1



los pacientes con trastornos de memoria aislados, sin demencia, tienen un riesgo aumentado de desarrollar algún tipo de demencia en la evolución.

Ya desde la década de 1960 se describieron en la literatura pacientes con trastorno de memoria puro y aislado, que fueron denominados **Olvido Senil Benigno**, **Olvido Asociado a la Edad** (*Age Associated Memory Impairment*), **Declinación Cognitiva Asociada a la Edad**, etc. En esta denominación, puramente descriptiva, no se había establecido la evolución de estos cuadros y por lo tanto el riesgo que implicaba. Claramente se demostró que el olvido puede ser senil, pero no benigno.

El estudio inicial de Petersen y otros que lo siguieron consolidaron el concepto que los trastornos de memoria en los ancianos **no deben ser considerados "secundarios a la edad"**, y que obligatoriamente deben ser estudiados por el riesgo que conllevan.⁽²⁾

Numerosos estudios han demostrado que los trastornos de memoria no están invariablemente asociados a la edad. Uno de los más importantes, cuya lectura recomendamos en el sitio de Time Magazine (<http://content.time.com/time/photogallery/0,29307,2042630,00.html>) es el

Cuadro 1

Crterios para Déficit Cognitivo Leve (Petersen^(1,4), modificados)

- Queja subjetiva de trastornos de memoria u otros déficits cognitivos, confirmada por informante válido, en pacientes mayores de 60 años.
- Déficit mnésico y/o de otra/s función/es cognitiva/s, objetivado/s por testado neurocognitivo formal y sensible
- de grado leve o leve a moderado.
- Sin compromiso (o muy leve) de actividades de la vida diaria; sin dependencia (o mínima) de terceros para actividades de la vida diaria
- No cumple criterios de demencia (según DSM IV / NINCDS-ADRDA)
- Ausencia de otras causas médicas

Nun Study⁽³⁾ o "*Estudio de las Monjas*". En esta investigación un grupo de religiosas accedió a tener controles clínicos y neuropsicológicos hasta el final de su vida, con análisis anatómopatológico cerebral postmortem.

El origen del concepto de *Déficit Cognitivo Leve* estuvo ligado inicialmente a los trastornos de memoria. Luego de la descripción inicial, en la medida que fueron identificados más pacientes, y se fueron organizando cohortes de seguimiento, se pudo establecer que había pacientes con otros trastornos cognitivos aislados (*alteraciones del lenguaje, de función ejecutiva, de habilidades visuo-espaciales*), o combinados con trastornos de memoria o entre sí, pero que de todas maneras no cumplían criterios para diagnóstico de demencia.

Recientemente se han incluido también los trastornos conductuales como posible manifestación del Déficit Cognitivo Leve⁽⁴⁾.

Las características unificadoras centrales del déficit cognitivo leve son entonces:

- La presencia de compromiso cognitivo de una o más funciones cognitivas (*memoria, función ejecutiva, lenguaje, habilidades visuo-espaciales, conducta*), de grado leve, o a lo más leve a moderado.
- La ausencia de compromiso (*o muy leve*) de actividades de la vida diaria, por lo que no cumplen criterios para demencia. Ver Cuadro 1.

Es así que actualmente se manejan los términos de **Déficit Cognitivo Leve Amnésico** (con compromiso de memoria) o **No Amnésico** (sin compromiso de memoria), que a su vez pueden ser **Unidominio** (compromiso de un único dominio o función cognitiva) o **Multidominio** (compromiso de varios dominios o funciones cognitivas)⁽⁴⁾. Ver Cuadro 2.

Cuadro 2

Crterios para Demencia DSM IV(5)

- Deterioro de la Memoria, y alguna de las siguientes alteraciones
 - Afasia
 - Apraxia
 - Agnosia
 - Alteraciones en las funciones ejecutivas
- Las alteraciones previas tienen una intensidad suficiente como para interferir en el desarrollo de las actividades ocupacionales y/o sociales, y representan un deterioro con respecto a la capacidad previa en esas funciones
- Las alteraciones no aparecen exclusivamente durante un síndrome confusional agudo
- Evidencia clínica, o por pruebas complementarias, de que se debe a una causa orgánica.

En la Clasificación propuesta del DSM V, al Déficit Cognitivo Leve se lo llama "*Trastorno Neurocognitivo Menor*" y a la demencia "*Trastornos Neurocognitivo Mayor*".

Epidemiología

La dificultad para aplicar en la práctica los criterios para DCL y las diferentes formas en que lo hacen los investigadores, hace que las cifras varíen de estudio a estudio. Se puede estimar que la prevalencia (*total de casos en un momento dado en la población*) del déficit cognitivo leve es 4 veces mayor al de la demencia para cada franja etaria⁽⁶⁾. Globalmente sería del 23-27% en sujetos mayores de 70 años^(7,8).

Los **factores de riesgo** y factores protectores para el déficit cognitivo leve son los mismos que para la demencia⁽⁹⁾.

El principal **factor de riesgo** es la edad: a más edad, más chance de tener algún tipo de deterioro cognitivo.

Desde el punto de vista genético, la presencia del alelo $\epsilon 4$ homocigoto de la Apolipoproteína E (ApoE $\epsilon 4$ /ApoE $\epsilon 4$), se asocia con más chances de desarrollar una demencia, mientras que los alelos $\epsilon 2$ y $\epsilon 3$ serían protectores. La presencia de casos de demencia en la familia de tipo esporádico (no familiar), solo suma un pequeño riesgo adicional.

El bajo nivel socioeconómico y cultural incrementa las chances de demencia.

También son factores de riesgo los clásicos **factores de riesgo vascular** (*diabetes, hipertensión, dislipemia, sedentarismo, hábito de fumar, hiperhomocisteinemia*), que deben ser controlados. En las encefalopatías vasculares estos son factores directamente involucrados en la patogenia, mientras que

las encefalopatías degenerativas primarias su papel no sería a través de mecanismos vasculares, sino a través de posibles interacciones con la regulación de algunas proteínas en las sinapsis y en la membrana de la neurona.

Los **factores protectores**, que deben ser sistemáticamente estimulados como estrategia de tratamiento no farmacológico del deterioro cognitivo son entre otros⁽¹⁰⁾:

- *la actividad física regular adaptada a la edad,*
- *el mantenimiento de contactos sociales/interpersonales, con pertenencia a distintos grupos o redes sociales (centros de tercera edad, iglesias, grupos con interés común, grupos de amigos),*
- *mantener una actividad intelectual sostenida,*
- *plantearse cierta exigencia o desafío: aprender o mejorar un idioma, aprender alguna habilidad nueva, talleres de discusión y debate,*
- *encargarse de la organización y administración de la casa.*

En los últimos años se la ha dado cierta relevancia como factor protector a la *dieta mediterránea*, con alto consumo de grasas provenientes de pescado, aceite de oliva, vegetales sin contenido de almidón, frutas con bajo contenido de glucosa, bajo contenido de azúcar agregado y moderado consumo de vino⁽¹¹⁾.

Clínica

La presentación más frecuente y típica es el déficit cognitivo leve **amnésico**, en donde un paciente mayor de 65 años se presenta con algunas quejas sobre su memoria, fundamentalmente dificultades en la evocación de nombres propios, olvido de algunos detalles de hechos recientes y ligeras dificultades para retener nueva información.

El nivel de actividad funcional en actividades de la vida diaria complejas e instrumentales está conservado, o solo puede presentar un mínimo compromiso en actividades muy complejas.

Estos pacientes son conscientes de sus trastornos, y notan que sus rendimientos mnésicos han disminuido en relación a años anteriores.

Hay otras presentaciones menos frecuentes como las *dificultades en la búsqueda lexical*, y otras más difíciles de identificar clínicamente, como los *trastornos disejcutivos*.

La queja cognitiva (*de memoria u otro tipo*), debe ser confirmada por un informante válido, o sea, alguien que conozca al paciente desde hace tiempo y tenga juicio crítico suficiente para evaluar el cambio en sus performances cognitivas.

Posibles evoluciones del Déficit Cognitivo Leve (DCL) de acuerdo al subtipo clínico ⁽⁴⁾

Tipo de Déficit Cognitivo Leve		Encefalopatías Degenerativas Primarias	Encefalopatías Vasculares	Trastornos Afectivos
DCL Amnésico	Dominio Único	Enfermedad de Alzheimer		Depresión
	Dominios Múltiples	Enfermedad de Alzheimer	Demencia Vascular Subcortical	Depresión
DCL No Amnésico	Dominio Único	- Demencia Fronto-temporal		
		- Afasia primaria progresiva		
	Dominios Múltiples	Enfermedad por Cuerpos de Lewy	Demencia Vascular Subcortical	

Evolución

La evolución es probablemente el concepto de mayor importancia dentro del constructo de déficit cognitivo leve, demostrado en el estudio inicial de Petersen, y que lo diferencia de las descripciones anteriores ⁽¹⁾.

La situación clínica por la cual consulta el paciente (*trastornos de memoria*), es molesta, pero no le genera grandes limitaciones ni es grave.

El hecho más relevante de los pacientes con DCL es que **tienen un riesgo aumentado de 5 a 6 veces de desarrollar demencia en 1 año**, que los sujetos sin trastornos de memoria u otros compromisos cognitivos. Los estudios prospectivos muestran que un 10-15% de los pacientes portadores de déficit cognitivo leve por año progresan a una demencia, contra un 2% de riesgo en la población general. Algunos estudios dan porcentajes mayores, pero el consenso es 10-15%.

La evolución o “*conversión*” a demencia está dada por un aumento de la intensidad de los trastornos cognitivos ya presentes (*en general, aumento de los trastornos de memoria*), asociación de nuevos déficits (*por ejemplo, dificultades en la búsqueda lexical, trastornos visuo-espaciales*), y fundamentalmente, la aparición de compromiso de las actividades instrumentales de la vida diaria, donde el paciente comienza a necesitar ayuda o supervisión de terceros para cumplirlas.

Estos hechos hacen comprender el por qué ***toda queja de memoria en un paciente mayor de 65 años debe ser estudiada, y no considerarse simplemente “secundaria” a la edad.***

La encefalopatía a la cual evoluciona un DCL no está determinada y su etiología es inespecífica.

En un seguimiento a 3 años dentro del Proyecto Kungsholmen, uno de los mejores estudios epidemiológicos sobre envejecimiento y demencias ⁽¹²⁾, se observó que:

- 28% de los pacientes fallecía,
- 40% progresaba a alguna forma de demencia,
- 6% se mantenía estable y
- 26% mejoraba.

De este estudio se destaca que existen más de un 25% de pacientes con DCL que evoluciona hacia la mejoría, en quienes probablemente sus trastornos de memoria eran secundarios a depresión y factores afectivo-emocionales. Otros estudios establecen una mejoría de hasta 44% de los pacientes en 1 año ⁽¹³⁾.

Por esta razón, muchos autores incluyen ahora dentro de los criterios, un criterio temporal o de seguimiento, de tal manera de evaluar si el déficit objetivado/sospechado en la primera consulta se mantiene al año, y aconsejan asimismo ser “prudentes” en la comunicación del diagnóstico al paciente hasta tener una confirmación evolutiva en 1 año ⁽¹⁴⁾.

El hecho que factores afectivo-emocionales puedan ser el origen de los trastornos de memoria en algunos pacientes, tiene que ser tenido siempre en cuenta y hacernos plantear el *rápido uso de antidepresivos frente a la duda de que existan elementos depresivos en un contexto de quejas de memoria.*

Por otro lado, también se ha demostrado que pacientes añosos con depresión tienen más chances de desarrollar un DCL, riesgo que aumenta si son portadores del alelo ApoE ε4 ⁽¹⁵⁾.

Estudio clínico nacional

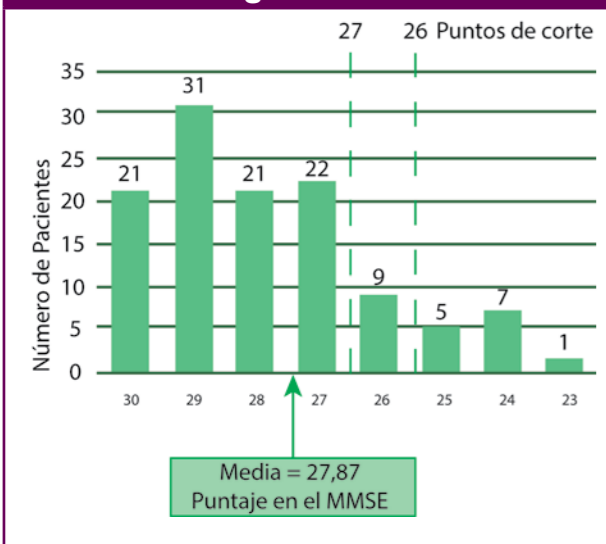
En 2004, realizamos junto con el Prof. Dr. Jorge Lorenzo y la Dra. Alicia Silveira un estudio en donde se analizó el puntaje obtenido en el MMSE de 117 pacientes con diagnóstico de DCL realizado por un estudio neurocognitivo completo ⁽¹⁷⁾.

Se destaca que en este estudio la media obtenida para MMSE de estos pacientes fue de casi 28/30 (27,87), claramente por encima del score de corte clásico para deterioro cognitivo en esta prueba que es de 26.

Con este criterio de corte, el 88% de los pacientes con DCL quedaba dentro del rango de normalidad. Si se utilizaba un criterio más estricto (27), aún quedaban más del 80% de los pacientes dentro del rango de normalidad.

Perfil de Alteración el MMSE en 117 pacientes con Déficit Cognitivo Leve⁽¹⁷⁾

Figura 2



Estos datos demuestran además que el conjunto de pacientes con DCL es muy heterogéneo, hecho que pudo haber tenido relevancia en la falla de los ensayos clínicos controlados para demostrar eficacia de los inhibidores de la colinesterasa en el tratamiento déficit cognitivo leve.

El subgrupo que más riesgo tiene de desarrollar demencia dentro de los pacientes con DCL son el que tiene compromiso de varios dominios cognitivos (DCL Dominios Múltiples), y que puede evolucionar a una Enfermedad de Alzheimer, una demencia vascular o una demencia mixta. También el cuadro puede ser secundario factores afectivo-emocionales^(4, 16) (ver Cuadro 3).

Muchos autores de prestigio, liderados por John Morris de la Washington University en Saint Louis, postulan que el DCL corresponde a las etapas más iniciales de la Enfermedad de Alzheimer. El grupo de Petersen se opone a esta teoría argumentando fundamentalmente que numerosos pacientes se mantiene estables o incluso mejoran, y que la evolución puede ser hacia cualquier tipo de encefalopatía.

Método de Estudio

El DCL se sospecha por la clínica, a través del interrogatorio del paciente y familiar, y solo puede ser confirmado por un estudio neurocognitivo completo, exigente y adecuadamente normatizado.

Las pruebas de screening más comúnmente utilizadas (MMSE, MoCA), carecen de sensibilidad suficiente para despistar un DCL.

Corresponde en estos pacientes realizar una **neuroimagen estructural**, que permita evaluar morfológicamente

el parénquima encefálico y descartar la rara, pero a veces presente, patología estructural.

Se deben realizar además estudios que descarten enfermedades médicas que pueden producir trastornos de memoria: déficit de vitamina B12, déficit de folatos, hipotiroidismo, alteraciones de la función renal. También se deben evaluar por el laboratorio los factores de riesgo vascular, con miras a corregirlos si existen.

Desde hace unos años, la neuroimagen molecular (neuroimagen con radiomarcadores dirigidos a blancos moleculares específicos), especialmente el **PET con el compuesto Pittsburgh B** que se liga al β amiloide, ha aportado datos muy interesantes sobre la patogenia de las encefalopatías neurodegenerativas. El β amiloide es uno de los marcadores neuropatológicos de la Enfermedad de Alzheimer, aunque su papel en la etiopatogenia es objeto de profunda discusión.

Se ha demostrado que existen depósitos de β amiloide en un 20-30% de sujetos cognitivamente normales en la comunidad. Estos sujetos son completamente asintomáticos. En el momento actual, no se conoce bien el significado de este hallazgo⁽¹⁸⁾.

Se demuestra depósito de amiloide en más del 50% de los pacientes con DCL. Es este subgrupo de pacientes el que tiene mayor riesgo de desarrollar una Enfermedad de Alzheimer.

El grado de carga amiloide tiene una relación lineal con la dosis de ApoE $\epsilon 4$ (homocigoto > heterocigoto > no portador)⁽¹⁹⁾. Vale la pena insistir que la presencia de ApoE $\epsilon 4$ se entiende como un factor de susceptibilidad o fragilidad encefálica, para todo tipo de agravio encefálico en general y para la Enfermedad de Alzheimer en particular. Así, un paciente con un traumatismo encéfalo-craneano, tendrá en general una peor evolución si es portador del Alelo ApoE $\epsilon 4$, que otro que no lo tenga. Por lo tanto, no debe ser tenido en cuenta como factor etiológico y no debe ser genotipificado⁽²⁰⁾.

En nuestro país disponemos del PET con PiB a través del Centro Uruguayo de Imagenología Molecular (CUDIM).

Este estudio no está indicado en pacientes con DCL típico. Solo tiene indicación cuando existen atipías marcadas en la edad de inicio (menores de 60 años), hay una presentación atípica o una evolución clínica dudosa⁽²¹⁾. Como fue dicho previamente, en este tipo de paciente tiene fundamental importancia el control de la evolución.

Tratamiento

Ya hemos mencionado algunas pautas de tratamiento a lo largo del texto. Resumiendo lo dicho:

- **Estimulación de factores protectores:** actividad física regular adecuada a la edad y situación, mante-

nimiento de contactos sociales, actividad intelectual desafiante, dieta mediterránea.

- **Control de factores de riesgo modificables**, especialmente factores de riesgo vascular: diabetes, hipertensión, dislipemias, hiperhomocisteinemia, hábito de fumar.
- **Uso precoz de antidepresivos** si se sospecha un componente afectivo en el contexto de los trastornos de memoria, manteniendo control evolutivo estrecho.

Ningún fármaco ha demostrado eficacia en el DCL. Merecen un comentario especial los inhibidores de la colinesterasa central **donepecilo**⁽²²⁾ y **rivastigmina**⁽²³⁾. Los grandes ensayos clínicos realizados con estos fármacos en los primeros años de la década del 2000 fueron negativos. Únicamente el donepecilo demostró una eficacia estadísticamente marginal.

Como fue dicho, con el paso del tiempo, el concepto y las posibles evoluciones del DCL se fueron revisando y ajustando. Se considera actualmente que al menos parte de esta falta de eficacia pudo haber estado vinculada

a un mal manejo de los criterios de inclusión en estos estudios⁽²⁴⁾.

En el presente, todos los ensayos clínicos en DCL o Enfermedad de Alzheimer exigen la determinación de β amiloide por PET o en LCR, y la utilización de técnicas de neuroimagen con volumetría de las regiones de interés⁽²⁵⁾.

Desde el punto de vista de la experiencia clínica, se observa que algunos pacientes con DCL confirmado por estudio neurocognitivo, especialmente aquellos en donde no hay (o es mínimo) el componente afectivo, se benefician del uso de inhibidores de la colinesterasa central como **donepecilo** y **rivastigmina**.

Algunos metaanálisis de subgrupos de los pacientes incluidos en los grandes estudios de inhibidores de colinesterasa en DCL sugieren que estos fármacos podrían dilatar la conversión a demencia. Se destaca que no hay una indicación formal, y que su uso queda al criterio exclusivamente clínico del médico tratante⁽²⁶⁾.

Recibido: 07/10/2015
Aprobado: 23/10/2015

Bibliografía

- Petersen RC, Smith GE, Waring SC, Ivnik RJ, Tangalos EG, Kokmen E. Mild cognitive impairment: clinical characterization and outcome. Arch Neurol. 1999 Mar; 56(3):303-8.
- Goldman WP, Morris JC. Evidence That Age-Associated Memory Impairment Is Not a Normal Variant of Aging. Alzheimer Dis Assoc Disord 2001;15:72-79.
- Snowdon DA; Nun Study. Healthy aging and dementia: findings from the Nun Study. Ann Intern Med. 2003 Sep 2;139(5 Pt 2):450-4.
- Petersen RC. Mild Cognitive Impairment: Where Are We? Alzheimer Dis Assoc Disord 2005;19:166-169.
- American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders. 4th edition. Washington DC, 1994.
- DeCarli C. Mild cognitive impairment: prevalence, prognosis, aetiology, and treatment. Lancet Neurol. 2003 Jan; 2(1):15-21.
- Meyer JS, Quach M, Thornby J et al. MRI identifies MCI subtypes: vascular versus neurodegenerative. J Neurol Sci. 2005 Mar 15;229-230:121-9.
- Ganguli M, Chang CC, Snitz BE, et al. Prevalence of mild cognitive impairment by multiple classifications: The Monongahela-Youghogheny Healthy Aging Team (MYHAT) project. Am J Geriatr Psychiatry. 2010 Aug;18(8):674-83.
- Etgen T, Sander D, Bickel H, Förstl H. Mild cognitive impairment and dementia: the importance of modifiable risk factors. Dtsch Arztebl Int. 2011 Nov;108(44):743-50.
- Fratiglioni L. Psychosocial Risk Factors. Neurobiol Aging. 2004;25:5.
- Solfrizzi V, Panza F, Frisardi V, et al. Diet and Alzheimer's disease risk factors or prevention: the current evidence. Expert Rev Neurother. 2011 May;11(5):677-708.
- Palmer K, Wang HX, Bäckman L et al. Differential Evolution of Cognitive Impairment in Nondemented Older Persons: Results From the Kungsholmen Project Am J Psychiatry 2002; 159:436-442
- Eshkoor SA, Hamid TA, Mun CY, Ng CK. Mild cognitive impairment and its management in older people. Clin Interv Aging. 2015; 10: 687-693.
- Odawara T. Cautious notification and continual monitoring of patients with mild cognitive impairment. Psychogeriatrics. 2012 Jun;12(2):131-2.
- Geda YE, Knopman DS, Mrazek DA et al. Depression, apolipoprotein E genotype, and the incidence of mild cognitive impairment: a prospective cohort study. Archives of Neurology. 63(3):435-40, 2006 Mar
- Rasquin SM, Lodder J, Visser PJ et al. Predictive accuracy of MCI subtypes for Alzheimer's disease and vascular dementia in subjects with mild cognitive impairment: a 2-year follow-up study. Dement Geriatr Cogn Disord. 2005;19(2-3):113-9.
- Fontan L, Lorenzo J, Silveira A. Perfil de alteración en el Mini-Mental State Examination en pacientes con deterioro cognitivo leve. Revista Española de Neurología, 2004;39:316-21.
- Aizenstein HJ, et al. Frequent amyloid deposition without significant cognitive impairment among the elderly. Arch Neurol. 2008;65:1509-1517.
- Wolk DA, Price JC, Saxton JA et al. Amyloid imaging in mild cognitive impairment subtypes. Ann Neurol. 2009 May;65(5):557-68.
- Crawford F, Wood M, Ferguson S et al. Apolipoprotein E-genotype dependent hippocampal and cortical responses to traumatic brain injury. Neuroscience. 2009 Apr 10;159(4):1349-62.
- Johnson KA, Minoshima S, Bohnen et al. Appropriate use criteria for amyloid PET imaging: dementia experts, mild cognitive impairment, and education. Amyloid Imaging Task Force of the Alzheimer's Association and Society for Nuclear Medicine and Molecular Imaging. Alzheimers Dement. 2013 Jul;9(4):e106-9.
- Petersen RC, Thomas RG, Grundman M et al. Vitamin E and donepezil for the treatment of mild cognitive impairment. N Engl J Med. 2005 Jun 9;352(23):2379-88.
- Feldman HH, Ferris S, Winblad B et al. Effect of rivastigmine on delay to diagnosis of Alzheimer's disease from mild cognitive impairment: the InDEx study. Lancet Neurol. 2007 Jun;6(6):501-12.
- Visser PJ, Scheltens P, Verhey FR. Do MCI criteria in drug trials accurately identify subjects with predementia Alzheimer's disease? J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2005 Oct;76(10):1348-54.
- Jelic V, Kivipelto M, Winblad B. Clinical trials in mild cognitive impairment: lessons for the future. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2006 Apr;77(4):429-38.
- Diniz BS, Pinto JA Jr, Gonzaga ML, et al. To treat or not to treat? A meta-analysis of the use of cholinesterase inhibitors in mild cognitive impairment for delaying progression to Alzheimer's disease. Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci. 2009 Jun;259(4):248-56.