

REVISION BIBLIOGRAFICA

Aproximación a los criterios diagnósticos para la definición de deterioro cognitivo leve An Approach to Diagnostic Criteria for the Definition of Slight Cognitive Impairment

Dr. Julio Armas Castro,⁽¹⁾ Dra. Mayra Rosa Carrasco García,⁽²⁾ Dra. Sussette Angell Valdés,⁽³⁾ Dra. Yanet López Mena.⁽⁴⁾

¹ Especialista de I Grado en Medicina General Integral. Profesor Instructor. Policlínico Universitario "Héroes de Girón". La Habana.² Especialista de II Grado en Gerontología y Geriátrica. Profesora Auxiliar. M Sc. en Longevidad Satisfactoria. Hospital Clínico Quirúrgico Docente "Dr. Salvador Allende". La Habana.³ Residente de primer año en Medicina General Integral. Policlínico Universitario "Héroes de Girón". La Habana. ⁴ Especialista de I Grado en Fisiología Normal y Patológica. Profesora Asistente. Facultad de Ciencias Médicas "Dr. Salvador Allende". La Habana.

¹ First Degree Specialist in Comprehensive General Medicine. Instructor. University Clinic "Héroes de Girón". Havana.² Second Degree Specialist in Gerontology y Geriatrics . Associate Professor. MSc. Satisfactory Longevity. Clinical Surgical Teaching Hospital "Dr. Salvador Allende". Havana.³ First Year Resident in Comprehensive General Medicine . University Clinic "Héroes de Girón". Havana. ⁴ First Degree Specialist in Physiology and Pathology . Assistant Professor. School of Medical Sciences "Dr. Salvador Allende". Havana.

RESUMEN

El término deterioro cognitivo leve se ha usado en la literatura durante varios años como un estado de transición entre el envejecimiento normal y una enfermedad de Alzheimer muy leve, se asocia además a alteraciones cuantitativas y cualitativas, en estudios de conversión, que apoyan la hipótesis de que se trata de estadios iniciales de demencia en una gran proporción de casos. En este trabajo se realiza una revisión de los principales criterios diagnósticos que se emplean en la actualidad para llegar a un consenso diagnóstico dentro de la heterogeneidad de síntomas y definir con criterios claros, concretos y uniformes a los pacientes con deterioro cognitivo leve.

Palabras clave: trastornos del conocimiento; diagnóstico

Límites: Humanos; adulto

Recibido: 15 de octubre de 2009

Correspondencia:

Dr. Julio Armas Castro.
Policlínico Universitario "Héroes de Girón". La Habana
Calle Aménidad S/N esquina Cruz del Padre.
Municipio Cerro. Ciudad Habana.

Dirección electrónica: julioac@infomed.sld.cu

ABSTRACT

For years the term slight cognitive impairment has been used in literature as a transitional stage between normal aging and a slight Alzheimer's disease and in conversion studies it has been associated to quantitative and qualitative alterations that support that support the hypothesis that slight cognitive impairment constitutes an early stage of dementia in most of the patients. In this search the most updated diagnostic criteria on the topic have been reviewed looking for both a diagnostic consensus among the multiple and heterogeneous symptoms of this disorder and a clear, concise and uniform criterion that allow to reach a right definition and diagnosis of patients with slight cognitive impairment.

Key words: cognition disorders; diagnosis

Limits: Humans; adult

Aprobado: 2 de noviembre de 2009

INTRODUCCIÓN

El término deterioro cognitivo leve (DCL) se ha usado en la literatura durante varios años como un estado de transición entre el envejecimiento normal y una enfermedad de Alzheimer (EA) muy leve, pero esta afirmación puede ser cuestionada ya que no todos los sujetos con DCL desarrollan ese tipo de demencia, especialmente cuando se estudia la población general.

Actualmente, existen muchos intentos para poder clasificar los subgrupos de pacientes con enfermedad de Alzheimer. En la primera parte del siglo XIX, Prichard ⁽¹⁾ identificó que en los estadios iniciales de la demencia existía un deterioro de la memoria a corto plazo con conservación casi intacta de la memoria a largo plazo. Más de un siglo después Kral ⁽²⁾ expuso un punto de vista contrastante con la descripción de los "olvidos senescentes benignos" para distinguir la pérdida de memoria benigna y leve, asociada frecuentemente con síntomas depresivos, de aquella pérdida maligna que es precursora de la demencia.

En 1982, dos sistemas de estadiaje y clasificación clínica de daño cognitivo fueron publicados, los cuales siguen siendo empleados en la actualidad con modificaciones mínimas. El primero de ellos fue el *Clinical Dementia Rating* ⁽³⁾ (CDR) que permite clasificar a los pacientes desde el CDR=0 (no alteraciones de memoria), el CDR=0,5 (estadio de demencia cuestionable) y el CDR=1 (demencia leve establecida). De este sistema cabe destacar que aquellos individuos con CDR=0,5 coinciden con olvidos senescentes que resultan en deterioro de las actividades de la vida diaria (AVD) y se manifiestan en varias áreas: trabajo, hogar, relaciones interpersonales, entre otras.

El segundo sistema de clasificación del daño cognitivo es la escala global de deterioro, reconocida por sus siglas en inglés (GDS) ⁽⁴⁾ (*Global Deterioration Scale*). Este sistema propone una clasificación en 7 estadios donde el GDS-3 corresponde a los individuos con deterioro cognitivo que afecta levemente las AVD. Este estadio podría coincidir con un diagnóstico de deterioro cognitivo leve o de demencia leve, sin que se pueda establecer diferencias notables entre estos dos procesos de daño o deterioro cognitivo.

A la vez que se desarrollaban los criterios para el estadiaje del daño cognitivo ya se habían publicado las primeras definiciones sobre demencia en 1980 por la Asociación Americana de Psiquiatría y el reporte de NINCDS/ADRDA ⁽⁵⁾ en 1984.

Claramente, la variabilidad de los criterios metodológicos utilizados para definir el DCL, la población seleccionada, la heterogeneidad clínica y el atribuirle un origen etiológico probable (dirigido hacia la EA) o un sentido sindrómico (incluyendo varias enfermedades) han generado una gran confusión entre los diferentes investigadores y, en consecuencia, en la determinación de prevalencia, incidencia y porcentaje de conversión a demencia.

Si bien se han empleado satisfactoriamente las escalas de estadiaje para el daño cognitivo (GDS y CDR), Petersen ⁽⁶⁾ señaló que ambas no podrían emplearse como instrumentos diagnósticos, debido a que no se podrían diferenciar en los estadios para el DCL (GDS-3 y CDR 0,5), con la demencia preclínica o la demencia leve.

Propuso nuevos criterios en el año 1999 para la definición del (DCL)⁽⁶⁾: quejas de memoria, preferiblemente corroboradas por un informante; afectación de la memoria según edad y educación; función cognitiva general preservada; actividades de la vida diaria intactas; y no evidencia de demencia.

Este mismo autor propuso un posible espectro o continuo cognitivo, donde el funcionamiento normal se superpone a un período de impedimento leve, el cual a su vez se extiende finalmente sobre la demencia.⁽⁷⁾ Si bien, no es necesariamente cierto que todos los individuos progresan regularmente a lo largo de este continuo, las variaciones individuales en el funcionamiento fisiológico y psicológico también se incrementan con la edad. Así, lo que puede representar "impedimento" para una persona, puede ser "normal" para otra.

El paciente con DCL, a diferencia del demente, tiene recursos compensadores suficientes para realizar sin dificultades notables, o con mínimas limitaciones, sus actividades diarias. La duración mínima es imprecisa, aunque, al menos, de varios meses. Puede ser transitorio y reversible, o estacionario y con pocas variaciones a lo largo del tiempo, o progresivo y convertirse en demencia sin un momento de transición claramente definido.⁽⁸⁾

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

Esta revisión muestra que es fundamental utilizar criterios claros, concretos y uniformes para definir y clasificar correctamente a los sujetos con DCL. En este artículo, además, se revisan los distintos términos que se han empleado para definir la pérdida de memoria y el deterioro cognitivo de los ancianos que no cumplen criterios de demencia, agrupando las definiciones en dos categorías: la primera recoge aquellas que inciden en el deterioro de la memoria y la segunda incluye aquellas en las que existe un deterioro de otras funciones cognitivas.

DESARROLLO

Según los criterios de la cuarta edición del *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* (DSM-IV)⁽⁹⁾ (*mild neurocognitive disorder*) y la décima revisión de la Clasificación Internacional de Enfermedades (CIE-10) (*mild cognitive impairment*),⁽¹⁰⁾ el DCL es un síndrome caracterizado por una alteración adquirida y prolongada de una o varias funciones cognitivas, que no corresponde a un síndrome focal y no cumple criterios

suficientes de gravedad para ser calificada como demencia.⁽⁸⁻¹⁰⁾

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

Definiciones asociadas a las alteraciones de memoria

Este grupo incluye: los olvidos seniles benignos, la pérdida de memoria asociada a la edad, la pérdida de memoria consistente con la edad y el deterioro cognitivo leve. En 1962, Kral⁽²⁾ utilizó por primera vez el término "olvidos seniles benignos" versus "malignos" para diferenciar las quejas de pérdida de memoria que no evolucionan, que tienen un buen pronóstico a largo plazo, de aquellas que indican enfermedad. El criterio diagnóstico son las quejas de pérdida de memoria.

Crook y cols⁽¹¹⁾ en 1986, fueron los primeros en establecer unos criterios específicos para definir la alteración de la memoria de los ancianos. Estos autores utilizaron el término "pérdida de memoria asociada a la edad"-traducción de *age associated memory impairment* (AAMI)- para definir pacientes mayores de 50 años, con una alteración subjetiva y objetiva de la memoria sin afectación de otras funciones cognitivas y, por tanto, sin demencia. La puntuación en los test de memoria es inferior en una desviación estándar o más a la media obtenida en el mismo test por adultos jóvenes.

Si se acepta que existe una pérdida fisiológica de memoria asociada a la edad, es excesivo exigir a los ancianos un rendimiento en los test similar al de los jóvenes. Por este motivo, en 1989, Blackford y La Rue⁽¹²⁾ consideraron más adecuado definir lo que llamaron "pérdida de memoria consistente con la edad", estableciendo una comparación de las puntuaciones con la población de referencia, (es decir, una desviación estándar a partir de la media obtenida en el mismo test por personas sanas de la misma edad) en ausencia de demencia y sin alteración de otras funciones cognitivas.

El término "deterioro cognitivo leve" -traducción de *mild cognitive impairment* (MCI)- propuesto por Petersen y cols⁽⁶⁾ incluye a los individuos con una pérdida de memoria sintomática y progresiva. Los criterios para su diagnóstico son las quejas subjetivas de pérdida de memoria acompañadas de una pérdida de memoria objetiva ajustada a la edad y al nivel de educación del sujeto, que no cumple criterios de demencia. Esta definición es una herramienta muy útil para identificar aquellos sujetos que pueden padecer una enfermedad de Alzheimer incipiente.

Definiciones asociadas al deterioro de otras funciones cognitivas

Este deterioro afectaría a distintas funciones cognitivas incluyendo al lenguaje, la percepción viso-espacial y la atención. A este grupo pertenecen el declinar cognitivo asociado a la edad, el declinar cognitivo leve, el declinar neurocognitivo leve y el deterioro cognitivo-no demencia.

Estos términos, al ser más amplios, pueden incluir sujetos con otras enfermedades asociadas, lo que hace que la comparación con los sujetos que sólo tienen afectada la memoria sea difícil.

Levy⁽¹³⁾ propuso el término "declinar cognitivo asociado a la edad"-traducción de *age associated cognitive decline* (AACD)- para denominar un deterioro en cualquier capacidad cognitiva relacionado con la edad. La puntuación en los test que evalúan cualquier función cognitiva es inferior en una desviación estándar a la media obtenida por controles de la misma edad.

En la CIE-10⁽¹⁰⁾ se recogió el concepto de "declinar cognitivo leve"-traducción de *mild cognitive decline*- que incluye el deterioro en los test cognitivos que valoran el lenguaje, la memoria o la concentración, secundario a una enfermedad definida.

En el DSM-IV⁽⁹⁾ se definió "el declinar neurocognitivo leve"- traducción de *mild neurocognitive decline*- como el deterioro de la memoria, del aprendizaje, del lenguaje y de las funciones percepción-motora y ejecutiva.

Graham y cols⁽¹⁴⁾ propusieron el término "deterioro cognitivo-no demencia" -traducción de *cognitive impairment no dementia* (CIND)- que sería una definición más amplia ya que incluye cualquier deterioro de la memoria, del aprendizaje, del lenguaje y de las funciones percepción-motora y ejecutiva, en ausencia de demencia. Además definió dos subtipos de deterioro: el deterioro aislado de la memoria y el deterioro cognitivo cerebro vascular-no memoria, debido a la alta prevalencia de la enfermedad vascular en los ancianos y la alteración que produce ésta en su memoria y su función cognitiva.

Importancia de las definiciones en la clínica y la etiología del deterioro cognitivo leve

Se considera que la pérdida de memoria asociada a la edad y el declinar cognitivo asociado a la edad pertenecen al proceso de envejecimiento normal, mientras que el deterioro cognitivo leve, el deterioro cognitivo-no demencia, el declinar cognitivo leve y el declinar neurocognitivo leve son estados patológicos.⁽¹⁵⁾ En la práctica clínica, se han estado utilizando los términos "deterioro cognitivo leve" para los pacientes que tienen únicamente alterada la memoria y "deterioro cognitivo-no demencia" que incluye aquellos sujetos que tienen afectadas otras funciones cognitivas distintas de la memoria.

Por otra parte, las diferentes definiciones parecen implicar una causa o una evolución distinta en los enfermos. Así, si se tiene en cuenta la etiología del deterioro se utilizan los términos DCL "amnésico" que es un subgrupo de DCL con una alta probabilidad de evolución a demencia, concretamente a EA y "deterioro cognitivo-no demencia-vascular" que incluye a los sujetos con una afectación cerebro vascular, como las enfermedades de vaso grande o pequeño. Teóricamente, estos últimos pacientes pueden representar un estadio inicial de una demencia vascular o una demencia mixta o un grupo de pacientes con déficits cognitivos residuales después de uno o varios accidentes cerebro vasculares.

La pérdida de memoria asociada a la edad y el deterioro cognitivo leve pueden formar parte del rango de la enfermedad de Alzheimer, aunque la enfermedad cerebro vascular también está fuertemente asociada al DCL.⁽¹⁶⁾ Por otro lado, los individuos con deterioro cognitivo-no demencia tienen más probabilidad de tener deterioros en otras funciones cognitivas derivados de una enfermedad cerebro vascular y menos probabilidad de padecer una EA. Sin embargo, hasta un 30 % de los pacientes con deterioro cognitivo-no demencia tienen un deterioro aislado de la memoria, que es clínica y patológicamente compatible con una EA incipiente.^(17,18)

Recientemente, se ha llegado a un consenso en la clasificación de los distintos tipos clínicos del DCL.⁽¹⁹⁾ Hay tres tipos de DCL: el DCL amnésico, el DCL con afectación de varias funciones cognitivas y el DCL con afectación de una función cognitiva distinta de la memoria. El DCL amnésico incluye a los pacientes con una alteración de la memoria exclusivamente. El DCL con afectación de varias funciones cognitivas incluye pacientes con múltiples déficits cognitivos, que pueden afectar al lenguaje, función ejecutiva y función viso-espacial. Este se divide en dos subtipos: uno en el que está alterada la memoria también y otro sin alteración de la memoria. Esta diferencia es importante cuando se tiene en cuenta la evolución de estos pacientes. El tercer tipo es el DCL con afectación de una función cognitiva distinta de la memoria; los sujetos sólo tienen alterada una función cognitiva como el lenguaje, la función ejecutiva o la función viso-espacial y tienen una evolución diferente a la de los pacientes con afectación de la memoria.

Además, Petersen ⁽²⁰⁾ afirma que lo fundamental para que los sujetos pertenezcan a cualquier tipo de DCL es que tengan una alteración mínima de las actividades de la vida diaria y no cumplan criterios de demencia.

También hay distintas causas relacionadas con los distintos tipos y subtipos clínicos del DCL que se acaban de exponer. Así, el DCL amnésico con una probable causa degenerativa, puede representar una fase prodrómica de una EA. También el DCL con afectación de varias funciones cognitivas y de la memoria tiene una alta probabilidad de evolucionar a una EA.⁽²¹⁾ Por el

contrario, los otros subtipos en los que hay alteración de otras funciones cognitivas tienen más probabilidad de evolucionar a otros tipos de demencia, como por ejemplo la demencia de cuerpos de Lewy.⁽²¹⁾ Por otra parte, la depresión puede también ser la causa del DCL amnésico y del DCL con afectación de varias funciones cognitivas y de la memoria.⁽²²⁾

Criterios para el diagnóstico clínico del deterioro cognitivo leve

En la literatura revisada no ha habido un consenso en los criterios para el diagnóstico del DCL. Las diferencias entre los criterios aplicados conducen a que, en ocasiones, se incluyan en el mismo grupo a sujetos con una demencia incipiente, con un deterioro cognitivo relacionado con la edad y otros con un deterioro cognitivo leve.

Esto provoca resultados dispares en cuanto a la evolución de estos pacientes como consecuencia de la heterogeneidad de los criterios diagnósticos, lo que pone en evidencia la importancia de definir correctamente el término de DCL y aplicar criterios uniformes a los pacientes para incluirlos en los distintos estudios.

Inicialmente, se propusieron los criterios de la Clínica Mayo,⁽¹⁹⁾ elaborados por Petersen y cols, para el diagnóstico del deterioro cognitivo leve de tipo amnésico y que incluye los siguientes:

- I. Quejas de pérdida de memoria, preferiblemente corroborada por un informador fiable.
- II. Alteración de la memoria, mayor de la esperada para la edad y el nivel de educación del sujeto.
- III. Función cognitiva general conservada.
- IV. Actividades de la vida diaria intactas.
- V. El sujeto no presenta demencia.

Posteriormente, estos autores resaltan la importancia de que la pérdida de memoria sea objetiva, modificando ligeramente los criterios iniciales por los siguientes:⁽²³⁾

- I. Quejas de pérdida de memoria, preferiblemente corroborada por un informador fiable.
- II. Pérdida de memoria objetiva, teniendo en cuenta la edad y el nivel educativo del sujeto.
- III. Función cognitiva general conservada.
- IV. Actividades de la vida diaria intactas.
- V. El sujeto no presenta demencia.

Estos criterios han sido utilizados por la mayoría de los autores para hacer el diagnóstico de los pacientes con DCL.

En el año 2004 tuvo lugar una reunión del *International Working Group on Mild Cognitive Impairment*⁽²⁴⁾ en la que se hizo una revisión de todos los criterios mencionados anteriormente y concluyeron los siguientes para el diagnóstico clínico del DCL:

La persona es normal, no presenta demencia.

Evidencia de un deterioro cognitivo demostrado por un declinar subjetivo referido por el paciente y/o un informador, junto a los déficits en las pruebas cognitivas

objetivas, y/o un declinar cognitivo a lo largo del tiempo cuantificado objetivamente mediante test neuropsicológicos.

Las actividades de la vida diaria están intactas y las funciones instrumentales complejas también o mínimamente afectadas.

A pesar de que los criterios para el diagnóstico de un DCL son los que se acaban de exponer, en ocasiones algunos autores también utilizan el término de DCL en pacientes que tienen un deterioro cognitivo y además presentan una puntuación de 0,5 en la escala *CDR*, o de 3 en la escala *GDS*, una pérdida de memoria confirmada objetivamente con una puntuación 1,5 desviaciones estándar inferior a la media para su edad en el test de Rey para el aprendizaje auditivo verbal o en la escala de memoria de *Weschler*, después de haber excluido la existencia de una enfermedad de Alzheimer. Estos criterios, inicialmente propuestos por Busse⁽²⁵⁾, se han ido generalizando desde finales del año 2007 y en la actualidad la mayoría de los estudios de conversión los emplean.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Prichard JC. A treatise on insanity. Philadelphia: Haswell-Barrington; 1837.
2. Rosenberg B, Johnston D, Lyketsos C. A Clinical Approach to Mild Cognitive Impairment. *Am J Psychiatry*. 2006; 163(11):1884-90.
3. Fernández-Guinea S, Muñoz-Céspedes JM, Pelegrín C. Evaluación y rehabilitación neuropsicológica de las personas con demencia. En: Ruano A, Muñoz C. *Psicología de la Rehabilitación*. Madrid: Fundación Mapfre; 2005.
4. Manly JJ, Bell-McGinty S, Tang MX. Implementing diagnostic criteria and estimating frequency of mild cognitive impairment in an urban community. *Neurology*. 2005; 62:1739-46.
5. American Psychiatric Association. Practice guideline for the treatment of patients with Alzheimer's disease and other dementias of late life. *Am J Psychiatry*. 2007; 154:1-39.
6. Petersen RC, Smith GE, Waring SC, Ivnik RJ, Tangalos EK, Kokmen E. Mild cognitive impairment: clinical characterization and outcome. *Arch Neurol*. 2006; 56:303-8.
7. Petersen RC. Mild cognitive impairment as a diagnostic entity. *J Int Med*. 2004; 256:183-94.
8. Robles A, Del Ser T, Alom J, Peña-Casanova J. Grupo Asesor del Grupo de Neurología de la Conducta y Demencias de la Sociedad Española de Neurología. Propuesta de criterios para el diagnóstico clínico del deterioro cognitivo ligero, la demencia y la enfermedad de Alzheimer. *Neurología*. 2002; 17(1):17-32.
9. American Psychiatric Association. *Diagnosis and Statistical Manual of Mental Disorders*. 4th ed. Washington, D.C.: Mc Graw-Hill; 1994.
10. World Health Organization. Active ageing: A policy framework. [Internet]. Geneva: World Health Organization; 2002. [citado: 11 de septiembre de 2008]. Disponible en: http://whqlibdoc.who.int/hq/2007/WHO_NMH_NPH_02.8.pdf.
11. Crook T, Bartus RT, Ferris SH, Whitehouse P, Cohen GD, Gershon SG. Age associated memory impairment: proposed diagnostic criteria and measures of clinical change: report of a National Institute of Mental Health Work Group. *Dev Neuropsychol*. 2005; 4:261-76.
12. Clare L, Woods RT, Moniz Cook ED, Orrell M, Spector A. Rehabilitación cognitiva y entrenamiento cognitivo para la enfermedad de Alzheimer y la demencia vascular de estadio temprano. [Internet]. Oxford: Update Software, Ltd; 2007. Disponible en: <http://www.update-software.com>
13. Levy R. Aging-associated cognitive decline, Working Party of the International Psychogeriatric Association in collaboration with the World Health Organization. *Int Psychogeriatr*. 1994; 6:63-68.
14. Graham JE, Rockwood K, Beattie BL, McDowell I, Eastwood R, Gauthier S. Standardization of the diagnosis of dementia in the Canadian Study of Health and Aging. *Neuroepidemiology*. 1996; 15:246-56.
15. Marquis S, Moore M, Howieson DB, Sexton G, Payami H, Kaye A, Camicioli R. Independent predictors of cognitive decline in healthy elderly persons. *Arch Neurol*. 2006; 59:601-606.

CONCLUSIONES

Por tanto, podemos concluir que el paciente con DCL tiene una pérdida ligera de memoria clínicamente significativa acompañada a menudo de una alteración mínima de la atención, el lenguaje, la función psicomotora y de las actividades avanzadas de la vida diaria. Este deterioro es apreciado habitualmente por los familiares y amigos, pero no tiene suficiente intensidad para cumplir criterios de demencia; puede comportarse como predictor fiable del desarrollo de esta en un período de tiempo variable.

Los criterios diagnósticos que deberían estandarizarse en nuestro país con los propuestos por la Clínica de Mayo (Pertersen y cols) porque objetivizar la pérdida de memoria y permiten responder las siguientes interrogantes: ¿Cuáles sujetos con DCL representan verdaderos cambios cognitivos asociados a la edad? y ¿quiénes tienen tempranas manifestaciones de lo que más tarde será reconocido abiertamente como EA?

16. Chételat G, Desgranges B, de la Sayette V, Viader F, Eustache F, Baron JC. Mild cognitive impairment. Can FDG-PET predict who is rapidly convert to Alzheimer's disease?. *Neurology*.2005;60:1374-1377.
17. Fontán LE, Lorenzo J, Silveira A. Perfil de alteración en el Mini-Mental State Examination en pacientes con deterioro cognitivo leve. *Rev Neurol*.2004;39:316-321.
18. Perry RJ, Watson P, Hodges JR. The nature and staging of attention dysfunction in early (minimal and mild) Alzheimer's disease: relationship to episodic and semantic memory impairment. *Neuropsychologia*.2006;38:252-271.
19. Grundman M, Petersen RC, Ferris SH. Mild cognitive impairment can be distinguished from Alzheimer's disease and normal aging for clinical trials. *Arch Neurol*.2004;61:59-66.
20. Petersen RC, Ivnik RJ, Boeve BF, Knopman DS, Smith GE, Tangalos EG. Outcome of clinical subtypes of mild cognitive impairment. *Neurology*.2004;62:A29S.
21. Boeve BF, Ferman TJ, Smith GE. Mild cognitive impairment preceding dementia with Lewy bodies. *Neurology*.2004;62:A86.
22. Bäckman L, Jones S, Berger AK, Laukka EJ. Multiple cognitive deficits during the transition to Alzheimer's disease. *Intern Med*.2004;256:195-204.
23. Petersen RC, Stevens JC, Ganguli M, Tangalos EG, Cummings JL, DeKosky ST. 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.
24. Winblad B, Palmer K, Kivipelto M, Jelic V, Wahlund LO, de Leon M, et al. Mild cognitive impairment –beyond controversies, toward a consensus: report of International Working Group on Mild Cognitive Impairment. *J Int Med*.2004;256:240-246.
25. Busse A, Bisschkopf J, Riedel-Heller SG, Angermayer MC. Mild cognitive impairment: Prevalence and incidence according to different diagnostic criteria: Results of the Leipzig Longitudinal Study of the Aged (LEILA75+). *Br J Psychiatry*.2003;182:449-454.