

Las fronteras entre el envejecimiento cognitivo normal y la enfermedad de Alzheimer. El concepto de deterioro cognitivo leve

Dres. Jorge Lorenzo Otero¹, Luis Fontán Scheitler²

Resumen

Revisamos el concepto de envejecimiento cognitivo, la epidemiología de la enfermedad de Alzheimer (EA) y especialmente sus factores de riesgo y aquellos de protección que aseguran un envejecimiento exitoso. Concluimos que el anciano normal no tiene deterioro cognitivo significativo. Revisamos el concepto de deterioro cognitivo leve (DCL), sus fundamentos clínicos, la necesidad de su diagnóstico neuropsicológico, sus bases lesionales, sus marcadores imagenológicos y paraclínicos, discutiendo con mayor detalle la situación actual en lo referente a métodos imagenológicos. Insistimos en que el DCL es una entidad clínica de relevancia ya que en muchos pacientes es una etapa preclínica o precoz de EA. Sugerimos la existencia de distintos perfiles neuropsicológicos. Describimos la situación actual del tratamiento así como varias alternativas futuras. Seleccionamos algunas conclusiones generales de interés clínico.

Palabras clave: ENFERMEDAD DE ALZHEIMER - epidemiología.
TRAS TORNOS COGNITIVOS

Introducción

La enfermedad de Alzheimer tiene un prolongado pródrómo que precede a sus manifestaciones clínicas.

Los años que preceden al diagnóstico de la EA o a la comprobación de un envejecimiento exitoso cada día preocupan más a los especialistas en el tema y a los directivos de los sistemas de salud. Existe la convicción de que, independientemente de los éxitos que puedan tener las

terapias farmacológicas, la “ventana terapéutica” se abre en esos diez años previos al inicio de los trastornos de la memoria. De acuerdo con algunas evidencias que analizaremos incluso muchos años antes. Posiblemente esta ventana siga abierta en el período que caracterizaremos como deterioro cognitivo leve.

El propósito de este trabajo es revisar desde nuestra propia experiencia los eventos que en la senescencia se vinculan con la posibilidad de desarrollo de encefalopatía o envejecimiento exitoso. Esto significa revisar el concepto de envejecimiento normal, los factores de riesgo para EA y el concepto de DCL.

El tema del envejecimiento cognitivo normal es complejo y son varias las dificultades que llevan a sesgar los resultados. En primer lugar la ausencia de un concepto claro de *envejecimiento cognitivo normal* que pueda servir de marco referencial a una investigación sobre deterioro. En segundo lugar los diferentes niveles individuales de partida en lo que a capacidades intelectuales se refiere

1. Médico Neurólogo. Profesor Agregado de Neuropsicología del Instituto de Neurología, Hospital de Clínicas, Facultad de Medicina, Universidad de la República. Montevideo, Uruguay.

2. Médico Neurólogo. Profesor Adjunto de Neuropsicología del Instituto de Neurología, Hospital de Clínicas, Facultad de Medicina, Universidad de la República. Montevideo, Uruguay.

Correspondencia: Dr. Jorge Lorenzo. Etchevarriarza 3484. CP 11300. Montevideo, Uruguay. E-mail: jlorenzo@mednet.org.uy

Recibido: 5/11/02.

Aceptado: 6/12/02.

y cómo presuponerlos en cada caso. En tercer lugar los aspectos metodológicos referentes a lo testado, sus puntajes de corte, su aplicación en diferentes culturas, etcétera.

Algunos autores⁽¹⁾ afirman que existe cierto grado de declinación fisiológica en la senescencia que determinaría un enlentecimiento en la velocidad de procesamiento de la información, cierto decremento en la capacidad para codificar, almacenar y evocar informaciones nuevas e incluso cierto grado de reducción del stock lexical. Los estudios que demuestran estos descensos en las actividades cognitivas del anciano se refieren al *anciano normal*, son psicométricos y no tienen en cuenta datos anatomopatológicos.

En todo caso su interés práctico parece relativo desde el momento en que los descensos descritos son mínimos y compensados por la experiencia vital. Es, sin duda, mucho más determinante para el anciano, en cuanto a su calidad de vida, la posición y el reconocimiento que le otorgue –o no– la sociedad a la que pertenece.

La evidencia disponible, entendida desde un punto de vista médico, no parece relevante a la hora de adjudicar a sujetos añosos sanos presuntas declinaciones cognitivas “normales”. No nos ocuparemos, pues, de disquisiciones teóricas en torno a “senescencia normal” o “declinamiento cognitivo normal”. Es mucho más importante, a los efectos de este artículo, detectar aquellas variantes cognitivas que pueden ser indicadores precoces de enfermedad.

Por otra parte, avalan esta elección metodológica múltiples estudios epidemiológicos prospectivos de envejecimiento. Describiremos someramente los más relevantes, que demuestran que el “anciano normal” permanece normal aun hasta edades muy avanzadas, distinguiéndose claramente de aquellos que, por el contrario, declinan intelectualmente en relación con cambios patológicos cerebrales.

El Nun Study⁽²⁾ es un estudio longitudinal de envejecimiento y EA llevado a cabo en una población de 678 monjas católicas de edades entre 75 a 102 años al comienzo del programa en 1991. Todas las participantes accedieron a realizarse exámenes generales y cognitivos anualmente así como a donar sus cerebros luego de su muerte. El principal propósito del estudio fue identificar los predictores y los correlatos de los síntomas clínicos y los signos neuropatológicos de EA y otras demencias. Otros objetivos consistían en establecer las causas de los cambios o estabilidades en las habilidades funcionales así como los factores relacionados con mortalidad, sobrevivencia y envejecimiento exitoso. Entre sus múltiples conclusiones destacamos que algunas monjas permanecieron sanas y sin evidencia neuropatológica de EA aun en su segundo siglo de vida⁽³⁾.

El estudio prospectivo de Frahmingan aporta perma-

nentemente datos epidemiológicos sobre enfermedad cardiovascular, envejecimiento neurológico, etcétera. A partir del seguimiento de una cohorte de pacientes durante 22 años, Elias y colaboradores⁽⁴⁾ afirman que “...la fase preclínica de descenso detectable de funcionamiento cognitivo precede la aparición de la EA durante varios años”.

El estudio longitudinal de envejecimiento de Oregon⁽⁵⁾ confirma la indemnidad cognitiva y neuropatológica en sujetos muy ancianos demostrando en sus conclusiones:

- a) Una elevada tasa de placas seniles y husos neurofibrilares en los dementes, nula en aquellos que permanecen normales.
- b) Una fuerte correspondencia entre la acumulación de cambios neuropatológicos y tasas de deterioro sugiere que las lesiones no son el resultado de cambios benignos de la senescencia.

A similares conclusiones llega el estudio longitudinal de envejecimiento de Beijing⁽⁶⁾. Sólo 10% de ancianos viviendo en la comunidad desarrolló un deterioro cognitivo evidente. Cuando éste se demostró, las causas fueron el bajo nivel educacional, el comienzo tardío de una enfermedad cerebrovascular o la muy avanzada edad.

Estos estudios nos habilitan a asumir la hipótesis de que el anciano normal no tiene deterioro cognitivo significativo, ni tampoco alteraciones neuropatológicas degenerativas significativas. Para decirlo simplemente, *el anciano normal es un sujeto normal*.

Partir de esta premisa implica que, desde un punto de vista médico, la suposición de pérdida cognitiva y, particularmente de disfunción mnésica en la senescencia como fenómeno normal y carente de significación, *es un grave error*.

La queja de memoria en el adulto mayor no presupone normalidad sino, por el contrario, enfermedad.

Epidemiología de la enfermedad de Alzheimer

La prevalencia de la EA está ligada a la edad y aumenta marcadamente con el envejecimiento poblacional. La población mundial de mayores de 65 años alcanza actualmente a 414 millones; se incrementará a 804 millones en 2025. Se calcula que aproximadamente 70% de estos ancianos de 2025 vivirán en países subdesarrollados. En nuestro país, el censo de 1996 indicó 413.992 mayores de 65 años. Las proyecciones para el futuro estiman 473.624 de mayores de 65 años para el año 2010⁽⁷⁾.

Estos cambios demográficos aumentarán el número de sujetos con demencia en pocos años constituyéndose en un severo problema de salud pública y en un impacto económico insostenible para los sistemas de salud⁽⁶⁾.

La figura 1 muestra que a partir de los 65 años la tasa aumenta 10% cada diez años, alcanzando a los 85 años una prevalencia de 30%.

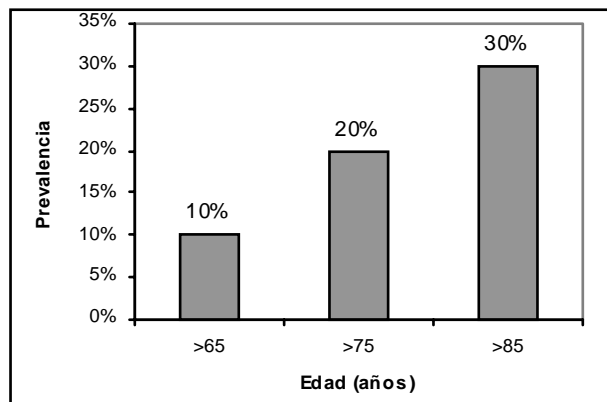


Figura 1. Prevalencia de la enfermedad de Alzheimer, según datos epidemiológicos mundiales

Tabla 1. Prevalencia de la demencia en Uruguay por 1.000 habitantes (Ketzoian y colaboradores⁽⁸⁾)

Edades	Sexo femenino	Sexo masculino	Total
50-59	0,00	0,00	0,00
60-69	5,21	3,50	4,48
70-79	20,03	8,53	15,60
> 80	113,8	58,82	96,67
Total	6,19	1,81	4,10

Nota: cada tasa está calculada de acuerdo con el N de cada franja etaria

Existen datos en Uruguay que surgen de un estudio epidemiológico realizado por Ketzoian y colaboradores⁽⁸⁾ en el marco del programa Apex (tabla 1).

Los factores de riesgo

¿Cuáles son aquellos elementos que facilitan la ruptura de una cognición normal en el anciano y precipitan el desarrollo de patologías degenerativas cerebrales?

La edad es el principal factor de riesgo para el desarrollo de EA. Los demás factores de riesgo pueden clasificarse en dos categorías: genéticos y ambientales. Ambos actúan a su vez, en algunas ocasiones, como factores de protección.

El alelo e4/e4 de la ApoLipoproteína E (ApoE), codificada en el cromosoma 19, es un factor de riesgo genético para el desarrollo de enfermedad de Alzheimer. El alelo e4/e4 tiene una frecuencia de 20% en la población general, mientras que es de 40% en pacientes con EA. En el momento actual se entiende la presencia de alelo ApoE e4/e4 como un factor de riesgo, y no una causa, para la EA⁽⁹⁾. La Academia Americana de Neurología no recomienda su genotipificación para el diagnóstico de la enfermedad. Su

uso actual se limita prácticamente a ámbitos de investigación⁽¹⁰⁾.

El 5% de EA aparece en sujetos menores de 60 años. Menos de la mitad de estos casos es causada por mutaciones autosómicas dominantes de la proteína precursora del amiloide (APP) y los genes responsables de las presenilinas 1 y 2.

En la EA de inicio tardío aparece un creciente número de polimorfismos que incrementan el riesgo del EA, pero no son causa suficiente para su desarrollo⁽¹¹⁾.

Los pacientes con trisomía 21 (síndrome de Down) disponen de una copia extra del gen que codifica la APP, por lo que sobreproducen APP, desarrollan a los 30 o 40 años en su cerebro una neuropatología similar a la de la enfermedad de Alzheimer. Por el contrario, la ausencia del alelo ApoE4 se vincula con un envejecimiento exitoso desde el punto de vista cognitivo⁽¹²⁾.

En las EA tardías, las mutaciones en los cromosomas 1, 14, y 19 se vinculan con la producción de beta amiloide. En los cromosomas 14 y 1 se encuentran los genes para las presenilinas 1 y 2, proteínas transmembrana, de las cuales tampoco se conoce bien su función fisiológica, pero sus mutaciones son también factores de riesgo para EA. En América del Sur se han descrito familias portadoras de enfermedad de Alzheimer familiar (EAF) solamente en Colombia hasta ahora, con una mutación en la presenilina 1^(13,14).

En suma: los factores genéticos son determinantes en las raras EA familiares y posiblemente en un porcentaje importante de sujetos menores de 60 años. En la EA del anciano el factor genético es polimorfo y causa necesaria pero no suficiente para el desarrollo de la enfermedad.

El Eurodem⁽¹⁵⁾, uno de los más importantes estudios epidemiológicos sobre demencias, arroja otros datos de interés:

- la historia familiar de demencia no es un factor de riesgo significativo. Este punto es relevante desde el punto de vista práctico ya que es una preocupación frecuente en los familiares directos de sujetos con EA o en aquellas familias en las cuales la EA es relativamente frecuente.
- El sexo femenino se vincula con mayor riesgo de EA, en mujeres con bajo nivel educacional, no siendo un factor de riesgo en las más ilustradas.

En el estudio prospectivo de Rotterdam el bajo nivel educacional es un factor de riesgo particularmente en mujeres⁽¹⁶⁾. La educación y la actividad mental favorecen la conectividad cerebral y aumentan la "reserva funcional cerebral".

Un estudio sugiere que los sujetos con mejor nivel educacional mantienen capacidades cognitivas indemnes en tanto que el grupo de sujetos de baja escolaridad desarrolla un deterioro de tipo "homogéneo" con afectación de todos los dominios cognitivos⁽¹⁷⁾.

Recientemente vuelven a jerarquizarse los factores de riesgo cerebrovascular. En este sentido los altos niveles de colesterol⁽¹⁸⁾ demostrados en pacientes sometidos a tratamiento con estatinas, la hipertensión arterial en edades medias de la vida⁽¹⁹⁾ y la elevación de la homocisteína⁽²⁰⁾ son señalados como factores de riesgo en EA.

La asociación de enfermedad vascular cerebral a la EA aumenta las tasas de progresión de demencia en los sujetos mayores de 80 años comparados con aquellos portadores de EA pura. No obstante, el deterioro es más moderado para la población con patología mixta menor de 80 años⁽²¹⁾.

Si bien parece establecido el riesgo asociado de enfermedad vascular cerebral en el desarrollo de EA, es menos claro el significado de las lesiones lacunares asociadas frecuentemente en la imagenología de los pacientes con EA. De acuerdo con Jae-Hong Lee⁽²²⁾ la concomitancia en cerebros de pacientes con EA de pequeños infartos cerebrales comprometiendo menos de 10 cm³ del volumen cerebral no influye significativamente sobre la tasa global de deterioro cognitivo. De todos modos, este sigue siendo un tema controvertido. El Nun Study llega a conclusiones opuestas reconociendo un importante papel a la patología vascular cerebral en la aparición y severidad de los síntomas cognitivos de EA⁽²³⁾.

Son importantes los factores ambientales, no bien definidos y posiblemente variables según las características poblacionales. Estudios realizados en Nigeria⁽²⁴⁾ y en poblaciones rurales de la India⁽²⁵⁾ relativizan el peso de la frecuencia de aparición del alelo ApoE4 y jerarquizan que se deben considerar factores de riesgo ambiental específicos para cada población.

El impacto del traumatismo encéfalo craneano (TEC) como factor de riesgo en EA sigue siendo controversial. Los estudios epidemiológicos llegan a conclusiones antagónicas. En tanto el EURODEM 99⁽¹⁵⁾ no encuentra evidencia a favor, el MIRAGE⁽²⁶⁾ afirma que el TEC es un

factor de riesgo para aquellos sujetos portadores del alelo ApoE4.

La administración de algunos fármacos como los antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) y los estrógenos pueden tener un *efecto neuroprotector*.

La *neuroinflamación* es un proceso silencioso ya que la barrera hematoencefálica suprime las reacciones secundarias y el cerebro carece de fibras del dolor. La presencia de estos fenómenos inflamatorios como uno de los mecanismos etiopatogénicos en EA podría dar la explicación a los reportes que indican que los AINEs disminuyen el riesgo de EA.

La evidencia en este sentido es hasta ahora epidemiológica⁽²⁷⁻²⁹⁾. Se han llevado a cabo estudios clínicos controlados con diclofenac e indometacina, con resultados poco concluyentes, y altas tasas de abandono por efectos colaterales, fundamentalmente gástricos⁽³⁰⁾. Los fármacos con que se están llevando a cabo estudios clínicos controlados actualmente, inhibidores específicos de la COX-2, son los que tienen menos efectos colaterales gastrolesivos (rofecoxib y celecoxib). Hay además reportes recientes que sugieren que bajas dosis serían suficientes para obtener un efecto neuroprotector⁽³¹⁾.

Algunos estudios en mujeres posmenopáusicas tratadas con estrógenos sugieren un efecto neuroprotector⁽³²⁾ e incluso una mejoría sintomática en las mujeres portadoras de EA. En el estado actual del conocimiento en este tema, parece bien demostrado que los estrógenos no cumplen ningún papel terapéutico una vez diagnosticada la enfermedad⁽³³⁾. Su capacidad neuroprotectora está siendo objeto de un estudio multicéntrico en fase III en curso (tabla 2).

Otra línea de investigación reciente ha surgido a partir de estudios de seguimiento de cohortes que indican una reducción del riesgo de desarrollo de EA en pacientes tratados con inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA)⁽³⁴⁾.

Tabla 2. Factores de riesgo y protectores para la enfermedad de Alzheimer identificados en estudios epidemiológicos	
<i>Factores de riesgo</i>	<i>Factores protectores</i>
<ul style="list-style-type: none"> * Edad * Sexo femenino * Alelo ApoE4/ApoE4 * Mutaciones cromosómicas (EAF) * ¿Historia familiar? * Bajo nivel educacional * ¿Factores de riesgo vascular? * ¿TEC? * ¿Otros factores ambientales? 	<ul style="list-style-type: none"> * Alto nivel educacional * Habilidades lingüísticas * Actitud positiva * Tratamiento prolongado con AINEs * Tratamiento prolongado con estrógenos en mujeres posmenopáusicas * Tratamiento con IECA * Consumo moderado de vino tinto * ¿Tratamientos con antioxidantes?

Los estudios longitudinales de envejecimiento han establecido varios factores de protección en muchos casos relacionados a la calidad de vida. El Nun Study demuestra que las monjas que en sus notas autobiográficas juveniles manifestaron emociones positivas⁽³⁵⁾ tuvieron una muy significativa sobrevida seis décadas después. La buena habilidad lingüística en etapas tempranas de la vida se vincula con una muy baja tasa de EA en la ancianidad en tanto la situación inversa fue también altamente significativa⁽³⁶⁾.

El ejercicio físico tiene un efecto beneficioso en el mantenimiento de los rendimientos cognitivos del anciano⁽³⁷⁾.

Se citan frecuentemente otros factores neuroprotectores como el consumo de vino tinto, el uso de fármacos antioxidantes; factores ambientales como la contaminación subclínica con aluminio y otras sustancias, pero la evidencia está lejos de ser concluyente.

En suma: los factores de riesgo y protección en EA son la edad, el sexo femenino, el nivel educacional previo, la carga genética, los factores ambientales y, posiblemente, algunos estilos de vida. De la combinación de éstos resultará un envejecimiento exitoso o una EA. Mantener el alerta científico en torno a la identificación de estos elementos, y muy especialmente de los ambientales, parece decisivo para alcanzar algún tipo de prevención primaria.

El deterioro cognitivo leve

Los esfuerzos de investigación se han enfocado en los últimos años en las vinculaciones entre el envejecimiento normal y los primeros síntomas de la enfermedad de Alzheimer tanto desde el punto de vista clínico como neuropatológico.

Numerosos grupos de investigadores en el mundo se dedican a estudiar sujetos con DCL aunque persiste cierta controversia en lo referente a la caracterización clínica de los sujetos portadores de este síndrome e incluso a la validación del concepto. Este se ubica dentro del campo de sus precedentes (olvido senil benigno, deterioro cognitivo asociado a la edad, etcétera).

Estos diagnósticos tenían una doble desventaja: en primer lugar su imprecisión y en segundo lugar y más importante, asumían que el olvido en el anciano podía formar parte de cierta “normalidad”. El DCL, siguiendo a Petersen⁽³⁸⁾, hace referencia a una condición patológica que alude a un déficit cognitivo que distingue al sujeto de sus pares normales pero de severidad insuficiente para cumplir criterios internacionales de demencia o de EA.

Los criterios de diagnóstico del deterioro cognitivo leve (DCL) de acuerdo con Petersen⁽³⁸⁾, son:

- 1) Síntomas subjetivos de pérdida de la memoria.
- 2) Estos síntomas son confirmados por terceros, informantes válidos.

- 3) El estudio neuropsicológico de la memoria muestra un descenso consistente pero moderado en el testado.
- 4) Las actividades de la vida diaria (AVD) permanecen normales (no cumplen criterios de diagnóstico de demencia).
- 5) Esta situación no puede ser explicada por otra causa médica.

El diagnóstico correcto del deterioro cognitivo leve adquiere importancia dado que implica:

- a) Un pronóstico posiblemente ominoso. Como veremos un alto porcentaje de sujetos con DCL desarrollan EA en el curso del tiempo por lo cual deben someterse a un control periódico.
- b) Una responsabilidad ética para el médico ya que supone para el paciente una serie de posibles decisiones a futuro.
- c) Eventualmente un tratamiento específico.

Las tasas de conversión a demencia de los sujetos con DCL varían de acuerdo a los autores, pero en todos los casos son superiores a la prevalencia de demencia en las poblaciones de sujetos añosos normales.

Petersen⁽³⁹⁾ con un seguimiento de cuatro años encuentra una conversión a EA de 12% anual. Kluger⁽⁴⁰⁾ con 3,8 años de seguimiento establece 29% de conversión a EA contra 11% en los sujetos normales. Masur⁽⁴¹⁾, también en un seguimiento de cuatro años, encuentra 20% de conversión y Ritchie⁽⁴²⁾, a lo largo de tres años, 18%.

Las diferencias entre los autores se relacionan con aspectos conceptuales y con la metodología empleada. En algunos casos se utiliza el concepto de “enfermedad de Alzheimer incipiente” no demasiado preciso en su alcance, aunque en términos prácticos similar al de DCL.

En otros trabajos se definen las poblaciones con métodos de screening globales como el CDR⁽⁴³⁾ de Morris. Este instrumento combina datos tomados del paciente, algunas pruebas simples de memoria, abstracción, y juicio, junto con la opinión de un informante válido a modo de un cuestionario predeterminado. Establece un puntaje final que da lugar a tres estadios: normal, demencia leve y demencia severa. Estos estadios son conocidos como 0, 1 y 2. Para la situación caracterizada más arriba como DCL se fijó un puntaje intermedio (0,5). Esta manipulación del instrumento, si bien tiene valor práctico para el clínico, genera espacios de ambigüedad en particular en la distinción entre sujetos normales y DCL y muy especialmente en la distinción entre sujetos con DCL y EA. El solapamiento de poblaciones sesga las muestras en las que se usa esta metodología por el alto número de falsos negativos para EA⁽⁴⁴⁾.

Por otra parte, el uso de la Global Deterioration Scale⁽⁴⁵⁾ de Reisberg y colaboradores tiene el mismo problema: el GDS 3 (que corresponde al anciano con olvidos pero sin clara repercusión en las AVD) no se superpone

exactamente con el concepto de DCL, aproximándose mucho más a lo que sería una etapa inicial de EA. Su uso da lugar a sesgos similares a los del CDR (figura 2).

La aproximación neuropsicológica

Si bien se pueden usar distintos instrumentos relativamente breves para evaluación cognitiva y a partir de sus resultados establecer un diagnóstico aproximado de DCL, los resultados de éstos son en muchos casos dudosos pues superponen –como ya vimos– poblaciones de sujetos con DCL y sujetos con EA en etapas iniciales. Por este motivo preferimos usar una exploración neuropsicológica completa. Ésta consta de las siguientes etapas:

a) Entrevista clínica al paciente y al familiar

Esta es la primera aproximación al paciente; de ella se extraen informaciones necesarias para establecer la conciencia mórbida y la capacidad de reconstrucción autobiográfica del paciente. El familiar o el allegado, si es un informante válido, nos proporciona el perfil del olvido y los datos necesarios para establecer la real capacidad de funcionamiento del paciente en las actividades cotidianas. Sin embargo, la valoración clínica y el interrogatorio al familiar son componentes necesarios pero no suficientes para el diagnóstico. Se aplican, además, escalas, y se realiza la valoración neuropsicológica completa.

b) Escalas

Incluimos escalas de screening breves (MiniMental⁽⁴⁶⁾, SKT⁽⁴⁷⁾) útiles especialmente para futuros controles evolutivos. Usamos también diferentes escalas de funcionamiento en actividades de la vida diaria.

c) Examen neuropsicológico

Explorando especialmente memoria y demás dominios cognitivos.

Tests cognitivos que mejor predicen DCL

Son varios los tests cognitivos que se han propuesto como indicadores de DCL. Chen y colaboradores⁽⁴⁸⁾ estudiaron un grupo de 123 sujetos que desarrollaron al año y medio EA. Este grupo fue inicialmente estudiado con una batería de 16 tests. Comparándolos con controles que permanecieron normales la evocación diferida y el Trail Making Test B fueron los mejores predictores de demencia. En

este trabajo los cambios sutiles en función ejecutiva asociados a trastorno de la memoria son indicadores sensibles de Alzheimer incipiente. En este caso ya no estaríamos hablando de DCL (ya que la disfunción cognitiva excede el ámbito de la memoria) sino de EA en etapas muy iniciales.

En nuestra experiencia los tests de aprendizaje verbal, especialmente el test de aprendizaje auditivo-verbal de Rey (15 palabras de Rey)^(49,50) y el Trail Making Test en su forma A^(51,52) son buenos indicadores de DCL. En el análisis de una serie personal de pacientes con DCL⁽⁵³⁾ demostramos la heterogeneidad del mismo. De hecho se pueden distinguir dos poblaciones de sujetos con trastornos subjetivos de memoria, una que presenta exclusivamente descensos leves en los rendimientos mnésicos y otra que presenta asociadas mínimas disfunciones de tipo ejecutivo. Es altamente factible que este segundo grupo integre aquellos pacientes que desarrollarán más precozmente EA.

Para el diagnóstico del DCL las baterías breves comúnmente utilizadas (MMSE⁽⁴⁶⁾, SKT⁽⁴⁷⁾) son insuficientes. En una serie de 38 pacientes con diagnóstico de DCL el valor promedio del MMSE de estos pacientes fue de 27,76 con un desvío estándar de 1,82⁽⁵⁴⁾, valor por encima del score para deterioro cognitivo leve según el baremo del MMSE. Si bien el SKT explora la memoria con algo más de detalle que el MMSE, no se pudo extraer un patrón consistente de afectación de la memoria ni tasas de olvido aumentadas en la prueba en una muestra de 40 pacientes con DCL⁽⁵⁵⁾.

El DCL es una etapa que puede mantenerse clínicamente estable durante muchos años. Existe evidencia clínica y neuropatológica que indica que la etapa de DCL puede ser más extensa que lo supuesto. Desde el punto de vista clínico el Framingham Aging Study⁽⁴⁾, ya citado, encontró puntajes bajos en medidas de razonamiento abstracto y retención mnésica diez años antes que estos sujetos desarrollaran EA.

Desde el punto de vista anatómico patológico es necesario realizar algunas precisiones:

1) Es conocida y bien documentada la existencia de husos neurofibrilares en algunas regiones –particularmente corteza entorrinal e hipocampo– del cerebro de sujetos añosos sanos^(56,57).

2) Es importante señalar que los sujetos que clínicamente presentan DCL tienen mayor carga de placas neuríticas y husos que los sujetos normales y menos que

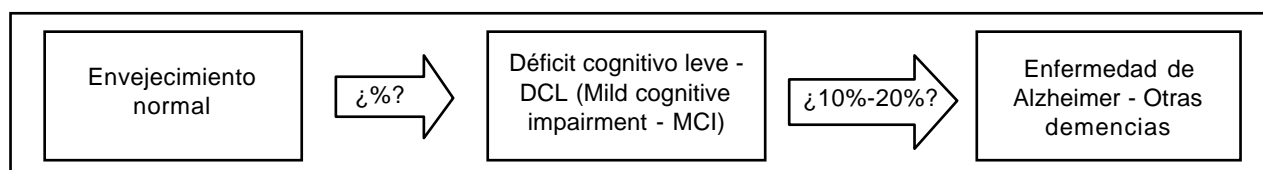


Figura 2. Transición desde el envejecimiento normal hasta la enfermedad de Alzheimer

los portadores de EA, estableciéndose un “continuum” clínico-patológico entre estos grupos de ancianos⁽⁵⁾.

3) Por lo tanto una parte de los sujetos portadores de DCL podría ser considerada como portadora de una EA incipiente o temprana. Para algunos autores todos los sujetos portadores de DCL tienen evidencia neuropatológica suficiente de EA⁽⁵⁸⁾. Un hallazgo interesante es la pérdida neuronal en la capa II de la corteza entorrinal⁽⁵⁹⁾. Estas neuronas son el origen del haz perforante hipocámpico relacionado con el funcionamiento de la memoria declarativa. Kordower⁽⁵⁹⁾ demuestra que en los sujetos con DCL se encuentra disminuida esta población neuronal con respecto a los sujetos sanos. La pérdida neuronal no es significativamente mayor en estos pacientes que en los controles con EA.

Colabora en estas dificultades de clasificación la exigencia extremada de los criterios internacionales para EA (Diagnostic and Statistical Manual for Psychiatric Diseases, versión 4 [DSM-4]⁽⁶⁰⁾, National Institutes for Neurological and Communicative Disorders and Stroke y el Alzheimer’s Disease and Related Disorders Association [NINCDS-ADRDA]⁽⁶¹⁾) que exigen por lo menos dos o más áreas de la cognición afectadas y compromiso evidente en las AVD. Estas exigencias, si bien aumentan la especificidad de los diagnósticos clínicos de EA, descienden su sensibilidad, obligando a catalogar como DCL a individuos que deberían ser clasificados como Alzheimer incipiente. Esta observación no es menor, desde que la EA tiene un tratamiento sintomático eficaz, en tanto el DCL no es por ahora tratable.

Los “marcadores” en el DCL

Se han señalado varios posibles marcadores paraclínicos de DCL. Los más confiables son los imagenológicos. La resonancia magnética (RM) encefálica no permite comprobar la presencia de lesiones específicas, sin embargo puede usarse para detectar marcadores alternativos de daño neuronal, como la atrofia regional, en EA a nivel entorrinal e hipocámpico así como medir atrofas globales.

La atrofia hipocámpica⁽⁶²⁾ medida por técnicas de RM (volumetría hipocámpica) es uno de los indicadores más usados. No obstante, su especificidad es discutible, entre otros motivos porque existen enfermedades exclusivas del hipocampo (esclerosis hipocámpica⁽⁶³⁾).

Se debate, por lo tanto, el valor de la volumetría regional hipocámpica o entorrinal, o ambas. Algunos trabajos no encuentran diferencias significativas⁽⁶⁴⁾, aunque se prefiere por razones de practicidad (dificultades de procesamiento de imagen) la volumetría hipocámpica⁽⁶⁵⁾.

Otros autores insisten en el valor predictivo, particularmente en el DCL de la volumetría entorrinal. Las medidas basales en RM de la corteza entorrinal, la corteza

cingular anterior y los bordes del surco temporal superior predijeron correctamente en un estudio prospectivo a tres años 100% de los sujetos normales de aquellos con EA moderada. Cuando se compararon los normales con los sujetos con compromiso de memoria que ulteriormente desarrollaron EA la seguridad fue de 93%, basados en las medidas de las regiones señaladas en la línea de partida del estudio. Los autores concluyen que las regiones seleccionadas para este estudio y el grado de discriminación que alcanza en relación con los criterios clínicos proveen información en cuanto a cómo jerarquiza la patología en EA las diferentes regiones cerebrales durante el período de DCL⁽⁶⁶⁾.

En sujetos portadores de un CDR 0,5, (DCL), Pryce y colaboradores constatan una pérdida neuronal de 35% en la corteza entorrinal (50% en la capa II) así como disminución de volumen (28% corteza entorrinal) con respecto a los ancianos normales⁽⁶⁷⁾.

El SPECT no aparece citado en la bibliografía consultada como un marcador específico en DCL. El PET⁽⁶⁸⁾, sin embargo, muestra patrones de alteración del consumo de glucosa cerebral característicos del DCL. En un grupo de DCL seguido durante 36 meses se demostró mediante análisis de regresión logística que en los sujetos que evolucionaron a EA los predictores más sólidos fueron el descenso del consumo de glucosa a nivel tèmoro-parietal izquierdo y alteraciones en el diseño con cubos del WAIS. Juntos dieron cuenta de una clasificación correcta en 90% de los casos de EA en tanto la certeza de cada uno por separado fue de 75% y 65%, respectivamente.

Un trabajo realizado sobre una muestra pequeña pero bien individualizada de sujetos con DCL establece un índice determinando los niveles de proteína tau en líquido cefalorraquídeo (LCR) dividido por el flujo sanguíneo regional en la corteza cingulada posterior. A juicio de los autores este cociente alcanza una sensibilidad de 88,5% y una especificidad de 90% distinguiendo los DCL que evolucionan a EA de aquellos que permanecen estables⁽⁶⁹⁾.

Tratamiento

En el momento actual la condición aquí descrita como DCL no tiene un tratamiento específico. Se usan empíricamente los antioxidantes, particularmente vitamina E o selegilina, o ambos, por similitud con el efecto neuroprotector que estas sustancias muestran en EA⁽⁷⁰⁾.

Se están desarrollando tres estudios multicéntricos que tienen como finalidad común evaluar el posible efecto de los inhibidores de la acetil-colinesterasa central en el DCL. Estos estudios incluyen donepezil, rivastigmina y galantamina, fármacos que han demostrado su eficacia en EA. Por todo lo expuesto, se puede suponer que esta familia de fármacos pueda tener incidencia en la evolución

del DCL.

Además de las medidas farmacológicas se deben considerar las técnicas de rehabilitación cognitiva^(71,72) que basan su eficiencia en la acción del entrenamiento sobre la plasticidad neuronal.

En suma:

- En la práctica el anciano normal debe ser considerado un sujeto normal desde el punto de vista cognitivo. Cualquier declinación –subjetiva u objetiva– debe ser considerada patológica.
- Existe unanimidad en reconocer como primer factor de riesgo para EA la edad, como segundo factor de riesgo ser portador del alelo ApoE4, en el entendido de que son muy pocas las EA familiares y que el antecedente familiar de EA no es un riesgo en sí mismo. El sexo femenino es un factor de riesgo en las mujeres menos instruidas. Los factores ambientales, aunque difíciles de señalar, son determinantes para la expresión de la potencialidad genética. Los demás factores de riesgo permanecen controversiales.
- El DCL es una entidad clínico-patológica definida. Se ubica dentro de la patología del adulto mayor, tiene criterios de diagnóstico específicos y su adecuado reconocimiento es importante por su pronóstico potencialmente ominoso.
- El diagnóstico de DCL es neuropsicológico, y basado en testado de memoria específico y exigente. No tienen utilidad las baterías o escalas breves (CDR, GDS, MMSE, SKT).
- No tiene en el momento actual un tratamiento específico. Se esperan resultados de estudios clínicos controlados con inhibidores de la colinesterasa (rivastigmina, donepezilo, galantamina).

Summary

We reviewed the concept of cognitive aging, Alzheimer's disease risk factors, and normal aging factors. We concluded that normal elder people don't show a significant cognitive damage.

We also reviewed the concept of mild cognitive damage, its clinical and damaging bases, the importance of neuropsychological diagnosis, imaging and paraclinical markers, in addition to discussing current imaging procedures. Mild cognitive damage is a relevant clinical condition since many patients present it as an early stage of Alzheimer's disease. The existence of other neuropsychological profiles was suggested. We described the current management of mild cognitive damage and oncoming alternatives. General conclusions of clinical interest have been selected.

Résumé

On reconsidère la conception de vieillissement cognitif, l'épidémiologie de la maladie d'Alzheimer (EA) et surtout ses facteurs de risque et ceux de protection qui assurent un vieillissement normal. On tire comme conclusion que le vieillard normal n'a pas de détérioration cognitive importante. On a révisé la conception de détérioration cognitive légère (DCL), ses fondements cliniques, le besoin d'un diagnostic neuropsychologique, ses bases lésionnelles, ses marqueurs imagénologiques et paracliniques, et on a discuté en profondeur la situation actuelle en ce qui concerne les méthodes imagénologiques. On insiste sur l'idée que le DCL est une entité préclinique ou précoce de EA. On suggère l'existence de différents profils neuropsychologiques. On décrit la situation actuelle du traitement ainsi que plusieurs actions futures. On tire quelques conclusions générales d'intérêt clinique.

Bibliografía

1. **Lezak M.** Neuropsychological Assessment. 4th ed. New York: Oxford University Press; 1999: 288 p.
2. **Riley KP, Snowdon DA.** The challenges and successes of aging: Findings from the Nun Study. *Adv Med Psychother* 1999-2000; 10: 1-12.
3. **Snowdon DA.** Aging and Alzheimer's disease: lessons from the Nun Study. *Gerontologist* 1997; 37(2): 150-6.
4. **Elias MF, Beiser A, Wolf PA, Au R, White RF, D'Agostino RB.** The preclinical phase of Alzheimer disease: a 22-year prospective study of the Framingham Cohort. *Arch Neurol* 2000; 57(6): 808-13.
5. **Green MS, Kaye JA, Ball MJ.** The Oregon brain ageing study. Neuropathology accompanying healthy aging in the oldest old. *Neurology* 2000; 54(1): 105-13.
6. **Tang Z, Meng C, Chan P.** Longitudinal observation on cognitive function in elderly: Beijing Longitudinal Study on Aging (BLSA). Program and abstracts of the 53rd Annual Meeting of the American Academy of Neurology; May 5-11, 2001; Philadelphia, Pennsylvania. *Neurology* 2001; 187(56)(suppl 1): S116. (Abstract P03.062).
7. **Instituto Nacional de Estadística:** <http://www.inecub.uy/socio-demograficos/proyecciones.htm>. 29/09/02.
8. **Ketzoian C, Romero S, Dieguez E, Rega I, Caseres R, Coirolo G.** Les syndromes démentiels dans une population de l'Uruguay: "Etude de la Villa del Cerro". *J Neurol Sci* 1997; 150(Suppl): S155.
9. **Roses AD.** The predictive value of ApoE genotyping in the early diagnosis of dementia of the Alzheimer type: data from three independent series. In: Iqbal K, Winblad B, Nishimura T, Takeda M, Wisniewski HM (eds.): *Alzheimer's disease: biology, diagnosis and therapeutics*. New York: John Wiley, 1997: 85-91.
10. **Knopmann DS, DeKosky ST, Cummings JL, Chui H, Corey-Bloom J, Relkin N, et al.** Practice parameter: diagnosis of dementia (an evidence-based review). Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2001; 56(9): 1143-53.
11. **Tanzi R.** Unraveling the Genetics of Alzheimer Disease. *Arch Neurol* 2000; 57(8): 1236. (Abstract).
12. **Riley KP, Snowdon DA, Saunders AM, Roses AD,**

- Mortimer JA, Nanayakkara N.** Cognitive function and apolipoprotein E in the very old: findings from the Nun Study. *J Gerontol: Soc Sci* 2000; 55(2):S69-S75.
13. **Lopera F, Ardilla A, Martínez A, Madrigal L, Arango-Viana JC, Lemere CA, et al.** Clinical features of early-onset Alzheimer disease in a large kindred with an E280A presenilin-1 mutation. *JAMA* 1997; 277(10): 793-9.
 14. **Rosselli MC, Ardila AC, Moreno SC, Standish VC, Arango-Lasprilla JC, Tirado VM, et al.** Cognitive decline in patients with familial Alzheimer's disease associated with E280A presenilin-1 mutation: a longitudinal study. *J Clin Exp Neuropsychol* 2000; 22(4): 483-95.
 15. **Launer LJ, Andersen K, Dewey ME, Letenneur L, Ott A, Amaducci LA, et al.** Rates and risk factors for dementia and Alzheimer's disease: results from EURODEM pooled analyses. EURODEM Incidence Research Group and Work Groups. *European Studies of Dementia. Neurology* 1999; 52(1): 78-84.
 16. **Ott A, van Rossum CTM, van Harskamp F, van de Mheen H, Hofman A, Breteler MMB.** Education and the incidence of dementia in a large population-based study: The Rotterdam Study. *Neurology* 1999; 52(3): 663-6.
 17. **Caramelli P, Poissant A, Gauthier S, Bellavance A, Gauvreau D, Lecours AR, et al.** Educational level and neuropsychological heterogeneity in dementia of the Alzheimer type. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 1997; 11(1): 9-15.
 18. **Launer LF, White LR, Petrovitch H, Ross GW, Curb JD.** Cholesterol and neuropathologic markers of AD: A population-based autopsy study. *Neurology* 2001; 57: 1447-52.
 19. **Kivipelto M, Helkala EL, Hänninen T, Laakso MP, Hallikainen M, Alhainen K, et al.** Midlife vascular risk factors and late-life mild cognitive impairment: A population-based study. *Neurology* 2001; 56(12): 1683-9.
 20. **Diaz-Arrastia R.** Homocysteine and Neurologic Disease. *Arch Neurol* 2000; 57(10): 1422-7.
 21. **Mungas D, Reed BR, Ellis WG, Jagust WJ.** The effects of age on rate of progression of Alzheimer disease and dementia with associated cerebrovascular disease. *Arch Neurol* 2001; 58(8): 1243-7.
 22. **Lee JH, Olichney JM, Hansen LA, Hofstetter CR, Thal LJ.** Small concomitant vascular lesions do not influence rates of cognitive decline in patients with Alzheimer disease. *Arch Neurol* 2000; 57(10): 1474-9.
 23. **Snowdon DA, Greiner LH, Mortimer JA, Riley KP, Greiner PA, Markesbery WR.** Brain infarction and the clinical expression of Alzheimer disease: The Nun Study. *JAMA* 1997; 277(10): 813-7.
 24. **Osuntokun BO, Sahota A, Ogunniyi AO, Gureje O, Baiyewu O, Adeyinka A, et al.** Lack of an association between apolipoprotein E epsilon 4 and Alzheimer's disease in elderly Nigerians. *Ann Neurol* 1995; 38(3): 463-5.
 25. **Chandra V, Pandav R, Dodge HH, Johnston JM, Belle SH, DeKosky ST, et al.** Incidence of Alzheimer's disease in a rural community in India The Indo-US Study. *Neurology* 2001; 57(6): 985-9.
 26. **Guo Z, Cupples LA, Kurz S, Auerbach SH, Volicer L, Chui H, et al.** Head injury and the risk of AD in the MIRAGE study. *Neurology* 2000; 54(6): 1316-23.
 27. **Brayne C, Harrington CR, Wischik CM, Huppert FA, Chi LY, Xucreb JH, et al.** Alzheimer Disease and Neuroinflammation: Pathology, Epidemiology, and Clinical Trials. In: *Alzheimer Disease Emerging Trends. AGS/AFAR 1999 Annual Meeting.*
 28. **Andersen K, Launer LJ, Ott A, Hoes AW, Breteler MM, Hofman A.** Do nonsteroidal anti-inflammatory drugs decrease the risk for Alzheimer's disease? The Rotterdam Study. *Neurology* 1995; 45(8): 1441-5.
 29. **Stewart WF, Kawas C, Corrada M, Metter EJ.** Risk of Alzheimer's disease and duration of NSAID use. *Neurology* 1997; 48(3): 626-32.
 30. **Scharf S, Mander A, Ugoni A, Vajda F, Christophidis N.** A double-blind, placebo-controlled trial of diclofenac/misoprostol in Alzheimer's disease. *Neurology* 1999; 53(1): 197-201.
 31. **Broe GA, Grayson DA, Creasey HM, Waite LM, Casey BJ, Bennett HP, et al.** Anti-inflammatory drugs protect against Alzheimer disease at low doses. *Arch Neurol* 2000; 57(11): 1586-91.
 32. **Waring SC, Rocca WA, Petersen RC, O'Brien PC, Tangalos EG, Kokmen E.** Postmenopausal estrogen replacement therapy and risk of AD: a population-based study. *Neurology* 1999; 52(5): 965-70.
 33. **Seshadri S, Zornberg GL, Derby LE, Myers MW, Jick H, Drachman DA.** Postmenopausal estrogen replacement therapy and the risk of Alzheimer disease. *Arch Neurol* 2001; 58(3): 435-40.
 34. **Chalmers J, Neal B, MacMahon S.** PROGRESS (Perindopril Protection Against Recurrent Stroke Study): regional characteristics of the study population at baseline. *Progress Management Committee. J Hypertens* 2000; 18(Suppl 1): S13-9.
 35. **Danner DD, Snowdon DA, Friesen WV.** Positive emotions in early life and longevity: findings from the Nun Study. *J Pers Soc Psychol* 2001; 80(5): 804-13.
 36. **Snowdon DA, Greiner LH, Markesbery WR.** Linguistic ability in early life and the neuropathology of Alzheimer's disease. Findings from the Nun Study. *Ann N Y Acad Sci* 2000; 903: 34-8.
 37. **Laurin D, Verreault R, Lindsay J, MacPherson K, Rockwood K.** Physical activity and risk of cognitive impairment and dementia in elderly persons. *Arch Neurol* 2001; 58(3): 498-504.
 38. **Petersen RC, Smith GE, Waring SC, Ivnik RJ, Tangalos EG, Kokmen E.** Mild Cognitive impairment clinical characterization and outcome. *Arch Neurol* 1999; 56(3): 303-8.
 39. **Petersen R.** Update on mild cognitive impairment (Conference at the World Congress of Neurology. London, 2001). *JNS* 2001; 187(Suppl 1): S117.
 40. **Kluger A, Ferris SH, Golomb J, Mittelman MS, Reisberg B.** Neuropsychological prediction of decline to dementia in nondemented elderly. *J Geriatr Psychiatry Neurol* 1999; 12(4): 168-79.
 41. **Masur DM, Sliwinski M, Lipton RB, Blau AD, Crystal HA.** Neuropsychological prediction of dementia and the absence of dementia in healthy elderly persons. *Neurology* 1994; 44(8): 1427-32.
 42. **Ritchie K, Artero S, Touchon J.** Classification criteria for mild cognitive impairment: a population-based validation study. *Neurology* 2001; 56(1): 37-42.
 43. **Morris JC.** The Clinical Dementia Rating (CDR): current version and scoring rules. *Neurology* 1993; 43(11): 2412-4.
 44. **Petersen RC.** Mild cognitive impairment or questionable dementia? *Arch Neurol* 2000; 57(5): 643-4.
 45. **Reisberg B, Ferris S, deLeon MJ, Crook T.** The Global Deterioration Scale for assessment of primary degenerative dementia. *Am J Psychiatry* 1982; 139(9): 1136-9.
 46. **Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR.** "Mini-Mental State". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res* 1975; 12(3): 189-98.
 47. **Erzigkeit H.** SKT. Ein Kurztest zur Erfassung von Gedächtnis und Aufmerksamkeitsstörungen. Manual Beltz, Test GmbH Weinheim: Auflage, 1989: 1-22.

48. **Chen P, Ratcliff G, Belle SH, Cauley JA, DeKosky ST, Ganguli M.** Cognitive tests that best discriminate between presymptomatic AD and those who remain nondemented. *Neurology* 2000; 55(12): 1847-53.
49. **Rey A.** L'examen clinique en Psychologie. Paris: Presses Universitaires de France, 1964.
50. **Rey A.** Épreuves mnésiques et de apprentissage. Neuchatel, Switzerland: Delachaux and Niestlé, 1968.
51. **Reitan R.** Validity of the Trail Making Test as an indicator of organic brain damage. *Percept Motor Skills*, 1958; 8: 271-6.
52. **Reitan RM, Wolfson D.** The Halsted-Reitan Neuropsychological Tests Battery: theory and clinical interpretation. Tucson, Arizona: Neuropsychology Press, 1993.
53. **Lorenzo J.** Perfiles neuropsicológicos en el Deterioro Cognitivo Leve. Congreso Latinoamericano de Neuropsicología. San Pablo, 7, Noviembre, 2001.
54. **Fontan L, Lorenzo J, Silveira A, Premuda P.** Perfil de alteración en el MiniMental State Examination en pacientes con Deterioro Cognitivo Leve. Póster presentado en el Congreso Uruguayo de Ciencias Neurológicas, 1. Punta del Este, Agosto 2000.
55. **Moreira S.** Utilidad del SKT en el Diagnóstico del Déficit Cognitivo Leve. Monografía de Graduación en Neurología. Presentado en la Escuela de Postgraduados, Facultad de Medicina, Universidad de la República, 2002.
56. **Haroutunian V, Purohit DP, Perl DP, Marin D, Khan K, Lantz M, et al.** Neurofibrillary Tangles in Nondemented Elderly Subjects and Mild Alzheimer Disease. *Arch Neurol* 1999; 56(6): 713-8.
57. **Schmitt FA, Davis DG, Wekstein DR, Smith CD, Ashford JW, Markesbery WR.** "Preclinical" AD revisited: neuropathology of cognitively normal older adults. *Neurology* 2000; 55(3): 370-6.
58. **Morris JC, Storandt M, Miller JP, McKeel DW, Price JL, Rubin EH, Berg L.** Mild Cognitive Impairment Represents Early-Stage Alzheimer Disease. *Arch Neurol* 2001; 58(3): 397-405.
59. **Kordower JH, Chu Y, Stebbins GT, DeKosky ST, Cochran EJ, Bennett D, et al.** Loss and atrophy of layer II entorhinal cortex neurons in elderly people with mild cognitive impairment. *Ann Neurol* 2001; 49(2): 202-13.
60. **DSM-IV:** Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. American Psychiatric Association. Washington: American Psychiatric Press, 1994.
61. **McKhann G, Drachman D, Folstein M, Katzman R, Price D, Stadlan EM.** Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: report of the NINCDS-ADRDA Work Group under the auspices of Department of Health and Human Services Task Force on Alzheimer's Disease. *Neurology* 1984; 34(7): 939-44.
62. **Jack CR Jr, Petersen RC, Xu Y, O'Brien PC, Smith GE, Ivnik RJ, et al.** Rates of hippocampal atrophy correlate with change in clinical status in aging and AD. *Neurology* 2000; 55(4): 484-9.
63. **Corey-Bloom J, Sabbagh MN, Bondi MW, Hansen L, Alford MF, Masliah E, et al.** Hippocampal sclerosis contributes to dementia in the elderly. *Neurology* 1997; 48(1): 154-60.
64. **Du AT, Schuff N, Amend D, Laakso MP, Hsu YY, Jagust WJ, et al.** Magnetic resonance imaging of the entorhinal cortex and hippocampus in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2001; 71(4): 441-7.
65. **Xu Y, Jack CR Jr, O'Brien PC, Kokmen E, Smith GE, Ivnik RJ, et al.** Usefulness of MRI measures of entorhinal cortex versus hippocampus in AD. *Neurology* 2000; 54(9): 1760-7.
66. **Killiany RJ, Gomez-Isla T, Moss M, Kikinis R, Sandor T, Jolesz F, et al.** Use of structural magnetic resonance imaging to predict who will get Alzheimer's disease. *Ann Neurol* 2000; 47(4): 430-9.
67. **Price JL, Ko AI, Wade MJ, Tsou SK, McKeel DW, Morris JC.** Neuron number in the entorhinal cortex and CA1 in preclinical Alzheimer disease. *Arch Neurol* 2001; 58(9): 1395-402.
68. **Arnaiz E, Jelic V, Almkvist O, Wahlund LO, Winblad B, Valind S, et al.** Impaired cerebral glucose metabolism and cognitive functioning predict deterioration in mild cognitive impairment. *Neuroreport* 2001; 12(4): 851-5.
69. **Okamura N, Arai H, Maruyama M, Higuchi M, Matsui T, Tanji H, et al.** Combined Analysis of CSF Tau Levels and [(123)I]Iodoamphetamine SPECT in Mild Cognitive Impairment: Implications for a Novel Predictor of Alzheimer's Disease. *Am J Psychiatry* 2002; 159(3): 474-6.
70. **Sano M, Ernesto C, Thomas RG, Klauber MR, Schafer K, Grundman M, et al.** A Controlled trial of selegiline, alpha-tocopherol, or both as treatment for Alzheimer's disease. The Alzheimer's Disease Cooperative Study. *N Engl J Med* 1997; 336(17): 1216-22.
71. **Rapp S, Brenes G, Marsh AP.** Memory enhancement training for older adults with mild cognitive impairment: a preliminary study. *Aging Ment Health* 2002; 6(1): 5-11.
72. **Lorenzo J, Fontán L.** La Rehabilitación de los trastornos cognitivos. *Rev Med Uruguay* 2001; 17: 133-9.