

## FACTORES PREDICTORES CLÍNICOS Y NEUROPSICOLÓGICOS DE LA CONVERSIÓN DEL DETERIORO COGNITIVO LEVE A LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER

### CLINICAL AND NEUROPSYCHOLOGICAL RISK FACTORS TO CONVERSION OF MILD COGNITIVE IMPAIRMENT TO ALZHEIMER DISEASE

Dr. Julio Armas Castro<sup>1</sup>, Dra. Sussette Angell Valdés<sup>1</sup>, Dra. Yanet López Mena<sup>2</sup>.

<sup>1</sup> Policlínico Universitario Héroes de Girón, FCM Dr. Salvador Allende, Medical University of Havana, Aménidad S/N esquina Cruz del Padre. Cerro. Cuba.

<sup>2</sup> FCM Dr. Salvador Allende, Medical University of Havana, A esquina Agua Dulce S/N. Cerro. Cuba

[mav@infomed.sld.cu](mailto:mav@infomed.sld.cu)

#### RESUMEN:

**Introducción:** El Deterioro Cognitivo Leve (DCL) se define como un estado de transición entre el envejecimiento normal y la demencia, reflejando una situación clínica donde el paciente presenta alteraciones en la memoria con daño cognitivo demostrado, pero sin evidencia de demencia.

**Objetivo:** Determinar factores predictores clínicos y neuropsicológicos para la conversión del DCL en Enfermedad de Alzheimer (EA).

**Material y Método:** Se estudiaron 42 pacientes con criterios de DCL y se sometieron a una evaluación clínica y neuropsicológica al inicio de la investigación y cada 6 meses hasta completar 36 meses. Se emplearon los criterios de NINCDS.ADRDA para el diagnóstico de EA.

**Resultados:** Los pacientes que progresaron a EA tuvieron mayor edad que los que mantuvieron el DCL estable, y las variables neuropsicológicas más afectadas fueron la puntuación total en el Test de CAMCOG y en los subtests Memoria, Percepción y Orientación, además del Minimental Test de Folstein. La tasa de progresión fue del 50%. Los pacientes con demencia mostraron similar compromiso en las Actividades Básicas de la Vida Diaria (ABVD), pero mayor en las actividades instrumentadas. No se corroboraron diferencias significativas en otras variables clínicas.

**Conclusiones:** En pacientes con DCL que mostraron peor rendimiento en la evaluación neuropsicológica y en las actividades instrumentadas, pero no en los trastornos de memoria, es más probable la conversión a EA en un período de 2 años.

## **INTRODUCCIÓN**

El Deterioro Cognitivo Leve (DCL) y la demencia constituyen uno de los problemas de salud más importantes en los países desarrollados. En el campo de la neuroepidemiología de las demencias el riesgo aumenta con la edad, de modo que se duplica cada 5-5,1 años, sin que se hayan observado diferencias significativas entre los sexos.

En la actualidad se estima una incidencia de Enfermedad de Alzheimer (EA) de aproximadamente un 5% al año en mayores de 65 años y un 20% en mayores de 80 años, con 1.4 defunciones por cada 100.000 habitantes.<sup>1,2</sup>

La Enfermedad de Alzheimer en Cuba es la causa más frecuente de demencia, coincidiendo con los estudios de cohorte a nivel mundial, siendo el paciente tipo una mujer de 80 años de edad, con la enfermedad diagnosticada 4 años después de los primeros síntomas, con alto grado de dependencia; que no suele recibir tratamiento farmacológico específico, que no lleva a cabo terapias de rehabilitación y que resulta un evento generador de crisis paranormativas dentro del núcleo y la dinámica familiar.

El deterioro cognitivo leve se ha asociado además a alteraciones cuantitativas y cualitativas en estudios de neuroimágenes, así como a factores de riesgo biológicos y ambientales, que apoyan la hipótesis de que se trata de estadios iniciales de demencia en una gran proporción de casos.

Los estudios longitudinales realizados destacan un radio de conversión del DCL a la demencia entre un 10 a un 15% por año. Por otro lado se han identificado algunos factores predictores que podrían estar relacionados con la progresión del DCL hacia la Enfermedad de Alzheimer que podemos clasificar como predictores clínicos, neuropsicológicos, de neuroimagen estructural y funcional, genéticos y biológicos en el líquido cefalorraquídeo.

Los pacientes con deterioro cognitivo leve tienen una alteración más rápida de las actividades de la vida diaria, de la memoria episódica, de la memoria semántica, de la velocidad de percepción y de la memoria lógica comparada con la de los sujetos sin deterioro cognitivo. También, los pacientes con DCL como los enfermos con EA presentan trastornos por disfunciones frontales con alteraciones del comportamiento como la apatía o la disfunción de la ejecución. Cuando el deterioro progresa los pacientes tienen problemas con la respuesta inhibitoria y la velocidad del cambio de la atención, además tienen alterada la memoria episódica como los enfermos con demencia leve.

Nuestros equipos de salud en ocasiones descuidan la dispensarización (registro, diagnóstico, intervención y el seguimiento clínico) de los pacientes que sufren deterioro cognitivo leve (antesala de un probable síndrome demencial), sin embargo, hacia ellos se deberán dirigir el esfuerzo de sus acciones.

En las historias de salud familiar, habitualmente, solo se registra el diagnóstico de demencia que coincide con el grado más severo de deterioro cognitivo, y no se dispensarizan a los pacientes que sufren grados menos acentuados de deterioro de la función cognitiva.

El conocimiento de nuestros médicos y enfermeras sobre los diferentes tests psicométricos que pueden aplicar de forma sencilla en sus consultorios para demostrar el deterioro cognitivo de sus pacientes es todavía pobre, como insuficiente resulta también la capacitación de este personal en el tratamiento y evaluación de estos tests.

## MATERIAL Y MÉTODO

**Tipo de Estudio:** Se realizó un **Estudio Analítico Longitudinal de Cohorte Prospectivo**.

**Diseño Muestral:** Se empleó el **Método de Muestreo Discrecional Intencional**. De esta misma forma se empleó el muestreo por criterios de inclusión y exclusión.

**Muestra:** La muestra estuvo constituida por **42 pacientes mayores de 50 años**, pertenecientes al área de salud del **Policlínico Universitario "Héroes de Girón"**, del municipio Cerro, que concurrieron a la consulta en el Período 2006-2008 y cumplieron criterios de inclusión.

**Instrumento de evaluación:** Se aplicó un cuestionario de evaluación donde se relacionaron variables clínicas y neuropsicológicas asociadas a la progresión del DCL a la EA. Se seleccionaron los test neuropsicológicos más fáciles y adaptables de aplicar a la población cubana. (Minimental Test de Folstein, Escala de Demencia de Blessed, Escala de Depresión de Yesavage, Escala Isquémica de Hashinski, GDS y CAMCOG Global Test)

**Procedimiento:** Los pacientes que acudieron a consulta por trastornos de memoria se les aplicaron los tests neuropsicológicos de exploración inicial, seleccionando la muestra en estudio. Se realizaron exámenes clínicos y neuropsicológicos cada 6 meses por un período de 2 años, dividiendo la muestra en dos grupos. (DCL-1 y DCL-2).

**Análisis de datos:** Se llevaron a cabo análisis de frecuencias, bivariados y análisis de regresión logística (método: adelante condicional). El paquete estadístico utilizado fue el SPSS, versión 11.0 para Windows. Se empleó el análisis multivariante de regresión. Para evaluar las variables predictivas independientes para el declinar cognitivo, se ajustó un modelo de regresión logística, incluyendo las variables independientes con una  $p < 0,05$ .

La validez de criterio se evaluó mediante los índices de sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y negativo y los cocientes de probabilidad a posteriori positivo y negativo. En todos los casos se calcularon los intervalos de confianza al 95%.

**Aspectos éticos:** Se explicó a los pacientes los requerimientos de este estudio. Antes de comenzar las actividades de selección se obtuvo por escrito el Consentimiento Informado de cada uno de los pacientes. El estudio llevo a cabo de igual forma por las recomendaciones de la Declaración de Ginebra de la Asociación Médica Mundial.

## RESULTADOS

### 1. Caracterización Sociodemográfica

**Tabla 1.** Correlación entre las variables sociodemográficas y la progresión del Deterioro Cognitivo Leve.

Variable	Grupo I (DCLP) N 21	Grupo II (DCLE) N 21	p
Edad (años)* Rango (años)	75.3(5.54) 60-82	71.57(8.22) 53-84	0.10
Sexo (%)**	5(23.8)	10(47.6)	0.10
Evolución (meses)	30.7(19.8)	27.1(14.2)	0.36
Color de la piel***	12 (57.1)	17 (80.9)	0.13
Escolaridad**** < 9no (%)	90.5	66.7	0.13

DCLP: Deterioro Cognitivo Leve que progresa. DCLE: Deterioro Cognitivo Leve Estable. \*Media (Desviación estándar) \*\*Número y porcentaje de varones \*\*\*Número y porcentaje de blancos \*\*\*\*Valor porcentual menor de 9no grado.

Entre ambos grupos no se observaron diferencias significativas en la edad ( $p=0,10$ ), la distribución por sexos ( $p=0,10$ ), ni en el tiempo de evolución ( $p=0,36$ ). Tampoco, se encontraron diferencias significativas en el porcentaje de años de escolaridad ( $p=0,13$ ), ni en el porcentaje relacionado con el color de la piel ( $p=0,13$ ).

### 2. Correlación entre la progresión, nivel de escolaridad, categoría ocupacional y hábitos tóxicos

**Tabla 2.** Correlación entre el nivel de escolaridad y la progresión del Deterioro Cognitivo Leve.

Escolaridad	Grupo I (DCLP) n 21		Grupo II (DCLE) n 21		Total	
	No	%	No	%	No	%
Primaria	7	16.7	5	11.9	12	28.6
Secundaria	12	28.6	9	21.4	21	50
Técnico Medio	-	-	-	-	-	-
Obrero Calificado	-	-	1	2.4	1	2.4
Preuniversitario	1	2.4	1	2.4	2	4.8
Universitario	1	2.4	5	11.9	6	14.2
Total	21	50	21	50	42	100

Fuente: Encuesta.

FACTORES PREDICTORES CLÍNICOS Y NEUROPSICOLÓGICOS DE LA CONVERSIÓN DEL DETERIORO COGNITIVO LEVE A LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER

**Tabla 3.** Correlación entre la categoría ocupacional y la progresión del Deterioro Cognitivo Leve

Profesión	Grupo I (DCLP) n 21		Grupo II (DCLE) n 21		Total	
	No	%	No	%	No	%
Obreros	8	19	7	16.7	15	35.7
Técnicos	7	16.7	7	16.7	14	33.4
Administrativos	2	4.8	1	2.4	3	7.1
Trabajador de servicios	2	4.8	1	2.4	3	7.1
Dirigentes	1	2.4	2	4.8	3	7.1
Profesionales	1	2.4	3	7.1	4	9.6
<b>Total</b>	<b>21</b>	<b>50</b>	<b>21</b>	<b>50</b>	<b>42</b>	<b>100</b>

Fuente: Encuesta.

**Tabla 4.** Correlación entre los hábitos tóxicos y la progresión del Deterioro Cognitivo Leve.

Hábitos Tóxicos	Grupo I (DCLP) N 21		Grupo II (DCLE) n 21	
	No	%	No	%
Fumador	12	28.6	10	23.8
Bebedor Ocasional	4	9.6	6	14.2
Bebedor Abusivo	1	2.4	-	-
Otros	-	-	-	-

Fuente: Encuesta.

El nivel de escolaridad predominante en el grupo fue inferior al 9no grado, lo cual representó en general el 78.6% de la muestra, no encontrándose diferencias significativas entre los grupos en estudio. (Tabla 2)

La categoría ocupacional, relacionada con el nivel de escolaridad, en los pacientes estudiados se comportó con predominio de los obreros y técnicos (79.1%) y en mucha menor proporción para los profesionales (9.6%).

El tiempo de duración en cada categoría a lo largo de la vida laboral fue desestimado por no constituir un indicador sensible en el estudio. (Tabla 3).

La presencia de hábitos tóxicos no se comportó de forma significativamente diferente en ambos grupos de estudio, por lo que no se consideró un factor predictor clínico sensible. (Tabla 4)

### 3. Factores predictores clínicos

**Tabla 5.** Correlación entre el examen clínico y neurológico y la progresión del Deterioro Cognitivo Leve.

VCI	Grupo I (DCLP) n 21		Grupo II (DCLE) n 21	
	No	%	No	%
Examen Clínico Normal	9	42.9	14	66.7
Examen Clínico Alterado	12	57.1	7	33.3
<b>Total</b>	<b>21</b>	<b>100</b>	<b>21</b>	<b>100</b>

Fuente: Encuesta.

El único predictor clínico sensible que se correlacionó con los predictores neuropsicológicos fue la alteración en el examen clínico: alteraciones de memoria con alteraciones del examen neurológico (57.1%).

No obstante, en el grupo de pacientes que no progresa a Demencia Senil Tipo Alzheimer el 33.6% manifestó alteraciones en el examen clínico y neurológico. (Tabla 5)

### 4. Factores predictores neuropsicológicos

**Tabla 6.** Resultados de la valoración neuropsicológica asociados a la progresión del Deterioro Cognitivo Leve.

Variable	Grupo I (DCLP) n 21	Grupo II (DCLE) n 21	p
<b>MEC</b>	25.9(23.92-27.89)	29.52(27.92-31.14)	0.005
<b>Escala de Blessed</b>	4.33(3.30-5.37)	2.33(1.72-2.65)	0.001
<b>CAMCOG Global</b>	72.29(68.23-76.25)	84.57(79.84-89.31)	<0.001
<b>Orientación*</b>	7.57(6.97-8.17)	8.95(8.51-9.40)	<0.001
<b>Lenguaje*</b>	23.24(22.04-24.43)	25.33(24.33-26.33)	0.008
<b>Memoria*</b>	13.57(12.44-14.70)	18.38(16.21-20.55)	<0.001
<b>Cálculo*</b>	1.52(1.25-1.80)	1.86(1.69-2.02)	0.035
<b>Percepción*</b>	6.52(5.87-7.18)	8.24(7.76-8.71)	<0.001

\*Subtests del CAMCOG

Fuente: Encuesta.

El grupo I (DCLP) muestra diferencias significativas en las puntuaciones del MEC basal, de la escala de Blessed, del CAMCOG global y sus ítems: Orientación, Lenguaje, Memoria, Cálculo y Percepción al

# FACTORES PREDICTORES CLÍNICOS Y NEUROPSICOLÓGICOS DE LA CONVERSIÓN DEL DETERIORO COGNITIVO LEVE A LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER

compararlo con el grupo II (DCLE) (Tabla 6).

**Tabla 7. Resultados de la valoración neuropsicológica no asociados a la progresión del Deterioro Cognitivo Leve.**

Variable	Grupo I (DCLP) N 21	Grupo II (DCLE) N 21	p
Praxis*	8.90(7.38-10.43)	9.81(8.55-11.07)	0.345
Atención*	4.43(3.25-5.60)	5.86(4.42-7.30)	0.117
Pensamiento Abstracto*	5.71(4.86-6.57)	6.38(5.42-7.34)	0.885
Escala de Lawton	6.43(5.65-7.21)	7.29(6.83-7.74)	0.056
GDS	2.52(2.18-2.87)	2.19(1.92-2.46)	0.120
Escala de Hachinski	0.76(0.29-1.24)	0.71(0.28-1.15)	0.120
Escala de Yesavage	4.00(2.53-5.47)	3.33(2.35-.4.31)	0.435

\*Subtests del CAMCOG

Fuente: Encuesta.

Para intentar identificar qué factores neuropsicológicos eran predictivos en la progresión del DCL se realizó un estudio de validez de criterio.

Las variables que diferenciaban mejor los dos grupos (sensibilidad y especificidad mayor del 70% y áreas bajo la curva COR cercanas al 80%) son en orden decreciente: el subtest Percepción del CAMCOG, el CAMCOG global y los subtests Orientación y Memoria del CAMCOG.

## 5. Correlación entre factores predictores clínicos y neuropsicológicos

**Tabla 8.** Análisis estratificado de los predictores neuropsicológicos y la valoración clínica integral alterada.

Predictor Neuropsicológico	CAMCOG* Orientación** Memoria*** Percepción****	Prob Evoluc (%) (n)	p	RR IC 95%
Valoración Clínica Integral (Alteraciones de memoria y alteraciones en el examen neurológico) 57.1 %	<79.5*	80(15)	0.10	2(0.7-6)
	≥79.5*	40(5)		
	<8.5**	84.6(13)	0.05	1.9(0.8-4.8)
	≥8.5**	42.9(7)		
	<15.5***	78.6(14)	0.21	1.6(0.7-3.7)
	≥15.5***	50(6)		
	<7.5****	78.6(14)		

## FACTORES PREDICTORES CLÍNICOS Y NEUROPSICOLÓGICOS DE LA CONVERSIÓN DEL DETERIORO COGNITIVO LEVE A LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER

	≥7.5	50(6)
--	------	-------

\*Subtests del CAMCOG

**Fuente: Encuesta.**

En el Grupo I, cuando la valoración clínica integral permanece normal (42.9%) y la puntuación del subtest Percepción es igual o mayor de 7,5 ningún paciente progresó a DSTA, sin embargo con una puntuación del subtest Percepción menor de 7,5 muestra una probabilidad de progresión a DSTA del 78.6% ( $p=0,20$ ).

Esto indicaría que una valoración clínica normal con una puntuación del subtest Percepción igual o mayor de 7,5 es un factor de protección de la progresión del DCL a DSTA. (Tabla 8)

**Tabla 9.** Modelo de regresión logística para evaluar los predictores independientes para la progresión del Deterioro Cognitivo Leve.

Predictores	Sens. y Espec. del modelo	p	RR (IC 95%)
<b>CAMCOG Global</b>		0.04	12.6(1.1-147.5)
<b>Orientación*</b>	S:82.4 E:85.7	0.09	8.1(0.7-95.4)
<b>Valoración Clínica Integral alterada</b>		0.01	24.4(1.9-315.3)

**Fuente: Encuesta.**

Las puntuaciones del CAMCOG global y del subtest Orientación y la valoración clínica integral alterada son los factores predictivos independientes del riesgo de progresión del DCL a DSTA. Estas variables clasifican correctamente el 82% de los pacientes que progresarán a EA y el 86% de los que no, con un RR entre 8 y 24, y una significación estadística entre el 0,01 y 0,09. (Tabla 9)

### DISCUSIÓN

Petersen y cols <sup>3</sup> afirman que los pacientes con DCL desarrollan demencia en una proporción de 10-15% por año, mientras que los ancianos sanos en un 1-2% por año. En otros estudios la tasa de evolución varía entre un 27,4% tras un periodo de seguimiento de 24,5 meses según Tian y cols <sup>4</sup>, un 34% en 4,5 años según Bennett y cols <sup>5</sup> y un 35% en 3-6 años para Palmer y cols <sup>6</sup>.

En nuestro estudio encontramos una tasa de conversión de los pacientes con deterioro cognitivo leve a una enfermedad de Alzheimer del 50% tras un periodo de seguimiento de al menos 2 años (IQRp25-p75: 21-36 meses), en consonancia con los trabajos de Tanaka y cols <sup>7</sup> que encuentran un 50% en dos años y Modrego y cols <sup>8</sup> con un 51,7% tras 3 años de seguimiento. Petersen y cols <sup>9</sup> hacen un resumen de estudios previos y encuentran una tasa de conversión de un 6% a un 25% por año, y afirman que a los 6 años el 80% de los pacientes con DCL han desarrollado EA.

# FACTORES PREDICTORES CLÍNICOS Y NEUROPSICOLÓGICOS DE LA CONVERSIÓN DEL DETERIORO COGNITIVO LEVE A LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER

La mayoría de los autores que han estudiado los datos sociodemográficos de los pacientes con deterioro cognitivo leve como factores predictores de la conversión a demencia no han encontrado diferencias significativas entre aquellos que permanecen estables con DCL y los que evolucionan a EA. Nosotros en nuestro trabajo tampoco hemos encontrado diferencias respecto al sexo, el tiempo de evolución, los años de escolaridad, la profesión, ni en el apoyo social que tenían estos pacientes.

La edad es un dato sobre el que existen algunas discrepancias. Nosotros y otros autores como Huang y cols <sup>10</sup> y Arnaiz y cols <sup>11</sup> entre otros afirmamos que la edad no es un marcador de evolución, ya que no hemos encontrado diferencias significativas en la edad entre los pacientes con DCL estable y los que evolucionan a EA. Sin embargo, otros autores como Buerger y cols <sup>12</sup> y Amieva y cols <sup>13</sup> consideran que cuánto mayor es la edad de los pacientes con DCL mayor es el riesgo de evolución a EA y para ellos la edad sí es un marcador de evolución.

En nuestro estudio, las puntuaciones del MEC, de las escalas de Blessed, del CAMCOG global y los subtests del CAMCOG: Orientación, Lenguaje, Memoria, Cálculo y Percepción de los pacientes con deterioro cognitivo leve que progresa a Enfermedad de Alzheimer muestran diferencias significativas en la primera evaluación respecto a los sujetos con deterioro cognitivo leve estable.

En cuanto a los marcadores de evolución, los subtests del CAMCOG: Percepción, Memoria y Orientación y la puntuación global del CAMCOG tienen una alta sensibilidad y especificidad (mayores del 70% con áreas bajo la curva COR cercanas al 80%) en la diferenciación de los pacientes que desarrollan EA a lo largo de un periodo de seguimiento de 2 años, mostrando que los sujetos que tienen puntuaciones menores a los puntos de corte de los tests tienen un riesgo relativo elevado de progresión a EA.

Sin embargo, para otros autores como Tian y cols <sup>4</sup> la evaluación neuropsicológica no es lo suficientemente precisa en la práctica clínica. Los parámetros cognitivos obtenidos en los tests neuropsicológicos pueden ayudar al diagnóstico clínico y al pronóstico, aunque no con la precisión deseada. Por lo tanto, creemos que es necesaria la utilización de otras técnicas complementarias para mejorar dicha exactitud. Nuestra opinión basándonos en los resultados obtenidos es que los datos neuropsicológicos aislados son menos útiles que en combinación con otros marcadores biológicos.

## **CONCLUSIONES**

1. La edad, el sexo, el nivel de escolaridad y la de los sujetos con DCL no tienen valor como factores predictores de conversión a Enfermedad de Alzheimer.
2. Las alteraciones en el examen neurológico de la valoración clínica integral tienen un alto valor predictivo de progresión de DCL a EA.
3. Los pacientes con DCL que progresa muestran diferencias significativas en las puntuaciones del MEC, de la escala de Blessed, del CAMCOG global y de los subtests del CAMCOG: Orientación, Lenguaje, Memoria, Cálculo y Percepción en la primera evaluación respecto a los sujetos con DCL.
4. Los subtests del CAMCOG: Percepción, Memoria y Orientación y la puntuación global del CAMCOG tienen una alta sensibilidad y especificidad en la diferenciación de los pacientes que desarrollan EA a lo largo de un período de seguimiento de al menos 2 años.

## FACTORES PREDICTORES CLÍNICOS Y NEUROPSICOLÓGICOS DE LA CONVERSIÓN DEL DETERIORO COGNITIVO LEVE A LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER

5. Los sujetos que tienen puntuaciones menores a los puntos de corte de los tests tienen un riesgo relativo elevado de progresión a EA, por tanto son útiles como factores predictores.
6. La combinación de los resultados de la valoración clínica integral con los de los tests neuropsicológicos mejora la predicción de evolución de los pacientes con DCL a EA.
7. Las puntuaciones del CAMCOG global y del subtest Orientación y la valoración clínica alterada son los factores predictivos independientes del riesgo de progresión del deterioro cognitivo leve a Enfermedad de Alzheimer.

### **BIBLIOGRAFÍA**

1. Petersen RC, Smith GE, Waring SC, Ivnik RJ, Tangalos EK, Kokmen E. Mild cognitive impairment: clinical characterization and outcome. Arch Neurol 1999;56:303-308.
2. 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.
3. Petersen RC, Ivnik RJ, Boeve BF, Knopman DS, Smith GE, Tangalos EG. Outcome of clinical subtypes of mild cognitive impairment. Neurology (abstract) 2004;62:A29S.
4. Tian J, Bucks RS, Haworth J, Wilcock G. Neuropsychological prediction of conversion to dementia from questionable dementia: Statistical significant but not yet clinically useful. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2003;74:413-414.

## FACTORES PREDICTORES CLÍNICOS Y NEUROPSICOLÓGICOS DE LA CONVERSIÓN DEL DETERIORO COGNITIVO LEVE A LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER

5. Bennett DA, Wilson RS, Schneider JA, Evans DA, Beckett LA, Aggarwal NT, Barnes LL, Fox JH, Bach J. Natural history of mild cognitive impairment in older persons. *Neurology* 2002;59:198-205.
6. Palmer K, Wang H, Backman L, Winbland B, Fratiglioni L. Differential evolution of cognitive impairment in nondemented older persons: results from the Kungsholmen Project. *Am J Psychiatry* 2002;59:436-442.
7. Tanaka M, Fukuyama H, Yamaguchi H, Narita M, Nabatame M, Fujimoto N, Kita T, Murakami M. Regional cerebral blood flow abnormalities in nondemented patients with memory impairment. *J Neuroimaging* 2002;12:112-118.
8. Modrego PJ, Ferrandez J. Depression in patients with mild cognitive impairment increases the risk of developing dementia of Alzheimer type: a prospective cohort study. *Arch Neurol* 2004;61:1290-1293.
9. Petersen RC, Doody R, Kurz A, Mohs RC, Morris JC, Rabins PV, MPsych KR, Rossor M, Thal L, Winblad B. Current Concepts in mild cognitive impairment. *Arch Neurol* 2001;58:1985-1992.
10. Huang C, Wahlund L, Almkvist O, Elehu D, Svensson L, Jonsson T, Winblad B, Julin P. Voxel- and VOI-based analysis of SPECT CBF in relation to clinical and psychological heterogeneity of mild cognitive impairment. *Neuroimage* 2003;19:1137-1144.
11. Arnaiz E, Jelic V, Almkvist O, Wahlund LO, Winblad B, Valind S, Norberg A. Impaired cerebral glucose metabolism and cognitive functioning predict deterioration in mild cognitive impairment. *Neuroreport* 2001;12:851-855.
12. Buerger K, Teipel SJ, Zinkowski R, Blennow K, Arai H, Engel R, Hofmann-Kiefer K, Hampel H. CSF tau protein phosphorylated at threonine 231 correlates with cognitive decline in MCI subjects. *Neurology* 2002;59:627-629.
13. Amieva H, Letenneur L, Dartigues JF, Rouch-Leroyer I, Sourgen C, D'Alché-Birée F, Dib M, Barberger-Gateau P, Orgogozo JM. Annual rate and predictors of conversion to dementia in subjects presenting mild cognitive impairment criteria defined according to population-based study. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2004;18:87-93.