

# Trastornos conductuales en el deterioro cognitivo leve

**Ignacio Demey**

*Laboratorio de Investigación de la Memoria, Hospital "Abel Zubizarreta", (GCBA).*

**Máximo Zimerman**

*Laboratorio de Investigación de la Memoria, Hospital "Abel Zubizarreta", (GCBA).*

**Ricardo F. Allegri**

*Laboratorio de Investigación de la Memoria, Hospital "Abel Zubizarreta", Buenos Aires Servicio de Neuropsicología (SIREN) – Instituto Universitario CEMIC, Buenos Aires, Argentina.*

*Email: rallegr@cemic.edu.ar*

**Cecilia M. Serrano**

*Laboratorio de Investigación de la Memoria, Hospital "Abel Zubizarreta", (GCBA) Servicio de Neuropsicología (SIREN), Instituto Universitario CEMIC, Buenos Aires, Argentina.*

**Fernando E. Taragano**

*Servicio de Neuropsicología (SIREN), Instituto Universitario CEMIC, Buenos Aires, Argentina.*

## Introducción

Los síntomas conductuales y psicológicos son habituales en la demencia de tipo Alzheimer (DTA)(21) Los pacientes con deterioro leve presentan más compromiso en la esfera afectiva, aquellos con un grado moderado más síntomas psicóticos y en los graves mayor expresión de síntomas frontales(16,21). Esta sintomatología neuropsiquiátrica puede dominar el cuadro clínico, siendo una causa frecuente de incapacidad para el paciente, de sobrecarga para sus

cuidadores y un determinante de la institucionalización de los mismos(21).

El Deterioro Cognitivo Leve (DCL) es un estadio intermedio entre el envejecimiento normal y la demencia, en el cual el paciente tiene trastornos cognitivos que no alcanzan una significación funcional para reunir el criterio diagnóstico de demencia(19). El DCL es común ocurriendo aproximadamente en el 20% de la población geriátrica (12). Los pacientes con DCL evolucionan a demencia a razón de 12% por año (80% en 6 años), en contraste con la población normal que pre-

## Resumen

**Introducción:** El concepto de deterioro cognitivo leve (DCL) hace referencia a un estado probable de transición, que precede al diagnóstico de Demencia tipo Alzheimer (DTA) caracterizado por un déficit cognitivo adquirido sin impacto funcional en las actividades instrumentales de vida diaria. El objetivo del presente trabajo fue determinar la presencia y el tipo de manifestaciones neuropsiquiátricas en pacientes con DCL y compararlos con sujetos con DTA de grado leve y controles normales. **Métodos:** Se evaluaron 86 sujetos, 27 con DCL, 39 con DTA probable de grado leve y 20 controles normales apareados por edad y escolaridad. Se estudió la presencia de manifestaciones neuropsiquiátricas mediante la escala de NPI-Q (Neuropsychiatric Inventory). **Resultados:** Los pacientes con DCL presentaron una alta prevalencia de trastornos neuropsiquiátricos. Los síntomas más frecuentes hallados en este grupo fueron: irritabilidad (55%), depresión (44%), apatía (37%) y ansiedad (37%). Hubo una diferencia estadísticamente significativa ( $p < 0.05$ ) en las áreas mencionadas del NPI-Q entre los pacientes con DCL y el grupo control, en tanto entre el grupo con DCL y el grupo DTA leve las diferencias no llegaron a ser significativas. **Conclusiones:** el DCL esta asociado con una alta prevalencia de manifestaciones neuropsiquiátricas especialmente irritabilidad, depresión, ansiedad y apatía; es por ello que se debería pensar en incorporar los síntomas conductuales en la definición de este síndrome.

**Palabras clave:** Deterioro cognitivo leve – Alzheimer - Demencia - Síntomas conductuales – Trastornos neuropsiquiátricos.

NEUROPSYCHIATRIC SYMPTOMS IN MILD COGNITIVE IMPAIRMENT.

## Summary

The mild cognitive impairment (MCI), has emerged as an identifiable condition and in many cases is an intermediate state preceding diagnosable Alzheimer disease (AD) characterized by acquired cognitive deficits, without significant decline in functional activities of daily living. The aim of this study was to determine both the presence and type of neuropsychiatric manifestations in MCI patients and to compare them with both those suffering from mild AD and normal controls. **Methods:** 86 subjects were assessed, 27 were classified as having MCI, 39 as having presumable mild AD, and 20 normal controls matched by age and education. The Neuropsychiatric inventory (NPI-Q) was used to assess the neuropsychiatric manifestations. **Results:** The most common symptoms in the MCI group were irritability (55%), dysphoria (44%), apathy (37%), and anxiety (37%). Statistically significant differences were observed between the MCI and control groups regarding the above mentioned symptoms ( $p < 0.05$ ). However, the differences between the MCI and mild AD groups were not found to be statistically significant. **Conclusion:** MCI is associated with a high rate of neuropsychiatric symptoms (irritability, depression, anxiety and apathy). These symptoms have serious adverse consequences and should be considered in diagnosis criteria.

**Key words:** Mild cognitive impairment – Alzheimer - Dementia - Neuropsychiatric symptoms - Neuropsychiatric inventory.

senta 1-2 % de progresión a demencia por año(13,18). Es necesario destacar que estos porcentajes pueden variar de manera considerable en función de las diversas poblaciones estudiadas(17).

Originalmente no fueron descriptos síntomas neuropsiquiátricos en el DCL, sin embargo recién en los últimos años escasos estudios han referido su presencia en estos pacientes(1,6,8,11,14). En estudios que analizaron sujetos con DCL, Hwang y cols(11) encontraron síntomas neuropsiquiátricos en un 75% de los pacientes, y Feldman y cols(6) describieron estos síntomas en el 59% de su población. Coincidentemente, Baquero y cols.<sup>1</sup> hallaron en un 62% de los pacientes con DCL algún trastorno conductual o psicológico. Lyketsos y cols.(14) refirieron en el 43% de los pacientes con DCL sintomatología neuropsiquiátrica significativa en el mes previo.

Las variaciones observadas en los resultados de los distintos trabajos probablemente obedecen a diferencias metodológicas en la selección de las poblaciones tenidas en cuenta para las comparaciones, así como el grado de síntomas neuropsiquiátricos necesario para considerarlos significativos. A modo de ejemplo en el estudio de Lyketsos y cols(14) se realizó la comparación con controles históricos y se definió como significativo a los sujetos que presentaron síntomas en 4 o más ítems del NPI, o que presentaron un puntaje total mayor o igual a 4, mientras que en otros trabajos, se comparó la población con sujetos controles.

Debido a la escasa bibliografía, la variabilidad de resultados encontradas y la ausencia de este tipo de estudio en nuestro medio el objetivo del estudio fue

determinar en la presencia y el tipo de manifestaciones neuropsiquiátricas existentes en los pacientes con deterioro cognitivo leve.

## Pacientes y métodos

### Pacientes

En el Laboratorio de Investigación de la Memoria del Hospital de agudos Dr. Abel Zubizarreta (Gobierno de la Ciudad de Buenos Aires) fueron estudiados 27 pacientes con DCL (según criterios de Petersen)(19,20), 39 pacientes con DTA probable (NINCDS ADRDA- *National Institute of Neurological and Communicative Diseases and Stroke/Alzheimer's Disease and Related Disorders Association- criteria*)(15) de grado leve (definida por un puntaje en el *Mini Mental State Examination* (MMSE)(7) mayor de 21), y 20 controles normales, apareados por edad y escolaridad. Para definir a la población de DCL se utilizaron los criterios de Petersen(19,20) y una escala clínica de demencia (*Clinical Dementia Rating*, CDR)(10) de 0.5.

Los sujetos controles fueron seleccionados entre los familiares de pacientes sin antecedentes de enfermedades psiquiátricas o neurológicas. Las características demográficas de cada uno de los grupos se describen en la Tabla 1.

Todo el trabajo clínico estuvo sujeto a las reglas de buena práctica clínica, según la Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial(5), así como a las regulaciones de las Autoridades de Salud del Gobierno de la Ciudad de Buenos Aires.

**TABLA 1 - Datos demográficos**

	<b>Controles</b>	<b>DCL</b>	<b>DTA leve</b>
Número	20	27	39
Edad (años)	75.4 ± 7.8	73.1 ± 6.2	76.1 ± 1.4
Escolaridad (años)	9.8 ± 4.1	8.1 ± 3.6	8.0 ± 4.0
Sexo (masculino/femenino)	6 /14	9/18	9/30
MMSE (7)	28.1 ± 1.9	26.6 ± 2.2 ‡	23.1 ± 1 § ¶
CDR (10)	0	0.5 ‡	0.9 ± 0.2 § ¶
CDR 0 (n)	20	0	0
CDR 0.5 (n)	0	27	10
CDR 1 (n)	0	0	29
NPI total (3)	1.3 ± 2.1	7.0 ± 6.8 ‡	14.1 ± 1.1 ¶
Beck total (2)	6.7 ± (4.2)	11.7 ± (5.4) ‡	12.1 ± (8.7) ¶

Referencia: los valores de edad, escolaridad, MMSE, CDR, NPI y de Beck total están expresados en media y desvío estándar. El número, sexo, CDR 0, CDR 0.5, CDR 1 están expresados en número de sujetos.

DCL = Deterioro Cognitivo Leve, DTA = demencia tipo Alzheimer, MMSE = Mini Mental State Examination, CDR = Clinical Dementia Rating, NPI = Neuropsychiatric Inventory.

‡ Diferencias entre grupos de controles y DCL ( $p < 0.05$ ).

§ Diferencias entre grupos de DCL y DTA leve ( $p < 0.05$ ).

¶ Diferencias entre grupos de controles y DTA leve ( $p < 0.05$ ).

### Instrumentos utilizados

Todos los pacientes fueron evaluados mediante un extenso protocolo neurológico, neuropsicológico y neuropsiquiátrico. Dentro de las pruebas neuropsicológicas se realizaron el MMSE(7), la Batería de Inteligencia de Wechsler-versión reducida(27), el subtest de dígitos del Wechsler(26), la subescala verbal de la Batería de Memoria de Signoret(24), la versión reducida del Test de denominación de Boston(23), el Test del Reloj(9), el test de los trazos(22), y el test de fluencia verbal(4)(Tabla 2).

A todos los pacientes (DCL y DTA) se les completaron estudios de laboratorio y por imágenes (Tomografía Computada o Imágenes por Resonancia Magnética).

Para los objetivos de este trabajo se utilizó la versión adaptada a nuestro medio del Neuropsychiatric Inventory en su versión NPI-Q(3), que toma en cuenta la presencia, y de estar presentes el grado, de ideas delirantes, alucinaciones, agitación, depresión, ansiedad, euforia, apatía, desinhibición e irritabilidad. Los valores del NPI-Q corresponden al producto de la severidad por la frecuencia de aparición de los síntomas. Este cuestionario es completado por el familiar directo del paciente. Para evaluar el grado de depresión percibido por el propio paciente se utilizó el inventario autoadministrado de depresión de Beck(2).

**TABLA 2 - Datos Neuropsicológicos**

	Controles	DCL	DTA leve
MMSE (7)	28.1 ± 1.9	26.6 ± 2.2 ‡	23.1 ± 1.9 § ¶
CI verbal (27)	110.4 ± 13.3	97.1 ± 14.9	92.0 ± 17.4 ¶
CI ejecutivo (27)	106.1 ± 18.7	91.5 ± 15.1	83.5 ± 11.8 ¶
CI global (27)	109.0 ± 16.3	93.7 ± 15.5	86.2 ± 14.2 ¶
Memoria Verbal (Batería de Signoret) (24)			
o Recuerdo Lógico Inmediato	7.8 ± 2.5	4.3 ± 2.4 ‡	2.7 ± 1.9 ¶
o Recuerdo Lógico Diferido	7.8 ± 2.5	3.3 ± 2.6 ‡	1.5 ± 2.0 § ¶
o Aprendizaje Serial	9.1 ± 1.2	6.1 ± 1.5 ‡	5.0 ± 1.7 § ¶
o Recuerdo Serial	8.3 ± 1.5	3.0 ± 2.5 ‡	1.1 ± 2.0 § ¶
o Reconocimiento	11.7 ± 0.6	9.8 ± 1.9 ‡	7.2 ± 2.8 § ¶
Lenguaje			
o Test de Denominación (23)	10.4 ± 1.9	9.1 ± 1.4	5.8 ± 3.2 § ¶
o Vocabulario (27)	66.2 ± 8.0	57.5 ± 13.6	50.0 ± 16.8 ¶
Visuoespacialidad			
o Test del Reloj (9)	6.8 ± 0.5	6.3 ± 0.7	3.6 ± 2.8 § ¶
o Cubos (27)	37.3 ± 16.1	21.9 ± 12.9 ‡	19.8 ± 14.6 ¶
o Matrices (27)	22.0 ± 10.4	12.5 ± 7.2 ‡	9.1 ± 8.2 ¶
Atención			
o Span dígitos directo (26)	6.0 ± 1.2	5.7 ± 0.9	5.0 ± 1.2 ¶
o Span dígitos inverso (26)	4.4 ± 1.1	3.2 ± 0.9	2.9 ± 0.7 ¶
o Trail making A (22)	60.0 ± 77.6	100.5 ± 79.1	139.9 ± 88.7 ¶
Sistema Ejecutivo			
o Trail making B (22)	123 ± 90.1	278 ± 134.8 ‡	326.3 ± 148.5 ¶
o Fluencia Verbal (Semántica) (4)	19.7 ± 4.4	13.2 ± 2.5 ‡	10.3 ± 3.7 § ¶
o Fluencia Verbal (Fonológica) (4)	16.0 ± 5.2	10.0 ± 2.5 ‡	7.9 ± 4.0 ¶
o Analogías (27)	33.7 ± 7.7	25.6 ± 7.4 ‡	25.0 ± 8.6 ¶

Referencia: los valores están expresados en media y desvío estándar.

DCL = Deterioro Cognitivo Leve, DTA = demencia tipo Alzheimer, MMSE = Mini Mental State Examination, CI coeficiente intelectual.

‡ Diferencias entre grupos de controles y DCL ( $p < 0.05$ ).

§ Diferencias entre grupos de DCL y DTA leve ( $p < 0.05$ ).

¶ Diferencias entre grupos de controles y DTA leve ( $p < 0.05$ ).

### Análisis Estadístico

Las variables demográficas así como los puntajes del MMSE(7), del CDR(10), del NPI-Q(3) y del Inventario de Depresión de Beck(2) fueron expresados en media y desvíos estándar. Los síntomas neuropsiquiátricos evaluados en el NPI-Q fueron considerados globalmente para cada una de las áreas estudiadas, resultando el mismo de los puntajes de severidad por frecuencia de los síntomas. Las comparaciones por pares fueron hechas utilizando un análisis de varianza (ANOVA) y el test posterior de Bonferroni para las diferencias entre grupos (controles, DCL y DTA) para las variables continuas, y el test exacto de Fisher para las variables categoriales. Para el estudio del NPI-Q y el CDR se uso el test no paramétrico de Kruskal-Wallis. En este estudio, cualquier valor  $p$  menor a 0.05 fue considerado estadísticamente significativo. El análisis estadístico fue realizado mediante el programa SPSS 11.0 (Chicago IL)(25).

### Resultados

Los pacientes del estudio con deterioro cognitivo leve cumplen los criterios descriptos por Petersen(18,19,20). Los resultados de las variables neuropsicológicas de los pacientes se presentan a título informativo en la Tabla 2 ya que caracterizan la población en estudio.

Según el análisis de los datos de la población en estudio, el 81,4 % de los pacientes con DCL (22/27) y el 94,

8 % de los pacientes con DTA leve (37/39) presentaron algún síntoma neuropsiquiátrico en el mes previo, contrastando estos valores con el 35 % encontrado en los controles (7/20). La diferencia entre estos porcentajes solamente es significativa entre los pacientes controles y los pacientes con DCL ( $p < 0.05$ ), no siéndolo entre estos últimos y los pacientes con DTA leve.

Con respecto a la frecuencia de cada uno de estos síntomas, se encontraron diferencias significativas ( $p < 0.05$ ) entre los pacientes con DCL y los controles en relación a depresión, ansiedad, apatía e irritabilidad, siendo estos síntomas mas frecuentes en el grupo de DCL. No se encontraron diferencias significativas entre los restantes ítems entre estos dos grupos. Entre el grupo DCL y el grupo DTA leve, las diferencias en relación a frecuencia de los síntomas no llegaron a valores significativos en ninguno de los aspectos tenidos en cuenta en el NPI (Tabla 3).

Se encontraron diferencias estadísticamente significativas ( $p < 0.05$ ) en relación al puntaje total en el NPI-Q entre la población control y los pacientes con DCL. También fueron significativas las diferencias entre los controles y los pacientes con DCL en ideas delirantes, depresión, euforia y apatía, y a su vez entre éstos y los pacientes con DTA leve en los ítems ideas delirantes, alucinaciones y euforia. (Tabla 4).

La diferencia en depresión entre las tres poblaciones también fue significativa cuando la puntuación era colocada por el propio paciente (Inventario de Beck) (Tabla 1).

**TABLA 3 - Número de sujetos con trastornos conductuales**

	<b>Controles (n=20)</b>	<b>DCL (n=27)</b>	<b>DTA leve (n=39)</b>
Ideas delirantes	1 (5%)	4 (14%)	9 (25%)
Alucinaciones	0 (0%)	0 (0%)	3 (7%)
Agitación	2 (10%)	7 (25%)	16 (41%)
Depresión	3 (15%)	12 (44%) ‡	30 (76%) §
Ansiedad	1 (5%)	10 (37%) ‡	20 (51%)
Euforia	0 (0%)	2 (7%)	6 (15%)
Apatía	0 (0%)	10 (37%) ‡	23 (58%)
Desinhibición	1 (5%)	5 (18%)	11 (28%)
Irritabilidad	4 (20%)	15 (55%) ‡	17 (43%)
Trastornos Conductuales	7	22 ‡	37

Referencia: DCL = Deterioro Cognitivo Leve, DTA = demencia tipo Alzheimer, NPI = Neuropsychiatric Inventory. Los valores expresan número de pacientes (porcentaje de pacientes) y fueron comparados mediante el Test exacto de Fisher.

‡ Diferencias entre grupos de controles y DCL ( $p < 0.05$ ).

§ Diferencias entre grupos de DCL y DTA leve ( $p < 0.05$ ).

<b>TABLA 4 - Síntomas del Inventario Neuropsiquiátrico (NPI-Q)</b>			
	<b>Controles</b>	<b>DCL</b>	<b>DTA leve</b>
Ideas delirantes	0.1 ± 0.4	0.6 ± 2.4 ‡	0.7 ± 1.9 §
Alucinaciones	0 ± 0	0 ± 0	0.1 ± 0.7 §
Agitación	0.1 ± 0.3	0.4 ± 1.0	1.0 ± 1.6
Depresión	0.2 ± 0.4	1.3 ± 1.8 ‡	3.6 ± 3.4
Ansiedad	0.1 ± 0.4	0.8 ± 1.8	2.0 ± 2.9
Euforia	0 ± 0	0.1 ± 0.6 ‡	0.6 ± 2.2 §
Apatía	0 ± 0	1.5 ± 2.8 ‡	3.1 ± 4.0
Desinhibición	0.1 ± 0.4	0.5 ± 1.6	0.6 ± 1.4
Irritabilidad	0.7 ± 1.5	1.4 ± 1.7	1.9 ± 3.2
NPI-Q Total	1.3 ± 2.1	7.0 ± 6.8 ‡	14.1 ± 1.1

Referencia: DCL = Deterioro Cognitivo Leve, DTA = demencia tipo Alzheimer, NPI = Neuropsychiatric Inventory. Los valores son el resultado de severidad por frecuencia de aparición de los síntomas y están expresados en media y desvío estándar y fueron comparados mediante el test no paramétrico de Kruskal-Wallis.

‡ Diferencias entre grupos de controles y DCL ( $p < 0.05$ ).  
§ Diferencias entre grupos de DCL y DTA leve ( $p < 0.05$ ).

## Discusión

El DCL fue descrito originalmente como un trastorno exclusivo de la memoria. Posteriormente algunos grupos ampliaron este concepto, involucrando también a otras funciones cognitivas, siempre que no estuviera comprometida la capacidad funcional del individuo. Sin embargo, en la clínica asistencial es frecuente observar que estos trastornos se asocian a alteraciones conductuales como la apatía y la depresión, por lo que actualmente se plantea si éstas podrían formar parte del trastorno, y en ese caso si deberían incorporarse a los criterios de definición de los diversos subtipos de DCL.

En el presente estudio se encontró que un gran porcentaje (81,4 %) de individuos con DCL presentó algún síntoma neuropsiquiátrico en el mes previo, siendo la diferencia significativa con los sujetos controles. Las características de los síntomas conductuales que se observaron en el DCL resultaron similares a las de los pacientes con DTA leve, diferenciándose solamente en su menor intensidad. Este último dato es importante dado que la pregunta es si estos síntomas son reactivos a los olvidos o primarios de la propia

neuropatología del Alzheimer. El mismo perfil neuropsiquiátrico de los DCL encontrado con mayor intensidad en los pacientes con DTA leve apoya la segunda hipótesis, sobretudo a sabiendas de la anosognosia que presentan frecuentemente estos pacientes. Sin embargo no se puede descartar totalmente en los DCL el componente reactivo.

Analizando los datos de cada uno de los síntomas por separado, se observó que los pacientes con DCL presentaron más frecuentemente depresión, ansiedad, euforia, apatía e irritabilidad que los controles sanos.

En este punto que los controles sean familiares de los sujetos con DCL es un limitante de estudio por la implicancia de la patología sobre el familiar, sin embargo este factor jugaría en contra y no a favor de la diferencia estadística que se reporta en este trabajo.

Coincidentemente, en el estudio previamente mencionado de Hwang (2004) los autores encontraron frecuentemente disforia, apatía, irritabilidad, agitación, conducta motora aberrante y ansiedad(11). De manera similar, Feldman y cols. (2004) describieron una mayor incidencia de depresión, ansiedad, irritabilidad y agitación-agresión en estos pacientes(6). Baquero y cols (2004) también encontraron una mayor incidencia de

depresión, irritabilidad, ansiedad y apatía en su población de individuos con DCL(1). En otro estudio publicado(8), los autores reportaron que los pacientes con DCL presentaron más frecuentemente que los controles sensación de desconfianza y depresión. A su vez, Lyketsos y cols. (2002) describieron diferencias significativas entre controles y sujetos con DCL en relación a la presencia de agitación-agresión, depresión, apatía, irritabilidad y conductas motoras aberrantes(14).

Clásicamente el concepto de DCL ha implicado solamente trastornos en las funciones cognitivas. Sin embargo, como se observó en el presente estudio y en la escasa literatura publicada(1,6,8,11,14) los síntomas neuropsiquiátricos son altamente frecuentes en esta

población. Esto obliga a replantear los criterios diagnósticos de DCL, incluyendo los síntomas conductuales como asociados a este síndrome, o quizás la posibilidad de que el trastorno conductual sea la forma de inicio del DCL. Si esto fuera así deberíamos tener una cuarta forma de DCL a forma conductual o simplemente Deterioro Conductual Leve (DConL).

### Agradecimientos

Este trabajo formo parte de subsidios otorgados al Dr. Ricardo F. Allegri por la Secretaría de Salud del Gobierno de la Ciudad de Buenos Aires (2003-2005) y del CONICET ■

### Referencia bibliográficas

- Baquero M, Blasco R, Campos-García A, Garces M, Fages EM, Andreu-Catala M. Descriptive study of behavioural disorders in mild cognitive impairment. *Rev Neurol* 2004;38:323-6.
- Beck A, Ward C, Mendelson M, Mock J, Erbauhg J. An inventory for measuring depression. *Arch Gen Psychiatry* 1961;4:561-567.
- Boada M, Cejudo JC, Tarraga L, Lopez OL, Kaufer D. Neuropsychiatric inventory questionnaire (NPI-Q): Spanish validation of an abridged form of the Neuropsychiatric Inventory (NPI). *Neurologia* 2002;17:317-23.
- Butman J, Allegri RF, Harris P, Drake M. Fluencia verbal en español. Datos Normativos en Argentina. *Medicina* (Buenos Aires) 2000;60(6):561-564.
- Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial: Principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos. *Rev Neurol Arg* 2001;26:75-77.
- Feldman H, Scheltens P, Scarpini E, Hermann N, Mesenbrink P, Mancione L et al. Behavioral symptoms in mild cognitive impairment. *Neurolog*. 2004;62:1199-1201.
- 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; 12:189-98.
- Forsell Y, Palmer K, Fratiglioni L. Psychiatric symptoms/syndromes in elderly persons with mild cognitive impairment. Data from a cross-sectional study. *Acta Neurol Scand* 2003;119:25-8.
- Freedman M, Leach L, Kaplan E, Winocur G, Shulman KL, Dellis D. Clock Drawing: A Neuropsychological Analysis. New York, Oxford University Press Inc., 1994.
- Hughes CP, Berg L, Danziger WL, Coben LA, Martin RL. A new clinical scale for the staging of dementia. *Br J Psychiatry* 1982;140:566-72.
- Hwang TJ, Masterman DL, Ortiz F, Fairbanks LA, Cummings JL. Mild cognitive impairment is associated with characteristic neuropsychiatric symptoms. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 2004;18:17-21.
- Lopez OL, Jagust WJ, DeKosky ST, Becker JT, Fitzpatrick A, Dulberg C et al. Prevalence and classification of mild cognitive impairment in the Cardiovascular Health Study Cognition Study: part 1. *Arch Neurol* 2003;60:1385-1389.
- Luis CA, Loewenstein DA, Acevedo A, Barker WW, Duara R. Mild cognitive impairment: directions for future research. *Neurology* 2003;61:438-444.
- Lyketsos CG, Lopez O, Jones B, Fitzpatrick AL, Breitner J, DeKosky S. Prevalence of neuropsychiatric symptoms in dementia and mild cognitive impairment: results from the cardiovascular health study. *JAMA* 2002;288:1475-83.
- 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;34:939-44.
- Mega M, Cummings JL, Fiorello T, Gombein J. The spectrum of behavioural changes in Alzheimer's disease. *Neurology* 1996;46:130-5.
- Palmer K, Fratiglioni L, Winblad B. What is mild cognitive impairment? Variations in definitions and evolution of non-demented persons with cognitive impairment. *Acta Neurol Scand* 2003;119:14-20.
- Petersen RC. Mild cognitive impairment as a diagnostic entity. *J Intern Med* 2004;256:183-94.
- Petersen RC, Smith GE, Waring SC, Ivnik RJ, Tangalos EG, Kokmen E. Mild cognitive impairment: clinical characterization and outcome. *Arch Neurol* 1999;56:303-8.
- Petersen RC, Stevens JC, Ganguli M, Tangalos EG, Cummings JL, DeKosky ST. Practice parameter: early detection of dementia: mild cognitive impairment (an evidence-based review). Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2001;56:1133-42.
- Pollero A, Gimenez M, Allegri RF, Taragano FE. Trastornos Neuropsiquiátricos en pacientes con enfermedad de Alzheimer. *Vertex* 2004 ;15: 5-9.
- Reitan RM. Manual for administration of Neuropsychological Test Batteries for Adults and Children. Indianapolis, Indianapolis University Medical Center, 1969.
- Serrano CM, Allegri RF, Drake M, Butman J, Harris P, Nagle C et al. Versión corta en español del test de denominación de Boston: su utilidad en el diagnóstico diferencial de la enfermedad de Alzheimer. *Rev Neurol* 2001;33:624-627.
- Signoret JL, Whiteley A. Memory battery scale. *Intern.Neuropsych.Soc.Bull* 1979; 2-26.
- SPSS Inc. 11.0.0 for Windows. Statistical package for the social sciences. Chicago (Il), 2001.
- Wechsler D. Test de inteligencia para adultos (WAIS). Buenos Aires, Paidós, 1988.
- Wechsler D. WASI (Wechsler Adult Scale - reduced). New York, The Psychological Corporation, 1999.