

Impacto de la terapia de estimulación cognitiva en pacientes con deterioro cognitivo leve en la Clínica de Memoria del Hospital Nacional de Geriatria y Gerontología, febrero 2007- agosto de 2008

Gustavo Leandro-Astorga

gleandroa@yahoo.com

Médico Asistente Especialista Geriatra Gerontólogo Hospital Nacional de Geriatria y Gerontología

Erick Miranda-Valverde, Luis Emilio Corrales-Campos, Daniel Valerio-Aguilar, Johan Córdoba-Moncada,

Henry-Jaques Hernández-Gabarain, Cyntia Chávez-Araya, Monserrat Peralta-Azofeifa

Miembros Clínica de Memoria Hospital Nacional de Geriatria y Gerontología

Mayra Cartín-Brenes

Escuela de Salud Pública, Universidad de Costa Rica (Análisis estadístico)

Resumen

Objetivo: Comparar la evolución cognitiva y funcional de los pacientes con deterioro cognitivo leve que han recibido terapia de estimulación cognitiva en la Clínica de Memoria del Hospital Nacional de Geriatria y Gerontología respecto a aquellos que no la recibieron. **Materiales y métodos:** Se realizó un estudio analítico, longitudinal, observacional y de doble cohorte. Se analizaron un total de 43 casos con el diagnóstico de Deterioro Cognitivo Leve en la Clínica de Memoria del Hospital Nacional de Geriatria y Gerontología del 01 de febrero de 2007 al 30 de agosto de 2008. Se realizó una comparación cognitiva – funcional respecto a los pacientes que recibieron terapia de estimulación cognitiva respecto a aquellos que no la recibieron. Las variables a analizar fueron prevalencia, cognición general, edad, escolaridad, cognición por dominios, alteraciones neuroconductuales, estado funcional, conversión clínica a demencia. **Resultados:** Se logró identificar un total de 46 casos con el diagnóstico de deterioro cognitivo leve en el periodo de estudio, de estos solamente 39 se incluyeron en la investigación. La tasa de prevalencia fue de 11.14. El promedio de edad general fue de 76.9 años; 26 casos fueron del sexo femenino, un 36.4% de los casos tenían enfermedades vasculares y un 30.7% enfermedades metabólicas. La mayoría eran independientes en las actividades básicas e instrumentales de la vida diaria tanto antes como después de la estimulación. La presencia de alteraciones neuroconductuales fue muy baja en la primera evaluación, mientras que para la segunda evaluación los trastornos del sueño fueron los más frecuentes, seguidos por la depresión y la apatía. Tras la terapia de estimulación cognitiva se evidenció que el grupo estimulado mantuvo la puntuación global en la valoración clínica de demencia (CDR) contrario al grupo no estimulado que evidenció deterioro, lo mismo sucedió en la escala de deterioro global. Ninguno de los casos en el grupo estimulado progresó clínicamente a demencia. La principal etiología fue degenerativa seguida de la vascular. **Conclusión:** La terapia de estimulación cognitiva retarda la progresión del deterioro cognitivo leve.

Palabras clave: deterioro cognitivo leve, terapia de estimulación cognitiva.

Abstract

Aim: To compare the functional and psychological evolution of patients with mild cognitive impairment who received cognitive training in the Memory Clinic of the National Geriatrics Hospital with those who did not. **Methods:** A double cohort, analytic, longitudinal, and observational study was performed. A total of 43 patients with mild cognitive impairment (MCI) were analyzed, having the diagnosis been established in the Memory Clinic of the National Geriatrics Hospital in San José, Costa Rica, during the period between February the first and August the 30th. A functional and cognitive comparison was made of the patients who received cognitive training with those who did not receive cognitive training. The variables analyzed were prevalence, age, educational level, general cognition, cognitive domains, neurobehavioral disorders, functional status, and shifting to dementia. **Results:** A total of 46 cases of mild cognitive impairment were identified during the period of the study, of which 39 were included in the present investigation. The prevalence rate was 11.14. The mean age of the patients was 76.9 years, 26 cases being females; 36.4% of the cases had vascular diseases, and 30.7% had metabolic disorders. Most patients were independent in daily and instrumental activities before and after cognitive training. During the first evaluation few patients had neurobehavioral disorders, but when evaluated for a second time, sleep disorders were the most frequent, followed by depression and apathy. After cognitive training, CDR (Clinical Dementia Rating) scores were stable, compared to the non-stimulated patients, who exhibited worsening of the CDR and global deterioration scale (GDS). None of the patients who received cognitive training showed a progression to dementia. The main cause of cognitive impairment was degenerative in nature, followed by vascular disease. **Conclusion:** Cognitive training retard mild cognitive impairment progression

Key words: mild cognitive impairment, cognitive training.

Abreviaturas: Deterioro Cognitivo Leve (DCL)

Introducción

Entre los adultos mayores, las quejas de memoria son reportadas hasta en un 56%.¹ Incluso quejas de memoria sin un deterioro de memoria objetivamente demostrable pueden predecir un riesgo ligero de desarrollar demencia.² Este deterioro de memoria subjetivo, puede además reflejar la presencia de depresión, ansiedad, fatiga, dolor crónico, problemas del sueño, abuso de sustancias, efectos de medicamentos o manifestaciones de otras condiciones médicas, por lo que una función cognitiva anormal para la edad y nivel educativo no deben ser atribuidos a envejecimiento normal.^{3,4}

El Deterioro Cognitivo Leve (DCL) corresponde a una condición sindrómica caracterizada por una queja subjetiva de memoria, corroborada por un informante, que de manera objetiva se evidencia algún grado de déficit cognitivo respecto a lo esperado para la edad y nivel de escolaridad del paciente pero que en forma global se mantiene conservada, con mínima afectación en el desempeño diario y que no reúne criterios de demencia.⁵⁻¹⁰

La clasificación y etiología se basan en la historia clínica, los hallazgos de la valoración neuropsicológica, las pruebas de laboratorio y los estudios de neuroimagen; de esta manera se considera etiología, degenerativa, vascular, psiquiátrica y secundaria a enfermedad médica concomitante: (Ej nutricional, infecciosa, metabólica, tumoral por presencia de neoplasias entre otras). Esta entidad tiene la importancia de que incrementa el riesgo de evolucionar a demencia, con un porcentaje de conversión de 12-15 % al año y de un 40-80 % a los cinco años.^{8, 10}

Varias clases de drogas han sido estudiadas para el tratamiento del DCL incluidos los inhibidores de la acetilcolinesterasa, los antiinflamatorios no esteroideos, la terapia de reemplazo estrogénico, el ginkgo biloba y la vitamina E. Los estudios no han mostrado ningún beneficio importante en términos clínicos o en la prevención de la progresión a demencia.^{7,9}

El punto de partida, con base científicamente demostrada, en el que se asienta la intervención terapéutica no farmacológica en el campo del deterioro cognitivo, es la neuroplasticidad del cerebro, la cual depende de dos tipos de factores: intrínsecos que es la información genética o “memoria biológica”, y extrínsecos que son las influencias ambientales, siendo éstos en donde es posible incidir desde la terapia no farmacológica.¹¹⁻¹³

La estimulación cognitiva comprende un conjunto de intervenciones que actuando a través de la percepción sensorial y de las funciones intelectuales, tratan de atenuar el impacto personal y social de la enfermedad; engloba acciones dirigidas

a mantener o mejorar las capacidades cognoscitivas propiamente dichas, las capacidades funcionales, la conducta y el afecto.^{14,15}

Cada vez son más numerosas las evidencias que sugieren que la estimulación cognitiva puede modificar el sustrato biológico del deterioro cognitivo a través de sinapsis o bien a través de la regeneración neuronal.¹⁶ Ante este aspecto, las modalidades utilizadas en la estimulación cognitiva en la Clínica de Memoria del Hospital Nacional de Geriatria son:

A. Taller de memoria Programa estructurado en 12 sesiones de aproximadamente 90 minutos cada una, cuyo objetivo es la estimulación de determinadas funciones cognitivas como la memoria, la atención, la fluidez verbal, funciones ejecutivas, la orientación espacial y temporal en personas mayores. Incluye material como el cuaderno de actividades, cuaderno de tareas para la casa, entre otros.

B. Libro de memoria y cuaderno de trabajo Se les indica a los pacientes con DCL llevar en su casa un cuaderno de trabajo estructurado cuyo fin es elaborar estrategias de ayuda para entrenar la memoria. Las secciones posibles son: 1-) Orientación, 2-) Calendario de eventos, 3-) Horarios, 4-) Tareas por hacer, 5-) Diario de actividades, 6-) Directorio de direcciones y teléfonos, 7-) Medicamentos, 8-) Información familiar, 9-) Guías de transporte, 10-) Información necesaria para el trabajo, 11-) Información educativa (folletos), 12-) Finanzas, 13-) Lista de compras, entre otros.

C. Smartbrain El sistema interactivo informático de estimulación cognitiva y entrenamiento mental se utilizó como parte de la terapia de estimulación cognitiva para tratar el DCL. Se brindan 12 sesiones individuales semanales; con 15 niveles de dificultad para estimulación en los dominios de memoria, atención, cálculo, lenguaje, orientación y gnosias. Se inicia a partir del nivel 5 y se avanza al siguiente nivel hasta que el paciente complete los ejercicios sin error, tantas oportunidades como sean necesarias. Los niveles 1 al 4 se obvian debido a la baja complejidad de estos y no considerarse que aporten efectividad en el estudio.

Materiales y métodos

Este trabajo de investigación es un estudio analítico, longitudinal, observacional y de doble cohorte. La investigación contó con la aprobación del Comité Local de Ética del hospital (oficio CLOBI – 36 – 11 -2008).

Se incluyeron en el estudio todos los casos con el diagnóstico de consenso de DCL en la Clínica de Memoria del Hospital Nacional de Geriatria y Gerontología durante el período de 01 de febrero de 2007 y el 30 de agosto de 2008. Todos los casos debían tener una valoración neuropsicológica

al momento del diagnóstico de consenso así como los respectivos exámenes de laboratorio (hemograma, glicemia, función renal, función hepática, electrolitos, TSH, VDRL, ELISA por VIH, niveles de vitamina B 12 y ácido fólico) y una Tomografía Axial Computarizada de cerebro.

Se excluyeron los casos que tenían cualquier otro diagnóstico diferente al de deterioro cognitivo leve o aquellos que tuvieran el diagnóstico pero que estuvieran utilizando algún inhibidor de acetilcolinesterasa o que no completaron todas las sesiones de estimulación cognitiva.

Lo casos fueron identificados utilizando la base de datos de la Clínica de Memoria.

Las variables a analizar fueron prevalencia, edad al momento del diagnóstico, escolaridad, cognición general, cognición por dominios, alteraciones neuroconductuales, estado funcional, conversión clínica a demencia. Además se analizaron otras variables como subtipos de Deterioro Cognitivo Leve y etiología de éstos.

A todos los casos se les realizó una valoración neuropsicológica y funcional al momento del diagnóstico de consenso y otra al concluir el total de sesiones de estimulación cognitiva, seis meses después, con el objetivo de identificar cambios a nivel cognitivo global, por dominios y a nivel funcional.

La información recopilada se digitó en una base de datos elaborada para este estudio; a la cual, una vez completada se le realizaron pruebas de inconsistencia y errores. Los datos se procesaron en el paquete estadístico SPSS versión 13, Epidat versión 3.1 y Excel para la elaboración de los cuadros y los gráficos. Los resultados de las comparaciones de variables se sometieron a pruebas de significancia estadística, para las variables cualitativas se aplicó el Chi-Cuadrado, bajo la Hipótesis nula de Independencia, para las cuantitativas se empleó el análisis de variancias y pruebas t para valorar diferencias de promedios utilizando ANOVA, T-Test, o bien las no paramétricas como la U de Mann-Whitney o la Prueba de Kruskal Wallis. Los resultados de los test y pruebas a que fueron sometidos los pacientes de ambos grupos antes y después de la estimulación (o no estimulación) permitieron evaluar el cambio ocurrido, para ello se utilizó la prueba de t de student para datos aparejados.

La información se resumió en cuadros y gráficos; en ambos análisis se consideró significativo un intervalo de confianza $< 0,05$.

Se utilizaron los siguientes instrumentos durante la evaluación clínica de los pacientes con deterioro cognitivo leve:

- Tamizaje de demencia: Mini Examen Mental de Folstein (MMSE) y Test de dibujo del Reloj (a la orden)
- Evaluación cognitivo-funcional: Valoración Clínica Demencia (CDR de las siglas en inglés- Clinical Dementia

Rating)

- Valoración funcional: Escala de Deterioro Global de Reissberg (GDS, de las siglas en inglés Global Deterioration Scale), Instrumentos medición de Actividades de la vida diaria: Escala de Barthel para las actividades básicas de vida diaria y Escala de Lawton para las actividades instrumentales de vida diaria.
- Evaluación neuroconductual : Inventario Neuropsiquiátrico de Cummings (NPI de las siglas en inglés Neuropsychiatric Inventory)
- Evaluación de trastorno depresivo: Escala de Depresión Geriátrica de Yesavage
- Evaluaciones neuropsicológicas: Test Neuropsi para pacientes con escolaridad baja, Test neuropsicológico corto en español, Test de copia y reproducción de memoria de figuras geométricas complejas Rey, Test de Aprendizaje Auditivo Verbal de Rey (RAVLT de las siglas en inglés Rey auditory verbal learning test).

Resultados

Se documentaron 46 pacientes con diagnóstico de DCL de los 386 pacientes que habían sido atendidos en la Clínica de Memoria en ese periodo, obteniéndose una tasa de prevalencia de 11.14 (I.C. 95%: 7.8 – 14.4).

De ese total de 46 casos de DCL se descartaron 3 por no tener todos los requisitos de inclusión y 4 por no asistir a la terapia propuesta, lográndose incluir en la investigación a 39 pacientes, de los cuales 12 recibieron terapia de estimulación cognitiva y 27 que no la recibieron.

El promedio de edad general fue de 76.9 años; el promedio de edad en el grupo estimulado fue de 75.4 años y en el grupo no estimulados de 77.6 años ($p=0.37$), no habiendo una diferencia significativa entre los mismos. La mayoría de personas incluidas en el estudio son del sexo femenino ($n=26$), sin embargo no se encontró diferencia estadística por sexo entre los grupos ($p=0.14$).

Ambos grupos mostraron un grado de independencia total en sus actividades básicas e instrumentales de la vida diaria, en ambas evaluaciones; sin embargo para la escala de Lawton hay una disminución de la primera a la segunda evaluación en el grupo no estimulado y manteniéndose sin cambios para el grupo estimulado ($p=0.77$ estimulados, $p=0.38$ no estimulados) sin presentar una diferencia significativa ($p=0.18$).

En lo que respecta a la valoración cognitiva, los valores del Mini Examen Mental se encontraron dentro de los valores considerados como normales. Al promediar los resultados en ambos grupos y en las dos evaluaciones, no se notó diferencia significativa ($p=0.93$ y $p=0.51$). (Cuadro 1)

Cuadro 1
Distribución de los pacientes con deterioro cognitivo leve en el HNGG según el puntaje obtenido en la prueba del Mini Examen Mental de Folstein, en el periodo de febrero 2007 a agosto 2008.

Estimulación				
	Si		No	
MMSE	Promedio	Mediana	Promedio	Mediana
1a evaluación	25.4	25.5	25.5	27
2a evaluación	25.4	26	24.5	24

Por otra parte, la afectación por dominios cognitivos en el Mini Examen Mental en el grupo de pacientes estimulados, se encontró que en las dos evaluaciones los tres principales dominios afectados fueron el recuerdo inmediato, la atención y el cálculo, y la orientación temporal. Para el grupo no estimulado los tres dominios afectados con mayor frecuencia lo fueron el recuerdo inmediato, la orientación temporal y las capacidades visoespaciales. No se encontró una diferencia estadísticamente significativa entre estimulados y no estimulados ($p=0.33$ y $p=0.61$).

En lo referente al Test de dibujo del Reloj, el análisis comparativo entre la primera y la segunda evaluación se encontró un cambio positivo, con un mayor puntaje en el grupo estimulado de 1.8 puntos, lo contrario al grupo no estimulado con un descenso de 0.20 puntos ($p=0.12$ y $p=0.55$ respectivamente).

En los resultados del CDR se evidenció que en grupo estimulado se mantuvo la puntuación global en ambas evaluaciones, aspecto contrario en el grupo no estimulado donde hubo

un deterioro leve. El I.C. 95% (0.49-0.50) en el grupo estimulado en la primera evaluación e I.C. 95% (0.31-0.70) en la segunda. En el grupo no estimulado en la primera evaluación el I.C. 95% (0.48-0.56) y en la segunda I.C. 95% (0.45-0.64).

En la evaluación de depresión, se evidenció una disminución en el promedio de puntuación entre la primera y segunda evaluación en ambos grupos, más notable en el grupo no estimulado. (Cuadro 2)

En lo referente a la presencia de alteraciones neuroconductuales, se determinó que la ausencia de las mismas fue lo más frecuente (22 casos). Para la segunda evaluación los trastornos del sueño fueron lo más frecuente en 19 casos. De manera conjunta en ambas evaluaciones, la ausencia de alteraciones neuroconductuales se presenta en 24%, seguido por trastorno del sueño en 17.2% y la depresión/disforia en 12% ($p=0.57$ y $p=0.3$). (Cuadro 3)

Con respecto a la evaluación del estadio cognitivo-funcional, al analizar el grupo estimulado se determinó que la

Cuadro 2
Distribución de los pacientes con deterioro cognitivo leve en el HNGG según el resultado en la escala de depresión geriátrica de Yesavage, en el periodo de febrero 2007 a agosto 2008.

	Primera evaluación	Desviación Estándar	Segunda evaluación	Desviación Estándar
Estimulados	2.67	3.03	0.92	1.44
No estimulados	3.87	3.77	1.03	2.15

Cuadro 3

Distribución de los pacientes con deterioro cognitivo leve en el HNGG según la presencia de alteraciones neuroconductuales en las dos evaluaciones, en el periodo de febrero 2007 a agosto 2008.

Presencia de alteraciones neuroconductuales	Primera evaluación	Segunda evaluación	Total	Porcentaje
Delirio	4	0	4	3.0
Alucinaciones/ilusiones	3	2	5	3.7
Agitación psicomotriz	1	2	3	2.2
Depresión/disforia	1	15	16	11.9
Desinhibición	1	0	1	0.7
Agresividad/Irritabilidad	6	5	11	8.2
Actos repetitivos	2	1	3	2.2
Hipersexualidad	1	0	1	0.7
Trastorno sueño/vigilia	4	19	23	17.2
Repetición de palabras	10	0	10	7.5
Ansiedad	0	8	8	6.0
Apatía/indiferencia	0	14	14	10.4
Vagabundeo	0	1	1	0.7
Sobrealimentación	0	2	2	1.5
Ninguno	22	10	32	23.9
Total general	55	79	134	100.0

mayoría (10 casos) se encuentra en el estadio 2 en la primera evaluación; para la segunda evaluación hay una mejoría en la puntuación, con 3 pacientes que mejoran de estadio y 2 que declinaron ($p=0.73$), I.C. 95% (1.73-2.27). Para el grupo no estimulado, en la primera evaluación la mayoría (24 casos) se encontraron en el estadio 2 y para la segunda hay 11 que empeoran de estadio, 13 se mantuvieron y 3 mejoraron, lo mismo que un mayor puntaje promedio en la segunda evaluación, ($p=0.096$) I.C. 95% (1.98-2.24).

En la primera evaluación, 36 casos son deterioro cognitivo leve amnésicos, en su mayoría de dominio múltiple con 23 casos, y en la segunda evaluación son 26 casos. Además respecto al efecto de la estimulación y la progresión del deterioro

cognitivo, se destacan 3 casos que progresaron clínicamente a demencia leve (7.7%), pertenecientes al grupo no estimulado ($p=0.58$); y 7 casos con mejoría absoluta considerándoseles como normales (17.9%), 4 del grupo estimulado y 3 del grupo no estimulado ($p=0.22$). (Cuadro 4)

Respecto al subtipo global de DCL, se evidenció que el tipo amnésico de dominio múltiple en ambos grupos fue el más frecuente, siendo esto más marcado en la primera evaluación que en la segunda. (Cuadro 5).

Como dato adicional, fue posible evidenciar que la principal etiología en ambos grupos fue de tipo degenerativa (17 casos) seguida por la de origen vascular (12 casos). ($p=0.126$)

Cuadro 4

Distribución de los pacientes con deterioro cognitivo leve en el HNGG según el resultado del GDS, en el periodo de febrero 2007 a agosto 2008.

	Estimulado	No estimulado				
	Primera evaluación	Segunda evaluación	Cambio	Primera evaluación	Segunda evaluación	Cambio
GDS	2	1.92	- 0.08	2.11	2.41	0.30
1 Normal	1	4	3	0	3	3
2 Deterioro cognitivo muy leve	10	5	-5	24	13	-11
3 Deterioro cognitivo Leve	1	3	2	3	8	5
4 Deterioro cognitivo Moderado	0	0	0	0	3	3

Cuadro 5

Distribución general según el tipo de deterioro en los pacientes con deterioro cognitivo leve en el HNGG, en el periodo de febrero 2007 a agosto 2008.

Deterioro cognitivo leve	Primera evaluación		Segunda evaluación	
	Total	Porcentaje	Total	Porcentaje
Amnésico	36	92.3	26	66.7
Dominio simple	13	33.3	2	5.1
Dominio múltiple	23	59	24	61.6

Discusión

Antes de comentar los resultados obtenidos en la presente investigación, es importante señalar algunos factores que pueden influir en la interpretación de los mismos. Lo primero es el tamaño de la muestra, la cual a pesar de ser el universo de pacientes con los que se contaba al momento de la investigación, no fue lo suficientemente grande como para poder darle la potencia estadística a los resultados. Otro aspecto a señalar es que la tasa de conversión del DCL a demencia suele calcularse anual o quinquenalmente, por lo que el hecho de que se hayan evaluado los pacientes a los 6 meses podría hacer variar los resultados.

Tomando en cuenta lo anterior y los resultados antes mencionados, se puede señalar que la terapia de estimulación cognitiva planteada reduce el deterioro cognitivo en los pacientes con DCL y así mismo también reduce el riesgo de progresión a demencia comparado al grupo que no estimulado. Esta reducción aunque evidente pero no estadísticamente significativa podría ser explicada por el tamaño de la muestra pero que de ser esta de mayor tamaño posiblemente podría reflejar de una mejor manera estos hallazgos.

Otro aspecto a señalar es que la utilidad del MMES en la evaluación de esta entidad es reducida por el hecho de que el perfil de puntuación de esta prueba en el DCL es normal, por lo que no permite evidenciar objetivamente el problema. (17) Por esta razón es que ante la sospecha de esta entidad, se debe utilizar otras pruebas de cribado que detecten déficits más tempranos como por ejemplo el MoCA test (Montreal Cognitive Assessment) entre otros y que no se utilizó en esta

investigación por no estar validado al idioma español.

Se logró determinar que la prevalencia encontrada es similar a lo reportado en la literatura internacional, lo que nos ubica en un ámbito similar a otras poblaciones.

La mayoría de los pacientes no presentan alteraciones neuroconductuales, pero cuando se presentan son el trastorno del sueño, la depresión y la apatía las más frecuentes.¹⁸

La estimulación cognitiva tiende a ayudar a mantener la independencia funcional tanto básica como instrumental en los adultos mayores con DCL que la reciben, caso contrario en aquellos que se privan de recibirla.²⁴

La estimulación cognitiva en este estudio no se puede identificar que promueva la recuperación cognitiva, pero aunque los resultados no sean estadísticamente significativos por el tamaño de la muestra como ya fue mencionado, indican que la terapéutica empleada tiende a preservar las funciones cognitivas y retardar el empeoramiento de estas.

Los datos obtenidos son de suma importancia por el hecho de que en la actualidad no existe ningún medicamento aprobado para ser utilizado en pacientes con DCL y los estudios en que se han evaluado aquellos que están aprobados en demencia no han mostrado efectividad o muy leve y por cortos períodos de tiempo. Por ende, la estimulación cognitiva se convierte en una alternativa terapéutica en los pacientes afectados con esta condición y que podría ayudar a retardar la evolución de la enfermedad subyacente.²⁷⁻³⁰

Se requieren más estudios de este tipo en este sentido que permitan mediante una muestra mayor y un mayor seguimiento, identificar a un más largo plazo los efectos de la estimulación cognitiva en los pacientes con DCL en nuestra población.

Referencias

1. DeCarli C. Mild cognitive impairment: prevalence, prognosis, aetiology and treatment. **Lancet Neurol** 2003; 2: 15-21.
2. Jonker C, Geerlings M, Schmand B. Are memory complaints predictive for dementia? A review of clinical and population-based studies. **Int J Geriatr Psychiatry** 2000; 15: 983-991.
3. Budson AE, Price BH. Memory dysfunction. **N Engl J Med** 2005; 352: 692-9.
4. Robertson LT. Memory and the brain. **J Dental Education** 2001; 66: 30-42.
5. Petersen RC. Mild Cognitive Impairment. **Continuum lifelong learning Neurology** 2007; 13: 15-38.
6. Petersen RC. Mild cognitive impairment: current research and clinical implications. **Seminars in Neurology** 2007; 27: 22-31.
7. Petersen RC, Stevens JC, Ganguli M et al. Practice parameter: early detection of dementia: mild cognitive impairment. **Neurology** 2001; 56: 1133-1142.
8. Chertkow H, Massoud F, Nasreddine Z et al. Diagnosis and treatment of dementia: 3. Mild cognitive impairment without dementia. **CMAJ** 2008; 178 (10): 1273-85.
9. Petersen RC, Smith GE, Waring SC et al. Mild cognitive impairment: clinical characterization and outcome. **Arch Neurol** 1999; 56: 303-308.
10. Ellison JM. A 60-year-old woman with mild memory impairment: Review of Mild cognitive impairment. **JAMA** 2008; 300: 1566-1574.
11. Tárraga L, Boada M, Modinos G. et al. A randomised pilot study to assess the efficacy of an interactive, multimedia tool of cognitive stimulation in Alzheimer's disease. **J Neurol Neurosurg Psychiatry** 2006; 77: 1116-1121.
12. Tárraga L. Terapias blandas: programa de psicoestimulación integral. Alternativa terapéutica para personas con enfermedad de Alzheimer. **Rev Neurol** 1998; 27(supl 1): S51-S62.
13. Patterson C, Feightner JW, Garcia A et al. Diagnosis and treatment of dementia: 1. Risk assessment and primary prevention of Alzheimer of disease. **CMAJ** 2008; 178: 548-56.
14. Fleisher AS, Sowell BB, Taylor C et al. Clinical predictors of progression to Alzheimer disease in amnesic mild cognitive impairment. **Neurology** 2007; 68: 1588-1595.
15. Boyle PA, Wilson RS, Aggarwal NT. Mild cognitive impairment: Risk of Alzheimer disease and rate of cognitive decline. **Neurology** 2006; 67: 441-445.
16. Fisher P, Jungwirth S, Zehetmayer S et al. Conversion from subtypes of mild cognitive impairment to Alzheimer dementia. **Neurology** 2007; 68: 288-291.
17. Fontan-Scheitler LE, Lorenzo-Otero J, Silveira-Brussain A. Perfil de alteración en el Mini Mental State Examination en pacientes con deterioro cognitivo leve. **Rev Neurol** 2004; 39: 316-321.
18. R Monastero, F Mangialasche, C Camarda et al. A Systematic Review of Neuropsychiatric Symptoms in Mild Cognitive Impairment. **J Alzheimer Dis** 2009; 18: 11-30.
19. Petersen R. Mild Cognitive Impairment. **N Engl J Med** 2011; 364: 2227-2234.
20. Doody RS, Ferris SH, Salloway S et al. Donepezil treatment of patients with MCI. **Neurology** 2009; 72: 1555-1561.
21. Feldman HH, Ferris S, Winblad B et al. Effects of Rivastigmine on delay to diagnosis of Alzheimer's disease from mild cognitive impairment. **Lancet Neurol** 2007; 6: 501-512.
22. Jelic V, Kivipelto M, Winblad D. Clinical trials in mild cognitive impairment: lessons for the future. **J Neurol Psychiatry** 2006; 77: 429-438.
23. Winblad B, Gauthier S, Scinto L et al. Safety and efficacy of galantamine in subjects with mild cognitive impairment. **Neurology** 2008; 70: 2024-2035.
24. Nithianantharajah J, Hannan A. The neurobiology of brain and cognitive reserve: Mental and physical activity as modulators of brain disorders. **Progress on Neurobiology** 2009; 89: 369-382.
25. Willis SL, Tennstedt SL, Marsiske M et al. Long-term Effects of Cognitive Training on Everyday Functional Outcomes in Older Adults. **JAMA** 2006; 296: 2805-2814.
26. Jean L, Simard M, Wiederkehr et al. Efficacy of a cognitive training program for mild cognitive impairment: Results of a randomised controlled study. **Neuropsychol Rehabilitation** 2009; 22: 1-29.
27. Jean L, Bergeron ME, Thivierge S et al. Cognitive intervention Programs for Individual with Mild Cognitive Impairment: Systematic Review of the Literature. **Am J Geriatr Psychiatry** 2010; 18: 281-296.
28. Belleville S, Clément F, Mellah S et al. Training-related brain plasticity in subjects at risk of developing Alzheimer's disease. **Brain** 2011; 134: 1623-1634.
29. Rosen AC, Sugiura L, Kramer JH et al. Cognitive training changes hippocampal function in mild cognitive impairment: a pilot study. **J Alzheimer Dis** 2011; 26 suppl 3: 349-57.
30. Li H, Li J, Li B et al. Cognitive interventions for persons with mild cognitive impairment: a Meta-analysis. **Ageing Res Rev** 2011; 10: 285-296.
31. Teixeira CV, Gobbi LT, Corazza DI et al. Non-pharmacological interventions on cognitive functions in older people with mild cognitive impairment. **Arch Gerontol Geriatr** 2012; 54: 175-80.
32. Stott J, Spector A. A review of effectiveness of memory interventions in mild cognitive impairment. **Int Psychogeriatr** 2011; 23: 526-38.