

Cecilia M. Serrano<sup>1,2</sup>  
Carol Dillon<sup>1,2</sup>  
Adriana Leis<sup>1</sup>  
Fernando E. Taragano<sup>1,2</sup>  
Ricardo Francisco Allegri<sup>1</sup>

## Deterioro cognitivo leve: riesgo de demencia según subtipos

<sup>1</sup>Laboratorio De Investigación De La Memoria  
Hospital Abel Zubizarreta, Buenos Aires

<sup>2</sup>Servicio de Investigación y Rehabilitación Neurocognitiva-SIREN-CEMIC

---

El deterioro cognitivo leve (DCL) presenta 3 subtipos clínicos: amnésico (DCLa), múltiples dominios (DCLmd) y dominio único no amnésico (DCLduna), cuya evolutividad a demencia no ha sido extensamente estudiada. El objetivo de este trabajo es evaluar la conversión a demencia de los diferentes subtipos de DCL y determinar los factores de riesgo asociados a la misma.

**Métodos:** Se reclutaron 127 pacientes con Deterioro Cognitivo Leve (edad 70,21; DS 13,17) fueron evaluados con una batería neuropsicológica y neuropsiquiátrica y clasificados en 3 grupos: DCLa (n=20), DCLmd (n=98) y DCLduna (n=9). Diecisiete controles normales (edad 74,59; DE 10,63) fueron incluidos.

**Resultados:** El 27,1% de los pacientes con DCL desarrolló demencia tipo Alzheimer (promedio 11,12 meses, DE=0,183). Ninguno de los controles convirtió a demencia. El 35% (n=7) del grupo con DCLa convirtió a Demencia: un 20% (n=4) a 6 meses y un 15% (n=3) a 12 meses; 11,1% (n=1) del grupo con DCLduna convirtió a demencia en 6 meses. El 31,6% (n=31) de DCLmd rotó a demencia: el 15,3% (n=15) en 6 meses y un 16,3% (n=16) al año. La edad ( $p<0,05$ ,  $\beta=1,03$ ) aumentó la probabilidad de conversión a demencia. El grupo de DCLmd fue el más frecuente, sin embargo fue mayor la conversión a demencia en el DCLa, siendo la edad y la jubilación las variables que aumentaron la probabilidad de conversión.

**Palabras clave:** Deterioro cognitivo leve, Factores de riesgo, Demencia tipo Alzheimer

*Actas Esp Psiquiatr* 2013;41(6):330-9

### Mild cognitive Impairment: Risk of Dementia according to Subtypes

Mild cognitive impairment (MCI) has 3 clinical subtypes: amnesic (aMCI), multiple domains (mdMCI) and non-amnesic single domain (na-SD-MCI) whose evolutive possibility to dementia has not been profoundly studied. Objective: This paper aims to determine the conversion to dementia of the different subtypes of MCI and determine risk factors associated to conversion to dementia.

**Methods:** A total of 127 patients diagnosed with MCI (age=70.21; SD=13.17) were evaluated with a neuropsychological and neuropsychiatric battery. They were classified into 3 groups: amnesic MCI (n=20), multiple-domain MCI (n=98), non-amnesic MCI (n=9). Seventeen normal subjects (age=74.59; SD=10.63) were included.

**Results:** Of those included, 27.1% developed Alzheimer's type dementia [average time for conversion to Alzheimer's dementia (AD) 11.12 months (SD=0.183)]. None of the controls developed dementia. Thirty-five percent (n=7) of amnesic MCI converted to AD: 20% (n=4) at 6 months and 15% (n=3) at 12 months; 11.1% (n=1) of the non-amnesic single domain MCI converted to AD at 6 months. It was found that 31.6% (n=31) of multiple domain MCI rotated to AD: 15.3% (n=15) at 6 months and 16.3% (n=16) at 12 months. Age ( $p<0.05$ ,  $\beta=1.03$ ) increased the likelihood of rotation to AD. Multi-domain MCI subtype was the most frequent. However, the conversion to dementia in amnesic subtype was the highest, age and retirement being the variables that increased the likelihood of conversion to Dementia.

**Key words:** Mild cognitive impairment, Risk factors, Alzheimer's dementia

---

Correspondencia:

Dra. Cecilia M. Serrano, Instituto Universitario CEMIC,  
Av. E. Galván 4102,1431 Buenos Aires, Argentina  
Correo electrónico: ceciliamserrano@yahoo.com.ar

La demencia representa uno de los mayores problemas de la salud pública mundial, debido al crecimiento exponencial de la enfermedad con el avance de la edad. El deterioro cognitivo leve (DCL) agrupa a sujetos que presentan fallas cognitivas sin demencia pero con alto riesgo de evolucionar a la misma y representa actualmente el foco de estudio de numerosas investigaciones clínicas y de intervención farmacológica<sup>1,2</sup>. El grupo de trabajo del Instituto Nacional sobre el Envejecimiento y la Asociación de Alzheimer<sup>3</sup> desarrollaron nuevos criterios diagnósticos del deterioro cognitivo leve, con el objetivo de identificar la fase sintomática predemenial de la enfermedad de Alzheimer (EA), incorporando el uso de biomarcadores en imágenes y en líquido cefalorraquídeo. Así se crea el concepto de DCL debido a EA, por la presencia de biomarcadores positivos en asociación al síndrome clínico. Para aquellos casos en donde resulte difícil la utilización de biomarcadores, la valoración clínica y neuropsicológica deben ser esenciales a la hora de establecer un diagnóstico<sup>3</sup>. Con el propósito de identificar aquel sujeto con mayor riesgo de evolucionar a Alzheimer, el DCL ha sido clasificado desde el punto de vista neuropsicológico, en 3 subtipos: amnésico (DCLa), múltiples dominios (DCLmd) y dominio único no amnésico (DCLduna), cuya evolutividad a demencia no ha sido extensamente estudiada<sup>4</sup>.

El objetivo del presente trabajo es evaluar la conversión a la demencia de los diferentes subtipos de DCL y determinar los factores de riesgo asociados a la misma.

## MATERIALES Y MÉTODOS

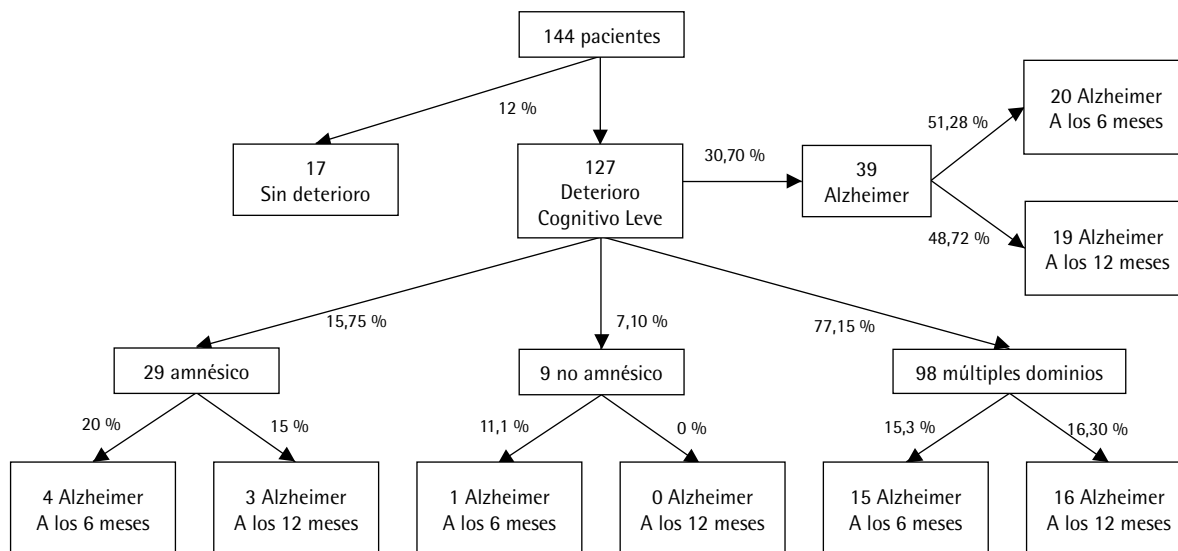
Se trata de un estudio de tipo longitudinal de una cohorte de pacientes que concurrieron al Laboratorio de Investigación de la Memoria del servicio de Neurología del Hospital Abel Zubizarreta, derivados en su gran mayoría por sus médicos de cabecera por referir algún tipo de trastorno cognitivo. Los participantes, provenían de la ciudad autónoma de Buenos Aires, Argentina. Los datos fueron recabados prospectiva y retrospectivamente entre el 2008 y el 2010. Los pacientes fueron incluidos durante el primer año del estudio y seguidos longitudinalmente durante el 2009 al 2010.

Se seleccionaron a los sujetos "en riesgo de demencia" y se utilizaron los criterios de Petersen 2004<sup>5</sup>, tomando en cuenta la ausencia de comorbilidades que podrían explicar los déficits cognitivos (DCL probable)<sup>6</sup>. Por ende, fueron excluidos los pacientes con enfermedad cerebro vascular u otro desorden neurológico o psiquiátrico mayor según criterios del DSM IV<sup>7</sup>.

Fueron reclutados 144 pacientes adultos ambulatorios, 127 pacientes con DCL (edad=70,21; DE=13,17) y 17 controles (edad=74,59; DE=10,63) (Figura 1).

El grupo de pacientes con Deterioro cognitivo leve (n=127) fue dividido en 3 sub-poblaciones:

**Deterioro cognitivo leve amnésico (DCLa)** (aquellos con rendimientos bajos sólo en test de memoria >1,5 des-



A partir del deterioro cognitivo leve, los porcentajes indican la tasa de conversión a demencia a los 6 y 12 meses

Figura 1 | Flujograma de pacientes

víos estándares por debajo de la media según edad y nivel de educación). Fue tomado como test de memoria el recuerdo diferido y el reconocimiento, N= 20.

**Deterioro cognitivo leve con compromiso de múltiples dominios (DCLmd)** (aquéllos con rendimientos bajos en varios dominios cognitivos: ej atención, memoria, lenguaje, funciones ejecutivas y visuoespacialidad >1,5 desvíos estándares por debajo de la media según edad y nivel de educación). Fue tomado como test de memoria el recuerdo diferido y el reconocimiento, como test de atención el *Trail Making Test A*, como test ejecutivo el *Trail Making Test B*, como test de lenguaje el test de denominación de Boston, como test visuoespacial el test del reloj, N= 98.

**Deterioro cognitivo leve dominio único no memoria (DCLduna)** (aquéllos con rendimiento bajo en cualquier área o dominio cognitivo no memoria >1,5 desvíos estándares por debajo de la media según edad y nivel de educación), N=9. Ver Figura 1.

Los pacientes que ingresaron al estudio habían realizado al menos dos evaluaciones cognitivas (a los 6 y a los 12 meses).

A la población estudiada se le realizó Evaluación neuropsicológica, neuropsiquiátrica y neurológica. Para el diagnóstico de demencia se utilizó los criterios del DSM IV<sup>7</sup>, para Demencia tipo Alzheimer los criterios de probable o posible de NINCDS ADRDA<sup>8</sup>.

Todo el trabajo clínico estuvo sujeto a las Reglas ICH de Buenas Prácticas Clínicas, a la última revisión de las declaraciones de Helsinki<sup>9</sup>.

En primer término se efectuó un análisis descriptivo de la muestra en (Deterioro cognitivo leve y normales). Para variables categóricas, se estableció la distribución de frecuencias y se expresó como porcentajes, para variables continuas se determinó la media con su correspondiente desvío estándar. Para comparar la distribución de las variables en estudio según tuviesen los sujetos un diagnóstico inicial de Deterioro cognitivo leve o controles se utilizó en caso de variables nominales, ordinales o dicotómicas, el test de Chi 2 para la comparación de proporciones. Para variables continuas, se comparó la media entre grupos utilizando la prueba t del test de *Student*. Se determinó la proporción de sujetos "que convirtieron" a demencia. Asimismo se estimó el tiempo transcurrido desde el diagnóstico a la conversión. Los pacientes con deterioro cognitivo leve fueron clasificados en 3 subtipos: DCL amnésico, DCL múltiples dominios y DCL dominio único no amnésico de acuerdo al más bajo rendimiento cognitivo. Para ello se estableció el puntaje de cada test de cada individuo y se lo comparó según la media y desvío estándar para edad y nivel de educación y se establecieron puntajes z.

Dado las características de cohorte de seguimiento de los sujetos en estudio se utilizó la metodología de Kaplan-

Meier para estimar la probabilidad de supervivencia de los individuos de la muestra en un período de tiempo determinado.

Se estimaron aquellos factores asociados a la probabilidad de conversión, para ello se analizó inicialmente la función de supervivencia bivariada entre la conversión y cada una de las variables pronósticas se expresó como *Hazard Ratio* con su intervalo de confianza del 95%. Para establecer asociaciones independientes entre la probabilidad de conversión y las variables estudiadas, se seleccionaron aquéllas que mostraron una asociación significativa con la variable dependiente en el análisis previo y se incluyeron en un modelo de regresión multivariable. Se modeló la relación entre la tasa de conversión y el tiempo, y también la posible relación con diferentes variables registradas para cada sujeto mediante un modelo de riesgos proporcionales o modelo de *Cox*, cuya formulación se definió en relación a la distribución de las variables y a la bondad de ajuste del modelo. La intención final fue obtener el modelo más parsimonioso y que mejor explicara la variación de la sobrevida. Se determinaron las posibles interacciones existentes y los datos fueron expresados como *Hazard Ratio* con su intervalo de confianza del 95%.

## RESULTADOS

La población de 144 sujetos fue dividida en dos: 1) DCL y 2) controles (Figura 1). Fueron seguidos longitudinalmente a un año.

No se observaron diferencias estadísticamente significativas en sus características sociodemográficas ( $p>0,05$ ), ni en antecedentes médicos y familiares considerados ( $p>0,05$ ). Ver tablas 1-4.

El grupo control presentó diferencias estadísticamente significativas con DCL en el perfil neuropsicológico ( $p<0,05$ ), excepto en *span* de dígitos directo y en la presencia de intrusiones. Ver tabla 5.

Cuando se compararon las pruebas neuropsicológicas de los diferentes subtipos de DCL, se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre el subgrupo de DCLa vs el subgrupo de DCLmd en Recuerdo Serial, Denominación, Fluencia Fonológica, *Span* Inverso, *TrailMaking A*, *TrailMaking B* y Test del Reloj. También se encontraron diferencias significativas entre DCLa y DCLmd vs DCLduna en reconocimiento con claves. El subgrupo de pacientes con DCL múltiple dominio fue el que presentó mayor porcentaje de diferencias significativas en los test neuropsicológicos cuando se los comparó con los controles. Ver tabla 6.

Los pacientes con deterioro cognitivo leve y los controles no presentaron diferencias significativas en su sintomatología neuropsiquiátrica objetivada a través del Inventario Neuropsiquiátrico (NPI) ( $p>0,05$ ). Sin embargo, en el nivel de depresión

Tabla 1	Características demográficas de las poblaciones (Normales y DCL)		
	Normales	DCL	Sig. (entre normales y DCL)
N	17	127	
Edad	$\bar{X}$ = 74,59 D.E.= 10,63	$\bar{X}$ = 70,21 D.E.= 13,17	0,191
Sexo	Masculino = 47,1% (n=8) Femenino = 52,9% (n=9)	Masculino = 44,1% (n=56) Femenino = 55,9% (n=71)	0,508
Años de Educación	$\bar{X}$ = 12,53 D.E.= 3,08	$\bar{X}$ = 10,58 D.E.= 5,85	0,181
Actividad Laboral	Jubilado = 50% (n=8) Activo = 50% (n=8)	Jubilado = 66,7% (n=84) Activo = 33,3% (n=42)	0,150
Lateralidad	Diestro = 100%	Diestro = 96,1% (n=122) Zurdo = 3,9% (n=5)	0,529
Estado Civil	Casado = 70,6% (n=12) Solo = 29,4% (n=5)	Casado = 69,6% (n=87) Solo = 30,4% (n=38)	0,589

Tabla 2	Datos Demográficos de los subgrupos de Deterioro Cognitivo Leve				
Datos Demográficos	DCLa	DCLduna	DCLmd	Controles	p
Edad	73,75 ( $\pm 7$ )	68,11 ( $\pm 10,3$ )	69,68 ( $\pm 14,2$ )	74,59 ( $\pm 10,6$ )	NS
Escolaridad	11,35 ( $\pm 3$ )	11,89 ( $\pm 3,7$ )	10,31 (6,4)	12,53 (3)	NS

DCLa: Deterioro Cognitivo Leve Amnésico  
DCLduna: Deterioro Cognitivo Leve Dominio unico no Memoria  
DCLmd: Deterioro Cognitivo Leve Multiple Dominio  
NS: No significativo

Tabla 3	Antecedentes médicos y familiares de las poblaciones (Normales y DCL)		
	Normales	DCL	sig. (entre normales y DCL)
Hipertensión	35,3% (n=6)	28,5% (n=35)	0,373
Diabetes	0 %	2,4% (n=3)	0,684
Cardiológicos	5,9% (n=1)	5,5% (n=7)	0,644
Dislipemias	17,6% (n=3)	17,3% (n=22)	0,599
Tabaco	0%	4,7% (n=6)	0,464
Antecedentes familiares de demencia	30% (n=3)	40,9% (n=36)	0,379
Extrapiramidalismo	0%	1,6% (n=2)	0,777
Reflejos Arcaicos	0%	0%	-

evaluado por el Inventario de Depresión de Beck, se encontró mayor depresión en pacientes con DCL en comparación con el grupo control en forma basal ( $p < 0,05$ )<sup>10-19</sup>. Ver tabla 7.

No se encontraron diferencias significativas en las pruebas neuropsiquiátricas entre los diferentes subgrupos de Deterioro Cognitivo Leve. Ver Tabla 8.

Tabla 4	Batería neuropsicológica de las poblaciones (Normales y DCL)		
	Normales	DCL	Sig. (entre normales y DCL)
MMSE	$\bar{X}$ = 28,76 D.E.= 1,52	$\bar{X}$ = 26,12 D.E.= 3,93	0,007
CDR Total	$\bar{X}$ = 0,29 D.E.= 0,25	$\bar{X}$ = 0,57 D.E.= 0,46	0,026
Span directo	$\bar{X}$ = 5,56 D.E.= 0,89	$\bar{X}$ = 5,11 D.E.= 1,17	0,140
Span Indirecto	$\bar{X}$ = 4,56 D.E.= 0,829	$\bar{X}$ = 3,37 D.E.= 1,30	0,001
Test del Reloj	$\bar{X}$ = 6,88 D.E.= 0,332	$\bar{X}$ = 5,51 D.E.= 2,21	0,012
Aprendizaje Serial	$\bar{X}$ = 8,29 D.E.= 2,02	$\bar{X}$ = 6,50 D.E.= 2,04	0,001
Recuerdo serial	$\bar{X}$ = 6,94 D.E.= 2,193	$\bar{X}$ = 4,25 D.E.= 2,78	0,000
Claves	$\bar{X}$ = 9,53 D.E.= 2,29	$\bar{X}$ = 7,29 D.E.= 3,33	0,008
Reconocimiento	$\bar{X}$ = 11,41 D.E.= 0,939	$\bar{X}$ = 9,75 D.E.= 2,73	0,014
Intrusiones	$\bar{X}$ = 0 D.E.= 0	$\bar{X}$ = 0,31 D.E.= 1,35	0,367
Denominación	$\bar{X}$ = 53,12 D.E.= 4,01	$\bar{X}$ = 42,97 D.E.= 10,29	0,000
Fluencia Semántica	$\bar{X}$ = 19,41 D.E.= 4,48	$\bar{X}$ = 13,91 D.E.= 4,48	0,000
Fluencia fonológica	$\bar{X}$ = 16,18 D.E.= 4,78	$\bar{X}$ = 10,80 D.E.= 4,92	0,000
Coficiente Intelectual Verbal	$\bar{X}$ = 118,33 D.E.= 9,53	$\bar{X}$ = 96,28 D.E.= 16,87	0,000
Coficiente Intelectual de Ejecución	$\bar{X}$ = 110,33 D.E.= 15,182	$\bar{X}$ = 91,77 D.E.= 15,42	0,001
Coficiente Intelectual Global	$\bar{X}$ = 115,56 D.E.= 12,82	$\bar{X}$ = 93,68 D.E.= 15,68	0,000
TMTA	$\bar{X}$ = 48,94 D.E.= 18,34	$\bar{X}$ = 85,39 D.E.= 53,75	0,004
TMTB	$\bar{X}$ = 138,24 D.E.= 85,65	$\bar{X}$ = 250,37 D.E.= 149,51	0,003

Se calcularon curvas *Kaplan Meier* para estimar la probabilidad de conversión a demencia a lo largo del tiempo. Cuando se analizó la muestra de deterioro cognitivo leve y normales (n=144) se verificó que el 27,1% convirtió a Demencia tipo Alzheimer, el 13,90% (n=20) a los seis meses y el restante 13,20% (n=19) al año. El tiempo promedio de conversión a Alzheimer fue 11,12 meses (DE=0,183). Ninguno de los normales convirtió a DTA (p<0,01). Ver Figuras 2 y 3.

Al calcular la curva de *Kaplan Meier* con sujetos normales y diferenciando a los pacientes con DCL (n=127) en am-

nésicos, en no amnésicos y en múltiples dominios, se evidenciaron diferencias estadísticamente significativas (p<0,05) en el porcentaje de conversión a Demencia tipo Alzheimer (DTA) entre los distintos grupos. Ninguno de los controles normales convirtió a Demencia tipo Alzheimer (DTA) (n=17). El 35% (n=7) de los DCL amnésicos convirtieron a DTA (-20% (n=4) a los 6 meses y 15% (n=3) a los 12 meses. El 11,1% (n=1) de los DCL no amnésicos evolucionó a DTA a los 6 meses. El 31,6% (n=31) de los DCL múltiples dominios pasó a DTA 15,3% (n=15) a los 6 meses y 16,3% (n=16) a los 12 meses.

Tabla 5		Datos Demográficos de los subgrupos de Deterioro Cognitivo Leve			
Pruebas Neuropsicológicas	DCLa	DCLduna	DCLmd	p < 0.05	
MMSE	27,2(1,7)	28,4(1,3)	25,7 (4,2)		
Aprendizaje Serial	7,1 (1,7)	7,8 (1,6)	6,2(2,1)		
Recuerdo Serial	4,6 (2,3)	7,5 (1)	3,8 (2,7)	DCLduna vs DCLmd	
Recuerdo con Claves	7,5 (-2,5)	11,2 (1,3)	6,8 (3,8)	(DCLa + DCLmd) vs DCLduna	
Reconocimiento	10,7(1,5)	11,7(0,4)	9,3(±2,9)		
Denominación	50,6 (5,3)	48,4 (5,6)	40,9 (10,5)	DCLa vs DCL md	
Fluencia Semántica	15,2 (2,9)	15,7(4,6)	13,4 (4,6)		
Fluencia Fonológica	13,8 (3,8)	14,1(5,3)	9,8 (4,7)	DCLa vs DCL md	
Span Directo	5,8 (1,3)	4,7 (1,0)	5 (1,1)		
Span Inverso	4,2 (1,1)	3,7 (0,7)	3,1 (1,3)	DCLa vs DCL md	
Trail Making A	46,2 (10,6)	70,7 (27,7)	97,3 (56)	DCLa vs DCL md	
Trail Making B	119 (36)	188 (139)	286 (148)	DCLa vs DCL md	
Reloj	6,8 (0,5)	6,7 (0,4)	5,1 (2,3)	DCLa vs DCL md	

DCLa: Deterioro Cognitivo Leve Amnésico  
DCLduna: Deterioro Cognitivo Leve Dominio unico no Memoria  
DCLmd: Deterioro Cognitivo Leve Multiple Dominio

Tabla 6		Batería neuropsiquiatría en las poblaciones (Normales y DCL)		
	Normales	DCL	Sig. (entre normales y DCL)	
Delirios	20% (n=2)	13,7% (n=14)	0,947	
Alucinaciones	0%	10,7% (n=11)	0,504	
Agitación	30% (n=3)	30,1% (n=31)	0,425	
Depresión	18,2% (n=2)	58,3% (n=60)	0,081	
Ansiedad	18,2% (n=2)	38,8% (n=40)	0,145	
Euforia	9,1% (n=1)	13,6% (n=14)	0,543	
Apatía	9,1% (n=1)	36,9% (n=38)	0,113	
Desinhibición	0%	13,7% (n=14)	0,340	
Irritabilidad	45,5% (n=5)	41,6% (n=42)	0,597	
Beck	$\bar{X}$ = 4,75 D.E. = 3,84	$\bar{X}$ = 10,252 D.E. = 7,98	0,021	

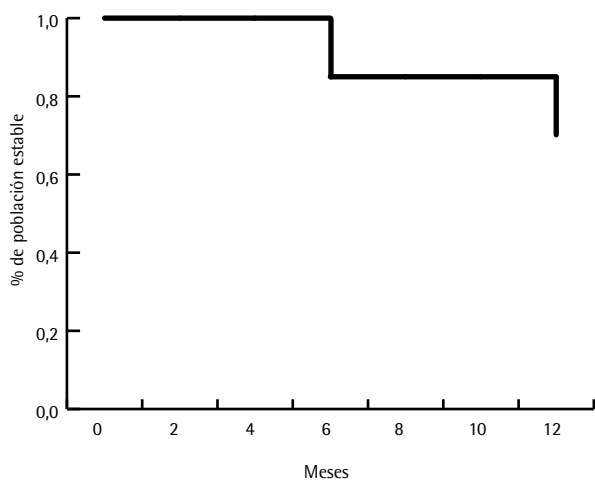
DCL: deterioro cognitivo leve; D.E: desvío estándar, n= numero de sujetos, Sig= significativo= p<0.05 o p<0.01; %: porcentaje de casos que presentan el síntoma, MMSE: Mini Mental State Examination, CDR: Clinical dementia Rating Scale

En la Figura 4 pueden observarse las conversiones de cada una de las poblaciones, siendo mayor la del DCL tipo amnésico.

Se calcularon regresiones de Cox para verificar la capacidad predictiva de ciertas variables del pasaje o no a DTA. Se verificó que la edad ( $p<0,05$ ;  $\beta=1,03$ ) aumentó la pro-

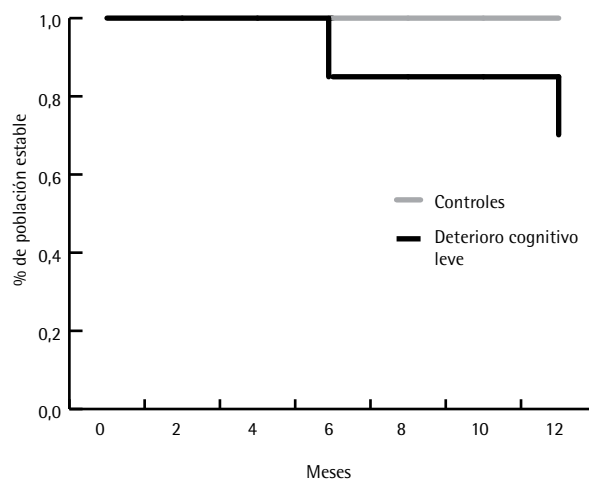
Tabla 7 Datos Demográficos de los subgrupos de Deterioro Cognitivo Leve				
Pruebas Neuropsicológicas	DCLa	DCLduna	DCLmd	p < 0.05
Delirios	0,44 (1)	0 (0)	0,39 (9,3)	ns
Alucinaciones	0,1 (0,3)	0 (0)	0,3 (1,4)	ns
Agitación	1,2 (2,4)	0,5 (1,5)	0,9 (2,2)	ns
Depresión	1,6 (1,9)	2,1 (2,6)	2,1 (3,1)	ns
Ansiedad	1,4 (2,2)	1,4 (2,5)	1,6 (2,8)	ns
Euforia	0,2 (0,4)	0 (0)	0,4 (1,5)	ns
Apatía	0,8 (1,4)	1,4 (2,1)	1,7 (3,1)	ns
Desinhibición	0,1 (0,3)	0,8 (2,2)	0,5 (1,7)	ns
Irritabilidad	0,6 (1,3)	1,4 (3,3)	1,7 (3,1)	ns
Beck	9,7 (6,5)	12,5 (0,5)	10,1 (0,3)	ns

DCLa: Deterioro Cognitivo Leve Amnésico  
DCLduna: Deterioro Cognitivo Leve Dominio unico no Memoria  
DCLmd: Deterioro Cognitivo Leve Multiple Dominio



La curva muestra el pasaje de los sujetos en riesgo de evolucionar a demencia y se encuentra expresado en el porcentaje de pacientes que permanecen estables en el tiempo. El tiempo está expresado en meses

**Figura 2** Curva de Kaplan Meier de los sujetos en riesgo de conversión a demencia



La curva muestra el pasaje de los sujetos en riesgo de evolucionar a demencia y se encuentra expresado en el porcentaje de pacientes que permanecen estables en el tiempo. El tiempo esta expresado en meses

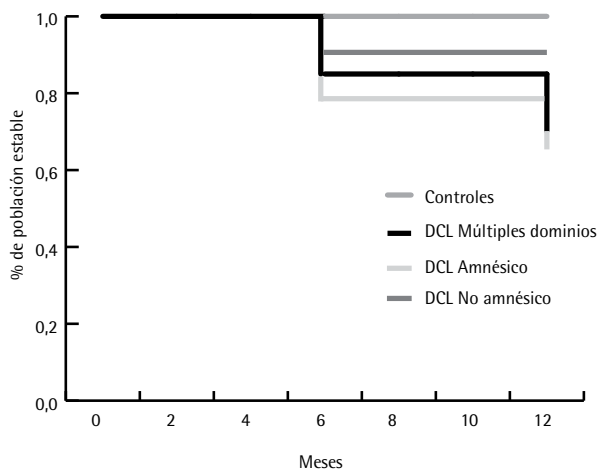
**Figura 3** Curva de Kaplan Meier de conversión a demencia de los controles y DCL

babilidad de que la conversión a Demencia Tipo Alzheimer ocurriese más tempranamente. Los años de educación, los antecedentes familiares, la hipertensión arterial, la diabetes, los antecedentes cardíacos, la dislipidemia, el tabaquismo, el valor del MMSE y del inventario de depresión de Beck, no fueron predictores significativos de la conversión a Demencia tipo Alzheimer ( $p > 0,05$ ). Ver Tabla 3.

Sin embargo, la edad fue un predictor significativo de la conversión a Alzheimer ( $p < 0,05$ ;  $\beta = 1,03$ ).

**LIMITACIONES DEL ESTUDIO**

El presente estudio se realizó a partir de una cohorte de pacientes evaluados en un Servicio de Neuropsicología. La



La curva muestra el pasaje de los sujetos en riesgo de evolucionar a demencia y se encuentra expresado en el porcentaje de pacientes que permanecen estables en el tiempo. El tiempo está expresado en meses

Figura 3

Curva de Kaplan Meier de conversión a demencia de los controles y DCL

muestra de pacientes con deterioro cognitivo leve fue dividida en 3 grupos y comparada para su análisis estadístico. Cabe destacar, que el número de casos en cada grupo es desigual. El grupo DCLmd concentra la mayor cantidad de casos, ya que en general, se trata de una población en riesgo de evolucionar a demencias tipo Alzheimer y no Alzheimer y, por ende, resulta necesario incluir un mayor número de casos para arrojar diferencias estadísticamente significativas; mientras que el DCL duna es más específico de una determinada patología, como por ejemplo la Afasia Progresiva Primaria, por lo cual con un menor número de pacientes puede ser considerado significativo. En consecuencia, como uno de los grupos concentra la mayoría de los casos, las inferencias estadísticas deben ser tomadas con cautela y los resultados deben ser interpretados en este contexto, no pudiendo ser extrapolados a la población general o aún a la población hospitalaria en general.

## DISCUSIÓN

El progreso en el conocimiento científico en el campo de las demencias, particularmente en la Enfermedad de Alzheimer, incluyendo aspectos clínicos, neuropsicológicos y genéticos; el desarrollo de biomarcadores específicos del proceso fisiopatológico y la aparición de los criterios diagnósticos para fases tempranas de la enfermedad, como el deterioro cognitivo leve debido a EA<sup>3,4</sup> o EA prodrómica<sup>20</sup> han constituido las bases de nuevas investigaciones con el fin de detectar desde el punto de vista clínico esta población en riesgo de demencia.

Según la literatura, la población en riesgo de demencia degenerativa (deterioro cognitivo leve, demencia cuestionable, CDR 0.5, deterioro sin demencia, deterioro cognitivo leve debido a la EA, etc.) tiene una tasa de conversión a demencia más alta que la de la población general. El nivel de progresión oscila entre el 10 al 25% por año<sup>6,21-28</sup>. En este estudio, con 127 pacientes seguidos a un año, la conversión promedio fue de 27,1% anual similar al estudio de Flicker y colaboradores del año 1991. El mismo incluyó 32 pacientes, de edad promedio 71 años seguidos durante dos años y medio, con una tasa de conversión anual del 25%<sup>28</sup>. Otros trabajos sobre DCL de la década del 90 como el estudio de Petersen y colaboradores de 1999, con 66 pacientes, reportó un porcentaje de conversión a demencia del 12% anual<sup>29</sup>. Bowen, en 1997, evaluó una cohorte de 21 pacientes y observó una tasa de conversión anual del 12%<sup>30</sup>.

Los estudios mencionados, a diferencia del presente, han incluido pocos casos de DCL y sin tipificación clínica por subtipos. Sin embargo, el seguimiento de los mismos ha sido entre un año (similar al presente) y tres años en promedio.

El estudio longitudinal de Espinosa A y colaboradores en 2012, incluyó 550 pacientes con DCL y mostró que el subtipo DCL amnésico tuvo un riesgo de conversión a demencia 8,5 veces mayor que el subtipo DCL no amnésico, que mostró la tasa más lenta de conversión<sup>6</sup>. En nuestro estudio, los pacientes que convirtieron a demencia, lo hicieron sólo a demencia tipo Alzheimer según criterios clínicos del *DSM IV* y *NINCDS ADRDA*, a pesar de tener en su gran mayoría, factores de riesgo vascular, ningún paciente evidenció algún evento clínico compatible con ACV o progresó a demencia vascular. Los factores de riesgo vascular, mencionados en el apartado correspondiente, como la hipertensión arterial y los antecedentes cardíacos, fueron similares en todas las poblaciones estudiadas. El tiempo promedio en el que los sujetos convirtieron a Alzheimer fue de 11,12 meses (DE=0,183). Ninguno de los controles normales convirtieron a demencia, siendo la diferencia de probabilidad de conversión entre ambos grupos estadísticamente significativa ( $p<0,01$ ).

En este trabajo, los sujetos con DCL no presentaron manifestaciones neuropsiquiátricas significativas según NPI como se reporta en la literatura<sup>19-27</sup>, Demey y colaboradores hallaron irritabilidad (55%), disforia (44%), apatía (37%) y ansiedad (37%) en la población de DCL estudiada<sup>27</sup>. Sin embargo sí presentaron diferencias significativas, en comparación con los controles normales, en el inventario de depresión de Beck al inicio del estudio.

Con respecto a la prevalencia de los distintos subtipos de DCL, la forma más infrecuente de presentación fue el subtipo DCL dominio único no memoria. Sólo 1 paciente de los 9 de este grupo convirtió a demencia. Dicho caso presentaba muy bajo rendimiento en *TrailMaking Test A* y puntajes de memoria (recuerdo diferido y reconocimiento) en un valor normal bajo en la primera evaluación neuropsicológica. A los



6 meses, evolucionó clínicamente a demencia, evidenciándose un descenso importante en el rendimiento de las pruebas de memoria. Los 8 sujetos restantes permanecieron estables a los 12 meses (3 DCL con denominación baja medida por el test de *Boston*, 3 DCL con muy bajo rendimiento en pruebas de atención (*TMT A*) y 2 DCL con bajo rendimiento en prueba ejecutiva (*TMT B*). Los pacientes con valores bajos en pruebas de atención presentaban queja de olvido corroborada por el familiar, no tenían antecedentes de trastorno atencional en la niñez y las pruebas de atención se encontraban más allá de 1,5 desvío estándar por debajo de la media para su edad y su nivel educacional, sin mediar factores metabólicos ni endocrinológicos ni psiquiátricos que pudiesen justificar la alteración atencional.

El DCL a forma afásica, en el rendimiento del lenguaje puntuó por debajo de 1,5 desvío estándar de la media según edad y nivel educación. Esta condición per se implica riesgo de conversión a demencia, y la presencia de afasia ya representa la existencia de patología, es decir de afasia progresiva primaria<sup>31-33</sup>.

El subtipo DCL con afectación de múltiples dominios fue la forma más frecuente de presentación, seguido por el subtipo amnésico y por último el dominio único no memoria.

A pesar de ser más frecuente el DCL con afectación de múltiples dominios cognitivos, fue mayor la conversión a demencia en el subtipo amnésico (con el perfil neuropsicológico de tipo hipocampal (bajo recuerdo diferido y reconocimiento) como lo reportan diferentes estudios en la literatura mundial. No se observó que la presencia de intrusiones fuese un predictor importante de conversión a demencia como se describe en otros estudios<sup>21,34-43</sup>.

Ward A y colaboradores en 2012, observaron en 42 publicaciones que la prevalencia y la incidencia asociadas a DCL varían ampliamente de acuerdo a las definiciones utilizadas para designar a los sujetos en riesgo de demencia. En este estudio la prevalencia del DCL fue de 3-42% y de la forma amnésica del 0,5 al 31,9%<sup>44</sup>.

La edad avanzada fue la única variable que aumentó la probabilidad de que el pasaje a Demencia tipo Alzheimer ocurriese más tempranamente.

Los datos presentados destacan la necesidad en medicina asistencial de reconocer la existencia de una "población en riesgo de demencia degenerativa" y de extender el criterio de DCL amnésico como el subtipo de mayor riesgo de evolucionar a demencia.

Son necesarios mayores estudios de seguimiento a más largo plazo de los diferentes subtipos de DCL para corroborar estos hallazgos, sin embargo, en estos momentos, la valoración del subtipo del DCL podría considerarse un importante biomarcador clínico con valor pronóstico, en especial en

aquellos centros donde la realización de las nuevas técnicas diagnósticas, basadas en estudios moleculares, podría resultar inaccesible.

Por otro lado, la adecuada identificación clínica del DCL con la asociación de biomarcadores de depósito beta amiloide y/o de daño neuronal como las neuroimágenes funcionales podrá brindarnos un importante desafío hacia el futuro<sup>2</sup>.

#### AGRADECIMIENTOS

Este estudio se realizó con subsidios del Ministerio de Salud del Gobierno de la Ciudad Autónoma de Buenos Aires (GCABA), con el apoyo del CONICET y del Instituto Universitario CEMIC (SIREN).

#### CONFLICTOS DE INTERÉS

Los autores declaran no tener conflictos de interés.

#### BIBLIOGRAFÍA

- Petersen RC. Mild cognitive impairment. *N Engl J Med.* 2011;364:2227-34.
- Allegri RF, Russo MJ, Kremer J, Taragano FE, Brusco I, Ollari JA, et al. Review of recommendations and new diagnosis criteria for mild cognitive impairment due to Alzheimer's disease. *Vertex.* 2012 Jan-Feb;23(101):5-15.
- Marilyn S. Albert, Steven T. DeKosky, Dennis Dickson, Bruno Dubois, Howard H. Feldman, Nick C. Fox, et al. The diagnosis of mild cognitive impairment due to Alzheimer's disease: Recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement.* 2011 May;7(3):270-9.
- Petersen RC, Smith GE, Waring SC, Ivnik RJ, Tangalos EG, Kolmen E. Mild cognitive impairment: clinical characterization and outcome. *Arch Neurol.* 1999;56:303-8.
- Petersen RC. Mild cognitive impairment. *J Int Med.* 2004;256:183-94.
- Espinosa A, Alegret M, Valero S, Vinyes-Junqué G, Hernández I, Mauleón A, et al. A Longitudinal Follow-Up of 550 Mild Cognitive Impairment Patients: Evidence for Large Conversion to Dementia Rates and Detection of Major Risk Factors Involved. *J Alzheimers Dis.* 2012;34(3):769-80.
- APA; American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, DSM-IV*, Washington DC, 1994.
- 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.
- Asociación Médica Mundial. Declaración de Helsinki. Principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos. *Rev Neurol Arg.* 2001;26:75-7.
- 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.
- Hughes CP, Berg L, Danziger WL, Coben LA, Martin RL. A new clinical scale for staging of dementia. *B J Psychiatry.*

- 1982;140:566-72.
12. WASI (Wechsler Adult Scale-reduced) The Psychological Corporation, SA, 1999.
  13. Signoret JL, Whiteley A. Memory battery scale. *Intern Neuropsych Soc Bull.* 1979;2:26.
  14. Allegri RF, Mangone CA, Rymberg S, Fernandez A, Taragano FE. Spanish version of the Boston naming Test in Buenos Aires. *Clin Neuropsychol.* 1997;11(4):416-20.
  15. Benton AL. Differential behavioral effects in frontal lobe disease. *Neuropsychologia.* 1968;5:53-60.
  16. Reitan RM. Validity of the Trail Making Test as an indication of organic brain damage. *Percept Mot Skills.* 1958;8:271.
  17. Lawton MP, Brody EM. Assessment of older people: self-maintaining and instrumental activities of daily living. *The Gerontologist.* 1969;9:179-86.
  18. Cummings JL, Mega M, Gray K, Rosenberg-Thompson S, Carusi DA, Gornbein J. The Neuropsychiatric Inventory: Comprehensive assessment of psychopathology in dementia. *Neurology.* 1994;44:2308-14.
  19. Beck AT, Ward CH, Mendelson M, Mock J, Erbaugh J. An inventory for measuring depression. *Arch Gen Psychiatry.* 1961;4:53-63.
  20. Dubois B. Prodromal Alzheimer's disease: a more useful concept than mild cognitive impairment? *Curr Opin Neurol.* 2000 Aug;13(4):367-9.
  21. Harris P, Drake M, Allegri RF. Deterioro Cognitivo leve: en búsqueda de la pre demencia. *Acta Psiquiátrica y Psicológica de América Latina.* 2001;47(1):11-20.
  22. Larrieu S, Letenneur L, Orgogozo J, Fabrigoule C, Amieva H, Le Carret N, et al. Incidence and outcome of mild cognitive impairment in a population-based prospective cohort. *Neurology.* 2002;59:1594-9.
  23. Eby E, Hogan D, Parhad I. Cognitive impairment in the nondemented elderly. *Arch Neurol.* 1995;52:612-9.
  24. Coria F, Gomez de Caso JA, Minguez L, Rodriguez-Artalejo F, Claveria LE. Prevalence of age-associated memory impairment and dementia in a rural community. *J NeurolNeurosurg Psychiatry.* 1993;56:973-6.
  25. Palmer K, Fratiglioni L, Winblad B. What is mild cognitive impairment? Variations in definitions and evolution of nondemented persons with cognitive impairment. *Acta Neurol Scand Suppl.* 2003;179:14-20.
  26. Allegri RF, Feldman M, Harris P, Nagle C. Relación entre las quejas subjetivas de memoria y el reporte del familiar en pacientes con Demencia Tipo Alzheimer. *Actas Esp Psiquiatr.* 2000;28(6):373-8.
  27. Demey I, Zimerman M, Allegri RF, Serrano CM, Taragano FE. Neuropsychiatric symptoms in mild cognitive impairment. *Vertex.* 2007 Jul-Aug;18(74):252-7. Spanish.
  28. Flicker C, Ferris SH, Reisberg B. Mild cognitive impairment in the elderly: predictors of dementia. *Neurology.* 1991Jul;41(7):1008-9.
  29. Petersen RC, Smith GE, Waring SC. Mild cognitive impairment: clinical characterization and outcome. *Arch Neurol.* 1999 Mar;56(3):303-8.
  30. Bowen J, Teri L, Kukull W, McCormick W, McCurry SM, Larson EB. Progression to dementia in patients with isolated memory loss. *Lancet.* 1997;349:763-5.
  31. Mesulam MM. Primary Progressive aphasia. *Ann Neurol.* 2001;49(4):425-32.
  32. Rogalski E, Cobia D, Harrison TM, Wieneke C, Weintraub S, Mesulam MM. Progression of language decline and cortical atrophy in subtypes of primary progressive phasia. *Neurology.* 2011;76(21):1804-10.
  33. Gao S, Hendrie HC, Hall KS, Hui S. The relationships between age, sex, and the incidence of dementia and Alzheimer's disease. A meta-analysis. *Arch Gen Psychiatry.* 1998;55:809-15.
  34. Tierney MC, Szalai JP, Snow WG, et al. Prediction of probable Alzheimer's disease in memory impaired patients: a prospective longitudinal study. *Neurology.* 1996;46:661-5.
  35. Devanand DP, Folz M, Gorlyn M, Moeller JR, Stern Y. Questionable dementia: clinical course and predictor outcome. *JAGS.* 1997;45:321-8.
  36. Amieva H, Letenneur L, Dartigues JF, et al. Annual rate and predictors of conversion to dementia in subjects presenting mild cognitive impairment criteria defined according to a population-based study. *Dement Geriatr Cogn Disord.* 2004;18:87-93.
  37. 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;56:1683-9.
  38. Katzman R. Education and the prevalence of dementia an Alzheimer's disease. *Neurology.* 1993;43:13-20.
  39. Rosso SM, Landweer EJ, Houterman M, Donker Kaat L, van Duijn AM, van Swieten JC. Medical and environmental risk factors for sporadic frontotemporal dementia. *J NeurolNeurosurg Psychiatry.* 2003;74:1574-6.
  40. Migliacci ML, Scharovsky D, Gonorazky SE. Deterioro cognitivo leve: características neuropsicológicas de los distintos subtipos. *Rev Neurol.* 2009;48:237-41.
  41. Haller S, Nguyen D, Rodriguez C, Emch J, Gold G, Bartsch A, et al. Individual Prediction of Cognitive Decline in Mild Cognitive Impairment Using Support Vector Machine-Based Analysis of Diffusion Tensor Imaging Data. *J Alzheimers Dis.* 2010;22(1):315-27.
  42. Rosenberg PB, Mielke MM, Appleby B, Oh E, Leoutsakos JM, Lyketsos CG. Neuropsychiatric symptoms in MCI subtypes: the importance of executive dysfunction. *Int J Geriatr Psychiatry.* 2010;26(4):364-72.
  43. Nordlund A, Rolstad S, Klang O, Edman A, Hansen S, Wallin A. Two-year outcome of MCI subtypes and aetiologies in the Göteborg MCI study. *J NeurolNeurosurg Psychiatry.* 2010;81(5):541-6.
  44. Ward A, Arrighi HM, Michels S, Cedarbaum JM. Mild cognitive impairment: Disparity of incidence and prevalence estimates. *Alzheimers Dement.* 2012;8(1):14-21.