

## FACTORES PREDICTORES DE CONVERSIÓN EN DETERIORO COGNITIVO LEVE (Cohorte de Seguimiento en CEMIC)

**C.M. SERRANO, F. TARAGANO, R.F. ALLEGRI, H. KRUPITZKI, M. MARTELLI,  
M. FELDMAN, C. GOSCILO, G. TUFRÓ, L. LOÑ, D. SARASOLA, C. DILLON, L. TAMAROFF**

Este trabajo ha sido galardonado con el Premio "Sociedad Neurológica Argentina" otorgado en el  
XLIII Congreso Argentino de Neurología - Mar del Plata 2006

*Servicio de Neuropsicología (SIREN), y Unidad de Investigación "Rene Barón" del Instituto Universitario CEMIC,  
Buenos Aires, Argentina y Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Tecnológicas (CONICET).*

**Resumen** *Introducción:* El deterioro cognitivo leve (DCL) es un síndrome de declinación cognitiva mayor que la esperada para la edad y que no interfiere significativamente las actividades de vida diaria. *Objetivos:* Determinar la validez del DCL y estudiar los factores "predictores de conversión a demencia". *Materiales y Métodos:* Durante 3 años fue seguida una cohorte de 301 pacientes "en riesgo de demencia" (edad  $72.2 \pm 8.1$ ; 58% mujeres, escolaridad 12 años, MMSE 27/30, CDR 0,5/3), 239 cumplían criterio de DCL. Se los evaluó con un examen neuropsiquiátrico, una batería neuropsicológica, laboratorio y neuroimágenes. *Resultados:* Las comorbilidades más frecuentes fueron hipertensión arterial y dislipemia. En las evaluaciones realizadas predominaron los trastornos de memoria y los síntomas conductuales. El resto de los exámenes complementarios fueron normales. En el primer año rotaron a demencia el 13% y a los tres años el 40%. La mayoría de los DCL que rotaron a demencia (78%) lo hicieron hacia enfermedad de Alzheimer. Los factores de riesgo más importantes fueron: escolaridad < 12 años, MMSE < 27, denominación < 51, CI global < 111, edad > 75 años, inactividad laboral, presencia de intrusiones y antecedentes de alucinaciones. Dichos riesgos explican el 69.2% de la variabilidad de rotación. *Conclusiones:* Los datos presentados, los primeros reportados en nuestro medio, destacan la necesidad en medicina asistencial de admitir la existencia de este constructo. El estudio de los *factores de riesgo*, muchos de ellos responsables de la reserva funcional cognitiva, puede aportar evidencia para la actividad clínica y la toma de decisiones en salud pública.

**Palabras clave:** Deterioro cognitivo leve, Enfermedad de Alzheimer, Alzheimer predemencia, factores de riesgo, factores de protección

**Summary** *Conversion predictors factors in mild cognitive impairment.* *Introduction:* Mild Cognitive Impairment (MCI) defines a syndrome of cognitive impairment which is higher than expected for a specific age, without impact in daily activities. The conversion rate towards dementia is high. *Objectives:* To determine the "predictors of conversion to dementia in MCI". *Subjects and Methods:* A sample of three hundred and one patients (age:  $72.2 \pm 8.1$  years, 58% women, parental education: 12 years, MMSE (Mini Mental State Examination) 27/30, Clinical Dementia Rating (CDR): 0,5/3), who began with cognitive or behavioral syndrome with no significant daily functional disability, was assessed with a neuropsychiatric examination, an extense neuropsychological battery, laboratory tests and neuroimaging. *Results:* Patients with MCI had comorbidities such as hypertension and dyslipemia. In the neuropsychological performance memory impairments prevailed, and in the neuropsychiatric assessment behavioral symptoms were found. *Evolution:* In the first year 13% converted towards dementia and 40% within three years (the majority transformed towards Alzheimer's dementia). The risk factors of the ones who transformed towards Alzheimer's dementia were parental education <12, MMSE < 27, Boston naming Test < 51, IQ (Intelligence Quotient) < 111, age > 75 years, without labor activity at the present time, presence of intrusions in memory recall, previous hallucinations (explain 69.2% of the variability of conversion). *Conclusions:* MCI is a "population in risk for degenerative dementia". The study of the *risk factors* in MCI can contribute an important evidence for the clinical activity and the decision making process of Public Health.

**Key words:** MCI, Mild cognitive impairment, dementia, Alzheimer Disease, risk factors

## Introducción

La prevalencia de la demencia sumada al costo económico, social y familiar que genera, determina una gran preocupación en la salud pública mundial. Con el avance de la edad, los sujetos adultos se quejan de que su memoria "no es más la de antes", los "olvidos" son muy frecuentes en el curso del envejecimiento normal, pero son también característicos de las etapas iniciales de los síndromes demenciales. Esta superposición ha motivado desde hace más de 40 años diversos intentos para delimitar esta situación<sup>1, 2</sup>.

En 1962, Kral y cols<sup>3</sup>, definieron los "olvidos benignos" como las alteraciones amnésicas que no influyen en el desempeño de las actividades de la vida diaria, y no progresan hacia formas más profundas y globales de deterioro intelectual. Si bien esta entidad nunca fue definida desde el punto de vista operativo (resultados esperables en las baterías de test neuropsicológicos) ni fue validada por estudios longitudinales bien controlados, en los próximos 20 años se utilizó este concepto y fueron raros los reportes relacionados que lo cuestionen. A mitad de los 80 el Instituto Nacional de la Salud Mental de los Estados Unidos (National Institute of Mental Health - NIMH) subsidió un grupo de trabajo cuya tarea fue establecer los lineamientos diagnósticos de lo que denominarían "Deterioro de Memoria Asociado a la Edad - DMAE"<sup>4</sup>. Los criterios de inclusión de este último eran sujetos mayores de 50 años con quejas de olvidos, fallas objetivas en su memoria (puntaje por debajo de los jóvenes en las pruebas de memoria) y función intelectual normal. La presencia de un valor de corte en las pruebas de memoria permitió desarrollar un criterio claro para trabajos de investigación. Entonces, se suscitó un conflicto

con la referencia del puntaje a los "sujetos jóvenes", que determinaba que gran parte de la población de sujetos añosos tenían DMAE y así el concepto perdía utilidad. Posteriormente aparecieron diversas definiciones (declinación cognitiva asociada a la edad<sup>5</sup>, deterioro de memoria consistente con a edad<sup>6</sup>, y declinación cognitiva relacionada a la edad<sup>7</sup> que rápidamente cayeron en desuso (Fig. 1).

El objetivo final de estas discusiones no era la normalidad, sino aquella franja limítrofe de "pseudonormalidad" correspondiente a una probable enfermedad de Alzheimer aún sin demencia. Si bien en la población general no existe una continuidad biológica entre el envejecimiento normal y la enfermedad de Alzheimer, desde el punto de vista clínico, sintomatológico y cognitivo sí la hay en aquellos que la van a padecer. El hecho de que la enfermedad de Alzheimer se expresa neuro-patológicamente muchos años antes de que aparezcan los síntomas clínicos llevó a diversos autores a describir una etapa preclínica, una pre-sintomática y una sintomática<sup>8</sup> (Fig. 2).

Así interpretado, existe un continuo cognitivo y la noción implica que aquellos individuos que lo transitan terminan dementes<sup>9</sup>. Nace así en 1991 el concepto de "deterioro cognitivo leve" (DCL)<sup>10</sup>, y posteriormente es tomado por el grupo de la Clínica Mayo<sup>10</sup> para intentar definir a este grupo de sujetos. El DCL se refiere a individuos quienes tienen deterioro cognitivo el cual no es *suficiente desde lo funcional* como para rotular el diagnóstico de síndrome demencial. Estos pacientes son comunes en la práctica diaria y su caracterización es clave para el clínico asistencial.

Los criterios de inclusión del deterioro cognitivo leve según Petersen<sup>9</sup> son:

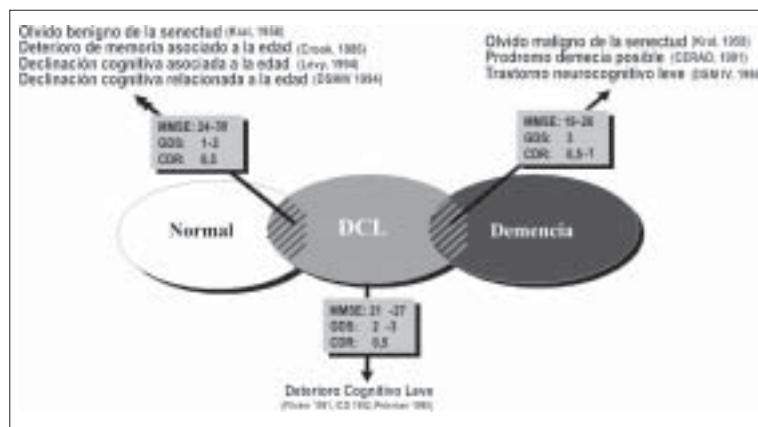


Fig. 1.- Definiciones históricas de deterioro cognitivo sin demencia

1. Paciente con queja de pérdida de memoria corroborada por un informante.
2. Deterioro de memoria en relación con los sujetos de la misma edad y nivel educacional del paciente.
3. Función cognitiva global normal.
4. Normalidad en actividades de vida diaria.
5. Ausencia de demencia.

La importancia de este síndrome radica en que cada año entre el 8 al 15% de aquellos sujetos que lo padecen evolucionan hacia la enfermedad de Alzheimer, mientras que en la población general solo lo hacen del 1 al 2%<sup>11</sup> (Fig. 3).

La relevancia de concepto para el medico asistencial esta dada porque destaca los trastornos cognitivos que ocurren antes del diagnóstico clínico inicial de demencia. El deterioro cognitivo leve caracteriza algunos pacientes en las clínicas de memoria e identifica aquellos en *riesgo de desarrollar demencia* en el futuro.

Desde el punto de vista cognitivo los individuos con deterioro cognitivo leve se caracterizan por tener un examen general del estado mental mas cercano a los sujetos controles, y las pruebas de memoria alteradas están más cercanas a los sujetos con enfermedad de Alzheimer<sup>9, 12</sup>, Fig. 4.

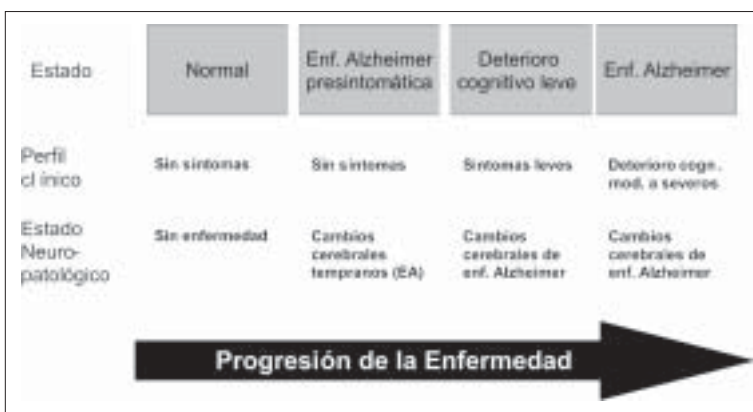


Fig. 2.- Curso natural hipotético de la enfermedad de Alzheimer esporádica

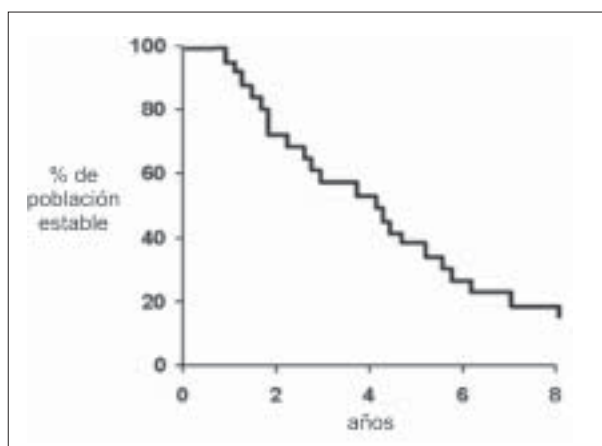


Fig. 3.- Curva de Kaplan Meier de conversión a demencia en sujetos con deterioro cognitivo leve. (Tomado de Petersen, 2001 (12))

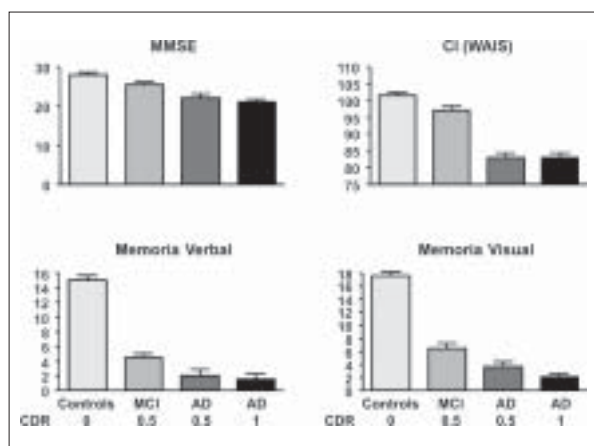


Fig. 4.- Rendimiento en baterías neuropsicológicas de los pacientes con deterioro cognitivo leve

Referencias: la curva muestra el pasaje de los sujetos de deterioro cognitivo leve a demencia y se encuentra expresado en el porcentaje de pacientes que permanecen estables en deterioro cognitivo leve.

Referencias: MMSE = (Mini mental State Exam), CI (WAIS) = Coeficiente Intelectual (Wechsler Adult Intelligence Scale, 1988); Controles = sujetos normales; MCI = Mild Cognitive Impairment o Deterioro Cognitivo leve; AD = Alzheimer disease o Enfermedad de Alzheimer; CDR = Clinical Dementia Rating.

Estos pacientes funcionan en forma independiente en la comunidad y no reúnen criterios del DSM IV para síndrome demencial<sup>7</sup>. El concepto de deterioro cognitivo leve ha evolucionado, se han descrito en los últimos años subtipos con diferentes evoluciones esperables para cada uno. Se describieron una *forma amnésica pura* en la cual el paciente solo tiene dificultades en su memoria con preservación del resto de las funciones cognitivas, una forma con *compromiso de varios dominios cognitivos en grado leve* y una forma de *dominio cognitivo único pero que no es memoria* (ejemplo: lenguaje o función ejecutiva)<sup>11</sup>. La *forma amnésica* tiene una evolución más probable a enfermedad de Alzheimer, la de *varios dominios cognitivos* que podría reflejar solo el envejecimiento normal o una enfermedad de Alzheimer y la forma a *dominio único fuera de la memoria* que reflejaría más una probable demencia frontotemporal, demencia vascular o demencia por cuerpos de Lewy<sup>11</sup> (Fig. 5).

Clásicamente el concepto de deterioro cognitivo leve ha implicado solamente trastornos en las funciones "cognitivas", sin embargo se han encontrado síntomas conductuales asociados a este síndrome<sup>13,14</sup>, y quizás la posibilidad si nuestro objetivo es llegar a la etapa pre-demencia de *población en riesgo de demencia* de que el trastorno conductual podría ser otra de las formas de inicio. Si esto fuera así deberíamos tener una cuarta forma de DCL a forma conductual o simplemente Deterioro Conductual Leve (DConL).

Los resultados de investigaciones sobre prevalencia o incidencia del deterioro cognitivo leve y el riesgo de progresión a demencia demuestran una *gran variabilidad*, en especial debido a las diferencias metodológicas en la *definición* del deterioro cognitivo leve. En el estudio PAQUID la prevalencia fue del 22,8%<sup>15</sup>. El estudio Canadiense de Salud y Envejecimiento reportó una prevalencia estimada del 16,8% para trastorno cognitivo en general y sólo 5,3% para deterioro cognitivo a forma amnésica<sup>16</sup>. Para otros investigadores, el porcentaje de preva-

lencia de varias formas de deterioro cognitivo osciló entre el 17 y el 85% dependiendo del criterio utilizado para definir el trastorno (Ej.: sólo memoria, o cualquier trastorno) y de las características poblacionales (edad, nivel educacional, etc.)<sup>17-19</sup>.

Claramente, la variabilidad de los criterios metodológicos utilizados para *definir* la construcción teórica "deterioro cognitivo leve", la *población seleccionada*, la *heterogeneidad clínica* y el atribuirle un origen *etiológico* probable (dirigido hacia la EA) o un sentido *sindromático* (incluyendo varias enfermedades, Alzheimer, Vascular, Frontotemporal, Demencia por Cuerpos de Lewy, Parkinson y aun envejecimiento normal) han generado una gran confusión en los últimos años en el diagnóstico entre los diferentes investigadores y en consecuencia, en la prevalencia, incidencia y porcentaje de conversión a demencia.

La ambigüedad existente sobre el *paciente en riesgo de demencia*, hace necesario evaluar si este concepto teórico existe y si hay factores *predictores de conversión* a demencia que puedan ser detectados en estadios tempranos.

## Hipótesis

1. Existe una población de *pacientes con deterioro cognitivo leve en riesgo de evolucionar a demencia degenerativa*.
2. Evolucionan más frecuentemente a demencia tipo Alzheimer.
3. Existen factores que predicen la conversión de deterioro cognitivo leve a demencia tipo Alzheimer.

## Objetivos

### Primarios

1. Evaluar si los sujetos con deterioro cognitivo leve representan una "población en riesgo de evolucionar a demencia degenerativa".

### Secundarios

1. Determinar la curva de conversión en nuestro medio.
2. Estudiar los factores de riesgo y de protección para la conversión a demencia.

## Material y Método

### Tipo de estudio

Estudio de seguimiento longitudinal de una cohorte de pacientes que concurren al Servicio de Investigación Neuropsicológica (SIREN) del CEMIC (Galván 4102, Buenos Aires, Argentina) cuyos datos fueron recabados prospectiva y retros-



Fig. 5.- Subtipos clínicos de deterioro cognitivo leve

Referencias: DCL: deterioro cognitivo leve, EA: enfermedad de Alzheimer, DFT: demencia frontotemporal, DTCL: demencia tipo cuerpos de Lewy, DV: demencia vascular.

pectivamente entre el 1 de enero del 2001 y el 1 de enero del 2006.

## Población

### Criterios de Selección

a. Pacientes en riesgo de demencia en seguimiento en CEMIC

Para seleccionar a los pacientes “en riesgo de demencia” a incluir en este estudio se utilizaron los siguientes criterios de inclusión y de exclusión.

### Criterios de inclusión

1. Pacientes que consultaron por algún tipo de trastorno cognitivo y/o conductual de inicio lento y progresivo, corroborado por un informante.
2. Alteraciones objetivas en memoria y/u otra función cognitiva (en pruebas neuropsicológicas estándares: mas de 1,5 desvíos estándares por debajo de la norma para la edad y escolaridad)
3. Independientes en sus actividades instrumentales de vida diaria
4. Que no cumplieran criterios diagnósticos de síndrome demencial según DSMIV<sup>7</sup>.
5. Que tuvieran un seguimiento de al menos dos consultas.

Los criterios de exclusión fueron:

1. Pacientes que al momento de la consulta tuvieran otro diagnóstico neurológico crónico (ej. Epilepsia, Enfermedad Cerebrovascular, Sida, Tumores, etc)
2. Que los trastornos cognitivos hubieran comenzado a partir de un episodio (accidente cerebrovascular, traumatismo de cráneo, encefalitis etc),
3. Que formara parte de una enfermedad psiquiátrica mayor según DSM IV<sup>7</sup> de inicio antes de los 50 años (ej: esquizofrenia, depresión mayor, etc).
4. O que se debiera al abuso de psicotrópicos o de sustancias.

b. Pacientes con Deterioro Cognitivo Leve

Se consideraron pacientes con deterioro cognitivo leve a los que cumplían los criterios de Petersen<sup>9</sup>.

### Flujograma de pacientes

Entre el 1 de enero del 2001 y el 1 de enero del 2006 consultaron al SIREN/ CEMIC 1417 pacientes (Fig. 6).

Fueron excluidos 174 pacientes por no volver a la consulta. Fueron seleccionados 351 *pacientes en riesgo de demencia* siendo descartados 26 por haber fallecido y 24 por falta de datos centrales en la historia clínica. De la cohorte de 301 pacientes para el estudio longitudinal quedaron finalmente 239 que cumplían criterios de deterioro cognitivo leve.

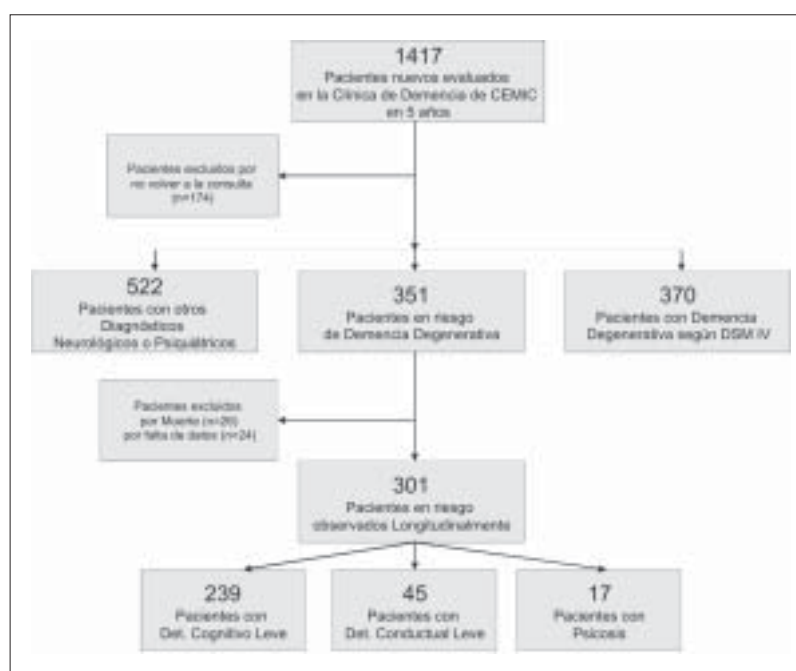


Fig. 6.– Flujograma de los pacientes

Los datos demográficos se describen en la Tabla 1.

Seguimiento de los pacientes: Los pacientes que ingresaron en el estudio habían realizado al menos dos consultas. La mediana del tiempo de seguimiento fue de 24.15 meses y el número de entrevistas (mediana) fue 7 (Tabla 1).

### Método

A toda la población estudiada se le realizó en la entrevista inicial el protocolo de uso preestablecido en el Servicio SIREN del CEMIC que comprende:

TABLA 1.— Datos Demográficos de la Población "Deterioro Cognitivo Leve"

	Deterioro Cognitivo Leve	
Número de sujetos	239	
Edad en años a la 1ra consulta (X±SD)	72.3 ± 7.8	
Sexo (masculino)	98	41%
Estado civil (casados)	159	67%
Mediana de escolaridad (años)	12	
Actividad laboral (jubilado)	182	76%
Seguimiento en meses (mediana)	24.15	
Percentil 10	9.00	
Percentil 90	51.89	
Número de consultas (mediana)	7	
Percentil 10	2	
Percentil 90	21	
Mini mental state (Total) (29)	28	
CDR (Clinical dementia rating) (30)	0.5	

Referencias: Edad en años expresada en media (desvío estándar); Escolaridad en años, Seguimiento en meses y número de consultas (Mediana, percentil 10 y 90), Mini mental State Exam (total) y CDR estan expresados en mediana.

### Variables en estudio de cada paciente

Desde la Historia Clínica se ingresaron en la base de datos 85 variables por paciente

#### Datos demográficos

1. Edad a la 1<sup>ra</sup> consulta: edad que el paciente tiene en la primera consulta expresada en años.
2. Sexo: masculino y femenino
3. Estado civil: casado, soltero, divorciado, viudo.
4. Escolaridad: expresada en años
5. Actividad laboral: ignorado, activo o jubilado.
6. Seguimiento: periodo en meses de seguimiento del paciente
7. Número de consultas

#### Interrogatorio

8. Problemas de memoria: si el paciente describe problemas de memoria.
9. Anomia: si el paciente describe dificultad para hallar palabras en el lenguaje corriente.
10. Disartria: si el paciente describe problemas articulatorios.
11. Desorientación: si el paciente ha tenido episodios de desorientación espacial en lugares conocidos o temporal

a. *Evaluación Inicial*: que incluye una entrevista neurológica y psiquiátrica semiestructurada, el examen clínico neurológico, y un examen mínimo del estado mental<sup>20</sup>.

b. *Evaluación Neuropsicológica*: incluye el Coeficiente intelectual total del Test de Inteligencia de Wechsler reducido<sup>22</sup>, la Batería de Memoria de Signoret<sup>23</sup>, el Test de Denominación de Boston<sup>24</sup>, el Test de Fluencia Verbal<sup>25</sup>, y el "Trail making test"<sup>26</sup>. El nivel de deterioro del paciente se determinó en base a la escala de deterioro global (CDR-Clinical Dementia Rating<sup>21</sup>).

c. *Evaluación de Actividades Instrumentales de Vida Diaria*<sup>27</sup>.

d. *Evaluación Neuropsiquiátrica*: para el estudio de los trastornos conductuales (depresión, ideas delirantes, alucinaciones, etc.) se utilizó el Inventario Neuropsiquiátrico (NPI) de la Universidad de California en Los Ángeles<sup>28</sup> y para cuantificar los rasgos depresivos la escala autoadministrada de depresión de Beck y cols<sup>29</sup>.

e. *Exámenes de Laboratorio*: se les efectuó un laboratorio completo que incluyó una rutina de sangre completa con hemograma, eritrosedimentación, urea, glucemia, ionograma, hepatograma, estudio de función tiroidea (TSH, T3, T4), VDRL, dosaje sérico de B12 y ácido fólico.

f. *Exámenes neuroradiológicos*: Al menos una TAC y/o RNM de cerebro. En forma opcional se realizó un SPECT cerebral de acuerdo a las características de los pacientes (realizado de rutina en aquellos que comenzaban con trastornos conductuales o psicosis).

En la evolución, para el diagnóstico del síndrome demencial se utilizaron los criterios del DSM IV (7), y para Demencia tipo Alzheimer (DTA) los criterios de probable o posible de NINCDS ADRDA, McKhann y cols.<sup>30</sup>.

Todo el trabajo clínico estuvo sujeto a las Reglas ICH de Buenas Prácticas Clínicas, a la última revisión de las declaraciones de Helsinski<sup>31</sup> así como a las regulaciones de la Dirección de Investigación Clínica del Instituto Universitario CEMIC.

## Interrogatorio: Actividades instrumentales de vida diaria

12. Dificultades laborales: si el paciente ha tenido problemas en sus actividades laborales habituales.
13. Dificultades en el manejo dinero: si el paciente describe problemas cuando realiza compras.
14. Dificultad para resolver situaciones: si el paciente tiene dificultad para resolver situaciones que antes resolvía sencillamente (ejemplo manejo de Bancos etc.)

## Interrogatorio: Actividades básicas de vida diaria

15. Dificultades en el vestirse
16. Dificultades para bañarse
17. Incontinencia de esfínteres

## Antecedentes personales

18. Ninguna comorbilidad: no presenta ninguna comorbilidad
19. 1 comorbilidad: tiene sólo una comorbilidad
20. 2 comorbilidades: tiene dos comorbilidades
21. 3 comorbilidades: tiene tres comorbilidades
22. 4 comorbilidades: tiene cuatro comorbilidades
23. Hipertensión arterial: si tiene diagnóstico de hipertensión Arterial.
24. Diabetes: si tiene diagnóstico de diabetes
25. Dislipemia: si tiene diagnóstico de dislipemia
26. Hipotiroidismo: si tiene diagnóstico de hipotiroidismo

## Medicación neuropsiquiátrica

27. ninguna: no esta tomando medicación neuropsiquiátrica en el momento de la entrevista inicial.
28. 1 droga: toma una sola droga
29. 2 drogas: toma dos drogas
30. 3 drogas: toma tres drogas
31. 4 drogas: toma cuatro drogas.
32. 5 drogas: toma cinco drogas
33. Antidemenciales: si en la entrevista inicial se encuentra medicado con antedemenciales reconocidos tipo anticolinesterásicos (rivastigmina, galantamina, donepecilo) o moduladores glutamatérgicos (memantina)
34. Antidepresivos: si en la entrevista inicial se encuentra medicado con antidepresivos.
35. Antipsicóticos: si en la entrevista inicial se encuentra medicado con antipsicóticos.
36. Benzodiazepinas: si en la entrevista inicial se encuentra medicado con benzodiazepinas.

## Antecedentes familiares

37. Antecedentes familiares: si tiene antecedentes familiares de demencia o deterioro cognitivo.

## Examen Neurológico

38. Piramidalismo: si en el examen neurológico inicial presenta signos piramidales (hiperreflexia, signo de Babinski etc) independientemente del grado o localización del mismo
39. Extrapiramidalismo: si en el examen neurológico inicial presenta signos extrapiramidales (hipokinesia, rigidez o temblor) independientemente del grado o localización del mismo
40. Reflejos arcaicos: si en el examen neurológico inicial presenta signos arcaicos como el reflejo de prehensión, chuqueteo, hociqueo, o succión
41. Síndrome pseudobulbar: si en el examen neurológico inicial presenta disartria, disfonía, disfagia, risa y llanto inmotivado.
42. Signos cerebelosos: si en el examen neurológico inicial presenta signos cerebelosos (dismetria, ataxia, etc.) independientemente del grado.
43. Apraxia marcha: si en el examen neurológico inicial presenta signos de apraxia de la marcha de tipo imitación o apraxicos.

## Batería de Evaluación neuropsicológica

44. Mini Mental State Examination de Folstein y cols., 1975<sup>20</sup>: se considera el puntaje total sobre 30 puntos.

Memoria (Batería de Memoria verbal de Signoret, 1979<sup>23</sup>)

45. Recuerdo inmediato historia: prueba de memoria lógica inmediata sobre 12 puntos
46. Recuerdo diferido historia: prueba de memoria lógica diferida sobre 12 puntos
47. Aprendizaje serial: aprendizaje de una lista de 12 palabras
48. Recuerdo serial: recuerdo diferido de la lista de 12 palabras luego de una interferencia.
49. Recuerdo con claves: recuerdo de las 12 palabras con una facilitación semántica.
50. Reconocimiento: prueba de reconocimiento de las 12 palabras por elección múltiple.
51. Presencia Intrusiones: presencia o ausencia de intrusiones en la batería de memoria. Se considera una intrusión cuando el paciente restituye una palabra que no se encontraba en la lista original.

## Lenguaje

52. Denominación boston: se evalúa mediante el test de denominación de Boston versión en español de Allegri y cols., 1997<sup>24</sup>. El puntaje es sobre 60 láminas.
53. Fluencia Semántica<sup>25</sup>: número de nombres de animales que puede decir el paciente en un minuto.
54. Fluencia Fonológica<sup>25</sup>: número de palabras que comienzan con la letra "p" que puede decir el paciente en un minuto.

## Atención y Ejecutivo

55. Span dígitos: tomado del WASI, 1999<sup>22</sup>
56. Trail making A: tomado de Reitan 1958<sup>26</sup>. Se mide en segundos para resolver la prueba.
57. Trail making B: tomado de Reitan 1958<sup>26</sup>. Se mide en segundos para resolver la prueba.
58. Perseveraciones: se evalúa la presencia o ausencia de perseveraciones en el test Trail making B.

WASI (Wechsler Adult Intelligence Scale)<sup>22</sup>

59. Vocabulario: en puntaje T
60. Analogías: en puntaje T
61. Cubos: en puntaje T
62. Matrices: en puntaje T
63. CI verbal: coeficiente intelectual verbal.
64. CI ejecutivo: coeficiente intelectual ejecutivo
65. CI Global: coeficiente intelectual global

Evaluación Neuropsiquiátrica: Inventario Neuropsiquiátrico<sup>28</sup> se considera la presencia o ausencia del síntoma en la consulta inicial.

66. Ideas delirantes
67. Alucinaciones
68. Agitación
69. Depresión
70. Ansiedad
71. Euforia/Negación
72. Apatía/Indiferencia
73. Desinhibición
74. Irritabilidad
75. Alteraciones motoras
76. Comportamientos nocturnos
77. Alteraciones alimentarias:

Inventario de depresión de Beck<sup>29</sup>

78. Inventario de depresión de Beck: se consideró el puntaje total del inventario de Beck

Exámenes complementarios: Laboratorio: se considera la presencia o no de un valor patológico

79. Hematocrito
80. Colesterol
81. TSH

## Neuroimágenes

82. TAC o RNM: 0 normal, 1 atrofia general, 2 leucoaraiosis, 3 atrofia focal
83. SPECT CEREBRAL: 0 normal, 1 hipoflujo general, 2 hipoflujo en parche, 3 hipoflujo focal

## Conversión

84. Fecha de conversión
85. Diagnóstico final

*Análisis Estadístico*<sup>32, 33</sup>

En primer término se efectuó un análisis descriptivo de la muestra en estudio y se tabularon las variables seleccionadas para Deterioro cognitivo leve. Para el caso de variables categóricas, se estableció la distribución de frecuencias y se expresó como porcentajes. En el caso de variables continuas se determinó la media con su correspondiente desvío estándar. Cuando la distribución fue no paramétrica se describió la variable mediante la mediana y el percentilo 10 y 90. Se determinó la proporción de sujetos "rotados" según fuese Demencia tipo Alzheimer, Demencia frontotemporal o Demencia con cuerpos de Lewy en relación al diagnóstico inicial de Deterioro cognitivo leve. Asimismo se estimó el tiempo transcurrido desde el diagnóstico a la rotación.

Dado las características de cohorte de seguimiento de los sujetos en estudio se utilizaron la metodología de Kaplan-Meier para estimar la probabilidad de supervivencia de los individuos de la muestra en un período de tiempo determinado. "Sobrevivir" en este caso significa que el suceso de interés, es decir, la conversión no ocurrió. El suceso o evento en este caso fue la conversión a demencia del sujeto en seguimiento. Se consideró entonces como sobrevida a la diferencia entre la fecha de comienzo de la observación y la de ocurrencia del suceso y se analizó globalmente y para cada uno de los diagnósticos iniciales.

Se estimó aquellos factores asociados a la probabilidad de rotación a la Demencia tipo Alzheimer. Para ello se analizó inicialmente la función de supervivencia biviada entre la rotación y cada una de las variables



pronosticas se expresó como Hazard Ratio con su intervalo de confianza del 95%. Para establecer asociaciones independientes entre la probabilidad de rotación y las variables estudiadas, se seleccionaron aquellas 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 rotación 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%.

Finalmente se efectuó un análisis de componentes principales como técnica estadística de síntesis de la información, o reducción de la dimensión (número de variables). Es decir, ante la presencia de un banco de datos con muchas variables, el objetivo fue reducirlas a un menor número perdiendo la menor cantidad de información posible. Los nuevos componentes principales o factores generados fueron entonces una combinación lineal de las variables originales, siendo independientes entre sí. La elección de los factores se realizó de tal forma que el primero recogió la mayor proporción posible de la variabilidad original; el segundo factor recogió la máxima variabilidad posible no recogida por el primero, y así sucesivamente. Del total de factores se eligieron aquéllos que recogieron el porcentaje de variabilidad considerado suficiente. Una vez seleccionados los componentes principales, se representaron en forma de matriz. Cada elemento de ésta representa los coeficientes factoriales de las variables en donde los coeficientes factoriales fueran próximos a 1, una variable tuviese coeficientes elevados sólo con un factor, y no deban existir factores con coeficientes similares.

## Resultados

En la Tabla 2 observan los resultados de la entrevista neurológica, el 79.1% se quejan de problemas de memoria, el 42.3% de falta de palabra (anomias) pero más del 92% no percibían un impacto funcional en actividades instrumentales de vida diaria y el 100% en actividades básicas. El 30% de los pacientes tenía antecedentes de hipertensión arterial y dislipemia. El 40% tomó antidepresivos o antidepresivos en el curso de la evolución y el 35% benzodiazepinas. El 16.7% tenía antecedentes familiares de demencia. La mayoría de los pacientes tenían examen neurológico normal, Tabla 2.

TABLA 2.— Historia Clínica

	Deterioro cognitivo leve
Interrogatorio	
- Problemas de memoria	189 (79.1)
- Anomia	101 (42.3%)
- Disartria	4 (1.7%)
- Desorientación	39 (16.3%)
- Dificultades laborales	19 (7.9%)
- Dificultades. manejo dinero	5 (2.1%)
- Dificultades. resolver situaciones	17 (7.1%)
- Dificultades. vestirse	0 (0.0%)
- Dificultades. bañarse	0 (0.0%)
- Incontinencia urinaria	1 (0.4%)
Antecedentes personales	
- Hipertensión arterial	79 (33.1%)
- Diabetes	19 (7.9%)
- Dislipemia	72 (30.1%)
- Hipotiroidismo	35 (14.6%)
Medicación neuropsiquiátrica	
- Antidemenciales	100 (41.8%)
- Antidepresivos	99 (41.4%)
- Antipsicóticos	33 (13.8%)
- Benzodiazepinas	85 (35.6%)
Antecedentes familiares de demencia	40 (16.7%)
Examen neurológico	
- Piramidalismo	28 (11.7%)
- Extrapiramidalismo	22 (9.2%)
- Reflejos arcaicos	38 (15.9%)
- Sindr. pseudobulbar	2 (0.8%)
- Signos cerebelosos	1 (0.4%)
- Apraxia marcha	3 (1.3%)

Referencias: Los resultados están expresados en número total de respuestas afirmativas para ese factor, entre paréntesis se expresa el porcentaje de sujetos que presentaban el signo o síntoma en cuestión.

Los resultados de la evaluación neuropsicológica se observan en la Tabla 3. En la subprueba de recuerdo de las tres palabras (prueba de memoria) del MMSE, los pacientes con deterioro cognitivo leve muestran resultados bajos como es esperable en memoria por el criterio de ingreso. En la batería de memoria los pacientes muestran diferencias en todas las pruebas excepto en las que interviene una facilitación como el reconocimiento.

La evaluación neuropsiquiátrica (Tabla 4) mostró la presencia de síntomas conductuales, los más frecuentes fueron irritabilidad (17.2%), ansiedad (16.7%) y depresión (16.7%).

Con respecto a las Neuroimágenes Estructurales (TAC y/o RNM cerebral), ellas mostraron atrofias focales en el

TABLA 3.- Evaluación Neuropsicológica

	Deterioro cognitivo leve
Mini mental state examination (total)	-0.8
- Recuerdo	-3.0 *
Memoria (Batería Signoret)	
- Recuerdo inmediato historia	-3.6 *
- Recuerdo diferido historia	-3.1 *
- Aprendizaje serial	-1.0
- Recuerdo diferido serial	-3.7 *
- Reconocimiento	-0.3
Lenguaje	
- Denominación (Boston)	-0.1
- Fluencia semántica	-0.8
- Fluencia fonológica	-0.7
Atención y sistema ejecutivo	
- Span dígitos	0.1
- Trail making A	-1.0
- Trail making B	-1.1
WASI	
- Vocabulario	49
- Analogías	37
- Cubos	32
- Matrices	36.5
- CI verbal	107
- CI ejecutivo	93
- CI global	101

Referencia: los valores están normalizados, a puntaje T en los subtests del WASI y a puntaje Z en el resto. \*  $p < 0.05$

TABLA 4.- Evaluación neuropsiquiátrica

	Deterioro cognitivo leve
Neuropsychiatric inventory	
- Ideas delirantes	22 (9.2%)
- Alucinaciones	9 (3.8%)
- Agitación	22 (9.2%)
- Depresión	40 (16.7%)
- Ansiedad	40 (16.7%)
- Euforia/Negación	6 (2.5%)
- Apatía/Indiferencia	28 (11.7%)
- Desinhibición	26 (10.9%)
- Irritabilidad	41 (17.2%)
- Alteraciones motoras	10 (4.2%)
- Comportamientos nocturnos	23 (9.6%)
- Alteraciones alimentarias	19 (7.9%)
Inventario de depresión de Beck	9

Referencia: los valores en el NPI (Neuropsychiatric Inventory) son aquellos pacientes con resultados  $> 0 = a 1$  (presencia de síntoma), entre paréntesis se expresa el porcentaje de presencia del síntoma en la población. En el Inventario de depresión de Beck los valores son la mediana.

8.8% de los deterioros cognitivos leves. A nivel de las neuroimágenes funcionales (SPECT cerebral) se evidenció hipoperfusión focal en el 8.4% de los deterioros cognitivos leves, Tabla 5.

### 1. Seguimiento de la población

En el Gráfico 1 puede observarse las conversiones de cada una de las poblaciones en riesgo.

Con respecto a la población es estudio, en el primer año rotaron a demencia el 13%, a los dos años el 31% y a los tres años el 40% de ellos.

En el paso siguiente se evaluó hacia que diagnóstico rotaron aquellos sujetos con deterioro cognitivo leve que progresaron, Tabla 6.

La mayoría de los deterioros cognitivos leves rotaron a demencia de tipo Alzheimer, (Fig. 7).

### Análisis de los factores asociados a la rotación de los sujetos en riesgo de demencia a Demencia de tipo Alzheimer

A partir de aquí se analizó que factores en la primera consulta se asociaron significativamente con la posibili-

TABLA 5.- Exámenes complementarios

	Deterioro cognitivo leve
Laboratorio	
- Hematocrito	5 (2.1%)
- Colesterol	23 (9.6%)
- TSH	5 (2.1%)
Neuroimágenes	
TAC y/o RNM cerebral	
- No	87 (36.4%)
- Normal	30 (12.6%)
- 1 atrofia generalizada	45 (18.8%)
- 2 leucoaraiosis	34 (14.2%)
- 3 atrofia focal	21 (8.8%)
- 1+2	11 (4.6%)
- 1+3	2 (0.8%)
- 2+3	9 (3.8%)
SPECT cerebral	
- No	178 (74.5%)
- Normal	22 (9.2%)
- 1 hipoflujo general	18 (7.5%)
- 2 hipoflujo en parches	1 (0.4%)
- 3 hipoflujo focal	20 (8.4%)

Referencia: los valores expresan el número de pacientes en los que se encuentra alterado, entre paréntesis se expresa el porcentaje de presencia del signo en la población.

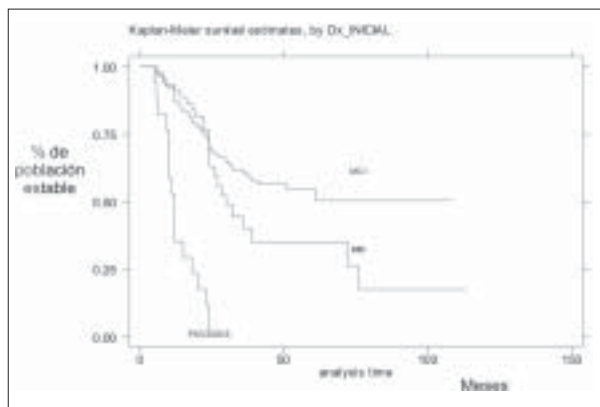


Gráfico 1.- Curva de Kaplan Meier hacia la conversión en las tres poblaciones

Referencias: 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. MCI del ingles Mild Cognitive Impairment (deterioro cognitivo leve), MBI del ingles Mild Behavioural Impairment (Deterioro Conductual Leve), Psicosis es Psicosis Tardía

TABLA 6.- Conversiones a lo largo del seguimiento de los pacientes

	Deterioro cognitivo leve
Conversión	
- no convirtieron	156 (65.3%)
- a Demencia tipo Alzheimer	65 (27.2%)
- a Demencia Frontotemporal	15 (6.3%)
- a Demencia Cuerpos de Lewy	3 (1.3%)

Referencias: los valores están expresados en el número de sujetos de cada población.  
Entre paréntesis los porcentajes de cada población que evolucionaron a cada patología.

dad rotación a demencia. Este estudio se realizó sólo en la población que rotó a Demencia de tipo Alzheimer por el escaso numero de las otras dos poblaciones (frontotemporal y cuerpos de Lewy).

Para ello se estimó la función de supervivencia bivariable entre la rotación y cada una de las variables pronósticas y se expresó como Hazard Ratio con su intervalo de confianza del 95%.

De los datos demográficos, interrogatorio, antecedentes, y examen neurológico obtenidos de la historia clínica (Tabla 7) se observan asociaciones significativas solamente a nivel de la edad del paciente en la primera consulta, de la actividad laboral, de la escolaridad y de la menor resolución de situaciones habituales. La mayor

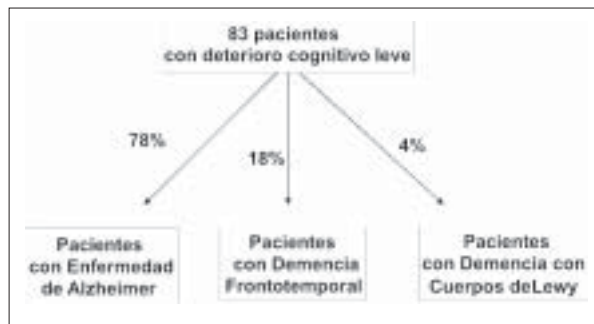


Fig. 7.- Hacia que diagnóstico fueron los pacientes que convirtieron a demencia.

edad, la baja escolaridad y la inactividad laboral aumentan el riesgo de evolucionar a demencia de tipo Alzheimer.

En la entrevista inicial la descripción de que el paciente comienza a tener dificultades en resolver situaciones habituales aumenta 2 veces el riesgo de evolucionar a demencia.

En la evaluación neuropsicológica (ver tabla 8) los pacientes que rotaron a enfermedad de Alzheimer tuvieron MMSE más bajo y el mismo aumenta casi 5 veces el riesgo de conversión. Los resultados más bajos en memoria (recuerdo de la historia, recuerdo serial y reconocimiento) con presencia de intrusiones, un bajo componente semántico del lenguaje (denominación y fluencia semántica), trastornos en la atención y el sistema ejecutivo (span y la presencia de perseveraciones), así como bajos CI (Coeficiente Intelectual) del WASI aumentan el riesgo de conversión.

La presencia de síntomas Neuropsiquiátricos en la consulta inicial (ideas delirantes aumenta 3 veces, alucinaciones 4 veces, agitación 3.2 veces, depresión 2.9 veces, alteraciones motoras 3.2 veces y comportamientos nocturnos 4 veces) aumenta significativamente el riesgo de evolucionar a demencia de tipo Alzheimer (Tabla 8).

El resto de los exámenes complementarios (laboratorio, TAC, RNM y SPECT cerebral) no mostraron diferencias significativas.

Análisis multivariado

Dado las múltiples covarianzas de las variables estudiadas, se modeló la relación entre la tasa de rotación 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 a fin de determinar el efecto "independiente" de cada una de ellas. En el análisis multivariado (Tabla 9) se observa que la edad mayor de 75 años aumenta un 63%, la escolaridad menor de 12 años un 64%, la inactividad laboral 2.4 veces, un test de vocabulario del WASI mayor de 49 puntos 3.9 veces, un test de denominación menor de 51 puntos

TABLA 7.- Análisis de las poblaciones de sujetos que rotaron o no a Demencia de tipo Alzheimer

Historia Clínica Factor	No rotados (177)	DTA (75)	Hazard Ratio	(95% Inter. conf.)		p
<b>Demográficos</b>						
- Edad a la 1ra consulta	70.8 (+7.9)	75.0 (7.0)	1.06	1.03	1.10	0.000
- Sexo	78 (44%)	25 (33%)	0.67	0.41	1.09	0.11
- Estado civil (casado)	121 (68%)	48 (64%)	0.82	0.37	1.82	0.63
- Actividad laboral (jubilado)	127 (72%)	66 (88%)	4.48	1.09	18.3	0.03
- Escolaridad	12 12	0.48 0.30	0.76	0.002		
<b>Interrogatorio</b>						
- Problemas de memoria	138 (78%)	64 (85.3%)	1.40	0.74	2.67	0.29
- Anomia	44 (24.9%)	10 (13.3%)	0.72	0.44	1.17	0.19
- Disartria	5 (2.8%)	0 (0.0%)	0.00	0	1.00	
- Desorientación	26 (14.7%)	17 (22.7%)	1.32	0.76	2.27	0.31
- Dificultades laborales	16 (9.0%)	3 (4.9%)	0.35	0.11	1.13	0.08
- Menor resolución situaciones	12 (6.8%)	13 (17.3%)	2.15	1.12	4.12	0.02
- Incontinencia esfínteres	1 (0.6%)	0 (0.0%)	0.00	0	1	
<b>Antecedentes</b>						
- Comorbilidades			1.61	0.73	3.55	0.23
<b>Medicaciones</b>						
- Medicaciones Psicotrópicas			1.02	0.86	1.22	0.74
<b>Examen Neurológico</b>						
- Piramidalismo	23 (13.0%)	12 (16.0%)	1.34	0.72	2.49	0.31
- Extrapiramidalismo	13 (7.3%)	8 (10.7%)	1.65	0.79	3.45	0.18
- Reflejos Arcaicos	23 (13.0%)	6 (8.0%)	0.70	0.30	1.63	0.42
- Pseudobulbar	1 (0.6%)	0 (0.0%)	0.00	0	1	
- Cerebeloso	3 (1.7%)	1 (1.3%)	0.00	0	1	
- Apraxia de la marcha	2 (1.1%)	0 (0.0%)	0.00	0	1	

Referencias: Edad en años expresada en media (desvío estándar); Escolaridad en años expresada en mediana; el resto de los datos están expresados en número total (porcentaje). (95% Inter..Conf.): Intervalo de confianza del 95%. p: probabilidad

1.9 veces, antecedentes de alucinaciones 3.5 veces, un MMSE menor de 27, 2.9 veces. El tener un deterioro cognitivo leve aumenta 2.6 veces el riesgo de tener Alzheimer. Cada punto de más del CI global protege un 3.6%.

#### Análisis factorial

En la Tabla 10 se observan los resultados del análisis factorial.

La escolaridad (menor de 12 años), el MMSE (menor de 27), la denominación (menor de 51) y el CI global (menor de 111) se agrupan en el factor 1 y explican el 26.2% de la variabilidad de rotación, el factor 2 agrupa la edad (mayor de 75 años) y la inactividad laboral explican un 15.0%, el factor 3 son vocabulario (mayor de 49) y la presencia de intrusiones y explican el 14.3% y el factor 4 las alucinaciones y explican el 12.7%. Estos factores juntos explican el 69.2% de la variabilidad de rotación a DTA.

#### Limitaciones del Estudio

El presente estudio se realiza a partir de una cohorte de pacientes evaluados en un Servicio de Neuropsicología. Los pacientes acceden al mismo a través de una derivación de Servicios de Neurología, Psiquiatría, Geriátrica y Clínica Médica. Los resultados deben ser interpretados en este contexto y no pueden ser extrapolados a la población general o aun a la población hospitalaria en general. Debido al bajo número fueron excluidos del análisis de factores de riesgo los pacientes que rotaron a demencia frontotemporal y demencia con cuerpos de Lewy.

#### Discusión

A pesar de los pocos años pasados desde su descripción original por Flicker y cols, en 1991<sup>10</sup>, el concepto de

TABLA 8.– Análisis de las poblaciones de sujetos que rotaron o no a Demencia de tipo Alzheimer

Exámenes complementarios Factor	No Rotados (177)	DTA (75)	Hazard Ratio	(95% Inter.conf.)		p
Evaluación Neuropsicológica						
- Mini Mental State (Total)	28	26	-4.94	0.69	0.85	0.00
Memoria						
- Recuerdo inmediato historia	5.5	4.5	-2.01	0.81	0.99	0.04
- Recuerdo diferido historia	4.5	3.5	-2.51	0.81	0.97	0.01
- Aprendizaje serial	7	7	-1.37	0.81	1.03	0.17
- Recuerdo serial	5	4	-2.16	0.82	0.99	0.03
- Recuerdo con claves	7	7	-0.04	0.91	1.09	0.96
- Reconocimiento	11	10	-3.62	0.73	0.911	0.00
- Presencia de intrusiones	0	1	2.67	1.09	1.85	0.00
Lenguaje						
- Denominación Boston	53	48	-4.46	0.90	0.96	0.00
- Fluencia semántica	16	13	-3.26	0.87	0.96	0.00
- Fluencia fonológica	12	13.5	0.77	0.96	1.07	0.44
Atención y ejecutivo						
- Span dígitos	8	6	-3.68	0.74	0.91	0.00
- Trail making A	55	59	1.30	0.99	1.01	0.19
- Trail making B	55	59	1.32	0.99	1.00	0.18
- Presencia de perseveraciones	50 (28.2)	45 (60.0)	3.06	1.12	1.68	0.00
WASI						
- Vocabulario	44	51.5	4.61	1.01	1.03	0.00
- Analogías	39	38	2.48	1.00	1.02	0.01
- Cubos	34	34	0.89	0.99	1.01	0.37
- Matrices	37	39	1.54	0.99	1.02	0.12
- CI verbal	110	99	-4.67	0.94	0.97	0.00
- CI ejecutivo	97	91	-3.65	0.94	0.98	0.00
- CI Global	103	93.5	-5.05	0.93	0.96	0.00
Evaluación neuropsiquiátrica						
Neuropsychiatric Inventory						
- Ideas delirantes	10 (5.6%)	12 (16.0%)	3.09	1.42	4.95	0.00
- Alucinaciones	0 (0.0%)	7 (9.3%)	4.12	2.39	11.65	0.00
- Agitación	8 (4.5%)	13 (17.3%)	3.27	1.49	4.94	0.00
- Depresión	24 (13.6%)	23 (30.7%)	2.92	1.27	3.40	0.00
- Ansiedad	23 (13.0%)	24 (32.0%)	2.95	1.27	3.37	0.00
- Euforia/Negación	3 (1.7%)	4 (5.3%)	1.50	0.79	5.94	0.13
- Apatía	17 (9.6%)	13 (17.3%)	1.91	0.98	3.26	0.05
- Desinhibición	11 (6.2%)	8 (10.7%)	1.13	0.73	3.18	0.25
- Irritabilidad	26 (14.7%)	21 (28.0%)	2.36	1.10	3.04	0.01
- Alteraciones motoras	1 (0.6%)	7 (9.3%)	3.22	1.65	7.89	0.00
- Alteraciones nocturnas	11 (6.2%)	19 (25.3%)	4.09	1.77	5.06	0.00
- Alteraciones alimentarias	11 (6.2%)	13 (7.3%)	2.55	1.19	3.97	0.01
Inventario de depresión de Beck	9 9.5	0.92 0.98	1.05	0.36		
Exámenes complementarios						
- Hematocrito	2 (1.1%)	0 (0.0%)	1.25	0.65	6.63	0.21
- Colesterol	18 (10.2%)	6 (8.0%)	-0.80	0.60	1.64	0.42
- TSH	6 (3.4%)	0 (0.0%)	0.00		1	
- Neuroimágenes TAC y/o RNM						ns
- SPECT						ns

Referencias: Las variables de la evaluación neuropsicológica están expresadas en mediana salvo la presencia de perseveraciones que se expresa en número total (porcentaje) de presencia del signo. El resto de los datos están expresados en número total (porcentaje). Ns no significativo (95% Inter..Conf.): Intervalo de confianza del 95%. p: probabilidad

TABLA 9.- Demencia de tipo Alzheimer (análisis multivariado)

	Hazard. ratio	Z	Probabilidad	Intervalo de confianza 95%
Edad mayor de 75 años	1.634	2.03	0.043	1.016 - 2.628
Escolaridad menor de 12 años	1.640	1.99	0.042	1.075 - 2.760
No trabajo	2.409	2.30	0.022	1.137 - 5.104
CI global < 111	0.964	-2.57	0.010	0.938 - 0.991
Vocabulario mayor de 49	3.943	4.42	0.000	2.146 - 7.237
Denominación menor de 51	1.932	2.15	0.032	1.059 - 3.526
Antecedentes de alucinaciones	3.562	2.73	0.006	1.432 - 8.856
Mini mental state menor de 27	2.947	3.35	0.001	1.566 - 5.548
Deterioro cognitivo leve	2.696	2.44	0.015	1.215 - 5.977

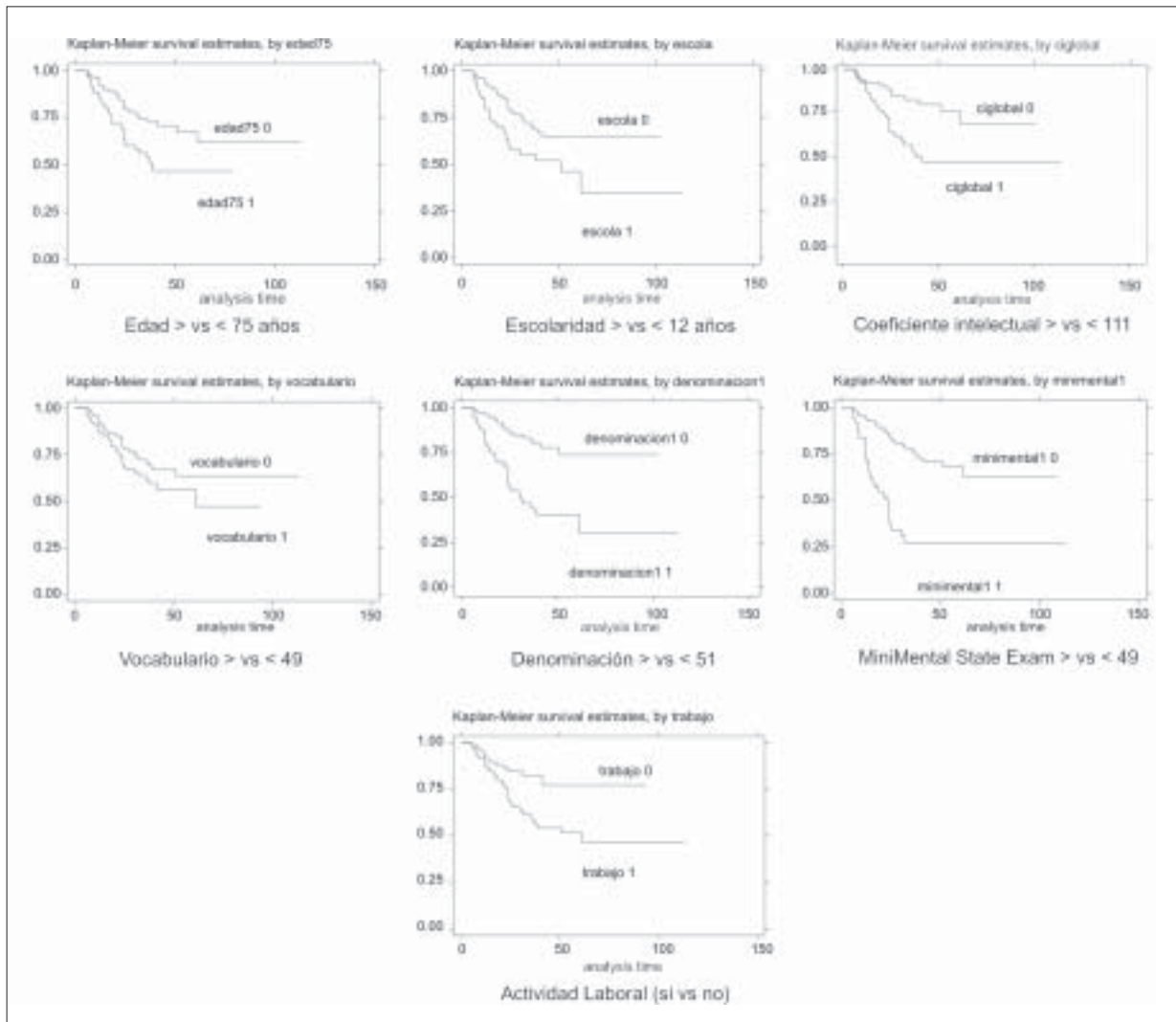


Gráfico 2.- Curva de Kaplan Meier en los factores analizados en tabla 15.

Referencias: Las curvas muestran el pasaje de los sujetos en riesgo de evolucionar a demencia según el factor analizado expresado porcentaje de pacientes que permanecen estables en el tiempo. El tiempo esta expresado en meses.

TABLA 10.– Demencia de tipo Alzheimer (análisis factorial)

(principal component factors; 4 factors retained)				
Factor	Eigenvalue	Difference	Proportion	Cumulative
1	2.36572	0.93327	0.2629	0.2629
2	1.43245	0.14234	0.1592	0.4220
3	1.29011	0.14252	0.1433	0.5654
4	1.14759	0.39121	0.1275	0.6929

Rotated factor	Loadings			
Variable	1	2	3	4
Edad a la 1ra consulta	-0.09113	0.76348	-0.10332	0.16553
Escolaridad < de 12 años	-0.66230	-0.19017	-0.08836	-0.46367
No trabaja	0.20192	0.78293	0.07879	-0.17028
Mini mental < 27	0.76879	-0.26735	0.07529	-0.24832
Denominacion < 51	0.69490	0.17108	-0.37709	-0.13577
Vocabulario > 49	0.15144	-0.25318	-0.72847	0.09082
Intrusiones (presencia)	0.03003	-0.17461	0.80564	0.05412
CI_global < 111	0.78821	0.14386	-0.07444	-0.06979
Alucinaciones(antecedentes)	-0.11929	-0.03403	-0.00887	0.91664

*deterioro cognitivo leve* tiene una amplia aceptación en la literatura internacional. Esto obedece a que la enfermedad de Alzheimer se ha constituido en los últimos años en una “epidemia” debido al aumento de la expectativa de vida y a su dependencia de la edad<sup>1,2</sup>. Por otra parte los nuevos desarrollos farmacológicos (moduladores de beta secretasas, etc) tienen su rol mas importante en los estadios iniciales<sup>34</sup>. Es por eso que hoy en día tanto el especialista como el médico generalista deben estar preocupados para llegar al diagnóstico precozmente.

En un meta-análisis de 12 estudios se evaluó la incidencia anual de demencia en la población general<sup>35</sup>, Tabla 11. Petersen y cols.<sup>9,10</sup> estiman el promedio de conversión a demencia en el 1 al 2% anual en la población de adultos mayores sanos<sup>11</sup>.

La población con deterioro cognitivo leve tiene una tasa de conversión a demencia más alta que la de la población general. El nivel de progresión fue entre el 10 al 25%<sup>10,11,36-39</sup>. En nuestro estudio (CEMIC, 2006) de 239 pacientes con deterioro cognitivo leve *en riesgo de demencia degenerativa* seguidos la conversión anual promedio fue 15.6% anual, a los tres años habían rotado el 40%. Nuestros datos sumados a los de la literatura disponible respaldan la existencia de esta población como un grupo diferencial que predice el riesgo de rotación a demencia y que se diferencia claramente de lo que sucede en el envejecimiento normal (Tabla 12).

Clásicamente el concepto de deterioro cognitivo leve ha implicado solamente trastornos en las funciones “cognitivas” (9), sin embargo los síntomas conductuales pueden formar parte del mismo y aun ser por si sólo los

TABLA 11.– Incidencia anual de demencia y enfermedad de Alzheimer en 12 estudios

Edad del grupo	Incidencia anual Demencia (%) (95% CI)	Incidencia anual enf. de Alzheimer (95% CI)
60–64	0.11 (0.08–0.16)	0.06 (0.02–0.13)
65–69	0.33 (0.25–0.43)	0.19 (0.11–0.30)
70–74	0.84 (0.65–1.08)	0.51 (0.35–0.74)
75–79	1.82 (1.38–2.38)	1.17 (0.81–1.70)
80–84	3.36 (2.52–4.47)	2.31 (1.61–3.31)
85–89	5.33 (3.87–7.30)	3.86 (2.70–5.47)

(Adaptado del meta-análisis de Gao y cols., 1998(44))

síntomas de inicio en la **población en riesgo de demencia**. Basados en esta hipótesis se dividió la población de sujetos en riesgo de demencia en tres tipos en un grupo con deterioro cognitivo leve, uno con deterioro conductual leve y uno con psicosis tardía. De estas tres poblaciones de riesgo, sólo se siguieron los pacientes con deterioro cognitivo leve. Los sujetos con deterioro cognitivo leve se caracterizaron por pérdida de memoria y anomia. Este síntoma describe lo que piensa el propio paciente y si bien a priori por criterio de inclusión debiera ser así, la división de la población era a partir del síntoma predominante en la consulta inicial y en esto intervenía también la referencia hecha por el acompañante del paciente. Así vemos que el 20.9% de los deterioros cognitivos leve no

TABLA 12.- Estudios demostrando la evolución de personas con deterioro cognitivo leve o sujetos en riesgo de demencia

Estudio	Numero pacientes	Edad (años)	Fuente	Criterio	Seguimiento (años)	Conversión anual a demencia (%)
- Clínica Mayo (Petersen y cols., 1999) (9,11)	66	81	Clínica de memoria	DCL	8	12
- Toronto (Tierney y cols., 1996) (46)	107	74	Clínica Med. familiar	Deterioro de memoria	2	14
- Columbia (Devanand y cols., 1997) (48)	127	66	Clínica de memoria	Demencia cuestionable	2.7	15
- MGH (Daly y cols., 2000) (47)	123	72	Llamado a comunidad	CDR 0.5	3	6
- Seattle (Bowen y cols., 1997) (45)	21	74	Org. salud	Pérdida aislada de memoria	3.8	12
- New York Univ. (Flicker y cols., 1991) (10)	32	71	Clínica de demencia	GDS 3	2.2	25
- CEMIC Bs As (Datos del presente estudio, 2006)	239	72	Clínica de demencia	Sujetos en riesgo de demencia degenerativa	5	15

CDR 5 Clinical Dementia Rating; GDS 5 Global Deterioration Scale; DCL deterioro cognitivo leve

se quejaban de sus olvidos a pesar de que esto había sido referido por los informantes. Esto refleja la temprana anosognosia de una subpoblación de estos pacientes que actúan como sucede posteriormente en los pacientes con enfermedad de Alzheimer en los cuales se quejan más los familiares que los pacientes (40). Esta anosognosia es un factor importante a considerar en el momento de interrogar a un paciente que es traído por pérdida de memoria.

Por otra parte, la dislipemia fue un hallazgo importante en los deterioros cognitivos leves y se asocia a hipertensión arterial y esto conduce a la discusión fisiopatológica del componente vascular en la enfermedad de Alzheimer (41). En el trabajo de Kivipelto y cols., 2001 el colesterol sérico elevado fue un factor de riesgo significativo para deterioro cognitivo leve (42). Gran parte de los pacientes con deterioro cognitivo leve toman antedemenciales (anticolinesterásicos y moduladores glutamatergicos) debido a que probablemente fueron interpretados como población en riesgo de demencia tipo Alzheimer. Una gran cantidad de ensayos clínicos han tenido lugar en los últimos años focalizado su atención sobre la prevención del trastorno antes de que el daño neuronal significativo tenga lugar. Todos los anticolinesterásicos han sido testeados en esta entidad, como también antioxidantes, antiinflamatorios, nootropos y moduladores del receptor de glutamato (43). De estos trabajos, hasta el momento el único informe oficial de resultados que se cuenta es el trabajo de Petersen y cols, 2005 sobre vitamina E, donepecilo y placebo (43). En el mis-

mo no se han encontrado diferencias significativas en la conversión de los pacientes a demencia con el uso de vitamina E. Con respecto al donepecilo, si bien hubo menos conversión a demencia en los primeros 12 meses, esto no se sostuvo a los 36 meses (43).

Los pacientes con deterioro cognitivo leve toman importante cantidad de antidepresivos y ansiolíticos a pesar de que en el inventario neuropsiquiátrico tienen poca ansiedad, agitación, irritabilidad y depresión. Estos datos que provienen de la primera entrevista reflejan como se encontraban medicados antes del diagnóstico.

El examen neurológico de los pacientes con deterioro cognitivo leve era siempre normal como se observa en los pacientes con enfermedad de Alzheimer leve a moderada.

A nivel del estado cognitivo, en las pruebas de memoria, los pacientes con deterioro cognitivo leve mostraban resultados bajos, pero este había sido un criterio de división de las poblaciones.

En la población de deterioro cognitivo leve se encontraron aunque en menor grado trastornos conductuales que en orden decreciente de frecuencia tuvieron irritabilidad, ansiedad, depresión, apatía, desinhibición, comportamientos nocturnos, ideas delirantes y agitación. Coincidentemente, Hwang y cols (14) encontraron disforia, apatía, irritabilidad, agitación, conducta motora aberrante y ansiedad; y Lyketsos y cols. (13) agitación - agresión, depresión, apatía, irritabilidad y conductas motoras aberrantes en pacientes con deterioro cognitivo leve. Esto obliga a reevaluar los criterios diagnósticos de deterioro



cognitivo leve, incluyendo los síntomas conductuales como asociados a este síndrome de pacientes en riesgo de evolucionar a una demencia.

En las Neuroimágenes Estructurales (TAC y/o RNM cerebral) se observa que un 8.8% de los deterioros cognitivos leves tienen atrofas focales. En las Neuroimágenes funcionales (SPECT cerebral) se observó que el 8.4% presentaba hipoperfusión focal.

El estudio total se realizó en 5 años (2001-2006) y el seguimiento de la población fue en promedio de 3 años. Los deterioros cognitivos leves rotaron un promedio de 13% cada año. A los 3 años habían convertido a demencia el 40%. Se debe destacar en este punto lo que fue referido en factores limitantes del trabajo, estos datos reflejan la población que llega a un Servicio de derivación como es el SIREN en que los pacientes llegan con sesgo y no son extrapolables a la población general.

En resumen los **deterioros cognitivos leves** tienen en el interrogatorio mayores problemas de memoria y anomia, se asocian en un 30% a comorbilidades como hipertensión arterial y dislipemia, cerca de la mitad consumen antidepresivos y antidepresivos, tienen raros antecedentes familiares. El examen neurológico es frecuentemente normal y en la evaluación neuropsicológica predominan los trastornos de memoria, a nivel neuropsiquiátrico hay síntomas conductuales y los exámenes complementarios son muy frecuentemente normales.

Entre los pacientes en riesgo **que convirtieron a demencia** la mayoría lo hicieron hacia demencia de tipo Alzheimer, solo algunos a demencia frontotemporal y a demencia por cuerpos de Lewy.

Cuando se estudiaron que factores por separado predicen la conversión de un sujeto de la población en riesgo a demencia de tipo Alzheimer se encontró que la mayor edad, la falta de actividad laboral, la menor escolaridad y la dificultad para resolver situaciones son factores de riesgo para la conversión. El rendimiento cognitivo general mas bajo, la memoria con presencia de intrusiones, un compromiso del sistema semántico (denominación y fluencia semántica), un descenso en la atención y el sistema ejecutivo (span y la presencia de perseveraciones), las pruebas verbales del WASI así como los tres coeficientes intelectuales (verbal, ejecutivo y global) bajos aumentan el riesgo de conversión. La presencia de síntomas neuropsiquiátricos en la consulta inicial aumenta significativamente el riesgo de evolucionar a demencia de tipo Alzheimer.

A partir de los factores diferenciales más significativos, se realizó un análisis multivariado para evaluar el peso relativo de cada una de las variables. Así se observó que la edad mayor de 75 años aumenta un 63% la conversión, la escolaridad menor de 12 años un 64%, la inactividad laboral 2.4 veces, un test de vocabulario del WASI mayor de 49 puntos 3.9 veces, un test de denominación menor de 51 puntos 1.9 veces, antecedentes de

alucinaciones 3.5 veces, un MMSE menor de 27, 2.9 veces. Tener un deterioro cognitivo leve aumenta 2.6 veces el riesgo de tener una enfermedad de Alzheimer. Cada punto del CI global protege un 3.6%. En el análisis factorial se observó que la escolaridad (menor de 12 años), el MMSE (menor de 27), la denominación (menor de 51) y el CI global (menor de 111) se agrupan en el factor 1 y éste explica el 26.2% de la variabilidad de la rotación, el factor 2 agrupa la edad (mayor de 75 años) y la inactividad laboral y explica un 15%, el factor 3 son vocabulario (mayor de 49) y la presencia de intrusiones y explica el 14.3% y el factor 4 las alucinaciones y explica el 12.7%. Estos factores juntos explican el 69.2% de la variabilidad de rotación a DTA.

El factor 1 (**reserva funcional 1**) agrupa a los factores de riesgo la escolaridad (menor de 12 años), el MMSE (menor de 27), la denominación (menor de 51) y el CI global (menor de 111) y explica el 26% de la variabilidad de rotación y van en el mismo sentido. Estos factores juegan en su interacción y pueden ser considerados como participantes en la **reserva cognitiva funcional**.

La **baja escolaridad** (menor de 12 años) aumenta un 64% el riesgo de evolucionar a Alzheimer. Diversos grupos han investigado la incidencia del nivel de escolaridad sobre el riesgo de padecer la Enfermedad de Alzheimer, pero los resultados no son concluyentes. Los bajos niveles educacionales han sido consistentemente asociados con demencia (44). Estudios de prevalencia han demostrado mayor frecuencia de demencia con bajo nivel educacional (1, 2). Una explicación ha sido que la baja educación va relacionada a un bajo estado socioeconómico, peor nutrición, vivienda y cuidado de la salud. Otra es que se correlaciona con menor inteligencia (*Coficiente Intelectual bajo*). Una tercera es que la educación estimularía la plasticidad sináptica, mayores árboles dendríticos, flujo cerebral, etc. Todas las explicaciones implican en sí mismas un modelo de menor reserva cognitiva cerebral. Una hipótesis que respalda este concepto de la baja educación es la reserva funcional (44) que los individuos tendrían y que se debería a mecanismos biológicos en los que el proceso educativo favorecería el desarrollo cerebral. Por otro lado la educación facilitaría el desarrollo de conductas cognitivas que mantendrían un funcionamiento adaptativo a pesar de la existencia de la neuropatología degenerativa. Otro de los factores de riesgo en este grupo es la presencia de un test de denominación menor de 51 puntos que aumenta 1.9 veces el riesgo. La dificultad en el hallazgo de palabras o anomia es uno de los trastornos básicos y precoces de Enfermedad de Alzheimer. La memoria semántica se encuentra normal en el envejecimiento y se afecta precozmente en las demencias corticales.

El factor 2 (**reserva funcional 2**) que agrupa la edad (mayor de 75 años) y la inactividad laboral explican un 15% de la variabilidad. La *edad* es el principal factor de

riesgo para la enfermedad de Alzheimer, la prevalencia se duplica cada 5 años entre los 65 y los 85 años, va desde el 1,4 % en la población de 65 a 69 años al 38,6% entre los individuos de 90 a 94 años (1,2). En nuestro estudio la inactividad laboral (jubilación) aumenta 2.5 veces el riesgo de conversión. Hay evidencias que la privación de estímulo ambiental en el adulto mayor se relaciona con el deterioro cognitivo. Los sujetos con mayor reserva funcional, procesarían las tareas de una manera más eficaz que aquellos con menor reserva, o dicho de otro modo, un individuo con mayor capacidad de apelar a redes neuronales alternativas o diferentes estrategias cognitivas en respuesta a tareas que demanden recursos crecientes, tendría mayor reserva cognitiva. La reserva cognitiva no modificaría la patología cerebral, pero compensaría el déficit incipiente y encubriría, durante un determinado tiempo, los síntomas de la enfermedad de Alzheimer. En consecuencia, ejercería sus efectos protectores habilitando a los individuos con mayores recursos (mayor reserva) a «resistir» el impacto de las estructuras cerebrales deterioradas manteniendo un mejor funcionamiento cognitivo y conductual. Esto explica que la reserva cognitiva (factor 1 y 2) sea el factor principal y el responsable de casi la mitad de la variabilidad de rotación a enfermedad de Alzheimer.

El factor 3 corresponde al vocabulario y a la presencia de intrusiones que se asocian al 14.3% de la variabilidad de conversión. En la evaluación neuropsicológica un test de vocabulario del WASI mayor de 49 puntos aumenta 3.9 veces de conversión. Esto se diferencia de los anteriores debido a que el test de vocabulario del WASI refleja un componente premorbido pero formativo lejano. Por si solo no solo no protege sino que aumenta el riesgo y se le da un peso relativo en el mismo sentido de la presencia de intrusiones en las pruebas actuales de memoria. (45). El factor 4 (**psiquiátrico**) son las alucinaciones, las cuales son comunes en la enfermedad de Alzheimer en los estadios intermedios y tardíos, pero su presencia precoz predice una evolución más rápida (46). En el trabajo de Scarmeas y cols., 2005 (46), la presencia de alucinaciones aumenta el riesgo de declinación cognitiva, de declinación funcional, de institucionalización y de muerte. En el caso de nuestro grupo la presencia de las mismas explica el 12.7% de la conversión a enfermedad de Alzheimer.

## Conclusiones

1. Del total de 239 individuos seguidos en la cohorte con deterioro cognitivo leve, el 40% convirtieron a demencia a los 3 años sugiriendo la existencia de una población **en riesgo de demencia degenerativa**.
2. Estos pacientes con **deterioro cognitivo leve**, se asocian con hipertensión arterial y dislipemia, el examen

neurológico es normal, en la evaluación neuropsicológica predominan los trastornos de memoria y los exámenes complementarios son frecuentemente normales. La mayoría que rotaron lo hicieron hacia demencia de tipo Alzheimer.

3. Los factores predictivos de conversión a demencia tipo Alzheimer (predominan los relacionados a la reserva cognitiva funcional)

Finalmente, los datos presentados destacan la necesidad de que el médico asistencial reconozca la existencia de una "población en riesgo de demencia degenerativa" y los factores predictivos de conversión como así también aquellos factores de protección como la reserva cognitiva cerebral para intervenir precozmente sobre los hábitos protectores. . .

**Declaración sobre conflictos de intereses:** Esta investigación fue subsidiada por la Unidad de Investigaciones del CEMIC "Rene Barón" (FET, RFA, HK) y por el CONICET (RFA). Los puntos de vista expresados en este trabajo son los personales de los autores y no son referencias institucionales.

## Bibliografía

1. Arizaga RL, Harris P y Allegri RF. Epidemiología de las Demencias. En "Las Demencias: Aspectos Clínicos, Neuropsicológicos y Tratamiento". JC Arango Lasprilla, S Fernández Guinea y A Ardila Editores. Editorial El Manual Moderno, México, 2003.
2. Arizaga RL. Epidemiología. En "Demencias: enfoque multidisciplinario". Mangone CA, Allegri RF, Arizaga RL, y Ollari JA Editores. Editorial Polemos, Buenos Aires, 2005.
3. Kral VC. Senescent forgetfulness: Benign and Malignant. *Can Med Assoc J* 1962; 86: 257-260.
4. Crook T, Bartus RT, Ferris SH, Withehouse P, Cohen GD, Gershon S. Age associated memory impairment: proposed diagnostic criteria and measures of clinical change. Report of a National Institute of Mental Health work group. *Dev Neuropsychol* 1986; 2: 261-276.
5. Levy R. Ageing-associated decline. *Psychogeriatrics* 1994; 6: 63-68.
6. Blackford RC, La Rue A. Criteria for diagnosis AAMI: proposed improvement from the field. *Dev. Neuropsychol.*, 1989; 5: 295-306.
7. APA; American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, DSM-IV, Washington, DC, 1994.
8. Visser PJ, P Scheltens and F R J Verthey. Do MCI criteria in drug trials accurately identify subjects with predementia Alzheimer's disease? *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005; 76: 1348-54.
9. Petersen RC, Smith GE, Waring SC, Ivnik RJ, Tangalos EG, Kolmen E. Mild cognitive impairment: clinical characterization and outcome. *Arch Neurol* 1999; 56: 303-308.
10. Flicker C, Ferris SH, Reisberg B. Mild cognitive impairment in the elderly: predictors of dementia. *Neurology* 1991; 41: 1006-1009.
11. Petersen RC. Mild cognitive impairment: transition from aging to Alzheimer's disease. In Iqbal K, Sisodia SS, Winblad B, eds. Alzheimer's disease: advances in etiology, pathogenesis and therapeutics, West Sussex, England: John Wiley & Sons, 2001: 141-151.

12. Harris P, Drake M, Allegri RF. Deterioro Cognitivo leve: en búsqueda de la predemencia. *Acta Psiquiátrica y Psicológica de América Latina*, 2001; 47 (1): 11-20.
13. 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.
14. 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.
15. Larrieu S, Letenneur L, Orgogozo J, Fabrigoule C, Amieva H, Le Carret N, Barberger-Gateau P, Dartigues JF. Incidence and outcome of mild cognitive impairment in a population-based prospective cohort. *Neurology* 2002; 59: 1594-1599.
16. Ebly E, Hogan D, Parhad I. Cognitive impairment in the non-demented elderly. *Arch Neurol*, 1995; 52: 612-19.
17. Barker A, Jones R, Jennison C. A prevalence study of age-associated memory impairment. *Br J Psychiatry* 1995; 167: 642-648.
18. Coria F, Gomez de Caso JA, Minguez F, Rodriguez-Artalejo F, Claveria LE. Prevalence of age-associated memory impairment and dementia in a rural community. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1993; 56: 973-976.
19. 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.
20. 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: 189-198.
21. Hughes CP, Berg L, Danziger WL, Coben LA and Martin RL. A new clinical scale for staging of dementia. *B J Psychiatry* 1982; 140: 566-572.
22. WASI (Wechsler Adult Scale - reduced) The Psychological Corporation, USA, 1999.
23. Signoret JL, Whiteley A. Memory battery scale. *Intern. Neuropsych Soc Bull* 1979; 2-26.
24. Allegri RF, Mangone CA, Rymberg S, Fernandez A, Taragano FE. Spanish version of the Boston naming Test in Buenos Aires. *The Clinical Neuropsychologist*, 1997; 11: 416-420.
25. Benton AL. Differential behavioral effects in frontal lobe disease. *Neuropsychologia* 1968; 5: 53-60.
26. Reitan RM. Validity of the Trail Making Test as an indication of organic brain damage. *Percept Mot Skills*, 1958; 8: 271.
27. Lawton MP, Brody EM. Assessment of older people: self-maintaining and instrumental activities of daily living. *The Gerontologist* 1969; 9: 179-186.
28. 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: 2308-2314.
29. Beck AT, Ward CH, Mendelson M, Mock J, Erbaugh J. An inventory for measuring depression. *Arch Gen Psychiatry* 1961; 4: 53-63.
30. Mc Khann G, Drachman D, Folstein M, Katzman R, Price D and 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: 939-944.
31. Asociación Médica Mundial. Declaración de Helsinki. Principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos. *Rev Neurol Arg* 2001; 26: 75-77.
32. Kleinbaum DG. *Statistics in the health sciences: Survival analysis*. New York: Springer-Verlag; 1996.
33. Dawson-Saunders B, Trapp R. *Basic & Clinical Biostatistics*. Appleton & Lange eds. Second edition. 1994.
34. Serrano CM y Allegri RF. *Tratamiento Farmacológico de las Demencias*. En El abordaje Farmacológico en el Paciente Psiquiátrico Adulto. Wikinski S y Jufre G. Editorial Paramericana, Buenos Aires, 2005.
35. Gao S, Hendrie HC, Hall KS, and Hui S. The relationships between age, sex, and the incidence of dementia and Alzheimer's disease. A meta-analysis. *Arch Gen Psychiatry* 1998; 55: 809-815.
36. Bowen J, Teri L, Kukull W, McCormick W, McCurry SM, Larson EB. Progression to dementia in patients with isolated memory loss. *Lancet* 1997; 349: 763-765.
37. Tierney MC, Szalai JP, Snow WG, Fisher RH, Nores A, Nadon G, et al. Prediction of probable Alzheimer's disease in memory impaired patients: a prospective longitudinal study. *Neurology* 1996; 46: 661-665.
38. Daly E, Zaitchck D, Copeland M, Schmahmann J, Gunther J, Albert M. Predicting conversion to Alzheimer's disease using standardized clinical information. *Arch Neurol* 2000; 57: 675-680.
39. Devanand DP, Folz M, Goryn M, Moeller JR, Stern Y. Questionable dementia: clinical course and predictor outcome. *JAGS* 1997; 45: 321-328.
40. Pernecky R, Pohl C, Sorg C, Hartmann J, Tosic N, Grimmer T, Heitele S, Kurz A. Impairment of activities of daily living requiring memory or complex reasoning as part of the MCI syndrome. *Int J Geriatr Psychiatry* 2006; 21: 158-62.
41. Taragano FE, Allegri RF, Vicario A, Bagnati P, Pereyra Redondo JC, Kremer J, et al. *Arterias, Corazón y Cerebro: Fisiopatología Vasculard de los trastornos neuropsiquiátricos (2da Edición)*. Ediciones Ediser, Buenos Aires, 2005.
42. Kivipelto M, Helkala EL, Hanninen T, Laakso MP, Hallikainen M, Alhainen K, Soininen H, Tuomilehto J, Nissinen A. Midlife vascular risk factors and late-life mild cognitive impairment: A population-based study. *Neurology* 2001; 56: 1683-9.
43. Petersen RC, Thomas RG, Grundman M, Bennett D, Doody R, Ferris S, and Alzheimer's Disease Cooperative Study Group. Vitamin E and Donepezil for the Treatment of Mild Cognitive Impairment. *N Engl J Med* 2005; 352: 2378-2388.
44. Katzman R. Education and the prevalence of dementia an Alzheimer's disease. *Neurology* 1993; 43: 13-20.
45. Harris P, Drake M, Allegri RF. Deterioro Cognitivo leve: en búsqueda de la predemencia. *Acta Psiquiátrica y Psicológica de América Latina* 2001; 47: 11-20.
46. Scarmeas N, Brandt J, Albert M, Hadjigeorgiou G, Papadimitriou A, Dubois B, et al. Delusions and hallucinations are associated with worse outcome in Alzheimer disease. *Arch Neurol* 2005; 62: 1601-1608.