

## Síntomas psicológicos y conductuales como factores de progresión a demencia tipo Alzheimer en el deterioro cognitivo leve

Julio César Reyes-Figueroa, Marcel Rosich-Estragó, Eva Bordas-Buera, Ana Milena Gaviria-Gómez, Elisabet Vilella-Cuadrada, Antonio Labad-Alquézar

**Introducción.** El deterioro cognitivo leve (DCL) es una alteración cognitiva cuya intensidad no es suficiente para ser catalogada como demencia, ya que no interfiere significativamente en la autonomía funcional en las actividades de la vida diaria. El DCL presenta una tasa de progresión a demencia tipo Alzheimer (DTA) relacionada con diferentes factores.

**Objetivo.** Evaluar la asociación entre la presencia de síntomas psicológicos y conductuales (SPC) con la progresión a DTA en sujetos con DCL.

**Pacientes y métodos.** Evaluamos 318 pacientes con DCL valorados por una unidad de demencias de Cataluña de 1998 a 2002, con seguimiento los cinco años siguientes al diagnóstico de DCL. Se determinó la presencia de SPC clasificados en síntomas afectivos, psicóticos y conductuales. También se evaluaron otras variables sociodemográficas y el genotipo *ApoE*.

**Resultados.** La edad promedio fue de  $74 \pm 7,87$  años, y el 56,7% presentó SPC con síntomas afectivos (53%), conductuales (32,2%) y psicóticos (14,8%). El 32,1% progresó a DTA. Se encontró asociación estadística entre la presencia de SPC con la progresión a DTA (OR = 2,77; IC 95% = 1,66-4,63), concretamente con alteraciones conductuales y síntomas psicóticos. El alelo épsilon 4 del gen *ApoE* mostró asociación con la progresión a DTA (OR = 1,81; IC 95% = 1,11-2,94). El modelo de regresión logística mostró asociación significativa entre los SPC y el alelo épsilon 4 con la progresión a DTA.

**Conclusiones.** La presencia de SPC en el DCL se asocia con la progresión a DTA, tanto en presencia como en ausencia del alelo épsilon 4 del gen *ApoE*.

**Palabras clave.** Apolipoproteína E. Demencia tipo Alzheimer. Deterioro cognitivo leve. Genética. Progresión de enfermedad. Síntomas psicológicos y conductuales.

### Introducción

El deterioro cognitivo leve (DCL) representa a menudo un estadio prodrómico en la transición entre el deterioro asociado al envejecimiento y el desarrollo de síndromes demenciales, entre ellos la demencia tipo Alzheimer (DTA) [1-5]. El aumento en la población adulta mayor, favorecido en parte por el incremento en la expectativa de vida, está aumentando el número de personas afectadas con alteraciones cognitivas y posibles síndromes demenciales a nivel español y mundial [6]; este incremento ocasiona una mayor carga social y sanitaria [7,8].

La tasa anual de progresión a DTA en la población general es del 1 al 2%; en los pacientes con DCL se encuentra alrededor del 10 al 15% al año [2,9]. En estudios de seguimiento a tres años, se encontraron tasas anuales del 21,9 [1], 16 [10], 15 [11] y 6% [12], y en seguimiento a seis años se encontró la progresión hasta en un 80% [3]. Esta progresión, a su vez, implica un mayor grado de deterioro cognitivo [13].

El DCL es una alteración cognitiva cuya intensidad no es suficiente para ser catalogada como demencia. Se caracteriza por quejas subjetivas, con frecuencia de alteración en la memoria, confirmadas por una valoración objetiva. Ciertas funciones cognitivas se encuentran preservadas o escasamente afectadas, y no se altera la autonomía funcional en las actividades de la vida diaria [9,14]. La prevalencia del DCL varía en diferentes artículos de acuerdo con los criterios diagnósticos empleados, los tipos de estudio y las distintas muestras seleccionadas, con un rango del 3 al 53,8%; generalmente son el doble de las encontradas para demencia [15,16]. En diferentes revisiones, la edad avanzada aparece como un factor de riesgo relacionado con la prevalencia del DCL [15,17]; no se encontró relación respecto al sexo y al nivel de educación [13,15].

Existen diferentes estudios de factores relacionados con la progresión del DCL a la DTA, con datos no concluyentes, que han despertado el interés científico. La historia familiar de demencia aumen-

Hospital Psiquiàtric Universitari  
Institut Pere Mata. IISPV.  
Universitat Rovira i Virgili.  
Reus, Tarragona, España.

#### Correspondencia:

Dr. Julio César Reyes-Figueroa.  
Hospital Psiquiàtric Universitari  
Institut Pere Mata. Carretera  
del Institut Pere Mata, s/n.  
E-43206 Reus (Tarragona)

#### Fax:

+34 977 319 400.

#### E-mail:

reyesj@peremata.com

#### Agradecimientos:

Al Equipo de Evaluación Integral  
Ambulatoria de la Unidad de  
Memoria-Alzheimer del Institut  
Pere Mata (IPM) de Reus y  
Tarragona, y al Departamento  
de Formación e Investigación  
del IPM.

#### Aceptado tras revisión externa:

25.02.10.

#### Cómo citar este artículo:

Reyes-Figueroa JC, Rosich-Estragó M, Bordas-Buera E, Gaviria-Gómez AM, Vilella-Cuadrada E, Labad-Alquézar A. Síntomas psicológicos y conductuales como factores de progresión a demencia tipo Alzheimer en el deterioro cognitivo leve. Rev Neurol 2010; 50: 653-60.

© 2010 Revista de Neurología

**Tabla I.** Caracterización sociodemográfica de la muestra de deterioro cognitivo leve ( $n = 318$ ).

	<i>n</i>	%
<b>Sexo</b>		
Masculino	116	36,5
Femenino	202	63,5
<b>Edad (años)</b>		
41-50	33	10,4
51-60	17	5,3
61-70	54	17,0
71-80	168	52,8
81-91	46	14,5
<b>Estado civil</b>		
Soltero	12	3,8
Casado	216	67,9
Divorciado	4	1,3
Viudo	85	26,7
Religioso	1	0,3
<b>Situación familiar</b>		
Solo	39	12,3
Familia	274	86,2
Residencia	4	1,3
Otros	1	0,3
<b>Escolarización</b>		
Analfabeto	32	10,1
Analfabeto funcional	57	17,9
Primaria	197	61,9
Formación profesional	7	2,2
Bachillerato	8	2,5
Diplomatura	7	2,2
Licenciatura	10	3,1

ta el riesgo de DTA; en sujetos portadores del alelo  $\epsilon 4$  del gen de la apolipoproteína E (*ApoE*) se incrementa el riesgo de progresión a DTA [18,19]. En algunos estudios se ha encontrado dudosa o escasa asociación de *ApoE*  $\epsilon 4$  con la progresión a DTA [20,21], por lo que podrían intervenir otros factores (genéticos, metabólicos, vasculares o ambientales).

El grado de deterioro cognitivo también se ha relacionado como factor predictor. Los pacientes con un mayor deterioro en la memoria tienen mayor probabilidad de desarrollar una DTA [22,23].

Los síntomas psicológicos y conductuales (SPC) se presentan con frecuencia en DCL con prevalencias hasta de un 86% para un estudio [24]. Estos síntomas corresponden a alteraciones en la conducta, el afecto y síntomas psicóticos, en general a manera de delirios, alucinaciones, agresividad, agitación, disforia, depresión, ansiedad, apatía, indiferencia, irritabilidad, labilidad emocional, euforia, desinhibición, conducta motora aberrante, alteraciones del sueño y de la conducta alimentaria, entre otros. La presencia de SPC favorece el deterioro cognitivo [25] y la progresión a DTA en los pacientes con DCL, además de disminuir la calidad de vida, exacerbar las alteraciones funcionales, aumentar el desgaste del cuidador y acelerar la institucionalización [24].

Los estudios muestran diferentes prevalencias de SPC. Baquero et al, en un estudio transversal, encontraron una prevalencia de SPC del 62%, principalmente por depresión (36%), irritabilidad (35%), ansiedad (24%) y apatía (19%) [26]; en Ellison et al, la prevalencia de SPC fue del 86,8%, por depresión (63,3%), apatía (60,5%), ansiedad (47,4%) e irritabilidad (44,7%) [24]; en Geda et al, el 51% de los pacientes con DCL que tenían al menos un SPC presentaba depresión (27%), irritabilidad (19,4%), apatía (18,5%), ansiedad (14,1%) y, menos frecuentemente, alucinaciones (0,6%) [27].

La sintomatología ansiosa o depresiva concurrente en el DCL también se ha relacionado con su progresión. Los pacientes con DCL y ansiedad pueden tener casi el doble de riesgo de desarrollar DTA en tres años que los pacientes con DCL sin ansiedad [28]. La depresión se ha relacionado como factor de riesgo en diferentes estudios [1,29].

Los objetivos generales del estudio fueron: describir los SPC presentes en una muestra de sujetos con DCL, encontrar la posible asociación del riesgo entre la presencia de los SPC en pacientes con DCL con la progresión hacia la DTA, y correlacionar esta progresión con otros posibles factores de riesgo, entre ellos el gen *ApoE*.

## Pacientes y métodos

### Muestra

Este estudio parte de un trabajo previo desarrollado por las unidades de demencias del Hospital Psiquiátrico Universitario Institut Pere Mata de Reus

y Tarragona, aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital Universitario de Sant Joan de Reus [30]. El estudio inicial contó con 733 pacientes evaluados por alteraciones cognitivas durante los años 1998 a 2002, con diagnóstico de DCL en 226; en el presente estudio se han incluido más pacientes del mismo período, hasta completar un total de 318 sujetos con DCL. Se efectuó a esta cohorte una revisión en las historias clínicas de los cinco años siguientes al diagnóstico de DCL, con un máximo de seis meses entre visitas.

### Metodología

Se utilizaron los criterios para el diagnóstico de demencia del *Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales, cuarta edición* (DSM-IV) [31]. El DCL fue diagnosticado de acuerdo con la evaluación clínica, cumplimiento de los criterios diagnósticos de Petersen et al [9] y valoración neuropsicológica de las escalas de funcionamiento cognitivo, deterioro funcional y batería neuropsicológica, conformadas por: miniexamen del estado mental, escala de demencia de Blessed, escala de deterioro global de Reisberg, subescala de dígitos de la prueba de inteligencia de Wechsler, test de aprendizaje auditivo verbal de Rey, praxia constructiva con cubos de Köhs, praxia ideomotora modificada de Strub y Black, praxia premotora melocinética del test de Barcelona, test de evocación categorial semántica, test de figuras superpuestas de Poppelreuter y test de denominación de Boston reducido. La DTA probable se diagnosticó con los criterios del NINCDS-ADRDA (National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke and the Alzheimer's Disease and Related Disorders Association) [32].

La valoración neuropsiquiátrica de los SPC se realizó a partir del diagnóstico de DCL con la revisión pormenorizada de la historia clínica. Para la sistematización de la información se diseñó un instrumento específico para esta revisión basado en el inventario neuropsiquiátrico de Cummings [33], donde se evaluaron los SPC y se clasificaron en categorías mutuamente excluyentes: a) síntomas afectivos que incluían la depresión, ansiedad, y ansiedad y depresión; b) síntomas psicóticos conformados por delirios, alucinaciones, y alucinaciones y delirios; c) síntomas conductuales clasificados como positivos –inquietud, agitación, desinhibición, conducta motora aberrante, agresividad, comportamiento social inadecuado– y como negativos –negativismo, inhibición, apatía, indiferencia y mixtos (positivos y negativos)–. En cada evaluación se determinó la

intensidad y persistencia de los síntomas, junto con la necesidad, respuesta y continuidad en el tiempo de su tratamiento farmacológico (antidepresivos, ansiolíticos y antipsicóticos). El conjunto de variables, incluyendo los fármacos utilizados, debía ser coherente con la inclusión del paciente en alguna de las categorías determinadas.

Clasificamos como 'DCL complicado' la persistencia mayor a un año de SPC durante el tiempo de seguimiento, y la menor a un año como 'DCL no complicado'. Esta clasificación imita la diferenciación que el DSM-IV hace en relación con los subtipos de demencia según presencia o no de SPC: demencia con ideas delirantes, con estado de ánimo deprimido y no complicada. De los 318 pacientes, sólo se tenían registros de los genotipos ApoE de 301 [30].

### Análisis estadístico

Se realizó un análisis descriptivo y bivariado, utilizando la prueba  $\chi^2$  y la *t* de Student, considerando significativos valores de  $p < 0,05$ . Se aplicó un modelo de regresión logística multivariante calculada mediante el método 'introducir' para el análisis de las variables consideradas predictoras en el desarrollo de la DTA. Se utilizó el programa estadístico SPSS v. 15.0.

### Resultados

La cohorte abierta inicial de 318 pacientes con diagnóstico de DCL fue valorada en las unidades de Reus (52,2%) y de Tarragona (47,8%).

### Caracterización sociodemográfica de la cohorte DCL

La tabla I reúne algunas características sociodemográficas de la cohorte. El promedio de la edad al inicio del seguimiento fue de  $74 \pm 7,876$  años (intervalo: 43-91 años). La profesión principalmente encontrada fue ama de casa, con el 42,1%, dato que corresponde a la mayor población femenina del estudio. En situación laboral, un elevado número de casos (52,5%) se encontraban jubilados (el 89% tenía 64 años o más).

### SPC en pacientes con DCL

El 57,6% de la cohorte presentó 'DCL complicado'. La figura muestra la distribución de estos síntomas.

En el grupo de pacientes con síntomas psicóticos caracterizados por alucinaciones ( $n = 7$ ), éstas fueron de tipo visual en el 71,4% y de tipo auditivo

**Tabla II.** Progresión del deterioro cognitivo leve a demencia tipo Alzheimer ( $n = 309$ ).

	DCL continuo <i>n</i> (%)	Cambio a DTA <i>n</i> (%)	Odds ratio (IC 95%)
<b>Sexo</b>			
Masculino	74 (64,9)	40 (35,1)	$p = 0,553$
Femenino	133 (68,2)	62 (31,8)	0,86 (0,52-1,40)
<b>Edad</b>			
< 65 años	26 (70,3)	11 (29,7)	$p = 0,651$
≥ 65 años	181 (66,5)	91 (33,5)	1,18 (0,56-2,51)
<b>Situación familiar</b>			
Acompañado	183 (67,5)	88 (32,5)	$p = 0,592$
Solo	24 (63,2)	14 (36,8)	1,21 (0,59-2,45)
<b>Tiempo de escolarización</b>			
≥ 10 años	19 (61,3)	12 (38,7)	$p = 0,799$
< 10 años	188 (67,6)	90 (32,4)	1,07 (0,63-1,80)
<b>DCL</b>			
No complicado	106 (52,1)	28 (48,8)	$p = 0,000$
Complicado	101 (27,5)	74 (72,5)	2,77 (1,66-4,63)
<b>Síntomas afectivos</b>			
No	146 (67,9)	69 (32,1)	$p = 0,604$
Sí	61 (64,9)	33 (35,1)	1,14 (0,68-1,90)
<b>Síntomas psicóticos</b>			
No	197 (68,9)	89 (31,1)	$p = 0,013$
Sí	10 (43,5)	13 (56,5)	2,87 (1,21-6,81)
<b>Síntomas conductuales</b>			
No	177 (70,5)	74 (29,5)	$p = 0,006$
Sí	30 (51,7)	28 (48,3)	2,23 (1,24-3,99)
<b>ApoE<sup>a</sup></b>			
2/2 - 2/3 - 3/3	122 (72,6)	46 (27,4)	$p = 0,016$
2/4 - 3/4 - 4/4	79 (59,4)	54 (40,6)	1,81 (1,11-2,94)

ApoE: apolipoproteína E; DCL: deterioro cognitivo leve; DTA: demencia tipo Alzheimer; IC 95%: intervalo de confianza al 95%. <sup>a</sup> La variable ApoE se analizó en 301 pacientes; de los ocho restantes: seis, DCL sin cambio, y dos, con cambio a DTA.

en el 28,6%. Si presentaron delirios y alucinaciones ( $n = 10$ ), fueron visuales en un 80% y auditivas en un 20%.

El 56,9% de la cohorte requirió medicación psicofarmacológica. Los antidepresivos (27,1%) y antipsicóticos (23,2%) se usaron principalmente en monoterapia. En el caso de tratamientos combinados, se usaron antidepresivos con ansiolíticos (19,3%) y antipsicóticos con ansiolíticos (11,6%).

La distribución del genotipo APOE fue:  $\epsilon 2/\epsilon 2$  (0,3%),  $\epsilon 3/\epsilon 3$  (48,2%),  $\epsilon 4/\epsilon 4$  (6,3%),  $\epsilon 2/\epsilon 3$  (7,3%),  $\epsilon 2/\epsilon 4$  (1,3%) y  $\epsilon 3/\epsilon 4$  (36,5%). No se encontró asociación entre la presencia del alelo  $\epsilon 4$  con el desarrollo de SPC ( $p = 0,477$ ). El análisis de las variables socio-demográficas como factores de riesgo en el desarrollo de SPC no demostró ningún tipo de asociación estadística.

### Progresión de DCL a DTA

La cohorte estudiada mostró progresión a DTA en el 32,1%, el 65,1% no presentó cambio en el diagnóstico, y el 2,8% desarrolló otras entidades, como deterioro cognitivo relacionado con la edad ( $n = 2$ ), demencia de Pick ( $n = 3$ ) y demencia por cuerpos de Lewy ( $n = 4$ ) [29,32]. Estos nueve casos fueron excluidos de los análisis posteriores. El promedio en el tiempo de la progresión del DCL a DTA fue de  $4,8 \pm 2,51$  años.

### Factores de riesgo asociados con la progresión a DTA

A partir del seguimiento de la cohorte y el cambio de diagnóstico a DTA se realizó un análisis de corte transversal en busca de factores asociados. La tabla II reúne características de las cohortes conformadas de acuerdo con la progresión a DTA.

La progresión del DCL complicado a DTA mostró una asociación estadísticamente significativa con la presencia de síntomas psicóticos y conductuales. En su discriminación se encontró asociación con los síntomas conductuales positivos, con una *odds ratio* (OR) de 2,22 ( $p = 0,012$ ; intervalo de confianza al 95%, IC 95% = 1,18-4,16).

La dicotomización de la variable ApoE según la presencia del alelo  $\epsilon 4$  mostró asociación significativa con la progresión a DTA. El análisis dependiente de la dosis del alelo  $\epsilon 4$  no describió asociación estadística ( $p = 0,249$ ). La combinación de SPC y el ApoE  $\epsilon 4$  respecto a la progresión a DTA mostró asociación estadística con la presencia de síntomas conductuales, con una OR de 3,63 ( $p = 0,002$ ; IC 95% = 1,56-8,44), y con síntomas conductuales positivos, con una OR de 4,07 ( $p = 0,002$ ; IC 95% = 1,61-10,33). Al analizar el riesgo de DTA según la edad y el ApoE, se halló asociación entre la edad mayor e igual a 65 años con la presencia del alelo

**Tabla III.** Modelo de regresión logística, progresión de deterioro cognitivo leve (DCL) a demencia tipo Alzheimer.

	B	ET	Wald	gl	Sig.	Exp (B)	IC 95% para exp. (B)	
							Inferior	Superior
Síntomas psicóticos	0,829	0,480	2,987	1	0,084	2,292	0,895	5,870
Síntomas conductuales	0,332	0,653	0,259	1	0,611	1,394	0,388	5,012
Síntomas conductuales positivos	0,151	0,680	0,050	1	0,824	1,164	0,307	4,411
DCL complicado	0,775	0,314	6,107	1	0,013	2,171	1,174	4,014
APOE ε4	0,614	0,259	5,619	1	0,018	1,847	1,112	3,068
Constante	-1,629	0,261	39,098	1	0,000	0,196		

ε4 en el desarrollo de DTA, con una OR de 1,71 ( $p = 0,039$ ; IC 95% = 1,02-2,86). No se encontró asociación entre la presencia de alelos distintos a ε4 con la presencia de SPC o con el desarrollo de DTA.

### Análisis multivariado

Se utilizó un modelo multivariado de regresión logística para evaluar en conjunto la predicción ajustada de las variables independientes con asociación estadísticamente significativa en cuanto a la progresión a DTA. Se realizaron dos modelos de regresión distintos: en el primero no se incluyó a la variable ApoE ε4, y se encontró que el DCL complicado se asocia con la progresión a DTA con una OR de 2,05 ( $p = 0,018$ ; IC 95% = 1,13-3,71). La tabla III muestra el segundo modelo de regresión. El coeficiente de determinación ( $r^2$ ) de Nagelkerke, que expresa la proporción explicada por el modelo, fue del 11,4%.

El modelo de regresión logística resaltó la asociación del DCL complicado con la progresión a DTA respecto a las demás variables; esta asociación se mantuvo al incluir en el modelo la variable ApoE ε4.

### Discusión

Este estudio encontró asociación entre presencia de SPC en DCL y progresión a DTA en una muestra de sujetos en seguimiento por unidades de demencias de las poblaciones de Reus y Tarragona.

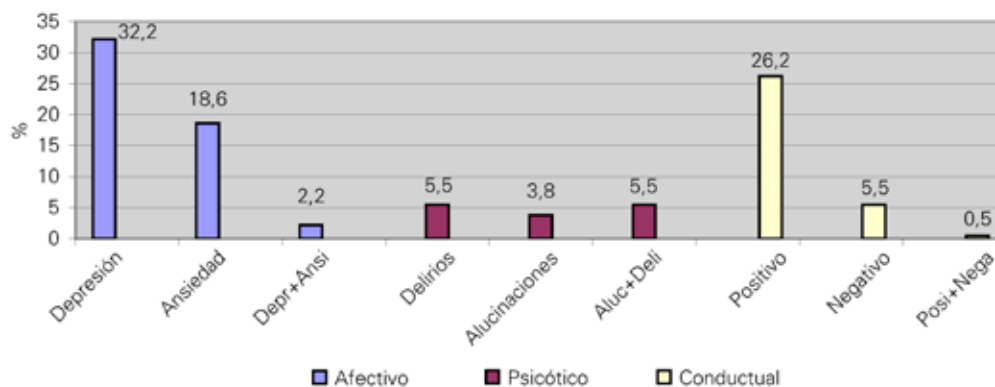
En la literatura se encuentran diversos artículos que cuestionan el diagnóstico de DCL como entidad patológica aislada, ya que, frecuentemente, es una fase inicial de la demencia en la que distintos facto-

res pueden favorecer o prevenir el deterioro cognitivo, que a su vez se puede acompañar de alteraciones no cognitivas concomitantes o consecuentes [1-5, 34]. El amplio rango en la prevalencia del DCL comunicado en la bibliografía cuestiona la uniformidad en los diferentes criterios clínicos, psicométricos y paraclínicos que definen su diagnóstico [24,35-40].

La prevalencia de SPC del 56,7% encontrada en el estudio se acerca a la notificada en población española por Baquero et al (62%) [26] y anglosajona por Geda et al (51%) y Lyketsos et al (43%) [27,41]. La frecuencia de depresión como principal SPC encontrado, seguida de los síntomas conductuales y los síntomas psicóticos aparecen en distintos estudios [24-27,41]. La elevada prevalencia de la depresión puede corresponder a mayor demanda en servicios de salud en esta psicopatología, y puede ser parte de la respuesta a múltiples estresores (enfermedades, duelos relacionados con la salud, familia, pareja, sociolaborales) que influyen en el funcionamiento y ajuste psicosocial del adulto mayor.

La progresión de la cohorte DCL a DTA encontrada (el 32,1% en cinco años), difiere de la obtenida en otros estudios con rangos del 10-15% al año [42], el 48% en dos años [43], y el 11,1 y el 21,9% en seguimiento a tres años [1,36]. Al igual que en otros estudios, no se halló asociación en la progresión a DTA con las variables edad, sexo y escolaridad [15,43].

La categorización en el estudio de 'DCL complicado' en contraposición a 'DCL no complicado' fue útil para cuantificar en el primer grupo de pacientes la mayor tasa de progresión a DTA que presentan. Dado que hasta la fecha no hay estudios que consideren dichas categorías, los datos no son fácilmente extrapolables. Sin embargo, Teng et al encontraron

**Figura.** Síntomas psicológicos y conductuales en deterioro cognitivo leve complicado.

asociación de riesgo en el desarrollo a DTA de sujetos con DCL y síntomas neuropsiquiátricos en un seguimiento a dos años [29]. Se notificaron hallazgos similares en otros estudios [1,24,27,28].

El análisis de los componentes de los SPC mostró asociación con la presencia de síntomas psicóticos, conductuales, conductuales positivos y no asociación con los síntomas afectivos. Estos últimos, que incluyen la depresión, se han comunicado como factor predictor para DTA [1,28,44,45]. En nuestro estudio, la no asociación con depresión puede deberse a factores metodológicos (medición indirecta, análisis retrospectivo) y a la condición previa de que la sintomatología depresiva persistiera más de un año para ser incluida en el grupo DCL-depresión. En otros estudios se han efectuado valoraciones de síntomas y síndromes de forma transversal.

Al igual que en otros estudios, no se encontró asociación estadística entre el genotipo ApoE y el desarrollo de SPC [46,47]. La progresión a DTA mostró asociación con el alelo  $\epsilon 4$  del gen ApoE, ya descrita [2,3,19,21,30,48-51]. La ausencia de asociación dependiente de la dosis encontrada con el  $\epsilon 4$  puede corresponder a la baja frecuencia de sujetos con este genotipo. La asociación hallada entre la presencia del alelo  $\epsilon 4$  en sujetos mayores de 65 años con el desarrollo de la DTA se adhiere a la evidencia del ApoE  $\epsilon 4$  como factor de riesgo en la DTA de inicio tardío [21,30,49,51].

El estudio demostró la asociación entre la presencia de síntomas psicológicos y conductuales en el DCL, con un mayor riesgo de progresión a DTA, tanto en presencia como en ausencia del alelo  $\epsilon 4$  del gen ApoE.

El trabajo adolece de limitaciones metodológicas, debido a la aplicación de una valoración indirecta y al uso de registros clínicos retrospectivos o fuentes secundarias de información. No obstante, dado que la inclusión de pacientes se hizo sobre la base del cumplimiento de criterios para un diagnóstico de DCL, y que no se ha producido exclusión excepto por motivo de un cambio de diagnóstico, la muestra tiene el valor de ser totalmente descriptiva de la consulta diaria de una unidad de demencias.

Hemos utilizado a lo largo del trabajo la expresión 'factor de riesgo' respecto de los SPC añadidos a un DCL al mostrar dichos pacientes una mayor tasa de progresión a DTA. No obstante, lo que se interpreta a efectos de la metodología de trabajo como una asociación puede no ser tal, dado que, en algunos casos, los SPC pueden formar parte de un síndrome de deterioro que afecta al sistema emocional y a la conducta, además de a la función cognitiva. En estos casos no se trataría de una asociación, sino de procesos patológicos de mayor campo de expresión sintomatológica: cognitiva y no cognitiva. En el caso quizá improbable de que los SPC desempeñaran un papel condicionador real en la evolución a DTA, su manejo y tratamiento específico tendría un papel superior al ya conocido y necesario para poder mejorar la calidad de vida de pacientes y cuidadores.

#### Bibliografía

1. Gabryelewicz T, Styczynska M, Luczywek E, Barczak A, Pfeffer A, Androsiuk W, et al. The rate of conversion of mild cognitive impairment to dementia: predictive role of depression. *Int J Geriatr Psychiatry* 2007; 22: 563-7.
2. Feldman H, Kandiah N. Early identification of Alzheimer's

- disease: what have we learned from mild cognitive impairment? *CNS Spectr* 2008; 13 (suppl 3): S4-7.
3. Petersen R, Doody R, Kurz A, Mohs R, Morris J, Rabins P, et al. Current concepts in mild cognitive impairment. *Arch Neurol* 2001; 58: 1985-92.
  4. Feldman H, Jacova C. Mild cognitive impairment. *Am J Geriatr Psychiatry* 2005; 13: 645-55.
  5. Lambon M, Patterson K, Graham N, Dawson K, Hodges J. Homogeneity and heterogeneity in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease: a cross-sectional and longitudinal study of 55 cases. *Brain* 2003; 126: 2350-62.
  6. Carrillo-Alcalá ME, Bermejo-Pareja F. Demencia en nonagenarios. Revisión sistemática de estudios poblacionales con datos de España. *Rev Neurol* 2008; 47: 347-54.
  7. Goulding MR, Rogers ME, Smith SM. Public health and aging: trends in aging -United States and worldwide. *JAMA* 2003; 289: 1371-3.
  8. Chapman DP, Williams SM, Strine TW, Anda RF, Moore MJ. Dementia and its implications for public health. *Prev Chronic Dis* 2006 [serial online]. URL: [http://www.cdc.gov/pcd/issues/2006/apr/05\\_0167.htm](http://www.cdc.gov/pcd/issues/2006/apr/05_0167.htm). [13.11.2008].
  9. Petersen R, Smith G, Waring S, Ivnik R, Tangalos E, Kokmen E. Mild cognitive impairment: clinical characterization and outcome. *Arch Neurol* 1999; 56: 303-8.
  10. Petersen R, Thomas R, Grundman M, Bennett D, Doody R, Ferris S, et al. Vitamin E and donepezil for the treatment of mild cognitive impairment. *N Engl J Med* 2005; 352: 2379-88.
  11. Bidzan L, Pachalska M, Bidzan M. Predictors of clinical outcome in MCI. *Med Sci Monit* 2007; 13: 398-405.
  12. Daly E, Zaitchik D, Copeland M, Schmahmann J, Gunther J, Albert M. Predicting conversion to Alzheimer disease using standardized clinical information. *Arch Neurol* 2000; 57: 675-80.
  13. Morris J, Storandt M, Miller J, Mckeel D, Price J, Rubin E, et al. Mild cognitive impairment represents early-stage Alzheimer disease. *Arch Neurol* 2001; 58: 397-405.
  14. Petersen RC. Mild cognitive impairment as a diagnostic entity. *J Intern Med* 2004; 256: 183-94.
  15. Panza F, D'Introno A, Colacicco A, Capurso C, Del Parigi A, Caselli R. Current epidemiology of mild cognitive impairment and other predementia syndromes. *Am J Geriatr Psychiatry* 2005; 13: 633-44.
  16. Rosenberg P, Lyketsos C. Mild cognitive impairment. Searching for the prodromes of Alzheimer's disease. *World Psychiatry* 2008; 7: 72-8.
  17. Lopez OL, Jagust WJ, DeKosky ST, Becker JT, Fitzpatrick A, Dulberg C, et al. Prevalence and classification of mild cognitive impairment in the Cardiovascular Health Study Cognition Study. *Arch Neurol* 2003; 60: 1385-9.
  18. Tyas SL, Salazar JC, Snowdon DA, Desrosiers MF, Riley KP, Mendiondo MS, et al. Transitions to mild cognitive impairments, dementia and death: findings from the Nun study. *Am J Epidemiol* 2007; 165: 1231-8.
  19. Fleisher A, Sowell B, Taylor C, Gamst A, Petersen R, Thal L. Clinical predictors of progression to Alzheimer's disease in amnesic mild cognitive impairment. *Neurology* 2007; 68: 1588-95.
  20. Glymour MM. Invited commentary: when bad genes look good-APOE<sup>ε</sup>4, cognitive decline and diagnostic thresholds. *Am J Epidemiol* 2007; 165: 1239-46.
  21. Devanand D, Pelton G, Zamora D, Liu X, Tabert M, Goddard M, et al. Predictive utility of apolipoprotein E genotype for Alzheimer's disease outpatients with mild cognitive impairment. *Arch Neurol* 2005; 62: 975-80.
  22. Aggarwal N, Wilson R, Beck T, Bienias J, Bennett D. Mild cognitive impairment in different functional domains and incident Alzheimer's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005; 76: 1479-84.
  23. Dickerson B, Sperling R, Hyman B, Albert M, Blacker D. Clinical prediction of Alzheimer disease dementia across the spectrum of mild cognitive impairment. *Arch Gen Psychiatry* 2007; 64: 1443-50.
  24. Ellison J, Harper D, Berlow Y, Zeranski L. Beyond the 'C' in MCI: no cognitive symptoms in amnesic and non-amnesic mild cognitive impairment. *CNS Spectr* 2008; 13: 66-72.
  25. Contador-Castillo I, Fernández-Calvo B, Cacho-Gutiérrez LJ, Ramos-Campos F, Hernández-Martín L. Depresión en la demencia tipo Alzheimer: ¿existe algún efecto sobre la memoria? *Rev Neurol* 2009; 49: 505-10.
  26. Baquero M, Blasco R, Campos-García A, Garcés M, Fages EM, Andreu-Catalá M. Estudio descriptivo de los trastornos conductuales en el deterioro cognitivo leve. *Rev Neurol* 2004; 38: 323-6.
  27. Geda Y, Roberts R, Knopman D, Petersen R, Christianson T, Pankratz V, et al. Prevalence of neuropsychiatric symptoms in mild cognitive impairment and normal cognitive aging. *Arch Gen Psychiatry* 2008; 65: 1193-8.
  28. Palmer K, Berger AK, Monastero R, Winblad B, Backman L, Fratiglioni L. Predictors of progression from mild cognitive impairment to Alzheimer disease. *Neurology* 2007; 68: 1596-602.
  29. Teng E, Lu P, Cummings J. Neuropsychiatry symptoms are associated with progression from mild cognitive impairment to Alzheimer's disease. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2007; 24: 253-9.
  30. Rosich-Estragó M, Figuera-Terré L, Mulet-Pérez B, Arrufat-Cardús M, Pascual A, Arbeloa-Rigau I. Demencia y patrón de deterioro cognitivo: asociación con el alelo ε4 del gen de la apolipoproteína E. *Rev Neurol* 2004; 38: 801-7.
  31. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders, 4 ed. Washington DC: APA; 1994.
  32. 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 Service Task Force on Alzheimer's Disease. *Neurology* 1984; 34: 939-44.
  33. Cummings JL. The Neuropsychiatric Inventory: assessing psychopathology in dementia patients. *Neurology* 1997; 48 (Suppl 6): S10-6.
  34. Levy R. Aging-associated cognitive decline. Working Party of the International Psychogeriatric association in collaboration with the World Health Organization. *Int Psychogeriatr* 1994; 6: 63-8.
  35. Portet F, Ousset P, Visser P, Frisoni G, Nobili F, Scheltens P, et al. Mild cognitive impairment (MCI) in medical practice: a critical review of concept and new diagnostic procedure. Report of the Working Group of the European Consortium on Alzheimer's Disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2006; 77: 714-8.
  36. Ritchie K, Artero S, Touchon J. Classification criteria for mild cognitive impairment. A population based-validation study. *Neurology* 2001; 56: 37-42.
  37. De Carli C. Mild cognitive impairment: prevalence, prognosis, aetiology and treatment. *Lancet Neurol* 2003; 2: 15-21.
  38. López OL. Clasificación del deterioro cognitivo leve en un estudio poblacional. *Rev Neurol* 2003; 37: 140-4.
  39. Mías CD, Sassi M, Masih ME, Querejeta A, Krawchik R. Deterioro cognitivo leve: estudio de prevalencia y factores sociodemográficos en la ciudad de Córdoba, Argentina. *Rev Neurol* 2007; 44: 733-8.
  40. Migliacci ML, Scharovsky D, Gonorazky SE. Deterioro cognitivo leve: características neuropsicológicas de los distintos tipos. *Rev Neurol* 2009; 48: 237-41.
  41. Lyketsos CG, López 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.
  42. Bruscoli M, Lovestone S. Is MCI really just early dementia? A systematic review of conversion studies. *Int Psychogeriatr* 2004; 16: 129-40.
  43. Bozoki A, Giordani B, Heidebrink J, Berent S, Foster N. Mild cognitive impairments predict dementia in nondemented elderly patients with memory loss. *Arch Neurol* 2001; 58: 411-6.
  44. Geda Y, Knopman D, Mrazek D, Jicha G, Smith G, Negash S, et al. Depression, apolipoprotein E genotype and the incidence of mild cognitive impairment. A prospective cohort study. *Arch Neurol* 2006; 63: 435-40.

45. Houde M, Bergman H, Whitehead V, Chertkow H. A predictive depression pattern in mild cognitive impairment. *Int J Geriatr Psychiatry* 2008; 23: 1028-33.
46. Hollingworth P, Hamshere M, Moskvina V, Dowzell K, Moore P, Foy C, et al. Four components describe behavioural symptoms in 1120 individual with late-onset Alzheimer's disease. *J Am Geriatr Soc* 2006; 54: 1348-54.
47. Gabryelewicz T, Religa D, Styczynska M, Peplonska B, Pfeffer A, Wasiaik B, et al. Behavioural pathology in Alzheimer's disease with reference to apolipoprotein E genotype. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2002; 14: 208-12.
48. Petersen R, Smith G, Ivnik R, Tangalos E, Schaid D, Thibodeau S, et al. Apolipoprotein E status as a predictor of the development of Alzheimer's disease in memory-impaired individuals. *JAMA* 1995; 273: 1274-8.
49. Huang W, Qiu C, Von Strauss E, Winblad B, Fratiglioni L. APOE genotype, family history of dementia, and Alzheimer's disease risk: a 6-year follow-up study. *Arch Neurol* 2004; 61: 1930-4.
50. Tschanz J, Welsh-Bohmer K, Lyketsos C, Corcoran C, Green R, Hayden K, et al. Conversion to dementia from mild cognitive disorder. The Cache County Study. *Neurology* 2006; 67: 229-34.
51. Jacquier M, Arango D, Villareal E, Torres O, Serrano ML, Cruts M, et al. APOE ε4 and Alzheimer's disease. Positive association in a Colombian clinical series and review of the Latin-American studies. *Arq Neuropsiquiatr* 2001; 59: 11-7.

### Psychological and behavioural symptoms as factors of progression to Alzheimer-type dementia in mild cognitive impairment

**Introduction.** Mild cognitive impairment (MCI) is a cognitive disturbance in which intensity is not enough to be classified as dementia and does not affect significantly the functioning or activities of daily living. The MCI has a progression rate to Alzheimer-type dementia (ATD) related to different factors.

**Aim.** To evaluate the association between the presence of psychological and behavioural symptoms (PBS) with progression to ATD en MCI subjects.

**Patients and methods.** We evaluated 318 patients with MCI assessed in a Dementia Unit of Catalonia between 1998 to 2002 who were followed five years after the MCI diagnosis. We determined the PBS presence, those classified as affective, behavioural and psychotic symptoms. We also assessed sociodemographic aspects and the *ApoE* genotype.

**Results.** The mean age was  $74 \pm 7.87$  years-old, 56.7% presented PBS, with affective (53%), behavioural (32.2%) and psychotic symptoms (14.8%). In the study, 32.1% progressed to ATD. We found association between the presence of PBS and the progression to ATD (OR = 2.77; 95% CI = 1.66-4.63), specifically with behavioural and psychotic symptoms. The *ApoE* epsilon4 allele showed association with the progression to ATD (OR = 1.81; 95% CI = 1.11-2.94). The logistic regression model showed a significant association between the PBS and the epsilon4 allele with the progression to ATD.

**Conclusions.** The PBS presence in MCI patients is associated with ATD progression with or without *ApoE* epsilon4 allele.

**Key words.** Alzheimer type dementia. Apolipoprotein E. Disease progression. Genetics. Mild cognitive impairment. Psychological and behavioral symptoms.