

Seguimiento longitudinal de pacientes con queja cognitiva: características y perfiles de progresión

Longitudinal follow-up of a population with cognitive complaint: characteristics and progression profile

Edith Labos^{1,2}, Marina Cavagna², Vanina Pagotto³, Marcelo Carlos Schapira²

Resumen

La queja cognitiva es un motivo de consulta frecuente en la atención primaria de los adultos mayores y puede ser la primera manifestación de deterioro cognitivo por lo que su evaluación y seguimiento son fundamentales para un diagnóstico temprano. *Objetivo:* describir el perfil neurocognitivo basal y la evolución de pacientes con queja cognitiva evaluados en la unidad de evaluación funcional del adulto mayor del Hospital Italiano de Buenos Aires. *Método:* estudio observacional de cohorte retrospectiva de 518 pacientes con queja cognitiva a quienes se les administró una evaluación geriátrica integral y escalas de rastreo de deterioro cognitivo en la primera consulta y en consultas de seguimiento. Se excluyeron los participantes con diagnóstico de demencia en la evaluación inicial. *Resultados:* en la evaluación inicial 323 (62,36%) sujetos tuvieron diagnóstico de deterioro cognitivo leve y 195 (37,64%) no presentaron deterioro cognitivo. Del total de los pacientes, 216 (41,7%) empeoraron su estatus cognitivo inicial. Presentaron mayor edad en la evaluación basal, menor nivel de educación y peor rendimiento en *Mini Mental State Examination*, escalas de memoria, funciones ejecutivas y lenguaje que aquellos que se mantuvieron estables. *Conclusión:* En el estudio de seguimiento de esta cohorte con queja cognitiva, se verifica el impacto de la edad, el nivel de instrucción y un bajo rendimiento en los dominios de memoria, función ejecutiva y lenguaje como variables asociadas a la progresión del deterioro cognitivo.

Palabras clave: Queja cognitiva - Deterioro cognitivo leve - Evaluación geriátrica - Perfil neurocognitivo - Seguimiento longitudinal.

Abstract

Cognitive complaint is a common cause of consultation among older adults at the primary care level and it may be the first symptom of cognitive impairment, thus its assessment and follow-up are essential for an early diagnosis. Aim: to describe the baseline neurocognitive profile and evolution of patients with cognitive complaint evaluated at the geriatric assessment unit of the Hospital Italiano de Buenos Aires. Methods: observational study of a retrospective cohort of 518 patients with cognitive complaint who underwent a comprehensive geriatric evaluation and cognitive impairment screening tests at the first visit and follow-up visits. Patients diagnosed with dementia at baseline were excluded. Results: 323 (62.36%) subjects were diagnosed with mild cognitive impairment at the first visit and 195 (37.64%) had no cognitive impairment. Of the all the patients, 216 (41.7%) subjects showed worsening of their baseline cognitive status. They had an older age at baseline evaluation, a lower educational level and a worse outcome at Mini Mental State Examination and at memory, executive and language tests than those who remained stable. Conclusion: in this follow-up study of a cohort with cognitive complaint we verify the impact of age, educational level and poor outcomes on memory, executive function and language domains as variables associated with progression of cognitive impairment.

Keywords: Cognitive complaint - Mild cognitive impairment - Geriatric evaluation - Neurocognitive profile - Longitudinal follow-up.

RECIBIDO 5/1/2021 - ACEPTADO 11/1/2021

¹ Facultad de Medicina, Universidad de Buenos Aires.

² Servicio de Clínica Médica, Sección Geriátrica, Hospital Italiano de Buenos Aires.

³ Servicio de Clínica Médica, Departamento de Investigación no patrocinada, Hospital Italiano de Buenos Aires.

Autora de referencia:

Edith Labos. PhD UBA. Área: Neurolingüística

edithlabos@gmail.com

Lugar donde el trabajo fue realizado: Hospital Italiano de Buenos Aires, CABA, Argentina

Introducción

La consulta del adulto mayor por quejas cognitivas es de alta frecuencia, con manifestaciones especialmente en la memoria, atención y actividades funcionales complejas. En estudios de seguimiento diversos trabajos verifican que en muchos casos se registra una progresión del deterioro cognitivo que va desde las quejas cognitivas a un cuadro de deterioro cognitivo leve (DCL) y posterior desarrollo de un síndrome demencial.

Actualmente se considera la enfermedad de Alzheimer (EA) como un continuum de progresión que comprende desde sujetos con cognición normal hasta los estadios más avanzados de la demencia (Aisen et al., 2017). Un estudio longitudinal realizado por el Centro Nacional de Coordinación de Alzheimer (Davis et al., 2018) sobre 18.103 participantes mayores de 65 años con cognición normal, DCL debido a EA y estados de gravedad de EA mostró que las probabilidades de transición anual a estados más severos fueron 8%, 22%, 25%, 36% y 16% para cognición normal, DCL debido a EA y EA leve / moderada / severa, respectivamente, a los 65 años, y aumentaron en función de la edad. Las tasas de progresión desde la cognición normal hasta el DCL debido a EA variaron entre 4% y 10% anualmente.

Otros trabajos (Bessi et al., 2018; Ganguli et al., 2019; Jessen et al., 2014) mostraron que las quejas subjetivas de memoria (QSM) en individuos sin fallas en los test cognitivos pueden representar el primer síntoma de EA en su fase preclínica. Anualmente entre el 2,3% y 6,6% de las personas mayores con QSM desarrollan DCL o demencia (Amariglio, 2013; Jessen et al., 2014; Mitchell et al., 2014).

La prevalencia de DCL va desde un 3% a un 42% y aumenta con la edad con una tasa de progresión anual a demencia del 12% en los DCL y del 2% en la población sana mayor de 65 años (Allegri et al., 2012; Petersen, 2011).

Park y col. (Park, y Han, 2015) realizaron un estudio longitudinal de 2 años de seguimiento a 1208 participantes con diagnóstico de DCL que mostró que 175 pacientes (14%) volvieron a la cognición normal, 612 (51%) se mantuvieron estables y 421 (35%) progresaron a demencia, con diagnósticos sostenidos a los 3 años.

En relación a la tasa de progresión según el tipo de DCL, Aretouli y col. (Aretouli et al., 2011) en un estudio realizado en pacientes con un seguimiento de 2 años mostró que los participantes con DCL, dominio múltiple tuvieron tasas más altas de progresión a la demencia que los de un solo dominio, pero los DCL amnésicos tuvieron tasas de conversión similares. En relación a las

medidas cognitivo-funcionales la declinación se predijo mejor mediante los reportes de los informantes sobre las deficiencias funcionales sutiles y las puntuaciones iniciales más bajas en la memoria, la fluidez de categoría y las tareas de praxias constructivas.

Otros trabajos muestran asimismo variables asociadas que determinaron el tipo de progresión. En un estudio realizado por Ganguli y col. (Mitchell et al., 2014) con un seguimiento de 5 años de evolución se verificó que los pacientes que progresaron a demencia a diferencia de los que revirtieron tenían un perfil típico de la enfermedad de Alzheimer; en tanto que los DCL que se mantuvieron estables tenían otra comorbilidad, incluida la vascular.

Estas líneas de investigación resaltan la importancia de contar con predictores clínicos y cognitivo-funcionales que permitan evaluar una proyección futura del deterioro cognitivo, a fin de optimizar los criterios de intervención terapéutica.

Dado que las manifestaciones de déficit cognitivo pueden ser multicausales y muchas de las variables intervinientes pueden ser reversibles, una intervención clínica beneficiosa deberá considerar aquellos factores de riesgo modificables, como la hipertensión, la diabetes y la depresión. Las mismas representan áreas potenciales para intervenciones terapéuticas que muchas veces permiten minimizar la progresión del DCL a estadios de mayor severidad.

Considerando la importancia del tema y la gran afluencia de pacientes a la Sección de Geriátrica de nuestro hospital, que consultan por trastornos cognitivos, este trabajo se propone realizar un relevamiento de datos retrospectivos de estas consultas.

El objetivo de este estudio fue describir el perfil neuropsicológico y evaluar las variables de progresión de deterioro neurocognitivo en un seguimiento de 518 de pacientes con queja cognitiva asistidos en un hospital universitario de la Ciudad Autónoma de Buenos Aires. Comparar las características basales entre sujetos sin deterioro cognitivo y con deterioro cognitivo leve.

Métodos

Se realizó un estudio observacional y analítico de una cohorte retrospectiva de pacientes que consultaron por quejas cognitivas a la Unidad de Evaluación Funcional del Adulto Mayor del Hospital Italiano de Buenos Aires. Las quejas cognitivas podían provenir del sujeto y/o de un familiar o del médico que lo derivó a la evaluación.

Se incluyeron sujetos mayores de 60 años en forma consecutiva, evaluados entre abril de 2009 y junio de 2017, que tuvieron por lo menos una reevaluación posterior. Según el diagnóstico inicial se los clasificó en:

1. sin deterioro cognitivo y
2. con deterioro cognitivo leve (DCL) (criterios de Petersen, 2001) (Petersen et al., 2001).

Se excluyeron aquellos pacientes con diagnóstico de demencia en la primera consulta, con depresión mayor, déficits sensoriales no compensados (baja visión, hipoacusia), epilepsia o tumores del sistema nervioso central.

Se revisaron las evaluaciones posteriores, excluyendo aquellos pacientes que tuvieran 10 o menos meses de seguimiento. Se los agrupó, de acuerdo con el diagnóstico de la última evaluación, en 2 grupos:

1. estable respecto a la categoría diagnóstica inicial, es decir aquellos pacientes sin deterioro o con DCL sin progresión,
2. con progresión de deterioro cognitivo, es decir aquellos pacientes sin deterioro inicial que progresaron a DCL o a demencia, y aquellos con DCL inicial que progresaron a demencia.

Se administró a todos los sujetos una evaluación geriátrica integral (Evaluación Funcional del Adulto Mayor) en cada consulta. Esta evaluación incluyó el relevamiento del desempeño funcional, estado anímico y cognición a través de una anamnesis detallada y escalas específicas: actividades básicas de la vida diaria (ABVD) (Katz et al., 1963), actividades instrumentales de la vida diaria (AIVD) (Lawton, y Brody, 1969), Escala de Depresión Geriátrica (Yesavage, y Sheikh, 1986), Mini Mental State Examination (MMSE) (Folstein et al., 1975), y test de rastreo que evalúan memoria, lenguaje, atención, capacidades visuoespaciales y ejecutivas.

Todos los pacientes firmaron un consentimiento informado aprobado por el Comité de Ética de Protocolos de Investigación del Hospital Italiano de Buenos Aires.

Análisis estadístico

Se describieron los datos cuantitativos con media y desvío estándar (DS) o mediana e intervalo intercuartil 25-75 (IQR) según distribución observada y los datos cualitativos como porcentaje con su frecuencia absoluta.

Para las comparaciones entre grupos para los datos cuantitativos se utilizó t test o wilcoxon según la distribución de los mismos, y en el caso de los datos cualitativos, se utilizó test de chi² o Fisher según supuestos.

Se estimó el tiempo al empeoramiento en los pacientes que presentaron progresión mediante Kaplan Meier, y se compararon los grupos según el grado de progresión: sin deterioro a DCL, sin deterioro a demencia y DCL a demencia mediante log rank test. Se consideró un nivel de significación estadística menor al 5%. El análisis estadístico se realizó con el software STATA 14.

Resultados

Se incluyeron 518 sujetos con quejas cognitivas, con un promedio de edad de 77,81 años (DS 6,0). Trescientos setenta y siete (72,78%) eran mujeres y 349 (67,37%) tenían un nivel de educación formal entre 7 y 12 años.

La *tabla 1* muestra las características demográficas y los resultados de los test basales de toda la población y la comparación entre los grupos sin deterioro cognitivo y con deterioro cognitivo leve (DCL) en la primera consulta.

En la evaluación inicial, 195 sujetos (37,64%) no tuvieron deterioro cognitivo y 323 (62,36%) tuvieron DCL.

El grupo sin deterioro cognitivo tenía menos años y mayor nivel de instrucción formal que el grupo con DCL. No hubo diferencias significativas en cuanto al género, síntomas depresivos, prevalencia de comorbilidades o uso de benzodiazepinas.

El grupo con DCL tuvo mayor compromiso de la funcionalidad medida con las escalas ABVD y AIVD, y peor puntaje en MMSE y en las escalas específicas que evaluaron los diferentes dominios cognitivos, en comparación con el grupo sin deterioro cognitivo.

Durante el seguimiento, 302 sujetos (58,3%) se mantuvieron estables de los cuales 114 no presentaban deterioro cognitivo y 188 tenían un diagnóstico de DCL; 216 (41,7%) pacientes presentaron un empeoramiento en cuanto a su estatus cognitivo funcional de los cuales 81 no tenían deterioro cognitivo al inicio y 135 presentaban DCL en la consulta inicial. Del total de participantes incluidos en el estudio, 155 evolucionaron a demencia (29,9%). En la *figura 1* se muestra la cantidad de pacientes que permanecieron estables y que progresaron y el diagnóstico del estatus cognitivo final en cada grupo.

El tiempo promedio de seguimiento de la población fue de 34,07 meses (DS 18,69).

Al comparar las características demográficas y los resultados de las escalas administradas en la primera consulta entre los grupos de pacientes según su evolución -estables y que progresaron- se observó que el grupo estable tenía menor edad y mayor nivel de educación en comparación con el grupo que progresó.

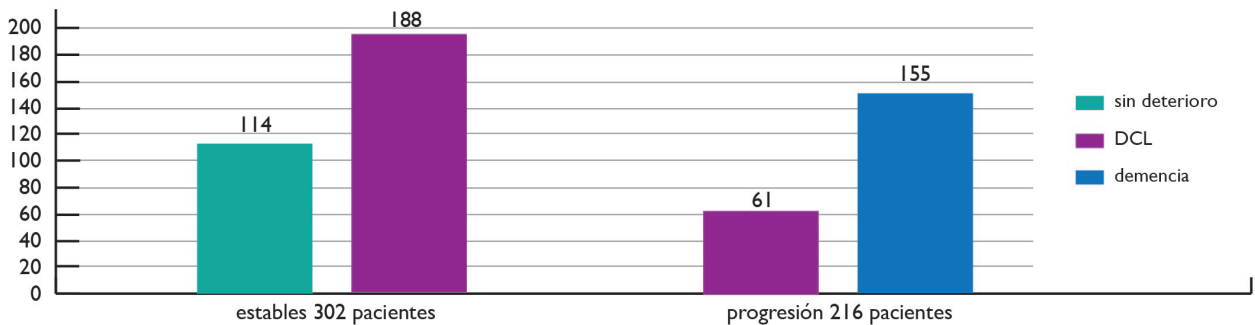
El grupo que progresó tuvo peor rendimiento en MMSE, MIS recuerdo inmediato, MIS recuerdo diferido, fluencia semántica, denominación, test del reloj y TMT A. No se encontraron diferencias significativas en cuanto al género, prevalencia de comorbilidades, síntomas depresivos, escalas de funcionalidad y los

Tabla 1. Características basales de la población y comparación entre los grupos sin deterioro cognitivo y con deterioro cognitivo leve

Características basales	Todos los sujetos n=518	Sin deterioro n=195	Con DCL n=323	p valor
Género femenino ¹	377 (72,78)	143 (73,33)	234 (72,44)	0,829
Edad ²	77,81 (6,03)	77,45 (6)	78,26 (6,04)	0,005
Nivel de educación¹				
Menos de 7 años	35 (6,76)	6 (3,09)	29 (8,98)	0,010
7 a 12 años	349 (67,37)	129 (66,15)	220 (68,11)	0,010
Más de 12 años	134 (25,87)	60 (30,77)	74 (22,91)	0,010
Hipertensión arterial ¹	349 (67,37)	127 (65,13)	222 (68,73)	0,399
Dislipemia ¹	214 (41,31)	81 (41,54)	133 (41,18)	0,935
Diabetes tipo 2 ¹	27 (5,21)	11 (5,64)	16 (4,95)	0,729
Enfermedad coronaria ¹	24 (4,63)	11 (5,64)	13 (4,02)	0,405
Accidente cerebrovascular ¹	20 (3,86)	9 (4,61)	11 (3,41)	0,495
Uso de benzodiazepinas ¹	183 (35,33)	77 (39,49)	106 (32,82)	0,126
ABVD ²	7,79 (0,44)	7,85 (0,36)	7,75 (0,48)	0,013
AIVD ²	6,79 (0,64)	6,93 (0,36)	6,71 (0,76)	<0,001
MMSE ²	27,44 (2,20)	28,36 (1,67)	26,88 (2,31)	<0,001
Yesavage ²	2,99 (2,72)	3,19 (2,96)	2,87 (2,57)	0,187
Dígitos directo ²	5,14 (1,06)	5,25 (1,09)	5,08 (0,99)	0,077
Dígitos inverso ²	3,68 (0,98)	4,01 (0,94)	3,47 (0,94)	<0,001
MIS recuerdo inmediato ²	6,66 (1,56)	7,39 (0,86)	6,23 (1,72)	<0,001
MIS recuerdo diferido ²	5,72 (1,96)	6,93 (1,03)	5,00 (2,04)	<0,001
Fluencia semántica ²	14,55 (4,87)	16,74 (4,85)	13,26 (4,36)	<0,001
Fluencia fonológica ²	12,26 (6,34)	14,25 (6,84)	11,06 (5,64)	<0,001
Denominación ²	8,99 (1,41)	9,57 (0,75)	8,70 (1,53)	<0,001
Reloj ²	5,86 (1,97)	6,59 (1,23)	5,41 (2,19)	<0,001
TMT A ²	68,65 (30,6)	60,28 (25,43)	74,29 (32,50)	<0,001
TMT B ²	163,39 (70,88)	132,62 (55,69)	189,60 (72,06)	<0,001

¹ Frecuencia absoluta N y relativa (%); ² Media (desvío estándar); ABVD: actividades básicas de la vida diaria; AIVD: actividades instrumentales de la vida diaria; MMSE: Mini Mental State Examination; MIS: Memory Impairment Screen; TMT A: Trail Making Test A; TMTB: Trail Making Test B; DCL: Deterioro Cognitivo Leve

Figura 1. Pacientes que permanecieron estables y que progresaron y diagnóstico del estatus cognitivo final en cada grupo



demás test cognitivos administrados (span de dígitos, fluencia fonológica, TMT B). La *tabla 2* muestra las comparaciones entre los 2 grupos de pacientes.

Al considerar en particular el grupo de sujetos con DCL se observó que aquellos que progresaron luego a demencia tuvieron inicialmente puntajes más bajos en MMSE, MIS recuerdo inmediato y diferido, fluencia semántica, denominación y test del reloj (*ver tabla 3*).

En el grupo de los 216 pacientes que progresaron se observaron diferencias en los tiempos de progresión según los subgrupos; la mediana de progresión para el grupo sin deterioro que evolucionó a DCL fue 39,2 meses (IQR 25,7-55,0), para el grupo sin deterioro que evolucionó a demencia fue 42,3 (IQR 32,1-56,4) y para el grupo de DCL que progresó a demencia fue 30,0 (IQR 20,2-45,4). Al comparar estos 3 subgrupos, se observó diferencia significativa en la velocidad de progresión entre el grupo sin deterioro que progresó a DCL y entre el grupo con DCL que evolucionó a demencia ($p=0,014$) (*ver tabla 3*).

Discusión

En este trabajo se relevó la evolución de sujetos con quejas cognitivas que consultaron a una unidad de evaluación geriátrica integral de un hospital universitario, comparando el perfil demográfico y neuropsicológico de inicio según la evolución posterior.

De los 518 sujetos incluidos con quejas cognitivas sin demencia, el 62,36% tuvo diagnóstico de DCL en la primera consulta. Este grupo presentó mayor edad, menor nivel de educación, mayor compromiso de las AIVD y peor rendimiento en MMSE y en las escalas específicas de los dominios cognitivos evaluados que los sujetos sin deterioro cognitivo inicial. No se encontraron diferencias significativas en cuanto al género, la presencia de síntomas depresivos ni la prevalencia de comorbilidades asociadas entre ambos grupos.

Durante el seguimiento, el 41,7% de la población empeoró su estatus cognitivo inicial, esto incluye tanto

a los sujetos sin deterioro cognitivo como a los pacientes con DCL al inicio. El rasgo en común de todos los sujetos evaluados fueron las quejas cognitivas. Si bien en el presente estudio no contamos con el dato de la fuente de las quejas cognitivas (el propio sujeto y/o un familiar o médico tratante), hay trabajos que señalan que la fuente de las quejas puede predecir la progresión del deterioro cognitivo. Un estudio poblacional con 5 años de seguimiento de Qi y col. (Qi et al., 2018) encontró que cuando la queja cognitiva provenía tanto del paciente como de un informante aumentaba el riesgo de deterioro cognitivo (Odds ratio (OR) 1,60) más que si las quejas eran sólo del paciente o del informante (OR 0,98), ajustando los resultados por edad, género, nivel de educación, depresión y puntaje de MMSE basal. Gifford y col. (2014) informaron resultados similares tanto para sujetos cognitivamente normales como sujetos con DCL, donde las quejas de sujeto e informante aumentaron el riesgo de progresión del deterioro cognitivo más que las quejas sólo del sujeto o del informante y a su vez las quejas de sólo uno de ellos aumentó el riesgo en comparación con sujetos sin quejas. Este estudio evidenció que el 14% de los sujetos cognitivamente normales empeoró su estatus cognitivo (progresión a DCL o demencia) en 3 años de seguimiento promedio, y dentro de este grupo aquellos con quejas autorreferidas y del informante tuvieron una tasa de progresión fue del 29%, remarcando el rol de la fuente de las quejas. Muy similar a nuestros resultados, en este mismo estudio el grupo de pacientes con DCL evolucionó a demencia en un 41% y dentro de este grupo, los que tuvieron quejas subjetivas y del informante, el 49% evolucionó a demencia.

Consideramos que el hecho de que los sujetos provienen de una unidad de evaluación geriátrica, puede tener influencia en la tasa de progresión del estatus cognitivo observada. En este sentido, hay trabajos que señalan que los sujetos con deterioro cognitivo subjetivo reclutados en una clínica de memoria tienen

Tabla 2. Características demográficas basales y resultados de los test cognitivos en la primera consulta según grupos de evolución de los sujetos

Características basales	Pacientes estables n= 302	Pacientes que progresaron n= 216	p valor
Género femenino ¹	213 (70,53)	164 (75,92)	0,175
Edad ²	76,72 (6,23)	79,34 (5,37)	<0,001
Nivel de educación¹			
Menos de 7 años	14 (4,64)	21 (9,72)	0,043
7 a 12 años	203 (67,22)	146 (67,6)	0,043
Más de 12 años	85 (28,14)	49 (22,68)	0,043
Hipertensión arterial ¹	193 (63,91)	156 (72,22)	0,047
Dislipemia ¹	131 (47,38)	83 (38,42)	0,261
Diabetes tipo 2 ¹	15 (4,97)	12 (5,55)	0,765
Enfermedad coronaria ¹	14 (4,64)	10 (4,63)	0,994
Accidente cerebrovascular ¹	12 (3,97)	8 (3,7)	0,887
Uso de benzodiazepinas ¹	109 (36,09)	74 (34,26)	0,669
ABVD ²	7,77 (0,47)	7,81 (0,39)	0,367
AIVD ²	6,83 (0,63)	6,74 (0,66)	0,118
MMSE ²	27,78 (1,92)	26,96 (2,47)	<0,001
Yesavage ²	3,06 (2,71)	2,89 (2,75)	0,504
Dígitos directo ²	5,15 (1,04)	5,14 (1,09)	0,890
Dígitos inverso ²	3,74 (0,99)	3,58 (0,95)	0,059
MIS recuerdo inmediato ²	6,95 (1,39)	6,26 (1,69)	<0,001
MIS recuerdo diferido ²	6,09 (1,76)	5,21 (2,12)	<0,001
Fluencia semántica ²	15,03 (4,89)	13,93 (4,73)	0,011
Fluencia fonológica ²	12,68 (6,55)	11,69 (5,92)	0,081
Denominación ²	9,19 (1,16)	8,79 (1,57)	<0,001
Reloj ²	6,03 (1,81)	5,59 (2,17)	0,013
TMT A ²	65,3 (27,78)	74,22 (34,19)	0,009
TMT B ²	157,96 (71,46)	173,39 (69,08)	0,100

¹ Frecuencia absoluta N y relativa (%); ² Media (desvío estándar); ABVD: actividades básicas de la vida diaria; AIVD: actividades instrumentales de la vida diaria; MMSE: Mini Mental State Examination; MIS: Memory Impairment Screen; TMT A: Trail Making Test A; TMTB: Trail Making Test B

Tabla 3. Resultados de las escalas administradas en la primera consulta de los sujetos con DCL según la evolución de los sujetos

Escalas primera consulta	Deterioro cognitivo leve n=323	DCL estable n= 188	DCL que progresó n= 135	p valor
ABVD ¹	7,75 (0,48)	7,73 (0,52)	7,78 (0,41)	0,298
AIVD ¹	6,71 (0,76)	6,77 (0,73)	6,62 (0,79)	0,073
MMSE ¹	26,88 (2,31)	27,38 (1,99)	26,19 (2,52)	<0,001
Yesavage ¹	2,87 (2,57)	3,08 (2,64)	2,57 (2,45)	0,082
Dígitos directo ¹	5,08 (0,99)	5,12 (1,09)	5,02 (1,09)	0,460
Dígitos inverso ¹	3,47 (0,94)	3,54 (1,00)	3,39 (0,84)	0,161
MIS recuerdo inmediato ¹	6,23 (1,72)	6,60 (1,58)	5,70 (1,77)	<0,001
MIS recuerdo diferido ¹	5,00 (2,04)	5,54 (1,90)	4,24 (1,98)	<0,001
Fluencia semántica ¹	13,26 (4,36)	13,70 (4,25)	12,63 (4,46)	0,011
Fluencia fonológica ¹	11,06 (5,64)	11,47 (5,74)	10,48 (5,47)	0,122
Denominación ¹	8,70 (1,53)	8,93 (1,33)	8,36 (1,73)	0,001
Reloj ¹	5,41 (2,19)	5,67 (2,00)	5,03 (2,39)	0,009
TMT A ¹	74,29 (32,50)	71,93 (30,11)	78,44 (36,18)	0,174
TMT B ¹	189,60 (72,06)	187,09 (72,49)	194,95 (71,68)	0,557

¹ Media (desvío estándar); ABVD: actividades básicas de la vida diaria; AIVD: actividades instrumentales de la vida diaria; MMSE: Mini Mental State Examination; MIS: Memory Impairment Screen; TMT A: Trail Making Test A; TMTB: Trail Making Test B

mayor riesgo de progresión a DCL que los de la población general (Rodríguez-Gómez et al., 2015). Snitz y col. (Snitz et al., 2018) encontraron que el deterioro cognitivo subjetivo se asoció significativamente con la incidencia de DCL tanto en una cohorte de una clínica de memoria como en una cohorte de población general, pero los sujetos de la clínica de memoria tuvieron un Hazard ratio (HR) de 15.97 (IC95%: 6.08 – 42.02) contra un HR de 1.18 (IC95%: 1.00 – 1.40) de la cohorte de población general.

En aquellos pacientes que empeoraron se evidenciaron al menos tres variables predictoras en relación al estado basal, 1. la edad, 2. el nivel de instrucción y 3. el perfil cognitivo.

En relación a la edad como un factor predisponente a progresión de deterioro cognitivo nuestros resultados son esperables y concuerdan con lo referido en otros estudios. Los pacientes que progresaron ya sea de estado cognitivo normal a DCL o demencia, o de DCL a demencia eran mayores al momento de la primera consulta que aquellos que se mantuvieron estables.

Varios estudios verifican que la edad es una de las variables de mayor impacto tanto en la declinación cognitiva propia del envejecimiento como en el desarrollo de enfermedades neurodegenerativas. Un estudio prospectivo en pacientes con DCL realizado en la población china señala la edad, la puntuación baja en el MMSE y el tipo amnésico de DCL como los mayores predictores de evolución hacia la demencia (Ding et al., 2016).

En un trabajo de revisión (Steiner et al., 2017) sobre estudios longitudinales en relación a la progresión del déficit cognitivo en distintas poblaciones de sujetos con déficit cognitivo, los autores refieren que el ritmo de progresión es más rápido tanto en las personas añosas con quejas de memoria como en aquellas con diagnóstico de DCL. En coincidencia con esta observación, en nuestra población se comprobó que el tiempo de progresión fue significativamente más rápido para los sujetos con DCL que para los sujetos sin deterioro cognitivo (p 0,014). La misma diferencia en el tiempo de progresión entre normales y DCL se observó en el trabajo de Gifford et al. ya citado.

Si bien es innegable el impacto de la edad en el rendimiento cognitivo hay que considerar las variables interindividuales, como la instrucción, el estilo de vida y la salud general que tendrán un impacto tanto en el perfil del envejecimiento normal como en la respuesta cerebral al daño estructural causado por una enfermedad degenerativa.

En esta línea nuestros resultados evidencian que una alta proporción de sujetos con menos de 7 años de instrucción mostraron un empeoramiento del déficit cognitivo en relación a los grupos de mayor instrucción. Este hecho se verifica tanto en aquellos sujetos sin deterioro de inicio que progresaron a DCL, como en los pacientes con DCL que progresaron hacia la demencia.

Norton y col. identificaron un bajo nivel educativo como uno de los mayores factores de riesgo de demencia estimado en un 20 por ciento de los casos estudiados (Norton et al., 2014).

En nuestro grupo de pacientes este hallazgo podría interpretarse como el impacto de la reserva cognitiva en el perfil de progresión del déficit cognitivo. El concepto de reserva cognitiva desarrollado por Stern (Stern, 2012) se define como la habilidad de optimizar y compensar el desempeño normal de un sujeto frente a un daño cerebral en relación a la reorganización sináptica en términos de eficiencia, plasticidad y flexibilidad, utilizando estructuras cerebrales no activas en condiciones normales. Un alto nivel educativo, y asimismo un nivel complejo de ocupación estarían asociados a mejor desempeño en medidas de funciones cognitivas. Los cambios en la estructura del cerebro posibilitarían una mayor compensación tanto el envejecimiento normal como en la presencia de patologías en el cerebro envejecido.

Otros autores sugieren que la contribución de la educación a la reserva cognitiva se limita a su asociación con el nivel de función cognitiva en el período del envejecimiento (Sidenkova et al., 2020; Wilson et al., 2019).

Hayward y col. (Hayward et al., 2015) destacan la importancia de los múltiples beneficios de la educación para la salud, tales como obtener mejores empleos e ingresos, acceder a redes sociales más amplias y de mayor apoyo e incrementar las habilidades cognitivas.

Personas con un mayor daño neurodegenerativo pero con un alto nivel de reserva cognitiva en relación a los individuos con baja reserva, conservarían un buen nivel de pensamiento y conceptualización hecho que justificaría un menor deterioro cognitivo y por ende menor riesgo de desarrollar una demencia (Langa, 2018).

En relación al perfil cognitivo los resultados muestran una diferencia significativa entre los grupos estudiados evidenciada entre los pacientes que se mantuvieron estables y los que progresaron.

Las variables indicadoras a partir de la consulta basal se observan tanto en el resultado del desempeño global (MMSE) como en otras escalas que evalúan los diferentes dominios cognitivos.

El análisis de estos datos permitió identificar indicadores cognitivos de progresión tanto de aquellos pacientes que pasaron de la normalidad a DCL como de aquellos que pasaron de DCL a demencia.

Coincidiendo con otros trabajos ya mencionados el MMSE resultó un marcador válido de cambio que manifiesta la progresión del desempeño cognitivo global en ambos grupos.

Múltiples estudios han encontrado que los sujetos que presentan un mayor rendimiento cognitivo global, en las mediciones iniciales, tienen menos propensión a desarrollar demencia de tipo Alzheimer. En contraposición, los sujetos de mayor edad que presentan un bajo rendimiento global en las mediciones iniciales, aumentan el riesgo de desarrollar demencia de tipo Alzheimer (Forlenza et al., 2013; Rossini et al., 2007).

A excepción de los puntajes del span de dígitos, la fluencia fonológica y TMT B, se observan diferencias significativas en el resto de los test cognitivos.

La significación de mayor relevancia se registra en el dominio mnésico donde es de destacar el resultado del test MIS que muestra una diferencia significativa tanto para el recuerdo inmediato como el diferido ($p < 0,001$). En un trabajo previo (Labos et al., 2018) comprobamos el valor predictivo del test MIS con recuerdo diferido para identificar pacientes con DCL en riesgo de progresar a demencia: para un punto de corte de menos de 6 (en una escala de 8 puntos) el OR fue de 4,09 (IC95% 2,64 – 6,34), $p < 0,00001$, y de 3,71 (IC95% 2,37 – 5,81), $p < 0,00001$, luego de ajustar por edad y nivel de educación. En el actual trabajo observamos el valor predictor del test tanto en sujetos sin deterioro cognitivo, como en aquellos con DCL. En menor grado también fue significativo el rendimiento basal en las tareas de función ejecutiva como el test del reloj y el Trail Making B. Asimismo el TMT A, tarea vinculada al dominio atencional y la denominación y fluencia semántica, tareas relacionadas al lenguaje.

Es decir que los indicadores vinculados a tareas de dominios múltiple en la consulta basal caracterizarían un perfil de empeoramiento del déficit cognitivo, que muestra fallas a preponderancia mnésica.

Nuestros resultados coinciden con otras investigaciones (Ding et al., 2016) que muestran que las fallas en las escalas de memoria, especialmente en su fase diferida, en las pruebas de fluidez verbal y en la habilidad visomotora son predictores cognitivos de progresión a demencia. El desempeño en estas tareas pudo identificar el 85% de los individuos que desarrollaron demencia y el 95 % de los que se mantuvieron estables, en un seguimiento longitudinal de cuatro años. Asimismo nuestros resultados coinciden con el estudio realizado por Aretouli y col. (Aretouli et al., 2011) ya mencionado que muestra puntuaciones iniciales más bajas en la memoria, la fluidez de categoría y las tareas de praxias constructivas como indicadores de progresión.

De los resultados obtenidos podríamos inferir que en la población estudiada de pacientes con quejas cognitivas, las variables referidas a la edad, un bajo nivel de educación, y peor puntaje basal en MMSE y escalas de memoria, lenguaje y funciones ejecutivas se asociaron a progresión del deterioro cognitivo. Consideramos que los datos presentados revisten interés a fin de conocer la evolución de sujetos con quejas cognitivas y que asimismo contribuyen a enriquecer la literatura existente sobre el tema. Cabe remarcar que la población estudiada tiene características particulares como pertenecer a un nivel socioeconómico medio y tener acceso a un sistema de salud de alta calidad, lo cual tal vez no permite extrapolar lo observado a otras poblaciones.

Una de las debilidades del trabajo es que no contamos en este análisis con datos de neuroimágenes, por lo cual esta sería una próxima línea de investigación a seguir en el futuro.

Conflictos de intereses: los autores declaran no tener conflictos de intereses.

Referencias bibliográficas

Aisen, P. S., Cummings, J., Jack, C. R., Morris, J. C., Sperling, R., Frölich, L., Jones, R. W., Dowsett, S. A., Matthews, B. R., Raskin, J., Scheltens, P., & Dubois, B. (2017). On the path to 2025: understanding the Alzheimer's disease continuum. *Alzheimer's Research & Therapy*, 60. <https://doi.org/10.1186/s13195-017-0283-5>

Allegri, R. F., Russo, M. J., Kremer, J., Taragano, F. E., Brusco, I., Ollari, J. A., Serrano, C. M., Sarasola, D., Demey, I., Arizaga, R. L., & Bagnati, P. (2012). [Review of recommendations and new diagnosis criteria for mild cognitive impairment due to Alzheimer's disease]. *Vertex, Rev Arg Psiquiatría*, 23(101), 5–15.

Amariglio, R. (2013). F5-01-04: Subjective cognitive concerns as an early indicator of Alzheimer's disease pathology. *Alzheimer's & Dementia*, 9(4S_21), 824–825. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2013.04.454>

Aretouli, E., Okonkwo, O. C., Samek, J., Brandt, J. (2011). The Fate of the 0.5s: Predictors of 2-Year Outcome in Mild Cognitive Impairment. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 17(2), 277–288. <https://doi.org/10.1017/s1355617710001621>

Bessi, V., Mazzeo, S., Padiglioni, S., Piccini, C., Nacmias, B., Sorbi, S., Bracco, L. (2018). From Subjective Cognitive Decline to Alzheimer's Disease: The Predictive Role of Neuropsychological Assessment, Personality Traits, and Cognitive Reserve. A 7-Year Follow-Up Study. *J Alzheimers Dis.*, 63(4), 1523–1535. <https://doi.org/10.3233/JAD-171180>

Davis, M., O'Connell, T., Johnson, S., Cline, S., Merikle, E., Martenyi, F., Simpson, K. (2018). Estimating Alzheimer's Disease Progression Rates from Normal Cognition Through Mild Cognitive Impairment and Stages of Dementia. *Current Alzheimer Research*, 15(8), 777–788. [doi:10.2174/1567205015666180119092427](https://doi.org/10.2174/1567205015666180119092427)

Ding, D., Zhao, Q., Guo, Q., Liang, X., Luo, J., Yu, L., Zheng, L., Hong, Z., & Shanghai Aging Study (SAS). (2016). Progression and predictors of mild cognitive impairment in Chinese elderly: A prospective follow-up in the Shanghai Aging Study. *Alzheimer's & Dementia: Diagnosis, Assessment & Disease Monitoring*, 4, 28–36. <http://dx.doi.org/10.1016/j.dadm.2016.03.004>

Folstein, M. F., Folstein, S. E., McHugh, P. R. (1975). "Mini-mental state": A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *Journal of Psychiatric Research*, 12(3), 189–198. [https://doi.org/10.1016/0022-3956\(75\)90026-6](https://doi.org/10.1016/0022-3956(75)90026-6)

Forlenza, O. V., Diniz, B. S., Stella, F., Teixeira, A. L., Gattaz, W. F. (2013). Mild cognitive impairment. Part 1: clinical characteristics and predictors of dementia. *Braz J Psychiatry*, 35, 178–185. <https://doi.org/10.1590/1516-4446-2012-3503>

Ganguli, M., Jia, Y., Hughes, T. F., Snitz, B. E., Chang, C. C. H., Berman, S. B., Sullivan, K. J., Kamboh, M. I. (2019). Mild Cognitive Impairment that Does Not Progress to Dementia: A Population-Based Study. *Journal of the American Geriatrics Society*, 67(2), 232–238. <https://doi.org/10.1111/jgs.15642>

Gifford, K. A., Liu, D., Lu, Z., Tripodis, Y., Cantwell, N. G., Palmisano, J., Kowall, N., & Jefferson, A. L. (2014). The source of cognitive complaints predicts diagnostic conversion differentially among nondemented older adults. *Alzheimer's & Dementia*, 10(3), 319–327. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2013.02.007>

Hayward, M. D., Hummer, R. A., Sasson, I. (2015). Trends and group differences in the association between educational attainment and U.S. adult mortality: Implications for understanding education's causal influence. *Social Science & Medicine*, 127, 8–18. <https://doi.org/10.1016/j.socscimed.2014.11.024>

Jessen, F., Amariglio, R. E., van Boxtel, M., Breteler, M., Ceccaldi, M., Chételat, G., Dubois, B., Dufouil, C., Ellis, K. A., van der Flier, W. M., Glodzik, L., van Harten, A. C., de Leon, M. J., McHugh, P., Mielke, M. M., Molinuevo, J. L., Mosconi, L., Osorio, R. S., Perrotin, A., (...) Subjective Cognitive Decline Initiative (SCD-I) Working Group (2014). A conceptual framework for research on subjective cognitive decline in preclinical Alzheimer's disease. *Alzheimer's & dementia*, 10(6), 844–852. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2014.01.001>

Jessen, F., Wolfsgruber, S., Wiese, B., Bickel, H., Mösch, E., Kaduszkiewicz, H., Pentzek, M., Riedel-Heller, S. G., Luck, T., Fuchs, A., Weyerer, S., Werle, J., van den Bussche H., Scherer, M., Maier, W., Wagner, M, German Study on Aging, Cognition and Dementia in Primary Care Patients. (2014). AD dementia risk in late MCI, in early MCI, and in subjective memory impairment. *Alzheimers Dement.*, 10(1), 76–83. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2012.09.017>

Katz, S., Ford, A. B., Moskowitz, R. W., Jackson, B. A., Jaffe, M. W. (1963). Studies of illness in the aged. The index of ADL: a standardized measure of biological and psychosocial function. *JAMA*, 185, 914–919.

Labos, E., Cavagna, M., Camera, L., Boietti, B., & Schapira, M. (2018). Longitudinal Follow-Up of a Population with MCI: Predictive Value of the MIS Test with Delayed Recall for Progression to Dementia. *Advances in Alzheimer's Disease*, 7, 183–196. <https://doi.org/10.4236/aad.2018.74012>

Langa, K. M. (2018). *Cognitive Aging, Dementia, and the Future of an Aging Population*. En: National Academies of Sciences, Engineering, and Medicine; Division of Behavioral and Social Sciences and Education; Committee on Population; Majmundar MK, Hayward MD, editors. Future Directions for the Demography of Aging: Proceedings of a Workshop. National Academies Press (US). Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK513075/>

- Lawton, M. P., Brody, E. M. (1969). Assessment of Older People: Self-Maintaining and Instrumental Activities of Daily Living. *The Gerontologist*, 9(3), 179–186. https://doi.org/10.1093/geront/9.3_part_1.179
- Mitchell, A. J., Beaumont, H., Ferguson, D., Yadegarfar, M., Stubbs, B. (2014). Risk of dementia and mild cognitive impairment in older people with subjective memory complaints: meta-analysis. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 130(6), 439–451. <https://doi.org/10.1111/acps.12336>
- Norton, S., Matthews, F. E., Barnes, D. E., Yaffe, K., Brayne, C. (2014). Potential for primary prevention of Alzheimer's disease: an analysis of population-based data. *The Lancet Neurology*, 13(8), 788–794. [https://doi.org/10.1016/s1474-4422\(14\)70136-x](https://doi.org/10.1016/s1474-4422(14)70136-x)
- Park, M. H., Han, C. (2015). Is there an MCI reversion to cognitively normal? Analysis of Alzheimer's disease biomarkers profiles. *International Psychogeriatrics*, 27(3), 429–437. <https://doi.org/10.1017/s1041610214002129>
- Petersen, R. C. (2011). Clinical practice. Mild cognitive impairment. *N Engl J Med*, 364(23), 2227–2234. <https://doi.org/10.1056/NEJMc0910237>
- Petersen, R. C., Stevens, J. C., Ganguli, M., Tangalos, E. G., Cummings, J. L., DeKosky, S. T. (2001). Practice parameter: Early detection of dementia: Mild cognitive impairment (an evidence-based review): Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*, 56(9), 1133–1142. <https://doi.org/10.1212/wnl.56.9.1133>
- Qi, X. M., Gu, L., Tang, H. D., Chen, S. D., Ma, J. F. (2018). Association of Source of Memory Complaints and Increased Risk of Cognitive Impairment and Cognitive Decline. *Chinese Medical Journal*, 131, 894–898. <https://doi.org/10.4103/0366-6999.229904>
- Rodríguez-Gómez, O., Abdelnour, C., Jessen, F., Valero, S., Boada, M. (2015). Influence of Sampling and Recruitment Methods in Studies of Subjective Cognitive Decline. *Journal of Alzheimer's Disease*, 48(Suppl. 1), S99–S107. <https://doi.org/10.3233/jad-150189>
- Rossini, P. M., Rossi, S., Babiloni, C., Polich, J. (2007). Clinical neurophysiology of aging brain: From normal aging to neurodegeneration. *Progress in Neurobiology*, 83(6), 375–400. <https://doi.org/10.1016/j.pneurobio.2007.07.010>
- Sidenkova, A., Litvinenko, V., Kalinin, I. (2020). The mechanisms of the protective effect of education in cognitive aging. *BIO Web of Conferences*, 22, 01016. <https://doi.org/10.1051/bioconf/20202201016>
- Snitz, B. E., Wang, T., Cloonan, Y. K., Jacobsen, E., Chang, C. H., Hughes, T. F., Kamboh, M. I., Ganguli, M. (2018). Risk of progression from subjective cognitive decline to mild cognitive impairment: The role of study setting. *Alzheimer's & Dementia*, 14(6), 734–742. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2017.12.003>
- Steiner, A. B. Q., Jacinto, A. F., de Sá Mayoral, V. F., Brucki, S. M. D., & de Albuquerque Citero, V. (2017). Mild cognitive impairment and progression to dementia of Alzheimer's disease. *Revista da Associação Médica Brasileira*, 63(7), 651–655. <https://doi.org/10.1590/1806-9282.63.07.651>
- Stern, Y. (2012). Cognitive reserve in ageing and Alzheimer's disease. *The Lancet Neurology*, 11(11), 1006–1012. [https://doi.org/10.1016/s1474-4422\(12\)70191-6](https://doi.org/10.1016/s1474-4422(12)70191-6)
- Wilson, R. S., Yu, L., Lamar, M., Schneider, J. A., Boyle, P. A., Bennett, D. A. (2019). Education and cognitive reserve in old age. *Neurology*, 92(10), e1041–e1050. <https://doi.org/10.1212/wnl.00000000000007036>
- Yesavage, J. A., Sheikh, J. I. (1986). 9/Geriatric Depression Scale (GDS). *Clinical Gerontologist*, 5(1-2), 165–173. https://doi.org/10.1300/j018v05n01_09