

Deterioro comportamental leve como antecedente de la demencia: presentación de los criterios diagnósticos y de la versión española de la escala MBI-C para su valoración

Luis F. Agüera-Ortiz, Jorge López-Álvarez, Laura del Nido-Varo, Elena Soria García-Rosel, David A. Pérez-Martínez, Zahinoor Ismail

Introducción. Los síntomas neuropsiquiátricos son frecuentes en la demencia y también en estadios previos, como el deterioro cognitivo leve. Su aparición se relaciona con mayor conversión a demencia en personas cognitivamente sanas o con deterioro cognitivo leve, en comparación con las personas que no los presentan.

Objetivo. Dar a conocer la importancia en las fases previas a la demencia del concepto ‘deterioro comportamental leve’ (DCoL) y mostrar los criterios consensuados de DCoL de la International Society to Advance Alzheimer’s Research and Treatment. Estos criterios permitirán identificar a pacientes con síntomas neuropsiquiátricos leves y cognición normal o deterioro cognitivo leve, y estudiar el riesgo ulterior de desarrollar demencia por cualquier causa. A su vez, se presenta una nueva escala, la *Mild Behavioral Impairment-Checklist* (MBI-C), para la valoración clínica y en investigación del DCoL.

Desarrollo. Se muestran datos del mayor riesgo de demencia en presencia de síntomas neuropsiquiátricos para justificar el desarrollo del nuevo concepto de DCoL, que perfecciona los intentos previos de categorización de estos estados. Se describen los criterios diagnósticos de DCoL y el proceso de creación de la MBI-C, y se presenta su versión española. Finalmente, se plantean los próximos pasos en la investigación del concepto y medición del DCoL y sus perspectivas de futuro.

Conclusiones. Los nuevos criterios de DCoL y su medición mediante la MBI-C resultan prometedores de cara a una mejor y más temprana identificación de los pacientes con riesgo de desarrollar demencia y una ayuda para la investigación de los procesos neurodegenerativos subyacentes.

Palabras clave. Demencia. Deterioro cognitivo leve. Deterioro comportamental leve. Enfermedad de Alzheimer. *MBI-Checklist*. Síntomas neuropsiquiátricos. Síntomas psicológicos y comportamentales.

Introducción

Los síntomas neuropsiquiátricos de la demencia fueron descritos por Alois Alzheimer ya en el informe inicial de la enfermedad que ahora lleva su nombre [1]. Son comunes a todas las demencias, pero, a diferencia de los síntomas cognitivos, tienen un curso más variable e impredecible. Así, el 75% de los pacientes con demencia del *Cardiovascular Health Study* tuvo síntomas neuropsiquiátricos durante el mes previo a la evaluación [2], y en el *Cache County Study*, en cinco años, el 97% de los pacientes presentó síntomas neuropsiquiátricos [3]. Estos síntomas se asocian con peor pronóstico de la enfermedad [4] y muerte más temprana [5]. En el deterioro cognitivo previo a la demencia se encuentran más síntomas neuropsiquiátricos que en la población cognitivamente sana, pero menos que en la demencia establecida [6], y alcanzan incluso al 60% de los pacientes con deterioro cognitivo leve [7].

El ‘paradigma cognitivo’ imperante durante décadas ha otorgado un valor testimonial a los sínto-

mas neuropsiquiátricos, como fenómenos sin influencia en el desarrollo o la progresión de las demencias. De hecho, fueron tradicionalmente excluidos como parte relevante del diagnóstico de demencia hasta que los criterios del National Institute on Aging-Alzheimer’s Association los incluyeron dentro de los criterios nucleares para el diagnóstico de demencia por cualquier causa [8]. Posteriormente los criterios del International Working Group, segunda versión, de 2014, también se hacen eco de este cambio en la concepción de la enfermedad [9]. Ya más recientemente, existen publicaciones que abordan de manera específica las variantes de la enfermedad que se presentan predominantemente con un síndrome disejecutivo o comportamental [10]. La necesidad de un diagnóstico precoz ha generado recientemente un notable interés en los estadios predemenciales o prodrómicos de las diferentes enfermedades que causan demencia. Así se desarrolló el concepto de deterioro cognitivo leve, estado transicional entre la normalidad y la demencia [11], que ha ido perfeccionan-

Servicio de Psiquiatría (L.F. Agüera-Ortiz, J. López-Álvarez, L. del Nido-Varo, E. Soria García-Rosel); Servicio de Neurología (D.A. Pérez-Martínez); Instituto de Investigación Sanitaria; Hospital Universitario 12 de Octubre; Madrid, España. Centro de Investigación Biomédica en Red de Salud Mental, CIBERSAM; España (L.F. Agüera-Ortiz). Departamento de Psiquiatría (Z. Ismail); Hotchkiss Brain Institute (Z. Ismail); University of Calgary; Calgary, Alberta, Canadá.

Correspondencia:

Dr. Luis F. Agüera Ortiz. Servicio de Psiquiatría. Hospital Universitario 12 de Octubre. Avda. Córdoba, s/n. E-28041 Madrid.

E-mail:

luis.aguera@salud.madrid.org

Aceptado tras revisión externa: 03.07.17.

Cómo citar este artículo:

Agüera-Ortiz LF, López-Álvarez J, Del Nido-Varo L, Soria García-Rosel E, Pérez-Martínez DA, Ismail Z. Deterioro comportamental leve como antecedente de la demencia: presentación de los criterios diagnósticos y de la versión española de la escala MBI-C para su valoración. *Rev Neurol* 2017; 65: 327-34.

© 2017 Revista de Neurología

do su caracterización clínica [8], pero hasta ahora no se habían logrado consensuar unos criterios referentes a los síntomas neuropsiquiátricos como síntomas previos a la demencia. Es más, es frecuente que pacientes con síntomas neuropsiquiátricos durante etapas no demenciales reciban diagnósticos psiquiátricos y no de un proceso neurodegenerativo. Esta confusión es especialmente común en la variante comportamental de la demencia frontotemporal (con cifras cercanas al 50% según Woley et al [12]). Factores como una edad de comienzo precoz, alto nivel educativo y antecedentes familiares de trastornos psiquiátricos incrementan el riesgo de haber tenido un diagnóstico psiquiátrico previo, curiosamente sin que se encontraran diferencias en cuanto a características cognitivas, emocionales o comportamentales.

Esta revisión tiene como objetivo mostrar la transcendencia de los síntomas neuropsiquiátricos en las fases previas a la demencia de los procesos neurodegenerativos. Para ello se muestran los distintos orígenes de los síntomas neuropsiquiátricos, se revisan los estudios más importantes que ponen en relación los síntomas neuropsiquiátricos con el mayor riesgo de demencia, y se explica la forma realizada hasta ahora de exploración de los síntomas neuropsiquiátricos mediante escalas no validadas en población sana, para pasar posteriormente a mostrar los orígenes y los actuales criterios consensuados del grupo de trabajo internacional de la Alzheimer Association con respecto al concepto 'deterioro comportamental leve' (DCoL) –*mild behavioral impairment*– para identificar pacientes con síntomas neuropsiquiátricos leves y cognición normal o deterioro cognitivo leve, y estudiar el riesgo ulterior de desarrollar demencia por cualquier causa. Finalmente, se expone la elaboración de la nueva escala *Mild Behavioral Impairment-Checklist* (MBI-C) para la valoración clínica y en investigación del DCoL.

Se incluye una revisión acerca de los síntomas neuropsiquiátricos, con una explicación de la nueva MBI-C y una exposición de las perspectivas clínicas y de investigación en el campo de las demencias que se originan tras el desarrollo de los criterios de la International Society to Advance Alzheimer's Research and Treatment (ISTAART) de DCoL y de la MBI-C.

Neurobiología

Los síntomas neuropsiquiátricos son muy diferentes entre sí y pueden tener su origen en distintas al-

teraciones cerebrales. Entre otros, se han relacionado con reacciones psicológicas al proceso neurodegenerativo, traumatismos [13], lesiones vasculares [14], efectos farmacológicos [15], origen genético [16], presencia de ovillos neurofibrilares [17], disminución de las células piramidales [18], disfunción en el metabolismo estriado de la dopamina [19], mecanismos neuroinflamatorios [20] o hipometabolismo en regiones corticales específicas [21].

Síntomas neuropsiquiátricos como manifestaciones precoces de demencia

Existe evidencia y cada vez más consenso acerca de que los síntomas neuropsiquiátricos pueden ser manifestaciones precoces de demencia en sujetos cognitivamente asintomáticos o con deterioro cognitivo leve, como fue puesto de manifiesto por el artículo original de Taragano y Allegri [22]. Estudios en población general [23,24] y en cohortes clínicas apoyan la idea de que los síntomas neuropsiquiátricos en el deterioro cognitivo leve aumentan el riesgo de demencia incipiente, con un ritmo de progresión anual del 25% en el deterioro cognitivo leve con síntomas neuropsiquiátricos [25] frente a una conversión general anual del 10-15% [26]. Asimismo, la presencia de síntomas neuropsiquiátricos en personas de edad cognitivamente normales incrementa también la progresión a demencia, como lo señalan diferentes estudios, como el *Alzheimer's Disease Cooperative Study* [27], el del Alzheimer's Disease Research Center [28], el Registro Psiquiátrico y Médico danés [29], el *Mayo Clinic Study of Aging* [30], el *Medical Research Council Cognitive Function and Ageing Study* [31] y el del National Alzheimer's Coordinating Center [32,33]. Todo ello debería obligar a que, a pesar de la ausencia de síntomas cognitivos, la aparición de síntomas neuropsiquiátricos en población anciana obligara a valorar periódicamente la ulterior aparición de una enfermedad neurodegenerativa.

Sin embargo, la relación precisa entre los síntomas neuropsiquiátricos y los procesos neurodegenerativos está sin aclarar del todo, a tenor de los resultados contradictorios que ofrece la literatura que los ha examinado de forma detallada hasta el momento. Así, por ejemplo, hay resultados contrapuestos con respecto a si la presencia de cualquier síntoma neuropsiquiátrico, incluyendo la depresión [23,34,35], su gravedad [5,14,25,36] o su mayor número [25,37], se relaciona directamente con un mayor riesgo de desarrollar demencia y, por tanto, es un aspecto que necesita claramente investigarse.

Escalas

La exploración de los síntomas neuropsiquiátricos en demencias se ha realizado habitualmente mediante instrumentos específicamente diseñados para esta enfermedad, que valoran los síntomas individualmente o en su conjunto, como son, por ejemplo, el inventario neuropsiquiátrico (NPI) [38], la *Alzheimer's Disease Assessment Scale Non-Cognitive Subscale*, la *Blessed Dementia Rating Scale*, la *Present Behavioral Examination*, la *Manchester and Oxford Universities Scale for the Psychopathological Assessment of Dementia*, el cuestionario de agitación del anciano de Cohen-Mansfield, la *Behavioral Pathology in Alzheimer's Disease Rating Scale*, la del *Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease* o la *Behavioural Rating Scale*. Se ha extendido el empleo de instrumentos validados en demencias para explorar los síntomas neuropsiquiátricos en personas sanas o con deterioro cognitivo leve [39] ante la ausencia de escalas específicas en personas sin demencia. Esto supone a nuestro entender un importante error metodológico, ya que estas escalas no capturan adecuadamente los síntomas neuropsiquiátricos que padecen los sujetos cognitivamente normales o con deterioro cognitivo leve, que son de distinta naturaleza o más sutiles y, por el contrario, los síntomas que sí exploran (por ejemplo, agitación, delirios, alucinaciones...) rara vez aparecen o lo hacen con mucha menor intensidad en la población sin demencia.

Origen y desarrollo del concepto de deterioro comportamental leve

La evidencia creciente de la presencia de los síntomas neuropsiquiátricos en pacientes con deterioro cognitivo leve e incluso en personas cognitivamente sanas, así como la constatación de un mayor riesgo de demencia en esta población que presenta síntomas neuropsiquiátricos, han demostrado la necesidad de una mejor categorización de estos síntomas.

La idea de que hay cuadros de síntomas neuropsiquiátricos que pueden anteceder a la demencia fue señalada por Taragano y Allegri [22], definiendo el concepto de DCoL como un cuadro con alteraciones de conducta de reciente aparición asociado a un deterioro cognitivo leve. Los primeros criterios planteaban el DCoL como un estado transicional entre la normalidad y la demencia frontotemporal caracterizado por cambios conductuales persistentes y síntomas psiquiátricos leves, especialmente desinhibición, en ausencia de alteración en las activi-

dades de la vida diaria y de demencia, sin quejas importantes de memoria [22]. Empleando estos criterios, la conversión a demencia era el doble en pacientes con DCoL que con deterioro cognitivo leve [40].

Desde entonces, varios autores han tratado de relacionar la aparición de síntomas neuropsiquiátricos con un mayor riesgo de desarrollo de demencia. En el estudio de Copeland et al de 2003 se asocian longitudinalmente los cambios en la personalidad (pasividad y agitación) con un deterioro funcional acelerado en pacientes con cambios cognitivos sin diagnóstico de demencia [41]. Gallagher et al [42] encuentran una elevada prevalencia de síntomas neuropsiquiátricos en pacientes con deterioro cognitivo leve. La presencia de ansiedad anticipatoria y actividad sin propósito se relacionaban con peor estado cognitivo basal y mayor riesgo de conversión a Alzheimer. Sacuiu et al encuentran mayor riesgo de progresión a Alzheimer en los pacientes con deterioro cognitivo leve y sintomatología depresiva crónica asociada con el grado de atrofia frontal. [43] Fujishiro et al publicaron en 2015 un raro caso de presentación de enfermedad de Alzheimer que comienza ocho años antes del diagnóstico de enfermedad degenerativa como un trastorno delirante. El paciente responde clínicamente al tratamiento con inhibidores de la acetilcolinesterasa y se confirma mediante autopsia el diagnóstico y la relativa preservación del hipocampo [44].

Un trabajo español [45] propuso otros criterios de trastorno conductual leve, consistentes en:

- Cualquier trastorno de conducta persistente y de reciente comienzo (o exacerbación manifiesta de una conducta previa socialmente aceptable): alteraciones en la motivación (apatía), impulsividad, cuadro maniforme, agitación-agresividad, irritabilidad o trastornos del pensamiento en forma de ideas delirantes.
- Exclusión de trastornos afectivos, como depresión o ansiedad.
- Deterioro cognitivo en una o más áreas cognitivas evaluado mediante un test objetivo.
- Independencia para las actividades instrumentales de la vida diaria (aunque pueden existir ciertas dificultades en las relaciones sociales).
- No debe cumplir criterios de demencia del *Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales* o de la Clasificación Internacional de Enfermedades.

La exclusión de la depresión y la ansiedad se debe a que su elevada prevalencia disminuye su especificidad. La aplicación de estos criterios en 201 pacientes con deterioro cognitivo leve mostró un alto ries-

Tabla. Criterios de la International Society to Advance Alzheimer's Research and Treatment de deterioro comportamental leve (traducido de [46]).

1. Cambios en la personalidad o en las conductas observadas por el paciente, el informante o el clínico, de inicio tardío (por encima de los 50 años) y que persisten, al menos de forma intermitente, por un período de seis meses o más. Este cuadro representa un cambio evidente con respecto a la personalidad o conductas habituales de la persona, y se evidencia al menos en uno de los siguientes apartados:
 - a) Disminución de la motivación (p. ej., apatía, pérdida de espontaneidad o indiferencia)
 - b) Desregulación afectiva (p. ej., ansiedad, disforia, labilidad emocional, euforia o irritabilidad)
 - c) Pérdida del control de impulsos (p. ej., agitación, desinhibición, juego patológico, obsesividad, conductas perseverantes o vinculación excesiva a determinados estímulos)
 - d) Inadecuación social (p. ej., ausencia de empatía, pérdida de *insight*, pérdida de habilidades sociales o de tacto, rigidez psíquica o exageración de los rasgos previos de personalidad)
 - e) Percepciones anómalas o alteración del contenido del pensamiento (p. ej., alucinaciones o delirios)
2. Las conductas son de la suficiente gravedad como para producir al menos una disfunción mínima en al menos una de las áreas siguientes:
 - a) Relaciones interpersonales
 - b) Otros aspectos del funcionamiento social
 - c) Habilidad para desenvolverse en su puesto de trabajo

El paciente debe generalmente mantener su independencia en el funcionamiento en su vida diaria, con ayuda o asistencia mínima
3. Aunque puedan estar presentes condiciones comórbidas, los cambios en la personalidad o en las conductas no son atribuibles a otro trastorno psiquiátrico actual (p. ej., trastorno de ansiedad generalizada, depresión mayor, trastornos maníacos o psicóticos) o a un origen médico, traumático o debido a los efectos fisiológicos de una medicación o sustancia
4. Los pacientes no cumplen criterios de un síndrome demencial (p. ej., enfermedad de Alzheimer, demencia frontotemporal, demencia con cuerpos de Lewy, demencia vascular u otras demencias)
El deterioro comportamental leve puede ser diagnosticado simultáneamente al deterioro cognitivo leve

go de conversión a demencia de cualquier origen (*odds ratio* = 5,5) [45].

Como puede verse, el concepto de DCoL ha ido madurando desde una primera conceptualización referida a las manifestaciones tempranas de la demencia frontotemporal hacia la idea de que puede presentarse como manifestación temprana de cualquier tipo de demencia.

Recientemente la ISTAART ha planteado la presencia de síntomas neuropsiquiátricos de inicio en la edad madura y tardía como un estado 'a riesgo de deterioro cognitivo y demencia'. Se creó un grupo de trabajo internacional que ha consensuado unos criterios diagnósticos para el DCoL [46], partiendo de los criterios de Taragano y Allegri [22] y de De Mendonça et al [47]. En la tabla se recogen los criterios de la ISTAART para el DCoL, organizados en cinco áreas: motivación, afecto, control de los impulsos, adecuación social y percepciones/contenido del pensamiento. Estos criterios se basan en la asunción de que la neurodegeneración puede manifestarse en forma de cambios de personalidad, problemas de conducta o síntomas psiquiátricos [46]. Los criterios

requieren la presencia de una alteración funcional, aunque sea mínima, atribuible a los síntomas neuropsiquiátricos y no al declinar cognitivo. La presencia de deterioro cognitivo leve no es requerida para establecer el diagnóstico de DCoL.

Mild Behavioral Impairment-Checklist (MBI-C)

Tras la publicación de los criterios de la ISTAART de DCoL se formó un panel de 18 expertos de cuatro países y 13 instituciones, incluidos dos autores de este artículo, que han desarrollado la MBI-C [48]. Su objetivo es operativizar el concepto de DCoL, permitiendo la medición de síntomas que ayuden a identificar formas prodrómicas o preclínicas de demencia y la predicción del riesgo de demencia.

La escala está diseñada para utilizarse en población de adultos o ancianos con o sin alteraciones cognitivas con posibles síntomas mentales que podrían preceder el comienzo de la demencia. Su objetivo fundamental es detectar a los pacientes que entrarían dentro de la categoría de 'riesgo de demencia' o 'predemencia'. Está diseñada para utilizarse tanto en contexto clínico como de investigación. Se apoya fundamentalmente en la información aportada por un informador o familiar cercano al paciente y no es preciso tener formación específica para administrarla. La escala está en proceso de validación y de definición de puntos de corte [48].

La escala permite anotar si las respuestas dadas han sido valoradas por el paciente, un informador o el clínico (las tres esferas desde las que se pueden definir los trastornos comportamentales), si bien es preciso señalar que, por la naturaleza de los ítems, el instrumento va dirigido fundamentalmente a recoger información de un informador externo o cuidador. Existen otros paradigmas e instrumentos para valorar estas perspectivas complementarias entre sí, como la *Social Behavior Observer Checklist*, en la que el entrevistador trata de objetivar directamente desajustes socioemocionales tras un contacto prolongado con el paciente, pero no se han diseñado para evaluar el riesgo de conversión a demencia.

Para el desarrollo de la MBI-C, ante la ausencia de escalas específicas de síntomas neuropsiquiátricos en población sana, se empleó como base el *NPI-Clinician*. Se generó una lista inicial de 88 preguntas acerca de los cinco dominios descritos y se realizó una serie de rondas utilizando la metodología Delphi para disminuir el número de ítems incluidos. Para facilitar la cumplimentación, los ítems son en primer lugar dicotómicos, es decir, el síntoma está presente o no lo está. En caso de que el sín-

Figura. Cuestionario de deterioro comportamental leve: *Mild Behavioral Impairment-Checklist*.

Mild Behavioral Impairment Checklist (MBI-C) (Cuestionario de Deterioro Comportamental Leve)		Etiqueta							
Fecha: _____			SI	NO	GRAVEDAD				
Evaluado por: <input type="checkbox"/> Clínico <input type="checkbox"/> Informador <input type="checkbox"/> Sujeto									
Ámbito: <input type="checkbox"/> Clínico <input type="checkbox"/> Investigación									
Marque "SI" solo si el comportamiento ha estado presente durante al menos 6 meses (continuamente o a intervalos) y supone un cambio en el patrón de comportamiento que exhibió siempre. En caso contrario marque "NO" Por favor evalúe la gravedad: 1= Leve (Un cambio perceptible pero no significativo); 2= Moderado (Un cambio significativo pero no drástico); 3= Grave (Un cambio marcado, prominente o drástico). Si hay más de un ítem en una pregunta, evalúe la más grave									
Este área describe el interés, la motivación y el impulso									
¿La persona ha perdido interés en los amigos, la familia o en las actividades caseras?	SI NO	1	2	3	¿La persona se ha hecho más impulsiva y parece que actúa sin tomar en consideración las cosas?	SI NO	1	2	3
¿Carece de curiosidad en temas que antes le atraían?	SI NO	1	2	3	¿Muestra un comportamiento sexualmente desinhibido o invasivo, como tocar (a sí mismo o a otros), abrazar, tentar, etc. de una manera que no le es característica o que puede ofender?	SI NO	1	2	3
¿La persona se ha hecho menos espontánea y activa? Por ejemplo, ¿Tiene menos a iniciar o mantener una conversación?	SI NO	1	2	3	¿La persona se ha hecho más fácilmente frustrada o impaciente? ¿Tiene problemas para sobrellevar los retrasos, esperar sucesos o que le llegue su turno?	SI NO	1	2	3
¿Ha perdido la motivación para realizar sus obligaciones o intereses?	SI NO	1	2	3	¿Muestra ahora imprudencia o falta de juicio al conducir (ej. dar acelerones, virajes erráticos, cambios de carril bruscos, etc.)?	SI NO	1	2	3
¿La persona es menos afectuosa y/o carente de emociones en comparación a como era habitualmente?	SI NO	1	2	3	¿La persona se ha hecho más tozuda o rígida, ej. insiste inusualmente en llevar razón o es incapaz de ver/escuchar los puntos de vista de los demás?	SI NO	1	2	3
¿A esta persona ya no le importa nada?	SI NO	1	2	3	¿Ha habido un cambio en su comportamiento alimentario (ej. comer en exceso, con la boca demasiado llena, insistir en comer solo determinadas comidas, o comer la comida exactamente en el mismo orden)?	SI NO	1	2	3
Este área describe los síntomas afectivos y de ansiedad									
¿La persona ha desarrollado tristeza o parece baja de ánimo? ¿Tiene episodios de llanto?	SI NO	1	2	3	¿Ha dejado de encontrar sabrosa la comida o de disfrutar de ella? ¿Está comiendo menos?	SI NO	1	2	3
¿Es menos capaz de experimentar placer?	SI NO	1	2	3	¿Acumula objetos como no lo hacía antes?	SI NO	1	2	3
¿La persona se ha desanimado respecto a su futuro o siente que es un fracaso?	SI NO	1	2	3	¿Ha desarrollado comportamientos repetitivos simples o compulsiones?	SI NO	1	2	3
¿La persona se ve a sí misma como una carga para la familia?	SI NO	1	2	3	¿Ha desarrollado recientemente dificultades para controlar el consumo de tabaco, de alcohol, de fármacos o drogas, problemas con el juego o ha empezado a robar en tiendas?	SI NO	1	2	3
¿La persona se ha hecho más ansiosa o preocupada por cosas rutinarias (ej. acontecimientos, visitas, etc.)?	SI NO	1	2	3	Este área describe la capacidad de seguir las normas sociales, tener tacto y empatía				
¿La persona se siente muy tensa, ha desarrollado incapacidad para relajarse, está inquieta o tiene síntomas de angustia?	SI NO	1	2	3	¿La persona se preocupa menos de cómo sus palabras o acciones afectan a los demás? ¿Se ha hecho insensible a los sentimientos de los demás?	SI NO	1	2	3
Este área describe la capacidad de demorar la gratificación y controlar el comportamiento, los impulsos, la ingesta oral y/o cambios en la recompensa									
¿La persona se agita, se ha hecho agresiva, irritable o temperamental?	SI NO	1	2	3	¿Ha empezado a hablar abiertamente de asuntos muy personales o privados que habitualmente no se discuten en público?	SI NO	1	2	3
¿La persona se ha hecho irrazonablemente o atípicamente discutiadora?	SI NO	1	2	3	¿Dice cosas maleducadas o vulgares o hace comentarios sexuales obscenos que nunca hubiera dicho antes?	SI NO	1	2	3
					¿La persona parece falta del juicio social que antes tenía acerca de qué decir o cómo comportarse en público o en privado?	SI NO	1	2	3
					¿Habla ahora con extraños como si fueran conocidos o invade sus actividades?	SI NO	1	2	3
					Este área describe creencias mantenidas con firmeza y experiencias sensoriales				
					¿La persona ha desarrollado creencias de que está en peligro o que otros están planeando hacerle daño o robar sus pertenencias?	SI NO	1	2	3
					¿Ha desarrollado suspicacia respecto a las intenciones o motivaciones de otra gente?	SI NO	1	2	3
					¿Tiene creencias no realistas acerca de su poder, riqueza o capacidades?	SI NO	1	2	3
					¿Refiere escuchar voces o habla a personas imaginarias o "espíritus"?	SI NO	1	2	3
					¿Refiere, se queja o se comporta como si viera cosas (ej. gente, animales o insectos) que no están presentes, es decir que son imaginarios para los demás?	SI NO	1	2	3

Basada en los ISTAART-AA Research Diagnostic Criteria for Mild Behavioral Impairment © 2016. Para más información contactar con Zahinoor Ismail MD, email: MBIChecklist@gmail.com o visitar www.mbitest.org

Basada en los ISTAART-AA Research Diagnostic Criteria for Mild Behavioral Impairment © 2016. Para más información contactar con Zahinoor Ismail MD, email: MBIChecklist@gmail.com o visitar www.mbitest.org

toma esté presente, éste se puntúa en función de la gravedad (leve, moderado o grave) [48]. Se ha cuidado la redacción de los ítems para simplificar su contenido y favorecer su inteligibilidad, aportando ejemplos que facilitan la comprensión de los enunciados también por parte de cuidadores e informantes de las personas en estudio.

Tras la elaboración de la escala en su versión inglesa, hemos procedido a realizar la adaptación al castellano. En primer lugar se han traducido los ítems de la escala al castellano para posteriormente traducirlos de nuevo al inglés y compararlos con la escala original, completando el proceso de traducción-retrotraducción, que fue revisado y aceptado por su autor original principal (Z.I.). La escala se muestra en la figura (se puede obtener información acerca de la escala y sus diferentes versiones en www.mbitest.org).

Discusión

Los criterios de la ISTAART intentan englobar en un único concepto, el DCoL, los síntomas neuropsiquiátricos que pueden ser marcadores de un proceso neurodegenerativo. La presencia de síntomas neuropsiquiátricos aislados y los intentos previos de conceptualización han mostrado su relación con el desarrollo posterior de demencia, con resultados incluso superiores a los hallados para otros factores de riesgo de demencia, como el deterioro cognitivo leve.

A pesar del intento de diferenciación de los trastornos psiquiátricos de inicio tardío mediante el establecimiento de criterios específicos que excluyen trastornos psiquiátricos primarios, posiblemente algunos trastornos psiquiátricos subsindrómicos pueden continuar cumpliendo criterios de DCoL, y no

se conoce aún la especificidad de los criterios de la ISTAART para poder diferenciarlos [46].

La MBI-C se ha desarrollado con el objetivo de mejorar la descripción y medición de los síntomas mentales que se incluyen en el DCoL [48]. La meta de la MBI-C es la detección de casos, y se plantea su empleo tanto en encuadres clínicos como de investigación, con el fin de detectar síntomas neuropsiquiátricos y monitorizar sus cambios en el tiempo.

Como consecuencia de ello, con la difusión del concepto de DCoL y la herramienta desarrollada para su exploración, se podrá previsiblemente detectar un número superior de casos incipientes o de pacientes en riesgo de desarrollar demencia que con los métodos precedentes, basados solo en los déficits cognitivos. Estos casos podrían recibir tratamiento más precozmente y también participar en futuros estudios de investigación.

La MBI-C puede cumplir diversas funciones. La estandarización de unos criterios operativos y de una herramienta basada en ellos favorece la estimación de la prevalencia, y evita la disparidad de cifras de DCoL en función de los diversos criterios empleados. Las prevalencias obtenidas en los estudios realizados hasta la fecha no son extrapolables a los criterios de la ISTAART, dado que la duración de los síntomas según estos criterios es de al menos seis meses, frente a instrumentos como el NPI, que sólo aportan información de síntomas en el último mes.

Además, los criterios de la ISTAART de DCoL y la MBI-C pueden emplearse para pronosticar el declinar cognitivo y la demencia, así como para identificar síntomas y dominios que puedan ser foco de intervenciones farmacológicas y no farmacológicas. También pueden ser útiles en estudios de neuroimagen y de biomarcadores, para evaluar si hay mecanismos neurobiológicos diferenciados o solapados entre los diferentes dominios explorados en el DCoL, y entre éstos y el deterioro cognitivo y funcional.

Perspectivas futuras

El desarrollo de los criterios de la ISTAART de DCoL y la MBI-C supone un nuevo planteamiento en cuanto a la clínica y la investigación en demencia.

Se necesita realizar estudios que precisen la validez de constructo, la validez de criterio y la fiabilidad test-retest de la MBI-C. La fiabilidad debe valorarse en muestras clínicas y comunitarias, tanto en sujetos cognitivamente sanos como en los que tienen deterioro cognitivo leve y DCoL. No se ha establecido aún si la puntuación total predice el declinar cognitivo o la demencia, si existe una puntua-

ción de corte óptima, si hay diferencias en el riesgo de demencia entre los distintos dominios o si hay más riesgo de desarrollar demencias específicas en función de la alteración de dominios específicos. La MBI-C se ha diseñado para su aplicación a un familiar o un informante, pero es preciso determinar su utilidad cuando la aplica un clínico o se autoaplica. En el futuro se podría desarrollar una versión que englobe las informaciones del informante y del clínico, dado que la combinación de informaciones puede incrementar la validez del diagnóstico.

Hay todo un conjunto de interrogantes con respecto a los síntomas neuropsiquiátricos previos a la demencia que podrían llegar a contestarse mediante la aplicación de los criterios de la ISTAART de DCoL y el empleo de la MBI-C. En primer lugar, se podrá precisar mejor la prevalencia real del DCoL. Puede avanzarse en el estudio acerca de si los síntomas neuropsiquiátricos son factores de riesgo o sólo marcadores del declinar cognitivo. Dada su diferente naturaleza, podría ocurrir que algunos síntomas neuropsiquiátricos fueran factores de riesgo y otros no lo fueran. Además, sería de gran interés examinar si las alteraciones comportamentales en áreas diferentes predicen cuadros neurodegenerativos distintos, como enfermedad de Alzheimer, demencia frontotemporal o demencia con cuerpos de Lewy. Otro interrogante es si se demuestra que un determinado síntoma es un factor de riesgo de demencia o de rápida progresión de ésta, si su tratamiento farmacológico o no farmacológico puede disminuir o enlentecer la conversión a demencia. También es interesante valorar la capacidad predictiva del DCoL y de sus diferentes dimensiones, así como la comparación en cuanto a sensibilidad y especificidad con otros criterios más restrictivos. Otra pregunta que hay que contestar es si, al igual que ocurre con los pacientes con deterioro cognitivo leve, donde algunos individuos permanecen estables sin evolucionar a demencia y otros mejoran, puede haber pacientes con DCoL que no evolucionen a demencia o incluso que se curen con tratamiento y, de ser así, qué dimensiones del constructo del DCoL se relacionan más con los procesos neurodegenerativos y cuáles pueden ser formas mal definidas de trastornos psiquiátricos primarios de la edad avanzada.

Conclusiones

Los síntomas neuropsiquiátricos son frecuentes en los pacientes con demencia o deterioro cognitivo leve y en personas sanas con riesgo de demencia. Esos síntomas pueden confundirse con los trastor-

nos psiquiátricos primarios de la edad avanzada, y su distinción es importante, dado que los síntomas neuropsiquiátricos se relacionarían con un mayor riesgo de demencia. La adecuada categorización de estos síntomas neuropsiquiátricos puede permitir detectar a personas en riesgo de demencia en fases tempranas, facilitando los tratamientos precoces. Hasta ahora no existían criterios bien definidos acerca de los síntomas neuropsiquiátricos en los estadios precoces de los procesos neurodegenerativos que conllevan demencia. La existencia de los criterios de la ISTAART permitirá a clínicos e investigadores mejorar la detección de casos y categorizarlos convenientemente.

La MBI-C es una escala desarrollada por un panel de expertos en demencias a partir de los nuevos criterios de la ISTAART de DCoL. Su utilidad potencial es la descripción y la medición de cambios, en la puntuación global y en las distintas subescalas, de los principales síntomas neuropsiquiátricos que pueden preceder a la demencia. Los autores presentan aquí la versión española de la escala MBI-C.

Bibliografía

- Alzheimer A. Über eine eigenartige erkrankung der hirnrinde. *Allgemeine Zeitschrift für Psychiatrie und Psychisch-Gerichtliche Medizin* 1907; 64: 146-8.
- 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.
- Steinberg M, Shao H, Zandi P, Lyketsos CG, Welsh-Bohmer KA, Norton MC, et al. Point and 5-year period prevalence of neuropsychiatric symptoms in dementia: the Cache County Study. *Int J Geriatr Psychiatry* 2008; 23: 170-7.
- Lyketsos CG, Colenda CC, Beck C, Blank K, Doraiswamy MP, Kalunian DA, et al. Position statement of the American Association for Geriatric Psychiatry regarding principles of care for patients with dementia resulting from Alzheimer disease. *Am J Geriatr Psychiatry* 2006; 14: 561-72. [Erratum in: *Am J Geriatr Psychiatry* 2006; 14: 808].
- Peters ME, Schwartz S, Han D, Rabins PV, Steinberg M, Tschanz JT, et al. Neuropsychiatric symptoms as predictors of progression to severe Alzheimer's dementia and death: the Cache County Dementia Progression Study. *Am J Psychiatry* 2015; 172: 460-5.
- Peters ME, Rosenberg PB, Steinberg M, Tschanz JT, Norton MC, Welsh-Bohmer KA, et al. Prevalence of neuropsychiatric symptoms in CIND and its subtypes: the Cache County Study. *Am J Geriatr Psychiatry* 2012; 20: 416-24.
- Feldman H, Scheltens P, Scarpini E, Hermann N, Mesenbrink P, Mancione L, et al. Behavioral symptoms in mild cognitive impairment. *Neurology* 2004; 62: 1199-201. [Erratum in: *Neurology* 2004; 63: 764].
- McKhann GM, Knopman DS, Chertkow H, Hyman BT, Jack CR Jr, Kawas CH, et al. The diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement* 2011; 7: 263-9.
- Dubois B, Feldman HH, Jacova C, Hampel H, Molinuevo JL, Blennow K, et al. Advancing research diagnostic criteria for Alzheimer's disease: the IWG-2 criteria. *Lancet Neurol* 2014; 13: 641-9.
- Ossenkoppelle R, Pijneburg YAL, Perry DC, Cohn-Sheeny BI, Scheltens NME, Vogel JW, et al. The behavioral/dysexecutive variant of Alzheimer's disease: clinical, neuroimaging and pathological features. *Brain* 2015; 138: 2732-49.
- Petersen RC, Smith GE, Waring SC, Ivnik RJ, Kokmen E, Tangelos EG. Aging, memory, and mild cognitive impairment. *Int Psychogeriatr* 1997; 9 (Suppl 1): S65-9.
- Wolley KD, Khan BK, Murthy NK, Miller BL, Rankin KP. The diagnostic challenge of psychiatric symptoms in neurodegenerative disease; rates of and risk factors for prior psychiatric diagnosis in patients with early degenerative disease. *J Clin Psychiatry* 2011; 72: 126-33.
- Rao V, Rosenberg P, Miles QS, Patadia D, Treiber K, Bertrand M, et al. Neuropsychiatric symptoms in dementia patients with and without a history of traumatic brain injury. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2010; 22: 166-72.
- Luchsinger JA, Honig LS, Tang MX, Devanand DP. Depressive symptoms, vascular risk factors, and Alzheimer's disease. *Int J Geriatr Psychiatry* 200; 23: 922-8.
- Vilalta-Franch J, Calvó-Perxas L, Garre-Olmo J, Turró-Garriga O, López-Pousa S. Apathy syndrome in Alzheimer's disease epidemiology: prevalence, incidence, persistence, and risk and mortality factors. *J Alzheimers Dis* 2013; 33: 535-43.
- Sweet RA, Bennett DA, Graff-Radford NR, Mayeux R; National Institute on Aging Late-Onset Alzheimer's Disease Family Study Group. Assessment and familial aggregation of psychosis in Alzheimer's disease from the National Institute on Aging Late Onset Alzheimer's Disease Family Study. *Brain* 2010; 133: 1155-62.
- Tekin S, Mega MS, Masterman DM, Chow T, Garakian J, Vinters HV, et al. Orbitofrontal and anterior cingulate cortex neurofibrillary tangle burden is associated with agitation in Alzheimer disease. *Ann Neurol* 2001; 49: 355-61.
- Förstl H, Besthorn C, Burns A, Geiger-Kabisch C, Levy R, Sattler A. Delusional misidentification in Alzheimer's disease – a summary of clinical and biological aspects. *Psychopathology* 1994; 27: 194-9.
- Tanaka Y, Meguro K, Yamaguchi S, Ishii H, Watanuki S, Funaki Y, et al. Decreased striatal D2 receptor density associated with severe behavioral abnormality in Alzheimer's disease. *Ann Nucl Med* 2003; 17: 567-73.
- Capuron L, Miller AH. Cytokines and psychopathology: lessons from interferon-alpha. *Biol Psychiatry* 2004; 56: 819-24.
- Sultzer DL, Leskin LP, Melrose RJ, Harwood DG, Narvaez TA, Ando TK, et al. Neurobiology of delusions, memory, and insight in Alzheimer disease. *Am J Geriatr Psychiatry* 2014; 22: 1346-55.
- Taragano FE, Allegri RF. Mild behavioral impairment. The early diagnosis [abstract S002-002: 12]. 11th Congress of the International Psychogeriatric Association. Chicago, IL, August 17-22, 2003.
- Peters ME, Rosenberg PB, Steinberg M, Norton MC, Welsh-Bohmer KA, Hayden KM, et al. Neuropsychiatric symptoms as risk factors for progression from CIND to dementia: the Cache County Study. *Am J Geriatr Psychiatry* 2013; 21: 1116-24.
- Pink A, Stokin GB, Bartley MM, Roberts RO, Sochor O, Machulda MM, et al. Neuropsychiatric symptoms, APOE ε4, and the risk of incident dementia: a population-based study. *Neurology* 2015; 84: 935-43.
- Rosenberg PB, Mielke MM, Appleby BS, Oh ES, Geda YE, Lyketsos CG. The association of neuropsychiatric symptoms in MCI with incident dementia and Alzheimer disease. *Am J Geriatr Psychiatry* 2013; 21: 685-95.
- Petersen RC, Stevens JC, Ganguli M, Tangalos EG, Cummings JL, DeKosky ST. 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* 2001; 56: 1133-42.
- Banks SJ, Raman R, He F, Salmon DP, Ferris S, Aisen P, et al. The Alzheimer's disease cooperative study prevention instrument project: longitudinal outcome of behavioral measures as predictors of cognitive decline. *Dement Geriatr Cogn Dis Extra* 2014; 4: 509-16.

28. Donovan NJ, Amariglio RE, Zoller AS, Rudel RK, Gómez-Isla T, Blacker D, et al. Subjective cognitive concerns and neuropsychiatric predictors of progression to the early clinical stages of Alzheimer disease. *Am J Geriatr Psychiatry* 2014; 22: 1642-51.
29. Kørner A, Lopez AG, Lauritzen L, Andersen PK, Kessing LV. Acute and transient psychosis in old age and the subsequent risk of dementia: a nationwide register-based study. *Geriatr Gerontol Int* 2009; 9: 62-8.
30. Geda YE, Roberts RO, Mielke MM, Knopman DS, Christianson TJ, Pankratz VS, et al. Baseline neuropsychiatric symptoms and the risk of incident mild cognitive impairment: a population-based study. *Am J Psychiatry* 2014; 171: 572-81.
31. Köhler S, Allardyce J, Verhey FR, McKeith IG, Matthews F, Brayne C, et al. Cognitive decline and dementia risk in older adults with psychotic symptoms: a prospective cohort study. *Am J Geriatr Psychiatry* 2013; 21: 119-28.
32. Masters MC, Morris JC, Roe CM. 'Noncognitive' symptoms of early Alzheimer disease: a longitudinal analysis. *Neurology* 2015; 84: 617-22.
33. Leoutsakos JM, Forrester SN, Lyketsos CG, Smith GS. Latent classes of neuropsychiatric symptoms in NACC controls and conversion to mild cognitive impairment or dementia. *J Alzheimers Dis* 2015; 48: 483-93.
34. Rosenberg PB, Mielke MM, Appleby B, Oh E, Leoutsakos JM, Lyketsos CG. Neuropsychiatric symptoms in MCI subtypes: the importance of executive dysfunction. *Int J Geriatr Psychiatry* 2011; 26: 364-72.
35. Gracia-García P, De la Cámara-Izquierdo C, López-Antón R, Roy JF, Lobo-Satué A. Depresión y riesgo de demencia. Una revisión actualizada de la bibliografía. *Psicogeriatría* 2015; 5: 15-22.
36. Köhler S, Van Boxtel M, Jolles J, Verhey F. Depressive symptoms and risk for dementia: a 9-year follow-up of the Maastricht Aging Study. *Am J Geriatr Psychiatry* 2011; 19: 902-5.
37. Brodaty H, Heffernan M, Draper B, Reppermund S, Kochan NA, Slavin MJ, et al. Neuropsychiatric symptoms in older people with and without cognitive impairment. *J Alzheimers Dis* 2012; 31: 411-20.
38. Cummings JL, Mega M, Gray K, Rosenberg-Thompson S, Carusi DA, Gornbein J. The Neuropsychiatric Inventory: comprehensive assessment of psychopathology in dementia. *Neurology* 1994; 44: 2308-14.
39. Cervilla J, Martín M. Síntomas psicológicos y conductuales de las demencias. In Agüera L, Cervilla K, Martín M, eds. *Psiquiatría geriátrica*. 2 ed. Barcelona: Elsevier; 2006. p. 370-87.
40. Taragano FE, Allegri RE, Krupitzki H, Sarasola DR, Serrano CM, Loñ L, et al. Mild behavioral impairment and risk of dementia: a prospective cohort study of 358 patients. *J Clin Psychiatry* 2009; 70: 584-92.
41. Copeland MP, Daly E, Hines V, Mastromauro C, Zaitchik D, Gunther L, et al. Psychiatric symptomatology and prodromal Alzheimer's disease. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 2003; 17: 1-8.
42. Gallagher D, Coen R, Kilroy D, Belinski K, Bruce J, Coakley D. Anxiety and behavioural disturbance as markers of prodromal Alzheimer's disease in patients with mild cognitive impairment. *Int J Geriatr Psychiatry* 2011; 26: 166-72.
43. Sacuiu S, Insel PS, Mueller S, Tosun D, Mattson N, Jack CR Jr, et al. Chronic depressive symptomatology in mild cognitive impairment is associated with frontal atrophy rate which hastens conversion to Alzheimer dementia. *Am J Geriatr Psychiatry* 2016; 24: 126-35.
44. Fujishiro H, Iritani S, Hattori M, Sekiguchi H, Matsunaga S, Habuchi C, et al. Autopsy-confirmed hippocampal-sparing Alzheimer's disease with delusional jealousy as initial manifestation. *Psychogeriatrics* 2015; 15: 198-203.
45. Pérez-Martínez DA. Trastorno conductual leve: un concepto emergente. *Alzheimer Real Invest Demenc* 2008; 40: 21-7.
46. Ismail Z, Smith EE, Geda Y, Sultzer D, Brodaty H, Smith G, et al; ISTAART Neuropsychiatric Symptoms Professional Interest Area. Neuropsychiatric symptoms as early manifestations of emergent dementia: provisional diagnostic criteria for mild behavioral impairment. *Alzheimers Dement* 2016; 12: 195-202.
47. De Mendonça A, Guerreiro M, Ribeiro F, Mendes T, Garcia C. Mild cognitive impairment: focus on diagnosis. *J Mol Neurosci* 2004; 23: 143-8.
48. Ismail Z, Agüera-Ortiz L, Brodaty H, Cieslak A, Cummings J, Fischer CE, et al; NPS Professional Interest Area of the International Society of to Advance Alzheimer's Research and Treatment (NPS-PIA of ISTAART). The Mild Behavioral Impairment Checklist (MBI-C): a rating scale for neuropsychiatric symptoms in pre-dementia populations. *J Alzheimers Dis* 2017; 56: 929-38.

Mild behavioural impairment as an antecedent of dementia: presentation of the diagnostic criteria and the Spanish version of the MBI-C scale for its evaluation

Introduction. Neuropsychiatric symptoms are common in dementia and also in previous stages such as mild cognitive impairment. Their presence is related to greater conversion to dementia in cognitively healthy people or with mild cognitive impairment compared to those who do not suffer them.

Aim. An international working group pertaining to the Alzheimer Association has proposed the concept of 'mild behavioral impairment' (MBI) to identify patients with mild neuropsychiatric symptoms and normal cognition or mild cognitive impairment and to study the further risk of developing dementia from any cause. A new scale, the Mild Behavioral Impairment-Checklist (MBI-C), has been developed for the assessment of MBI in clinical and research settings.

Development. Data on the greater risk of dementia in the presence of neuropsychiatric symptoms are shown to justify the development of the new concept of MBI, improving the previous attempts of categorization of these states. Diagnostic criteria of MBI and the process of creation of the MBI-C scale are described. The Spanish version is presented in this article. Finally, the next steps in the investigation of the concept and measurement of MBI and its future prospects are suggested.

Conclusions. The new MBI criteria and their measurement using the MBI-C scale are promising for a better and earlier identification of patients at risk of developing dementia and as an aid to investigate the underlying neurodegenerative processes.

Key words. Alzheimer's disease. Dementia. MBI-Checklist. Mild behavioral impairment. Mild cognitive impairment. Neuropsychiatric symptoms. Psychological and behavioral symptoms.