

Deterioro Conductual Leve (MBI), Deterioro Cognitivo Leve (MCI) y desarrollo de la demencia: implicancias diagnósticas y clínicas

Mild Behavioral Impairment (MBI), Mild Cognitive Impairment (MCI) and development of dementia: diagnostic and clinical implications

Roberto León^{1,2} y Oscar León¹

RESUMEN

Tanto el Deterioro Conductual Leve (MBI) y el Deterioro Cognitivo Leve (MCI) han sido identificados como estados o fases predemenciales. Estas entidades constituyen factores de riesgo para el desarrollo de las demencias y en muchos casos, una manifestación temprana de las mismas. En este contexto, los síntomas neuropsiquiátricos que caracterizan al MBI no solo podrían presentarse concurrentemente con el MCI, sino también antes de su aparición o incluso sin que este se llegara a presentar. Esta aparición selectiva del MBI sigue representando un gran desafío en términos de la comprensión de su etiología y el sustrato neurobiológico que podría compartir con el MCI. En este artículo se presentan las características centrales del MBI, los criterios que se emplean para su diagnóstico, las relaciones que guarda con el MCI y sus posibles biomarcadores, para discutir algunos aspectos relacionados con su diagnóstico clínico.

Palabras clave: demencia, Deterioro Conductual Leve (MBI), Deterioro Cognitivo Leve (MCI), síntomas neuropsiquiátricos (NPS)

1 Enaction Research Center

2 Programa de Magister en Neurociencias, Facultad de Medicina, Universidad de Chile

Correspondencia: Roberto Leon, r.leon@enaction.net

ABSTRACT

Both mild behavioral impairment (MBI) and mild cognitive impairment (MCI) have been identified as predementia states. These entities constitute risk factors for developing dementias and in many cases, an early manifestation of them. In this context, the neuropsychiatric symptoms that characterize MBI could not only be concurrently present with MCI, but also before its appearance or even without it occurring. This selective appearance of MBI continues to represent a great challenge in terms of understanding its etiology and the neurobiological substrate that it could share with MCI. In this article we review the central features of the MBI, the diagnostic criteria associated to it, and its possible biomarkers, to discuss some aspects related to its assessment and clinical diagnosis.

Keywords: Dementia, Mild Behavioral Impairment (MBI), Mild Cognitive Impairment (MCI), neuropsychiatric symptoms (NPS).

INTRODUCCIÓN

Las demencias son enfermedades neurodegenerativas, usualmente crónicas y de naturaleza progresiva, caracterizadas por un compromiso de funciones cognitivas, tales como la memoria, la orientación o el lenguaje. A su vez, este cuadro comúnmente podría estar acompañado o ser precedido por la expresión prematura de síntomas neuropsiquiátricos (NPS), que implican un deterioro del comportamiento social, el control emocional o la motivación. Es debido, por un lado, al compromiso de estas funciones esenciales para la adaptación y el comportamiento autónomo, y a la alta prevalencia de este cuadro neurodegenerativo por el otro, que las demencias sean una de las principales causas de discapacidad y dependencia en la población adulta mayor (22).

En este contexto, el diagnóstico precoz de las demencias continúa siendo un gran desafío en la actualidad, lo que ha llevado a la búsqueda de marcadores tempranos que permitirían actuar más a tiempo, en términos del tratamiento de los pacientes que sufren esta enfermedad, ayudando a ralentizar y prevenir su desarrollo.

En los últimos años ha existido un marcado interés por comprender las bases neuronales de los síntomas conductuales o NPS asociados al inicio temprano de las demencias, particularmente debido a que éstos podrían expresarse incluso an-

tes del deterioro cognitivo. De hecho, se ha propuesto un nuevo constructo denominado Deterioro Conductual Leve (MBI), caracterizado por NPS incipientes, significativos y sostenidos, que se iniciaría en la vida adulta y que representaría un estado de riesgo tanto para el declive cognitivo como para el inicio de una demencia (1).

Al considerar el MBI como un precursor o marcador temprano de neurodegeneración, sería posible esperar que intervenciones en este periodo redujeran la tasa o velocidad de conversión hacia el deterioro cognitivo o demencia. Sin embargo, como señalan algunos autores, tanto la diversidad de los NPS que componen el MBI, así como la heterogeneidad asociada a su expresión y etiología, han complicado el desarrollo de mejores tratamientos (2)(3).

El presente artículo aborda el desarrollo del constructo de MBI, la relación que presenta con el deterioro cognitivo, y los posibles desafíos que implica su diagnóstico.

ORIGEN DEL CONCEPTO DE DETERIORO CONDUCTUAL LEVE (MBI)

Como hemos visto, no es posible hablar de MBI sin hacer referencia a los síntomas neuropsiquiátricos que lo componen. Tales síntomas, también

calificados como conductuales o psicológicos, constituyen una característica bastante común dentro de las enfermedades neurodegenerativas como las demencias, y se ha demostrado que tienen un valor predictivo dentro del desarrollo de éstas (4).

En efecto, los primeros criterios para diagnosticar el MBI surgieron inicialmente para identificar las manifestaciones conductuales tempranas que precedían a la demencia frontotemporal (FTD), las que, expresándose por un largo periodo, se constituían como la principal expresión clínica de esta enfermedad (5). Posteriormente, la Sociedad Internacional para el Avance en la Investigación y Tratamiento del Alzheimer (ISTAART) propuso al MBI como un constructo diagnóstico, que permitiría pronosticar el desarrollo no solo de la demencia frontotemporal, sino de cualquier otro tipo de demencia (5).

Dentro de las demencias, los NPS son casi universales y con independencia de su etiología, se ha visto que pueden afectar alrededor de un 97% de los pacientes durante el curso de la enfermedad (6) (7).

Los NPS usualmente han sido clasificados en los siguientes grupos: cuadros afectivos (e.g., apatía, depresión), alteraciones del sueño y alimentación, desinhibición o comportamientos social y sexual inapropiados (8). En el MBI la prevalencia de los NPS ha sido estimada entre un 35% a un 85% de los casos (9), siendo los más comunes: depresión, irritabilidad, apatía, ansiedad, agitación, así como alteraciones de sueño.

DIAGNÓSTICO DEL DETERIORO CONDUCTUAL LEVE (MBI)

El diagnóstico del MBI se realiza en base a los criterios provisionales formulados por la ISTAART (5). Posteriormente y en base a estos mismos criterios, Ismail y otros (10) desarrollaron una escala denominada Lista de Verificación de Deterioro

Conductual Leve (MBI-C), la cual permite identificar de un modo estandarizado pacientes con MBI y seguir el curso de la enfermedad neurodegenerativa (3) (11).

Los criterios para el diagnóstico del MBI señalados por la ISTAART son los siguientes:

1. Un cambio significativo en la conducta o la personalidad del sujeto que comienza después de los 50 años y persiste durante seis meses. Este se puede manifestar por los siguientes síntomas.
 - a. Disminución de la motivación (e.g. apatía, falta de espontaneidad, indiferencia)
 - b. Desregulación afectiva.
 - c. Descontrol de impulsos.
 - d. Inadecuación a las normas sociales.
 - e. Percepciones o contenido de pensamientos anormales.
2. Los comportamientos son lo suficientemente severos para producir un deterioro mínimo en al menos una de las siguientes áreas:
 - a. Relaciones interpersonales
 - b. Otros aspectos del funcionamiento social
 - c. Habilidad para desempeñarse laboralmente
 - d. El paciente debe generalmente mantener independencia en cuanto a su funcionamiento diario, con mínima ayuda o asistencia.
3. Aunque condiciones comórbidas pueden estar presentes, los cambios conductuales o de personalidad no son atribuibles a otros

desórdenes psiquiátricos actuales (e.g. desorden de ansiedad generalizada, depresión mayor, desórdenes depresivos, desórdenes maníacos o psicóticos), causas traumáticas o médicas, o efectos fisiológicos de sustancias o medicamentos.

4. El paciente no reúne los criterios para síndrome de demencia (ej. demencia Alzheimer, frontotemporal, cuerpos de Lewy, vascular, u otro tipo). El Deterioro Cognitivo Leve puede ser diagnosticado de manera concurrente con el MBI.

RELACIONES ENTRE MBI Y DETERIORO COGNITIVO LEVE (MCI)

El Deterioro Cognitivo Leve (MCI por sus siglas en inglés), se sitúa en el espectro entre vejez normal y demencia. Se trata de un estado que implica un deterioro cognitivo que va más allá de lo esperado para la edad y nivel educacional, pero que no es suficiente para el diagnóstico de demencia (12). Dentro de los criterios para el diagnóstico del MCI destacan los propuestos por Petersen y otros (13) que son:

1. Queja de memoria corroborada por un informante.
2. Falla de memoria objetiva para su edad.
3. Función cognitiva global esencialmente conservada.
4. Actividades funcionales mayormente intactas.
5. No hay demencia.

Dentro del MCI, además, se han propuesto las siguientes variantes:

1. MCI con falla aislada de memoria.
2. MCI con fallas de memoria en uno o más dominios cognitivos.

3. MCI con falla aislada de un dominio que no es la memoria.

4. MCI con fallas en varios dominios no-memoria.

Ahora bien, el contar con un constructo que englobe los diversos síntomas neuropsiquiátricos, como es el MBI, permite entender de manera más precisa el desarrollo y curso que puede tener una demencia. Particularmente si la tasa de conversión hacia la demencia difiere si éste se manifiesta antes, en conjunto o después del MCI. Además, el análisis de los NPS que componen el MBI y cómo estos son presentados en la escala MBI-C permitiría observar la relación y/o efectos en el desarrollo del MCI y sus variantes. Esto, además, abre la posibilidad de diferenciar el efecto que pudiesen tener los NPS, respecto síntomas psiquiátricos primarios que inciden en el MCI.

En este contexto, varios estudios han centrado su atención en observar la prevalencia del MBI en grupos con y sin MBI, así como en muestras preclínicas y clínicas.

Utilizando los criterios de la ISTAART, en un estudio conducido por Mortby y otros (1), que abarcó una población subclínica de 1377 adultos mayores, compuesto por personas cognitivamente saludables, cognitivamente normales pero con riesgo de deterioro cognitivo (14), y sujetos con MCI; encontraron que un 34,1% de la muestra total reunía los criterios para el diagnóstico de MBI, siendo mayor su prevalencia en el grupo con MCI (48,9%), seguido por los participantes cognitivamente normales pero en riesgo de deterioro cognitivo (43,1%), y finalmente por los pacientes cognitivamente normales (27,6%).

Estos resultados son altamente consistentes con dos investigaciones previas realizadas en poblaciones clínicas, en donde pacientes con MCI presentaron un 43% y un 51% de NPS respectivamente (8) (15).

Sin embargo, en el mismo estudio conducido por Geda y otros (15), también encontraron que en el grupo de adultos mayores cognitivamente sanos, compuesto por 1590 participantes, la prevalencia de los NPS era de un 25%. De manera similar, Taragano y otros (16), reportaron que en el grupo de participantes con MBI y que no padecían de MCI, más del 70% desarrolló demencia.

La integración de estos resultados mixtos nos muestra tres aspectos importantes: 1) Una alta prevalencia del MBI en estados subclínicos de demencia, que soporta la tesis de que el MBI pudiese ser un estado prodrómico anterior al declive cognitivo, tal y como lo han planteado Ismail y otros (5); 2) Que tanto el MBI como el MCI por separados, podrían ser un estado transicional entre el envejecimiento normal y la demencia, y 3) Que el MBI se podría presentar con mayor frecuencia en personas con MCI que en aquellas cognitivamente saludables. De lo anterior se desprende que, aparentemente, no existiría una relación causal lineal entre MBI, MCI y el desarrollo de una demencia.

MARCADORES BIOLÓGICOS ASOCIADOS AL DETERIORO CONDUCTUAL LEVE

Si bien se sabe que los NPS resultan de la interacción de factores biológicos, psicológicos y sociales (17), varios investigadores se han preguntado si los marcadores biológicos de los NPS involucrados en el MBI se asemejan a los hallados en los síntomas cognitivos del MCI o demencias.

Investigaciones genéticas recientes señalan una posible etiología común entre la enfermedad de Alzheimer (EA) y los NPS, sugiriendo que la neurodegeneración podría contribuir a la emergencia de estos síntomas (18). Además, recientemente se ha logrado identificar en pacientes con MBI y EA una importante afectación de circuitos fronto-límbicos para múltiples NPS, analizando la contribución de cada región dentro de este

sistema en los distintos dominios del MBI así como su asociación con la EA (19).

Estudios posteriores han examinado la asociación entre MBI y marcadores de imagen de EA, pero en pacientes cognitivamente normales, es decir sin deterioro cognitivo, hallando una asociación positiva entre el MBI y un aumento en la patología amiloide. Las áreas que se encontraron con una asociación más fuerte corresponden al neocortex frontal, seguido del striatum, lo que confirma en parte el vínculo entre MBI y cambios patológicos asociados a la EA (20). Así, este estudio ha demostrado que ciertos NPS, como la ansiedad, se hallan asociados con amilodosis subcortical, en tanto la apatía se relaciona con depósitos de beta-amyloide en las áreas de la corteza frontal y del cíngulo.

Interesantemente, este estudio contrasta con otros realizados en pacientes con MCI, donde si bien se ha observado una asociación entre NPS y deterioro cognitivo, no se ha logrado establecer con claridad si ciertos NPS como la depresión o ansiedad son producto de procesos de neurodegeneración subyacente o son reactivos a la percepción de los pacientes frente al deterioro cognitivo (21).

Esto, sin duda, destaca la importancia de establecer diagnósticos más diferenciados, así como una observación fenomenológica y neurobiológica de los NPS más precisa.

CONCLUSIONES

A través de esta revisión hemos podido ver que, tanto el MBI como el MCI han sido considerados como síndromes cuyo diagnóstico podría ayudar a la detección temprana de las demencias. Incluso se ha propuesto que el MBI por sí solo podría ser una expresión inicial de las demencias. Sin embargo, dado que el MBI podría presentarse antes, durante o después del MCI, no es posible establecer una relación causal lineal entre

ambos síndromes, tampoco entre el MBI y las demencias.

De hecho, y aunque recientemente se ha observado una alta prevalencia de MBI en personas cognitivamente normales, existe un porcentaje de esta población que no desarrolla necesariamente demencia, lo que sugiere la presencia de otros factores de riesgo o protección. Esto implicaría realizar más estudios para evaluar el riesgo en esta cohorte.

Sin perjuicio de lo anterior, el riesgo de desarrollar demencia se hace más evidente cuando concurren tanto MBI y MCI, observándose que a mayor deterioro cognitivo existe una mayor probabilidad que los pacientes experimenten NPS o MBI y que tengan un desarrollo más rápido de la enfermedad.

Los estudios con biomarcadores han permitido observar que el MBI y MCI podrían compartir una etiología común, en el sentido de que la sintomatología de ambos tipos de deterioro serían expresiones fundamentales de procesos neurodegenerativos subyacentes. No obstante y como señalamos, el curso variable en la presentación de los NPS, a diferencia de los síntomas cognitivos, nos hace pensar acerca de una etiología compleja, que puede incluir tanto la neurodegeneración o disrupción de circuitos fronto-subcorticales, cortico-corticales, así como el compromiso y/o desequilibrio de vías de neurotransmisión (serotoninérgicas, noradrenérgicas, dopaminérgicas, glutamatérgicas) que se combinan de manera dinámica y sistémica con factores de orden psicosocial y contextual.

Más allá de la comprensión de las bases neurológicas tanto del MBI como del MCI, y su rol en el desarrollo de las demencias, otro componente crítico para su diagnóstico clínico también está dado tanto por el tipo de pruebas neuropsicológicas utilizadas en dicho proceso, así como su forma de administración.

Por ejemplo, en el caso del MBI, algunas escalas que son completadas por un cuidador son sensibles a la calidad de las observaciones que estos realizan. Para hacer las cosas aún más complejas y desde el plano de la cognición social y los sistemas dinámicos, la probabilidad de manifestación de los NPS asociados al MBI también puede depender en cierta medida de dinámicas interpersonales que puedan favorecer o no su expresión.

En referencia a la evaluación del MCI, también encontramos un escenario similar, en tanto el desempeño en tareas que miden Teoría de la Mente (TOM), también depende de su diseño o construcción y, por lo tanto, de su validez ecológica. No es lo mismo evaluar el desempeño de una persona en una tarea de empatía cognitiva, utilizando un conjunto de pocas imágenes versus la simulación de una situación social.

Si a esta perspectiva psicométrica le añadimos las diferencias asociadas a los tipos de MCI o a los subdominios del MBI, estableciendo además los paralelos que dicho funcionamiento diferencial guarda con ciertos circuitos cerebrales, nos encontramos ante un escenario que continúa promoviendo la integración entre teoría cognitiva y funcionamiento cerebral.

Es por estos motivos que creemos que una línea innovadora de investigación podría estar dada por la exploración de nuevos sistemas de medición del MBI y del MCI que permitan ahondar la comprensión dinámica de las relaciones entre ambos síndromes, y en consecuencia, comprender mejor el riesgo que representan para el desarrollo de las demencias.

BIBLIOGRAFÍA

1. Mortby, M. E., Ismail, Z., & Anstey, K. J. "Prevalence estimates of mild behavioral impairment in a population-based sample of pre-dementia states and cognitively healthy older

- adults". *Int Psychogeriatr.* 2018 Feb.; 30(2): 221–232.
2. Lyketsos, C.G. "Neuropsychiatric Symptoms in Dementia: Overview and Measurement Challenges". *J Prev Alzheimers Dis.* 2015 Sep.; 2(3): 155-156.
 3. Creese, B., Griffiths, A., Brooker, H., Corbett, A., Aarsland, D., Ballard, C., & Ismail, Z. "Profile of mild behavioral impairment and factor structure of the Mild Behavioral Impairment Checklist in cognitively normal older adults". *Int Psychogeriatr.* 2020 Jun.; 32(6): 705-717.
 4. Lyketsos, C. G., Carrillo, M. C., Ryan, J. M., Khachaturian, A. S., Trzepacz, P., Amatniek, J., Cedarbaum, J., Brashear, R., & Miller, D. S. "Neuropsychiatric symptoms in Alzheimer's disease." *Alzheimers Dement.* 2011 Sep.; 7(5): 532–539.
 5. Ismail, Z., Smith, E. E., Geda, Y., Sultzer, D., Brodaty, H., Smith, G., Agüera-Ortiz, L., Sweet, R., Miller, D., Lyketsos, C. G., & ISTAART Neuropsychiatric Symptoms Professional Interest Area. "Neuropsychiatric symptoms as early manifestations of emergent dementia: Provisional diagnostic criteria for mild behavioral impairment". *Alzheimers Dement.* 2016 Feb.;12(2): 195–202.
 6. Lanctôt, K. L., Amatniek, J., Ancoli-Israel, S., Arnold, S. E., Ballard, C., Cohen-Mansfield, J., Ismail, Z., Lyketsos, C., Miller, D. S., Musiek, E., Osorio, R. S., Rosenberg, P. B., Satlin, A., Steffens, D., Tariot, P., Bain, L. J., Carrillo, M. C., Hendrix, J. A., Jurgens, H., & Boot, B. "Neuropsychiatric signs and symptoms of Alzheimer's disease: New treatment paradigms". *Alzheimers Dement (N Y).* 2017 Aug.; 3(3):440-449.
 7. Dillon, C., Serrano, C. M., Castro, D., Leguizamón, P. P., Heisecke, S. L., & Taragano, F. E. "Behavioral symptoms related to cognitive impairment". *Neuropsychiatr Dis Treat.* 2013 Sep.;9:1443–1455.
 8. Lyketsos, C. G., Lopez, O., Jones, B., Fitzpatrick, A. L., Breitner, J., & DeKosky, S. "Prevalence of neuropsychiatric symptoms in dementia and mild cognitive impairment: results from the cardiovascular health study". *JAMA.* 2002 Sep.;288(12): 1475–1483.
 9. Gallagher, D., Fischer, C. E., & Iaconi, A. "Neuropsychiatric Symptoms in Mild Cognitive Impairment". *Can J Psychiatry.* 2017 Mar.; 62(3): 161–169.
 10. Ismail, Z., Agüera-Ortiz, L., Brodaty, H., Cieslak, A., Cummings, J., Fischer, C. E., Gauthier, S., Geda, Y. E., Herrmann, N., Kanji, J., Lanctôt, K. L., Miller, D. S., Mortby, M. E., Onyike, C. U., Rosenberg, P. B., Smith, E. E., Smith, G. S., Sultzer, D. L., Lyketsos, C., & 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(3): 929–938.
 11. Elefante, C., Lattanzi, L., Ismail, Z., Medda, P., Bacciardi, S., Mainardi, C., & Perugi, G. "Mild Behavioral Impairment: presentation of the diagnostic criteria and the Italian version of the MBI-Checklist". *Riv Psichiatr.* 2019 Mar.-Apr.; 54(2): 59-66.
 12. Behrens, M.I., Nervi, A., editores. *Guías clínicas de diagnóstico y tratamiento de las demencias.* Santiago: 2da. Ed. Sonepsyn., 2017.
 13. Petersen, R. C., Smith, G. E., Waring, S. C., Ivnik, R. J., Kokmen, E., & Tangelos, E. G. "Aging, memory, and mild cognitive im-

- pairment". *Int Psychogeriatr.* 1997; 9 Suppl 1: 65–69.
14. Eramudugolla, R., Mortby, M. E., Sachdev, P., Meslin, C., Kumar, R., & Anstey, K. J. "Evaluation of a research diagnostic algorithm for DSM-5 neurocognitive disorders in a population-based cohort of older adults". *Alzheimer's research & therapy.* 2017 Mar.; 9(1): 15.
 15. Geda, Y. E., Roberts, R. O., Knopman, D. S., Petersen, R. C., Christianson, T. J., Pankratz, V. S., Smith, G. E., Boeve, B. F., Ivnik, R. J., Tangalos, E. G., & Rocca, W. A. "Prevalence of neuropsychiatric symptoms in mild cognitive impairment and normal cognitive aging: population-based study". *Arch Gen Psychiatry.* 2008 Oct.; 65(10): 1193–1198.
 16. Taragano, F. E., Allegri, R. F., Krupitzki, H., Sarasola, D. R., Serrano, C. M., Loñ, L., & Lyketsos, C. G. "Mild behavioral impairment and risk of dementia: a prospective cohort study of 358 patients". *J Clin Psychiatry.* 2009 Apr.; 70(4): 584–592.
 17. Julio, C., Síntomas neuropsiquiátricos en demencia. En: Behrens, M.I., Nervi, A., (Ed.) *Guías clínicas de diagnóstico y tratamiento de las demencias.* Santiago: 2da. Ed. Sonep-syn., 2017. pp. 181-188.
 18. Andrews, S. J., Ismail, Z., Anstey, K. J., & Mortby, M. "Association of Alzheimer's genetic loci with mild behavioral impairment". *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet.* 2018 Dec.; 177(8):727-735.
 19. Wang, X., Ren, P., Mapstone, M., Conwell, Y., Porsteinsson, A. P., Foxe, J. J., Raizada, R., Lin, F., & and the Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. "Identify a shared neural circuit linking multiple neuropsychiatric symptoms with Alzheimer's pathology". *Brain Imaging Behav.* 2019 Feb.; 13(1): 53-64.
 20. Lussier, F. Z., Pascoal, T. A., Chamoun, M., Therriault, J., Tissot, C., Savard, M., Kang, M. S., Mathotaarachchi, S., Benedet, A. L., Parsons, M., Qureshi, M., Thomas, É. M., Shin, M., Dion, L. A., Massarweh, G., Soucy, J. P., Tsai, I. H., Vitali, P., Ismail, Z., Rosa-Neto, P., Gauthier, S. "Mild behavioral impairment is associated with β -amyloid but not tau or neurodegeneration in cognitively intact elderly individuals". *Alzheimer's Dement.* 2020 Jan.; 16(1): 192–199.
 21. Martin, E., & Velayudhan, L. "Neuropsychiatric Symptoms in Mild Cognitive Impairment: A Literature Review". *Dement Geriatr Cogn Disord.* 2020 Apr.; 49(2): 146-155.
 22. World Health Organization. "Risk reduction of cognitive decline and dementia". WHO guidelines. 2019.