

Conde-Sala JL, Garre-Olmo J, Vilalta-Franch J, Llinàs-Regla J, Turro-Garriga O, Lozano-Gallego M, Hernández-Ferrándiz M, Pericot-Nierga I, Lopez-Pousa S. **Cognitive decline in Alzheimer's disease. A follow three or more years of a sample of patients.** Rev Neurol. 2013;56(12):593-600.

Declive cognitivo en la enfermedad de Alzheimer. Seguimiento de más de 3 años de una muestra de pacientes

Josep L Conde-Sala ¹, Josep Garre-Olmo ^{2,3}, Joan Vilalta-Franch ^{3,4}, Jordi Llinàs-Reglà ⁴, Oriol Turró-Garriga ^{3,4}, Manoli Lozano-Gallego ⁴, Marta Hernández-Ferrándiz ⁴, Imma Pericot-Nierga ⁴, Secundino López-Pousa ^{3,4}.

Instituciones

¹ Facultad de Psicología, Universidad de Barcelona

² Departamento de Psicología, Universidad de Girona

³ Unidad de investigación Institut d'Assistència Sanitària, Salt

⁴ Unidad de valoración de la memoria y las demencias, Hospital de Santa Caterina, Institut d'Assistència Sanitària, Salt

*** Autor para correspondencia**

Josep Lluís Conde-Sala, Universidad de Barcelona, Passeig Vall d'Hebron, 171, 08035 Barcelona.

E-mail: jllconde@ub.edu

Tel. 93 312 5814; Fax. 93 402 1368

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto

Cognitive decline in Alzheimer's disease. A follow three or more years of a sample of patients

Abstract

Introduction: The rates of cognitive decline in patients with Alzheimer's disease (AD) show variations due to various factors. The aim of the study was to determine the influence of age, education, gender, activities of daily living (ADL) and acetylcholinesterase inhibitors (IChE) and memantine in the rhythm and rate of cognitive decline.

Patients and methods: Retrospective study of a sample of 383 patients with AD, with neuropsychological assessments over three years. Cognitive measure was used as the Cambridge Cognitive Examination (CAMCOG). Patients were grouped according to their rate of annual decline (TDA) and performed a bivariate and multivariate regression analysis using as dependent variable the difference in scores on the CAMCOG (baseline-final).

Results: The younger age ($\beta = -0.23, p < 0.001$), more educated ($\beta = 0.26, p < 0.001$) and the greater deterioration of ADL ($\beta = 0.24, p < 0.001$) were associated with a greater decline in all patients. The drugs had a beneficial effect ($\beta = -0.18, p = 0.011$) in the group with lower and slower decline ($TDA < 5\%$).

Conclusions: The lower age, higher education and the deterioration of ADL are associated with a greater cognitive decline. The IChE and memantine had a beneficial effect, slowing the decline in the group of patients with lower TDA.

Key words. Activities of daily living. CAMCOG. Age. Alzheimer's disease. Schooling. Cognitive decline. Acetylcholinesterase inhibitors

Resumen

Introducción. Las tasas de declive cognitivo en los pacientes con enfermedad de Alzheimer (EA) presentan variaciones debido a diversos factores. El objetivo del estudio fue determinar la influencia de la edad, escolaridad, género, actividades de la vida diaria (AVD) e inhibidores de la acetilcolinesterasa (IACHÉ) y memantina en el ritmo y tasas de declive cognitivo.

Pacientes y métodos. Estudio retrospectivo de una muestra de 383 pacientes con EA, con evaluaciones neuropsicológicas durante un período superior a 3 años. Se utilizó como medida cognitiva el Cambridge Cognitive Examination (CAMCOG). Se agruparon los pacientes según su tasa de declive anual (TDA) y se realizaron análisis bivariante y de regresión lineal multivariante utilizando como variable dependiente la diferencia de puntuaciones en el CAMCOG (basal-final).

Resultados. La menor edad ($\beta = -0,23$; $p < 0,001$), la mayor escolaridad ($\beta = 0,26$; $p < 0,001$) y el mayor deterioro de las AVD ($\beta = 0,24$; $p < 0,001$) estuvieron asociados a un mayor declive en todos los pacientes. Los fármacos tuvieron un efecto benéfico ($\beta = -0,18$; $p = 0,011$) en el grupo con menor y más lento declive (TDA $< 5\%$).

Conclusiones. La menor edad, la mayor escolaridad y el deterioro de las AVD se relacionan con un mayor declive cognitivo. Los IACHÉ y memantina tuvieron un efecto benéfico, enlenteciendo el declive en el grupo de pacientes con menor TDA.

Palabras clave. Actividades de la vida diaria. CAMCOG. Edad. Enfermedad de Alzheimer. Escolaridad. Declive cognitivo. Inhibidores de la acetilcolinesterasa

Introducción

El ritmo y la tasa anual de declive cognitivo en los pacientes con enfermedad de Alzheimer (EA) presentan variaciones debido a múltiples causas. Algunos de los factores implicados han sido investigados mediante estudios longitudinales en cohortes de pacientes con EA. Los pacientes con mayor nivel educativo [1-6] y con menor edad [7-9], tuvieron un declive cognitivo más rápido. En una muestra de 121 pacientes con EA, con un seguimiento de 5 años, la mayor escolaridad estuvo asociada a un mayor declive cognitivo en el Cambridge Cognitive Examination (CAMCOG) [10].

La mayor tasa de declive cognitivo en personas con mayor escolaridad ha sido explicada mediante la hipótesis de la reserva cognitiva; se retrasaría la manifestación clínica de la enfermedad por mecanismos de compensación de los déficits, aunque en el momento del diagnóstico la gravedad sería mayor y por tanto mayor el declive [11-13].

En relación a la edad, en un subgrupo de pacientes con inicio antes de los 65 años, la ausencia de APOE 4, un bajo MMSE (Mini-Mental State Examination) y un menor volumen cerebral, se asoció con una mayor tasa de atrofia cerebral, en contraste con los pacientes de mayor edad con APOE 4 positivo y atrofia pronunciada del hipocampo [14]. Por otra parte, la mayor tasa de declive cognitivo ha estado asociada a la menor edad de una forma general y no solamente en los pacientes menores de 65 años. Los cambios estructurales pueden ser más notables en individuos más jóvenes en contraste con los de mayor edad [15], con mayor atrofia cortical [16] y con unos niveles basales de biomarcadores del LCR con mayor carga de morbilidad en pacientes jóvenes [17]; por el contrario, se ha observado una disminución con la edad, tanto de las tasas de atrofia cerebral [15-18] como de las lesiones neuropatológicas asociadas a la EA [19].

El deterioro de las actividades de la vida diaria (AVD), en el inicio de la enfermedad [20] o en la evolución de la enfermedad [21,22], se ha asociado también a un mayor declive cognitivo, aunque existen ciertas controversias al respecto [18]. Por el contrario la administración

de inhibidores de la acetilcolinesterasa (IACHÉ) y/o memantina produjo una evolución más lenta del declive cognitivo y funcional [23-29].

El objetivo del presente estudio fue analizar y comparar el efecto de diversas variables sociodemográficas (edad, género y escolaridad) y clínicas (AVD, tratamiento con IACHÉ y memantina) en el rendimiento cognitivo y en la tasa anual de declive cognitivo, valorados con el CAMCOG, en una muestra representativa de pacientes atendidos de forma ambulatoria en una Unidad de Demencias, siguiendo la práctica clínica habitual.

Material y métodos

Diseño y muestra poblacional

Se diseñó un estudio longitudinal retrospectivo de los pacientes con EA, que tuvieron evaluaciones neuropsicológicas en un período superior a 3 años en las historias clínicas de la Unidad de Demencias. Todos los pacientes fueron atendidos ambulatoriamente en la Unidad de Valoración de la Memoria y las Demencias (UVAMID) del Hospital Sta. Caterina (Salt-Girona) y cumplieron los criterios del DSM-IV-TR [30] y de probable AD según criterios NINCDS-ADRDA [31].

La muestra global estuvo compuesta por 383 pacientes. Los pacientes con 3 años de evolución fueron 136, con 4 años 134 y con 5 años 113. La variabilidad en los años de evolución nos permitió contrastar los diversos ritmos de declive utilizando, como medida aplicable a todos los casos, la tasa de declive anual en el CAMCOG.

Variables

Datos sociodemográficos. Los datos seleccionados en las historias clínicas de los pacientes fueron: edad, género y escolaridad.

Datos clínicos e instrumentos. Los datos clínicos seleccionados fueron los resultados de las pruebas cognitivas del MMSE [32], del CAMCOG [33,34], de la escala funcional del Blessed Dementia

Rating Scale (BDRS) [35] y la administración o no de Inhibidores de la colinesterasa (IChE) y memantina.

- El MMSE es un breve examen cognitivo con un rango de puntuación de 0 a 30, siendo el punto de corte restrictivo para demencia de 21/22 [36].
- El CAMCOG evalúa diversas funciones cognitivas, con un rango de puntuación de 0 a 105-107 puntos, según la versión original o revisada. A menor puntuación mayor deterioro cognitivo, siendo el punto de corte para la población española de 69/70.
- La subescala funcional del BDRS consta de tres apartados: actividades de la vida diaria, hábitos y personalidad-conducta. La puntuación máxima es de 28 puntos; a mayor puntuación mayor déficit.
- Fármacos: Se registró sólo la administración de IChE y memantina, según los pacientes tomaran o no estos fármacos.

Procedimiento

Se realizó una revisión de las historias clínicas, seleccionando las de los pacientes que tuvieran evaluaciones neuropsicológicas durante un período superior a los 3 años. La exploración neuropsicológica de los pacientes fue realizada mediante entrevista personal en el Hospital y los instrumentos de valoración fueron aplicados por el equipo de neuropsicólogos de UVAMID.

Análisis estadístico

Se analizó la evolución de las puntuaciones globales del CAMCOG, a lo largo de los años de evolución comparando las trayectorias y calculando la tasa de declive anual y global. La tasa de declive anual (TDA) fue calculada según el valor porcentual respecto a la puntuación basal del CAMCOG y tiempo de evolución: $[(Cb - Cf) / Cb] \times 100 / n^\circ \text{ años}$. Se distribuyeron a los pacientes en 3 grupos, según su TDA ($< 5\%$ / $5\text{-}10\%$ / $> 10\%$).

Se realizó un análisis bivalente, global y por grupos, de las puntuaciones del CAMCOG (basal-final) con la edad, género, escolaridad y fármacos. Se calcularon las correlaciones entre las puntuaciones del CAMCOG y la edad y las puntuaciones del BDRS (diferencia final-basal).

La variable CAMCOG (diferencia basal-final) no cumplió criterios de normalidad y, en la comparación de las diferencias de medias, se utilizaron las pruebas U de Mann-Whitney (z) y Kruskal-Wallis (χ^2). En las correlaciones se utilizó el coeficiente de Spearman (r_s).

Finalmente, se llevó a cabo un análisis lineal de regresión multivariante, global y por grupos, utilizando como variable dependiente la diferencia de puntuaciones del CAMCOG (basal-final) y como variables independientes edad, escolaridad, género, fármacos y BDRS (diferencias final-basal). El método utilizado fue la introducción de todas las variables en un solo paso. Se calculó el coeficiente de contribución (CC%) de cada variable según la solución sugerida por Guilford y Fruchter: coeficiente Beta x coeficiente de correlación con la variable dependiente [37]. En los contrastes de hipótesis se consideró un nivel de significación estadística del 0,05.

Resultados

Características sociodemográficas y clínicas de la muestra

La media de edad del conjunto de la muestra fue de $74,9 \pm 6,9$ años; siendo 27 de ellos menores de 65 años con una media de $58 \pm 5,9$ años. Las mujeres fueron 266 (69,5%) y 142 (37,0%) pacientes no habían completado los estudios primarios, mientras que 241 (63%) pacientes tenían más de 6 años de escolaridad.

La puntuación media basal del MMSE inicial fue de $18,7 \pm 3,4$ y la final fue de $14,5 \pm 3,9$, con una pérdida media total de $4,2 \pm 4,3$ puntos y de $1,0 \pm 1,2$ puntos anual. La puntuación media basal del CAMCOG fue de $60,8 \pm 10,9$ y la final fue de $44,9 \pm 12,4$, con una pérdida media total de $15,8 \pm 12,6$ puntos y de $3,9 \pm 3,4$ puntos anual.

La puntuación inicial media de la subescala funcional del BDRS fue de $5,0 \pm 3,0$ puntos, mientras que la puntuación final fue de $9,0 \pm 3,4$ puntos.

Los fármacos administrados fueron el donepecilo ($n = 203$; 53%), la galantamina ($n = 29$; 7,6%), la rivastigmina ($n = 69$; 18,0%) y la memantina ($n = 25$; 6,5%). Algunos pacientes tomaron fármacos combinados: IChE y memantina ($n = 41$; 10,7%). Los pacientes que no tomaron ninguno de estos fármacos fueron 57 (14,9%).

Grupos según tasa de declive anual

En la muestra global, la tasa de declive cognitivo anual (TDA) en el CAMCOG fue de $6,2\% \pm 5,6$. Los pacientes fueron agrupados según la TDA, $< 5\%$ ($n = 176$), entre el 5 y 10% ($n = 132$) y $> 10\%$ ($n = 77$). El declive fue menor y más lento para los pacientes para el grupo TDA $< 5\%$ ($-6,7 \pm 7,8$ puntos con una evolución media de $5,1 \pm 1,9$ años); por el contrario, los pacientes con mayor TDA $> 10\%$, tuvieron un declive mayor y más rápido ($-31,2 \pm 10,3$ puntos, con una evolución media de $3,4 \pm 0,7$ años). Las diferencias entre las TDA de los tres grupos fueron significativas ($\chi^2 = 326,4$; $p < 0,001$), así como los datos de las puntuaciones en los tests cognitivos, años de evolución y TDA se muestran en la tabla 1 y figura 1.

Factores y diferencia de puntuaciones basal-final en el CAMCOG

Se analizó la relación entre diversos factores sociodemográficos y clínicos y las diferencias de puntuaciones en el CAMCOG (basal-final).

La menor edad de inicio tuvo una correlación positiva con la diferencia de las puntuaciones del CAMCOG en la muestra global ($r_s = 0,14$; $p = 0,005$) y en los grupos con TDA $< 5\%$ ($r_s = 0,16$; $p = 0,025$) y TDA $> 10\%$ ($r_s = -0,29$; $p = 0,010$). En el género no se produjeron diferencias significativas en la muestra global, aunque sí en el grupo TDA 5-10% ($z = 2,5$; $p = 0,010$). La escolaridad fue el factor en el que se produjeron mayores diferencias, tanto en la muestra global ($\chi^2 = 23,5$; $p < 0,001$), como en todos los grupos, TDA $< 5\%$ ($\chi^2 = 8,9$; $p = 0,042$), TDA 5-10% ($\chi^2 = 16,1$; $p = 0,001$), TDA $> 10\%$ ($\chi^2 = 9,0$; $p = 0,028$). El tratamiento farmacológico no generó

diferencias significativas en la muestra global ($z = 0,9$; $p = 0,324$), aunque si en el grupo que evolucionó más lentamente, TDA < 5% ($z = 2,0$; $p = 0,036$). Finalmente en el Blessed (diferencia final-basal) se produjeron correlaciones significativas positivas en la muestra global ($r_s = 0,21$; $p < 0,001$), pero no en ninguno de los grupos según la tasa de declive anual. Los datos completos del análisis bivalente se muestran en la tabla 2. El declive cognitivo en la muestra global, relacionado con la escolaridad y la edad de inicio, se muestra en la figura 2.

Análisis de regresión multivariante

En la muestra global los factores más significativos, relacionados con la mayor diferencia entre las puntuaciones del CAMCOG (basal-final), fueron la menor edad de inicio ($\beta = -0,23$; $p < 0,001$; CC% = 4,8), la mayor escolaridad ($\beta = 0,26$; $p < 0,001$; CC% = 6,4) y el mayor BDRS ($\beta = 0,24$; $p < 0,001$; CC% = 5,9).

En los grupos según TDA, los factores significativos relacionados con la mayor diferencia en el CAMCOG (basal-final) fueron, en el TDA < 5%, la menor edad ($\beta = -0,24$; $p = 0,002$; CC% = 4,1), la mayor escolaridad ($\beta = 0,26$; $p = 0,001$; CC% = 4,6) y la no administración de fármacos ($\beta = -0,18$; $p = 0,011$; CC% = 3,4); en el TDA 5-10%, fueron la menor edad ($\beta = -0,17$; $p = 0,042$; CC% = 3,0), la mayor escolaridad ($\beta = 0,20$; $p = 0,017$; CC% = 4,1) y el género masculino ($\beta = -0,16$; $p = 0,049$; CC% = 2,8); y en el TDA > 10%, fueron la menor edad ($\beta = -0,30$; $p = 0,006$; CC% = 11,5) y la mayor escolaridad ($\beta = 0,29$; $p = 0,006$; CC% = 10,1). Los datos completos del análisis de regresión se muestran en la tabla 3.

Discusión

En relación a la tasa de declive, en un estudio sobre el deterioro cognitivo realizado con una muestra poblacional de ancianos no dementes ($n = 135$) durante un periodo de tiempo medio de 3,9 años, la tasa anual de cambio en la puntuación total fue de -1,6 puntos por año en el CAMCOG ($p < 0,001$) [38]. En nuestro estudio, tal como corresponde a los pacientes con demencia, el declive fue

claramente más acusado con una disminución anual media de -3,9 puntos en el CAMCOG, lo cual representó porcentualmente una tasa de declive anual del $6,2\% \pm 5,6$, lo que evidencia la rapidez del declive cognitivo en los pacientes con EA.

Los datos del presente estudio señalaron una cierta influencia de los factores escolaridad, edad de inicio, género, tratamiento farmacológico (IChE y memantina) y deterioro en las AVD en relación al curso evolutivo del declive cognitivo, aunque la magnitud de la influencia de estas variables fue relativamente pequeña ($< 30\%$).

Merece resaltar en primer lugar la influencia de la escolaridad en la muestra global y en todos los grupos según TDA. La hipótesis de la reserva cognitiva [11-13] nos ayudaría a entender este fenómeno. Los pacientes con mayor escolaridad accederían más tardíamente a las unidades de diagnóstico, ya que tendrían suficientes mecanismos para compensar los déficits cognitivos; sin embargo en el momento inicial la gravedad de la enfermedad sería mayor y su declive sería más rápido. En el grupo con mayor declive ($TDA > 10\%$) la contribución de esta variable a la varianza fue del 10,1%, más del doble que en los demás grupos TDA. La variable género presentó un declive mayor para los hombres, no siempre significativo, aunque los efectos en esta variable es posible que tuvieran relación con el mayor nivel educativo de los hombres de esta generación.

La variable edad de inicio fue también significativa, tanto en la muestra global como en cada uno de los grupos, aunque en el grupo con mayor declive ($TDA > 10\%$), la contribución a la varianza fue mayor que en los otros grupos, 11,5%, más del doble respecto al grupo $TDA < 5\%$ y más del triple respecto al grupo $TDA 5-10\%$. La menor edad de inicio de la demencia estaría relacionada con una presencia de mayor neuropatología asociada a la EA [15-19] y en consecuencia a un mayor declive cognitivo en todos los tramos de edad [15-18]. Por el contrario, la mayor edad estaría asociada a una menor carga psicopatológica y a una menor tasa de declive, pudiendo dificultar la diferenciación entre la enfermedad de Alzheimer y el envejecimiento normal en los muy mayores, ya que se produce entre las dos entidades un patrón de convergencia en diversos indicadores: atrofia cerebral, cognición y biomarcadores del LCR [17]. Este hecho puede dificultar

el poder detectar, en los ensayos clínicos, los beneficios terapéuticos de los tratamientos farmacológicos, especialmente en los muy mayores. Algunos autores señalan que sería necesario un número casi el doble de mayores de 80 años en comparación con los menores de 70 años para poder detectar los efectos de un tratamiento [18].

La variable tratamiento farmacológico (IChE y memantina) tendría como efecto reducir y enlentecer el declive, aunque solamente en el grupo con menor TDA (< 5%). En este grupo, los pacientes que tomaron fármacos antidemencia (n = 150), o sólo IChE (n = 122) tuvieron un efecto significativo en el menor declive cognitivo, aunque la mayor reducción del declive se produjo con la terapia combinada IChE y memantina (n = 14), no siendo significativa probablemente por el menor número de pacientes de esta modalidad. Algunos autores también han encontrado unos mejores efectos benéficos con la terapia combinada IChE + Memantina [24,29].

Los efectos, aunque leves, de estos fármacos en el enlentecimiento de la enfermedad han sido descritos en la literatura [23-29]. Algunos autores también han señalado un cambio evolutivo en los pacientes que utilizan medicación durante 4 años [22]; los pacientes tratados mostraron un ritmo más lento en el deterioro cognitivo, aunque al igual que el presente estudio, observaron un alto nivel de variabilidad en la progresión de la enfermedad entre los pacientes con AD. Si bien existe evidencia científica de que los tratamiento anti-demencia aprobados para la EA son capaces de modificar el curso de la enfermedad, todavía no está claro a qué grupo de pacientes beneficia más [39].

Finalmente la variable déficits en las AVD, valorados con el BDRS obtuvo una significación global en el conjunto de la muestra; a mayor deterioro de las AVD, mayor deterioro cognitivo, aunque no presentó diferencias en los grupos TDA, lo cual sugiere que el deterioro de las AVD es paralelo al declive cognitivo aunque no implica un ritmo más rápido.

Las principales limitaciones del estudio son, en primer lugar el haber sido realizado de modo retrospectivo, y sin un diseño previo de las pruebas cognitivas que debían realizarse, aunque las pruebas evaluadas fueron realizadas según el protocolo de la unidad de valoración de las demencias,

en segundo lugar el no haber recogido las patologías concomitantes de los pacientes ni los otros posibles tratamientos como podrían ser los psicofármacos, en tercer lugar el desconocimiento de los motivos de los abandonos y que no dispusimos de la dosis exacta de los fármacos anti-demencia en cada paciente, aunque el criterio de la unidad ha sido siempre el de alcanzar la dosis máxima según la tolerancia individual. Somos conscientes de que lo ideal hubiese sido disponer de los datos de los trastornos neuropsiquiátricos de los pacientes, pero estos exámenes no estaban recogidos en todos los casos. Hemos realizado un análisis por edades que nos permite conocer la evolución según la edad de inicio, aunque la población también queda limitada por el número de casos, lo que a su vez puede ser motivo de confusión, especialmente en los mayores de 80 años [17, 18].

A favor de los datos presentados comentar que es un estudio observacional y se aproxima a un mejor conocimiento de la realidad de la evolución de los pacientes. Asimismo es uno de los estudios de mayor duración de los publicados hasta el momento, generando una hipótesis de trabajo que debe de ser investigada más profundamente, la de la mayor escolaridad asociada a un declive más rápido.

En conclusión, teniendo en cuenta las limitaciones señaladas, nuestros resultados nos permiten afirmar, respecto a los factores analizados, que a menor edad de inicio, mayor escolaridad y mayor declive en las AVD, se observó un mayor declive cognitivo. Asimismo, en el subgrupo con menor tasa de declive, los pacientes tratados con fármacos anti-demencia (IAChE y memantina) obtuvieron un efecto beneficioso, favoreciendo un menor declive cognitivo y una progresión más lenta de la enfermedad.

Bibliografía

1. Wilson RS, Li Y, Aggarwal NT, Barnes LL, McCann JJ, Gilley DW, et al. Education and the course of cognitive decline in Alzheimer disease. *Neurology* 2004; 63: 1198-202.
2. Amieva H, Jacqmin-Gadda H, Orgogozo JM, Le Carret N, Helmer C, Letenneur L, et al. The 9 year cognitive decline before dementia of the Alzheimer type: a prospective population-based study. *Brain* 2005; 128: 1093-101.
3. Scarmeas N, Albert SM, Manly JJ, Stern Y. Education and rates of cognitive decline in incident Alzheimer's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2006; 77: 308-16.
4. Hall CB, Derby C, LeValley A, Katz MJ, Verghese J, Lipton RB. Education delays accelerated decline on a memory test in persons who develop dementia. *Neurology* 2007; 69: 1657-64.
5. Bruandet A, Richard F, Bombois S, Maurage CA, Masse I, Amouyel P, et al. Cognitive decline and survival in Alzheimer's disease according to education level. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2008; 25: 74-80.
6. Musicco M, Salamone G, Caltagirone C, Cravello L, Fadda L, Lupo F, et al. Neuropsychological predictors of rapidly progressing patients with Alzheimer's disease. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2010; 30: 219-28.
7. Wilson RS, Gilley DW, Bennett DA, Beckett LA, Evans DA. Person-specific paths of cognitive decline in Alzheimer's disease and their relation to age. *Psychol Aging* 2000; 15: 18-28.
8. Wilkosz PA, Seltman HJ, Devlin B, Weamer EA, Lopez OL, DeKosky ST, et al. Trajectories of cognitive decline in Alzheimer's disease. *Int Psychogeriatr* 2010; 22: 281-90.
9. Lopez OL, Schwam E, Cummings J, Gauthier S, Jones R, Wilkinson D, et al. Predicting cognitive decline in Alzheimer's disease: an integrated analysis. *Alzheimers Dement* 2010; 6: 431-9.

10. Conde-Sala JL, Garre-Olmo J, Vilalta-Franch J, Llinàs-Reglà J, Turró-Garriga O, Lozano-Gallego M, et al. Predictors of cognitive decline in Alzheimer's disease and mild cognitive impairment using the CAMCOG: a five-year follow-up. *Int Psychogeriatr* 2012; 24: 948-58.
11. Stern Y, Albert S, Tang M, Tsal W. Rate of memory decline in Alzheimer Disease is related to education and occupation. Cognitive reserve?. *Neurology* 1999; 53: 1942-7.
12. Garibotto V, Borroni B, Kalbe E, Herholz K, Salmon E, Holtoff V, et al. Education and occupation as proxies for reserve in aMCI converters and AD: FDG-PET evidence. *Neurology* 2008; 71: 1342-9.
13. Querbes O, Aubry F, Pariente J, Lotterie JA, Démonet JF, Duret V, et al. Early diagnosis of Alzheimer's disease using cortical thickness: impact of cognitive reserve. *Brain* 2009; 132: 2036-47.
14. Sluimer JD, Vrenken H, Blankenstein MA, Fox NC, Scheltens P, Barkhof F, et al. Whole-brain atrophy rate in Alzheimer disease: identifying fast progressors. *Neurology* 2008; 70: 1836-41.
15. Stricker NH, Chang YL, Fennema-Notestine C, Delano-Wood L, Salmon DP, Bondi MW, et al.; Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. Distinct profiles of brain and cognitive changes in the very old with Alzheimer disease. *Neurology* 2011; 77:713-21.
16. Cho H, Jeon S, Kang SJ, Lee JM, Lee JH, Kim GH, et al. Longitudinal changes of cortical thickness in early- versus late-onset Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging* 2013; 34: 1921.e9-e15.
17. Holland D, Desikan RS, Dale AM, McEvoy LK; Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. Rates of decline in Alzheimer disease decrease with age. *PLoS One* 2012; 7:e42325.
18. Bernick C, Cummings J, Raman R, Sun X, Aisen P. Age and rate of cognitive decline in Alzheimer disease: implications for clinical trials. *Arch Neurol* 2012; 69: 901-5.
19. Savva GM, Wharton SB, Ince PG, Forster G, Matthews FE, Brayne C; Medical Research Council Cognitive Function and Ageing Study. Age, neuropathology, and dementia. *N Engl J Med* 2009; 360: 2302-9.

20. Schmidt C, Karch A, Artjomova S, Hoeschel M, Zerr I. Pre-Progression Rates in Alzheimer's Disease Revisited. *J Alzheimers Dis* 2013; doi: 10.3233/JAD-130074 (En prensa)
21. Doody RS, Pavlik V, Massman P, Rountree S, Darby E, Chan W. Predicting progression of Alzheimer's disease. *Alzheimers Res Ther* 2010;2:2.
22. Gillette-Guyonnet S, Andrieu S, Nourhashemi F, Gardette V, Coley N, Cantet C, et al.; REAL.FR study group. Long-term progression of Alzheimer's disease in patients under antimentia drugs. *Alzheimers Dement* 2011; 7: 579-92.
23. Cheewakriengkrai L, Gauthier S. A 10-year perspective on donepezil. *Expert Opin Pharmacother* 2013; 14: 331-8.
24. Gauthier S, Molinuevo JL. Benefits of combined cholinesterase inhibitor and memantine treatment in moderate-severe Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement* 2013; 9: 326-31.
25. Howard R, McShane R, Lindesay J, Ritchie C, Baldwin A, Barber R, et al. Donepezil and memantine for moderate-to-severe Alzheimer's disease. *N Engl J Med* 2012; 366: 893-903.
26. López-Pousa S, Garre-Olmo J, Vilalta-Franch J. Galantamina frente a donepecilo en el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer. *Rev Neurol* 2007; 44: 677-84.
27. Lopez-Pousa S, Bermejo-Pareja F, Frank A, Hernandez F, Leon T, Rejas-Gutierrez J. Efecto del donepecilo comparado con el tratamiento convencional en la función cognitiva y el rendimiento del paciente en una cohorte prospectiva de pacientes con enfermedad de Alzheimer tratados en la práctica clínica habitual en España. *Rev Neurol* 2010; 51: 577-88.
28. Schneider LS, Dagerman KS, Higgins JP, McShane, R. Lack of evidence for the efficacy of memantine in mild Alzheimer disease. *Arc Neurol* 2011; 68: 991-8.
29. Molinuevo JL. Memantina: el valor de la terapia combinada. *Rev Neurol* 2011; 52: 95-100.
30. American Psychiatric Association. Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales. 4 ed., texto revisado (DSM-IV-TR). Barcelona: Masson; 2001.
31. McKhann G, Drachman D, Folstein M, Katzman R, Price D, Stadlan EM. Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: report of the NINCDS-ADRDA Work Group under the auspices of

Department of Health and Human Services task force on Alzheimer's disease. *Neurology* 1984; 34: 939-44.

32. Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. "Mini-Mental State": A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res* 1975; 12: 397-408.
33. Roth M, Huppert FA, Tym E, Mountjoy CQ. CAMDEX. The Cambridge Examination for Mental Disorders of the Elderly. Cambridge: Cambridge University Press; 1988.
34. Vilalta-Franch J, Llinàs-Regla J, Lopez-Pousa S, Amiel J, Vidal C. The Cambridge Mental Disorders of the Elderly Examination: validation of the Spanish adaptation. *Neurologia* 1990; 5: 117-20.
35. Blessed G, Tomlinson BE, Roth M. The association between quantitative measures of dementia and of senile change in the cerebral grey matter of elderly subjects. *Br J Psychiatr* 1968; 114: 797-811.
36. Anthony JC, LeResche L, Niaz U, von Korff MR, Folstein MF. Limits of the 'Mini-Mental State' as a screening test for dementia and delirium among hospital patients. *Psychol Med* 1982; 12: 397-408.
37. Guilford J P, Fruchter B. *Fundamental statistics in psychology and education* (5th ed.). New York: McGraw- Hill; 1973.
38. Cullum S, Huppert FA, McGee M, Denning T, Ahmed A, Paykel ES, et al. Decline across different domains of cognitive function in normal ageing: results of a longitudinal population-based study using CAMCOG. *Int J Geriatr Psychiatry* 2000; 15: 853-62.
39. Rountree SD, Atri A, Lopez OL, Doody RS. Effectiveness of antidementia drugs in delaying Alzheimer disease progression. *Alzheimers Dement* 2013; 9: 338-45.

Tabla I. Puntuaciones del MMSE, CAMCOG, años de evolución y tasas de declive (media $\pm$ desviación estándar)				
	TDA < 5%	TDA 5-10%	TDA > 10%	Muestra global
	$n = 176$	$n = 132$	$n = 75$	$N = 383$
MMSE				
Basal	$18,4 \pm 3,3$	$19,3 \pm 3,5$	$18,7 \pm 3,4$	$18,7 \pm 3,4$
Final	$16,5 \pm 3,3$	$14,2 \pm 3,1$	$10,5 \pm 3,4$	$14,5 \pm 3,9$
CAMCOG				
Basal	$59,2 \pm 10,9$	$62,9 \pm 11,2$	$60,8 \pm 10,1$	$60,8 \pm 10,9$
Final	$52,5 \pm 9,3$	$43,6 \pm 8,1$	$29,5 \pm 3,4$	$44,9 \pm 12,4$
Años evolución	$5,1 \pm 1,9$	$4,3 \pm 1,2$	$3,4 \pm 0,7$	$4,5 \pm 1,6$
Declive CAMCOG				
Puntuación total	$-6,7 \pm 7,8$	$-19,3 \pm 8,2$	$-31,2 \pm 10,3$	$-15,8 \pm 12,6$
Puntuación anual	$-1,2 \pm 1,3$	$-4,4 \pm 1,2$	$-9,3 \pm 2,9$	$-3,9 \pm 3,4$
Tasa global % (TDG)	$-10,3 \pm 12,1$	$-30,2 \pm 9,7$	$-51,0 \pm 13,2$	$-25,2 \pm 19,3$
Tasa anual % (TDA)	$-1,8 \pm 2,2$	$-7,0 \pm 1,3$	$-15,3 \pm 4,3$	$-6,2 \pm 5,6$

TDA: Tasa de declive anual. MMSE: Mini Mental State Examination; CAMCOG: Cambridge Cognitive Examination.

Tabla II. Diferencias en el CAMCOG (basal-final) en edad, género, nivel educativo, fármacos y BDRS, según tasa de declive anual (TDA).

	TDA < 5%	TDA 5-10%	TDA > 10%	Muestra global	
	$n = 176$	$n = 132$	$n = 75$	$N = 383$	
Factores	media $\pm$ DE	media $\pm$ DE	media $\pm$ DE	n (%)	media $\pm$ DE
Edad basal					
< 65 años	8,8 $\pm$ 10,0	24,5 $\pm$ 12,3	36,3 $\pm$ 14,9	27 (7,0)	23,2 $\pm$ 16,6
65-69,9 años	8,3 $\pm$ 5,9	20,6 $\pm$ 8,4	32,0 $\pm$ 11,0	45 (11,8)	16,0 $\pm$ 11,6
70-74,9 años	7,8 $\pm$ 9,1	19,2 $\pm$ 7,2	35,5 $\pm$ 9,7	99 (25,9)	17,1 $\pm$ 13,2
75-79,9 años	6,7 $\pm$ 7,4	19,2 $\pm$ 9,6	29,4 $\pm$ 7,8	123 (32,1)	15,8 $\pm$ 12,3
≥ 80 años	4,3 $\pm$ 6,8	17,5 $\pm$ 5,8	25,0 $\pm$ 9,1	89 (23,2)	12,1 $\pm$ 10,4
Kruskal-Vallis	5,5; $p = 0,238$	3,5; $p = 0,465$	10,6; $p = \mathbf{0,031}$		12,6; $p = \mathbf{0,015}$
C. Spearman	-0,16; $p = \mathbf{0,025}$	-0,15; $p = 0,073$	-0,29; $p = \mathbf{0,010}$		-0,14; $p = \mathbf{0,005}$
media edad $\pm$ DE	75,3 $\pm$ 6,4	75,1 $\pm$ 6,6	73,7 $\pm$ 8,4		74,9 $\pm$ 6,9
Género					
Hombre	7,1 $\pm$ 6,8	21,4 $\pm$ 8,0	34,8 $\pm$ 12,6	117 (30,5)	17,3 $\pm$ 13,7
Mujer	6,5 $\pm$ 8,2	18,4 $\pm$ 8,2	29,6 $\pm$ 8,8	266 (69,5)	15,2 $\pm$ 12,1
U Mann-Whitney	1,2; $p = 0,207$	2,5; $p = \mathbf{0,010}$	1,8; $p = 0,070$		1,2; $p = 0,213$
Nivel educativo					
Sin escolarizar	3,7 $\pm$ 7,0	13,7 $\pm$ 4,8	25,5 $\pm$ 5,0	38 (9,9)	8,9 $\pm$ 9,5
1-5 años	6,2 $\pm$ 7,6	20,8 $\pm$ 9,2	26,6 $\pm$ 6,4	104 (27,2)	14,4 $\pm$ 11,7
6-8 años	7,4 $\pm$ 7,7	18,1 $\pm$ 7,4	32,9 $\pm$ 10,3	191 (49,9)	16,5 $\pm$ 12,6
> 8 años	9,0 $\pm$ 9,0	23,6 $\pm$ 8,6	36,2 $\pm$ 14,0	50 (13,1)	21,7 $\pm$ 14,1
Kruskal-Vallis	8,9; $p = \mathbf{0,042}$	16,1; $p = \mathbf{0,001}$	9,0; $p = \mathbf{0,028}$		23,5; $p < \mathbf{0,001}$
Adm. Fármacos					
Si	6,1 $\pm$ 7,5	19,3 $\pm$ 8,6	32,0 $\pm$ 10,3	326 (85,4)	15,7 $\pm$ 13,0
No	10,1 $\pm$ 8,4	19,0 $\pm$ 5,7	27,0 $\pm$ 9,7	57 (14,6)	16,6 $\pm$ 10,3
U Mann-Whitney	2,0; $p = \mathbf{0,036}$	0,4; $p = 0,666$	1,4; $p = 0,140$		0,9; $p = 0,324$
BDRS (diferencia)					
Final-basal < 3,5	6,1 $\pm$ 7,9	18,6 $\pm$ 6,9	31,5 $\pm$ 9,2	167 (43,6)	13,2 $\pm$ 11,9
Final-basal $\geq 3,5$	7,4 $\pm$ 7,6	19,7 $\pm$ 9,0	31,1 $\pm$ 10,7	216 (56,4)	17,8 $\pm$ 12,9
U Mann-Whitney	1,4; $p = 0,145$	0,2; $p = 0,791$	0,6; $p = 0,549$		3,6; $p < \mathbf{0,001}$
C. Spearman	0,12; $p = 0,105$	0,02; $p = 0,765$	0,04; $p = 0,710$		0,21; $p < \mathbf{0,001}$

TDA: Tasa de declive anual. BDRS: Blessed Dementia Rating Scale
 DE: Desviación estándar

Declive cognitivo en AD

Tabla III. Análisis de regresión multivariante por grupos según tasa de declive anual.

	TDA < 5%; <i>n</i> = 176				TDA 5-10%; <i>n</i> = 132				TDA > 10%; <i>n</i> = 75				Muestra global <i>N</i> = 383			
	$r^2 = 0,133$				$r^2 = 0,112$				$r^2 = 0,285$				$r^2 = 0,177$			
FACTORES	β	<i>p</i>	<i>r</i>	CC	β	<i>p</i>	<i>r</i>	CC	β	<i>p</i>	<i>r</i>	CC	β	<i>p</i>	<i>r</i>	CC
Edad de inicio	-0,24	0,002	-0,16	4,1	-0,17	0,042	-0,17	3,0	-0,30	0,006	-0,37	11,5	-0,23	< 0,001	-0,21	4,8
Escolaridad	0,26	0,001	0,17	4,6	0,20	0,017	0,19	4,1	0,29	0,006	0,33	10,1	0,26	< 0,001	0,24	6,4
BDRS (Final-basal)	0,11	0,114	0,10	1,2	0,13	0,109	0,09	1,3	0,14	0,186	0,23	3,3	0,24	< 0,001	0,24	5,9
Género (-hombres)	-0,01	0,824	-0,03	0,0	-0,16	0,049	-0,16	2,8	-0,09	0,419	-0,23	2,1	-0,05	0,295	-0,07	0,4
Fármacos (-no)	-0,18	0,011	-0,18	3,4	-0,02	0,775	0,01	0,0	0,08	0,429	0,17	1,5	-0,06	0,159	-0,02	0,2
<i>F</i> (gl), <i>p</i>	<i>F</i> = 5,2 (5, 170); <i>p</i> < 0,001				<i>F</i> = 3,1 (5, 126), <i>p</i> = 0,010				<i>F</i> = 5,5 (5, 69), <i>p</i> < 0,001				<i>F</i> = 16,2 (5, 377); <i>p</i> < 0,001			

Variable dependiente: *Diferencia Camcog (basal-final)*. TDA: *Tasa de declive anual*. BDRS: *Blessed Dementia Rating Scale*

β : *Coeficiente estandarizado*. *t*: *Student test*. *r*: *correlación orden cero*. CC%: *coeficiente de contribución*. *F*: *Anova*. gl: *grados de libertad*

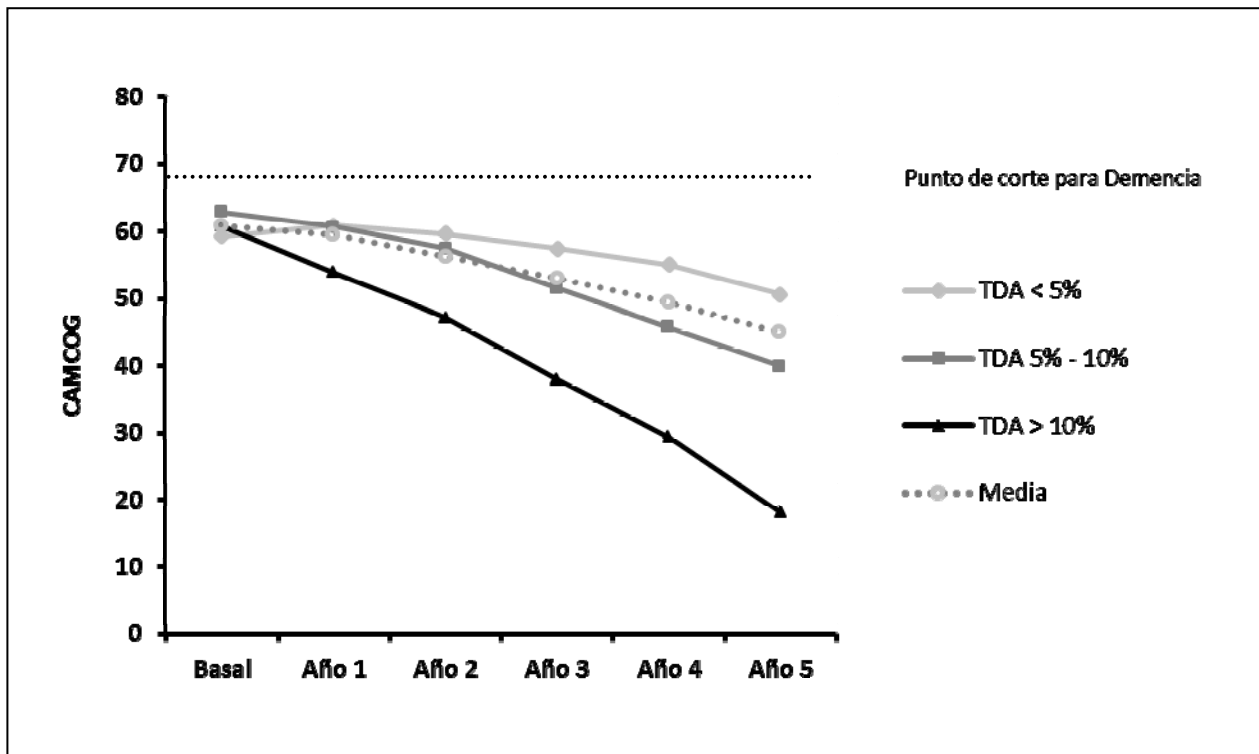


Figura 1. Evolución de las puntuaciones globales del CAMCOG (Cambridge Cognitive Examination) según Tasa de declive anual (TDA).

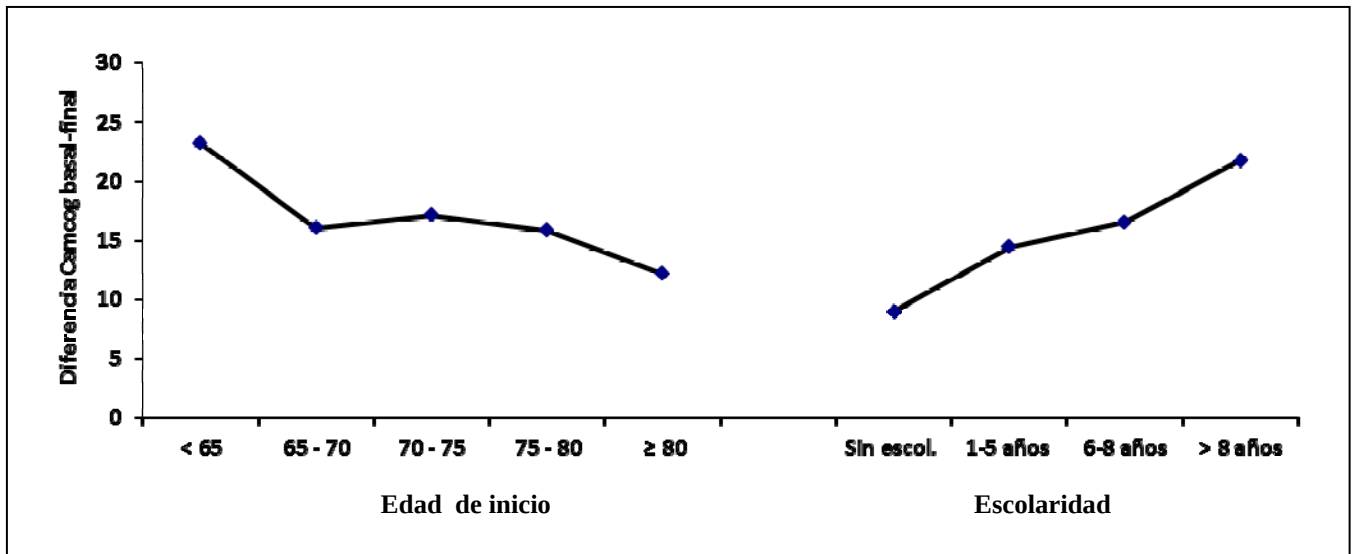


Figura 2. Declive cognitivo (Diferencias Camcog basal-final) relacionado con la escolaridad y la edad de inicio en la muestra global