

TEMAS DE NEUROLOGÍA

DETERIORO COGNITIVO LEVE (MCI) UNA NUEVA ENTIDAD NOSOLÓGICA

Dra. Julieta Lisso

INTRODUCCIÓN

El deterioro cognitivo leve, más conocido en la literatura como *MCI* (del inglés: *mild cognitive impairment*) es un síndrome recientemente descrito que ocurre en la transición entre “salud cognitiva” y demencia¹

Se refiere a un estado clínico en el cual hay un deterioro de la memoria con preservación de las actividades de la vida diaria, sin la severidad necesaria para cumplir criterios diagnósticos de enfermedad de Alzheimer (EA).

Si se sigue longitudinalmente en el tiempo a estos pacientes, 10-15% por año evolucionan a EA. Esto contrasta con que sólo 1-2 % por año de los sujetos considerados “normales” de la población general, desarrollan esta enfermedad².

Una definición más amplia, propuesta recientemente, incluye tanto individuos con deterioro en un solo dominio cognitivo o deterioro en múltiples dominios cognitivos diferentes de memoria (lenguaje, atención, función visuoespacial y praxias).

Podría decirse entonces que el *MCI* puede presentarse de tres formas: a) forma amnésica pura, b) forma de deterioro en múltiples dominios cognitivos y c) deterioro en dominio único distinto de memoria, que no suele progresar a EA, pero sí a demencia fronto temporal o afasia progresiva primaria⁴.

Varias etiologías se han relacionado con el *MCI*, como la patología degenerativa, vascular, causas metabólicas y traumáticas⁴.

Petersen y col.² han establecido 5 criterios diagnósticos para el *MCI* (Tabla 1).

Estos criterios sólo incluyen la forma amnésica, que es la más difundida y estudiada. La falta de incorporación de otras funciones cognitivas diferentes de memoria en la definición de *MCI* se basa en la dificultad para medirlas⁴.

Una forma de cuantificación de los trastornos de memoria en el *MCI* proviene de un estudio de la Clínica Mayo en el cual consideraron una alteración de

Tabla 1. Criterios diagnósticos para el MCI.

1. Quejas de memoria corroboradas por un informante
2. Función cognitiva general normal
3. Actividades de la vida diaria normales
4. Deterioro en la memoria objetivado por test neuropsicológicos con respecto a lo esperado para la edad y el nivel educacional
5. Ausencia de demencia

la memoria como tal cuando había un puntaje inferior a 1,5 desvío estándar en los índices de aprendizaje o adquisición y retraso del recuerdo medidos con la escala revisada de memoria de Wechsler y el test de aprendizaje auditivo verbal³. Estos pacientes no deben reunir criterios de EA del DSM-IV⁵ ni del NINCS-ADRA⁶.

PREVALENCIA

Estudios realizados en pacientes ancianos de la población general con quejas de memoria, muestran que éstas tienen una prevalencia de 22 a 56% según el sexo y el nivel educacional (en mujeres depresivas de menor nivel educacional estas quejas son muy frecuentes).

Sin embargo la prevalencia de *MCI* es de 3%, si se utilizan los criterios de Peterson, que sólo considera la forma amnésica pura, mientras que si se tienen en cuenta las otras 2 variantes alcanzaría un 20%¹.

OTRAS DEFINICIONES PROPUESTAS RELACIONADAS CON DETERIORO COGNITIVO LEVE

1. Olvidos benignos de la edad: definido por Kral⁷ en 1962, son olvidos de parte de una situación total, no la situación completa, los hechos olvidados pueden ser recordados con ayuda externa (claves) o aparecen espontáneamente más tarde. Los sujetos suelen preocuparse por sus olvidos, aunque estos no afectan significativamente sus actividades cotidianas ni su desempeño social o laboral. La gravedad de la queja no se relaciona con las dificultades reales de la memoria sino con los rasgos ansiosos o depresivos propios del envejecimiento.

2. Olvidos patológicos de la edad: también definidos por Kral⁷, son olvidos de una situación completa, y éstos nunca más se recuerdan, aunque se ayude con claves. Se acompañan de frecuentes reiteraciones de relatos o preguntas. Los familiares suelen notar el problema y se preocupan. Los olvidos pueden acarrear complicaciones en la vida cotidiana o laboral y aumentan con el correr del tiempo.

3. Deterioro de memoria asociado a la edad (DMAE) (AAMI, del inglés: Age-associated memory impairment): definido por Crook et al⁷ cuyos criterios diagnósticos son: edad mayor a 50 años, quejas de memoria en la vida diaria, falla objetiva de memoria diferida visual o verbal de al menos un desvío estándar con respecto a sujetos jóvenes, ausencia de demencia, ausencia de antecedentes que afecten la esfera cognitiva (trastornos neurológicos, psiquiátricos, enfermedades sistémicas, traumatismo de cráneo, entre otros).

Se asemeja al concepto de *MCI* con respecto a que sólo toma en cuenta la memoria y se diferencia en que la comparación es con sujetos jóvenes. Es así que dependiendo de los tests realizados, más de 90% de los ancianos aparentemente "normales" de la población cumplirían criterios de DMAE⁷.

4. Declinación cognitiva asociada a la edad (AACD, del inglés Age-associated cognitive decline): descrito por el DSM-IV⁹. Consiste en una declinación de por lo menos un desvío estándar en algún área o función cognitiva (atención, memoria, lenguaje, etc.) en comparación con sujetos de la misma edad⁵. Se diferencia del concepto clásico de *MCI* (criterios de Petersen) en que toma en cuenta áreas cognitivas diferentes de la memoria, pero se asemejaría al concepto propuesto más recientemente⁴ que incluye otras áreas cognitivas y en que la comparación es con sujetos de la misma edad.

MÉTODOS DIAGNÓSTICOS

Tests neuropsicológicos

En el año 2001 la Academia Americana de Neurología publicó los parámetros de práctica sobre la detección temprana de la demencia, a través de instrumentos específicos, avalados por estudios con nivel de evidencia clase I, teniendo en cuenta el concepto de *MCI*¹. Estos se muestran en la tabla 2.

Neuroimágenes

Se considera que la disminución progresiva del volumen del hipocampo, medido por resonancia nuclear magnética (RNM) seriadas en los pacientes con *MCI*, es un predictor de demencia^{17,18}.

Hay estudios recientes que muestran que la atro-

Tabla 2. Parámetros de práctica sobre la detección temprana de la demencia

Para screening

1. "Minimental" (MMSE): sensibilidad del 49% y especificidad del 92%. En poblaciones con alta prevalencia de demencia (20%), tiene un valor predictivo positivo (VPP) del 91% y un valor predictivo negativo (VPN) del 96% y en poblaciones con baja prevalencia de demencia (5%), el VPP es del 78% y el VPN del 99%¹¹.
2. *Memory Impairment Screen for Dementia*: sensibilidad del 87%, especificidad 96% y VPP 85% para poblaciones con alta frecuencia de demencia y del 54% si la frecuencia es baja¹².
3. "Test del reloj": sensibilidad del 84-94% y especificidad del 46-72% según los estudios realizados¹³⁻¹⁴.

Baterías neuropsicológicas:

1. *Informant Questionnaire Cognitive Decline in The Elderly* (IQCODE): sensibilidad del 89% y especificidad del 88%¹⁵
2. *Blessed Roth Scale* (BDRS): especificidad del 94% y sensibilidad del 92% (estudio clase II)¹⁶.

fía de la corteza entorrinal sería un parámetro más temprano de *MCI*, pero este método presenta dificultades técnicas para determinar los límites anatómicos de esta región, por lo cual aun se prefiere la medida del hipocampo¹⁹.

El *SPECT* (del inglés: *single photon emission computerized tomography*) es anormal en el 75% de los pacientes con *MCI*: disminución del flujo sanguíneo del metabolismo de la glucosa en áreas de asociación temporo-parietal, región cingular posterior, hipocampo, amígdala y parte anterior del tálamo. Esto estaría relacionado con mayor riesgo de desarrollo de demencia^{20,21} pero se necesitan estudios prospectivos con series mayores de pacientes para demostrarlo.

La resonancia magnética espectroscópica ha mostrado que la razón mioinositol/creatinina (que indicaría el índice de actividad glial) se incrementa en los sujetos con *MCI* con respecto a la población normal, pero es menor que en la EA²².

Patología

El substrato neuropatológico de los pacientes con *MCI* es desconocido. Dado que los estudios de autopsia son poco comunes, los reportes publicados son escasos.

Recientemente se ha reportado una fuerte relación entre placas neurofibrilares y estadios intermedios entre normalidad y deterioro cognitivo²³.

Otros estudios demostraron que 84% de los pacientes con EA leve determinada por un *clinical dementia rating* (CDR) 0,5, tenían igual patología que la EA desarrollada en la neocorteza: placas neurofibrilares y aumento de la densidad de placas seniles y

severa pérdida neuronal en las capas II y IV de la corteza entorrinal^{24,25}.

Finalmente, un estudio de autopsias realizado en la Clínica Mayo en 15 pacientes con diagnóstico de *MCI* amnésico puro, mostró que todos tenían una franca disminución del tamaño de los lóbulos temporales en su parte medial, pero los hallazgos neuropatológicos fueron variados: se encontraron fibras argirófilas, esclerosis hipocampal y enfermedad vascular²⁶.

EVOLUCIÓN

La evolución de los pacientes con *MCI* no ha sido bien determinada a largo plazo, ni con una serie de pacientes lo suficientemente numerosa.

El estudio más importante fue realizado en la Clínica Mayo (nivel de evidencia clase II), con 66 pacientes con diagnóstico de *MCI* forma amnésica pura, que fueron seguidos de 3 a 6 años. En este se estableció que la tasa de progresión a EA es del 10-15% en un año².

Otros estudios mostraron que el riesgo de desarrollar EA es de 40% a los 2 años, 20 al 50% a los 3 años y del 100% a los 5 años²⁷, pero todos estos fueron basados en series pequeñas de pacientes de población hospitalaria, poco representativa de la población general.

Los factores de riesgo postulados para la progresión a EA en los pacientes con *MCI* son: Apo E4 en sangre, mayor edad, déficit motor previo y cociente intelectual bajo previo²⁸.

En este punto se debe mencionar un estudio realizado en Francia por Ritchie y col²⁹, que evaluó la validez predictiva para desarrollo de EA de los criterios de *MCI*. Este concluye que los criterios de Peterson son un pobre predictor de desarrollo de demencia (11%) comparados con los criterios de DCAE (28,6% de evolución a demencia).

TRATAMIENTO

El *MCI* es una condición con alto riesgo de conversión a demencia, lo cual teóricamente justificaría una intervención terapéutica temprana con el fin de "prevenir o retrasar" este proceso.

Las estrategias actuales para modificar el curso de la enfermedad derivan de dos lineamientos: la epidemiología y el conocimiento sobre la patogénesis molecular de la enfermedad, siendo el amiloide, las proteínas *tau* y el estrés oxidativo los posibles blancos para futuras intervenciones (neuroprotección)³⁰.

El gran número de tratamientos sugeridos y la posible combinación de éstos necesita evaluaciones de eficacia en estudios clínicos randomizados bien diseñados, realizados en la población general y con una clara definición de los resultados a medir. Otro déficit en este tema es la falta de estudios con segui-

miento prolongado (varios años) de los pacientes.

Hasta el momento todos los tratamientos sugeridos para el *MCI* son los utilizados para la EA leve o moderada ya que hay muy poco publicado acerca del tratamiento en pacientes ancianos normales o con deterioro cognitivo leve para prevenir o retrasar el desarrollo de la demencia. Una revisión sistemática publicada recientemente³¹, acerca del tratamiento del *MCI* encontró muy pocos artículos publicados sobre este tema (sólo de ginkgo biloba en *MCI* y de donepencilo en personas ancianas normales).

No existen hasta el momento guías de práctica sobre el tratamiento específico del *MCI*, por lo cual se extrapola lo utilizado en la demencia leve o moderada:

Inhibidores de la acetilcolinesterasa (donepencilo, rivastigmina y galantamina): son la primera opción a considerar en el tratamiento del *MCI*³².

Un estudio multicéntrico con algunos defectos metodológicos, muestra que la rivastigmina y el donepencilo retrasarían la conversión de *MCI* a EA³³. Se requieren más estudios.

Drogas anti-glutamatérgicas (memantine): ejercerían una acción neuroprotectora, con posibles efectos sobre la progresión hacia la demencia, por lo cual los sujetos con *MCI* se verían beneficiados³⁴ pero la mayoría de los estudios publicados sobre memantine y demencia, no muestran efecto beneficioso³⁵. Se requieren más estudios.

Nootrópicos (piracetam): una combinación de piracetam y entrenamiento en memoria mostró ser efectiva en pacientes con diagnóstico de DMAE³⁶. Esto justificaría el uso de éste en el tratamiento del *MCI*. De todas formas las revisiones sistemáticas acerca de este tema concluyen que se necesitan más estudios incluso en pacientes con demencia³⁷.

Antioxidantes: se sabe que el estrés oxidativo es uno de los mecanismos patogénicos centrales en los procesos degenerativos³⁸. De todos los antioxidantes el ginkgo biloba es el de más bajo costo y baja incidencia de efectos adversos. Hay algunos estudios que muestran mejoría en la performance cognitiva y social de los ancianos normales o con *MCI*^{39,40}, pero son de escasa calidad metodológica.

En cuanto a la vitamina E, un solo estudio metodológicamente correcto demuestra un enlentecimiento en la progresión a estadios avanzados en pacientes con demencia leve, pero ésta conlleva el riesgo de efectos adversos como caídas y síncope⁴¹. Con respecto al *MCI* los estudios son insuficientes hasta el momento.

Intervenciones no farmacológicas: la menor frecuencia de actividad intelectual está asociada con mayor declinación cognitiva⁴². Esto haría posible que la estimulación emocional y mental de los pacientes

con MCI retrasa la progresión hacia la demencia. Los estudios publicados carecen de calidad metodológica y no muestran mejoría en las funciones cognitivas de pacientes con demencia leve que recibieron distintas terapias de rehabilitación^{42,43}.

DISCUSIÓN

La detección temprana de la demencia permite al enfermo y a su familia tomar decisiones sobre la futura forma de vida, el manejo de dinero, cuestiones legales y económicas, así como planificar a largo plazo los cuidados necesarios³¹. Esto ayuda sin duda a disminuir los altos costos económicos que lleva consigo la demencia para la familia, la sociedad y el sistema de salud. Por otro lado ayuda a disminuir el desconocimiento, la incertidumbre y el estrés al que suelen estar sometidos los familiares y cuidadores de los pacientes dementes.

Por todo esto, el concepto de MCI debería tenerse en cuenta tanto en la práctica clínica general como en la neurología ya que implica mayor riesgo de desarrollo de demencia. Quedaría por establecer según el criterio de cada profesional, si se justifica advertir al paciente y a su familia del un riesgo aumentado de desarrollar demencia con todo lo que esto implica, cuando no existe hasta el momento una forma de prevenir la progresión.

CONCLUSIÓN

Si bien el “deterioro cognitivo leve” o MCI es un concepto nuevo del cual todavía queda mucho por investigar, se sabe que implica un riesgo aumentado de desarrollo de demencia.

Queda aún por establecer, si el tratamiento farmacológico en este período puede prevenir o retrasar el desarrollo de la demencia.

BIBLIOGRAFÍA

1. De Carli C. Mild cognitive impairment: prevalence, prognosis, aetiology, and treatment. *Lancet Neurology* 2003; 2:15-21.
2. Petersen RC, Smith GE, Warning SC. Mild cognitive impairment: clinical characterization and outcome. *Arch Neurol* 1999; 44:2203-6.
3. Petersen RC. Conceptual overview. In: Petersen RC editor. *Mild cognitive impairment: Aging to AD*. New York: Oxford University Press. 2003.1-14.
4. Ronald C, Petersen RC. Overview of Mild Cognitive Impairment. *Am Acad of Neurol. Syllabi* 2003.
5. American Psychiatric Association *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders IV*. Washington D.C., 1994.
6. McKhann G, Drachman D, Folstein M. 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; 34:939-944.
7. Kral VA. Senescent forgetfulness: benign and malignant. *Can Med Assoc* 1962; 86: 257-60
8. Crook T, Bartus RT, Ferris SH, Whitehouse P, Cohen GD, Gershon S. Age-associated memory impairment: Proposed diagnostic criteria and measures of clinical change - Report of a National Institute of Mental Health Work Group. *Dev Neuropsychol* 1986; 2:261-76.
9. Ritchie K, Touchon J. Mild Cognitive impairment: conceptual basis and current nosological status. *Lancet* 2000; 355: 225-8
10. Petersen RC, Stevens J, Ganguli M, Tangalos EG, Cummings JL, DeKosky. 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.
11. Tangalos EG, Smith GE, Ivnik RJ, et al. The mini-mental State Examination in general medical practice: clinical utility and acceptance. *Mayo Clin Proc* 1996;71:829-37
12. Buschke H, Kulansky G, Kats M, et al. Screening for dementia with the Memory Impairment Screen. *Neurology* 1999;52:231
13. Cahn D, Salomon D, Monsch A. Screening for dementia of the Alzheimer type in the community: the utility of the Clock Drawing Test. *Arch Clin Neuropsychol* 1996;11:529-39
14. Lam L, Chiu H, Ng K, et al. Clock-face drawing, reading and setting test in the screening of dementia in Chinese elderly adults. *J Gerontol* 1998;538:353-7
15. Fuh JL, Teng EL, Lin KN, et al. The informant questionnaire on cognitive decline in the elderly (IQCODE) as a screening tool for a predominantly illiterate Chinese population. *Neurology* 1995;45:92-5
16. Lam LCW, Chiu HFK, Li SW, et al. Screening for dementia: a preliminary study on the validity of the Chinese version of the Blessed-Roth Dementia Scale. *Int Psychogeriatr* 1997; 9:39-46
17. Jack CR, Petersen RC, Xu YC, O'Brien PC, Smith GE, Ivnik RJ, et al. Prediction of AD with MRI-based hippocampal volume in mild cognitive impairment. *Neurology* 1999; 52:1397-1403.
18. Kaye JA, Swihart T, Howieson D, Dame A, Moore MM, Karnos T, et al. Volume loss of the hippocampus and temporal lobe in healthy elderly persons destined to develop dementia. *Neurology* 1997; 48:1297-1304.
19. Killiany RJ, Gomez-Isla T, Moss M, Kikinis R, Sandor T, Jolesz F, Tanzi R, Jones K, Hyman BT, Albert MS. Use of structural magnetic resonance imaging to predict who will get Alzheimer's disease. *Ann Neurol* 2000; 47:430-9.
20. McKelvey R, Bergman H. Lack of prognostic significance of SPECT abnormalities in elderly subjects with a mild memory loss. *Can J Neurol Sci* 1999; 26:28-8.
21. Johnson KA, Jones KJ, Becker JA, Satlin A, Holman BL, Albert MS. Preclinical Prediction of Alzheimer's disease using SPECT. *Neurology* 1998; 50:1563-71.
22. Riley KP, Snowden DA, Markesbery MD. Alzheimer's neurofibrillary pathology and the spectrum of cognitive function: findings from the nun study. *Ann Neurol* 2002;51:567-77.
23. Morris JC, Storandt M. Mild cognitive impairment represents early-stage Alzheimers disease. *Arch Neurol* 2001;58:397-405
24. Price JL, Ko AI, Wade MJ. Neuron number in the entorhinal cortex and CA I in preclinical Alzheimer disease. *Arch Neurol* 2001;58:1395-402.
25. Petersen RC. Mild cognitive impairment. *Neurobiol Aging* 2002;23:s145
26. Kantarci K, Lack CR Jr., Xu YC, Campeau NG y col. Regional metabolic patterns in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease: A 1H MRS study. *Neurology* 2000; 55:210-7.
27. Daly E, Zaitchik D, et al. Predicting conversion to Alzheimer disease using standardized clinical information. *Arch Neurol* 2000; 57:675-80.
28. Petersen RC, Smith GE, Ivnik RJ, Tangalos EG, Schaid DI, Thibodeau S, et al. Apolipoprotein E status as a predictor of the development of Alzheimer's disease in Memory-impaired individuals. *JAMA* 1995; 273:1274-8.
29. Ritchie K, Artero S. Classification criteria for mild cognitive impairment. A population-based validation study. *Neurology* 2001;56:37-42

30. Jelic V, Winblad B. Treatment of mild cognitive impairment: rationale, present and future strategies. *Acta Neurol Scand* 2003; 107: 83-93.
31. Wimo A, Winblad B. Pharmacoeconomics of mild cognitive impairment. *Acta Neurol Scand* 2003;107: 94-9
32. Ihl R. The impact of drugs against dementia on cognition in aging and mild cognitive impairment. *Pharmacopsychiatry* 2003;36: s38-s43
33. Sramek KL, Veroff AE. The status of ongoing trials for mild cognitive impairment. *Expert Opin Invest Drugs* 2001;10:741-52
34. Jain KK. Evaluation of Memantine for neuroprotection in dementia. *Expert Opin Invest Drugs* 2000;9:1397-406
35. Areosa S, Sherriff F. Memantine for dementia. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2003; (1): CD003154
36. Fioravanti M, Bergamaso B, Bocola V et al. A multicentre, double-blind, controlled study of piracetam vs placebo in geriatric patient with non-vascular mild cognitive impairment in cognition. *New Trends Clin Neuropharmacol* 1991;5:27-34
37. Flicker L, Grimley E. Piracetam for dementia or cognitive impairment (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library, Issue 1, 2004. Oxford: Update Software.*
38. Durani N, Munch G, Michel T. Investigation on oxidative stress and therapeutical implications in dementia. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 1999;249
39. Le Bars PL, Velasco FM, Ferguson JM. Influence of the severity of cognitive impairment on the effect of the Ginkgo biloba extract Egb 761 in AD. *Neuropsychobiology* 2002;45:19-26
40. Rai GS, Shovlin C, Wesnes KA. A double-blind, placebo controlled study of Ginkgo biloba extract ("tanakan") in elderly outpatients with mild to moderate memory impairment. *Curr Med Res Opin* 1991;12:350-5
41. Tabet N, Birks J, Grimley Evans J, Orrel M, Spector A. Vitamin E for Alzheimer's disease (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library, Issue 1, 2004. Oxford: Update Software.*
42. Rapp S, Brenes G, Marsh AP. Memory enhancement training for older adults with mild cognitive impairment: a preliminary study. *Aging Ment Health* 2002;6:5-11
43. Clare L, Woods RT, Moniz Cook ED. Cognitive rehabilitation and cognitive training for early-stage Alzheimer disease and vascular dementia (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library, Issue 1, 2004.*

