

DETERIORO COGNITIVO LEVE Y ENFERMEDAD DE ALZHEIMER INICIAL EN ADULTOS MAYORES.

Donoso A, Venegas P, Villarroel C y Vásquez C.
Rev Chil Neuro-Psiquiat 2001; 39: 231-238.

RESUMEN.

El diagnóstico precoz de una demencia es importante para su manejo clínico y para un eventual tratamiento farmacológico. Se presenta el resultado del seguimiento clínico de 36 adultos mayores que consultaron por fallas de la memoria y tenían un Minimental test de Folstein inicial de 25 a 30 puntos; se planteó el diagnóstico de Deterioro Cognitivo Leve, sin demencia. Fueron controlados durante un período de 6 a 70 meses (promedio 31). Quince de ellos evolucionaron hacia una probable enfermedad de Alzheimer, 11 mejoraron clínicamente con tratamiento farmacológico y apoyo y fueron catalogados como trastornos emocionales. En los otros 10 pacientes el cuadro clínico se mantuvo estable y se reafirmó el diagnóstico de Deterioro Cognitivo Leve.

Se discute la dificultad de establecer límites entre el envejecimiento normal, el Deterioro Cognitivo Leve y la enfermedad de Alzheimer inicial; la posible anosognosia de los últimos podría ser un elemento diagnóstico. Se recomienda el uso de una evaluación neuropsicológica objetiva y de un seguimiento prolongado antes de formular un diagnóstico clínico definitivo. En el futuro, los progresos de la evaluación neuropsicológica, radiológicos y de laboratorio permitirían un diagnóstico más precoz de estas entidades.

INTRODUCCIÓN.

A medida que nuestra población envejece la enfermedad de Alzheimer (EA) y otras demencias se han hecho cada vez más frecuentes y representan un serio problema de salud pública. Su prevalencia a los 60 años puede ser estimada en 1%, pero sobre los 80 años sube a 20% o más (Fornazzari 1997). En Concepción, Chile, para los sujetos mayores de 65 años la incidencia anual de deterioro cognitivo es 1,78% y de demencia 1,82% (Quiroga y cols 1990). Por otra parte, el diagnóstico de la EA debiera ser lo más precoz posible, ya que esto proporciona una mejor oportunidad para realizar ensayos terapéuticos y disminuye el sufrimiento familiar derivado del mal manejo de los trastornos conductuales. Los intentos de diagnóstico precoz se ven dificultados por la falta de exámenes biológicos útiles en la práctica clínica habitual, y se corre tanto el riesgo de omitir el diagnóstico como de rotular como enfermos a personas que no tienen una EA.

El diagnóstico de EA exige la existencia de una demencia, o sea una pérdida de capacidades cognitivas de cuantía suficiente como para interferir con las actividades habituales del paciente (McKhann y cols 1984). Según el DSM IV esta pérdida debe incluir defectos de la memoria y otras capacidades (defectos ejecutivos, afasias, apraxias o agnosias), con un deterioro en el funcionamiento social u ocupacional. Además debe ser de etiología orgánica (demostrada o presunta) y deben excluirse los casos con compromiso de conciencia (American Psychiatric Association 1994).

Entre los sujetos normales y aquellos con demencia existen pacientes que presentan fallas discretas pero significativas de memoria (y con frecuencia otras funciones cognitivas), en los cuales podría sospecharse una enfermedad de Alzheimer inicial, pero que no muestran un deterioro apreciable de su capacidad funcional en la vida diaria. Esta

situación ha obligado a crear categorías intermedias que han recibido diversas denominaciones. En una revisión histórica del defecto mnésico asociado a la edad, Whitehouse y cols (1999) señalaron que en 1962 Kral acuñó el término “amnesia senil benigna”, en un intento de diferenciar los ancianos con defectos de memoria que llegaban a la EA y los que tenían un curso más benigno. Un grupo de trabajo del NIH usó en 1986 el término “deterioro mnésico asociado a la edad” (Crook y cols 1986); en cambio, en el DSM IV se usa el término “deterioro cognitivo relacionado con la edad”, para señalar que se comprometen otras funciones y no sólo la memoria (American Psychiatric Association 1994). Eby y cols (1995) acuñaron el término “deterioro cognitivo sin demencia” y Petersen ha usado “deterioro cognitivo leve” (Petersen y cols 1999). Linn y cols (1995) usaron el término “fase preclínica” de la enfermedad de Alzheimer para referirse a los mismos sujetos¹[1]. En estos cuadros debe excluirse la existencia de otras patologías cerebrales tales como lesiones vasculares, neoplasias, infecciones; y especialmente el efecto de fármacos y de patologías psiquiátricas. La prevalencia de estos trastornos aumenta con la edad y puede llegar hasta 85% en sujetos sobre 80 años (Whitehouse y cols 1999).

Otro concepto interesante es el de “demencia cuestionable” usado por Fowler y cols (1997) y por Tuokko y cols (1991), que se refiere a sujetos que se quejan de mala memoria pero cuyos rendimientos neuropsicológicos están dentro de lo normal. Algunos de estos casos podrían evolucionar a una EA, pero es posible que muchos de ellos padezcan de un trastorno de origen emocional.

En este contexto, nos interesa presentar nuestra experiencia en las dificultades del diagnóstico del defecto cognitivo de adultos mayores que consultaron por la posibilidad de una EA, y tenían un deterioro cognitivo discreto pero no calificaban como demencia. Estos pacientes fueron seguidos durante un período prolongado (6 a 70 meses), lo que permitió formular un diagnóstico clínico más preciso.

MATERIAL Y METODO.

La muestra estuvo constituida por 36 adultos de 60 a 84 años que consultaron (o fueron llevados a la consulta) por fallas de la memoria. En ninguno existía una patología médica general descompensada y el examen neurológico mostraba sólo alteraciones leves, poco significativas en adultos mayores. En efecto, en algunos de ellos se encontraron disminución de la agilidad motora, discreta paratonía, disminución de sensibilidad vibratoria en los pies, o reflejos palmomentonianos débiles. Los exámenes humorales (hemograma, VHS, perfil bioquímico, función tiroidea, orina) estuvieron dentro de lo normal, salvo el caso de 6 pacientes con diabetes mellitus tipo II (ver tabla). Algunos de ellos presentaban dislipidemias leves, sin que existieran signos ni síntomas de patología cerebral vascular (antecedentes de ictus, defectos focales al examen neurológico, infartos en la tomografía computada o resonancia nuclear magnética de cerebro).

Un criterio de inclusión fue que en el Minimental test de Folstein inicial (MM), obtuvieran 25 o más puntos. El puntaje máximo del MM es 30 puntos; en nuestro medio el punto de corte para sospechar una demencia es 22/23 (Quiroga y cols 1999). Por sus quejas y/o el relato de los parientes sobre pérdida de memoria se planteó la posibilidad de una EA muy inicial o “preclínica” en el sentido de Linn y cols (1995). Sin embargo el puntaje obtenido en MM y el antecedente de que eran independientes en las actividades de la vida diaria impedía rotularlos como dementes, aunque debemos reconocer que por su edad las exigencias de rendimiento solían ser menores que durante su vida previa. En

1[1] La verdadera fase preclínica sería la demostrada en monjas cuyo cerebro mostró la patología de la EA en ausencia de deterioro cognitivo, ni siquiera leve.

varios de ellos existían trastornos emocionales moderados: desánimo, pérdida de intereses, temor por el futuro, ansiedad, a veces trastornos del sueño. Estas molestias fueron tratadas de modo sintomático, sin ser cuantificadas.

Todos fueron sometidos a una evaluación neuropsicológica clínica que permitió excluir una demencia evidente. Esta evaluación explora la actitud durante el examen, el lenguaje oral y escrito, praxias, gnosias visuales, cálculo, capacidad de abstracción, esquema corporal y memoria (Donoso 1995). La evaluación de memoria incluyó la memoria semántica (enumerar ítems de una categoría durante 60 segundos) y memoria episódica de mediano plazo (aprendizaje verbal, pidiendo repetir 10 sustantivos en 10 ensayos sucesivos, máximo rendimiento teórico 100). La capacidad intelectual fue evaluada mediante la prueba de Matrices Progresivas Coloreadas de Raven, cuyo puntaje máximo es 36 (Raven 1965). En algunos de los pacientes se insinuaron defectos de tipo focal, tales como afasia amnésica o apraxia ideatoria (tabla 1), pero clínicamente eran defectos muy discretos y no suficientes como para calificarlos de dementes.

Con esta evaluación, fueron incluídos tentativamente en la categoría de DCL, pero para establecer el diagnóstico con más precisión se les controló longitudinalmente. Fueron seguidos durante un período de 6 a 70 meses (promedio 31), y ese seguimiento permitió formular los diagnósticos que se señalarán en los resultados. Para el diagnóstico final de EA probable se usaron los criterios del NINCDS-ARDRA, especialmente la comprobación del paulatino progreso del deterioro cognitivo (McKhann y cols 1984). El diagnóstico de DCL se fundamentó en la persistencia pero sin progresión de las fallas cognitivas (Whitehouse y cols 1999, Petersen y cols 1999). El tercer grupo fue rotulado "depresión-ansiedad" (DA) y correspondió a pacientes cuyo defecto cognitivo pudo atribuirse a trastornos emocionales. En efecto, presentaban trastornos emocionales cuyo control coincidió con la desaparición de las quejas subjetivas de mala memoria y una mejoría de los rendimientos en MM y memoria semántica.

Para el análisis estadístico de los rendimientos en las pruebas aplicadas en los distintos grupos se utilizó una prueba de significación estadística Ji cuadrado.

RESULTADOS.

El seguimiento de los pacientes permitió clasificarlos en 3 grupos principales: EA, DCL y DA; las características demográficas y los rendimientos cognitivos iniciales de los grupos se presentan en la tabla 1. Nuestro principal resultado fue la falta de diferencias significativas en la evaluación inicial de los sujetos que después evolucionaron hacia los diferentes grupos, lo que permite hacer hincapié en la dificultad del diagnóstico diferencial. Llamó la atención que en el grupo EA existía un gran predominio de hombres (73,3%) y en el grupo DA un predominio del sexo femenino (72,7%). Sin embargo, dentro de cada grupo no hubo diferencia en el rendimiento cognitivo inicial en relación al sexo.

Ni la edad ni la escolaridad fueron diferentes en los 3 grupos. Los antecedentes de patologías crónicas que podrían repercutir en la función cerebral (diabetes mellitus, hipertensión arterial o cardiopatía) no predominaron en ninguno de ellos. Como era de esperar ya que fue fijado como un criterio de inclusión, el puntaje total del MM tampoco tuvo un valor predictivo.

La existencia de discretos defectos neuropsicológicos focales no tuvo un valor pronóstico definido. Existían defectos sugerentes de afasia amnésica en sujetos de los grupos EA y DCL; desorientación derecha izquierda parcial, trastornos del dibujo que insinuaban una apraxia constructiva y trastornos del cálculo en los tres grupos; y una falla discreta en praxia ideatoria sólo en el grupo DCL. A pesar de estos discretos defectos los pacientes eran independientes en su vida diaria y no podían ser calificados como dementes. La capacidad intelectual, evaluada con Matrices Progresivas Coloreadas, aparecía similarmente comprometida en los 3 grupos.

Treinta y cuatro de los pacientes se hicieron una tomografía computada cerebral (TC) y sólo dos una resonancia nuclear magnética. Se realizaron en diferentes centros y con diferentes informantes, pero interesa señalar que en los 3 grupos existieron exámenes informados como normales, como involución discreta o moderada o como involución marcada o severa. En 2 o 3 sujetos de cada grupo se agregaba la existencia de hipodensidad periventricular, pero no se cuantificó su intensidad.

Con respecto a quien decidió consultar, en el grupo DCL generalmente lo decidió el mismo paciente; y en el grupo EA generalmente los llevaba la familia. En el grupo DA la iniciativa nació a veces del paciente, otras veces de su familia o de un médico internista o psiquiatra que pedía una opinión diagnóstica.

DISCUSIÓN.

En esta población de adultos mayores en que existía un reporte (del paciente o su familia) de fallas de memoria, con MM normal (25 a 30/30 puntos) pero con un deterioro evidente en las pruebas de Aprendizaje Verbal y Matrices Progresivas Coloreadas, la primera evaluación nos hizo incluirlos en la categoría DCL. Se planteó la posibilidad de una EA inicial o preclínica (Linn y cols 1995), sin que existiera una demencia propiamente tal.

El seguimiento permitió diferenciar 3 grupos: los que evolucionaron hacia una demencia progresiva por una probable EA, los que se mantuvieron con un DCL y los que mejoraron al recuperarse de un trastorno emocional, el grupo DA. Desde un punto de vista estricto deberíamos haber incluido en el grupo inicial sólo a los sujetos de los grupos EA y DCL, ya que tanto Whitehouse y cols (1999) como Petersen y cols (1999) dicen que debe excluirse la patología psiquiátrica (el grupo DA). Si embargo, esta es una conclusión a posteriori, y en su evaluación inicial (sin una evaluación cuantitativa del trastorno emocional) los pacientes eran un grupo relativamente homogéneo. Varios de los pacientes que terminaron en los grupos EA y DCL tenían trastornos emocionales que mejoraron con psicofármacos, sin que mejorara su capacidad cognitiva.

La evaluación inicial no nos permitió distinguir entre los 3 grupos de pacientes. Se observaron algunas tendencias interesantes: la evocación en MM peor en EA y DCL; el aprendizaje verbal peor en EA; dibujo más comprometido en DA que en los otros grupos. Sin embargo ninguna de estas tendencias llegó a ser significativa.

Un dato que parece ser importante es quien decide la consulta, ya que, dejando de lado los referidos en interconsulta, en los grupos DA y especialmente DCL muchas veces era el mismo paciente quien solicitaba la consulta; se les podría aplicar el rótulo de "demencia cuestionable" de Fowler y cols (1997) y Tuokko y cols (1991). En cambio, en el grupo EA la consulta era habitualmente pedida por la familia. Esta diferencia plantea la posibilidad de una anosognosia en los sujetos del último grupo y es concordante con los hallazgos recientes de Carr y cols (2000).

Tal como esperábamos en base a una experiencia previa, la presencia o ausencia de involución cerebral manifiesta en la TC no discriminó entre los grupos (Donoso, Quiroz y Yulis 1990). Sabemos que en las demencias severas existe habitualmente una involución cerebral importante, pero nuestros casos del grupo EA probable eran iniciales. Existen estudios más sofisticados que establecen correlación entre el grado de atrofia del hipocampo medido por técnicas volumétricas de resonancia magnética y el deterioro cognitivo; también se ha estudiado la espectroscopía por resonancia magnética (Golomb y cols 1996, Jack y cols 1999). Estos estudios han concluido que la atrofia del hipocampo tiene valor predictivo para el desarrollo de una EA, incluso en etapas preclínicas. Sin embargo, el estudio radiológico que habitualmente se hace en nuestro medio es útil para descartar otras patologías y no para confirmar una enfermedad de Alzheimer. El hallazgo de hipodensidad periventricular atribuible a isquemia tampoco se distribuyó de un modo

especial entre los 3 grupos, a pesar de que se ha planteado su asociación con EA y con demencia vascular (Ketonen 1998). Es posible que una análisis más minucioso y dirigido a este punto hubiera descubierto diferencias interesantes, pero sólo se contó con informes de rutina provenientes de diferentes centros radiológicos.

Las Matrices Progresivas Coloreadas son una prueba de inteligencia visuoespacial muy usada en neuropsicología clínica (Raven 1965). Nuestros sujetos tenían en promedio entre 20 y 22/36 puntos, lo que clínicamente interpretamos como un deterioro cognitivo evidente. El manual (de 1965) señala que el percentil 50 a los 65 años es 24 y que a mayor edad es menor aún; pero ese mismo manual dice “una persona mayor normal no es capaz de actividad intelectual productiva”. Esto nos hace sospechar que en la elaboración de esas normas se incluyeron sujetos normales y sujetos con deterioro cognitivo leve; y nos replantea la dificultad de definir lo “normal” en adultos mayores. ¿Deben considerarse normales sólo los casos de envejecimiento exitoso? ¿Deben considerarse normales a los que están en el promedio, y que seguramente incluyen patologías subclínicas o discretas?. Esta es una pregunta que no tiene una respuesta definida (Lezak 1995). Recientemente Goldman y cols (2001) han planteado que en el envejecimiento realmente normal no hay deterioro cognitivo, que no existe un “deterioro normal”. En su experiencia, en estos casos los controles psicométricos no muestran declinación. Además describe un “Alzheimer preclínico” diferente del de Linn y cols (1995); éstos usaban ese término para referirse a sujetos con deterioro cognitivo leve, sin demencia en el momento inicial pero que luego evolucionaban hacia ella. En cambio Goldman y cols (2001) lo usan para sujetos cognitivamente intactos cuyo cerebro mostraba la neuropatología característica de la enfermedad de Alzheimer. Señala que en estos casos, si bien existían placas seniles, no había pérdida de neuronas y además eran estables en los controles psicométricos seriados. Para estos autores en los sujetos con deterioro cognitivo leve que llegaron a la autopsia siempre existió la patología propia del Alzheimer.

Existe relación entre trastornos del ánimo y defectos cognitivos. En la depresión existe retardo psicomotor y latencia en las respuestas, y los pacientes se quejan de mala memoria y de incapacidad para pensar o concentrarse; en casos extremos se llega a la pseudodemencia depresiva (Kiloh 1961). Gainotti y cols (1994) dijeron que al estudiar la memoria episódica con pruebas de reconocimiento de palabras, los pacientes con EA tienden a tener errores falsos positivos (intrusiones y falsos reconocimientos), en tanto que los errores de los depresivos son falsos negativos. Para estos autores en la prueba de aprendizaje auditivo verbal de Rey los pacientes depresivos tienden a recordar las primeras palabras de la serie, y los sujetos con EA las últimas; además tienen un olvido acelerado y muchas intrusiones. Sin embargo estas diferencias no llegan a ser significativas. Dubois (2000) señala que en la depresión, así como en el envejecimiento y en las demencias fronto-temporales, existe un defecto en la evocación, mientras que en la EA (a semejanza de lo que sucede en las amnesias post encefalitis) existe un defecto en la consolidación de la memoria (o sea, un olvido acelerado).

Todos nuestros sujetos en la etapa inicial (con la salvedad ya señalada con respecto al grupo DA) podrían haber sido rotulados de DCL; y más de un tercio de ellos evolucionó hacia la EA. Es posible que si el seguimiento hubiera sido más prolongado un mayor número de sujetos hubiera llegado a la EA. Según Petersen y cols (1999), un seguimiento de los casos de DCL durante varios años mostró que cada año un 12% de los casos de DCL sufría una conversión en EA (esto era más frecuente en portadores del alelo ApoE 4). En los sujetos del grupo control este cambio hacia la EA se producía sólo en 1-2% de los casos, cifra similar a la señalada por Quiroga y cols (1999). Esta evolución, que permite suponer que el DCL es parte de un continuo entre EA y el envejecimiento normal, es concordante con lo señalado por Whitehouse y cols (1999) y

Goldman y cols (2001) en el sentido de que el sustrato patológico del deterioro leve asociado a la edad sería similar al de la EA. La mayoría de los autores que han estudiado las diferencias psicométricas entre el envejecimiento normal y la EA inicial han planteado que existe una sobre posición en los rendimientos de uno y otro grupo, pero han señalado que un análisis neuropsicológico fino puede tener un valor predictor (Fowler y cols 1997, Tuokko y cols 1991, Yaffe y cols 1998, Storandt y Hill 1989). No existe consenso sobre cuáles son los tests más discriminativos, aunque en su mayoría son pruebas de memoria episódica que no son de uso habitual.

Por otra parte, Cullum y cols (1995), Hallikainen (1998) y Dubois (2000) plantean que existen diferencias cualitativas entre el envejecimiento normal y la EA. En su extensa tesis Hallikainen dice que el “deterioro mnésico asociado a la edad” se caracteriza por un defecto atencional probablemente secundario a una disfunción frontal, y que sería una exageración del envejecimiento normal más que un intermedio entre éste y la EA. Estos sujetos eran portadores del alelo Apoe4 con más frecuencia que los controles y su seguimiento mostró un mayor deterioro de la memoria, sin que la autora llegara a formular en esos casos el diagnóstico de EA. Dubois señala que los pacientes incluidos en la categoría DCL son heterogéneos: sujetos con envejecimiento fisiológico, depresión, deterioro cognitivo por drogas y casos de “EA prodrómica”. Estos últimos podrían ser reconocidos mediante la medición de la atrofia del hipocampo en RNM, el estudio de la proteína tau y el beta-amiloide en LCR, y midiendo el aporte que hacen las claves semánticas a la evocación tardía de series de palabras (útil en el envejecimiento, por su dificultad para evocar, y no en la EA).

Para concluir, debemos reconocer que el diagnóstico diferencial del deterioro cognitivo inicial del adulto mayor es difícil, incluso aplicando una evaluación neuropsicológica clínica sistemática. Los límites entre el envejecimiento normal, el DCL (¿o Alzheimer preclínico?) y la EA siguen siendo imprecisos. Es posible que si se contara con pruebas neuropsicológicas más finas podríamos hacer un pronóstico más exacto, pero tal como sucede con los exámenes biológicos, todavía no existe un consenso con respecto a su valor, o son difíciles de usar en nuestro medio. En estos casos limítrofes es útil usar el diagnóstico de DCL y reconocer la incertidumbre del pronóstico frente a la familia y si es necesario frente al paciente. Esta incertidumbre es insatisfactoria para los pacientes y los médicos; pero por el momento debemos aceptar que sólo el seguimiento y la repetición de las evaluaciones nos permitirá llegar a un diagnóstico clínico satisfactorio

Tabla 1. Características iniciales de los 3 grupos de adultos mayores con quejas de memoria: EA (enfermedad de Alzheimer), DA (depresión y/o ansiedad) y DCL (deterioro cognitivo leve). MM= Minimental test de Folstein; en los subtests se señalan los valores promedios. TC= tomografía computada cerebral; RNM= resonancia nuclear magnética.

	EA	DA	DCL
Número sujetos	15	11	10
Sexo femenino/masculino	4/11	8/3	5/5
Edad promedio años (rango)	72,2 (60-80)	72,4 (65-83)	73,6 (62-84)
Años escolaridad promedio	13,3	14,0	12,7
Diabetes mellitus	2	2	2
Hipertensión arterial	4	3	3
Cardiopatía	1	0	0
Decide consultar el paciente	2	4	6
-- la familia	13	4	1
-- interconsulta	0	3	3
TC-RNM normal	6	3	4
-- involución leve	4	3	4
-- involución marcada	5	5	2
Seguimiento promedio y rango (meses)	31,7 (6-64)	35,5 (7-70)	24,9 (7-68)
Puntaje total MM (promedio)	27,0	28,0	26,8
MM: Orientación	8,7	8,9	9,6
MM: Registro	3	3	3
MM: Atención y cálculo	4,4	3,45	4,0
MM: Evocación	1,9	2,3	1,7
MM: Denominación	2	2	2
MM: Repetición	1	1	1
MM: Cumplimiento orden	2,7	2,9	2,7
MM: Lectura	1	1	1
MM: Escritura	1	0,9	0,8
MM: Dibujo	0,9	0,6	0,9
Afasia amnésica leve, casos	1	0	1
Apraxia constructiva leve, casos	3	3	2
Apraxia ideatoria leve, casos	0	0	2
Desorientación der-izq, casos	8	6	4
Acalculia en problema, casos	2	3	0
Acalculia en restas, casos	2	3	0
Memoria semántica, promedio	13,6	13,3	11,0
Aprendizaje verbal, promedio	47,4	50,7	52,0
Matrices progresivas coloreadas, promedio	21,0	20,6	21,6