

## **Deterioro Cognitivo Leve. Criterios de progresión**

### **Código conferencia: 6m1cof24003**

Según los criterios de Petersen (1) el Deterioro Cognitivo Leve (DCL), consiste en:

1. Quejas objetivas de memoria formulada por las personas y preferentemente corroboradas por algún familiar o informante.
2. Objetivación de un deterioro de la memoria a través de pruebas neurológicas específicas.
3. Conservación de cierta normalidad en el resto de las funciones cognitivas.
4. Desempeño normal en las actividades básicas de la vida diaria, con mínima afectación en las actividades instrumentales.
5. Ausencia de criterios de demencia.

El concepto de DCL es muy controversial porque es un estadio transicional entre el envejecimiento normal y la Demencia más que una entidad patológica definida. A pesar de todo, en estudios comunitarios amplios se ha comprobado que el DCL puede revertir a un estado cognitivo normal luego de los cinco años, sugiriendo que esta entidad puede ser inestable en el tiempo.

Según estos criterios utilizan  $> 1,5$  DS para sujetos contemporáneos, sin embargo otros autores, entre los que nos incluimos, prefieren usar un deterioro  $> 1$  DS de sujetos contemporáneos. Estos criterios modificados por Busse (2) consideran:

1. CDR 0,5 en memoria (3).
2. Déficit en memoria verbal  $> 1$  DS de contemporáneos.
3. Déficit en la concentración.
4. MMSE 23-27 (4)
5. RAVLT  $\leq 37$  (5)
6. BDRT  $< 3.5$  (NINGUN ITEM 1  $> 0.5$ ) (6)

El DCL tiene un mayor riesgo de convertirse en Enfermedad de Alzheimer, rango que va de un 10 o 15% por año. De los convertidos las 2/3 partes son EA (7) (8).

### **¿Cuáles son las variables de peor evolutividad del DCL?**

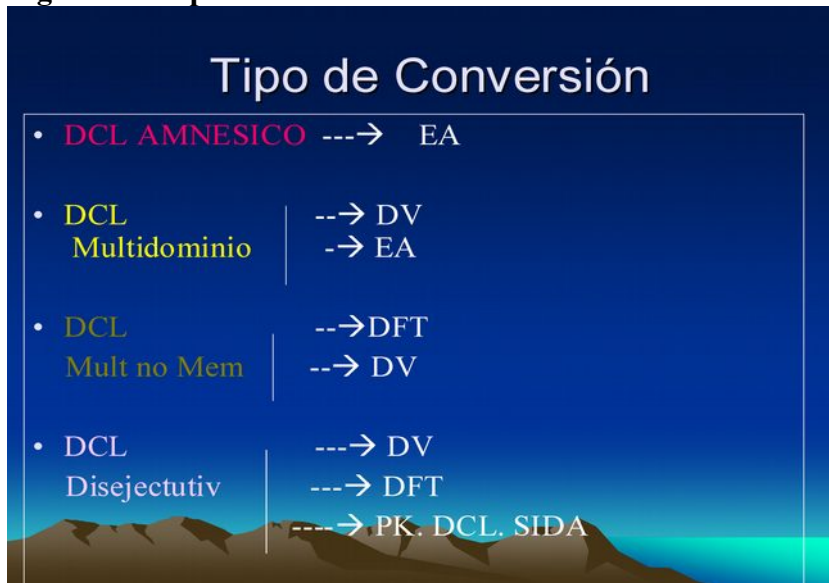
1. Mayor edad de comienzo
2. Menor IQ de inicio.
3. Pobre desempeño en las pruebas de memoria verbal.
4. Déficit en orientación tempo-espacial.

Diferentes autores dividieron a los déficits cognitivos mínimos del DCL en **cuatro subgrupos** a saber:

1. Deterioro Cognitivo Leve Amnésico  $\rightarrow$  mayor probabilidad de evolución a la enfermedad de Alzheimer.
2. Deterioro Cognitivo Leve Multidominio  $\rightarrow$  probabilidad de evolucionar a Demencia Vascular o Enfermedad de Alzheimer.
3. Deterioro Cognitivo Leve Multidominio no amnésico  $\rightarrow$  posibilidad de evolución a Demencia Frontotemporal o Demencia Vascular.

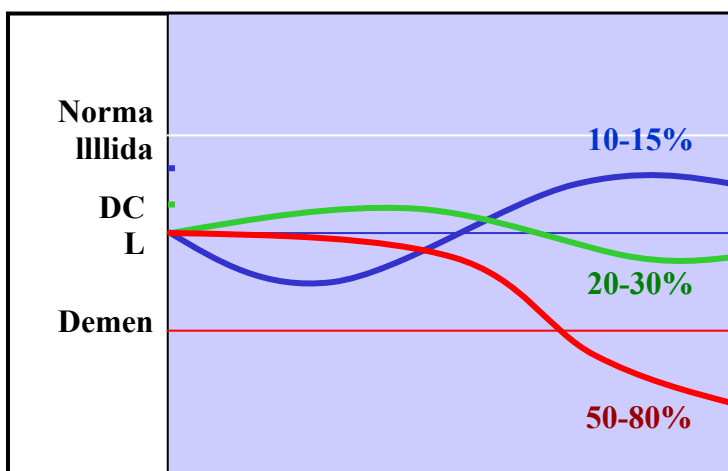
4. Deterioro Cognitivo Leve Disejecutivo → con evolución a Demencia Vascolar, Demencia Frontotemporal, Enfermedad de Pick o Demencia por Cuerpos de Lewy.

Figura 1: “Tipo de conversión de los DCL”



Considerando la ausencia de concordancia entre los investigadores López et al (9), Di Carlo et al (10) y Ritchie et al (11); una última publicación que se refiere a la conversión de los subtipos de DCL a Enfermedad de Alzheimer (12) determinó la falta de utilidad de tantos subtipos sugiriendo que **no sólo el DCL amnésico, sino también el no amnésico pueden convertir frecuentemente a EA**. La conversión a Demencia Vascolar y Demencia por Cuerpos de Lewy no está solo restringida a la forma no amnésica del DCL. Además como ya sido manifestado, en estudios comunitarios amplios se ha comprobado que el DCL puede revertir a un estado cognitivo normal luego de los cinco años, sugiriendo que esta entidad puede ser inestable en el tiempo.

Figura 2: “Evolución del DCL”



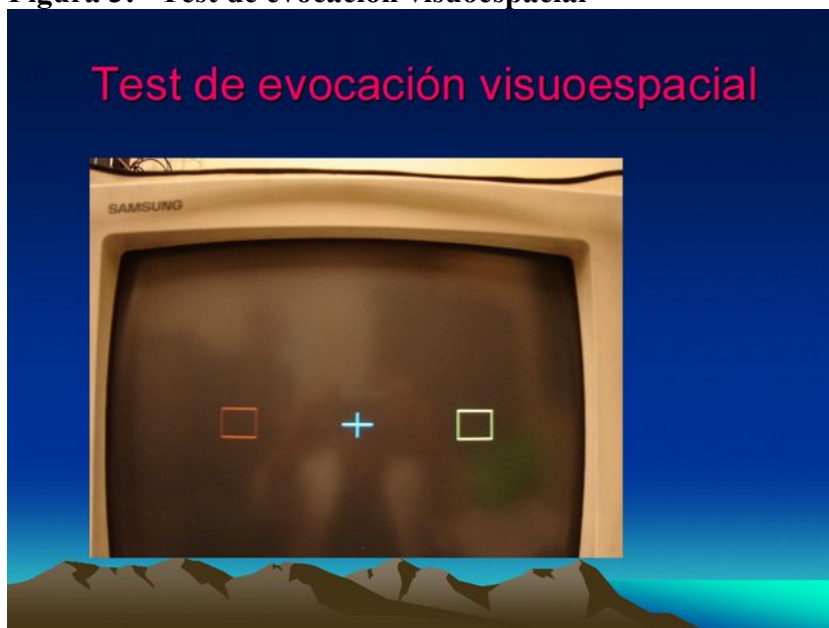
## Predictores neuropsicológicos de evolutividad rápida a Síndrome Demencial

Pacientes que presentan scores bajos en test de fluencia semántica, test de evocación viso-espacial, test de identificación de objetos y test de evocación tardía de un párrafo de NYU. También se ha estipulado que el W.A.I.S. (13) en período presintomático puede ser un predictor de transformación de DCL a Demencia tal como el deterioro precoz en la memoria cristalizada del W.A.I.S. (Información, Vocabulario, Comprensión y Similitudes) con una preservación de la memoria fluída (Diseño con bloques, Span de dígitos y Completamiento de figuras).

En nuestra experiencia, observamos conversión de DCL a EA utilizando el Test Auditivo Verbal de Rey (RAVLT), principalmente la presencia de intrusiones y la característica de la curva de aprendizaje; función ejecutiva con el Test del Trazo A y B (14); Test de evocación viso-espacial (15) (Ver figura 3); Nominación con el test de Boston (versión argentina) (16), Test de atención continua computarizada (Concpt) (ver figura 4) en donde valoramos la presencia de déficit en la atención sostenida (hits correctos) y selectiva (falsas alarmas) como así también, el tiempo de reacción, que según nuestra población de adultos mayores de cincuenta años es de 450 (+/- 40) mseg. y el Test de Reacción Cognitiva en donde evaluamos la capacidad de aprendizaje, la memoria de trabajo, atención y respuesta inhibición como función ejecutiva (dimensiones inicialmente muy afectadas en individuos con DCL) (ver figuras 5 y 6) (17).

Fleisher et al (18) describen como predictores clínicos de progresión del DCL a Demencia el siguiente modelo neuropsicológico: sujetos que presentan en su evaluación un score mayor a 1 DS en dígito-símbolos, en evocación tardía de una lista de diez palabras y lo mismo del párrafo del NYU y en los ítems del ADAS-Cog (19). Todo lo antedicho asociado a la atrofia medial del lóbulo temporal da un poder predictivo positivo de progresión del 80%.

**Figura 3: “Test de evocación visuoespacial”**



La presente evaluación forma parte de paquete computarizado de evaluación neurocognitiva (STIM) (15). El paciente debe mirar fijo al centro del monitor donde se halla la cruz, y uno de los 2 cuadrados se ilumina (como en este ejemplo el derecho), el mismo deberá oprimir la tecla derecha del Mouse diseñada para tal fin. Se debe considerar que ambos cuadrados no siempre se hallan simétricos, y que aparecen en diferentes lugares de cada hemicampo del monitor

**Figura 4: “Test de Performance Continua”**

Con Cpt STIM Tests de performance continúa

- Hit 10 trials de 15 hits c/u. solamente apretar la T
- # hits correctos (omisiones)
- # falsas Alarmas (comisiones)
- Tiempo de Rta

T

En la siguiente prueba del mismo paquete computarizado, el sujeto debe mirar solamente el cuadrado central donde aparecera una letra. La consigna es que solo deba oprimir una tecla del Mouse cuando aparezca la letra T. Es un test prolongado dado que

debe estar atento a 150 letras que consecutivamente vayan apareciendo

**Figura 5: “Test de Reacción Cognitiva”**

**TEST DE REACCION COGNITIVA**

i	@	#	\$	%	^	&	*	(	)
1	2	3	4	5	6	7	8	9	0

- Esta pantalla queda siempre durante todo el test.
- El individuo debe trabajar con los número que están a la derecha del teclado, el resto del teclado permanece tapado para evitar la distracción del paciente.
- El test consta de tres subtest:
  - Test motor
  - Test Visuomotor
  - Test Reacción Cognitiva

**Este test es diseño propio.**

**TEST DE REACCION COGNITIVA**

i	@	#	\$	%	^	&	*	(	)
1	2	3	4	5	6	7	8	9	0

.....  
 . . .  
 . . .  
 . . .  
 .....

Esta pantalla queda siempre durante todo el test.  
 El individuo debe trabajar con los números que están a la derecha del teclado, el resto del teclado debe permanecer tapado para evitar la distracción del paciente.  
 El test consta de tres subtest.

**1-Primero viene el test motor:** Aparece en el recuadro del centro un número que el examinador debe decir al paciente, el cual debe siempre mirar los números que están a la derecha del teclado, y él tiene que oprimir el número que le está diciendo el examinador. Son siempre 60 estímulos que el examinador debe decir y el paciente debe oprimir la tecla del número que le están diciendo.  
 Esto es para que el paciente se familiarice con el teclado y ejercite motormente sus dedos. Lo que se registra es el tiempo en segundos que demoró en apretar la tecla acorde con lo que el examinador le va diciendo. También registra los errores

**2- Test Visuomotor.** Ahora el paciente debe mirar en el centro del monitor el número que aparece y debe oprimir la tecla acorde. También son 60 estímulos. Este test registra el tiempo visuomotor es decir los segundos que demora entre el ver el número en el centro del monitor y oprimir el número correcto en el teclado de números.

**3-Test Reacción Cognitiva:** Ahora el paciente verá en el recuadro del centro en vez de un número el grafema que corresponde a ese número y oprimir la tecla acorde. Por ejemplo en el centro de la pantalla aparecerá el grafema o símbolo \$ que corresponde al número 4 y el paciente debe apretar dicho número en el teclado a la derecha. Es decir en esta parte del test estamos investigando memoria de trabajo (dado que debe mantener en ejercicio dos procesos cognitivos, el orden de los números y el orden de los grafemas) y respuesta-inhibición, como función ejecutiva (es decir está viendo el estímulo del grafema y debe inhibir dicho estímulo para poder ubicar el número correcto y oprimir la tecla acorde)

Al terminar la sesión el test nos arroja los tiempos del test visuomotor y los tiempos del test cognitivo.

El tiempo de reacción puramente cognitivo va a ser la diferencia entre los tiempos correctos del test cognitivo y los tiempos correctos del visuomotor.

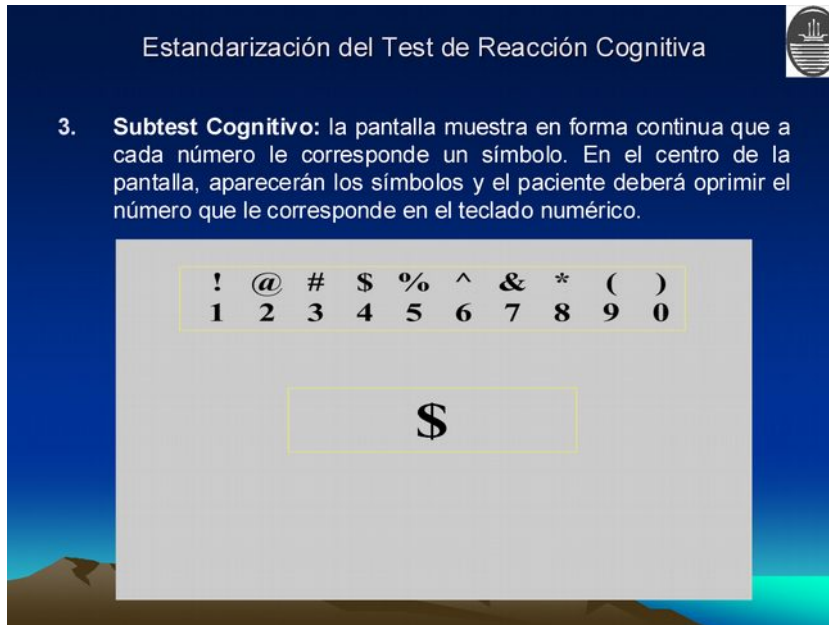
De esta forma descontamos todo lo que haya sido visuomotor y nos quedamos con el tiempo de reacción cognitiva. Es decir lo puramente memoria de trabajo y función ejecutiva de respuesta inhibición. Resumiendo este Test de Reacción Cognitiva

evaluamos la capacidad de aprendizaje, la memoria de trabajo, atención y respuesta inhibición como función ejecutiva (**dimensiones neuropsicologicas inicialmente muy afectadas en individuos con DCL**)

Entre la ejercitación que le hacemos a los pacientes para que se familiaricen con el teclado y test propiamente dicho es una evaluación que demora entre 45 a 60 minutos.

En la siguiente figura se ejemplifica como esta la pantalla en el subtest cognitivo

**Figura 6: “Subtest Cognitivo del Test de Reacción”**



### **Progresión del discurso de DCL a EA**

Inicialmente, el DCL presenta la idea central del discurso y la información detallada. Una medida de progresión al deterioro es la pérdida de la información detallada (20).

### **Marcadores bioquímicos**

1. El nivel de biomarcadores del estado antioxidante es un factor de riesgo para la declinación del DCL como se demostró por un bajo tenor de uratos plasmáticos (21).
2. Genotipo de la Apolipoproteína E (ApoE) existe clara asociación del alelo 4 de la ApoE con la Enfermedad de Alzheimer, en cambio para los pacientes con DCL existe controversia al respecto (22).

Hay estudios que muestran que pacientes con DCL portadores del Alelo 4 tienen resultados mas pobres en las pruebas de evaluación de memoria declarativa visual y verbal que los portadores del Alelo 2 y 3, lo que sugiere que el Alelo 4 otorga cierta susceptibilidad para el desarrollo de la enfermedad en pacientes con DCL (23) (24).

La presencia del Alelo 4 indica menor concentración de ApoE, en la cual, interviene en el transporte del colesterol, ácidos grasos libres, los fosfolípidos en el sistema nervioso central e indirectamente en la integridad sináptica y la neurotransmisión en el sistema nervioso central. Se objetivó que la presencia de dicho Alelo acelera la atrofia septohipocámpica.

El seguimiento clínico e imaginológico de tres años en un grupo de pacientes con DCL mostró que los pacientes que progresan a EA presentan mayor atrofia hipocampal que los que se manifiestan estables cognitivamente (25).

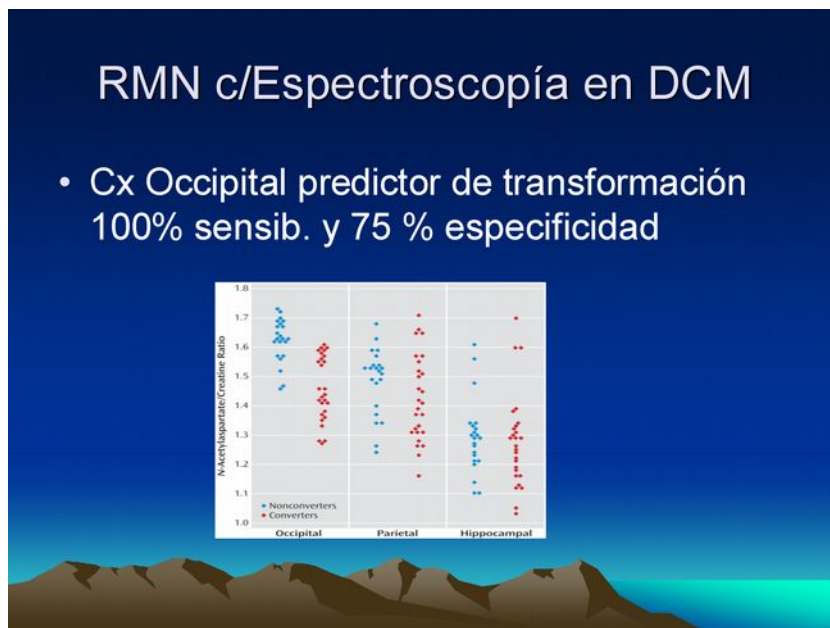
**Marcadores bioquímicos en líquido cefalorraquídeo (LCR) de progresión de DCL a EA:**

El aumento de la Proteína Tau Total, y la Tau hiperfosforilada, especialmente en la treonina 231 predijo en pacientes con DCL con 90% de especificidad y 100% de sensibilidad la transición a EA (26).

El aumento de Tau más la disminución de la AB42 esta presente en el 90% de los DCL progresores y solamente un 10% de los DCL estables.

La espectroscopía en la Resonancia Magnética muestra un aumento del Mionisitol/Creatinina con una disminución del NAA/Creatinina en corteza occipital principalmente, hipocampo izquierdo, corteza cingulada, presenta este marcador una sensibilidad del 100% y una especificidad del 75% en la evolución del DCL a Demencia, con un valor predictivo negativo del 87%.

**Figura 7: “RMN con Espectroscopia en DCL”**



**Marcadores Imagenológicos de progresión:**

- Atrofia cortical global (volumen cerebral) (→DCL→DTA)
- Reducción del volumen del córtex entorrinal (>Izq); DCL/N
- Reducción del volumen del hipocampo (N→DCL→DTA)
- Reducción del volumen del lóbulo temporal lateral (DTA/DCL)

La reducción del volumen del hipocampo en RMN ( ver fig 9) es:

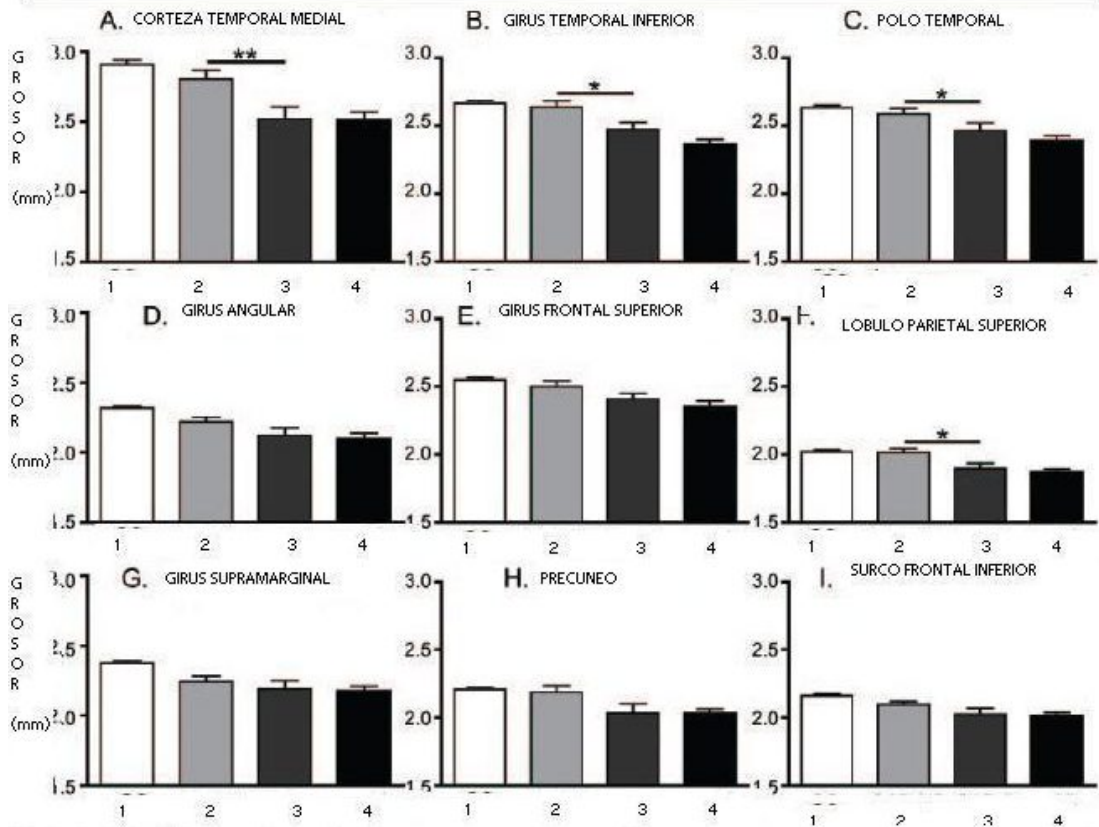
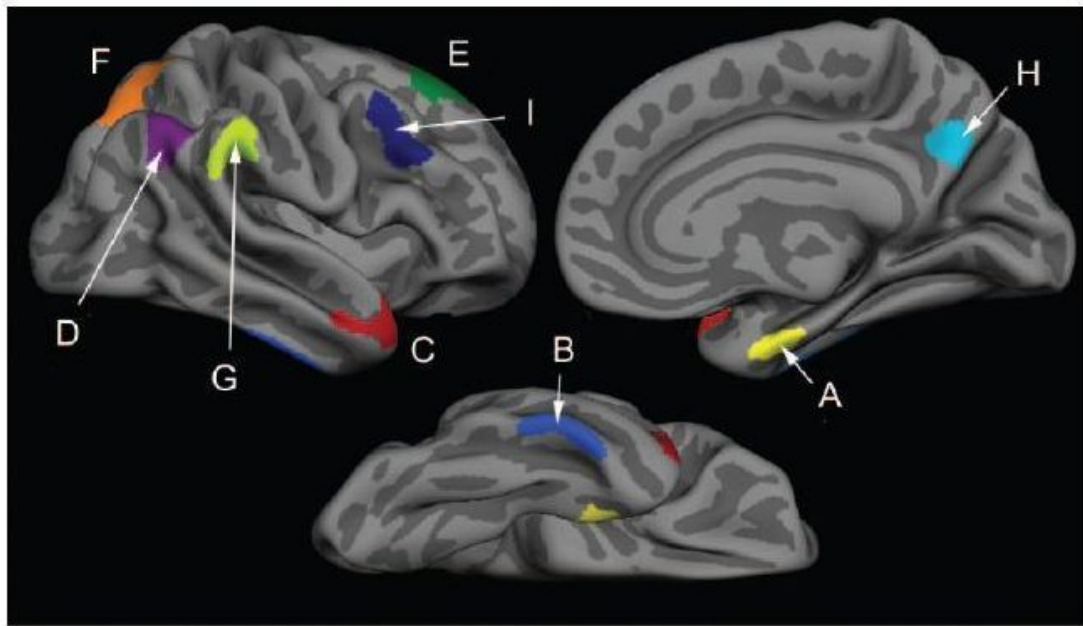
- a. La medida anatómica que mejor diferencia el grupo con DCL y los normales
- b. La que mejor predice la transición DCL – Demencia (Esp 68%; Sens. 70%).

Recientemente Bakkour A. publicó en Neurology de Diciembre de 2008 (27) que el grosor de determinadas áreas corticales diferenciaban deterioro cognitivo leve progresivos de los no progresivos con un 83% de sensibilidad y un 65% de especificidad. Las mismas se correlacionaron muy positivamente con una  $p < 0.01$  con el CDR sum of boxes. **Dichas zonas son el hipocampo y la corteza entorrinal.** (ver figura 8)



Figure 8

REGIONES DE INTERES REFERENTES AL GROSOR DE CORTEZA Y CISURAS EN EA LEVE Y DCL PROGRESIVOS Y DCL NO PROGRESIVOS

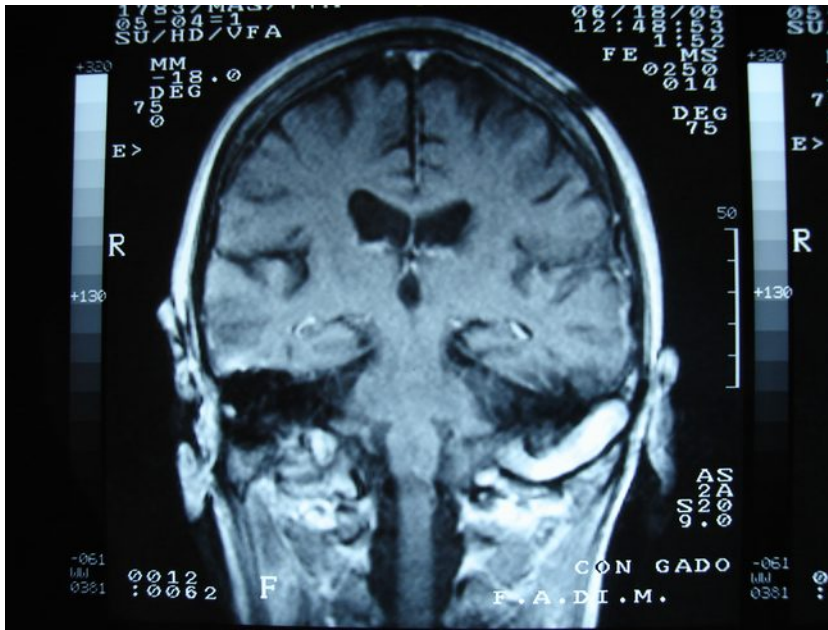


A: CORTEZA TEMPORAL MEDIAL B: GIRUS TEMPORAL INFERIOR C: POLO TEMPORAL D: GIRUS ANGULAR E: GIRUS FRONTAL SUPERIOR F: LOBULO PARIETAL SUPERIOR G: GIRUS SUPRAMARGINAL H: PRECUNEO I: SURCO FRONTAL INFERIOR. LAS BARRAS INFERIORES EXPONEN EL GROSOR DE LAS REGIONES CORTICALES DE INTERES DESCRITAS ANTERIORMENTE EN DCL PROGRESIVOS (3) COMPARADOS CON DCL NO PROGRESIVOS (2) EN RELACION A UNA MUESTRA DE 115 CONTROLES ADULTOS (1) Y 29 PACIENTES CON EA LEVE (4).

\*\* P<0.005

\*P<0.05

Figura 9: “RMN en DCL “



Observar la leve atrofia hipocampica izquierda en comparación a la derecha

## Bibliografía

1. Petersen R, et al, Mild cognitive impairment clinical characterization and outcome. Arch Neurol 1999; 56:303-8.
2. Busse A et al [Longitudinal Study of the Aged \(LEILA Mild cognitive impairment: prevalence and incidence according to different diagnostic criteria. Results of the Leipzig 75+\)](#). Br.J.Psych.2003; 182:449-454.
3. Mangone CA et al. Demencia: enfoque multidisciplinario. Primera Edición. Ediciones Sagitario. Buenos Aires. 1997.
4. Grupo de Neuropsicología de la Sociedad Neurológica Argentina. El Minimental State en Argentina: Instrucciones para su administración. Rev Neurol Arg. 1999; 24 (1): 31 – 35.
5. Rey, A. L'examen clinique em psychologie. Press Universitaire de France. Paris; 1964.
6. Bleses.G et als. Bleses-Roth Dementia Scald. Psychopharmacolo Bull 1988; 24(4): 705-8
7. Unverzagt F. et al. Prevalence of cognitive impairment data from the Indianapolis Study of Health and aging. Neurology 2001; 57: 1655-62.
8. Bozoki A. et al. Mild Cognitive Impairment predict dementia in non demented elderly patients with memory loss. Arch neurol. 2001; 58:411-416.
9. Lopez et al. Non cognitive symptoms in mild cognitive impairment subjects. Neurocase 2005; 11: 65-71.
10. Di Carlo et al. CIND and MCI in the Italian elderly frequency vascular factors progression to dementia. Neurology 2007; 68: 1909-1916.
11. Ritchie et al. Richtie K et al. Classification Criteria for mild cognitive impairment. A population base validation study. Neurology 2001; 56: 37-42.
12. Ficzher P et al. Conversion from subtypes of mild cognitive impairment to Alzheimer dementia. Neurology 2007; 68: 288-291.
13. Wechsler, David et al. W.A.I.S. Escala de Inteligencia para adultos. TEA Ediciones. España. 1997.
14. Fernández, A; Marino, J; Alderete, A. Estandarización y validez conceptual del Test del Trazo en una muestra de adultos argentinos. Revista Neurológica Argentina 2002; 27: 83-88.
15. Spatial Memory Test, STIM Software. Neuro Scan Inc.1990
16. Allegri RF, Mangone CA et als. Spanish version of the Naming Test. The Clinical Neuropsychologist 1997; 11(4): 416-420.
17. Escalante, NV. Mangone CA, Estandarización del Test de Reacción Cognitiva. Comprobación de su eficacia en sujetos con DCL y sujetos Control. <http://www.saludinvestiga.org.ar/pdf/jornada-inv-gestores/ex...>
18. Fleisher AS et al. Clinical predictors of progression to AD in amnesic Mild Cognitive Impairment. Neurology 2007; February 7: 1-7.
19. Mangone C. De Pascale AM. Gigena V, et al. Escala de evaluación para Enfermedad de Alzheimer (ADAS). Adaptación a la lengua castellana. Confiabilidad en interexaminadores y en retesteo seriado. Rev Neurol Argentina, 1995, 20 (2) 31 – 41.
20. Chapman SD et al. Assessment of Speech Discourse in MCI and AD. ADAD 2002; 16:177-186.
21. Irizarry MC et al. Plasma urate and Progression of mild cognitive impairment. Neurodegenerative diseases 2009; 6 (1-2): 23-28.

22. Shand B, Gonzalez J, Deterioro Cognitivo Leve ¿Primer paso a la Demencia? Cuadernos de Neurología Vol. XXVII, 2003. <http://escuela.med.puc.cl/publ/cuadernos/2003/DeterioroCognitivo.html>.
23. Bartres-Faz D et al. Apoe Influences declarative and procedural memory in age associated memory impairment. Neuroreport 199; 10:2923-7.
24. Dik, MG. et al. Apoe – E4 is associated with memory decline in cognitive impair elderly. Neurology 2000; 54:1422-7.
25. Jakse et al. Rates of hyppocampal atrophy correlate with change in clinical status in aging and AD. Neurology 200; 55: 484-490.
26. Jaume Morera Guitart. Biomarcadores en Deterioro Cognitivo Ligerio [http://svneurologia.org/socios/jmorera/index\\_archivos\\_trabajos](http://svneurologia.org/socios/jmorera/index_archivos_trabajos)
27. Bakkour A. et All. The cortical signature of prodromal AD. Regional thinning predicts mild AD dementia. Neurology, December 24<sup>th</sup> 2008; [Epub ahead of print]