Deterioro Cognitivo y Enfermedad de Alzheimer: Presentación de dos Casos

Mild Cognitive Impairment in Alzheimer's Disease: Two Case Histories

Archibaldo Donoso S.[1]
Carolina Vásquez V.

Resumen

Se presentan dos casos de adultos mayores que consultaron por fallas de memoria. Ambos cumplían los criterios diagnósticos del deterioro cognitivo leve. El primero fué seguido por 5 años, y sólo en la última consulta pudo sospecharse una enfermedad de Alzheimer inicial. El segundo paciente tuvo un curso más rápido y a los dos años se hizo el diagnóstico clínico de enfermedad de Alzheimer; falleció cuatro años después.

El deterioro cognitivo leve es una entidad cuyos límites no son claros, y aparece como una etapa intermedia entre el envejecimiento normal y la demencia. Permite sospechar una enfermedad de Alzheimer sin que exista demencia. El seguimiento de casos sometidos a evaluación neuropsicológica seriada y luego a autopsia ha demostrado que puede existir una enfermedad de Alzheimer preclínica, sin deterioro cognitivo.

Algunos de los factores del riesgo de sufrir una demencia dependen del estilo de vida, y podríamos influir sobre ellos.

Abstract

Two senior patients, who consulted on account of their recent memory losses are presented. Both patients fulfilled the criteria of mild cognitive impairment. The first was followed during a period of five years, and only in the last interview an early onset of Alzheimer's disease was suspected. The second presented a more accelerated course and was clinically diagnosed as an Alzheimer's type dementia two years after the first evaluation.

Mild cognitive impairment is an entity in which case boundaries are not yet clearly established, but appears as an intermediate stage between normal aging and dementia. It makes possible a diagnosis or suspicion of Alzheimer's disease without dementia.

[1] *Departamento de Psicología, Facultad de Ciencias Sociales. adonoso@entelchile.net y Departamento de Neurología y Neurocirugía del Hospital Clínico de la Universidad de Chile, Facultad de Medicina.*

Serial psychometric evaluations and necropsy of aging people may disclose that there exists a preclinical Alzheimer's disease in subjects without cognitive deterioration.

Quality of life style is among the factors of risk which enables the prediction of dementia in old age, so that it is possible to learn how to minimize the risks of becoming demented.

Key words: *aging, mild cognitive impairment, Alzheimer's disease.*

Introducción

La demencia ha sido definida como una pérdida de capacidades cognitivas (memoria y otras funciones tales como el lenguaje y la capacidad ejecutiva), de cuantía suficiente como para interferir con las actividades habituales de la persona enferma. Esta pérdida debe tener como causa una enfermedad cerebral comprobada o presunta, y debe descartarse un compromiso de conciencia, o un estado confusional agudo (1,2). La etiología más frecuente e importante de demencia es la enfermedad de Alzheimer (EA), que es una enfermedad de patogenia compleja, a veces hereditaria, que causa pérdida de neuronas y aparición de lesiones cerebrales características (placas seniles y degeneración neurofibrilar). Habitualmente se expresa como una demencia de comienzo insidioso y curso lentamente progresivo, durante años. En el inicio destacan las pérdidas de memoria y juicio; luego se agregan trastornos del lenguaje, pérdida de habilidades motoras, desorientación; al final el paciente termina postrado en cama, sin lenguaje y totalmente dependiente (1,3).

Existen controversias acerca de lo que puede aceptarse como envejecimiento normal. Se ha dicho que existe (entre otros cambios) una progresiva pero discreta pérdida de capacidades cognitivas, especialmente de la memoria. Los estudios clínicos han permitido delimitar progresivamente una entidad que ha recibido variados nombres: amnesia benigna del anciano, deterioro mnésico asociado a la edad, deterioro cognitivo leve (DCL). En estos cuadros, intermedios entre el envejecimiento normal y la demencia, existe una pérdida subjetiva de la memoria (ojalá corroborada por un observador), comprobada con mediciones objetivas. Otras capacidades cognitivas (capacidad ejecutiva, lenguaje, etc.) pueden o no mostrar defectos, lo que permitiría establecer subtipos. La cuantía de este defecto es insuficiente como para interferir con las actividades habituales del sujeto, que por lo tanto no puede ser rotulado como demente (4). Igualmente se deben excluir otras causas de compromiso cognitivo: trastornos metabólicos, sobredosis de fármacos, trastornos emocionales y otros.

En los últimos años se ha comprobado que muchos de estos sujetos evolucionan hacia una EA; se ha calculado que cada año este cambio se produce en el 12-15% de los sujetos y que al cabo de 6 años se ha producido en el 80% de ellos. En cambio, si se toma una muestra de adultos mayores normales, la incidencia anual de demencia es sólo 1-2%. Otros pacientes con DCL podrían evolucionar hacia demencias fronto-temporales, hacia enfermedad por cuerpos de Lewy difusos, hacia demencias vasculares; otros podrían corresponder a esclerosis hipocampal (5). Cuando se ha tenido la oportunidad de hacer una autopsia, habitualmente se ha encontrado una EA (6).

No existen pautas definidas para el tratamiento del DCL, pero se ha ensayado el uso de anticolinesterásicos, estrógenos, antiinflamatorios y antioxidantes; eventualmente podría intentarse el uso de inmunización, impedir la fosforilación anormal de la proteína tau, o modificar la acción de las secretasas sobre la proteína precursora del amiloide (5).

Nosotros queremos ilustrar las dificultades de estos diagnósticos presentando dos casos que pudimos seguir durante varios años; el caso 1 formaba parte de una serie recientemente publicada (7).

Presentación de los Casos

Caso 1. Consultó en Octubre de 1996, cuando tenía 69 años. Era una profesora de matemáticas jubilada, viuda sin hijos, que vivía sola. No existían antecedentes familiares ni personales de importancia, salvo una histerectomía por miomas en 1969; recibía estrógenos conjugados naturales. Se quejaba de fallas de la memoria desde hacía varios meses (olvido de compromisos, extravío de objetos, etc.), lo que fue corroborado por una amiga que la conocía por años. Además presentaba moderada ansiedad y desánimo, con anhedonia. Por otra parte era autovalente, mantenía su vida social y asistía a gimnasia para el adulto mayor.

El examen físico general y el examen neurológico básico fueron normales, no tenía trastornos del tono muscular ni reflejos primitivos. Existía moderada ansiedad y colaboraba al examen. En el Minimental test de Folstein (MM) obtuvo 28/30 puntos, fallando en dos restas. En memoria semántica (MS) evocó 17 nombres de animales en 60 segundos; en aprendizaje verbal (AV) llegó a 7/10 palabras en 10 ensayos (63/100), con 4 intrusiones. En Matrices Progresivas Coloreadas (MPC) obtuvo 17/36 puntos y al pedirle interpretar proverbios lo hizo en forma concreta. No existían afasia ni agrafia, apraxias, agnosias ni elementos del síndrome de Gerstmann.

Los exámenes humorales de rutina (hemograma, perfil bioquímico, perfíl tiroideo, VDRL, orina) y la tomografía computada cerebral fueron normales; el electroencefalograma mostró una discreta lentificación difusa. Con estos elementos se planteó el diagnóstico diferencial entre envejecimiento normal, los defectos cognitivos de la depresión y un DCL, reconociendo que no era posible diagnosticar una demencia.. Se indicó sertralina, alfa-tocoferol, continuar con estrógenos y apoyo familiar con actividad controlada. Se discutió con su familia (hermano y sobrinos) la posibilidad de usar tacrina por la eventualidad de una EA inicial, pero desistieron de hacerlo.

Desde esa época se ha controlado por lo menos una vez al año, manteniendo en general una gran estabilidad de los rendimientos cognitivos. El estado emocional mejoró parcialmente, pero presentaba fluctuaciones en relación con eventos biográficos, especialmente con cambios de domicilio (durante un tiempo vivió con una amiga, luego con familiares fuera de Santiago). Los rendimientos se muestran en la tabla 1. En 1999 recibió donepezilo 5 y luego 10 mg/día.

En el último control de agosto de 2001 había cumplido 75 años, creía que su memoria era sólo regular; se sentía insatisfecha de vivir con parientes y de haber firmado un poder para que ellos cobraran su jubilación y otros ingresos (cuyo monto exacto desconocía). Salvo en AV, los rendimientos se mantenían (ver tabla 1), pero se apreciaba cierto descuido en la presentación personal y se planteó la posibilidad de una EA incipiente. Se le dijo a la amiga que la acompañaba que era necesaria una reunión con la familia para discutir su situación, pero no volvió a control.

Tabla 1
Seguimiento del caso 1

Caso1	MM	MSM	AV	MPC	Diag
1996	27	17	7(63)	18/36	DCL
1997	29	16	6(64)		DCL
1998	28	13	6(47)	16	DCL
1999	26	12			DCL
2000	28	15		19	DCL
2001	26	15	5(48)	22	EA?

Abreviaciones: MM= mimimental test de Folstein, MS=memoria semántica, AV= aprendizaje verbal, MPC= matrices progresivas coloreadas. DCL= deterioro cognitivo leve, EA= enfermedad de Alzheimer.

Caso 2. Hombre de 77 años, que consultó en Junio de 1991. Era un abogado, jubilado en 1988, soltero, que vivía con un hermano casado y su familia. Siempre había sido una persona minuciosa y detallista. Tenía antecedentes de espondilosis cervical moderada y de un episodio de claudicación de las piernas atribuído a arterioesclerosis obliterante. Se quejaba de fallas de la memoria reciente y estaba preocupado por la posibilidad de una EA, sobre la cual se había informado en la prensa. Era totalmente independiente en las actividades de la vida diaria y en el manejo de sus intereses y estaba aprendiendo guitarra.

Una hermana mayor había fallecido en 1990 con "arterioesclerosis cerebral" de 6 años de evolución; dos hermanos de 80 y 82 años estaban mentalmente bien.

El examen neurológico no mostró alteraciones significativas, sólo reflejos palmomentonianos débiles y apagamiento de reflejos rotulianos y aquilianos. Estaba lúcido, con discreta dificultad aperceptiva y detallismo. Los rendimientos de esa oportunidad se observan en la tabla 2. Un EEG mostró ritmo alfa irregular, inespecífico; una tomografía computada cerebral fue informada como normal para la edad y los exámenes humorales de rutina fueron normales. Sin formular ningún diagnóstico preciso, con la sospecha de un DCL se le indicó un ensayo terapéutico con L-deprenyl (selegilina) 10 mg/día durante varios meses; con ese fármaco se observó un rendimiento mnésico levemente mayor que con placebo.

Se controló en Septiembre de 1992, con rendimientos similares (ver tabla).Seguía siendo independiente en sus actividades habituales. Por temor a la EA había dejado de usar ollas de aluminio; se le indicó continuar con L-deprenyl.

Volvió a control en Septiembre de 1993, diciendo que su memoria estaba peor, que leía menos, que a veces sufría de cefaleas. Estaba más detallista, era incapaz de resumir la información solicitada, mostraba discreto descuido en la presentación personal (previamente era muy cuidadoso)´y los rendimientos habían disminuído discretamente (ver tabla 2). Se planteó la posibilidad de una EA, se indicó gingko-biloba y control.

Volvió sólo en Mayo de 1995 (a los 4 años de la primera consulta y 81 años de edad), equivocándose en la hora de la citación. Ya no vivía con su hermano sino que en un departamento, con una empleada doméstica de confianza. Señalaba que su memoria estaba peor, que había cometido errores en la declaración de impuestos. Uno de sus hermanos había perdido la memoria y había sido internado en una institución. Los rendimientos seguían disminuyendo, pero en MM obtuvo 27/30 puntos (ver tabla 2). No existían afasia ni apraxias. En base a los cambios conductuales se formuló el diagnóstico de una EA inicial.

Se citó al hermano mayor, y de común acuerdo se inició un tratamiento con tacrina, con controles periódicos de la función hepática. Llegó a 120 mg/día y apare-

ció dolor abdominal, por lo cual se redujo a 80 mg/día. En Septiembre el MM test se había reducido a 22/30, con fallas en Atención y cálculo y en Evocación. Su discurso se había hecho poco informativo, e ignoraba el tratamiento que seguía. En esta oportunidad se hizo indudable la existencia de una demencia. En Octubre tuvo un episodio de confusión, creyó que habían intrusos en el departamento; comenzó a levantarse de noche sin un motivo preciso, su marcha se hizo insegura y sufrió algunas caídas. El discurso se había hecho muy impreciso e ignoraba el nombre de su empleada. Fue visto por médico internista que indicó tratamiento sintomático para algunas molestias digestivas; los exámenes humorales de rutina fueron normales.

Tabla 2.
Seguimiento del caso 2

Caso 2	MM	MS	AV	MPC	Diagn
1991		21	8(67)	27/36	DCL
1992		15	8(79)		DCL
1993		12	7(72)		EA
1994					
1995	27	6	6(54)		EA
1995	16	9			EA

Abreviaciones: ver tabla 1.

En Diciembre de 1995 en MM obtuvo sólo16/30 puntos, fallando en Orientación, Atención y cálculo, Evocación y Comprensión. En MS evocó 9 nombres en 60 segundos. Se resistía a ser ayudado por su hermano y se suspendió la tacrina por la falta de eficacia y la falta de seguridad en su ingesta. Expresaba algunas ideas paranoides, de ser perjudicado por ese hermano, tal vez con la complicidad del neurólogo. Rechazó la indicación de tioridazina. Días más tarde cambió de empleada, despidió a la antigua por no confiar en ella, creía que le robaba. Se informó al hermano que existía un delirio y que requería vigilancia y tratamiento con neurolépticos.

No se supo nada de él hasta Febrero de 1997 (83 años) cuando el hermano nos informó que había fallecido pocas semanas antes, en su departamento; había sufrido una pérdida de conocimiento mientras se daba un baño de tina. El último período había vivido con un pariente joven, que aparentemente impidió el contacto entre el paciente y el hermano u otras amistades, y que no informó oportunamente de su muerte. El día del entierro se había cobrado de su cuenta corriente una suma importante, y poco antes se había retirado dinero con su tarjeta de crédito. Esto llevó al hermano a interponer una demanda judicial. La autopsia mostró quemaduras de primer grado y una tuberculosis pulmonar de tipo miliar. No se hizo estudio histológico del cerebro.

Discusión

Creemos que estos dos casos ilustran las dificultades de diagnóstico del DCL y la EA inicial. Para comenzar, podemos señalar que al comienzo y durante años sus MM estuvieron por encima del punto de corte (24/25 puntos), lo que en principio alejaría la posibilidad de un deterioro orgánico cerebral. Esto obliga a recalcar que el MM es un instrumento de screening y no de diagnóstico de demencia (7,8).

Para el diagnóstico de EA todavía rigen los criterios NINCDS/ADRDA, que exigen que exista una demencia, de curso progresivo, sin defectos de tipo focal, y que se descarten en forma clínica y con exámenes complementarios otras patologías (2). Sin embargo, casos como los presentados permiten sospechar una EA en sujetos que no pueden ser calificados de dementes; el grupo de Morris ha presentado casos que

clínicamente correspondían a DCL, e incluso de sujetos sin deterioro cognitivo, cuya autopsia mostró la neuropatología característica de la EA (9,10). En los últimos sujetos, que tenían placas seniles y degeneración neurofibrilar pero no atrofia temporal, podría hacerse el diagnóstico de EA "preclínica".

Por estos motivos se está haciendo hincapié en la posibilidad de diagnosticar una EA antes de que exista una demencia. Algunos médicos, incluso neurólogos, han mirado con escepticismo el diagnóstico precoz de la EA asumiendo que no tiene utilidad. Sin embargo el diagnóstico precoz es importante por varias razones: permite iniciar terapias farmacológicas (anticolinesterásicos, antioxidantes, antiinflamatorios y otros) que serían más eficaces en las etapas más precoces; y evitar los conflictos y errores debidos al deterioro cognitivo de sujetos todavía activos. En efecto, si la familia sabe que existe una enfermedad puede tomar precauciones para evitar errores y al mismo tiempo tener una actitud comprensiva ante ellos. Finalmente, si el sujeto es capaz de asumir su enfermedad, puede ejercer su autonomía para tomar decisiones con respecto al futuro.

Para el diagnóstico precoz pueden ser útiles una anamnesis muy cuidadosa y sistematizada, el estudio de la proteína tau y el péptido beta amiloide en líquido cefalorraquídeo; el estudio del volumen del hipocampo en la resonancia nuclear magnética de cerebro, y también una evaluación neuropsicológica sistemática (5). En este último aspecto se ha mencionado el estudio de la memoria episódica, de la velocidad de olvido, la presencia de intrusiones en pruebas de aprendizaje, y otros. La aplicación de estos exámenes en nuestro medio es incipiente pero promisoria (7 y M Lavados, comunicación personal).

Ambos casos tenían antecedentes sugerentes de capacidad cognitiva previa superior al promedio. Al consultar, cumplían los criterios de DCL; pero el segundo en sólo 2 años tenía alteraciones conductuales que permitían diagnosticar una demencia incipiente, que evolucionó con relativa celeridad. En el caso 1, en cambio, ese diagnóstico sólo se planteó (sin confirmarlo) después de más de 5 años de seguimiento. La evolución de estos 2 casos ilustrativos resulta concordante con el hecho de que en 6 años el 80% de los pacientes con DCL presenta una demencia (4,5).

La situación clínica fue compleja en ambos por la falta de familiares directos que ayudaran a su manejo; y parece probable que al menos en el caso 2 al final existió un aprovechamiento ilícito de su situación. Habría fallecido por un síncope en el baño, siendo portador de una TBC no diagnosticada ni tratada; indudablemente hubo descuido de su estado de salud. Este tipo de problemas no son habituales, pero tampoco excepcionales, y se señalan como parte de los elementos que el clínico debe considerar en sus pacientes (11).

¿Qué factores influyen en el paso de DCL a demencia? ¿qué elementos clínicos son predictores de demencia? El más obvio, que no discutiremos, es la edad; se sabe que la incidencia de demencia aumenta con la edad, hasta llegar a 1 de cada 3 o de cada 2 sujetos mayores de 85 años (1). Se ha demostrado la importancia de los factores de riesgo vascular, de la escolaridad, de la relación entre beta amiloide y proteína tau en LCR, del volumen del hipocampo en RNM cerebral (4,5). Se ha planteado que el uso de estrógenos en la postmenopausia, el uso de antioxidantes, y la dedicación a actividades recreativas pueden disminuir el riesgo de demencia (5,12)

Conclusiones

Para terminar queremos recalcar algunos puntos:

a. Podría discutirse el concepto de que una pérdida discreta de memoria episódica es un fenómeno normal en la edad avanzada; podría plantearse que cor responde a afecciones de alta prevalencia en los adultos mayores. Desde este punto de vista los normales serían los pocos sujetos que tienen un envejecimiento exitoso.

b. No existe un límite preciso entre el DCL y la EA; tampoco entre el envejecimiento llamado "normal" y el DCL. Estos límites parecen ser artificiales; por ejemplo un criterio usado en el diagnóstico de DCL es "un rendimiento mnésico una desviación standard por debajo del rendimiento de sus pares"; o "incapacidad para desempeñarse normalmente en sus actividades habituales". ¿Cuáles deberían ser las actividades habituales en una persona de 75 años o más? ¿Las escasas actividades que tienen muchos jubilados chilenos, que obviamente son insuficientes?

c. Algunos de los factores que aumentan la probabilidad de pasar de un DCL a la EA dependen del estilo de vida, en el cual podríamos influir.

Referencias

KAUFER D Y CUMMINGS JL: Dementia and delirium: an overview. En: T Feinberg y M Farah eds: *Behavioral neurology and neuropsychology*. McGraw-Hill, New York 1997.

McKhann G, Drachman, Folstein M, Katzman R, Price D y Stadlan E: Clinical diagnosis of Alzheimer's disease. *Neurology* 1984; 34:939-44.

DONOSO A: *La enfermedad de Alzheimer y otras demencias*. Ed. Universitaria, Santiago, 3ª.ed. 2001.

PETERSEN RC: Aging, mild cognitive impairment, and Alzheimer's disease. *Neurol Clin N Am* 2000; 18:789-805.

PETERSEN RC, DOODY R, KURZ A, MOHS R, MORRIS J, RABINS P Y COLS: Current concepts in mild cognitive impairment. *Arch Neurol* 2001; 58:1985-92.

MORRIS J, STORANDT M, MILLER J Y COLS: Mild cognitive impairment represents early-stage Alzheimer disease. *Arch Neurol* 2001; 58:397-405.

DONOSO A, VENEGAS P, VILLARROEL C Y VÁSQUEZ C: Deterioro cognitivo leve y enfermedad de Alzheimer inicial en adultos mayores. *Rev Chil Neuro-Psiquiat* 2001; 39:231-8

FOLSTEIN M, FOLSTEIN S Y MCHUGH P: Mini-mental state examination. *J Psych Res* 1975; 12:189-98.

MORRIS JC, STORANDT M, MILLER JP, MCKEEL DW, PRICE JL, RUBIN EH Y BERG L: Mild cognitive impairment represents early-stage Alzheimer's disease. *Arch Neurol* 2001; 58:397-405.

GOLDMAN WP, PRICEJL, STORANDT M, GRANT EA, MCKEEL DW, RUBIN EH Y MORRIS JC: Abscence of cognitive impairment or decline in preclinical Alzheimer's disease. *Neurology* 2001; 56:361-7

DONOSO A: Errores de la familia en el manejo de pacientes con demencia. *Geriatrika* 1996; 4:124-6.

SCARMEARS N, LEVY G, TANG X, MANLY J Y STERN Y: Influence of leisure activity on the incidence of Alzheimer's disease. *Neurology* 2001; 57:2236-42.