

DETERIORO COGNITIVO LEVE

ENCUESTA SOBRE ACTITUDES DE MEDICOS ESPECIALISTAS Y GENERALISTAS

CECILIA M. SERRANO^{1,2}, RICARDO F. ALLEGRI^{1,2}, PAULO CARAMELLI³,
FERNANDO E. TARAGANO², LUIS CAMERA⁴

¹Laboratorio de Investigación de la Memoria del Hospital A. Zubizarreta (GCBA), Buenos Aires, Argentina;

²Servicio de Neuropsicología (SIREN) del Instituto Universitario CEMIC, Buenos Aires, Argentina; ³Unidad de Neurología Cognitiva y del Comportamiento Sao Paulo SP, Brasil; ⁴Programa de Medicina Geriátrica, Hospital Italiano de Buenos Aires, Argentina

Resumen El deterioro cognitivo leve es una entidad caracterizada por el compromiso predominante de la memoria en ausencia de trastorno funcional. Ha sido asociado a un período predemencial de la enfermedad de Alzheimer. Sin embargo, se considera que otras áreas cognitivas pueden verse afectadas, pudiendo implicar también otras etiologías. Así, algunos profesionales lo consideran un término etiológico, dirigido hacia la enfermedad de Alzheimer y otros un complejo sindrómico, incluyendo varias enfermedades. Otro factor agregado que generó confusión ha sido el porcentaje de conversión a demencia. El objetivo de nuestro trabajo fue evaluar la opinión médica sobre el deterioro cognitivo leve y los problemas que genera en la práctica diaria. Se adaptó el cuestionario sobre deterioro cognitivo leve de Dubois y col, 2003; 24 médicos expertos en demencia de Argentina y Brasil (16 neurólogos y 8 psiquiatras) y 30 médicos generalistas aceptaron responder al mismo. Los resultados muestran que el 92% de los médicos expertos piensa que es una entidad heterogénea, no la limitan a un estadio pre-demencia de la enfermedad de Alzheimer; y el 63% refieren que puede empeorar. El 83% de los expertos inician tratamiento específico utilizando preferentemente anticolinesterásicos, memantine y vitamina E. La vasta mayoría de médicos considera al deterioro cognitivo leve como una entidad sindrómica, que no está limitada a la enfermedad de Alzheimer; pero sin embargo, inicia tratamiento con drogas dirigidas hacia ella. La ambigüedad existente hace necesario estandarizar definiciones y reconceptualizar la enfermedad de Alzheimer en su estadio pre-demencia.

Palabras clave: deterioro cognitivo leve, demencia, enfermedad de Alzheimer, encuesta

Abstract *Mild cognitive impairment. Survey of attitudes of specialists and general physicians.* Mild cognitive impairment (MCI) refers to persons who are slightly cognitively impaired for age but do not meet the criteria for dementia. MCI has been related to a pre-dementia stage of Alzheimer's disease (AD). However, other possible diagnoses such as cerebro-vascular disease, frontotemporal dementia or normal aging have been considered. Diagnosis, etiology and conversion to dementia are a source of ambiguity in MCI. The aim was to evaluate the opinion of experts on dementia and of general practitioners concerning MCI. A total of 24 experts from Argentina and Brazil (16 neurologists and 8 psychiatrists) and 30 general practitioners agreed to reply to a questionnaire on MCI (adapted from Dubois inventory, 2003). Of these, 92% of experts considered MCI as an ambiguous entity, not necessarily as a "pre-dementia" stage; 63% confirmed a tendency to worsen over the time and 83% of experts decided to initiate treatment using cholinesterase inhibitors, memantine and vitamin E. The opinion on MCI was that *a priori* it is not only an Alzheimer disease pre-dementia stage, but most of them consider the treatment against AD. MCI is a heterogeneous entity that should be classified as an open category and making it necessary to standardize definitions and design diagnosis guides to better understand Alzheimer disease pre-dementia stage.

Key words: mild cognitive impairment, dementia, Alzheimer's disease, data collection

El aumento de la población de edad avanzada en los últimos cincuenta años llevó al crecimiento de enfermedades relacionadas a la edad como son las demencias,

especialmente la enfermedad de Alzheimer. Esto repercute en la salud pública mundial. Con el avance de la edad, los adultos se quejan de que su memoria "no es más la de antes", los "olvidos" son muy frecuentes en el curso del envejecimiento normal, pero son también característicos de las etapas iniciales de los síndromes demenciales. Esta superposición ha motivado desde hace más de 40 años a delimitar esta situación¹⁻⁹.

Recibido: 7-IV-2006

Aceptado: 5-IX-2006

Dirección Postal: Dra. Cecilia M. Serrano, Servicio de Neuropsicología, Instituto Universitario CEMIC, Galván 4102, 1431 Buenos Aires, Argentina. Fax (54-11) 4546-8227 e-mail: siren@cemic.edu.ar

En 1962, Kral y col¹⁰ diferenciaron los "olvidos benignos" de la senectud definiéndolos como las alteraciones mnésicas que influían negativamente en el desempeño de las actividades de la vida diaria pero no progresaban hacia formas más globales de deterioro intelectual. Esta entidad nunca fue definida desde el punto de vista operacional ni fue validada por estudios longitudinales bien controlados. En 1986, el Instituto Nacional de la Salud Mental de los Estados Unidos (NIMH) subsidió un grupo de trabajo cuya tarea fue establecer los lineamientos diagnósticos de lo que denominarían "Deterioro de memoria asociado a la edad"¹¹. En este criterio se incluían aquellos sujetos mayores de 50 años con quejas de olvidos, fallas objetivas de la memoria (puntaje por debajo de los jóvenes en las pruebas de memoria) y función intelectual normal. Esta definición desarrolló un criterio claro para trabajos de investigación, pero suscitó un conflicto con la referencia del puntaje a sujetos jóvenes. En la población normal que envejece, más del 90% no logra acceder a este límite y el concepto pierde utilidad. Posteriormente aparecieron diversas definiciones que rápidamente cayeron en desuso. El objetivo final no era la normalidad, sino aquella franja limítrofe de "pseudonormalidad" correspondiente a una probable enfermedad de Alzheimer aún sin demencia¹². Si bien no existe una continuidad biológica entre el envejecimiento normal y la enfermedad de Alzheimer, desde el punto de vista clínico, sintomatológico y cognitivo sí la hay. Nace así el concepto de "deterioro cognitivo leve" (DCL) que se refiere a individuos que tienen deterioro cognitivo no suficiente desde lo funcional como para rotular el diagnóstico de síndrome demencial¹³.

Los criterios de inclusión del deterioro cognitivo leve según Petersen son¹³⁻¹⁷: 1. Queja de pérdida de memoria corroborada por un informante. 2. Deterioro de memoria en relación con los sujetos de la misma edad y nivel educacional del paciente. 3. Función cognitiva global normal. 4. Normalidad en actividades de vida diaria. 5. Ausencia de demencia. La importancia de este síndrome radica en que cada año, entre el 8 y el 15% de aquellos sujetos que lo padecen, evolucionan hacia la enfermedad de Alzheimer, mientras que en la población general el pasaje en esta edad es sólo del 1 al 2%. Los criterios diagnósticos, la población seleccionada, la heterogeneidad clínica y el atribuirle un origen etiológico probable (dirigido hacia la EA) o un sentido sindromático (incluyendo varias enfermedades, Alzheimer, vascular, fronto-temporal, demencia por cuerpos de Lewy, Parkinson y aun envejecimiento normal) han generado una gran confusión en los últimos años en el diagnóstico y en consecuencia, en la determinación de la prevalencia, incidencia y porcentaje de conversión a demencia¹⁸⁻²⁴.

Debido a todas estas controversias nos planteamos investigar la posición de los profesionales en nuestros medios, qué criterios utilizaban, cómo estudiaban a los

pacientes y qué actitud tomaban con relación al tratamiento.

Materiales y métodos

A partir del cuestionario sobre Deterioro Cognitivo Leve de Dubois y col, 2003²⁵, se estructuró una versión adaptada y simplificada para nuestro medio (ver anexo 1). En agosto de 2003 se enviaron por correo electrónico los cuestionarios a 40 médicos especialistas en demencias (neurólogos o psiquiatras) en Argentina y Brasil. Se utilizó la base de profesionales del grupo de Demencias de la Sociedad Neurológica Argentina, del grupo de Psicogeriatría de la Asociación Argentina de Psiquiatras y de la Sociedad Neurológica Brasileira que tuvieran correo electrónico. El perfil de selección obedeció a la participación como autor en trabajos de investigación presentados en congresos de las especialidades referidas y publicaciones reconocidas (en revistas de revisión por pares) en los últimos 5 años. Se garantizó el anonimato de la encuesta. Respondieron en tiempo 24 profesionales (16 eran neurólogos y 8 psiquiatras) con un promedio de edad de 47.0 ± 8.9 (rango 34-66). El 87.5% (21) fueron de sexo masculino. Diez pertenecían al grupo de Demencias de la Sociedad Neurológica Argentina, 6 al grupo de Psicogeriatría de la Asociación Argentina de Psiquiatras y 8 a la Sociedad Neurológica Brasileira. No se tuvo datos de los profesionales que no respondieron a la encuesta (40%), en algunos de ellos creemos que el factor anonimato (si bien nos habíamos comprometido al mismo) en un tema controvertido podría haber sido determinante, en otros la falta de interés o la escasa disponibilidad de tiempo. En septiembre de 2003, de entre los médicos generalistas que asistieron a un curso del Programa de Medicina Geriátrica del Hospital Italiano de Buenos Aires, se distribuyó el cuestionario para ser contestado voluntariamente y en forma anónima. Respondieron el mismo en forma completa 30 profesionales. No se cuenta con datos demográficos de los mismos. Los resultados de esta encuesta no son válidos estadísticamente como representativos poblacionales, pero sí nos dan un panorama del pensamiento local acerca del tema y de los problemas que esta entidad genera en la práctica diaria. Para el cálculo de probabilidades se utilizó el chi cuadrado y el test exacto de Fisher.

Resultados

El concepto de deterioro cognitivo leve:

- *Pregunta 1:* La totalidad de médicos especialistas encuestados utilizan el diagnóstico de deterioro cognitivo leve en su práctica clínica. Entre los generalistas lo utilizan el 73.3% ($p = 0.001$).
- *Pregunta 2:* El 92% de los expertos y el 86% de los médicos generalistas admitieron que el DCL responde a causas diferentes. Ellos proponen que es un síndrome que involucra diferentes causas y no una entidad única pre Alzheimer ($p = 0.561$).
- *Pregunta 3:* Para aquellos profesionales que consideraron que este cuadro obedecía a diferentes causas, las más frecuente fueron la enfermedad de Alzheimer (expertos: 100%, generalistas: 83%) y la enfermedad cerebro vascular (expertos: 80%, generalistas: 83%). Otros trastornos implicados fueron la demencia fronto-

temporal (DFT) (expertos: 50%, generalistas: 50%), la enfermedad por cuerpos de Lewy difusa (ECL) (expertos: 58%, generalistas: 50%) y el envejecimiento (expertos: 37%, generalistas: 50%). Resulta interesante destacar que al evaluar el número de causas propuestas, el 38% de los expertos y el 44% de los médicos generalistas consideran 4 causas del deterioro cognitivo leve, el 33% de los expertos y el 30% de los clínicos 2 causas, 3 causas el 21% de los expertos y el 7% de los clínicos, y sólo una causa (EA) el 8% de los expertos y el 10% de los clínicos.

- *Pregunta 4:* Tanto la mitad de los expertos como la mitad de los generalistas consideran que el Deterioro Cognitivo Leve es siempre patológico ($p = ns$).
- *Pregunta 5:* El 63% de los encuestados, tomados globalmente, consideran que tiende a empeorar en el tiempo. Sin embargo, menos de la mitad de los expertos (46%) y la mayoría de los clínicos (76%) consideran que el Deterioro Cognitivo Leve tiende a empeorar con el transcurso del tiempo. ($p < 0.001$).
- *Pregunta 6:* La minoría de los encuestados considera que el Deterioro Cognitivo Leve involucra solo la memoria (37%). Los expertos lo refieren en un 25% de los casos, mientras que los generalistas responden en un 46% ($p = 0.094$). Esta heterogeneidad clínica observada en general en las respuestas de los expertos, es debida a que el 75% de ellos considera que el DCL puede tener diferentes presentaciones clínicas.

El diagnóstico de deterioro cognitivo leve:

- *Pregunta 7:* Sólo el 54% de los expertos considera que el diagnóstico de DCL puede realizarse en asistencia primaria, marcando la gran dificultad existente en la práctica diaria; a diferencia de los médicos generalistas que responden que puede realizarse siempre ($p < 0.001$).
- *Pregunta 8:* El 87% de los entrevistados considera necesario realizar estudios complementarios para el diagnóstico de DCL (expertos 100%, generalistas 76%, $p = 0.011$).
- *Pregunta 9:* En la práctica diaria, para realizar el diagnóstico de DCL, todos los expertos necesitan evaluación neuropsicológica (100%), mientras que los médicos generalistas sólo el 66%. La evaluación neuropsiquiátrica es requerida en el 62% de los expertos y en el 26% de los generalistas. Con respecto a los tests de laboratorio: más de la mitad de los expertos (66%) y sólo el 37% de los generalistas consideran que es necesario ordenar un test de laboratorio de rutina para la evaluación de un paciente con presentación clínica de Deterioro Cognitivo Leve. Las pruebas de funcionalidad tiroidea (80%), dosaje de vitamina B12 (75%) y VDRL (50%) son solicitadas por la gran mayoría de expertos y por menos de la mitad de los clínicos (44%, 30%, 17% respectivamente). Los expertos solicitan

tomografía computarizada (TAC) de cerebro en el 45% y resonancia magnética en el 42%, mientras que los clínicos en el 30% y el 6% respectivamente. La tomografía por emisión de fotón único (SPECT) cerebral sólo es utilizada por los especialistas encuestados en el 21% de los casos, según causa en el 4%, y por los generalistas el 10%.

El tratamiento del deterioro cognitivo leve:

- *Pregunta 10:* El 83% de los expertos inicia tratamiento ante el diagnóstico de Deterioro Cognitivo Leve; según etiología sólo un 4%, a diferencia de los médicos generalistas; menos de la mitad de éstos (43%) inicia tratamiento ($p < 0.001$).
- *Pregunta 11:* El 55% de los expertos inicia tratamiento con fármacos inhibidores de la enzima acetilcolinesterasa (IEAc). Sólo el 25% toma en consideración la causa. Los médicos generalistas utilizan estos fármacos (IEAc) en un 30%. El memantine es utilizado por el 33% de los expertos y por el 13% de los clínicos; la vitamina E por el 30% de los expertos y por el 13% de los generalistas. Sólo otros fármacos, que incluyen AINES, bloqueantes cálcicos y piracetan son utilizados por el 16% de los expertos.

Discusión

A pesar de los pocos años pasados desde su descripción original por Flicker y cols, en 1991¹², el concepto de deterioro cognitivo leve tiene un amplio reconocimiento tanto entre los especialistas como entre los médicos generales. Esto se debe a que la enfermedad de Alzheimer se ha constituido en los últimos años en una "epidemia" debido al aumento de la expectativa de vida y a su dependencia de la edad¹. En la Argentina, la prevalencia de demencia en general está estimada en 12.2% en sujetos mayores de 65 años²⁶. Según estas cifras podemos inferir que hay en el país aproximadamente 480 000 sujetos con demencia. Por otra parte, los nuevos productos anticolinesterásicos administrados precozmente pueden mejorar sintomáticamente la evolución y hacen imperioso el diagnóstico y su utilización precoz²⁷. Es por esto que hoy en día tanto el especialista como el médico generalista deben estar preocupados por llegar temprano al diagnóstico. Sin embargo, en el presente relevamiento, uno de cada cuatro generalistas no lo utiliza en su práctica clínica habitual. Este dato es interesante y muy relevante si se piensa que los encuestados pertenecen a un sistema de alto nivel académico. El subdiagnóstico de demencia, aun en estos medios es muy alto y mucho mayor el de deterioro cognitivo leve. Un editorial de la revista *Neurology* (1999), de uno de los grupos principales en Demencia en EE.UU, describe que en atención primaria no son diagnosticados el 75% de los pa-

cientes con demencia moderada a grave, ni el 97% de los que tienen demencias leves²⁸. Uno de los factores que contribuye a este subdiagnóstico es la dificultad y complejidad en evaluar el estado mental con los métodos tradicionales²⁸⁻³⁰. Muchos de los exámenes complementarios (ej. evaluación neuropsicológica) están disponibles para especialistas pero no para asistencia primaria³⁰. Por otra parte, nuestro sistema médico educativo dejó durante muchos años la mente (cognición y conducta) en manos de los psiquiatras. Así, los neurólogos y clínicos olvidaron la mente y los psiquiatras el cerebro³¹. Los trabajos muestran que los médicos generales de atención primaria, o no usan test que examinen el estado mental³² o usan test con muy escasa sensibilidad³³. Todo esto llevaría a que en asistencia primaria no se utilice sistemáticamente la posibilidad diagnóstica de deterioro cognitivo leve.

En relación a la causa potencial del deterioro cognitivo leve, las descripciones originales lo posicionaban como un estadio pre-Alzheimer³⁴, luego algunos autores le fueron agregando otros diagnósticos. La mayoría de los entrevistados (92% de los expertos y 86% de los generalistas) consideran que no responde a una sola causa. Aunque la enfermedad de Alzheimer y la enfermedad cerebro-vascular se mencionan como las causas más frecuentes, otras condiciones, incluyendo la demencia por cuerpos de Lewy, la demencia frontotemporal y el envejecimiento, fueron nombradas como posibles causas. Esto mismo sucedió en el relevamiento internacional realizado por Dubois²⁵.

Una pregunta en el mismo sentido fue si siempre era considerado patológico, y existieron opiniones divergentes. La mitad de los encuestados refieren que es siempre patológico. Esto implica que la otra mitad admite que puede ser sólo el envejecimiento la causa del deterioro cognitivo leve.

Si bien existen datos epidemiológicos que han demostrado que la conversión del deterioro cognitivo leve a demencia es variable, en general tiende a aumentar a lo largo del tiempo, siendo el riesgo de evolución a enfermedad de Alzheimer del 15% por año y casi del 80% a los 6 años²³. Existen sujetos con probabilidad de progresar más rápidamente a demencia que otros. Ellos son los portadores del alelo E4 y aquéllos con pobre rendimiento en claves semánticas en tareas de reconocimiento mnésico³⁵.

Sin embargo, se reconoce que algunos sujetos portadores de deterioro cognitivo leve, experimentan una mejoría en el rendimiento cognitivo durante el período de seguimiento.

Los resultados de la encuesta enfatizan la incuestionable vaguedad de la definición del deterioro cognitivo leve. Aunque algunos expertos lo ven como la entidad inicialmente descrita por Petersen y col (sujetos con queja de pérdida de memoria pero sin afectación funcio-

nal), otros más pragmáticamente lo ven con otros déficit asociados, en otras áreas fuera de la memoria³⁴. En la bibliografía fueron determinados subtipos de deterioro cognitivo leve con evoluciones probables para cada uno. Se describió una *forma amnésica*, con compromiso predominante de la memoria y evolución más probable a enfermedad de Alzheimer; una *forma con compromiso de varios dominios cognitivos* que podría reflejar sólo el envejecimiento normal o una enfermedad de Alzheimer y una *forma a dominio único fuera de la memoria* (por ejemplo, funciones ejecutivas o lenguaje), pudiendo progresar a demencias no Alzheimer, como demencia frontotemporal, afasia progresiva primaria, demencia vascular o demencia por cuerpos de Lewy³⁴. Sin embargo, la aproximación más actualizada, basada sólo en criterios sintomáticos, no permite realizar una diferenciación etiopatogénica, y no predice el subsecuente riesgo de conversión.

Se ha propuesto en la literatura diferenciar el deterioro cognitivo leve tipo Alzheimer (basados en las características clínicas y neuroimágenes). En general, el perfil de memoria observado en la enfermedad de Alzheimer se origina en el hipocampo, y se caracteriza por disminución del recuerdo libre, pobre acceso de la información con claves y la presencia de intrusiones³⁶⁻³⁸. Esto puede ser demostrado en formas muy precoces del trastorno (deterioro cognitivo leve pre-Alzheimer), antes de que la demencia se establezca³⁸⁻⁴⁰.

Así para muchos expertos, el verdadero límite del concepto general de deterioro cognitivo leve es que la heterogeneidad clínica lo hace un marcador poco confiable como predictor de riesgo de Alzheimer.

En relación al diagnóstico, la mitad de los especialistas piensan que es suficientemente complejo como para ser realizado en asistencia primaria. Todos los generalistas piensan lo contrario. Esta respuesta refleja la necesidad de finos exámenes complementarios; a modo de ejemplo, un test cognitivo de uso en asistencia primaria como el test de los 7 minutos tiene una sensibilidad del 93% en enfermedad de Alzheimer y la misma baja al 28% en deterioro cognitivo leve³⁸⁻³⁹. Hay que remarcar que todos los expertos y la gran mayoría de los médicos generalistas reconocen la importancia de la evaluación neuropsicológica en el diagnóstico de deterioro cognitivo leve. En la literatura, 16 test han sido comparados para evaluar el valor predictivo en la conversión de deterioro cognitivo leve hacia Alzheimer; entre ellos, 6 tuvieron más efectividad que el "Mini Mental" solo: el aprendizaje de una lista de palabras, con el recuerdo inmediato y diferido de la lista, el recuerdo inmediato y diferido de una historia, el "Trail Making Test B" y la fluencia verbal³⁹.

Con respecto al pedido de estudios de laboratorio, los expertos reaccionan como en el caso de la demencia, buscando causas potencialmente curables en este estadio. El consenso en diferentes países ha propuesto

realizar rutinariamente un tamizaje para el establecimiento de demencia. En los EE.UU., el subcomité de estandarizaciones de calidad de la Academia Americana de Neurología recomienda, además de la rutina, el dosaje de vitamina B12 y las pruebas de detección para hipotiroidismo; la serología para sífilis debería ser realizada sólo en pacientes con historia de infección sifilítica en el pasado, factores de riesgo, o residencia en un área con alta prevalencia²⁵. Sin embargo, no existe en la literatura una recomendación aproximada para el manejo paraclínico de los sujetos con deterioro cognitivo leve.

Las neuroimágenes pueden ayudar al médico a discriminar a los sujetos con DCL, y más aún, a saber qué individuos podrían progresar más rápidamente que otros. En la literatura, la medida del volumen del hipocampo en los diferentes estudios fue más pequeña en aquellos sujetos que desarrollaron demencia que en aquellos que no lo hicieron⁴¹⁻⁴³. Sin embargo, la medición de la corteza entorrinal fue un mejor indicador de trastorno cognitivo leve que el hipocampo^{44, 45}. Los estudios funcionales como el SPECT o el PET (tomografía computarizada por emisión de positrones) han sido útiles también en el estudio del DCL⁴⁵.

Con respecto al pedido de estudios de neuroimágenes en la encuesta, las más solicitadas por los expertos fueron en especial TAC de cerebro y en casos particulares el SPECT cerebral.

Por lo tanto, el deterioro cognitivo leve es, sobre todo en nuestro medio, una definición clínica y neuropsicológica. En consecuencia, el diagnóstico suele verse dificultado por la falta de conocimiento y por el bajo porcentaje de pacientes que tienen acceso a neuropsicólogos con experiencia en el manejo de problemas de memoria. Inevitablemente, esta situación lleva al subdiagnóstico de este trastorno y demora cualquier intervención terapéutica. Son estos motivos que hacen que los médicos generalistas encuentren dificultades en el uso del término en la práctica diaria.

En relación a la actitud terapéutica, la opinión prevalente es que *a priori* no hay un tratamiento uniforme para el DCL; sin embargo, existe una fuerte tendencia a iniciar el tratamiento precozmente con drogas dirigidas hacia la enfermedad de Alzheimer. Sólo una mínima proporción de los médicos expertos encuestados no inicia tratamiento. Esta posición es controvertida y poco interpretable dado que creen que se debe a múltiples causas, la mitad piensa que puede ser parte del envejecimiento, pero lo tratan como si fuera una enfermedad de Alzheimer. En términos farmacológicos, la gran mayoría utiliza fármacos anticolinesterásicos, moduladores del glutamato y antioxidantes, a pesar de no existir en la literatura datos concluyentes sobre la utilización de estas drogas en el DCL.

Una gran cantidad de ensayos clínicos en DCL han tenido lugar en los últimos años, dado que muchos in-

vestigadores sobre envejecimiento y demencia han estudiado como prevenir el trastorno antes de que el daño neuronal significativo tenga lugar⁴⁶.

Muchas de las más grandes compañías farmacéuticas del mundo han desarrollado ensayos clínicos con sujetos con deterioro cognitivo leve. Todos los anticolinesterásicos han sido ensayados en esta entidad, como también antioxidantes, antiinflamatorios, nootropos y moduladores del receptor de glutamato^{46, 47}. De estos trabajos, hasta el momento el único informe oficial de resultados con que se cuenta es el trabajo de Petersen y col⁴⁷ sobre vitamina E, donepecilo y placebo para el tratamiento del deterioro cognitivo leve. En el mismo no se han encontrado diferencias significativas en la conversión de los pacientes a demencia con el uso de vitamina E. Con respecto al donepecilo, en este trabajo, si bien hubo menos conversión a demencia en los primeros 12 meses, esto no se sostuvo a los 36 meses. Así se pone en evidencia que la vitamina E no modifica el riesgo de progresión a demencia y que el tratamiento con donepecilo puede demorar el diagnóstico clínico de enfermedad de Alzheimer sólo en los primeros 12 meses del estudio, comparado con placebo.

Visser y col.⁴⁸ (2005) revisando los criterios diagnósticos de deterioro cognitivo leve en los diferentes ensayos terapéuticos (*galantamine/Gal- Int 11 Study, rivastigmine / InDDEx Study, Ampakinas/ADCS Memory Impairment Study, CX 516 Study, piracetam/Piracetam Study Rofecoxib/Merck Rofecoxib Study*) encontraron que la agudeza diagnóstica había sido baja a moderada (los *odds ratio* variaron de 0.84 a 11; la sensibilidad varió entre 0.46 y 0.83 y el valor predictivo positivo entre 0.43 a 0.76). Ninguno de los criterios combinó una alta sensibilidad con un alto valor predictivo positivo. Los criterios de exclusión para depresión llevaron a un incremento en el valor predictivo positivo y especificidad a costa de la sensibilidad. Esta marcada heterogeneidad en la agudeza diagnóstica ha dependido de la variabilidad en la definición del deterioro cognitivo leve. Aunque todos los estudios utilizaron la misma definición del trastorno funcional (un valor de CDR de 0.5), hubo una marcada diferencia para la definición del trastorno en las pruebas de memoria (se emplearon diferentes valores de corte en percentiles). Por ende, los criterios utilizados en algunos ensayos pueden haber llevado a la inclusión de muchos pacientes que no tienen deterioro cognitivo leve y a la exclusión en otros estudios de muchos otros que sí lo tienen. Estos resultados, así como la falta de datos sobre resultados de los protocolos multicéntricos con rivastigmina y con galantamina en deterioro cognitivo leve, obligan a cuestionar el manejo terapéutico corriente. El no saber definir adecuadamente el deterioro cognitivo leve, su etiología posible, y en consecuencia su tratamiento, lleva a la pérdida de precisión de los criterios del mismo, pu-

diendo no tratar a un paciente en forma adecuada y oportuna, como en los casos de predemencia Alzheimer.

En conclusión, las demencias en general y la enfermedad de Alzheimer en particular, son enfermedades prevalentes, de gran importancia para la salud pública. El objetivo en los últimos años ha sido llegar al diagnóstico lo más tempranamente posible. Así han aparecido nuevos conceptos intentando llegar precozmente al diagnóstico, siendo el más difundido el de deterioro cognitivo leve. Claramente, la variabilidad de los criterios metodológicos utilizados para definir el "deterioro cognitivo leve", la población seleccionada, la heterogeneidad clínica y el atribuirle un origen etiológico probable (dirigido hacia la EA) o un sentido sindrómico (incluyendo varias enfermedades: Alzheimer, vascular, frontotemporal, etc...) han generado una gran confusión entre los diferentes investigadores y, en consecuencia, en la determinación de prevalencia, incidencia y porcentaje de conversión a demencia. La inquietud de los autores en este trabajo fue dirigida hacia determinar cuán válido es el concepto y qué grado de precisión posee para evaluar el riesgo de evolucionar hacia la enfermedad de Alzheimer y su potencial tratamiento.

La ambigüedad existente hace necesario estandarizar definiciones y reestablecer parámetros diagnósticos más sólidos, para una mejor interpretación de su fisiopatología, epidemiología, porcentaje de conversión a demencia y así ser más claros en la propuestas terapéuticas.

Agradecimiento: Este trabajo fue parte de proyectos subsidiados por la Dirección de Investigación del CEMIC (Fundación René Barón) (C.M. Serrano, F.E. Taragano) y CONICET y del Consejo de Investigación de la Secretaría de Salud del Gobierno de la Ciudad de Buenos Aires (R.F. Allegri).

Bibliografía

- Plum F. Dementia: an approaching epidemic. *Nature* 1979; 279: 372-3.
- Wells CE. A deluge of dementia. *Psychosomatics* 1981; 22: 837-8.
- Allegri RF, Laurent B, Thomas Anterion C, Serrano CM. La memoria en el envejecimiento, el deterioro cognitivo leve y las demencias. En Mangone CA, Allegri RF, Arizaga RL, Ollari JA (eds): Demencia: enfoque multidisciplinario. 3a Ed. Buenos Aires: Editorial Polemos, 2005, p 351-72.
- Laurent B, Anterion C, y Allegri RF. Memorie et demence. *Rev Neurol (Paris)* 1998; 154 (Suppl 2): S33-49.
- Jorm AF, Korten AE, Henderson AS. The prevalence of dementia: a quantitative integration of the literature. *Acta Psychiatr Scand* 1987; 76: 465-79.
- Jorm AF. The epidemiology of Alzheimer's disease and Related Disorders. London: Chapman and Hall, 1990.
- Mangone CA, Allegri RF, Arizaga RL, Ollari JA. Epidemiología de la Demencia en países latinoamericanos. *Rev Neuropsicol Neuropsiquatr y Neuroc* 1999; 1: 1-4.
- Arizaga RL. Epidemiología de las demencias. En Mangone CA, Allegri RF, Arizaga RL y Ollari JA. (eds). Enfermedad de Alzheimer: enfoque actual. Buenos Aires: Editorial Argentum, 1995: p 62-128.
- Arizaga RL. Epidemiología. En: Mangone CA, Allegri RF, Arizaga RL y Ollari JA (Eds). Demencia: enfoque multidisciplinario. Buenos Aires: Polemos 2005, p 37-60.
- Kral VC. Senescent forgetfulness: benign and malignant. *Can Med Assoc J* 1962; 86: 257-60.
- Crook T, Bartus RT, Ferris SH, Whitehouse P, Cohen GD, Gershon S. Age-associated memory impairment: proposed diagnostic criteria and measures of clinical changes – report of National Institute of Mental Health Work Group. *Dev Neuropsychol* 1986; 2: 261-76.
- Flicker C, Ferris SH, Reisberg B. Mild cognitive impairment in the elderly: Predictors of Dementia. *Neurology* 1991; 41: 1006-9.
- Petersen RC, Smith G, Waring S, Ivnick R, Kokmen E, Tangalos E. Aging, Memory and Mild Cognitive Impairment. *Int Psychogeriatr.* 1997; 9: 37-43.
- Petersen RC, Smith GE, Waring SC, Ivnick RJ, Tangalos E, Kokmen E. Mild cognitive impairment: clinical characterization and outcome. *Arch Neurol* 1999; 56: 303-8.
- Petersen RC. Diagnosis of Dementia: diagnostic criteria, rating and early detection. In Dementia Update. Educational Program Syllabus. American Academy of Neurology, 2000, p 3fd. 34/36.
- Petersen RC. Normal aging, mild cognitive impairment, and early Alzheimer's disease. *Neurologist* 1995; 1: 326-44.
- Laurent B, Allegri RF, Thomas Anterion C. La memoria y el envejecimiento. En Mangone CA, Allegri RF, Arizaga RL, Ollari JA (Eds): Demencia: enfoque multidisciplinario. Buenos Aires: Sagitario 1997, p 351-72.
- Laureau A, Letenneur L, Orgogozo J, et al. Incidence and outcome of mild cognitive impairment in a population-based prospective cohort. *Neurology* 2002; 59: 1594-9.
- Ritchie K, Artero S, Touchon J. Classification criteria for mild cognitive impairment: a population-based validation study. *Neurology* 2001; 56: 37-42.
- Ebly E, Hogan D, Parhad I. Cognitive impairment in the nondemented elderly. *Arch Neurol* 1995; 52: 612-9.
- Barker A, Jones R, Jennison C. A prevalence study of age-associated memory impairment. *Br J Psychiatry* 1995; 167: 642-8.
- Coria F, Gomez de Caso JA, Minguez F, Rodriguez-Artalejo F, Claveria LE. Prevalence of age-associated memory impairment and dementia in a rural community. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1993; 56: 973-6.
- Palmer K, Wang H, Backman L, Winblad B, Fratiglioni L. Differential evolution of cognitive impairment in nondemented older persons: results from the Kungsholmen project. *Am J Psychiatry* 2002; 159: 436-42.
- De Carli C. Mild cognitive impairment: prevalence, prognosis, etiology and treatment. *Lancet Neurol*, 2003; 2: 15-21.
- Dubois B and Verstidal P. Issues in Diagnosis, therapeutic strategies and Management of MCI disease. *MCI Forum*, 2003; 2: p 1-10.
- Pagés Larraya F, Grasso L, Marí G. Prevalencia de las demencias de tipo Alzheimer, demencias vasculares y otras demencias en la República Argentina. *Rev Neurol Arg* 2004; 29: 148-53.
- Serrano CM y Allegri RF. Tratamiento Farmacológico de las Demencias. En Wikinski S y Jufre G (eds). El abordaje Farmacológico en el Paciente Psiquiátrico Adulto. Buenos Aires: Panamericana, 2005.
- Gifford DR y Cummings JL. Evaluating dementia screening tests. *Neurology* 1999; 52: 224-7.

29. Allegri RF, Lorenzo J, Mangone CA. Evaluación neuropsicológica en las demencias. En: Mangone CA, Allegri RF, Arizaga RL, Ollari JA (eds). Demencias: Enfoque multidisciplinario de Buenos Aires, Polemos, 2005.

30. Allegri RF, Harris P, Drake M: Evaluación Neuropsicológica. En: Quiroga P y Rohde G (eds). Psicogeriatría: bases conceptuales. Ediciones de la Sociedad de Neurología, Psiquiatría y Neurocirugía, Chile, 2002.

31. Cummings JL, Mega MS. Neuropsychiatry and Behavioral Neuroscience. Oxford: University Press, 2003.

32. Somerfield M, Weisman C, Ury C, Chase W, Folstein M. Physician practices in the diagnosis of dementing disorders. *J Am Geriatric Soc* 1991; 39: 172-5.

33. Zec RF. Neuropsychological functioning in Alzheimer's disease. In Parks RW, Zec RF, Wilson RS (eds). Neuropsychology of Alzheimer's disease and other dementias. New York: Oxford University Press, 1993: p 3-80.

34. Petersen RC. Conceptual Overview. In Petersen RC (ed.). Mild Cognitive Impairment: aging to Alzheimer's disease. New York: Oxford University Press 2003, p 1-14.

35. Petersen RC, Smith GE, Ivnik RJ, et al. Apolipoprotein E status as a predictor of the development of Alzheimer's disease in memory-impairment individuals. *JAMA* 1995; 273: 1274-78.

36. Harris P, Drake M, Allegri RF. Deterioro cognitivo leve: en búsqueda de la predemencia. *Acta Psiquiatr Psicol Am Lat* 2001; 47: 11-20.

37. Allegri RF, Drake M, Harris P, Serrano CM, Taragano FE. Intrusions in verbal learning in mild cognitive impairment: prodromal Alzheimer's disease. *Neurology* 2005; Suppl 1: A165.

38. Drake M, Butman J, Fontan L, et al. Screening for mild cognitive impairment: usefulness of the 7-Minute Screen test. *Actas Esp Psiquiatr* 2003; 31: 252-5.

39. Chen P, Ratcliff G, Belle SH, Cauley JA, DeKosky ST, Ganguli M. Cognitive tests that best discriminate between presymptomatic AD and those who remain nondemented. *Neurology* 2000; 55: 1847-53.

40. Dubois B, Albert ML. Amnesic MCI or prodromal Alzheimer's disease? *Lancet Neurol* 2004; 3: 246-8.

41. Kaye JA, Swihart T, Howieson D, et al. Volume loss of the hippocampus and temporal lobe in healthy elderly person destined to develop dementia. *Neurology* 1997; 48: 1297-04.

42. Jack CR, Petersen RC, Xu YC, et al. Medial temporal atrophy on MRI in normal aging and very mild Alzheimer's disease. *Neurology* 1997; 49: 786-94.

43. Bobinski M, de Leon MJ, Convit A, et al. MRI of entorhinal cortex in mild Alzheimer's disease. *Lancet* 1999; 353: 38-40.

44. Xu Y, Jack CR, Petersen RC, et al. Usefulness of MRI measures of entorhinal cortex versus hippocampus in AD. *Neurology* 2000; 54: 1760-7.

45. Johnson KA, Albert MS. Functional Imaging. In: Petersen RC (ed.). Mild cognitive impairment: aging to Alzheimer's disease. New York: Oxford University Press, 2003, p 133-48.

46. Petersen RC. Mild cognitive impairment clinical trials. *Nat Rev Drug Discov* 2003b; 2: 646-53.

47. Petersen RC, Thomas RG, Grundman M, et al. Vitamin E and Donepezil for the Treatment of Mild Cognitive Impairment *N Engl J Med* 2005; 352: 2378-88.

48. Visser PJ, Scheltens P, Verhey FRJ. Do MCI criteria in drug trials accurately identify subjects with predementia Alzheimer's disease? *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005; 76: 1348-54.

Anexo 1

Cuestionario sobre Deterioro Cognitivo Leve (adaptación del Cuestionario de Dubois y col., 2003²⁵)

Estimado Dr.

Todos conocemos la dificultad en la conceptualización, diagnóstico y toma de decisiones con el Deterioro Cognitivo Leve.

Le solicitamos complete el siguiente cuestionario.

Desde ya muy agradecidos.

Los autores

1. ¿Utiliza el diagnóstico de Deterioro Cognitivo Leve en su práctica clínica?
Sí / No
2. ¿Considera que el Deterioro Cognitivo Leve responde a varias causas diferentes?
Sí / No
3. Si contestó que Sí en la pregunta anterior, ¿cuáles son las causas posibles?:
 - enfermedad de Alzheimer
 - enfermedad cerebro-vascular
 - demencia frontotemporal
 - demencia por cuerpos de Lewy
 - envejecimiento normal
4. ¿El Deterioro Cognitivo Leve es siempre patológico?
Sí / No
5. ¿Tiende a empeorar en el tiempo?
Sí / No
6. ¿El Deterioro Cognitivo Leve involucra sólo memoria?
Sí / No
 ¿El diagnóstico de Deterioro Cognitivo Leve se puede hacer en un consultorio de asistencia primaria?
Sí / No
 ¿Para el diagnóstico de Deterioro Cognitivo Leve son necesarios exámenes complementarios?
Sí / No
7. En caso de contestar Sí, ¿cuáles?
 - Evaluación Neuropsicológica Sí / No
 - Evaluación Neuropsiquiátrica Sí / No
 - Laboratorio simple Sí / No
 - TSH, T3, T4 Sí / No
 - B12 Sí / No
 - Ácido Fólico Sí / No
 - VDRL Sí / No
 - TAC de cerebro Sí / No
 - RNM de cerebro Sí / No
 - SPECT cerebral Sí / No
8. ¿Trata farmacológicamente a los pacientes?
Sí / No
9. En caso de Sí, ¿qué utiliza?
.....