

# Deterioro cognitivo leve

---

## *Mild cognitive impairment*

---

Mariangeles Pose, Facundo Manes

### RESUMEN

Se denomina “Deterioro Cognitivo Leve” a un estado transicional entre los cambios cognitivos del envejecimiento normal y un estadio temprano de la demencia. En la actualidad, el constructo deterioro cognitivo leve (DCL) se reconoce como una condición patológica, no como un proceso normal asociado a la edad, y se utiliza específicamente para referirse a un grupo de individuos que presentan cierto grado de déficit cognitivo cuya severidad resulta insuficiente para cumplir criterios de demencia ya que no presentan un compromiso esencial en las actividades de la vida diaria (1). Originalmente el MCI refería a un déficit de memoria en el contexto de funciones no-amnésicas preservadas (DCL amnésico) pero actualmente el término incluye déficits en otras funciones cognitivas más allá de la memoria. El DCL amnésico es posiblemente un estado precursor de la enfermedad de Alzheimer. Los datos neuropatológicos confirman esta transición del DCL amnésico a enfermedad de Alzheimer.

**PALABRAS CLAVES.** Enfermedad de Alzheimer, Envejecimiento, Trastornos de la memoria, Actividades Cotidianas. *(Mariangeles Pose, Facundo Manes. Deterioro cognitivo leve. Acta Neurol Colomb 2010;26:Sup (3:1):7-12).*

### SUMMARY

Mild Cognitive Impairment is a transitional stage between cognitive changes of normal aging and early-stage dementia. Nowadays, the construct of mild cognitive impairment (MCI) is recognized as a pathological condition, not as a normal process associated with age, and is used specifically to refer to a group of individuals who have some degree of cognitive impairment but not full filled all criteria for dementia and not to pose a fundamental commitment in the activities of daily living. MCI originally referred to a memory deficit in the context of non-amnesic functions preserved (amnesic MCI) but now the term includes deficits in other cognitive functions beyond memory. The amnesic MCI is possibly a precursor state to Alzheimer's disease. Neuropathological data confirm this transition from amnesic MCI to Alzheimer's disease.

**KEY WORDS.** Alzheimer Disease, Aging, Memory disorders, Activities of Daily Living.

*(Mariangeles Pose, Facundo Manes. Mild cognitive impairment. Acta Neurol Colomb 2010;26:Sup (3:1):7-12).*

---

## INTRODUCCIÓN

Se denomina “Deterioro Cognitivo Leve” a un estado transicional entre los cambios cognitivos del envejecimiento normal y un estadio temprano de la demencia. En la actualidad, el constructo Deterioro Cognitivo Leve (DCL) se reconoce como una condición patológica, no como un proceso normal asociado a la edad, y se utiliza específicamente para

referirse a un grupo de individuos que presentan cierto grado de déficit cognitivo cuya severidad resulta insuficiente para cumplir criterios de demencia ya que no presentan un compromiso esencial en las actividades de la vida diaria (1). Originalmente el MCI refería a un déficit de memoria en el contexto de funciones no-amnésicas preservadas (DCL amnésico) pero actualmente el término incluye déficits en otras funciones cognitivas más allá de la memoria. El

---

**Recibido:** 2/08/10. **Revisado:** 17/08/10. **Aceptado:** 27/08/10.

**Mariangeles Pose, Facundo Manes.** Instituto de Neurología Cognitiva (INECO). Instituto de Neurociencias de la Fundación Favaloro, Buenos Aires, Argentina.

**Correo electrónico:** fmanes@neurologiacognitiva.org

---

---

DCL amnésico es posiblemente un estado precursor de la enfermedad de Alzheimer. Datos neuropatológicos confirman esta transición del DCL amnésico a enfermedad de Alzheimer.

### Historia del concepto y criterios diagnósticos

El término Deterioro Cognitivo Leve (DCL) fue introducido en la literatura a fines de la década del 80 (2), con el propósito de referirse al estadio 3 de la escala GDS (Global Deterioration Scale) (3). Luego la escala CDR (Clinical Dementia Rating) se comenzó a utilizar con frecuencia como un instrumento para caracterizar tanto el deterioro leve como las etapas tempranas de la demencia y se estimó que el DCL podría corresponder a un valor de 0,5 en esta escala (4). De todos modos, luego se observó que estas escalas de severidad no eran adecuadas para distinguir las sutiles diferencias entre el DCL y las etapas tempranas de la demencia (1).

Al inicio, los criterios originales del DCL enfatizaban la importancia del deterioro de la memoria con relativa preservación de los demás dominios cognitivos, orientando el diagnóstico del mismo hacia una etapa prodrómica de la enfermedad de Alzheimer (1). Estos criterios eran: quejas de memoria, preferentemente corroboradas por un informante, deterioro objetivo de la memoria (acorde a valores de referencia), desempeño preservado en los dominios cognitivos no amnésicos (acorde a valores de referencia), preservación de las actividades de la vida diaria, persona sin demencia.

Posteriormente fue imponiéndose la idea de que el DCL representaba una entidad más heterogénea, ya que no todas las formas evolucionaban a la enfermedad de Alzheimer, y que resultaba necesaria una conceptualización más amplia. A partir de una conferencia internacional de expertos en 2003 se propusieron criterios más amplios que describen cuatro categorías o subtipos diferentes de DCL:

- DCL amnésico dominio único
- DCL amnésico dominio múltiple
- DCL no amnésico dominio único
- DCL no amnésico dominio múltiple

Recientemente Manes y colaboradores (5) detectaron que algunos pacientes que consultaban

por quejas de memoria rendían normalmente en el recuerdo diferido de la evaluación neuropsicológica standard pero padecían un proceso de olvido acelerado que se detectaba con una re-evaluación a las seis semanas. Estos autores sugieren que habría otro subtipo de DCL: el olvido acelerado. Estos fenotipos clínicos, en combinación con diferentes procesos de patogénesis, pueden sugerir etiologías posibles (de origen degenerativo, vascular o anímico), como se aprecia en la figura 1.

### EPIDEMIOLOGÍA

Se han diseñado numerosos estudios poblacionales para estimar la frecuencia del DCL con metodología variada y con diferentes definiciones de DCL. Según estudios longitudinales en la población general de individuos mayores de 70 años la tasa de prevalencia de DCL converge en 14 al 18% con un rango que va del 3 al 20% según la definición de DCL utilizada, siendo los más frecuentes el subtipo DCL amnésico vs el DCL no amnésico en una proporción 2:1. Las cifras de incidencia varían del 8 a 77/1000 personas por año (6).

El riesgo de desarrollar demencia en los pacientes con DCL también presenta una enorme variabilidad según el estudio realizado y la fuente de donde provienen los pacientes. Es posible que fuentes tales como clínicas de memoria o centros especializados presenten tasas de progresión a demencia, particularmente a enfermedad de Alzheimer, del 10 al 15% por año (7,8) a diferencia de los estudios epidemiológicos realizados en la población general donde las tasas varían del 6 al 10% por año (9,10). Es importante destacar que más allá de las diferencias entrambos tipos de estudios según las fuentes utilizadas, la tasa de progresión a demencia es mucho más elevada que la calculada en individuos mayores de 65 años sin deterioro cognitivo, estimada entre 1 a 2% por año (11). El DCL amnésico multidominio sería el subtipo con tasa más elevada de conversión a demencia (12,13).

### DIAGNÓSTICO

Es importante enfatizar que si bien las pruebas cognitivas son una herramienta indispensable en la evaluación de estos pacientes, el DCL no es

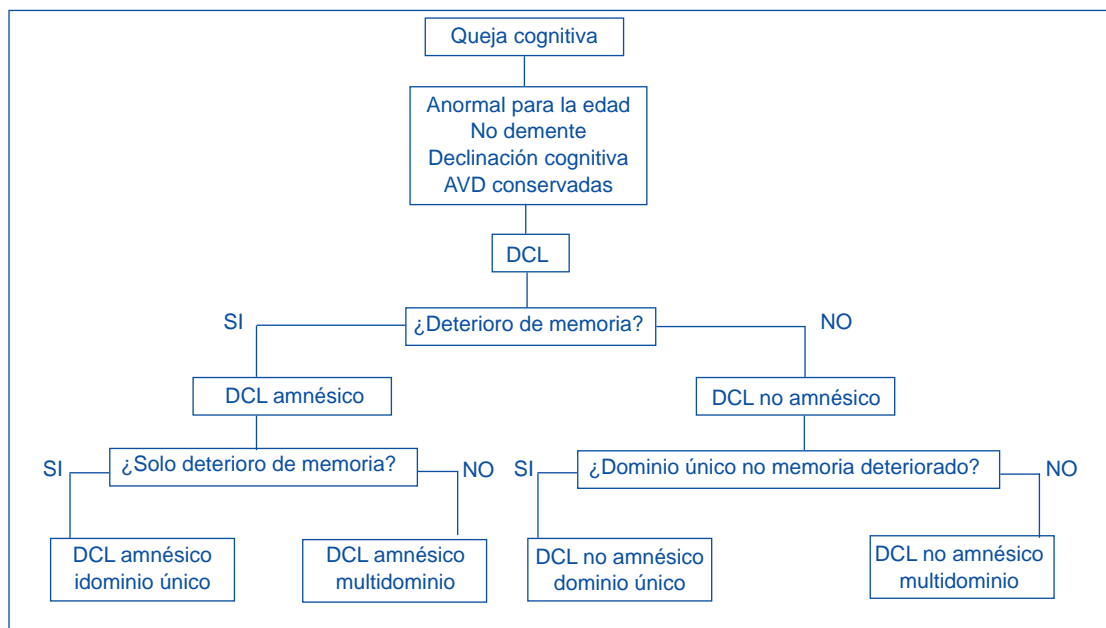


FIGURA 1.

ESQUEMA DIAGNÓSTICO DEL DCL Y SUBTIPOS. ADAPTADO DE PETERSEN, 2004.

simplemente una entidad neuropsicológica y el diagnóstico final involucra mucho más que una batería de pruebas cognitivas. El clínico debe usar información de la historia clínica, la opinión de los familiares del paciente, los datos de la evaluación neuropsicológica, y las neuroimágenes para determinar el diagnóstico de DCL. Basado en todos los datos el clínico puede decidir que el deterioro cognitivo no es normal pero tampoco cumple criterios de demencia y clasificar al sujeto como DCL. Es decisión del clínico si éste cree que el paciente está funcionando normalmente o ha alcanzado el umbral de demencia. El proceso diagnóstico se inicia con la queja cognitiva del paciente, en lo posible confirmada por un informante. Esta queja deberá ser confirmada mediante una evaluación neuropsicológica formal.

Existe en la actualidad un amplio debate sobre cuales son las herramientas más adecuadas para detectar el déficit de memoria en el DCL ya que aún no hay prueba que sea el gold standard y esté validada para este fin. Las pruebas de recuerdo diferido se utilizan ampliamente y un rendimiento pobre en éstas se asocian con alto riesgo de progresión a demencia (14,15).

## Predictores de progresión a demencia

El mejor modelo predictivo podría ser aquel que combinara las neuroimágenes y otros marcadores biológicos con los diferentes estadios del proceso patológico ya que ningún marcador poseería individualmente un valor predictivo uniforme a través de todo el curso de la enfermedad (16). Se ha estudiado ampliamente la relación entre la resonancia magnética estructural y el DCL. Se ha establecido una reducción volumétrica del lóbulo temporal medial, particularmente del hipocampo (región CA1 y el subiculum) y de la corteza entorrinal, en individuos con DCL, en comparación con controles normales, y estos signos se asociaron a tasas más altas de progresión a demencia (17,18).

El estudio con neuroimágenes funcionales cobró gran relevancia en los últimos años. Se han realizado investigaciones utilizando 18F-FDG-PET (fluorodeoxyglucose F 18 positron emission tomography) en los que se observó hipometabolismo en regiones temporales y parietales en pacientes con DCL y que este hallazgo se asociaba a una tasa más elevada de progresión a demencia (19). Uno de los avances más recientes en el campo de las neuroimágenes es el uso

---

de la imagen molecular del amiloide para detectar in vivo sus depósitos (20,21). Esta herramienta podría resultar de gran utilidad para identificar aquellos pacientes que son propensos a progresar más rápidamente hacia una demencia y que, eventualmente, podrían beneficiarse de una terapia anti-amiloide.

Un área que ha cobrado gran relevancia es la medición de marcadores biológicos en el líquido cefalorraquídeo. Hanson y colaboradores demostraron que pacientes con DCL que progresaban a demencia presentaban un perfil en líquido cefalorraquídeo similar al hallado en la enfermedad de Alzheimer, o sea, un descenso de  $\beta$  amiloide 1-42 y el aumento de la concentración total de la proteína tau en el LCR (22). Estos hallazgos fueron replicados recientemente por nuevos estudios (19,23), lo cual podría representar información valiosa para predecir la progresión del paciente con DCL. También deberán considerarse los aspectos genéticos, ya que existe evidencia científica de que los individuos con DCL y genotipo APOE4 progresan más rápidamente a enfermedad de Alzheimer (24,25).

### Factores de riesgo para DCL

Lopez y colaboradores, en el estudio Cardiovascular Health Study, observaron que el riesgo de desarrollar DCL incluía al genotipo APO E4 (para el DCL tipo amnésico), depresión, factores raciales (afro-americanos), bajo nivel educacional, atrofia e infartos identificados en la resonancia magnética y la presencia de enfermedad cardiovascular y diabetes (26).

### Neuroquímica y neuropatología

Se estima que la neuropatología del DCL se ubica en algún punto intermedio del continuum entre el envejecimiento normal y la demencia, ya que estos sujetos presentan cantidades variables de depósito de beta-amiloide y ovillos neurofibrilares en los lóbulos temporales mediales (27). El estudio de cohorte ROS (Religious Orders Study) realizó un seguimiento prolongado de integrantes de una orden religiosa a quienes se los evaluó anualmente y luego de la muerte se realizó autopsia del cerebro. Los investigadores encontraron que aproximadamente el 60% de los sujetos con DCL presentaban evidencia suficiente para cumplir criterios neuropatológicos de

enfermedad de Alzheimer, aunque también hallaron que la enfermedad vascular contribuía de manera significativa a las lesiones patológicas (28).

En relación a la actividad del sistema colinérgico, DeKosky y colaboradores hallaron que la actividad de la colina acetiltransferasa se encontraba elevada en el hipocampo y la corteza frontal en pacientes con DCL, ya que observaron *up* regulation de la misma en estas zonas del cerebro (29), lo cual podría corresponder a un mecanismo compensatorio. El déficit enzimático parecería no ser la causa primaria del deterioro mnésico en el DCL aunque este estudio no descarta una alteración colinérgica funcional temprana en el curso de la enfermedad. Es importante tener en cuenta que la plasticidad sináptica y colinérgica, que sería diferente de un individuo a otro, podría contribuir a la variabilidad de los procesos patológicos.

### Prevalencia de síntomas neuropsiquiátricos

En diferentes estudios poblacionales se observó que el 50% de los pacientes con DCL presentaban al menos un síntoma neuropsiquiátrico (vs el 25% de la población de adultos mayores sin deterioro cognitivo) y los síntomas más frecuentemente hallados fueron depresión, apatía e irritabilidad (30,31).

También observaron que la prevalencia de apatía, agitación e irritabilidad era ligeramente mayor en los sujetos con DCL amnésico vs DCL no amnésico quienes a su vez presentaban mayor depresión y ansiedad (31).

### TRATAMIENTO

Si bien en los últimos años se han realizado números ensayos farmacológicos en pacientes con DCL acudiendo a las drogas que se utilizan en la enfermedad de Alzheimer, aún no hay evidencia consistente de una terapia farmacológica efectiva para prevenir la progresión de la enfermedad. Se han evaluado principalmente los inhibidores de la acetilcolinesterasa pero los resultados han sido en su mayoría negativos. Un estudio multicéntrico, The Alzheimer's Disease Corporative Study (8), evaluó pacientes con DCL tipo amnésico tratados con donepecilo y altas dosis de vitamina E a lo largo de

3 años. Los resultados sugirieron eficacia terapéutica del donepecilo en los primeros 12 meses y hasta 24 meses para aquellos individuos que presentaban genotipo APO E4. Sin embargo, los resultados de eficacia no fueron positivos cuando el estudio se prolongó a 36 meses.

Con respecto al abordaje no farmacológico, una revisión reciente sugiere que las intervenciones cognitivas fueron más efectivas en mediciones objetivas y subjetivas de memoria, actividades de la vida diaria y estado de ánimo de los pacientes que en las valoraciones objetivas de otros dominios cognitivos (32). Dentro de las intervenciones cognitivas se incluyen los programas de entrenamiento cognitivo, definidos como una guía práctica basada en un set determinado de tareas orientado a ciertos aspectos de las funciones cognitivas que utilizan técnicas específicas (33). Otros dos abordajes dentro de las intervenciones cognitivas son la estimulación cognitiva, con el objetivo de incrementar la cognición utilizando un abordaje no específico y la rehabilitación cognitiva, que individualiza el programa según el déficit y las necesidades particulares del paciente y su familia (34). La eficacia no parece estar asociada al formato individual o grupal de la intervención y ambos tipos presentan ventajas y desventajas (32). En relación al ejercicio físico, en diferentes estudios observacionales se ha demostrado que el ejercicio físico tendría un efecto protector sobre la demencia tipo Alzheimer y también sobre el DCL (35-37).

## CONCLUSIONES

El DCL ha generado gran interés entre los investigadores en los últimos años y se ha producido gran cantidad de literatura al respecto. El DCL representa una entidad heterogénea y, en base a los múltiples marcadores explorados, la variabilidad de los casos parece ser multidimensional. Es importante continuar con el desarrollo de instrumentos de evaluación de imágenes y marcadores biológicos para evaluar las etapas asintomáticas de las enfermedades neurodegenerativas y detectar individuos en riesgo. De este modo se podrá validar su utilidad en la predicción hacia la enfermedad y también abrir la posibilidad al campo de las terapias preventivas.

## REFERENCIAS

1. PETERSEN RC. Mild cognitive impairment as a diagnostic entity. *J Intern Med.* 2004; 256:183-194.
2. REISBERG B, FERRIS SH, DE LEON MJ, ET AL. Stage-specific behavioral, cognitive, and in vivo changes in community residing subjects with age-associated memory impairment and primary degenerative dementia of the Alzheimer type. *Drug Dev Res.* 1988;15:101-114.
3. REISBERG B, FERRIS SH, DE LEON MJ, ET AL. The global deterioration scale for assessment of primary degenerative dementia. *Am J Psychiatry.* 1982; 139: 1136-1139.
4. MORRIS JC. The Clinical Dementia Rating (CDR): current version and scoring rules. *Neurology.* 1993;43:2412-2414.
5. MANES F, SERRANO C, CALCAGNO ML, CARDOZO J, HODGES J. Accelerated forgetting in subjects with memory complaints. A new form of Mild Cognitive Impairment? *J Neurol.* 2008;255:1067-70. Epub 2008 May 23.
6. ROBERTS RO, GEDA YE, KNOPMAN D, ET AL. The Mayo Clinic Study of Aging: design and sampling, participation, baseline measures and sample characteristics. *Neuroepidemiology.* 2008;30:58-69.
7. FARIAS ST, MUNGAS D, REED BR, HARVEY D, DECARLI C. Progression of mild cognitive impairment to dementia in clinic- vs community-based cohorts. *Arch Neurol.* 2009;66:1151-1157.
8. PETERSEN RC, THOMAS RG, GRUNDMAN M, ET AL. Alzheimer's Disease Cooperative Study Group. Vitamin E and donepezil for the treatment of mild cognitive impairment. *N Engl J Med.* 2005;352:2379-2388.
9. FISCHER P, JUNGWIRTH S, ZEHETMAYER S, ET AL. Conversion from subtypes of mild cognitive impairment to Alzheimer dementia. *Neurology.* 2007;68:288-291.
10. TSCHANZ JT, WELSH-BOHMER KA, LYKETSOS CG, ET AL. Cache County Investigators. Conversion to dementia from mild cognitive disorder: the Cache County Study. *Neurology.* 2006;67:229-234.
11. PETERSEN RC, SMITH GE, WARING SC, IVNIK RJ, TANGALOS EG, KOKMEN E. Mild cognitive impairment: clinical characterization and outcome. *Arch Neurol.* 1999; 56:303-308. 25.
12. AMIEVA H, LETENNEUR L, DARTIGUES J, ET AL. Annual rate and predictors of conversion to dementia in subjects presenting mild cognitive impairment criteria defined according to a population-based study. *Dement Geriatr Cogn Disord.* 2004; 18: 87-93.
13. AHMED S, MITCHELL J, ARNOLD R, NESTOR PJ, HODGES JR. Predicting rapid clinical progres-



- sion in amnesic mild cognitive impairment. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2008;25:170-7.
14. **GANGULI M, DODGE HH, SHEN C, ET AL.** Mild cognitive impairment, amnesic type: an epidemiological study. *Neurology*. 2004; 63: 115-121.
15. **VISSER PJ, SCHELTENS P, VERHEY FR, ET AL.** Medial temporal lobe atrophy and memory dysfunction as predictors for dementia in subjects with mild cognitive impairment. *J Neurol*. 1999;246:477-485.
16. **JACK CR JR, LOWE VJ, SENJEM ML, ET AL.** 11C PiB and structural MRI provide complementary information in imaging of Alzheimer's disease and amnesic mild cognitive impairment. *Brain*. 2008;131:665-680.
17. **FOX NC, SCAHILL RI, CRUM WR, ROSSOR MN.** Correlation between rates of brain atrophy and cognitive decline in AD. *Neurology*. 1999;52:1687-1689.
18. **APOSTOLOVA LG, DUTTON RA, DINOV ID, ET AL.** Conversion of mild cognitive impairment to Alzheimer disease predicted by hippocampal atrophy maps. *Arch Neurol*. 2006; 63: 693-699.
19. **MATTSSON N, ZETTERBERG H, HANSSON O, ET AL.** CSF biomarkers and incipient Alzheimer disease in patients with mild cognitive impairment. *JAMA*. 2009;302:385-393.
20. **OKELLO A, KOIVUNEN J, EDISON P, ET AL.** Conversion of amyloid positive and negative MCI to AD over 3 years: an 11C-PIB PET study. *Neurology*. 2009; 8;73:754-60
21. **JACK CR JR, LOWE VJ, WEIGAND SD, ET AL.** Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. Serial PIB and MRI in normal, mild cognitive impairment and Alzheimer's disease: implications for sequence of pathological events in Alzheimer's disease. *Brain*. 2009;132:1355-1365.
22. **HANSSON O, ZETTERBERG H, BUCHHAVE P, LONDOS E, BLENNOW K, MINTHON L.** Association between CSF biomarkers and incipient Alzheimer's disease in patients with mild cognitive impairment: a follow-up study. *Lancet Neurol*. 2006;5:228-234.
23. **SHAW LM, VANDERSTICHELE H, KNAPIK-CZAJKA M ET AL.** Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. Cerebrospinal fluid biomarker signature in Alzheimer's disease neuroimaging initiative subjects. *Ann Neurol*. 2009;65:403-413.
24. **PETERSEN RC, SMITH GE, IVNIK RJ ET AL.** Apolipoprotein E status as a predictor of the development of Alzheimer's disease in memory-impaired individuals. *JAMA*. 1995;273:1274-1278.
25. **AGGARWAL NT, WILSON RS, BECK TL, BIENIAS JL, BERRY-KRAVIS E, BENNETT DA.** The apolipoprotein E 4 allele and incident Alzheimer's disease in persons with mild cognitive impairment. *Neurocase*. 2005;11:3-7.
26. **LOPEZ OL, JAGUST WJ, DULBERG C, ET AL.** Risk factors for mild cognitive impairment in the Cardiovascular Health Study Cognition Study: part 2. *Arch Neurol*. 2003; 60:1394-9.
27. **MITCHELL TW, MUFSON EJ, SCHNEIDER JA.** Parahippocampal tau pathology in healthy aging, mild cognitive impairment and early Alzheimer's disease. *Ann Neurol*. 2002; 51: 145-155.
28. **BENNETT DA, SCHNEIDER JA, BIENIAS JL, EVANS DA, WILSON RS.** Mild cognitive impairment is related to Alzheimer disease pathology and cerebral infarctions. *Neurology*. 2005;64:834-841.
29. **DEKOSKY ST, IKONOMOVIC MD, STYREN SD, ET AL.** Upregulation of choline acetyltransferase activity in hippocampus and frontal cortex of elderly subjects with mild cognitive impairment. *Ann Neurol*. 2002;51:145-55
30. **LYKETSOS CG, LOPEZ O, JONES B, FITZPATRICK AL, BREITNER J, DEKOSKY S.** Prevalence of neuropsychiatric symptoms in dementia and mild cognitive impairment: results from the Cardiovascular Health Study. *JAMA*. 2002;288:1475-1483.
31. **GEDA YE, ROBERTS RO, KNOPMAN DS, ET AL.** Prevalence of neuropsychiatric symptoms in mild cognitive impairment and normal cognitive aging. *Arch Gen Psychiatry*. 2008; 65:1193-1198.
32. **JEAN L, BERGERON ME, THIVIERGE S, SIMARD M.** Cognitive intervention programs for individuals with mild cognitive impairment: systematic review of the literature. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2010;18:281-296.
33. **BELLEVILLE S.** Cognitive training for persons with mild cognitive impairment. *Int Psychogeriatr* 2008; 20:57-66.
34. **CLARE L, WOODS RT.** Cognitive rehabilitation and cognitive training for early-stage Alzheimer's disease and vascular dementia. *Cochrane Database Syst Rev* 2003;CD003260.
35. **VERGHESE J, LEVALLEY A, DERBY C, ET AL.** Leisure activities and the risk of amnesic mild cognitive impairment in the elderly. *Neurology*. 2006;66:821-827.
36. **LAUTENSCHLAGER NT, COX KL, FLICKER L, ET AL.** Effect of physical activity on cognitive function in older adults at risk for Alzheimer disease: a randomized trial [published correction appears in *JAMA*. 2009;301:276]. *JAMA*. 2008;300: 1027-1037.
37. **GEDA YE, ROBERTS RO, KNOPMAN DS, ET AL.** Physical Exercise, Aging, and Mild Cognitive Impairment. *Arch Neurol*. 2010;67:80-86.