

## Deterioro cognitivo ligero anterior a la enfermedad de Alzheimer: tipologías y evolución

Begoña Mulet, Rosa Sánchez-Casas\*, M. Teresa Arrufat\*\*, Lúdia Figuera, Antonio Labad\*\*\* y Marcel Rosich\*\*\*  
Institut de Recerca en Ciències de la Salut (IRCIS), \* Universitat Rovira i Virgili,  
\*\* Hospital Psiquiàtric Universitari Institut Pere Mata

El deterioro cognitivo ligero (DCL) se refiere a un estadio intermedio entre normalidad y demencia, principalmente enfermedad de Alzheimer (EA). Recientemente, se han propuesto tres tipos de DCL (amnésico, difuso y focal no amnésico), cada uno de ellos relacionado con una evolución posterior. Nuestro objetivo es describir la frecuencia de los diferentes tipos de DCL y mostrar cuál es el más relacionado con EA, mediante el análisis del perfil neurocognitivo. Se incluyen 141 pacientes y un grupo control equiparado en edad y sexo, ambos con estudio neuropsicológico. El rendimiento de los pacientes fue significativamente inferior al de controles en todas las funciones exploradas, excepto en orientación espacial. El tipo de DCL más frecuente fue el difuso. Después de dos años de seguimiento, un 15,21% de pacientes evolucionó hacia EA. Éstos presentaron mayor desorientación temporal y alteraciones de memoria episódica respecto los pacientes estables. Todos estos pacientes presentaban un DCL difuso.

*Mild cognitive impairment previous to Alzheimer's disease: typologies and outcome.* Mild Cognitive Impairment (MCI) refers to an intermediate stage between normality and dementia, especially Alzheimer disease (AD). Three types of MCI have been recently proposed (amnestic, diffuse and focal non-memory), each of them related to a specific later development. The aim of this paper is to determine the frequency with which these types of MCI occur and which of them is more related to AD. In order to achieve this aim, the patients' level of performance was examined in different neurocognitive tests. One hundred and forty-one patients were included in the study and they were compared to a control group with the same age and sex distribution. The patients' level of performance was significantly lower than the controls' in all the functions under examination, except in the case of spatial orientation where no differences were observed. Regarding the frequency of the three types of MCI, the most frequent one was the diffuse MCI. After a follow up study of 2 years, 15.21% of the patients developed AD. These patients showed greater temporal disorientation and episodic memory disorders than the patients that remained stable. All of them presented a diffuse MCI.

La enfermedad de Alzheimer (EA) es el trastorno neurodegenerativo más frecuente en nuestro país, representando alrededor del 50-70% de las demencias que se diagnostican. Esta alteración se caracteriza por presentar un inicio insidioso y un curso lentamente progresivo que típicamente se manifiesta a través de problemas de memoria pero que, a medida que avanza, implica otras funciones cognitivas además de alterar otros aspectos de la persona, como son la conducta o la personalidad (Alberca y López Pousa, 2002).

Estas características de la EA han dificultado el diagnóstico de la misma, sobre todo en las etapas iniciales cuando comparte algunas de las características del envejecimiento normal, no patológico, y la distinción resulta laboriosa. Posiblemente por estas difi-

cultades cada vez son más el número de trabajos cuyo objetivo es la identificación de las etapas iniciales o prodrómicas de la EA, hecho que ha de permitir la realización de un diagnóstico temprano y el inicio de medidas terapéuticas en un momento donde la independencia funcional de la persona se halla todavía preservada. La diferenciación de aquello que representa una etapa prodrómica de la EA de aquello que es característico del envejecimiento es un área de especial interés.

Actualmente, el concepto más utilizado para referirnos a este estado entre el envejecimiento y la demencia es el de deterioro cognitivo ligero (DCL), propuesto por el equipo de la Clínica Mayo a finales de los 90 (Petersen, Smith, Waring, Ivnik, Tangalos y Kokmen, 1997). El DCL se refiere a un estado transitorio entre la normalidad y la demencia que parece delimitar un grupo heterogéneo de individuos que se encuentran en una situación de riesgo superior a la observada en la población general para el desarrollo de una demencia, especialmente EA (Grundman, Petersen, Ferris, Thomas, Aisen, Bennett et al., 2004). Se ha observado una tasa de conversión anual a demencia del 12% entre las personas que reciben el diagnóstico de DCL, que es superior a la observada en la

población general, donde la tasa se sitúa entre 1-2% anual entre las personas mayores de 65 años (Petersen, Smith, Waring, Ivnik, Tangalos y Kokmen, 1999).

Los criterios diagnósticos de DCL propuestos por Petersen et al. (1997) incluyen: a) alteración subjetiva de la memoria, a poder ser corroborada por un informador fiable; b) alteración de la memoria objetivada mediante test con datos normativos de personas de la misma edad y nivel de escolaridad; c) función cognitiva general normal; d) realización normal de las actividades de la vida diaria; e) no estar demenciado. Resumiendo, el diagnóstico de DCL básicamente implica la presencia de alteraciones de la memoria superiores a aquellas esperables para la edad y nivel de escolaridad del sujeto, quien se desenvuelve adecuadamente en su quehacer diario, por lo que no puede aplicarse el diagnóstico de EA posible u otro tipo de demencia.

La aplicación de estos criterios diagnósticos ha constituido una aportación interesante, principalmente dirigida a disminuir la heterogeneidad que caracteriza a estos pacientes, aumentar el conocimiento de esta etapa entre lo normal y lo patológico e intentar definir grupos de alto riesgo. Algunos de estos trabajos se han centrado en el estudio del rendimiento amnésico o en el estudio de aquellas estructuras cerebrales alteradas más tempranamente en la EA y relacionadas con la memoria, concluyendo que los pacientes con DCL se sitúan entre los sujetos sanos y aquellos afectados de EA en estadio inicial (p. ej., Jacks, Petersen, Xu, Waring, O'Brien, Tangalos et al., 1997; Petersen et al., 1999), hecho que ha planteado la existencia de un *continuum* en aquellos pacientes que desarrollarán la EA (Petersen, 2003).

Otras líneas de investigación se han interesado por el estudio del rendimiento cognitivo general, más allá de la memoria, encontrando que estos pacientes no sólo se diferencian de los sujetos sanos en un peor rendimiento de la memoria episódica, sino también en otras funciones cognitivas, como pueden ser el lenguaje (Bartrés-Faz, Junqué, López-Alomar, Valveny, Moral, Casamayor et al., 2001) o las praxis (Arnáiz y Almkvist, 2001). Por ejemplo, Bozoki, Giordani, Heidebrink, Berent y Foster (2001) exponen que aquellos pacientes con una alteración aislada de la memoria raramente progresan a demencia después de un período de seguimiento de dos años, mientras que, en aquellos pacientes con al menos dos funciones cognitivas alteradas, especialmente memoria episódica y praxis constructiva, se observa un tasa de conversión del 48%.

Estos resultados han llevado a matizar la caracterización inicial de DCL. Recientemente Petersen, Doody, Kurz, Mohs, Morris, Rabins et al. (2001) han propuesto la existencia de tres tipos de DCL, cada uno de los cuales guardaría una relación más estrecha con una determinada evolución posterior. La tabla 1 resume esta tipología.

El primer tipo propuesto sería el DCL amnésico (DCL-A), que implicaría la presencia de quejas subjetivas de alteración de la memoria, objetivadas mediante pruebas estandarizadas tomando como referencia datos normativos para la misma edad y nivel de escolaridad del sujeto. Aun con la presencia de esta alteración en la memoria, la persona obtiene buenos resultados en pruebas de funcionamiento cognitivo general (p. ej., Mini Mental State Examination, MMSE), no se observan otras alteraciones cognitivas y mantiene básicamente preservadas sus actividades de la vida diaria. Según Petersen (2003), el DCL-A sería el tipo más frecuente y tendría una etiología degenerativa, siendo una etapa prodrómica de la EA.

El segundo tipo sería el DCL difuso (del inglés *Multiple Domains Slightly Impaired*, abreviado DCL-D), que requiere la presencia de diversas disfunciones cognitivas, no necesariamente de la memoria, en el lenguaje, funciones ejecutivas, alteraciones visoespaciales o visoconstructivas en relación a datos normativos, pero con un grado de alteración leve que no permite el diagnóstico de demencia. Así, los pacientes con DCL-D también obtienen resultados normales en pruebas de cribado y mantienen su independencia en las actividades de la vida diaria. Según Petersen et al. (2001), este tipo de DCL pueden progresar hacia la EA, pero también se relaciona con otras etiologías, como la demencia vascular, así como encontrarse en el extremo del envejecimiento no patológico.

Finalmente, encontraríamos el DCL focal no amnésico (del inglés *Single Nonmemory Domain*, abreviado DCL-F), que implicaría una alteración leve de alguna función cognitiva que no fuese la memoria, como una alteración específica del lenguaje que pudiera evolucionar hacia una afasia progresiva primaria o de las funciones ejecutivas que podría orientarnos hacia una demencia frontotemporal. En este caso, Petersen (2003) tampoco excluye la posible evolución hacia la EA, dada la importante heterogeneidad clínica y etiológica que se observa entre los pacientes con DCL.

Es importante mencionar que hay todavía pocos estudios que confirmen esta distribución de tipos de DCL, así como su frecuencia y evolución posterior, siendo muy escasos los trabajos publicados en nuestro país. Recientemente se han publicado datos en conflicto con la propuesta de Petersen et al. (2001); en particular, López (2003), a partir del seguimiento de pacientes con deterioro cognitivo que no alcanza el grado de demencia, ha observado la existencia de dos síndromes diferenciados: una forma amnésica y otra con un déficit cognitivo más amplio no amnésico. A diferencia de lo que sugiere Petersen, López encuentra que esta última forma es la más frecuente.

El objetivo de este trabajo es, por un lado, examinar la distribución entre los diferentes tipos de DCL propuestos por Petersen et al. (2001) de un grupo de pacientes que cumplen estos criterios diagnósticos y que deciden consultar en una unidad especializada en el diagnóstico y tratamiento del deterioro cognitivo y la demencia; por otro lado, determinar cuál es el tipo de DCL que guarda una relación más estrecha con una posible evolución posterior hacia la EA después de un tiempo medio de seguimiento de dos años.

Tabla 1  
Tipos de deterioro cognitivo ligero. Modificada de Petersen et al. (2001)

Tipología DCL	Alteraciones cognitivas	Trastornos relacionados
DCL amnésico	Alteración leve de la memoria	• Enfermedad de Alzheimer
DCL difuso	Alteración leve de diferentes dominios cognitivos	• Enfermedad de Alzheimer • Demencia vascular • Envejecimiento normal
DCL focal no amnésico	Alteración leve de una función cognitiva diferente de la memoria	• Demencia frontotemporal • Demencia con cuerpos de Lewy • Demencia vascular • Afasia progresiva primaria • Enfermedad de Parkinson • Enfermedad de Alzheimer

DCL: Deterioro cognitivo ligero

Este estudio fue aprobado por la Comisión de Investigación del Hospital Psiquiàtric Universitari Institut Pere Mata y por el Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital Universitari de Sant Joan, de Tarragona.

### Método

#### Evaluación neuropsicológica

Se administró una batería neuropsicológica amplia que evalúa diferentes funciones cognitivas como son atención, orientación, memoria de trabajo y episódica, evocación categorial semántica, denominación, praxis ideomotriz, constructiva y gnosia visual, mediante las pruebas: dígitos (directos e inversos) y cubos de la escala de inteligencia Wechsler para adultos (WAIS), subtest de orientación autopsíquica y de evocación categorial semántica del Programa Integrado de Exploración Neuropsicológica (PIEN) (Peña-Casanova, 1991), praxis ideomotrices de imitación bilateral de Strub y Black, test de figuras superpuestas tipo Poppelreuter, test de aprendizaje auditivo verbal de Rey (RAVLT) y test de denominación de Boston (BNT) (Lezak, 1995). La tabla 2 resume los resultados obtenidos por los voluntarios y pacientes en las diferentes pruebas que conforman esta exploración neuropsicológica.

#### Análisis estadístico

Se utilizaron las pruebas de Chi cuadrado o el test exacto de Fisher en el análisis de variables cualitativas. Se analizaron las diferencias en el rendimiento de las pruebas neuropsicológicas entre los pacientes que mantuvieron el diagnóstico de DCL y aquellos que evolucionaron a EA mediante la prueba t-Student. Los resultados se consideraron significativos para el nivel de confianza del 95%.

#### Participantes

En este trabajo se incluyen dos muestras de participantes: una formada por sujetos voluntarios sanos y otra que incluye pacientes con diagnóstico de DCL. Todos ellos fueron seleccionados de entre los participantes reclutados desde nuestra Unidad Memoria-Alzheimer del Hospital Psiquiàtric Universitari Institut Pere Mata para un estudio previo (Rosich, Figuera, Mulet, Arrufat, Pascual, Arbeloa et al., 2004). Brevemente, este estudio reclutó una amplia muestra de pacientes, incidentes entre 1998 y 2001, con deterioro cognitivo y diferentes diagnósticos de demencia, realizándose seguimiento semestral de los mismos, y un grupo de voluntarios sanos, los cuales fueron estudiados clínica y genéticamente. Los voluntarios no realizaron un seguimiento formal cada seis meses pero se mantuvo el contacto con los mismos, dado que eran los acompañantes al seguimiento de los pacientes.

#### Grupo control

Se incluye un grupo control, equiparado en edad y sexo con el grupo de pacientes con DCL, formado por 203 voluntarios sanos. Los criterios de inclusión para este grupo control fueron: a) ser cónyuge no consanguíneo; b) aceptar colaborar en el estudio con firma del consentimiento informado; c) no referir quejas subjetivas de alteraciones de memoria; d) ausencia de trastorno psiquiátrico o neurológico que pueda interferir en el funcionamiento cog-

nitivo; e) obtener una puntuación  $\geq 26$  en el MMSE (Blesa, Pujol, Aguilar, Santacruz, Bertrán-Serra, Hernández et al., 2001); y f) resultados normales, respecto datos normativos, en el resto de pruebas neuropsicológicas.

#### Pacientes con deterioro cognitivo ligero

Se seleccionaron 141 pacientes con diagnóstico de DCL de entre los 815 pacientes incluidos en el citado estudio anterior (Rosich et al., 2004).

		Control	Pacientes	DCL estables	DCL (EA)
	N	203	137	106	31
<b>Orientación<sup>a</sup></b>					
Autopsíquica	Media DE	6,9 0,2	6,7* 0,6	6,7 0,6	6,5 0,6
Temporal	Media DE	4,9 0,4	4,0* 1,1	4,1 1,0	3,6** 1,1
Espacial	Media DE	4,9 0,1	4,9 0,2	4,9 0,1	4,9 0,4
<b>Span atencional<sup>a</sup></b> (dígitos directos WAIS)	Media DE	4,9 1,0	4,6* 1,0	4,6 0,9	4,8 1,1
<b>Memoria de trabajo<sup>a</sup></b> (dígitos inversos WAIS)	Media DE	3,6 0,9	3,1* 0,9	3,1 0,9	3,1 1,0
<b>Memoria episódica (RAVLT)<sup>a</sup></b>					
Aprendizaje	Media DE	38,1 9,2	25,2* 8,0	26,0 8,6	22,1** 3,7
Recuerdo diferido	Media DE	7,7 3,3	3,1* 2,3	3,5 2,4	1,9** 1,7
<b>Evocación categorial semántica<sup>a</sup></b>	Media DE	15,8 4,1	11,4* 3,7	11,6 3,7	10,7 3,7
<b>Denominación (BNT)<sup>a</sup></b>	Media DE	15,2 1,9	14,2* 1,7	14,2 1,7	14,1 1,8
<b>Praxis ideomotriz<sup>a</sup></b>	Media DE	4,9 0,4	4,3* 0,9	4,2 1,0	4,4 0,9
<b>Praxis constructiva<sup>a</sup></b> (cubos WAIS)	Media DE	24,7 8,4	15,0* 8,8	15,5 9,0	13,5 8,2
<b>Gnosia visual<sup>a</sup></b> (Test de Poppelreuter)	Media DE	9,9 0,2	9,7* 0,6	9,7 0,6	9,7 0,53

DCL: Deterioro cognitivo ligero; DCL(EA): Pacientes con deterioro cognitivo ligero que han evolucionado hacia la enfermedad de Alzheimer.  
DE: desviación estándar.  
WAIS: Escala de inteligencia Wechsler para adultos; RAVLT: Test de aprendizaje auditivo verbal de Rey; BNT: Test de denominación de Boston.  
<sup>a</sup>: los resultados se ofrecen en puntuaciones directas.  
\*: p<0,05 al comparar los pacientes respecto el grupo de voluntarios  
\*\*: p<0,05 al comparar los dos subgrupos de pacientes con deterioro cognitivo ligero.

Los criterios de inclusión para pacientes en este trabajo fueron: a) firma del consentimiento informado; b) diagnóstico de DCL; c) ausencia de trastorno psiquiátrico o neurológico que pueda interferir en el funcionamiento cognitivo; d) completar el estudio neuropsicológico; y e) realizar seguimiento durante un tiempo mínimo de 6 meses. Para operacionalizar los criterios diagnósticos de DCL de Petersen et al. (1997) se fijó la obtención de una puntuación superior al punto de corte para demencia en el MMSE (igual o mayor que 24) (Blesa et al., 2001) para la evaluación de la función cognitiva general y la obtención de una puntuación menor que 4 en la escala Global Deterioration Scale (GDS) de Reisberg, Ferris, De Leon y Crook (1982) como criterio relacionado con la independencia en las actividades de la vida diaria.

En el momento de la exploración inicial, durante el cual se realizó la exploración neuropsicológica, ninguno de los pacientes recibía tratamiento con agentes anticolinesterásicos de tratamiento para la EA.

Los 141 pacientes fueron seguidos semestralmente durante un tiempo medio de dos años (rango 0,6-5,3 años). Después de este período de seguimiento, un 24,82% cambió de diagnóstico. Treinta y un pacientes evolucionaron hacia EA. Se excluyeron 4 pacientes que progresaron hacia diferentes trastornos (dos pacientes recibieron el diagnóstico de deterioro cognitivo asociado a la edad, un caso de demencia con cuerpos de Lewy y un caso de demencia vascular), ya que no fue posible constituir un grupo con ellos debido al reducido tamaño del mismo, quedando finalmente un grupo de 137 pacientes con DCL.

La tabla 3 muestra las características descriptivas del grupo control, de los pacientes con DCL y de los dos subgrupos de pacientes con DCL: aquellos que se mantuvieron estables (DCL estables) y aquellos que evolucionaron hacia la EA [DCL(EA)]. Como puede observarse, no se encontraron diferencias significativas en función del sexo ( $\chi^2(1)=0,981$ ;  $p=0,376$ ) y edad ( $t(338)=-1,884$ ;  $p=0,06$ ) entre el grupo total de pacientes y el grupo control. Sin embargo, el nivel de escolaridad fue significativamente superior en el grupo de pacientes ( $\chi^2(1)=14,958$ ;  $p<0,05$ ), mientras que la puntuación en el test de cribado MMSE fue significativamente inferior ( $t(338)=13,565$ ;  $p<0,05$ ).

En cuanto a los dos subgrupos de pacientes con DCL, tampoco hubo diferencias estadísticamente significativas entre ellos en la distribución por sexos ( $\chi^2(1)=0,343$ ;  $p=0,681$ ), edad ( $t(135)=0,026$ ;  $p=0,979$ ) ni nivel de escolaridad ( $\chi^2(1)=0,054$ ;  $p=1,00$ ). Los pacientes que evolucionaron hacia la EA seguían en mayor proporción tratamiento con agentes anticolinesterásicos ( $\chi^2(1)=5,689$ ;  $p=0,024$ ) y obtuvieron una puntuación significativamente menor en el MMSE que aquellos que se mantuvieron estables ( $t(135)=3,351$ ;  $p=0,001$ ) aunque superior al punto de corte para demencia

*Clasificación según el tipo de deterioro cognitivo ligero*

A través del análisis del rendimiento de los pacientes en las diferentes pruebas incluidas en el protocolo de exploración neuropsicológica, éstos fueron distribuidos entre los diferentes tipos de DCL anteriormente citados: DCL-A, DCL-D y DCL-F (Petersen et al., 2001)

Para realizar esta distribución, se trabajó a partir de las puntuaciones del grupo control, estableciéndose un punto de corte que permitiera considerar alteradas o preservadas las puntuaciones de los pacientes con DCL. Este punto de corte establecía como alteradas todas aquellas puntuaciones de los pacientes inferiores a 1,5

desviaciones estándar, a partir de datos ajustados según la edad, sexo y nivel de escolarización del grupo de voluntarios sanos.

A partir de las variables dicotómicas (alterado *versus* preservado) generadas aplicando estos puntos de corte, se distribuyeron los pacientes entre los tres tipos de DCL propuestos por Petersen et al. (2001):

1. DCL-A: cuando sólo se halló alterada la memoria episódica, ya sea en el aprendizaje de una lista de palabras o en el recuerdo diferido de la misma, evaluados a través del RAVLT.
2. DCL-D: aplicable en aquellos casos donde se encontraron alteradas al menos dos funciones cognitivas distintas.
3. DCL-F: aquellos pacientes que presentaban un rendimiento amnésico preservado pero tenían alterada sólo una de las restantes funciones cognitivas evaluadas.

También fue necesario incluir un cuarto grupo para reunir aquellos pacientes en que no fue posible objetivar la presencia de un deterioro cognitivo, pero donde el cambio respecto el nivel de funcionamiento previo y la persistencia de las quejas subjetivas de problemas con la memoria requirió el diagnóstico de DCL y el seguimiento del paciente.

Tres pacientes no completaron el RAVLT. Esto no permitió objetivar la presencia de alteraciones en la memoria episódica, por lo que no fue posible clasificar estos sujetos como DCL-F aunque presentasen otra alteración o sin alteración cognitiva. Estos pacientes se excluyeron del análisis de la distribución entre variantes del DCL, la cual incluye 134 pacientes.

		Control	Pacientes	DCL estables	DCL (EA)
	N	203	137	106	31
<b>Sexo</b>	% mujeres	50,7	56,2	57,5	51,6
<b>Edad</b>	Media	72,5	73,9	74,0	73,9
	DE	7,3	7,1	6,7	8,3
<b>Nivel escolaridad</b>	% <5 años	36,9	17,5*	17,9	16,1
<b>MMSE</b>	Media	28,4	26,1*	26,4	25,2**
	DE	1,4	1,7	1,7	1,7
<b>Tiempo de seguimiento<sup>a</sup></b>	Media	n.a.	1,7	1,8	1,5
	DE	n.a.	0,9	0,9	0,7
<b>Tratamiento anticolinesterásicos</b>	%	n.a.	48,9	43,4	67,7**

DCL: Deterioro cognitivo ligero; DCL(EA): Pacientes con deterioro cognitivo ligero que han evolucionado hacia la enfermedad de Alzheimer.  
 MMSE: Mini Mental State Examination.  
 DE: desviación estándar.  
<sup>a</sup>: en meses  
 n.a.: no aplicable.  
 % <5 años: porcentaje de personas con un nivel de escolaridad inferior a los 5 años.  
 \*:  $p<0,05$  al comparar los pacientes respecto el grupo de voluntarios  
 \*\*:  $p<0,05$  al comparar los dos subgrupos de pacientes con deterioro cognitivo ligero.

La tabla 4 muestra la distribución de los pacientes con DCL entre estos cuatro grupos.

### Resultados

#### Exploración neuropsicológica

Los resultados de la exploración neuropsicológica se presentan en la tabla 2.

Al comparar el resultado en cada una de las pruebas incluidas en el protocolo de exploración neuropsicológica entre pacientes y controles, el rendimiento de los pacientes fue significativamente inferior en todas las funciones exploradas (orientación autopsíquica  $t(310)=5,078$ ,  $p<0,001$ ; orientación temporal  $t(338)=8,804$ ,  $p<0,001$ ; dígitos directos WAIS  $t(308)=2,965$ ,  $p<0,001$ ; dígitos inversos WAIS  $t(308)=5,754$ ,  $p<0,001$ ; praxitomos  $t(294)=6,385$ ,  $p<0,001$ ; cubos WAIS  $t(296)=11,632$ ,  $p<0,001$ ; evocación categorial semántica PIEN  $t(306)=9,65$ ,  $p<0,001$ ; figuras superpuestas tipo Poppelreuter  $t(309)=4,935$ ,  $p<0,001$ ; BNT  $t(297)=5,043$ ,  $p<0,001$ ; aprendizaje

RAVLT  $t(261)=12,508$ ,  $p<0,001$ ; recuerdo diferido RAVLT  $t(288)=14,039$ ,  $p<0,001$ ), excepto en la orientación espacial, donde tanto los voluntarios como los pacientes obtuvieron un resultado medio óptimo ( $t(338)=0,776$ ;  $p=0,489$ ).

Respecto la comparación entre subgrupos de pacientes, se hallaron diferencias estadísticamente significativas en la orientación temporal ( $t(135)=2,285$ ;  $p=0,024$ ) y en la memoria episódica, tanto en el aprendizaje de una lista de palabras ( $t(135)=3,179$ ;  $p=0,002$ ) como en el recuerdo diferido de la misma ( $t(135)=3,021$ ;  $p=0,003$ ). En estas tres variables, los pacientes que evolucionaron hacia la EA mostraron un rendimiento significativamente inferior que aquellos pacientes que se mantuvieron estables. Este resultado fue especialmente significativo en la evaluación del recuerdo diferido, ya que los pacientes con evolución hacia EA sólo fueron capaces de recordar entre una o dos palabras de una lista de 15 después de un lapso de tiempo de veinte minutos. La figura 1 muestra estos resultados.

#### Tipología del deterioro cognitivo ligero

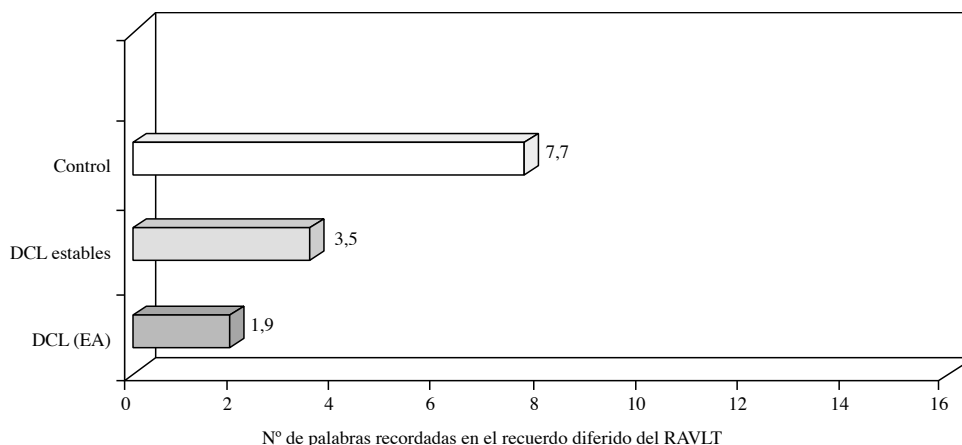
Aquellos pacientes cuyo diagnóstico de DCL se basaba en el juicio clínico, es decir, aquellos donde no fue posible objetivar la presencia de deterioro cognitivo en ninguna de las funciones evaluadas, mantuvieron este diagnóstico, representando el 1,5% del total de pacientes.

De entre los tres tipos propuestos por Petersen et al. (2001), el DCL-A fue el menos frecuente, encontrándose en el 2,2% del total de pacientes. El DCL-F también resultó un tipo poco frecuente, representando el 5,1% del total de pacientes. Ninguno de los pacientes con DCL-A o DCL-F evolucionó hacia la EA después de un tiempo de seguimiento medio de dos años.

Finalmente, el tipo más frecuente fue el DCL-D, es decir, aquel donde se encontraron alteradas al menos dos funciones cognitivas respecto las puntuaciones ajustadas según edad, sexo y nivel de escolaridad del grupo control. Este tipo de DCL representaba el 89,1% del total de pacientes. Analizando la distribución de este tipo, se pudo observar que era más frecuente entre aquellos pacientes que evolucionaron hacia la EA después del seguimiento aproximado de dos años, ya que todos ellos presentaron este tipo de DCL. No obstante, esta diferencia no llegó a ser significativa [DCL-D en pacientes estables=88,3% vs. en DCL(EA)=100%;  $\chi^2(1)=3,967$ , Test de Fisher=0,068].

Tipología del deterioro cognitivo ligero	Pacientes			
	N	134	103	31
<b>No alteración</b>	N	2	2	0
	%	1,5	1,9	0
<b>DCL amnésico</b>	N	3	3	0
	%	2,2	2,9	0
<b>DCL difuso</b>	N	122	91	31
	%	89,1	88,3	100,0
<b>CL focal no amnésico</b>	N	7	7	0
	%	5,1	6,8	0

DCL: Deterioro cognitivo ligero; DCL(EA): Pacientes con deterioro cognitivo ligero que han evolucionado hacia la enfermedad de Alzheimer.



**Figura 1.** Rendimiento en el recuerdo diferido del RAVLT en el grupo control, pacientes con deterioro cognitivo ligero estables y pacientes con deterioro cognitivo ligero que evolucionaron hacia la enfermedad de Alzheimer

DCL: Deterioro cognitivo ligero; DCL(EA): pacientes con deterioro cognitivo ligero que evolucionaron hacia la enfermedad de Alzheimer; RAVLT: Test de aprendizaje auditivo verbal de Rey

### Discusión

El deterioro cognitivo ligero es la forma actualmente más aceptada para referirnos al estado intermedio entre la normalidad y la demencia. Existe menor consenso sobre si este diagnóstico representa un estado transitorio hacia la demencia o simplemente un nivel de funcionamiento cognitivo bajo del envejecimiento no patológico. Con miras a la reducción de la heterogeneidad que caracteriza estos pacientes, recientemente han aparecido diferentes propuestas de clasificación, como la propuesta de Petersen et al. (2001). Estos autores proponen tres tipos de DCL y postulan que el DCL amnésico sería el más habitual y mayormente relacionado con la EA con una etiología degenerativa, aunque no excluyen la posible involución hacia esta demencia en ninguno de los otros tipos, como son el DCL difuso y el DCL focal no amnésico.

El análisis de nuestros datos muestra que el DCL amnésico resulta muy poco frecuente entre aquellos pacientes con un deterioro leve que deciden consultar en una unidad especializada debido a los problemas de memoria. De hecho, este tipo de DCL sólo se pudo aplicar a tres de los 141 pacientes incluidos en este estudio, confirmando los resultados obtenidos por López (2003) en población americana. De la misma manera, el DCL focal no amnésico también resultó poco frecuente. Todos los pacientes que mostraron estos patrones de alteración limitados a una función cognitiva permanecieron estables después de los dos años de seguimiento.

Por otro lado, el tipo de DCL que se observó con una mayor frecuencia en este estudio fue el DCL difuso. Todos los pacientes que evolucionaron hacia la EA durante el período de seguimiento presentaban este tipo de DCL. Este resultado sugiere que en esta etapa entre la normalidad y la EA, el tipo de deterioro cognitivo que principalmente podemos observar es aquel que comparte las características de esta enfermedad neurodegenerativa, es decir, un patrón de deterioro cognitivo de tipo difuso aunque en grado leve (Muñoz, Iruarizaga, Miguel-Tobal y Cano, 1995; Perea y Ladera, 1997). Estos datos están en la misma línea que los encontrados por otros grupos de trabajo, los cuales observan diferentes alteraciones cognitivas relacionadas con un progreso más evidente hacia la EA (p. ej., Arnáiz et al., 2001; Bartrés-Faz et al., 2001; Bozoki et al., 2001; López, 2003). En todos nuestros pacientes con evolución hacia EA, el estudio neuropsicológico mostró la presencia de alteraciones de la memoria episódica, especialmente en el recuerdo diferido de una lista de palabras, y un mayor grado de desorientación temporal respecto aquellos pacientes que se mantuvieron estables. Posiblemente este patrón de disfunción cognitiva esté reflejando la mayor afectación de la zona temporal medial que se observa en las etapas preclínicas de la EA (Braak y Braak, 1992), aunque al compararlos con los voluntarios sanos también denota la presencia de disfunción a nivel cortical, hecho que se manifiesta en la alteración de praxias, gnósias y funciones ejecutivas.

Por lo tanto, nuestros resultados se mostrarían más acordes con aquellas líneas de trabajo que consideran la existencia de un patrón de deterioro cognitivo más extenso, que incluye otras alteraciones cognitivas además de la memoria, como aquel más relacionado con la EA (Arnáiz et al., 2001; Bartrés-Faz et al., 2001; Bozoki et al., 2001; López, 2003). Esto posiblemente sea debido a dos motivos. Por un lado, al hecho que haber incluido un estudio neuropsicológico amplio con pruebas específicas para la evaluación de distintas funciones cognitivas, además de pruebas breves de cribado cognitivo que permiten la objetivación de diferentes patrones de disfunción cognitiva. Por otro lado, estos resultados pueden reflejar nuestro marco de trabajo, ya que los pacientes fueron reclutados desde una unidad especializada en el diagnóstico y tratamiento del deterioro cognitivo y la demencia, hecho que dificulta la observación de pacientes con patología aguda (p. ej., patología vascular cerebral que pueda derivar hacia un DCL-F) y que también los aleja de los obtenidos en diseños de corte epidemiológico.

La forma en que se distribuyen los pacientes con un grado de deterioro cognitivo leve entre los diferentes tipos de DCL en este estudio debe hacernos considerar la necesidad de realizar un estudio neuropsicológico amplio y exhaustivo cuando nos encontramos frente a una persona de cierta edad que decide consultar en una unidad de memoria por los problemas que ésta le acarrea en su día a día, ya que la alteración del rendimiento cognitivo que se relaciona con una mayor probabilidad de evolución hacia la EA no se limita a la memoria, sino que incluye otras disfunciones, como la desorientación temporal.

Asimismo esta distribución resalta la importancia de disponer de muestras representativas de la población normal para la baremación de pruebas cognitivas, ya que parece posible poder diferenciar el patrón de funcionamiento cognitivo característico del envejecimiento no patológico del DCL, por lo que grupos representativos se hacen necesarios para un diagnóstico temprano eficiente.

Esperemos que el seguimiento de estos pacientes durante un período de tiempo más prolongado, así como la combinación del estudio neuropsicológico con otras variables de interés, tanto clínicas como biológicas, genéticas o de neuroimagen, permita confirmar nuestros resultados, es decir, la presencia de un patrón de deterioro cognitivo ligero de tipo difuso entre aquellos pacientes con evolución hacia la enfermedad de Alzheimer.

### Agradecimientos

Agradecemos el soporte recibido desde el Institut de Recerca en Ciències de la Salut (IRCIS), de la Fundació Pere Mata y de la Red Temática de Investigación Cooperativa (G03/184).

Este estudio no hubiera sido posible sin la colaboración de No-vest Esteve y Pfizer, S.A.

### Referencias

- Alberca, R. y López Pousa, S. (2002). *Enfermedad de Alzheimer y otras demencias*. Madrid: Médica Panamericana.
- Arnáiz, E. y Almkvist, O. (2003). Neuropsychological features of mild cognitive impairment and preclinical Alzheimer's disease. *Acta Neurologica Scandinavica*, 107 (Suppl. 179), 34-41.
- Bartrés-Faz, D., Junqué, C., López-Alomar, A., Valveny, N., Moral, P., Casamayor, R., Salido, A., Bel, C. y Clemente, I. (2001). Neuropsychological and genetic differences between Age-associated Memory Impairment and Mild Cognitive Impairment. *Journal of the American Geriatrics Society*, 49(7), 985-990.
- Blesa, R., Pujol, M., Aguilar, M., Santacruz, P., Bertran-Serra, I., Hernández, G., Sol, J.M. y Peña-Casanova, J.; NORMACODEM Group (2001). Clinical validity of the 'mini-mental state' for Spanish speaking communities. *Neuropsychologica*, 39(11), 1.150-1.157.

- Bozoki, A., Giordani, B., Heidebrink, J.L., Berent, S. y Foster, N.L. (2001). Mild cognitive impairments predict dementia in nondemented elderly patients with memory loss. *Archives of Neurology*, 58, 411-416.
- Braak H. y Braak E. (1992). Neuropathological staging of Alzheimer-related changes. *Acta Neuropathologica*, 82, 230-259.
- Grundman M., Petersen R.C., Ferris S.H., Thomas R.G., Aisen P.S., Bennett D.A. et al. (2004). Mild cognitive impairment can be distinguished from Alzheimer disease and normal aging for clinical trials. *Archives of Neurology*, 61, 59-66.
- Jacks, C.R., Petersen, R.C., Xu, T.C., Waring, S.C., O'Brien, P.C., Tangalos, E.G. y Kokmen, E. (1997). Medial temporal atrophy on MRI in normal aging and very mild Alzheimer's disease. *Neurology*, 49, 786-794.
- Lezak, M. (1995). *Neuropsychological assessment*. New York: Oxford University Press.
- López, O.L. (2003). Clasificación del deterioro cognitivo leve en un estudio poblacional. *Revista de Neurología*, 37(2), 140-144.
- Muñoz, J.M., Iruarrizaga, I., Miguel-Tobal, J.J. y Cano, A. (1995). Déficit neuropsicológicos asociados a la enfermedad de Alzheimer. *Psicothema*, 7(3), 473-487.
- Peña-Casanova, J. (1991). *Normalidad, semiología y patología neuropsicológicas*. Barcelona: Masson.
- Perea, M.V. y Ladera, V. (1997). Rendimientos neuropsicológicos y grado de perfusión cerebral por SPECT en la demencia tipo Alzheimer. *Psicothema*, 9(3), 463-372.
- Petersen, R.C. (2003). *Mild cognitive impairment. Aging to Alzheimer's Disease*. New York: Oxford University Press.
- Petersen, R.C., Doody, R., Kurz, A., Mohs, R.C., Morris, J.C., Rabins, P.V., Ritchie, K., Rossor, M., Thal, L. y Winblad, B. (2001). Current concepts in mild cognitive impairment. *Archives of Neurology*, 58, 1.985-1.992.
- Petersen, R.C., Smith, G.E., Waring, S.C., Ivnik, R.J., Kokmen, E. y Tangalos, E.G. (1997). Aging, memory and mild cognitive impairment. *International Psychogeriatrics*, 9, 65-69.
- Petersen, R.C., Smith, G.E., Waring, S.C., Ivnik, R.J., Tangalos, E.G. y Kokmen, E. (1999). Mild cognitive impairment: clinical characterization and outcome. *Archives of Neurology*, 56, 303-308.
- Reisberg, B., Ferris, S.H., De Leon, M.J. y Crook, T. (1982). The global deterioration scale for assessment of primary degenerative dementia. *American Journal of Psychiatry*, 139, 1.136-1.139.
- Rosich, M., Figuera, L., Mulet, B., Arrufat, M.T., Pascual, A., Arbeloa, I., Labad, A. y Vilella, E. (2004). Demencias y patrón de deterioro cognitivo: asociación con el alelo e4 del gen de la apolipoproteína E. *Revista de Neurología*, 38, 801-807.