

# Detección de casos incipientes de enfermedad de Alzheimer

## Aplicación de la batería Neuropsicológica CERAD

R. Larumbe

*Departamento de Neurología y Neurocirugía. Clínica Universitaria. Facultad de Medicina. Universidad de Navarra.*

**RESUMEN.** Este estudio pretende determinar la utilidad de CERAD en la detección de casos incipientes de enfermedad de Alzheimer (EA). Se ha aplicado la batería neuropsicológica CERAD a un grupo de 14 sujetos controles sanos, 12 sujetos con pródromos de demencia, y pacientes con probable EA leve (n=16) y moderada (n=8). Además se aplicaron subtests de la escala de memoria de Wechsler y el test de copia de la figura de Rey. Tanto el test de memoria diferida de una lista de palabras de CERAD como el de las historias de Wechsler muestran diferencias significativas entre controles y pródromos ( $p < 0,05$ ). Ninguno de los tests mnésicos diferencia entre estadios moderado y leve. Los tests de función visoespacial en cambio, son útiles para estadiar la enfermedad. El test de fluencia verbal también permite diferenciar controles de pródromos. Los datos sugieren que las medidas de memoria diferida, así como pruebas de función ejecutiva, son las más útiles en el estudio de pacientes con sospecha de EA.

**SUMMARY.** We attempt to determine the utility of CERAD in detecting early Alzheimer's disease (AD). CERAD battery was administered to a group of 14 control subjects, 12 patients with possible dementia prodromes and to patients with Alzheimer's disease stratified according to severity (16 mild, 8 moderate). Other measures as some subtest of the Wechsler memory scale and the Rey Complex Figure Test were also applied. Delayed recall as well as logical memory of Wechsler memory scale were found to be the best discriminators for detecting very mild cases of AD (Prodromes) ( $p < 0,05$ ). None of the memory test proved of value in staging the disorder. Visuospatial functions are better determinants of the progression of the illness. Fluency also distinguish between control subjects and very mild cases. These findings suggest that delayed recall memory and probably executive function are the most useful and sensitive indicators of Alzheimer's disease.

(Rev Med Univ Navarra 1997; 41: 6-11).

### Palabras clave

Alzheimer, CERAD, memoria.

### Key words

Alzheimer's disease, CERAD, memory.

### Correspondencia

Dra. R. Larumbe.

Departamento de Neurología y Neurocirugía.  
Clínica Universitaria.

Avda. Pío XII, 36. 31008 Pamplona

### Introducción

El trastorno de memoria es la manifestación más característica de la enfermedad de Alzheimer (EA) y suele ser con frecuencia el signo inicial más importante de la enfermedad (1-4). En los primeros estadios es más patente la afectación de la memoria a corto plazo, pero la memoria a largo plazo también está comprometida. Se han realizado muchos estudios tratando de diferenciar entre pacientes con EA en estadios muy iniciales y sujetos de edad cognitivamente "normales" o sanos, a través de la investigación de la alteración de memoria (5,6). La identificación de pacientes con probable enfermedad de Alzheimer, incluso en estadio subclínico, es de gran interés clínico pues se podrían ensayar tratamientos que retrasen la aparición de síntomas, y también tiene un interés sanitario general dada la enorme trascendencia de esta enfermedad y las repercusiones socioeconómicas que acarrea. Aunque se han encontrado diferencias significativas en tests de memoria y de habilidad verbal entre pacientes en estadios iniciales de EA y controles sin demencia, no todas las medidas de memoria reciente son igualmente útiles a este fin. Se ha comprobado la utilidad de tests como el Blessed Information-Memory-Concentration

test (BIMC) (7) , el Fuld Object Memory Evaluation (FOME) (8) o el Buschke Selective Reminding Test (SRT) (9). También ciertos subtests del WAIS (Wechsler Adult Intelligence Scale) han mostrado tener cierto valor predictivo de demencia (10). Los subtests de memoria de la batería CERAD también han demostrado ser sensibles a los cambios en estadios tempranos de la EA, concretamente el test de recuerdo diferido de una lista de palabras. CERAD, " Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease" es un protocolo de estudio clínico y de evaluación neuropsicológica que permite en un breve periodo de tiempo, obtener una información mínima precisa para caracterizar la demencia de la EA y estadiarla (11). La batería neuropsicológica es más amplia que los tests de screening utilizados habitualmente en las consultas de neurología general y ya se han publicado trabajos que muestran su sensibilidad en estadios iniciales de la demencia (6,12), una alta concordancia entre examinadores, fiabilidad test-retest, y validez en estudios longitudinales (11,13). Nuestro grupo de trabajo realizó en 1992 la traducción y adaptación al español del protocolo CERAD, que se ha introducido de rutina en el estudio de pacientes con sospecha de demencia. Se presentan los resultados obtenidos en los subtests de memoria de la batería CERAD en español y de la escala de Wechsler, por un grupo de sujetos control sin demencia y por pacientes con pródromos de posible demencia (muy leves) y pacientes con probable EA en estadios leve y moderado.

**Material y Métodos**

**Sujetos**

Se han seleccionado para análisis 50 sujetos, de los que 24 son pacientes con probable EA (16 en estadio leve y 8 en estadio moderado), 12 presentan pródromos de posible demencia y 14 son sujetos controles sanos. Toda la muestra forma parte de un estudio longitudinal sobre demencias iniciado en 1994 en el departamento de Neurología y Neurocirugía de la Clínica Universitaria de Navarra. De todos los casos incluidos se han seleccionado aquellos en los que el protocolo clínico de estudio se encontraba completo. Todos los sujetos tenían más de 50 años, eran diestros y hablaban y comprendían el español. Los controles eran sujetos que consultaron en Neurología por otros motivos y que cognitivamente no presentaban ningún trastorno. Los pacientes satisfacían el diagnóstico de Probable EA según los criterios NINCDS-

Tabla I

Datos demográficos y puntuaciones del MMS*			
	CONTROLES N=14	PRODROMOS N=12	ALZHEIMER N=24
EDAD	62,2 (8,0)	65,6 (7,3)	68,5 (7,6)
SEXO	8H / 6M	9H / 3M	11H / 13M
MMS	28,9 (1,4)	27,1 (2,5)	17,6 (4,7)

\* Los valores representan las medias de las diferentes variables y entre paréntesis las desviaciones estándar.

ADRDA (National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke-Alzheimer's Disease and Related Disorders Association Work Group)(14). Se estableció la subdivisión de los pacientes con EA en los grupos "leve" y "moderado" de acuerdo a su puntuación en la escala CDR (Clinical Dementia Rating scale)(15), correspondiendo los de intensidad leve a una puntuación de 1 y los de moderada a una puntuación de 2 en dicha escala. Esto se corresponde bien con puntuaciones de MMSE  $\geq$  16 para los leves y  $<$ 16 para los moderados. Los casos con EA grave (puntuación de 3 en la CDR) no se incluyeron en este estudio pues la intensidad de la demencia impedía la realización de las pruebas neuropsicológicas. El grupo denominado " Pródromos de Posible Demencia" corresponde a aquellos pacientes con alteración en más de una esfera cognitiva, pero que no cumplen criterios de demencia según el DSM-IV. La Tabla 1 muestra las características demográficas y las puntuaciones en el MMS (16) de los diversos grupos estudiados. Los grupos fueron equiparables en edad y sexo (62,2 años los controles; 65,6 los pródromos y 68,5 el grupo de sujetos con EA).

**Exploración neuropsicológica**

A todos los sujetos, controles y pacientes, se les aplicó la batería neuropsicológica CERAD que consta de las siguientes tareas: *Lenguaje*: Fluencia verbal (categoría de animales) (17), test de denominación (abreviado del test de Boston) (18); *Mini- Mental State de Folstein* ;*Memoria*: test de aprendizaje de una lista de palabras, de recuerdo diferido de la lista y de reconocimiento de la lista de palabras;*Praxis*: copia de 4 figuras geométricas; *Función Ejecutiva*: Trail Making, partes A y B (19).

Además de CERAD se reforzó el estudio de la memoria verbal utilizando los subtests de memoria lógica y de memoria asociativa de la escala de memoria de Wechsler (20, 21). Asimismo se utilizó el test de la copia de una figura compleja de Rey (22) para evaluar función visuoespacial.

*El test de aprendizaje de una lista de palabras* consiste en el recuerdo inmediato de una lista de 10 palabras independientes presentadas por escrito en tres ensayos consecutivos. En el primer ensayo, las palabras se presentan a razón de una cada 2 segundos; se pide al sujeto que las lea en alto y cuando haya acabado de leerlas debe decir de memoria todas las que recuerde. Se realizan otros dos ensayos consecutivos siguiendo el mismo procedimiento. Las palabras de la lista se encuentran randomizadas a lo largo de los tres ensayos de manera preestablecida. Se puntúa el número total de palabras recordadas en cada ensayo, siendo la puntuación total la suma de palabras rememoradas en los tres ensayos.

*El test de recuerdo diferido de la lista de palabras* mide el recuerdo libre de la lista de 10 palabras, transcurrido un tiempo de entre 5 y 10 minutos. Durante este tiempo se administra al paciente un test visuoconstructivo que sirve como tarea distractora para evitar mecanismos de refuerzo de la memoria. Se registra el número total de palabras correctamente rememoradas tras este intervalo.

*El test de reconocimiento de la lista de palabras* valora la capacidad del sujeto para reconocer las 10 palabras de la lista mostradas previamente, cuando aquellas se presentan junto a otras 10 palabras distractoras. Las palabras van presentándose una a una y el sujeto debe indicar si pertenecen o no a la lista previa, contestando "sí" cuando se trate de las palabras diana y "no" cuando se trate de palabras de nueva presentación. Se puntúa el número total de palabras de la lista correctamente reconocidas.

**Análisis estadístico**

Los resultados de los tests en los diferentes grupos se han comparado mediante un ANOVA. Cuando las diferencias fueron significativas se realizaron comparaciones a posteriori mediante el procedimiento de Scheffé, para establecer entre qué grupos se producían dichas diferencias.

**Resultados**

Las puntuaciones medias obtenidas por cada grupo de pacientes con EA, sujetos con pródromos de demencia y controles, tanto en los tests de memoria como en el resto de pruebas aplicadas, se hallan recogidas en la Tabla 2. De forma global puede observarse que existen diferencias entre los diversos grupos de sujetos para todos los tests analizados. El grupo con-

Tabla II

Puntuaciones medias de los diferentes grupos

TESTS (RANGO)	CONTROL n=14	PRODRAMOS n=12	EA LEVE n=16	EA MODERADA n=8
LPAL 0-30	17,9 (3,4)	14,2 (3,9)	8,6 (4,1)	7,5 (3,7)
RLPAL 0-10	6,0 (1,9)	3,4 (2,0)	1,3 (1,5)	0,8 (0,7)
RCLPAL 0-10	9 (0,7)	7,4 (2,4)	6,5 (3,2)	5,8 (3,2)
FLVA >- 0	23,5 (5,7)	16,3 (4,9)	8,5 (3,9)	5,1 (2,8)
DBOSA 0-15	13,9 (1,4)	12,8 (2,1)	9,1 (3,4)	7,5 (2,2)
PRAX 0-11	10,7 (0,5)	9,4 (1,6)	9,0 (2,5)	5,3 (1,6)
TRAILA seg.	43,1 (13,4)	59,9 (22,0)	155,5 (90,4)	305,3 (8,3)
RHIAI 0-22	11,6 (2,5)	5,8 (3,6)	3,6 (2,0)	1,7 (1,9)
RHIAT 0-22	10,4 (3,0)	3,3 (2,6)	0,8 (1,1)	0,5 (1,0)
PAF 0-18	17,2 (0,8)	15,4 (3,5)	9,7 (5,3)	5,0 (7,0)
PAD 0-12	5,8 (2,2)	2,1 (1,9)	0,8 (1,0)	0,5 (0,7)
CFREY 0-36	34,8 (1,5)	27,5 (7,2)	20,9 (12,3)	2,0 (3,4)

LPAL:Lista de palabras, RLPAL:Recuerdo lista de palabras, RCLPAL:Reconocimiento lista de palabras, FLVA:Fluencia verbal, DBOSA:Boston abreviado(denominación), PRAX:Praxis constructiva, TRAIL A:Trail Making parte A, RHIAI:Recuerdo inmediato(histórias), RHIAT:Recuerdo tardío(histórias), PAF:Pares asociados fáciles, PAD:Pares asociados difíciles, CFREY:Copia figura de Rey.

Entre paréntesis, la desviación estándar, seg.:Tiempo en segundos.

trol alcanza puntuaciones mejores que el grupo de pacientes con pródromos de demencia y éste a su vez mejores que los pacientes con EA leve y moderada. Al comparar las puntuaciones se obtienen diferencias significativas para la mayoría de los tests, con un nivel de significación de  $p < 0,05$ . Los resultados en los tests de memoria se han comparado entre grupos, estableciéndose así entre cuáles existe significación estadística. La Tabla 3 muestra los resultados de los tests de memoria y sus intervalos de confianza para cada uno de los grupos estudiados. Todos los tests de memoria, excepto el de reconocimiento de la lista de palabras, muestran ser de utilidad para diferenciar entre sujetos control y pacientes con EA leve, pero sólo el de recuerdo diferido de la lista de palabras y el de recuerdo de historias del Wechsler permiten diferenciar a los controles de los pródromos. A su vez, el test de recuerdo diferido diferencia al grupo de Pródromos del grupo con EA leve. Ninguno de los tests de memoria empleados diferencian al grupo de pacientes con EA leve del de EA moderada. El "efecto suelo" de estas pruebas es un condicionante para su uso en estadios avanzados de la EA. Del resto de pruebas no mnésicas, el test de Fluencia verbal parece tener el mismo valor que el de recuerdo diferido para diferenciar los grupos. Asimismo el Trail Making parte A (test de función ejecutiva) diferencia los pródromos de los leves y, a diferencia de los tests anteriores, permite diferenciar a los pacientes con EA en estadios avanzados. De los tests que evalúan la función visuoespacial el test de copia de la figura de Rey también muestra diferencias entre los grupos en estadios incipientes.

En conjunto, y según los resultados obtenidos por este procedimiento de análisis, el test de memoria diferida es el que mejor diferencia al grupo control de los estadios iniciales de demencia. El mismo resultado se obtiene con el test de Fluencia verbal que es una medida de la memoria semántica. No se ha realizado en este estudio un análisis discriminante.

### Discusión

Aunque la mayoría de tests de la batería CERAD diferencian a los pacientes en estadios iniciales de la EA de los controles sanos de su misma edad, son los tests de memoria los que mejor permiten detectar los casos en los estadios muy iniciales (pródromos). En concreto, la medida del recuerdo diferido (que es un índice del "olvido"), parece ser la más susceptible al proceso inicial de la enfermedad. De manera consistente, este resultado se obtiene también con los subtests correspondientes de la escala de Wechsler de memoria. Al considerar la memoria hay que distinguir diferentes procesos o elementos: codificación o fijación del material a ser retenido, almacenamiento de dicho material y evocación del mismo en un momento dado. La capacidad de fijar o aprender parece alterarse en la EA más tarde que la capacidad de evocar. Las pruebas de reconocimiento tampoco muestran diferencias significativas entre pacientes y controles lo que lleva a pensar que el "olvido" inicial en la EA es debido a un trastorno de los mecanismos de evocación más que de una alteración de la capacidad de almacenar. Esta fase inicial, sin embargo es difícil de detectar clínicamente y cuando se llega a explorar a los pacientes con sos-

Tabla III

Comparación de los tests de memoria en los diferentes grupos Medias (IC 95%)

	LPAL	RLPAL	RCLPAL	RHIAI	RHIAT	PAF	PAD
<b>CONTROLES</b>	17,9 (15,9-19,9)	6 (4,9-7,1)	9 (8,5-9,4)	11,6 (10,0-13,1)	10,4 (8,5-12,2)	17,2 (16,7-17,6)	5,8 (4,5-7,1)
<b>PRODROMOS</b>	14,4 (11,7-16,7)	3,4* (2,1-4,7)	7,4 (5,8-8,9)	5,8* (3,5-8,1)	3,3* (1,5-5,1)	15,4 (12,8-17,9)	2,1* (0,7-3,4)
<b>LEVES</b>	8,6* (6,4-10,8)	1,3* (0,5-2,1)	6,5 (4,7-8,3)	3,6* (2,4-4,7)	0,8* (0,1-1,5)	9,7* (6,1-13,3)	0,8* (0,09-1,5)
<b>MODERADOS</b>	7,5* (4,3-10,6)	0,8* (0,1-1,5)	5,8 (2,8-8,8)	1,7* (-0,05-3,4)	0,5* (-1,0-2,0)	5* (-5,8-6,8)	0,5* (-5,8-6,8)

\* $p < 0,05$  para la comparación con grupo control (ANOVA de una vía con test de Scheffé a posteriori)

pecha de EA, la mayoría tienen ya un trastorno del reconocimiento. La fluencia verbal también se ve tempranamente comprometida, lo que ya ha sido demostrado en diversos estudios (23). Sin embargo, y en nuestra experiencia, este test es muy dependiente de la edad y del nivel cultural, y la variabilidad del resultado es grande, incluso dentro de un mismo paciente (24).

El hecho de que otros tests no-mnésicos no tengan tanto valor en detectar los estadios iniciales de la EA está en consonancia con los datos de la patología e imagen funcional de esta enfermedad (25,26). La afectación anatómico-patológica de la EA comienza en estructuras mesiales del lóbulo temporal (corteza entorrinal, hipocampo, amígdala) a la que sigue la afectación de áreas de asociación del neocórtex y posteriormente de áreas primarias sensitivas y motoras. De ahí que la memoria sea la función más vulnerable en las fases iniciales y le sigan cronológicamente otras alteraciones de funciones corticales como el lenguaje, la praxis y funciones visuoespaciales. De los resultados del estudio se desprende que los tests que miden praxis y función visuoespacial tienen más interés en diferenciar estadios moderados de la EA. Sin embargo el test de copia de la figura de Rey, aunque no sea el mejor para ser usado en la población de edad avanzada, muestra diferencias entre controles y leves. No se han utilizado en este estudio tests finos de función ejecutiva (o del lóbulo frontal) pero si nos atenemos a los resultados obtenidos en el test de fluencia verbal y en el Trail Making, se puede afirmar que los resultados no son concluyentes. Se podría especular que la afectación frontal (disfunción ejecutiva) es, junto a la memoria, temprana en el curso de la enfermedad aunque sea de forma sutil, y que continúa decayendo gradualmente a lo largo de la evolución. Así en el Trail Making se encuentran diferencias entre los grupos leve y moderado de EA. No existe uniformidad acerca de lo que representa la función ejecutiva (28). Parece acep-

tarse por todos que aquellas tareas que suponen planificación y secuenciación representan función ejecutiva, pero a la hora de aplicar tests que midan dicha función, la disparidad es grande. El test de Fluencia verbal clásicamente se considera indicativo de función ejecutiva (27) y por lo tanto dependiente del lóbulo frontal aunque algunos autores no le asignan esta función (28). El Trail Making es propiamente un test ejecutivo aunque la parte A mide fundamentalmente atención. La parte B, más específicamente ejecutiva, no se ha tenido en cuenta sin embargo en el análisis, puesto que sólo unos pocos pacientes lograron completarla debido a su dificultad.

Los resultados del trabajo confirman que la batería CERAD resulta un instrumento útil para el estudio de pacientes en estadios incipientes de EA. En concreto el test de memoria diferida permite diferenciar a los pacientes en fase de pródromos de demencia. De los otros subtests no mnésicos el de fluencia verbal también tiene el mismo valor. Otros tests de lenguaje y visuoespaciales tienen menor poder diferenciador en fases tempranas y parecen más útiles para estadiar la enfermedad cuando ésta es ya manifiesta. Por tanto, en el estudio neuropsicológico de sujetos con sospecha de EA, hay que hacer hincapié en las medidas de memoria y fundamentalmente de la evocación. Se ha de tener siempre presente que un único test no basta para afirmar que una función está alterada. El estudio pormenorizado de la función ejecutiva y probablemente de la función visuoespacial puede contribuir también a mejorar el diagnóstico en las fases iniciales. Parece extenderse la idea de que, además del trastorno de memoria, otros defectos cognitivos están presentes desde el inicio (29) pero sólo es posible detectarlos en una sesión de test dirigida .

### Agradecimientos

Este trabajo se ha realizado con una ayuda de investigación FIS 94/1643.

### BIBLIOGRAFIA

1. Moss MB, Albert MS. Alzheimer's disease and other dementing disorders. En: Albert MS, Moss MB, eds. Geriatric Neuropsychology. New York, NY: Guilford Press; 1988

2. Storandt M, Botwinick RJ, Danziger WL, Berg L, Hughes CP. Psychometric differentiation of mild senile dementia of

the Alzheimer type. Arch Neurol 1984;41:497-499.

3. Eslinger PJ, Damasio AR, Benton AI, Van Allen M. Neuropsychological detection of abnormal mental decline in older persons. JAMA 1985;253:670-674.

4. Morris RG. Neuropsychological studies of memory functioning in Alzheimer-

type dementia. En: "Memory: Neurochemical and abnormal Perspectives". Eds. J. Weinmann y J. Hunter, 1991. Harwood Academic Publishers, London, pp.163-187.

5. Storandt M, Hill RD. Very mild senile dementia of the Alzheimer type. II. Psychometric test performance. Arch Neurol 1989;46:383-386.

6. Welsh KA, Butters N, Hughes J, Mohs R, Heyman A. Detection of abnormal memory decline in mild cases of Alzheimer's disease using CERAD neuropsychological measures. *Arch Neurol* 1991;48:278-281.
7. Blessed G, Tomlinson B, Roth M. The association between quantitative measures of dementia and of senile change in the cerebral grey matter of elderly subjects. *Br J Psychiatry* 1968;114:797-811.
8. Fuld PA. The Fuld object memory evaluation. Chicago, IL: Stoelting Instrument Company, 1981.
9. Buschke H. Selective reminding for analysis of memory and learning. *J Verb Learn Verb Behav* 1973;12:543-550.
10. Masur DM, Blau AD, Fuld PA, Crystal H, Dickson D, Aronson MK. Neuropsychological predictors of dementia in the old-old (abstract). *Neurobiol Aging* 1990;11:263.
11. Morris JC, Heyman A, Mohs RC, Hughes JP, van Bell G, Fillenbaum G, Mellits ED, Clark C y CERAD cols. The Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease (CERAD). Part I. Clinical and neuropsychological assessment of Alzheimer's disease. *Neurology* 1989;39:1159-1165.
12. Welsh KA, Butters N, Hughes J, Mohs RC, Heyman A. Detection and staging of dementia in Alzheimer's disease: Use of the neuropsychological measures developed for the Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease (CERAD). *Arch Neurol* 1992;49:448-452.
13. Morris JC, Edland S, Clark C y cols. The Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease (CERAD). Part IV. Ratings of cognitive change in the longitudinal assessment of probable Alzheimer's disease. *Neurology* 1993;43:2457-2465.
14. McKhann G, Drachman D, Folstein M, Katzman R, Price D, Stadlan EM. Clinical diagnosis of Alzheimer's disease. *Neurology* 1984;34:939-944.
15. Hughes CP, Berg L, Danziger W, Coben LA, Martin RL. A new clinical scale for the staging of dementia. *Br J Psychiatry* 1982;140:566-572.
16. Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. Mini- Mental State: a practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatric Res* 1975;12:189-198.
17. Newcombe F. *Missile wounds of the brain*. London: Oxford University Press, 1969.
18. Kaplan E, Goodglass H, Weintraub S. *Boston Naming Test*. Philadelphia, PA: Lea & Febiger; 1983.
19. Reitan RM, Wolfson D. *The Halstead-Reitan Neuropsychological Test Battery: Theory and clinical interpretation*. Neuropsychology Press: Tucson, Arizona, 1985.
20. Wechsler DA. A standardized memory scale for clinical use. *J Psychology* 1945;19:87-95.
21. Inglis J. A paired-associate learning test for use with elderly psychiatric patients. *J Mental Science* 1959;105:440-443.
22. Osterrich PA. Le test de copie d'une figure complexe. *Arch Psychologie* 1944;30:206-356.
23. Masur DM, Sliwinski M, Lipton RB, Blau AD, Crystal HA. Neuropsychological prediction of dementia and the absence of dementia in healthy elderly persons. *Neurology* 1994;44:1427-1432.
24. Muruzabal J, Larumbe R, Manubens JM, Lacruz F, Martínez-Lage P, Martínez-Lage JM. Test de fluencia verbal: Puntuaciones de la población anciana no demente. Valores de sensibilidad y especificidad. I Encuentro Internacional de Neurología y Neurogeriatría. Abstracts. Aula Médica, Madrid 1993, p.82.
25. Arnold SE, Hyman BT, Flory J, Damasio AR, Van Hoesen GW. The topographical and neuroanatomical distribution of neurofibrillary tangles and neuritic plaques in the cerebral cortex of patients with Alzheimer's disease. *Cereb Cortex* 1991;1:103-116.
26. Braak H, Braak E. Neuropathological staging of Alzheimer-related changes. *Acta Neuropathol (Berlín)* 1991;82:239-259.
27. Lezak, ML. *Neuropsychological Assessment*, 3rd Edn. Oxford University Press, New York, Oxford, 1995.
28. Litvan Y, Mohr E, Williams J, Gómez C, Chase TN. Differential memory and executive functions in demented patients with Parkinson's and Alzheimer's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1991;54:25-29.
29. Jacobs DM, Sano M, Dooneief G, Marder K, Bell KL, Stern Y. Neuropsychological detection and characterization of preclinical Alzheimer's disease. *Neurology* 1995;45:957-962.