



## Neuropsicología y diagnóstico temprano

Myriam Barandiaran

Servicio de Neurología, Hospital Donostia, Hospital Birmingham Fundación Matía, Donostia-San Sebastián, España

**Palabras clave:**

Neuropsicología  
Deterioro cognitivo ligero  
Enfermedad de Alzheimer

**RESUMEN**

La presencia de lesiones histopatológicas características de la enfermedad de Alzheimer (EA) —placas neuríticas y degeneración neurofibrilar— en cerebros de personas cognitivamente normales es un hecho bien documentado en varios estudios longitudinales clinicopatológicos llevados a cabo durante las 2 últimas décadas. Los datos epidemiológicos clínicos y patológicos de la EA sugieren que la enfermedad puede iniciarse en torno a 10 años antes de que se produzcan las primeras manifestaciones clínicas. Se revisan los estudios que han investigado las alteraciones cognitivas antes de la manifestación de la EA. Todos ellos ponen de manifiesto la existencia de alteraciones en fases preclínicas de la EA en otras funciones cognitivas además de la memoria, como las funciones cognitivas relacionadas con la atención, la velocidad de procesamiento y la fluidez verbal. Se recomienda la evaluación de la memoria con herramientas que se muestren sensibles al deterioro mnésico de tipo hipocámpico. El mejor predictor es tener el rendimiento basal de cada persona y comparar sus futuros rendimientos con esa línea basal. Una vez detectada la disminución del rendimiento (aun en rangos "normativos"), se debería derivar al paciente a unidades específicas que permitan la realización del diagnóstico en fases tempranas.

© 2011 SEGG. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

## Neuropsychology and early diagnosis

**ABSTRACT**

**Keywords:**  
Neuropsychology  
Mild cognitive impairment  
Alzheimer's disease

The presence of histopathological lesions characteristic of Alzheimer's disease, senile plaques and neurofibrillar degeneration in the brains of cognitively normal individuals has been well documented in several longitudinal clinicopathological studies over the last two decades. Clinical and pathological epidemiological data suggest that Alzheimer's disease can begin to develop almost a decade before the first clinical manifestations appear. The present article reviews the studies investigating cognitive alterations before the disease manifests. All these studies reveal the presence of alterations in preclinical phases in cognitive functions other than memory, such as those related to attention, processing speed and verbal fluency. Assessment of memory with tools sensitive to hippocampal memory impairment is recommended. The best predictor is having each individual's baseline performance, which can then be used for comparison with subsequent performance. Once reduced performance is detected (even when within the "normal" range), affected persons should be referred to specific units able to diagnose the disease in the early stages.

© 2011 SEGG. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

## Introducción

La enfermedad de Alzheimer (EA) es una enfermedad neurodegenerativa que se caracteriza por la presencia de deterioro cognitivo y conductual, de inicio insidioso y curso progresivo, y de aparición en la edad adulta, principalmente en la vejez.

Los cambios neuropatológicos propios de la EA se caracterizan por la agregación anormal de proteínas, en concreto tau hiperfosforilada intraneuronal en forma de ovillos neurofibrilares y beta-amiloide extraneuronal en forma de placas seniles. La existencia de lesiones histopatológicas características de la EA (placas neuríticas [PN] y degeneración neurofibrilar [DNF]) en cerebros de personas cognitivamente normales es un hecho bien documentado en varios estudios longitudinales clinicopatológicos a lo largo de las 2 últimas décadas<sup>1-3</sup>.

En conjunto, los datos epidemiológicos clínicos y patológicos de la EA sugieren que la enfermedad puede iniciarse en torno a 10 años antes de las primeras manifestaciones clínicas<sup>3</sup>.

Los criterios actuales de EA requieren la presencia de alteraciones cognitivas relevantes y demencia<sup>4</sup>, lo que implica que cuando se realiza el diagnóstico el daño neuropatológico subyacente es importante y afecta de forma generalizada a diversas áreas cerebrales.

Recientemente se han propuesto nuevos criterios de investigación para la EA<sup>5,6</sup>. Así, independientemente de la pérdida funcional, la presencia de deterioro significativo de la memoria episódica junto con, al menos, un biomarcador alterado es suficiente para el diagnóstico de EA probable (tabla 1).

Los autores proponen una nueva terminología para la mejor caracterización de la EA y su diagnóstico precoz<sup>7</sup>. El diagnóstico de EA no

**Tabla 1**

Criterios de investigación para el diagnóstico de la enfermedad de Alzheimer<sup>a</sup>

*Criterio diagnóstico central*

A. Presencia de alteración de memoria episódica significativa que incluya las siguientes características:

Cambio gradual y progresivo de la función mnésica referido por los pacientes o informadores de al menos 6 meses de evolución

Evidencia objetiva de la alteración significativa de la memoria episódica medida mediante tests que evalúen principalmente el déficit de evocación que no mejore con pistas o en las pruebas de reconocimiento, controlando previamente que la fijación haya sido normal

La alteración de la memoria episódica puede ser aislada o asociada a otros cambios cognitivos cuando la EA es inicial o conforme avanza la enfermedad

*Criterios que apoyan el diagnóstico*

B. Presencia de atrofia del lóbulo temporal medial

Pérdida de volumen del hipocampo, córtex entorinal y amígdala, evidenciada por cambios cualitativos visuales observados en la resonancia magnética (teniendo en cuenta las características de la población de la misma edad) o bien cambios cuantitativos evaluados mediante estudios de volumetría en las regiones de interés (teniendo en cuenta las normas de la población de la misma edad)

C. Biomarcador anormal en LCR

Concentraciones bajas de beta-amiloide, concentraciones incrementadas de proteína tau o concentraciones incrementadas de fosfo-tau, o bien una combinación de las 3

Otros biomarcadores futuros si están bien validados

D. Patrón específico funcional cerebral mediante PET

Reducción del metabolismo en áreas temporoparietales bilaterales

Otros ligandos bien validados, incluyendo los que emergirán en un futuro inmediato, como el compuesto B de Pittsburgh o el FDDNP

E. Mutación autosómica dominante probada con un familiar de primer grado afectado

*Criterios de exclusión*

Historia

Inicio agudo

Aparición temprana de los siguientes síntomas: alteración de la marcha, crisis epilépticas, cambios conductuales

Rasgos clínicos

Signos neurológicos focales, incluyendo hemiparesia, pérdida sensitiva y déficit en campos visuales

Signos extrapiramidales tempranos

Otros trastornos médicos que sean suficientes para causar la alteración de memoria o síntomas relacionados:

No demencia tipo EA

Depresión mayor

Enfermedad cerebrovascular

Alteraciones tóxicas o metabólicas, que requerirán un estudio específico

Anormalidades detectadas en las secuencias de resonancia magnética FLAIR o T2 en el lóbulo temporal medial compatibles con procesos infecciosos o vasculares

*Criterios definitivos*

La EA se considerará definitiva si los siguientes criterios están presentes:

Evidencia clínica e histopatológica de la enfermedad (mediante autopsia cerebral o biopsia), aplicando los criterios del NIA-Reagan para el diagnóstico post mortem de EA<sup>b</sup>

Evidencia de criterios clínicos y genéticos de EA (mutaciones en el cromosoma 1, 14 o 21)<sup>b</sup>

EA: enfermedad de Alzheimer; FDDNP: fluoroetilmetilamino-2-afitiletildenonalononitrilo; FLAIR: fluid attenuated inversion recovery; LCR: líquido cefalorraquídeo; NIA: National Institute on Aging; PET: tomografía por emisión de positrones.

<sup>a</sup>EA probable: criterio A y al menos 1 criterio (B, C, D o E) de apoyo al diagnóstico.

<sup>b</sup>Ambos criterios deben estar presentes.

De Dubois et al<sup>8</sup>.

está restringido a la fase de demencia y se podrá realizar cuando se presente conjuntamente la alteración de la memoria episódica y la alteración en uno de los siguientes biomarcadores: beta-amiloide, proteína tau o fosfo-tau, y/o detección de beta-amiloide a través de tomografía por emisión de positrones (PET) y/o presencia de atrofia en lóbulo temporal. El fenotipo clínico puede ser típico o atípico, y se pueden distinguir 2 estadios: el prodrómico y el estadio de demencia.

La fase prodrómica de demencia se caracteriza por un déficit de memoria episódica hipocámpica (no mejoría del recuerdo diferido a través de claves semánticas, o no mejoría del rendimiento en tareas de reconocimiento) sin que este déficit sea de suficiente intensidad como para afectar a las actividades de la vida diaria (AVD) y con un biomarcador de líquido cefalorraquídeo (LCR) positivo que confirme la existencia de cambios patológicos de la EA.

La EA-demencia es la fase en la que los síntomas cognitivos son de suficiente intensidad como para interferir en las AVD.

Además, los autores se refieren a EA preclínica en aquellos casos en los que se ha identificado amiloidosis cerebral *in vivo* o en LCR (asintomáticos en riesgo) y en los casos en que se ha confirmado una mutación genética causante de EA (presintomáticos).

El término deterioro cognitivo leve (DCL) se propone como término de exclusión en aquellos casos que no presentan el fenotipo clínico-biológico, bien por un perfil de déficit de memoria atípico, bien por tener un biomarcador negativo.

Diversos estudios han intentado caracterizar las alteraciones neuropsicológicas que se producen en la fase preclínica de la enfermedad así como en la fase prodrómica. A continuación, revisaremos algunas de ellas.

### Alteraciones neuropsicológicas en enfermedad de Alzheimer preclínica

Como ya se ha mencionado anteriormente, el concepto de EA preclínica se sustenta en la presencia de las lesiones histopatológicas características de la enfermedad (PN y DNF) en cerebros de personas cognitivamente normales y se ha documentado en diversos estudios clinicopatológicos.

El estudio PAQUID<sup>8</sup>, desarrollado en Burdeos, es un estudio de cohortes de base poblacional. Al inicio del estudio se incluyó a 3.777 sujetos y se realizó un seguimiento durante los 14 años siguientes. De todos ellos, 350 participantes desarrollaron EA y se compararon sus rendimientos cognitivos con otros 350 participantes sanos. Los datos reflejan que diversas medidas cognitivas comienzan a declinar años antes del diagnóstico de la enfermedad. Así, la fluencia verbal (animales en 1 min) comienza a declinar 9 años antes; el razonamiento abstracto (medido a través del subtest de semejanzas del WAIS [Weschler Adult Intelligence Scale]) y la memoria visual (medida a través del Test de Retención Visual de Benton) declinan 7 años antes, y la capacidad cognitiva global (medida a través del Mini Mental State Examination de Folstein) comienza a declinar 2 años antes del diagnóstico. Los autores observan que el curso del declive cognitivo está relacionado con el nivel educativo de los participantes<sup>9</sup>: las personas con un nivel educativo alto tienen mejores rendimientos pero su declinar es más rápido que el de las personas con menor nivel educativo. Esto se observa no sólo en memoria episódica, sino también en otras variables cognitivas como fluencia verbal, pensamiento abstracto y memoria visual. Los autores recomiendan evaluar diversas funciones cognitivas, ya que los malos rendimientos en recuerdo (aun con perfil hipocámpico) no parecen útiles como predictores de desarrollo de demencia, aunque los buenos rendimientos sí tienen valor predictivo negativo<sup>10</sup>.

En el estudio poblacional de Framingham<sup>11</sup> se analizaron diversas medidas a lo largo de 22 años. Desarrollaron EA 109 personas de edades comprendidas entre 65 y 94 años de edad. Los resultados indican que 10 años antes del diagnóstico aparecen alteraciones en la memoria (medida a través de la Weschler Memory Scale) y en el pensamien-

to abstracto (medido a través del subtest de semejanzas del WAIS). Los autores analizaron las diferentes medidas cognitivas y su relación con la edad, y vieron que en las personas de mayor edad (el grupo entre 75 y 94 años de edad) el menor rendimiento en una prueba de fluidez verbal (Controlled Oral Word Association Test) se asoció a mayor riesgo de padecer EA.

En el MoVies Study<sup>12</sup> se analizaron los rendimientos de 551 personas 3,5 y 1,5 años antes del diagnóstico de la enfermedad. Entre todas ellas, 68 personas desarrollaron EA. Los resultados de este estudio indicaron una disminución del rendimiento en una tarea de reconocimiento de una lista de palabras y una disminución del rendimiento en la forma A del Trail Making Test (TMT) y en la forma B<sup>13</sup>. Los mismos autores<sup>14</sup> afirman que las pruebas que mejor discriminan entre casos y no demencia son el análisis del recuerdo diferido de la lista de palabras y la forma B del TMT y sugieren que la disfunción ejecutiva puede ser una manifestación incipiente de la EA.

Por otro lado, Bäkman et al<sup>15</sup> compararon los rendimientos en tareas de memoria episódica: recuerdo libre y reconocimiento 6 y 3 años antes del diagnóstico de demencia. Observaron que los casos con EA realizaban peor las tareas de memoria 6 años antes y se mantenían estables en este déficit. En fase clínica, el deterioro de memoria era ya progresivo y compatible con la atrofia temporal medial y de la formación del hipocampo.

El estudio realizado por Albert et al<sup>16</sup> clasifica a los pacientes en 2 grupos iniciales, con una cognición normal (Clinical Dementia Rating [CDR] = 0) y con una EA cuestionable (CDR = 0,5). Este último grupo se subdivide a su vez en otros 2 grupos: uno con los que se mantienen en la categoría de cuestionables y otro grupo con los que desarrollan EA. La diferencia entre el grupo de cognición normal y el grupo que desarrolla EA se da en aprendizaje verbal, aprendizaje de figuras y en la forma B del TMT y lo relacionan con una alteración en giro cingulado anterior.

En una reciente revisión de los estudios neuropsicológicos en EA preclínica<sup>17</sup> los autores analizan 73 estudios que evalúan los cambios neuropsicológicos en esta entidad. Entre estos 73 estudios, 30 eran estudios longitudinales caso-control; 16 estudios longitudinales que examinaban la relación entre el alelo ε4+ del gen que codifica la apolipoproteína E (ApoE) y el alelo ε4-; 26 estudios transversales que comparaban los rendimientos neuropsicológicos en portadores de un alelo ApoE ε4+; 3 estudios retrospectivos con datos de anatomía patológica, y 4 estudios que comparaban los rendimientos en personas con y sin historia familiar de EA. Los dominios cognitivos que aparecían alterados en las personas que posteriormente desarrollaron EA eran: atención (71% de los estudios que evaluaban esta función); aprendizaje verbal y memoria (57 y 50%); función ejecutiva (44%); velocidad de procesamiento (43%), y lenguaje (33%). Siguiendo con los datos que presentan los autores, en los 30 estudios caso-control la atención aparecía como una función que se deterioraba precozmente en el 100% de los estudios que la evaluaban; el aprendizaje verbal (90%); la memoria verbal (87%), y la fluencia verbal semántica (81%). En los estudios que analizaban los rendimientos en los portadores del alelo ApoE ε4, la alteración de memoria episódica se aceleraba, y los portadores del alelo ApoE ε4 presentaban mayor afectación de la atención, de la velocidad motora y de la función ejecutiva. Aunque los estudios con anatomía patológica son escasos (n = 3), en uno de ellos encuentran mayor alteración de la memoria verbal y de la capacidad de aprendizaje. Y en los estudios en los que se evalúa a las personas en riesgo por tener historia familiar positiva, las 2 medidas que aparecen como marcadores de progresión a EA son la atención y el aprendizaje verbal. Así, las alteraciones en atención y en aprendizaje verbal constituyen los marcadores cognitivos preclínicos más consistentes de EA, superando incluso a las encontradas en recuerdo diferido. Los autores llaman la atención sobre el hecho de que el sistema atencional haya sido poco estudiado, siendo la primera alteración detectada en todos los estudios que han medido este parámetro. Las alteraciones en memoria episódica son detectables hasta 6 años antes de que se presen-

ten los primeros síntomas, con puntos de inflexión y aceleración del declive, con frecuencia acompañados de alteraciones en la función ejecutiva entre 2-4 años previos al diagnóstico de EA.

### Alteraciones neuropsicológicas en la enfermedad de Alzheimer prodromática

En los nuevos criterios diagnósticos propuestos para la EA, la fase prodromática (EA-Prod) se define como la fase sintomática de la EA que se caracteriza por la presencia de síntomas que no son de suficiente intensidad como para cumplir los criterios diagnósticos actuales de la EA. Así, la EA probable se define por un criterio central, la alteración de la memoria episódica, junto con la presencia de un biomarcador alterado. Los criterios complementarios requieren un cambio gradual y progresivo en la función de la memoria al inicio de la enfermedad durante un período mayor de 6 meses y evidenciada objetivamente a través de tests neuropsicológicos. El cuadro de alteración mnésica de la EA se caracteriza por un síndrome amnésico de tipo hipocámpico<sup>18</sup>, es decir, por una alteración significativa en el recuerdo libre de la información que no se beneficia de la presentación de claves semánticas, además de presentar numerosas intrusiones y falsos reconocimientos<sup>19</sup>. De ahí la necesidad del empleo de tests que proporcionen codificación específica de la información que se debe recordar mediante pistas semánticas o pruebas que incluyan tareas de reconocimiento. Los criterios adicionales propuestos (se debe cumplir al menos uno) tienen su base en la presencia de un biomarcador de EA: la presencia de atrofia en el lóbulo temporal medial evaluada mediante resonancia magnética; concentraciones anormales de proteína tau o beta-amiloide en el LCR; hipometabolismo temporoparietal, o detección de beta-amiloide mediante PET. La presencia de una mutación autosómica dominante en cualquiera de los genes descritos que producen EA en un paciente sintomático implicaría el diagnóstico de EA definitiva. Recientemente, Bouwman et al<sup>20</sup> han demostrado la aplicabilidad de estos criterios en clínicas de demencia.

Los estudios en esta fase han estado focalizados en el constructo de DCL. Se han realizado diversos estudios prospectivos con pacientes con DCL con el objetivo de identificar marcadores neuropsicológicos de conversión a EA. Los resultados indican que las alteraciones en la memoria episódica y en la memoria semántica podrían considerarse factores de riesgo.

En el estudio realizado por Rami et al<sup>21</sup> en nuestro país se compararon los rendimientos en pruebas neuropsicológicas en un grupo de personas con EA-Prod (definido como el grupo con deterioro cognitivo amnésico que posteriormente desarrolló EA) con los de personas con deterioro cognitivo leve y con el grupo control. El grupo EA-Prod obtuvo puntuaciones significativamente más bajas en memoria episódica y semántica que el grupo de amnésicos estables que no evolucionaron a EA. Estos pacientes también presentaban dificultades incipientes en la recuperación de información semántica, aunque con puntuaciones situadas en rangos de normalidad. En un artículo reciente<sup>22</sup>, siguiendo con esta línea de investigación, los autores caracterizan la EA-Prod por una alteración de la memoria episódica y la memoria semántica más una disfunción ejecutiva. Así, la alteración en las pruebas de fluencia verbal semántica, el recuerdo diferido de textos, la alteración en el T@M (Test de Alteración de Memoria)<sup>23</sup> y en la forma A del TMT resultaron predictores de demencia en el grupo de pacientes amnésicos.

En un estudio longitudinal que analiza la transición entre la normalidad y la EA<sup>24</sup> los resultados indican un mayor declive en varias pruebas que evalúan la función visuoperceptiva (forma A del TMT, Círculos WAIS, Symbol Digit y Test de Retención Visual de Benton). Los autores indican la necesidad de analizar la función visuoperceptiva además de la memoria episódica. El estudio realizado por Alegret et al<sup>25</sup> en nuestro país también recoge esta crítica. Los autores analizaron la función visuoperceptiva a través del Test 15-Objetos y los resulta-

dos indican que la disminución de los rendimientos en esta prueba era predictiva de conversión a EA.

### ¿Qué se evalúa y cómo?

A tenor de lo expuesto, las pruebas de memoria deberán evaluar la memoria episódica, la facilitación del recuerdo diferido a través de claves semánticas, o bien el reconocimiento del material previamente presentado, para poder caracterizar el daño en el hipocampo.

En la actualidad poseemos datos de valores normativos gracias al trabajo del grupo NEURONORMA<sup>26</sup>. En esta validación se ha incluido el Free and Cued Selective Reminding Test (FCSRT)<sup>27</sup> con valores normativos para edades comprendidas entre 50 y 90 años de edad y con corrección por escolarización. Una forma abreviada de éste y que puede ser de utilidad en la práctica clínica como cribado es el Memory Impairment Screen (MIS)<sup>28,29</sup>, basado en los mismos constructos teóricos que el FCSRT.

El T@M<sup>23</sup> también presenta una codificación semántica del aprendizaje y una facilitación del recuerdo a través de claves semánticas, además de incluir orientación y pruebas de memoria semántica. El punto de corte establecido es de 36-37/50.

Entre las pruebas de memoria con tarea de reconocimiento disponemos del Test de Aprendizaje Auditivo Verbal de Rey<sup>30</sup> y la prueba de memoria del Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease<sup>31,32</sup>.

Además, en la exploración se debería incluir una medida de atención/función ejecutiva como las formas A y B del TMT<sup>13</sup>; una prueba de memoria semántica/fluidez verbal a través de la fluencia verbal semántica; una tarea de pensamiento abstracto y, recogiendo las críticas de otros estudios, pruebas que evalúen la función visuoperceptiva, a través del subtest del Visual Object and Space Perception<sup>33,34</sup>, el Test 15-Objetos<sup>35</sup> o el Test Digital de Percepción<sup>36</sup>.

### Conclusiones

La memoria debe ser evaluada con herramientas que se muestren sensibles al deterioro mnésico de tipo hipocámpico.

En fases preclínicas se afectan otras funciones cognitivas además de la memoria, como las funciones cognitivas relacionadas con la atención, la velocidad de procesamiento y la fluidez verbal.

El mejor predictor es tener el rendimiento basal de cada persona y comparar sus futuros rendimientos con esa línea basal.

En la práctica asistencial y clínica, la exploración es posible en personas en riesgo.

Una vez detectada la disminución del rendimiento (aun en rangos "normativos") se debería derivar a unidades específicas.

### Conflictos de intereses

La autora declara no tener ningún conflicto de intereses.

### Bibliografía

- Tomlinson BE, Blessed G, Roth M. Observations on the brains of non-demented old people. *J Neurol Sci.* 1968;7:331-356.
- Knopman DS, Parisi JE, Salvati A, Floriach-Robert M, Boeve BF, Ivnik RJ, et al. Neuropathology of cognitively normal elderly. *J Neuropathol Exp Neurol.* 2003;62:1087-95.
- Price JL, McKeel DW Jr, Buckles VD, Roe CM, Xiong C, Grundman M, et al. Neuropathology of nondemented aging: presumptive evidence for preclinical Alzheimer disease. *Neurobiol Aging.* 2009;30:1026-36. Epub 2009 Apr 18.
- McKhan G, Drachman D, Folstein M, Katzman R, Price D, Stadlan EM. Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: report of the NINCDS-ADRDA Work Group under the auspices of Department of Health and Human Services Task Force on Alzheimer's Disease. *Neurology.* 1984;34:939-44.
- Dubois B, Albert ML. Amnestic MCI or prodromal Alzheimer's disease? *Lancet Neurol.* 2004;3:246-8.
- Dubois B, Feldman HH, Jacova C, DeKosky ST, Barberger-Gateau P, Cummings J, et al. Research criteria for the diagnosis of Alzheimer's disease: revising the NINCDS-ADRDA criteria. *Lancet Neurol.* 2007;6:734-46.

7. Dubois B, Feldman HH, Jacoba C, Cummings JJ, Dekosky ST, Barberger P, et al. Revising the definition of Alzheimer's disease: a new lexicon. *Lancet Neurol.* 2010;9:1118-27. Epub 2010 Oct 9.
8. Amieva H, Le Goff M, Millet X, Orgogozo JM, Péres K, Barberger-Gateau P, et al. Prodromal Alzheimer's disease: successive emergence of the clinical symptoms. *Ann Neurol.* 2008;64:492-8.
9. Amieva H, Jacqmin-Gadda H, Orgogozo JM, Le Carret N, Helmer C, Letenneur L, et al. The 9 year cognitive decline before dementia of the Alzheimer type: a prospective population-based study. *Brain.* 2005;128:1093-101. Epub 2005 Mar 17.
10. Auriacombe S, Hellmer C, Amieva H, Berr C, Dubosi B, Dartigues JF. Validity of the free and cued selective reminding test in predicting dementia: the 3C study. *Neurology.* 2010;74:1760-7.
11. Elias MF, Beiser A, Wolf PA, Au R, White RF, D'Agostino RB. The preclinical phase of Alzheimer disease: a 22-year prospective study of the Framingham Cohort. *Arch Neurol.* 2000;57:783-4.
12. Chen P, Ratcliff G, Belle SH, Cualey JA, DeKosky ST, Ganguli M. Patterns of cognitive decline in presymptomatic Alzheimer disease: a prospective community study. *Arch Gen Psychiatry.* 2001;58:853-8.
13. Reitan RM. Validity of the Trail Making Test as an indicator of organic brain damage. *Percept Mot Skills.* 1958;8:271-76.
14. Chen P, Ratcliff G, Belle SH, Cualey JA, DeKosky ST, Ganguli M. Cognitive tests that best discriminate between presymptomatic AD and those who remain nondemented. *Neurology.* 2001;57:163-4.
15. Bäckman L, Small BJ, Fratiglioni L. Stability of the preclinical episodic memory deficit in Alzheimer's disease. *Brain.* 2001;124:96-102.
16. Albert MS, Moss MB, Tanzi R, Jones K. Preclinical prediction of AD using neuropsychological tests. *J Int Neuropsychol Soc.* 2001;7:631-9.
17. Twamley EW, Ropacki SA, Bondi MW. Neuropsychological and neuroimaging changes in preclinical Alzheimer's disease. *J Int Neuropsychol Soc.* 2006;12:707-35.
18. Sarazin M, Berr C, De Rotrou J, Fabrigoule C, Pasquier F, Legrain S, et al. Amnestic syndrome of the medial temporal type identifies prodromal AD: a longitudinal study. *Neurology.* 2007;69:1859-67.
19. Lekeu F, Van der Linden M, Chicherio C, Collette F, Degueldre C, Franck G, et al. Brain correlates of performance in a free/cued recall task with semantic encoding in Alzheimer disease. *Alzheimer Dis Assoc Disord.* 2003;17:35-45.
20. Bouwman FH, Verwey NA, Klein M, Kok A, Blankenstein MA, Sluimer JD, et al. New research criteria for the diagnosis of Alzheimer's disease applied in a memory clinic population. *Dement Geriatr Cogn Disord.* 2010;30:1-7. Epub 2010 Jul 3.
21. Rami L, Gómez-Anson B, Sanchez-Valle R, Bosch B, Monte GC, Lladó A, et al. Longitudinal study of amnesic patients at high risk for Alzheimer's disease: clinical, neuropsychological and magnetic resonance spectroscopy features. *Dement Geriatr Cogn Disord.* 2007;24:402-10. Epub 2007 Oct 12.
22. Molinuevo JL, Gómez-Anson B, Monte GC, Bosch B, Sánchez-Valle R, Rami L. Neuropsychological profile of prodromal Alzheimer's disease (Prd-AD) and their radiological correlates. *Arch Gerontol Geriatr.* 2011;52:190-6. Epub 2010 Apr 8.
23. Rami L, Molinuevo JL, Sanchez-Valle R, Bosch B, Villar A. Screening for amnestic mild cognitive impairment and early Alzheimer's disease with M@T (Memory Alteration Test) in the primary care population. *Int J Geriatr Psychiatry.* 2007;22:294-304.
24. Johnson DK, Storandt M, Morris JC, Galvin JE. Longitudinal study of the transition from healthy aging to Alzheimer disease. *Arch Neurol.* 2009;66:1254-9.
25. Alegret M, Boada-Rovira M, Vinyes-Junqué G, Valero S, Espinosa A, Hernández I, et al. Detection of visuoperceptual deficits in preclinical and mild Alzheimer's disease. *J Clin Exp Neuropsychol.* 2009;31:860-7. Epub 2009 Jan 14.
26. Peña-Casanova J, Blesa R, Aguilar M, Gramunt-Fombuena N, Gómez-Anson B, Olivar R, et al; NEURONORMA Study Team. Spanish Multicenter Normative Studies (NEURONORMA Project): methods and sample characteristics. *Arch Clin Neuropsychol.* 2009;24:307-19. Epub 2009 Jun 23.
27. Peña-Casanova J, Gramunt-Fombuena N, Quiñones-Ubeda S, Sánchez-Benavides G, Aguilar M, Badenes D, et al; NEURONORMA Study Team. Spanish Multicenter Normative Studies (NEURONORMA Project): norms for the Rey-Osterrieth complex figure (copy and memory), and Free and Cued Selective Reminding Test. *Arch Clin Neuropsychol.* 2009;24:371-93. Epub 2009 Aug 6.
28. Buschke H, Kuslansky G, Katz M, Stewart WF, Sliwinski MJ, Eckholdt HM, et al. Screening for dementia with the Memory Impairment Screen. *Neurology.* 1999;52:231-8.
29. Böhm P, Peña-Casanova J, Manero RM, Terrón C, Gramunt N, Badenes S. Preliminary data on discriminative validity and normative data for a Spanish version of the Memory Impairment Screen (MIS). *Int Psychogeriatr.* 2003;15 Suppl 2:248.
30. Rey A. L' examen clinique en psychologie. Paris: Presses Universitaires de France; 1958.
31. Morris JC, Heyman A, Mohs RC, Hughes JP, Van Belle G, Fillenbaum G, et al. The Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease (CERAD). Part I. Clinical and neuropsychological assessment of Alzheimer's disease. *Neurology.* 1989;39:1159-65.
32. Barandiaran M, Manubens JM, Francés I, Galdós L, García de la Rocha L, Robles B, et al. Programa EXPERIADEM. Obtención de valores normales en los test neuropsicológicos GERMCIDE y CERAD. *Neurología.* 2002;17:289.
33. Warrington EK, James M. Visual Object and Space Perception battery. Bury St Edmunds, UK: Thames Valley Test Co.; 1991.
34. Peña-Casanova J, Quintana-Aparicio M, Quiñones-Ubeda S, Aguilar M, Molinuevo JL, Serradell M, et al; NEURONORMA Study Team. Spanish Multicenter Normative Studies (NEURONORMA Project): norms for the visual object and space perception battery-abbreviated, and judgment of line orientation. *Arch Clin Neuropsychol.* 2009;24:355-70. Epub 2009 Aug 1.
35. Pillon B, Dubois B, Bonnet AM, Esteguy M, Guimaraes J, Vigouret JM, et al. Cognitive slowing in Parkinson's disease fails to respond to levodopa treatment: the 15-objects test. *Neurology.* 1989;39:762-8.
36. Rami L, Serradell M, Bosch B, Villar A, Molinuevo JL. Test Digital de Percepción (TDP) para la valoración de trastornos perceptivos incipientes en la enfermedad de Alzheimer inicial. *Neurología.* 2007;22:342-7.