

## Utilidad del *Addenbrooke's Cognitive Examination* en Español para el Diagnóstico de Demencia y para la diferenciación entre la Enfermedad de Alzheimer y la Demencia Frontotemporal

Diego Sarasola<sup>1</sup>, María de Luján Calcagno<sup>2</sup>, Liliana Sabe<sup>1</sup>, Alejandro Caballero<sup>3</sup>, Facundo Manes<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Sección Neurología Cognitiva y Neuropsiquiatría. Departamento de Neurología Instituto de Investigaciones Neurológicas Raúl Carrea -FLENI- Buenos Aires, Argentina.

<sup>2</sup>Cátedra de Matemática, Facultad de Farmacia y Bioquímica, UBA

<sup>3</sup>Universidad de Santiago de Compostela y Servicio de Psiquiatría del Hospital de Ourense. Ourense. España

### Resumen

**Objetivos:** Validar la traducción al español del ACE (*Addenbrooke's Cognitive Examination*), una batería breve recientemente desarrollada y validada en Inglés para detectar demencia y diferenciar la Demencia tipo Alzheimer de la Demencia Frontotemporal. **Material y Métodos:** Se estudiaron los siguientes grupos: controles (n=52), demencia frontotemporal según criterios del Consenso de Lund y Manchester (n=22) y pacientes con probable DTA (n=54) según criterios del NINCS-ADRDA. A todos los pacientes se les realizó una batería neuropsicológica estándar, inventarios neuropsiquiátricos y neuroimágenes. La diferencia entre grupos fue evaluada con ANOVA, y la consistencia interna del cuestionario fue evaluada mediante el coeficiente alfa de Cronbach. La elección del punto de corte se realizó mediante la curva ROC. **Resultados:** El test mostró aceptable coherencia interna. El cut-off de 86 arrojó una sensibilidad del 92% (IC=83.6-97.0) y especificidad de 96.2 (IC=86.8-99.4). La curva ROC demostró mayor sensibilidad y especificidad del ACE sobre el MMSE para discriminar entre grupo control y demencia. El coeficiente VLOM (fluidez verbal + lenguaje) / (orientación + recuerdo diferido) permite orientar el diagnóstico hacia DFT si el valor es menor a 1.82 y hacia DTA si es mayor a 4.87. **Conclusión:** La versión en español del ACE posee buena especificidad y sensibilidad para la detección de demencia en población de alto nivel educativo y permite orientar el diagnóstico diferencial entre DFT y DTA. Son necesarios nuevos estudios en población de menor escolaridad.

**Palabras clave:** Addenbrooke's Cognitive Examination, Enfermedad de Alzheimer, Demencia Frontotemporal

### Abstract

**Objective:** The *Addenbrooke's Cognitive Examination* (ACE) is a brief bedside test battery to detect mild dementia and differentiate frontotemporal dementia (FTD) from Alzheimer's disease (AD). The aim of the present study was to validate the ACE in Spanish. **Methods:** The study evaluated the Spanish version of ACE on 128 subjects consisting in two groups- a clinic group (n=76) and a control group (n=52). Patients in the clinic group were divided in AD (n=54) based on the NINCS-ADRDA criteria and DFT (n=22) based on the Lund y Manchester criteria. All patients undergo clinical, neuropsychological, radiologic (MRI, CT, and SPECT), and laboratory evaluation. Group's differences were evaluated using ANOVA. The internal consistency of the Spanish version of the ACE was measured by using the Cronbach's alpha. The discriminative capability of the Spanish version of the ACE was examined by the receiver operating characteristic (ROC) analysis. **Results:** The cut-off score of 86 showed a sensitivity of 92% (IC=83.6-97.0) and a specificity of 96.2 (IC=86.8-99.4). The ROC curve showed higher sensitivity and specificity of the ACE than the MMSE in discriminating the dementia and control group. The VLOM ratio (verbal fluency + language) / (orientation + memory) of < 1.82 discriminated for DFT and > 4.87 discriminated for AD. **Conclusion:** The Spanish version of ACE is a brief and reliable instrument for early detection of dementia in highly educated people and offers a simple objective index to differentiate AD and DFT. More studies in less educated people are warranted.

**Keywords:** Addenbrooke's Cognitive Examination, Alzheimer's disease, Frontotemporal dementia.

Correspondencia con F. Manes: [fmanes@fleni.org.ar](mailto:fmanes@fleni.org.ar)

## 1. Introducción

Dada la alta prevalencia de los trastornos cognitivos en la edad adulta, los costos sociales de las demencias, la posibilidad terapéutica actual para la enfermedad de Alzheimer y el rol cada vez mayor del médico de atención primaria en la detección de esta patología, existe una creciente necesidad de contar con un instrumento breve y confiable que permita detectar demencia en los estadios iniciales y que pueda ser utilizado en la práctica clínica de rutina por el médico generalista (Gifford y Cummings, 1999). Aunque con este propósito se han desarrollado y utilizado diversos tests, ninguno se ha convertido individualmente en el estándar establecido (Boustani et al., 2003). El MMSE (Folstein et al., 1975) es sin dudas el más validado y utilizado (Lezak, 1995) incluso en poblaciones muy ancianas (Dufoil et al., 2000). Desafortunadamente, el MMSE falla en detectar demencia en los estadios iniciales. Esto se debe fundamentalmente a dos razones: 1) Su escasa sensibilidad para objetivar déficits leves de memoria y de lenguaje como consecuencia del uso de tareas mnésicas y lingüísticas muy simples. Esto constituye una debilidad importante, dado que los síntomas iniciales en la mayoría de los pacientes con enfermedad de Alzheimer son los trastornos mnésicos y de denominación. 2) Su escasa sensibilidad para objetivar los déficits ejecutivos observados en la demencia frontotemporal. Existe consenso sobre la utilidad del MMSE para el seguimiento longitudinal del deterioro cognitivo (Morris et al., 1989; Teng et al., 1987). Otros instrumentos, como el CAMCOG (Roth et al., 1986), el test de Barcelona (Peña-Casanova, 1990), el DRS (Mattis, 1976; Mattis, 1988) y la evaluación neuropsicológica estándar (Geldmacher y Whitehouse, 1996), presentan la dificultad de requerir personal especializado y equipamiento con los que usualmente no cuenta el médico clínico general.

El ACE (*Addenbrooke's Cognitive Examination*) es una batería breve, de 15 a 20 minutos de duración, recientemente desarrollada y validada en inglés por Mathuranath et al. (2000) para detectar demencia y diferenciar la Demencia tipo Alzheimer (DTA) de la Demencia Frontotemporal (DFT). Estos autores proponen un coeficiente denominado VL0M, que se obtiene del ACE: (fluidez verbal + lenguaje) / (orientación + recuerdo diferido), y es de utilidad para diferenciar la Demencia tipo Alzheimer de la Demencia Frontotemporal. Recientemente Bier et al. (2004) han confirmado la utilidad de la versión del ACE en francés para detectar demencia. Sin embargo, en este estudio el cociente VL0M no mostró utilidad para diferenciar la DTA de la DFT.

El estudio entre culturas del rendimiento en instrumentos cognitivos desarrollados y validados en el idioma inglés es frecuentemente necesario antes de adaptarlos en diferentes países. Los objetivos del presente trabajo fueron a) validar en español el ACE para la detección de demencia en una población de idioma castellano con alto nivel educativo; b) estudiar la utilidad del coeficiente VL0M para diferenciar la DTA de la DFT. Este último punto es de especial interés debido a los recientes resultados de la versión en francés del ACE (Bier et al., 2004) que cuestionan la utilidad del coeficiente VL0M -previamente sugerida por Mathuranath et al (2000)- para diferenciar una probable enfermedad de Alzheimer de una posible demencia frontotemporal.

## 2. Materiales y métodos

### 2.1. El ACE (Addenbrooke's Cognitive Examination)

El ACE evalúa 6 dominios cognitivos. El puntaje máximo obtenible es 100: orientación (10), atención (8), memoria (35), fluencia verbal (14), lenguaje (28) y habilidades visuoespaciales (5). A su vez, permite calcular los 30 puntos del MMSE, ya que están incluidos en el cuestionario. Comparando ambas pruebas, mientras el MMSE asigna 3/30 puntos a la función memoria, el ACE le asigna 35/100. Esto permite, además, evaluar el aprendizaje serial. También agrega el examen de la fluencia verbal y amplía el del lenguaje: suma 10 objetos más a la prueba de denominación -evaluando así más profundamente la lectura de palabras- e incluye una prueba de comprensión más exigente. Con respecto a las funciones visuoespaciales, además de los pentágonos cruzados del MMSE se le pide al paciente el dibujo de un cubo y de un reloj. El ACE fue traducido al español con adaptación de la prueba de aprendizaje y recuerdo del nombre y dirección, manteniendo el número de palabras; de la prueba de memoria semántica, teniendo en cuenta la adaptación cultural; de la repetición de palabras y frases/oraciones y de la lectura de palabras regulares e irregulares, teniendo en cuenta el tamaño y la frecuencia.

### 2.2. Población

La validación se realizó sobre 128 pacientes del Servicio de Neurología cognitiva y de la Conducta del FLENI. Se estudiaron tres grupos: 52 controles, 22 con probable diagnóstico de DFT y 54 con probable diagnóstico de DTA (CDR de 0,5 a 1). Todos los participantes del estudio fueron seleccionados luego de la revisión de la historia clínica de 300 pacientes nuevos de la clínica de memoria de la Sección Neurología cognitiva y Neuropsiquiatría de FLENI.

**Tabla 1.** Variables demográficas: medias (DS)

		Control	DFT	DTA	P
Sexo	Varones	24	11	21	P > 0.60 *
	Mujeres	28	11	33	
Edad		69,71 (8,069)	71,50 (6,617)	73,02 (7,666)	P > 0.08
Educación		12,33 (3,060)	12,59 (4,636)	11,06 (3,828)	P > 0.09 <sup>A</sup>
ACE		93,12 (3,617)	76,36 (8,952)	67,96 (14,073)	<b>P &lt; 0.001</b> * <sup>A,B</sup>
MMSE		29,19 (0,715)	26,32 (2,918)	23,56 (4,027)	<b>P &lt; 0.001</b> * <sup>A,C</sup>
* Test Chi-cuadrado <sup>A</sup> Test de Kruskal-Wallis <sup>B</sup> Control > DFT = DTA <sup>C</sup> Control > DFT > DTA * Prueba significativa en negrita					

La división entre los controles y el grupo de demencia se realizó tomando en cuenta los criterios del DSM-IV (APA, 1994). El diagnóstico de DTA probable fue realizado de acuerdo con los criterios del NINCS-ADRDA (McKhann et al. 1984). Para el diagnóstico de DFT fueron usados los criterios establecidos en el Consenso de Lund y Manchester (Neary et al., 1998). El grupo control estaba constituido por familiares de los pacientes o voluntarios sanos. Los criterios de exclusión fueron: presencia de depresión, patología cerebrovascular concomitante, antecedentes de adicción o abuso de sustancias y presencia de otras causas de probable deterioro cognitivo.

### **2.3. Evaluación Clínica y Neuropsicológica**

Todos los sujetos participantes del estudio fueron evaluados por medio de una batería neuropsicológica y neuropsiquiátrica estándar como parte de la evaluación diagnóstica que reciben en la clínica de memoria de la Sección Neurología cognitiva y Neuropsiquiatría de FLENI. En esta clínica multidisciplinaria se les realizó a los pacientes una RMN, que fue informada por evaluadores independientes, SPECT en los casos de DFT y análisis de sangre completos a los efectos de excluir otras causas de deterioro cognitivo. La batería neuropsicológica consistió en los siguientes tests: Rey Auditory Verbal Learning test, Logical Memory Subtest del Weschler Memory Scale Revisado, Trail Making Test A y B, Figura Compleja de Rey, Test de denominación de Boston, Wisconsin Card Sorting Test, Letter-Number (subtest del Weschler Adult Intelligent Scale III) y Digit Span. La batería neuropsiquiátrica estuvo constituida por el Cambridge Behavioural Inventory (Chen et al., 1995) y por el Neuropsychiatric Inventory (Cummings, 1994). Todos los pacientes recibieron el ACE y el CDR. Los evaluadores eran ciegos con respecto a los antecedentes de cada paciente. A todos los pacientes se les realizó un seguimiento de entre 6 y 18 meses. El diagnóstico se basó en un consenso entre los neurólogos, neuropsiquiatras y neuropsicólogos del equipo, tomando en consideración los resultados obtenidos en las distintas pruebas diagnósticas sin tener en cuenta el ACE.

### **2.4. Análisis estadístico**

Se investigó la diferencia entre las edades medias y años de educación para los tres grupos mediante Análisis de la varianza (ANOVA). Cuando las varianzas no fueron homogéneas (test de Levene), se efectuaron las comparaciones mediante el correspondiente test no paramétrico de Kruskal-Wallis. La diferencia de proporciones entre los sexos para los tres grupos se analizó mediante el test de Chi-cuadrado. Además, se estudió, mediante Regresión lineal múltiple, la relación entre el puntaje total del ACE como variable dependiente y las variables regresoras sexo, edad y años de educación.

La consistencia interna del cuestionario fue evaluada mediante el coeficiente alfa de Cronbach (Cronbach, 1951), basado en la correlación *inter-items* promedio. Se midió la confiabilidad *split-half*, que consiste en dividir la escala en dos mitades y examinar el coeficiente alfa entre ellas.

La elección del punto de corte del puntaje total del ACE se efectuó mediante la curva ROC (*Receiver operating characteristics*), junto con la cual se determinaron los valores predictivos positivos (la probabilidad de que un

individuo con resultado positivo tenga la patología) y negativos (la probabilidad de que un individuo con resultado negativo no tenga la patología) para diferentes prevalencias teóricas (5%, 10%, 20% y 30%). También se estudiaron curvas ROC comparativas para el ACE y para el MMSE para comparar sus capacidades discriminatorias.

Para evaluar la dependencia de la asignación de demencia, de acuerdo con el punto de corte propuesto de ACE, con el sexo, edad y educación, se utilizó la regresión logística binaria.

Las diferencias entre las medias de los dominios para los grupos DFT y DTA se analizaron mediante el test t de Student para muestras independientes si se pudo probar la homogeneidad de varianzas; en caso contrario se utilizó el test no paramétrico de Mann-Whitney. En todos los casos se consideró significativa una probabilidad de error menor que el 5%. Se utilizó el software SPSS 10.0, Medcalc® e InfoStat®.

### 3. Resultados

Las edades medias no difirieron significativamente ( $F_{2;125}=2,463$ ;  $P=0,089$ ). Tampoco hubo diferencia significativa entre los años de educación para los tres grupos (debido a que no pudieron homogeneizarse las varianzas se utilizó el test de Kruskal-Wallis:  $\chi^2_2 = 4,736$ ,  $P=0,094$ ).

El coeficiente alfa de Cronbach fue de 0,8137, para 127 casos y 21 items (se considera aceptable un coeficiente mayor que 0,70 y excelente, mayor que 0,80). Al dividir la escala en dos mitades en forma aleatoria, para la primera mitad, que constó de 11 variables, el alfa fue de 0,7943, y para la segunda mitad (10 variables) fue de 0,6766. Estos resultados indican una aceptable consistencia interna de los items del test.

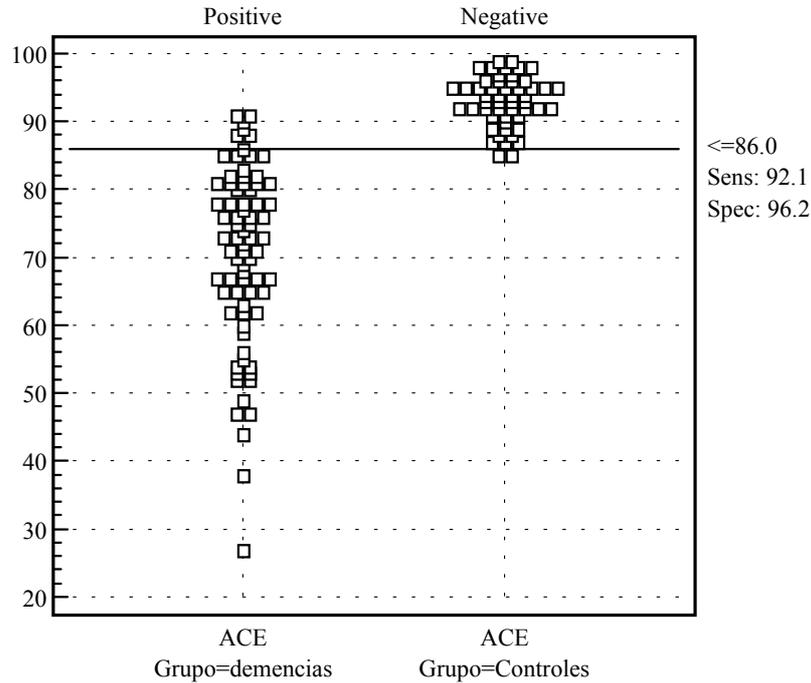
El puntaje total de ACE no mostró dependencia con el sexo ni con la edad, pero sí con los años de educación, con un coeficiente de regresión de 1,414 e intervalo de confianza del 95% de (0,687; 2,142).

De la curva ROC de ACE con el grupo Control versus Demencia, se eligió el punto de corte de 86, ya que logró la mayor sensibilidad (92,1%; IC (83,6; 97,0)) junto con la mayor especificidad (96,2%, IC (86,8; 99,4)) (Tabla 2 y Figura 1).

**Tabla 2.** Puntos de corte y VPP (Valor Predictivo Positivo) para demencia en general

Test	Punto de corte	Demencia en general		VPP para prevalencias teóricas			
		Sensibilidad	Especificidad	5%	10%	20%	30%
ACE	83	85,5	100	100	100	100	100
	86*	92,1	96,2	55,8	72,7	85,7	91,1
	91	100	73,1	16,4	29,2	48,1	61,4
MMSE	26	63,2	100	100	100	100	100
	27*	78,9	98,1	68,4	82,0	91,1	94,6
	28	85,5	86,5	25,1	41,4	61,4	73,1

\* Punto de corte propuesto

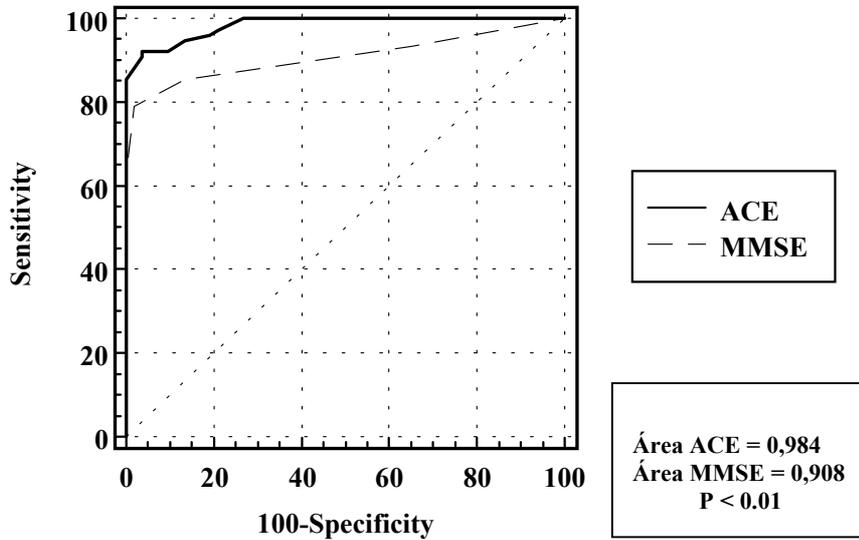


**Figura 1.** ACE: Ubicación de los casos con el punto de corte 86

Los puntos de la izquierda representan los pacientes con demencia: los falsos negativos, el 7,9%, son los puntos ubicados por encima de la línea de punto de corte de 86. Los puntos de la derecha representan los puntajes de los Controles: los falsos positivos son los puntos ubicados por debajo de la línea de punto de corte de 86, el 3,8%.

En la regresión logística, con “presencia o ausencia de demencia” como variable dependiente dicotómica en función de sexo, edad y años de educación como covariables, cuando se tomó 86 como punto de corte para el ACE ninguna de las variables predictoras fue significativa. Este resultado refuerza la elección del punto de corte de 86, con el cual el diagnóstico de demencia no depende del sexo, ni de la edad ni de la escolaridad del paciente.

Además se compararon las áreas debajo de las curvas ROC para el ACE y el MMSE, para evaluar la capacidad de ambos tests de discriminar entre el grupo Control y el de Demencia. De la curva comparativa, que muestra un área de 0,984 para el ACE y 0,908 para el MMSE con una  $P < 0.01$  para la diferencia, se desprende la mayor sensibilidad y especificidad del ACE por sobre el MMSE para el diagnóstico de demencia (Figura 2).



**Figura 2.** Curvas ROC comparativas entre ACE Y MMSE

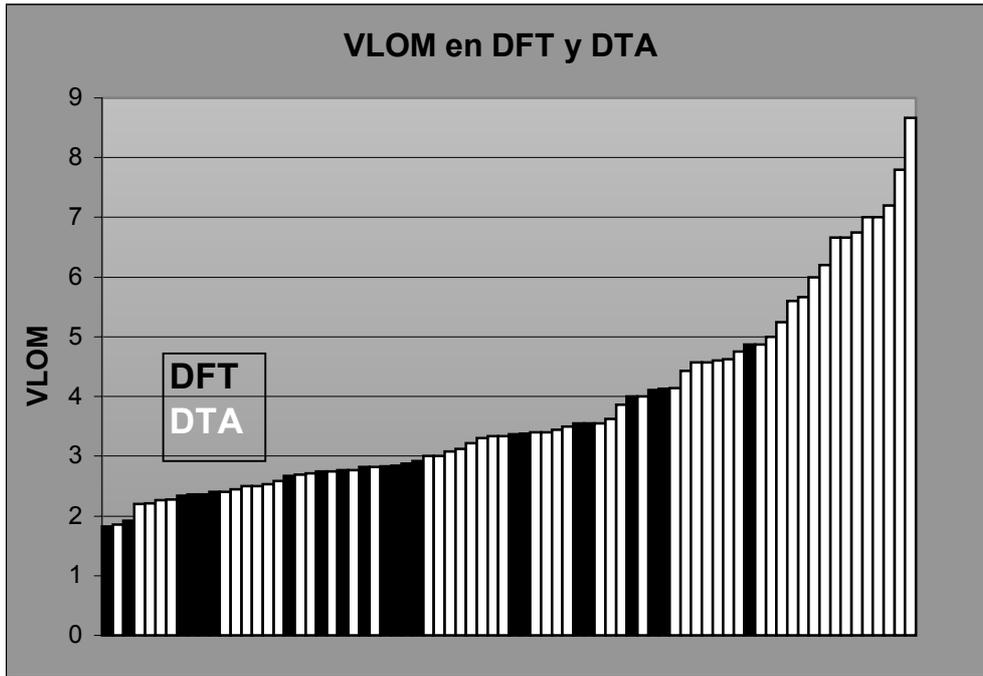
Al estudiar los diferentes dominios cognitivos en los dos grupos de pacientes, se encontró que los puntajes medios en los pacientes con DTA eran significativamente menores que en los pacientes con DFT en los siguientes dominios: orientación, memoria total, aprendizaje y recuerdo de nombre y dirección y habilidades visuoespaciales (Tabla 3).

**Tabla 3.** Dominios: medias (DS)

	<b>DFT</b>	<b>DTA</b>	<b>P (unilateral)</b>
<b>Orientación</b>	8,91 (1,342)	7,43 (2,220)	<b>0,0004<sup>A</sup> *</b>
<b>Atención y concentración</b>	7,41 (1,141)	6,91 (1,496)	0,081
<b>Memoria total</b>	23,43 (5,644)	18,96 (7,371)	<b>0,007*</b>
<b>Aprendizaje nombre y dirección</b>	16,81 (3,444)	14,63 (5,574)	<b>0,0495*</b>
<b>Recuerdo de nombre y dirección</b>	2,57 (2,014)	1,57 (1,996)	<b>0,028*</b>
<b>Memoria retrógrada</b>	2,52 (4,504)	1,91 (1,496)	0,057
<b>Fluencia verbal</b>	7,38 (2,578)	6,91 (2,883)	0,256
<b>Lenguaje</b>	26,00 (2,470)	24,96 (3,138)	0,089
<b>Habilidades visuoespaciales</b>	3,95 (1,024)	2,74 (1,592)	<b>0,0015<sup>A</sup> *</b>

<sup>A</sup>: Test de Mann-Whitney  
\* Prueba significativa en negrita

Para intentar una relación entre los distintos subítems, el ACE permite obtener un coeficiente que se obtiene de la división entre la suma de fluidez verbal más lenguaje, dividido por la orientación más el recuerdo diferido del nombre y dirección. Este cociente se denomina VLOM (V+L/O+M) y permite una orientación sobre qué tipo de patología puede estar sufriendo el paciente (Figura 3).



**Figura 3.** VLOM: Diagrama de barras del cociente VLOM = (fluencia verbal + lenguaje /orientación + memoria). Barras negras: pacientes DFT; barras blancas: pacientes DTA.

El punto de corte óptimo del VLOM para discriminar entre DFT y DTA es 4,12, con el cual se logra una sensibilidad del 95,5% para DFT con un IC (77,1; 99,2), y una especificidad para DFT del 40,7%, con un IC (27,6; 55,0) (Tabla 4).

**TABLA 4.** Puntos de corte del cociente VLOM

*Sensibilidad y especificidad para DFT y DTA con distintos puntos de corte*

Puntos de corte	Sensibilidad para DFT	Especificidad para DFT
≤ 1,82	4,5 (0,8 – 22,9)	100,0 (93,3 – 100,0)
≤ 4,12	95,5 (77,1 – 99,2)	40,7 (27,6 – 55,0)
≤ 4,87	100,0 (84,4 – 100,0)	25,9 (15,0 – 39,7)

Puntos de corte	Sensibilidad para DTA	Especificidad para DTA
> 1,82	100,0 (93,3 – 100,0)	4,5 (0,8 – 22,9)
> 4,12	40,7 (27,6 – 55,0)	95,5 (77,1 – 99,2)
> 4,87	25,9 (15,0 – 39,7)	100,0 (84,4 – 100,0)

Con estos datos, habría una banda de incertidumbre entre 1,82 y 4,87, con un 100% de especificidad por encima de 4,87 para DTA y un 100% de especificidad por debajo de 1,82 para DFT.

#### 4. Discusión

Este estudio evidenció dos hallazgos de importancia: a) la versión en Español del ACE es una herramienta de adecuada sensibilidad (92%) para detección de demencia en una población de alto nivel educativo, b) el coeficiente VL0M del ACE en español permite una orientación para el diagnóstico diferencial entre DTA y DFT. Para el ACE, el punto de corte más eficaz en la detección de casos con demencia en este estudio fue de 86, basado en la mayor sensibilidad y especificidad y reforzado por el hecho de que, con este punto de corte, la asignación de demencia no depende del sexo, edad ni años de educación. Con respecto al coeficiente VL0M, nuestros resultados coinciden con la publicación original pero son discordantes con los obtenidos utilizando la versión francesa del ACE, que no encontró utilidad en este coeficiente para diferenciar DTA de DFT. Muy probablemente estas diferencias pueden deberse al hecho de que el grupo francés utilizó distintos criterios clínicos para el diagnóstico de la demencia frontotemporal (Bier, 2004).

En el presente estudio, las diferencias más importantes entre los grupos se registraron en orientación, memoria total, aprendizaje y recuerdo de nombre y dirección, y habilidades visoespaciales. El ACE puede ser realizado en un tiempo breve (entre 15 y 20 minutos). Comparado con el MMSE, brinda más información en memoria, denominación, visoespacialidad e incorpora, además, la medición de funciones ejecutivas (Ej.: fluencia verbal, prueba del reloj). Además, contiene en su estructura al MMSE, lo que permite que se pueda tomar en pacientes cuyas evoluciones se venían realizando con ese elemento de screening, o en pacientes muy deteriorados. Las modificaciones y ampliaciones que se observan en el ACE en los distintos dominios mejoran sustancialmente diversos aspectos del MMSE que han recibido críticas (Feher et al., 1992).

Considerando que los trastornos en la denominación son uno de los síntomas cardinales de la DTA y constituyen un síntoma de la DFT, el ACE, al aumentar de 2 a 12 la cantidad de figuras, incrementa significativamente la sensibilidad. Lo mismo puede observarse con respecto a las pruebas de memoria.

Si bien las muestras están homogeneizadas en cuanto a edad y años de educación, se debe destacar y advertir que la población estudiada tiene como característica una escolaridad promedio de 12 años. Dicho nivel de escolaridad no es representativo de toda la población de la República Argentina: los puntos de corte deben ser tomados cuidadosamente dado que, si bien el puntaje total del

ACE no depende del sexo ni de la edad, sí lo hace con respecto a los años de educación. Aunque un método de screening no detecta todos los cuadros demenciales, máxime cuando muchas veces estos trastornos pueden presentarse en una forma atípica (Galton, 2000), el presente estudio demuestra que el ACE en español representa una batería confiable para detectar demencia y orientar el diagnóstico diferencial entre la enfermedad de Alzheimer y la demencia frontotemporal en la práctica clínica de rutina. Futuros estudios son necesarios para validar la utilidad del ACE en el seguimiento longitudinal de pacientes, en la medición de respuesta al tratamiento, así como su utilidad en otras patologías y en poblaciones con menor nivel educativo.

### Referencias bibliográficas

American Psychiatric Association. (1994). *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th Ed.* Washington, DC: American Psychiatric Association.

Bier, J.C., Ventura, M., Donckels, V., Van Eyll, E., Claes, T., Slama, H., Fery, P., Vokaer, M., y Pandolfo, M. (2004) Is the Addenbrooke's Cognitive Examination effective to detect frontotemporal dementia? *Journal of Neurology*. 251(4), 428-431

Boustani, M., Peterson, B., Hanson, L., Harris, R., y Lohr, K.,. (2003). Screening for Dementia in Primary Care: A Summary of the Evidence for the U.S. Preventive Services Task Force. *Annals of Internal Medicine*, 138, 927-937.

Clark, Ch.M., y Karlawish, J. (2003). Alzheimer Disease: Current Concepts and Emerging Diagnostic and Therapeutic Strategies. *Annals of Internal Medicine*, 138, 400-410.

Cronbach, L.J (1951). Coefficient alpha and the internal structure. *Psychometrika*, 16, 297-334.

Cummings, J.L., Mega, M., Gray, K., Rosenberg-Thompson, S., Carusi, D.A., y Gornbein, J. (1994). The Neuropsychiatric Inventory: comprehensive assessment of psychopathology in dementia. *Neurology*, 44, 2308-2314.

Chen, E.Y., Shapleske, J., Luque, R., McKenna, P.J., Hodges, J.R., Calloway, S.P., Hymas, N.F., Denning, T.R. y Berrios, G.E. (1995). The Cambridge Neurological Inventory: a clinical instrument for assessment of soft neurological signs in psychiatric patients. *Psychiatry Research*, 56(2), 183-204.

Dufouil, C., Clayton, D., Brayne, C., Chi, L.Y., Denning, T.R., Paykel, E.S., O'Connor, D.W., Ahmed, A., McGee, M.A., y Huppert, F.A. (2000). Population norms for the MMSE in the very old: Estimates based on longitudinal data. *Neurology*, 55, 1609-1613.

Feher, E., Mahurin, R., Doody, R., Cooke, N., Sims, J., y Pirozzolo F. (1992). Establishing the Limits of the Mini-Mental State. *Archives of Neurology*. 49, 87-92.

Folstein, M., Folstein, S., y McHugh, P. (1975). Mini-Mental State. A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinical. *Journal of Psychiatric Research*, 12, 189-198.

Galton, C.J., Patterson, K., Xuereb, J.H., Hodges, J.R. (2000) Atypical and typical presentations of Alzheimer's disease: a clinical, neuropsychological, neuroimaging and pathological study of 13 cases. *Brain*, 123, 484-498.

Gambert, S.R. Is it Alzheimer's Disease? (1997) *Postgrad Med*, 101, 42-49.

Geldmacher, D., y Whitehouse, P. (1996). Evaluation of dementia. *New England Journal of Medicine*, 335(5), 330-336.

Gifford, D. y Cummings J. (1999). Evaluating dementia screening tests. *Neurology*, 52, 224-227.

Lezak, M. (1995). *Neuropsychological Assessment*. 3rd. Ed. New York: Oxford University Press.

Mathuranath, P.S., Nestor, P.J., Berrios, G.E., Rakowicz, W., Hodges, J.R. (2000). A brief cognitive test battery to differentiate Alzheimer's disease and frontotemporal dementia. *Neurology*, 55, 1613-1620.

Mattis, S. (1976). Mental status examination for organic mental syndrome in the elderly patient. L. Bellak & T.B. Karasu (Eds.), *Geriatric psychiatry*. New York: Grune & Stratton.

Mattis, S. (1988). *Dementia Rating Scale (DRS)*. Odessa, FL: Psychological Assessment Resources.

McKhann, G., Drachmann, P., Folstein, M., Katzman, R., Price, D. y Stadler, E. (1984). Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: report of the NINCDS-ADRDA work group under the auspices of the Department of Health and Human task force on Alzheimer's disease. *Neurology*, 34, 939-944.

Morris, J., Heyman, A., Mohs, R., et al. (1989). The Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease (CERAD). Part I. Clinical and neuropsychological assessment of Alzheimer's disease. *Neurology*, 9, 1159-1165.

Neary, D., Snowden, J.S., Gustafson, L., Passant, U., Stuss, D., Black, S., Freedman, M., Kertesz, A., Robert, P.H., Albert, M., Boone, K., Miller, B.L., Cummings, J., y Benson, D.F. (1998). Frontotemporal lobar degeneration. A consensus on clinical diagnostic criteria. *Neurology*, 51, 1546-1554.

Peña-Casanova, J. (1990). *Programa Integrado de Exploración Neuropsicológica. Test de Barcelona*. Masson, Barcelona.

Roth, M., Tym, E., Mountjoy, C.Q., Huppert, F.A., Hendrie, H., Verma, S. y Goddard, R. (1986). CAMDEX. A standardised instrument for the diagnosis of mental disorder in the elderly with special reference to the early detection of dementia. *British Journal of Psychiatry*, 149, 689-709.

Teng, E., Chui, H., Schneider, L., Metzger, L. (1987). Alzheimer's dementia: Performance on the Mini-mental State Examination. *Journal of Consulting and Clinical Psychology*, 55, 96-100.