



TESE DE DOUTORAMENTO

Avaliación da memoria e aprendizaxe verbal
no Deterioro Cognitivo Lixeiro

María Campos Magdaleno

Departamento de Psicoloxía Evolutiva e da Educación.

Santiago de Compostela, 2017

A miña avoa Consuelo.

Ogallá estiveses aquí.



AGRADECEMENTOS

En primeiro lugar, e sobre todo, a Onésimo Juncos, por esta e todas as oportunidades que me deu ao longo destes anos, que me permitiron medrar como profesional e como persoa, e me levaron a conseguir os logros dos que non me cría capaz. Grazas polo apoio, comprensión, preocupación e cariño, e por ser máis que unha figura docente.

A David Facal, polas incontables horas de dedicación, axuda e apoio. Pola confianza e as oportunidades, pero sobre todo polo gran exercicio de paciencia que tivo que exercer connigo durante todo este proceso.

A Arturo Pereiro, sempre pendente de min e disposto a orientarme e a axudarme en todo o que precisei neste longo e incerto percorrido.

A Cris e Sabela, amigas máis que compañeiras de traballo, que sempre valoraron o meu esforzo, me axudaron en momentos de fraqueza, e se converteron en imprescindibles dende que apareceron.

A miña nai Rosa e a meu pai Ramón. A meu irmán David, a miña tía Chelo e a Marta. Teño moitas cousas que agradecerlles a cada un deles, pero sobre todo a seguridade que me transmiten e o respaldo que me dan, sen o cal non podería seguir adiante.

A Carlos, por aguantar as miñas idas e vidas, por todo o apoio e ánimos, e sobre todo por converter en risas os momentos de presión onde só quería chorar.

E como non, a Vero, Noe, Ana, Lore, Diego, Jana, Alba, Xiana e Casais, por estar preto aínda que estivéramos lonxe. É un orgullo saber que podo contar co voso cariño, e sobre todo coa vosa comprensión por non poder estar sempre presente.

ÍNDICE

RESUMO	13
I. INTRODUCCIÓN	15
1. O Deterioro Cognitivo Lixeiro.	15
1.1. O contínuum no envellecemento normal, DCL e Enfermidade de Alzheimer (EA).	16
1.2. Criterios clínicos de diagnóstico do DCL	16
1.2.1. <i>Evolución dos criterios clínicos.</i>	17
1.2.2. <i>Criterios clínicos: diagnóstico diferencial.</i>	21
2. Avaliación da memoria e aprendizaxe verbal.....	22
2.1. O <i>California Verbal Learning Test (CVLT)</i>	23
2.1.1. <i>Estrutura interna do CVLT.</i>	23
2.2. O <i>Test de Aprendizaxe Verbal de España-Complutense (TAVEC)</i>	24
2.2.1. <i>Estrutura interna do TAVEC</i>	26
2.2.2. <i>Estabilidade temporal da estrutura factorial do TAVEC.</i>	28
3. Os perfís de rendemento na memoria e aprendizaxe verbal dos subtipos de DCL e as agrupacións por conglomerados.	28
3.1. O rendemento na memoria e aprendizaxe verbal: os marcadores cognitivos de DCL.	28
3.2. As agrupacións por conglomerados segundo o rendemento no DCL.	31
4. Clasificación do DCL con criterios empíricos baseados en análises de conglomerados.	33
5. Evolución temporal: efecto da práctica e cambio clinicamente significativo na memoria e aprendizaxe verbal.	34
II. OBXECTIVOS E HIPÓTESES	37

III. ESTUDOS.....	39
IV. DISCUSIÓN XERAL.	75
1. Estrutura interna do TAVEC e a súa estabilidade temporal: Obxectivos 1 e 2.	75
2. Patróns de memoria e aprendizaxe verbal dos subgrupos de DCL: Obxectivo 3.	78
3. Agrupación por conglomerados e a súa utilidade para clasificar o DCL: Obxectivos 4 e 5.	83
4. Cambios que se producen na memoria e aprendizaxe verbal nunha avaliación de seguimento: Obxectivo 6.	87
V. CONCLUSIÓNS	91
VI. BIBLIOGRAFÍA.....	93



RESUMO

O Deterioro Cognitivo Lixeiro (DCL) é unha entidade clínica utilizada para describir as persoas que presentan queixas subxectivas de deterioro cognitivo (confirmadas por un informante) e deterioro obxectivo en un ou máis dominios cognitivos, que non afecta significativamente as actividades básicas nin instrumentais da vida diaria. Habitualmente enténdese como unha fase intermedia nun contínuum entre o envellecemento normal e a demencia, ou como unha fase prodrómica da Enfermidade de Alzheimer.

O *Test de Aprendizaje Verbal de España-Complutense* (TAVEC) é a versión española do *California Verbal Learning Test* (CVLT), un instrumento baseado en listas de palabras que permite avaliar distintas formas de recordo, a utilización de estratexias, e os tipos de erros. Este instrumento conta cunha adecuada validez e fiabilidade, e unha estrutura interna que indica que as variables agrúpanse con respecto aos constructos hipotéticos que representan. A estrutura interna do CVLT foi analizada en diferentes mostras clínicas, e neste traballo avaliarase dita estrutura do TAVEC nunha mostra clínica de participantes maiores de 50 anos con queixas subxectivas de deterioro cognitivo.

Os estudos previos que indican que as persoas con DCL tenden a presentar dificultades na adquisición e aprendizaxe das palabras, curva de aprendizaxe estancada, maior taxa de esquecemento, menor utilización de Estratexias Semánticas, e maior número de erros. Sen embargo, nestes estudos non se contemplan diferentes subtipos de DCL que permitan establecer os patróns de rendemento asociados a cada un deles. Neste traballo realízase unha análise do rendemento nas diferentes variables do TAVEC en tres subgrupos de DCL, uni- e multidominio amnésico, e multidominio non amnésico. Tamén se estuda, por outra banda, o rendemento en memoria nunha mostra de persoas con queixas subxectivas de deterioro cognitivo a través dunha análise de conglomerados. Os conglomerados clasifican aos participantes mediante criterios empíricos, utilizando o rendemento

cognitivo, e permítese, así, precisar se se corresponden cos establecidos a través dos criterios diagnósticos clínicos.

O control do efecto da práctica, un fenómeno que se produce pola utilización repetida dun mesmo instrumento, e a determinación dos cambios clinicamente significativos é outro dos temas importantes abordados na literatura con respecto as avaliacións de seguimento do deterioro da memoria. Neste traballo realízase unha comparación entre a avaliación de liña base e unha avaliación de seguimento para determinar a existencia do efecto da práctica e os cambios significativos de rendemento cognitivo.

En xeral, os estudos que se integran nesta tese poñen de manifesto que o TAVEC é unha ferramenta robusta, cunha estrutura interna baseada en dous factores, Eficacia da Memoria e Inexactitude da Memoria. Obtivéronse patróns diferenciais para cada un dos subtipos de DCL en canto ao rendemento nas variables do TAVEC, onde o DCL multidominio amnésico presenta o maior grao de deterioro en memoria, o DCL unidominio amnésico presenta un grao intermedio, e o DCL multidominio non amnésico o rendemento en memoria máis preservado dos restantes grupos analizados. A través da análise de conglomerados obtivéronse catro subtipos que resultaron útiles a hora de detectar correctamente as persoas con DCL amnésico, con un bo nivel de sensibilidade. Finalmente, o estudo lonxitudinal confirmou a existencia do efecto da práctica para o TAVEC tanto nos grupos con DCL como no grupo de rendemento obxectivo normal. Apareceron cambios significativos de rendemento para os grupos DCL amnésico que indican que o grupo DCL unidominio mostra un deterioro principalmente nas variables de recordo, mentres que e o DCL multidominio obtén un deterioro nas variables de recordo e un aumento dos erros. As persoas cun rendemento obxectivamente normal tenden a permanecer estables.

I. INTRODUCCIÓN

Este traballo busca a ampliación dos coñecementos científicos no campo do Deterioro Cognitivo Lixeiro (DCL), concretamente na avaliación da memoria e aprendizaxe verbal e a súa utilidade para establecer os diagnósticos de DCL nunha mostra de persoas maiores de 50 anos con queixas subxectivas de memoria (QSM), utilizando un instrumento validado en poboación española (*Test de Aprendizaje Verbal de España-Complutense*; TAVEC; Benedet e Alejandre, 1998).

Un dos puntos fortes radica na consideración de distintos subtipos de DCL (unidominio e multidominio, amnésico e non amnésico) a hora de analizar patróns de rendemento, a evolución temporal dos mesmos, a estrutura factorial do instrumento, e a correspondencia dos perfís de rendemento cos diagnósticos clínicos. A posibilidade de utilizar diferentes subclasificacións de DCL constitúe unha aproximación relativamente novidosa neste campo de análise.

1. O Deterioro Cognitivo Lixeiro.

O DCL é un termo introducido na literatura por Reisberg e colaboradores no ano 1988 para describir aos individuos con unha puntuación na escala GDS (*Global Deterioration Scale*) de 3 puntos. Aínda que o concepto xa estaba sendo utilizado na literatura científica, foi no ano 1999 cando Petersen e os colaboradores da Clínica Mayo estableceron por primeira vez os criterios para o seu diagnóstico como entidade clínica propia. Esta conceptualización facilitou diferenciación do DCL de outros diagnósticos e denominacións referidas ao dano cognitivo (tales como a demencia preclínica, demencia leve, deterioro illado da memoria, demencia prodrómica...) que resultaban pouco precisas (Petersen et al., 1999). Sen embargo, os límites e a definición desta entidade diagnóstica foi e sigue sendo investigada, e os criterios fóronse revisando co obxectivo de afinar a validez diagnóstica.

1.1. O contínuum no envelhecimento normal, DCL e Enfermidade de Alzheimer (EA).

As aportacións de Petersen e colaboradores da Clínica Mayo conseguiron establecer o DCL como unha entidade diagnóstica considerada como unha fase intermedia ou transicional entre o envelhecimento normal e a EA (Petersen, 2004). O envelhecimento normal enténdese como un rendemento cognitivo dentro da media tendo en conta a idade e o nivel educativo (Petersen, Smith, Kokmen, Ivnik & Tangalos, 1992), mentres que o diagnóstico de EA defínese por un deterioro da memoria e outras alteracións cognitivas que afectan a correcta realización das actividades da vida diaria (*American Psychiatric Association*, 1994). A consideración do DCL como unha fase intermedia entre ambas entidades dentro de un contínuum de evolución do deterioro cognitivo, sostense nos datos de prevalencia e progresión. Segundo Belleville, Sylvain-Roy, Boysson e Ménard (2008), as persoas maiores de 65 anos que presentan DCL teñen un risco 10 veces maior de desenvolver EA que aquelas con envelhecimento cognitivamente normal. A Clínica Mayo sitúan os datos de prevalencia da progresión de DCL a EA en aproximadamente un 12% anual (Petersen et al. 2004), aínda que existen grandes discrepancias entre os diferentes autores. Isto indica que aínda que o DCL pode considerarse como unha posible forma prodrómica de EA (Gauthier et al., 2006; Petersen et al., 2009; Winblad et al., 2004) e que o deterioro cognitivo evoluciona nun contínuum onde a persoa pode situarse en diferentes graos de afectación, o DCL non implica necesariamente a evolución a EA.

1.2. Criterios clínicos de diagnóstico do DCL

A clasificación clínica do deterioro cognitivo tivo o seu inicio no ano 1982 coa publicación dos criterios da CDR (*Clinical Dementia Rating*; Hughes, Berg, Danziger, Coben & Martin, 1982), onde se diferencian as persoas sen alteracións na memoria (CDR=0), das que presentan problemas de memoria que afectan as actividades da vida diaria (demencia cuestionable, CDR=0,5), e das que teñen rendemento compatible con demencia leve establecida (CDR=1). Posteriormente, estableceuse a escala GDS (*Global Deterioration Scale*; Reisberg, Ferris, de Leon & Crook, 1982), que proporciona unha clasificación clínica en 7 estadios, onde o número 3 se co-

responde con persoas con deterioro cognitivo que afecta levemente as actividades da vida diaria.

Sen embargo, estas clasificacións presentan algunhas limitacións a hora de diferenciar a demencia preclínica ou leve do DCL, aínda sendo entidades distintas, un feito que motivou a Petersen e colegas (1999) a establecer uns criterios clínicos propios de diagnóstico.

1.2.1. Evolución dos criterios clínicos.

Xurdiron, pois, no ano 1999 os primeiros criterios clínicos de diagnóstico de DCL, da man de Petersen e o seu grupo de traballo da Clínica Mayo (Petersen et al., 1999). Para que unha persoa fose clasificada como pertencente ao DCL debíanse cumprir os seguintes catro criterios fundamentais:

1. Presentar queixas de problemas de memoria, preferiblemente corroboradas por un informante próximo ao paciente.
2. Presentar deterioro obxectivo da memoria en comparación co esperable en función da idade e nivel educativo.
3. Presentar unha función cognitiva xeral preservada.
4. Confirmar a ausencia de evidencia de demencia.

Esta primeira conceptualización permitiu considerar o DCL como unha entidade propia. Sen embargo, só consideraban a existencia de DCL no caso de existir afectación na memoria, pero non en outros dominios cognitivos. Esta limitación foi rapidamente contemplada polo mesmo grupo de traballo, que dous anos despois suxerían a división do concepto en tres subgrupos, onde a afectación da memoria non sería unha condición necesaria para o diagnóstico de DCL. Falábase así, por primeira vez, da heteroxeneidade do concepto, onde podía existir o DCL amnésico, DCL multidominio levemente deteriorado, e o DCL unidominio non amnésico (Petersen et al., 2001).

Pero non foi ata o 2004 cando se publicaron os criterios diagnósticos de DCL que establecían diferentes subtipos en función do/s dominio/s cognitivo/s afectado/s. Na publicación de Winblad et al. (2004) recolléronse as conclusións do simposio celebrado en Estocolmo no ano 2003, onde se reuniron profesionais internacionais de diferentes disciplinas para integrar as perspectivas clínicas e epi-

demiolóxicas no DCL, debater o estado do concepto, e as súas direccións futuras. Nesta xuntanza fíxose unha revisión da entidade, establecendo uns novos criterios para o diagnóstico xeral de DCL, así como para cada un dos seus subgrupos. Para establecer o diagnóstico xeral de DCL, debíanse cumprir os seguintes criterios:

1. Confirmar que o individuo non é cognitivamente normal nin cumpre os criterios de demencia segundo o DSM-IV ou CIE-10.
2. Existir evidencia de deterioro cognitivo progresivo referido polo propio paciente ou por un informador externo, e un deterioro no rendemento en tarefas cognitivas obxectivas; e/ou evidencia de deterioro cognitivo a través de exploracións obxectivas seriadas no tempo.
3. As actividades da vida diaria permanecen intactas, ou existe un deterioro mínimo nas actividades instrumentais complexas.

Unha vez establecido o diagnóstico xeral de DCL, clasifícase en un dos seguintes catro subgrupos, en función do dominio ou dominios afectados: DCL amnésico (onde o único dominio cognitivo afectado é a memoria); DCL multidominio amnésico (afectación da memoria e outro/s dominios/s cognitivo/s); DCL unidominio non amnésico (afectación de un único dominio cognitivo diferente da memoria) e DCL multidominio non amnésico (afectación de dous ou máis dominios cognitivos diferentes da memoria).

Aínda que estes criterios supoñen unha mellora a hora de recoller axeitadamente aos individuos baixo un único diagnóstico, a heteroxeneidade do concepto pode supoñer un problema a hora de determinar a posible evolución de cada un destes subtipos. Habitualmente considérase ao DCL como unha posible forma prodrómica de EA, pero a realidade é que moitos individuos diagnosticados con DCL permanecen estables no deterioro leve, ou progresan a algún tipo diferente de demencia (por exemplo, demencia vascular) (Mitchell & Shiri-Feshki, 2009), ou ben mesmo reverten o deterioro mostrando melloras no rendemento en avaliacións de seguimento e volvendo a clasificarse como clinicamente normais (Facal, Guàrdia-Olmos & Juncos-Rabadán, 2014; Loewenstein et al., 2009). Parece que só existe un amplo consenso por parte dos investigadores en que o subtipo amnésico é o que tende a evolucionar cara a EA con maior probabilidade (Petersen et al., 2001; Dubois & Albert, 2004). Tal é así, que Dubois e Albert estableceron paralelamente

no ano 2004 uns criterios para o diagnóstico de “DCL tipo Alzheimer”, ou “EA prodrómica”, cuxos criterios diagnósticos son os seguintes:

1. Queixas de memoria referidas polo paciente ou pola familia.
2. Inicio progresivo.
3. Actividades complexas da vida diaria intactas ou levemente afectadas.
4. Síndrome amnésico de “tipo hipocampal”, definido por:
 - a. Moi pouco recordo libre despois de unha adecuada (e controlada) codificación.
 - b. Diminución do recordo total debido a pouca capacidade de beneficiarse das pistas ou alteracións no recoñecemento.
 - c. Numerosas intrusionas.
5. Persistencia dos cambios na memoria a través das avaliacións consecutivas.
6. Ausencia dun síndrome de demencia completamente desenvolvido.
7. Exclusión de outros trastornos que poidan causar DCL, con test adecuados, e incluíndo probas de neuroimaxe e biomarcadores.

Esta foi a primeira vez que se incluíron as probas de neuroimaxe e de biomarcadores para establecer un diagnóstico de DCL, pero non a única. No ano 2011, Albert e colegas (Albert et al., 2011) afinaron estes criterios para referirse a sintomatoloxía existente durante a fase previa de demencia por EA, que denominaron “DCL debido a EA”. Unha vez máis, establecéronse uns criterios centrais para o diagnóstico xeral de DCL e uns criterios concretos para o diagnóstico específico deste subgrupo, incluíndo unha utilización máis consistente de probas biolóxicas para apoiar e maximizar a certeza diagnóstica. O diagnóstico establécese, pois, en dous momentos:

1. Criterios clínicos e cognitivos:
 - a. Cambio na cognición, comunicado polo paciente e un informador ou un clínico.
 - b. Evidencia obxectiva de deterioro en un ou máis dominios cognitivos.
 - c. Mantemento na independencia das habilidades funcionais.
 - d. Non existir un diagnóstico previo de demencia.

2. Exame etiolóxico de DCL consistente con procesos psicopatolóxicos de EA:
 - a. Descartar causas vasculares, traumáticas ou médicas de deterioro cognitivo, cando sexa posible.
 - b. Aportar evidencia de deterioro lonxitudinal na cognición, cando sexa factible.
 - c. Informar de factores xenéticos consistentes con EA, cando sexa relevante.

A recente publicación da derradeira do *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders fifth edition* (DSM-5; *American Psychiatric Association*, 2014) inclúe tamén unha caracterización denominada Trastorno Neurocognitivo Menor, que se corresponde coa concepción de DCL da que vimos falando nestes apartados. Neste caso, os criterios diagnósticos serían os seguintes:

- A. Evidencia de un declive cognitivo modesto dende un nivel previo de maior desempeño en un ou máis de un dos dominios cognitivos referidos:
 1. Preocupación do individuo, dun terceiro informado ou do facultativo con respecto a un declive modesto nas funcións cognitivas.
 2. Declive no desempeño neuropsicolóxico, implicando un desempeño nos test do rango de unha a dúas desviacións estándar por debaixo do esperado na avaliación neuropsicolóxica regulada ou ante unha avaliación clínica equivalente.
- B. Os déficits cognitivos son insuficientes para interferir coa independencia (por exemplo, actividades instrumentais da vida diaria, tarefas complexas como o manexo de medicación ou cartos), podendo ser preciso esforzarse máis, utilizar estratexias compensatorias ou facer unha acomodación para manter a independencia.
- C. Os déficits cognitivos non ocorren exclusivamente no contexto de un *delirium*.
- D. Os déficits cognitivos non son atribuíbles de forma primaria a presenza de outros trastornos mentais (por exemplo, trastorno depresivo maior, esquizofrenia).

Como se pode observar, os criterios clínicos de diagnóstico non recollen unicamente a necesidade de mostrar un rendemento cognitivo obxectivamente deteriorado, senón que tamén se sinala a necesidade de presentar queixas subxectivas de problemas cognitivos, ben sexa por parte da propia persoa que está sendo avaliada, ou ben por un familiar ou informador próximo ao mesmo ao longo das sucesivas revisións. Parece que as queixas de deterioro cognitivo subxectivo compoñen unha entidade identificable e robusta previa a aparición do DCL, así como un factor de risco de progresión a demencia (Reisberg & Gauthier, 2008).

1.2.2. Criterios clínicos: diagnóstico diferencial.

Ao longo da evolución dos criterios clínicos do DCL que se levou a cabo durante máis dunha década polo grupo de Petersen realizáronse grandes cambios co fin de mellorar a exactitude dos diagnósticos. Sen embargo, o diagnóstico diferencial non variou: débese confirmar que a persoa non cumpre os criterios compatibles con ningún tipo de demencia. Os criterios máis utilizados para determinar a existencia ou ausencia de demencia son os recollidos no *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders 4th edition* (DSM-IV; American Psychiatric Association, 1994) así como os da *National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke-Alzheimer Disease and Related Disorders Association* (NINCDS-ADRDA; McKhann et al., 2011).

Os criterios da DSM-IV para o diagnóstico de demencia por EA requiren da presenza de problemas de memoria e deterioro en un ou máis dominios cognitivos diferentes, así como da interferencia destes problemas no funcionamento social normal ou nas actividades da vida diaria. Pola súa banda, os criterios da NINCDS-ADRDA non recolle a existencia de interferencias no plano social nin ocupacional, pero permite a existencia de deterioro en áreas diferentes da memoria. É por esta complementación dos criterios que pode resultar interesante descartar a existencia de demencia utilizando ambos tipos de criterios diagnósticos.

Recentemente vense de publicar a derradeira edición do DSM, a quinta edición (DSM-5; American Psychiatric Association, 2014) onde o termo “demencia” deixa de utilizarse, especificando no seu lugar os criterios para o denominado Trastorno Neurocognoscitivo Maior para referirse a aquelas persoas que mostran evidencia de un declive cognitivo substancial en un ou mais dominios cognitivos, que son suficientes para interferir na independencia e non son atribuíbles a un *delirium* ou

a presenza de outros trastornos mentais. Neste traballo utilízanse os criterios do DSM-IV para o establecemento do diagnóstico diferencial, posto que no momento da realización das avaliacións e os diagnósticos, os criterios do DSM-V aínda non estaban dispoñibles.

2. Avaliación da memoria e aprendizaxe verbal.

A avaliación da memoria e a aprendizaxe verbal realízase mediante instrumentos que inclúen textos, listas, ou pares de palabras que se deben recordar. O procedemento é semellante en tódolos casos: o avaliador presenta unha información de xeito verbal, e a persoa debe recordala de xeito inmediato, podendo existir unha única presentación, ou ben varias repeticións que permitan determinar a curva de aprendizaxe. Algúns dos instrumentos tamén avalían o recordo a curto prazo despois de un estímulo de interferencia, así como o recordo a longo prazo e o recoñecemento despois de certo intervalo de tempo.

Entre os instrumentos e probas máis utilizados atópanse os Pares de Palabras e a Memoria Lóxica da batería de memoria da Escala Wechsler de Intelixencia para Adultos (WAIS; Wechsler, 1988). No primeiro caso preséntase oralmente en catro ocasións unha lista de 10 pares de palabras. Despois de cada ensaio, o avaliador le a primeira palabra da parella, e o suxeito debe recordar a súa compañeira. Finalmente, despois de un intervalo de 20 ou 30 minutos, avalíase o recordo a longo prazo e o recoñecemento. No caso da Memoria Lóxica, preséntanse oralmente dúas historias, onde a persoa que está sendo avaliada debe recordar o maior número de ideas de xeito inmediato, a longo prazo (despois de 20-30 minutos) e a través do recoñecemento.

Outra fórmula de avaliación da aprendizaxe e memoria verbal consiste en utilizar listas de palabras. Existe un gran número de opcións neste caso, onde o procedemento é similar para todos eles: presentación dunha lista de palabras en varios ensaios, procedendo ao seu recordo de xeito inmediato, demorado, e a través do recoñecemento. Un dos instrumentos máis utilizado é o *California Verbal Learning Test* (CVLT) na súa primeira (Delis, Kramer, Kaplan & Ober, 1987) e segunda edición (CVLT-II; Delis, Kramer, Kaplan & Ober, 2000), pero existen outros como o *Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease Word List Memory* (CERAD; Morris et al., 1989), o *Rey Auditory Verbal Learning Test* (RAVLT; Schmidt, 1996) o

Hopkins Verbal Learning Test (HVL; Brandt, 1991) ou test de Lista de Palabras da Escala de Memoria Wechsler-III (Wechsler, 2004).

2.1. O *California Verbal Learning Test* (CVLT).

O CVLT é un instrumento creado por Delis, Kramer, Kaplan, & Ober (1987) nos Estados Unidos baseado en listas de palabras que ofrece información cualitativa e cuantitativa dos diferentes aspectos da aprendizaxe e memoria verbal, destinado a persoas cuxas idades comprendan os 16 e 89 anos. O instrumento consta dunha lista de 16 palabras pertencentes a catro grupos semánticos que deben memorizarse en 5 presentacións orais consecutivas, recordando as palabras inmediatamente despois de cada unha delas. Existe unha lista de interferencia de características similares pero de palabras diferentes que se administra inmediatamente despois do quinto ensaio, que vai seguida do recordo libre e con claves a curto prazo, e do recordo libre e con claves a longo prazo da primeira lista. Finalmente, adminístrase unha proba de recoñecemento das palabras da lista principal.

2.1.1. *Estrutura interna do CVLT.*

O CVLT-II, a segunda edición do instrumento (Delis et al., 2000), ofrece información sobre a análise factorial exploratoria nas 19 variables utilizando unha mostra estandarizada na que se obtén unha solución de seis compoñentes. O primeiro denominouse Aprendizaxe Verbal Xeral, e está composto por nove variables: Palabras correctamente recordadas no primeiro ensaio da Lista A, Palabras correctamente recordadas no quinto ensaio da Lista A, Consistencia nos ensaios 1-5 da Lista A, Recordo a Curto Prazo Libre e Con Claves, Recordo a Longo Prazo Libre e Con Claves, e acertos no Recoñecemento. O segundo chamouse Discriminación de Resposta, composto por tres variables: Intrusións no recordo libre, Intrusións no recordo con claves, e Sesgo de resposta. O terceiro nomeouse Estratexias de Organización, composto por dúas variables: Estratexias semánticas e Estratexias seriais. O cuarto compoñente, Efectos de Primacía e Recencia, está composto por dúas variables: Rexión de Primacía e Rexión de Recencia. O quinto compoñente denominouse Eficacia de Aprendizaxe, e abarca dúas variables: total de Perseveracións e Estratexias subxectivas. O sexto e derradeiro compoñente chamouse Taxa

de Adquisición, e está composto por unha única variable: Curva de aprendizaxe entre os ensaios 2 e 5.

Coa finalidade de complementar esta análise factorial exploratoria, Donders (2008a) e DeJong e Donders (2009) avaliaron a estrutura interna do CVLT-II mediante análises factoriais confirmatorias na mostra estandarizada do CVLT-II e noutra mostra de pacientes con dano cerebral adquirido, respectivamente. A finalidade foi examinar a estrutura latente do instrumento utilizando uns análises que proporcionase maior validez aos resultados, superando certos problemas metodolóxicos previos, e comprobando así unha estrutura factorial que presenta un maior axuste.

As análises realizáronse sobre 13 das 19 variables do CVLT-II para evitar interdependencia entre as mesmas, e pratearon catro modelos hipotéticos, con un, dous, tres e catro factores respectivamente. Os resultados que obtiveron un mellor axuste con ambas mostras correspondéronse con un modelo de catro factores. O primeiro correspóndese coa Amplitude Atencional, composto polas variables Recordo das palabras da Lista A no primeiro ensaio, recordo das palabras da Lista B e palabras da Rexión Media. O segundo correspóndese coa Eficiencia de Aprendizaxe, composta polo Recordo das palabras do quinto ensaio da Lista A, a Agrupación Semántica e a Consistencia de recordo nos ensaios 1-5. O terceiro correspóndese Memoria Demorada, composta polas variables Recordo Libre e con Claves a Curto Prazo, Recordo Libre e con Claves a Longo Prazo e total de Recoñecemento. A derradeira correspóndese co Recordo Incorrecto, composta polas variables total de Intrusións e Falsos Positivos.

2.2. O Test de Aprendizaje Verbal de España-Complutense (TAVEC).

O TAVEC é a adaptación española do CVLT ao idioma e poboación española. Trátase de un instrumento desenvolvido por Benedet e Alejandre (1998) seguindo unha liña de investigación similar a primeira versión do instrumento estadounidense, de forma que se facilita o establecemento de comparacións de resultados entre ambos test. O instrumento consta de dúas listas de 16 palabras cada unha, que pertencen a catro grupos semánticos. Dúas categorías semánticas son comúns para ambas listas. A lista principal de recordo, ou Lista A, consta de froitas, especias, prendas de vestir e ferramentas, mentres que a lista de interferencia, ou Lista B, consta de froitas, especias, peixes e utensilios de cociña. A estrutura semántica da

tarefa, ao igual que o CVLT, permite que as persoas agrupen as palabras en cada un dos seus grupos, o que facilita a memorización e aprendizaxe.

A administración comézase presentando a Lista A en cinco ocasións consecutivas, pedindo o recordo inmediato en cada unha delas a persoa que está sendo avaliada. A continuación, pásase ao ensaio de interferencia, onde se presenta a Lista B en unha única exposición. Inmediatamente despois, pídesse a persoa que recorde todas as palabras pertencentes a Lista A que poida, tanto de xeito libre (sen axuda) como con claves (indicando cada un dos grupos semánticos). Deste xeito rexístrase o recordo a curto prazo con e sen claves semánticas. Seguidamente hai un intervalo de 20 minutos, tras o cal vólvese a pedir a persoa que recorde as palabras da Lista A de xeito libre e con claves, para recordar o recordo a longo prazo con e sen claves. Para finalizar a tarefa, adminístrase unha proba de recoñecemento, onde a persoa debe discriminar as palabras da Lista A de outras de interferencia (ben pertencentes a Lista B, as mesmas categorías semánticas, foneticamente similares, ou non relacionadas). As variables do TAVEC e os índices recóllense na Táboa 1.

Táboa 1: Nome, acrónimo e significado das variables e índices do *Test de Aprendizaje Verbal de España-Complutense*.

Variable	Acrónimo	Significado
Recordo Inmediato da Lista A-1	RIA-1	Palabras correctamente recordadas na primeira presentación da lista principal.
Recordo Inmediato da Lista A-5	RIA-5	Palabras correctamente recordadas na quinta presentación da lista principal.
Recordo Inmediato total da Lista A	RIAT1-5	Total de palabras correctamente recordadas nas cinco presentacións da lista principal.
Recordo Inmediato da Lista B	RIB	Palabras correctamente recordadas na lista de interferencia.
Rexión de Primacía		Porcentaxe de palabras recordadas da parte inicial da Lista A
Rexión Media		Porcentaxe de palabras recordadas da parte central da Lista A
Rexión de Recencia		Porcentaxe de palabras recordadas da parte final da Lista A
Recordo Libre a Curto Prazo	RLCP	Palabras correctamente recordadas sen pistas na Lista A tras a lista de interferencia
Recordo con Claves a Curto Prazo	RclCP	Palabras correctamente recordadas da Lista A indicando cada unha das categorías semánticas tras a lista de interferencia
Recordo Libre a Longo Prazo	RLLP	Palabras correctamente recordadas sen pistas da Lista A despois dunha demora de 20 minutos
Recordo con Claves a Longo Prazo	RclLP	Palabras correctamente recordadas da Lista A indicando cada unha das categorías semánticas despois dunha demora de 20 minutos.

Variable	Acrónimo	Significado
Estratexias Seriais Lista A	SerA	Palabras recordadas na mesma orde de presentación no recordo inmediato
Estratexias Seriais Lista B	SerB	Palabras recordadas na mesma orde de presentación na lista de interferencia
Estratexias Seriais RLCP	SerRLCP	Palabras recordadas na mesma orde de presentación no RLCP
Estratexias Seriais RLLP	SerRLLP	Palabras recordadas na mesma orde de presentación no RLLP
Estratexias Semánticas Lista A	SemA	Palabras recordadas consecutivamente pertencentes ao mesmo grupo semántico na Lista A.
Estratexias Semánticas Lista B	SemB	Palabras recordadas consecutivamente pertencentes ao mesmo grupo semántico na lista de interferencia
Estratexias Semánticas RLCP	SemRLCP	Palabras recordadas consecutivamente pertencentes ao mesmo grupo semántico no RLCP.
Estratexias Semánticas RLLP	SemRLLP	Palabras recordadas consecutivamente pertencentes ao mesmo grupo semántico no RLLP.
Intrusións no recordo libre		Número total de palabras recordadas erroneamente en todos os ensaios de recordo libre.
Intrusións no recordo con claves		Número total de palabras recordadas erroneamente en todos os ensaios de recordos con claves
Perseveracións		Número total de palabras recordadas dúas ou máis veces dentro de un mesmo ensaio.
Recoñecemento		Número de palabras pertencentes a Lista A correctamente identificadas entre interferentes.
Falsos Positivos	FP	Número de palabras non pertencentes a Lista A e identificadas erroneamente como pertencentes.
Índice de discriminabilidade do recoñecemento		Porcentaxe de palabras correctamente atribuídas a Lista A fronte aos distratores.
Índice de sesgo de resposta		Tendencia a responder afirmativa ou negativamente no recoñecemento.

2.2.1. Estrutura interna do TAVEC

A análise factorial exploratoria realizada polas autoras do instrumento nunha mostra estandarizada resulta nunha estrutura interna con un total de nove factores. O primeiro inclúe todas as variables referentes a aprendizaxe da Lista A e todas as relacionadas coa utilización de estratexias semánticas. O segundo factor está formado polas variables relacionadas coa utilización de estratexias seriais no RLCP e RLLP. O terceiro factor fai referencia aos acertos na tarefa de recoñecemento. O cuarto factor satura nos Índices 4, 5 e 6. O quinto factor está composto

polas variables referidas a Lista B. O sexto factor contén as variables de Rexión de Primacía, Recencia e Media. O sétimo factor inclúe unha única variable, o Índice 7. O oitavo factor fai referencia as Intrusións e FP. O noveno factor, que é tamén o menos definido, está composta e as Perseveracións con peso negativo,.

Sen embargo, a análise factorial exploratoria utilizado polas autoras debe ser complementada con outras que confirmen a estrutura interna do instrumento, superando algúns dos problemas metodolóxicos xa comentados anteriormente, como a existencia de interdependencia entre algunhas variables que poidan derivar en estimacións inestables (Donders, 1999). Por exemplo, existe evidencia de que a proporción de palabras recordadas na Rexión de Primacía está inversamente relacionada coa proporción de palabras recordadas na Rexión de Recencia (Jones, Greer, e Cox, 2011; Scott et al., 2006). Con tal fin, resultan indicadas as análises factoriais confirmatorias. Trátase de unha variante dos modelos de ecuacións estruturais que se basean en modelos teóricos especificados *a priori*. Estes modelos son avaliados medindo o axuste e a parsimonia que mostra cada un deles con respecto aos constructos hipotéticos aos que representan.

Por outra banda, a estrutura factorial do TAVEC debe ser confirmada en mostras clínicas co obxectivo de mellorar a súa validez diagnóstica nos problemas de memoria, tal e como fixeron DeJong e Donders (2009) co CVLT-II. Neste sentido, propónse a realización dunha análise factorial exploratoria en confirmatoria do TAVEC nunha mostra de adultos con queixas subxectivas de memoria (QSM) sen diagnóstico previo de deterioro cognitivo e con DCL. As QSM son un dos criterios centrais de necesario cumprimento para o establecemento de un diagnóstico clínico de DCL (Albert et al. 2011), xunto coas medidas de rendemento obxectivo da memoria, que, neste caso, poden ser obtidas a través do TAVEC como un dos test específicos de memoria e aprendizaxe verbal. Deste xeito establécese como o primeiro obxectivo do presente traballo a realización da análise factorial exploratoria, que se resolve no artigo *Cluster subtypes of the Spanish version of the California Verbal Learning Test in a sample of adults with subjective memory complaints* (Campos-Magdaleno, Facal, Juncos-Rabadán, Braña & Pereiro, 2014; Artigo 1 de aquí en diante), e a realización da análise factorial confirmatoria que se presenta no artigo *Confirmatory factor analysis of the Spanish version of the California Verbal Learning Test in a sample of middle-aged and older adults with subjective memory complaints* (Facal, Campos-Magdaleno, Guàrdia-Olmos & Juncos-Rabadán, 2015; Estudo 2 de aquí en diante).

2.2.2. Estabilidade temporal da estrutura factorial do TAVEC.

Os índices que se basean en factores teñen a vantaxe de que tenden a presentar unha fiabilidade superior e poden representar os patróns de cambio cognitivo de forma máis precisa (Salthouse, 2001). Unha avaliación do cambio no estado cognitivo pode realizarse levando a cabo avaliacións sucesivas, a través do tempo, utilizando o mesmo test en cada unha delas. Sen embargo, o instrumento debe demostrar a súa consistencia mediante a minimización da probabilidade de erro para que estas medidas sexan fiables e representen estados cognitivos precisos e reais, e a estabilidade temporal constitúe unha dimensión da confianza destas medidas que se recollen. Deste xeito, cando un instrumento pode determinar que a súa estrutura factorial se mantén a través do tempo, estaría aportando confianza e fiabilidade as medidas que se recollan con el.

O segundo obxectivo deste traballo, consiste en explorar a estabilidade da estrutura factorial do TAVEC nunha avaliación de seguimento un ano e medio despois da avaliación de liña base. Esta cuestión resólvese no Artigo 2 (Facal et al., 2015).

3. Os perfís de rendemento na memoria e aprendizaxe verbal dos subtipos de DCL e as agrupacións por conglomerados.

3.1. O rendemento na memoria e aprendizaxe verbal: os marcadores cognitivos de DCL.

A memoria e a aprendizaxe verbal son aspectos relacionados coa memoria episódica, un dos dominios cognitivos máis amplamente estudados e sensibles a idade (Dixon et al., 2004), e ao DCL. Os instrumentos que utilizan o recordo de listas de palabras xa veñen sendo utilizados dende hai máis dunha década para estudar o rendemento das persoas con DCL e determinar os patróns e perfís de memoria e aprendizaxe verbal, cuxos resultados poden ser utilizados para o diagnóstico e diferenciación das persoas cognitivamente normais ou con EA. Como xa se falou en parágrafos anteriores, o CVLT é un dos instrumentos baseados en listas de palabras máis amplamente utilizados para a avaliación da memoria e a aprendizaxe verbal (Woods, Delis, Scott, Kramer & Holdnack, 2006) e ofrece datos sobre recordo inmediato e demorado da información, as curvas de aprendizaxe, o tipo e número de

erros e, a capacidade de utilización de estratexias de recordo, o recordo de palabras en diferentes rexións da lista, e a capacidade de recoñecemento da información.

Os ensaios de adquisición da información (no caso do TAVEC, as cinco presentacións iniciais) implican recordo ou esquecemento das palabras da lista (Davis et al., 2003) por parte da persoa que está sendo avaliada, compoñendo as denominadas curvas de aprendizaxe. Estas teñen a capacidade de mostrar como se consolida dita información a través das exposicións repetidas aos estímulos. En estudos previos, onde se utilizan instrumentos baseados en listas de palabras para o recordo como forma de medida da ME e aprendizaxe e memoria verbal, observouse como as persoas con DCL mostran curvas de aprendizaxe máis lentas e/ou deterioradas, así como menores taxas de adquisición que as persoas con envellecemento normal (Greenaway et al., 2006; Howieson et al., 2011; Perri, Carlesimo, Serra, Caltagirone & The Early Diagnosis Group of the Italian Interdisciplinary Network on Alzheimer's Disease, 2005; Ribeiro, Guerreiro & De Mendonça, 2007), o que tamén se traduce nunha capacidade deteriorada de recordo inmediato. Consecuentemente, o recordo libre posterior desa información tamén se ve afectado, aínda que neste caso os estudos previos difiren en canto a se se trata dunha alteración exclusiva do recordo a longo prazo (Howieson et al., 2011), ou tamén do recordo a curto prazo (Greenaway et al., 2006; Perri et al., 2005). En calquera caso, parece que existe unha taxa de esquecemento acelerado da información (Ribeiro et al., 2007; Perri et al., 2005).

Cando se utilizan listas de palabras para estudar a capacidade de memoria e aprendizaxe existe a posibilidade de estudar os efectos seriais no recordo producidos pola posición das palabras no listado. O efecto de primacía consiste no recordo das palabras da parte inicial da lista, o efecto de recencia no recordo das palabras do final da lista, e o efecto de rexión media o recordo das palabras da parte central da mesma. Os resultados dos estudos previos parecen indicar que as persoas con DCL tenden a recordar unha menor proporción de palabras da Rexión de Primacía (Cunha, Guerreiro, de Mendonça, Oliveira & Santana, 2012; Perri et al., 2005) a favor de unha maior proporción de recordo das palabras da Rexión de Recencia (Greenaway et al., 2006; Howieson et al., 2011). Ademais, hai autores que sinalan esta tendencia como un dos puntos claves para predicir a progresión de DCL a EA, determinada por un deterioro no rendemento da Rexión de Primacía (Egli et al., 2014) máis marcado que na Rexión de Recencia (Cunha et al., 2012).

A utilización de estratexias de memoria tamén é un aspecto que pode ser explorado cando se utiliza a metodoloxía do recordo de listas de palabras. Neste caso, contéplase a existencia de dous tipos de estratexias obxectivamente medibles: as Seriais e as Semánticas. As primeiras considéranse pasivas e ineficientes, e consisten no recordo das palabras segundo a mesma orde de presentación; mentres que as segundas son máis efectivas e complexas, e consisten na reagrupación mental das palabras en función da categoría semántica a que pertencen (Price et al., 2010). Parece existir un amplo consenso na comunidade científica onde as persoas con DCL tenden a mostrar unha capacidade deteriorada, en comparación cos controis cognitivamente sans, para codificar de forma espontánea as palabras da lista en función da súa categoría para facilitar o recordo (Price et al., 2010), o que se traduce na utilización dun menor número de Estratexias Semánticas (formas efectivas de recordo) (Hutchens et al., 2012; Perri et al., 2005; Ribeiro et al., 2007). Sen embargo, tanto nas persoas con DCL como nas cognitivamente normais parece que existe a utilización dun número equivalente de Estratexias Seriais (pouco efectivas para o recordo) (Hutchens et al., 2012).

As tarefas de recoñecemento e a contabilización do número e tipo de erros son índices que non están recollidos en todos os instrumentos baseados en listas de palabras, pero si pode ser explorado a través do CVLT e as súas diferentes versións (incluída a Española, o TAVEC). O recoñecemento consiste na presentación dos ítems da lista de palabras principal xunto con outros estímulos de interferencia, onde os participantes deben discriminar cales pertencen a lista e cales non. Parece que as persoas con DCL mostran maiores dificultades neste caso, aumentando o número de Falsos Positivos (afirmar que unha palabra pertence a lista orixinal de xeito errado) e de omisións (negar que unha palabra pertence a lista orixinal de xeito errado) (Greenaway et al., 2006; Perri et al., 2005; Ribeiro et al., 2007). Outro tipo de erro son as Intrusións, consistentes en introducir unha palabra errónea como pertencente a lista obxectivo. Son máis habituais nas persoas con DCL que nas cognitivamente normais (Perri et al., 2005; Ribeiro et al., 2007), independentemente da modalidade do recordo (inmediato, a curto e a longo prazo).

En resumo, parece que as persoas con DCL teñen dificultades na adquisición e aprendizaxe das palabras (Cunha et al., 2012; Perri et al., 2005; Ribeiro et al., 2007), o que se traduce en unha redución da curva de aprendizaxe (Greenaway et al., 2006), así como unha maior taxa de esquecemento (Perri et al., 2005, Ribeiro et al., 2007), maior número de erros (Greenaway et al., 2006; Ribeiro et al., 2007) e

unha menor capacidade para utilizar Estratexias Semánticas (Hutchens et al., 2012; Perri et al., 2005; Ribeiro, et al., 2007). Sen embargo, a maioría dos patróns de rendemento extraídos destas investigacións previas correspóndense con mostras onde se utilizan unicamente participantes con DCL amnésico, sen especificar se se trata de persoas cuxo único dominio afectado é a memoria (unidominio amnésico) ou existe deterioro tamén en outros dominios cognitivos (multidominio amnésico). Tampouco teñen en conta aqueles casos nos que o DCL se produce pola afectación dun único (unidominio) ou varios (multidominio) dominios cognitivos diferentes da memoria, que se atopan recollidos nas versións máis recentes dos criterios para o diagnóstico de DCL (Albert et al., 2011; Winblad et al., 2004), e dos que xa se referiu Petersen na súa primeira revisión (Petersen, 2001). Demóstrase, deste xeito, a necesidade de abrir unha nova liña de investigación que profundice nas diferencias do rendemento en cada un dos subtipos de persoas con DCL, coa finalidade de determinar patróns identificativos que sirvan para mellorar o establecemento de diagnósticos precoces. Con tal fin, propónse o terceiro obxectivo do presente traballo, que radica en examinar os diferentes patróns de memoria e aprendizaxe verbal utilizando o TAVEC en tres subgrupos clínicos de persoas con DCL: unidominio amnésico (DCLua), multidominio amnésico (DCLma) e multidominio non amnésico (DCLmna). Este obxectivo abórdase e deféndese no artigo *Learning and serial effects on verbal memory in mild cognitive impairment* (Campos-Magdaleno, Díaz-Bóveda, Juncos-Rabadán, Facal & Pereiro, 2016), denominado Artigo 3 de aquí en diante.

3.2. As agrupacións por conglomerados segundo o rendemento no DCL.

Os conglomerados son agrupacións ou conxuntos de membros que pertencen a unha mostra. Cando se realizan análises con esta metodoloxía, búscase maximizar as similitudes e minimizar as diferenzas entre os individuos que pertencen a cada agrupación. Cando se trata de instrumentos como o TAVEC, os conglomerados de individuos realízase a partir das similitudes no rendemento nas diferentes variables, relacionadas coa capacidade de amplitude atencional, adquisición da información, recordo, utilización espontánea e aproveitamento de estratexias de recordo, recoñecemento, do número e tipo de erros, etc. Para isto, analízase as puntuacións das variables na mostra e agrúpanse aos individuos en función das mesmas. Isto supón un xeito independente e paralelo à clasificación a través de criterios clí-

nicos, que consideran unicamente a comparación do rendemento dos pacientes co rendemento de grupos de referencia normativos equiparados en idade e nivel educativo para o establecemento do deterioro en diferentes dominios cognitivos. Coñecer os subtipos de rendemento que se obteñen a través dos conglomerados no TAVEC poden mellorar a precisión diagnóstica nas avaliacións clínicas, debido a que poden proporcionar unha base para determinar cando un perfil individual está fora do que se considera normal (Donders, 2008b).

Na pasada década Donders (2008b) e DeJong e Donders (2010) analizaron os subtipos de aprendizaxe e memoria no CVLT-II nunha mostra estandarizada con persoas de nacionalidade norteamericana con idades comprendidas entre os 16 e 89 anos, e noutra mostra de persoas con dano cerebral adquirido. Para isto, incluíron a variable representativa (a que obtivo a maior carga) de cada un dos catro constructos latentes obtidos a partir da análise factorial confirmatoria realizada polos mesmos autores exposta previamente (Donders, 2008a; DeJong e Donders, 2009). En ambos casos obtivéronse seis subtipos relativamente consistentes entre as mostras. O primeiro subtipo presenta un “inicio lento” no recordo, e unha capacidade baixa de amplitude atencional no primeiro intento (RIA-1) pero con unha mellora gradual a medida que se producen as sucesivas presentacións da Lista A (eficacia da aprendizaxe), e sen un número alto de erros. O segundo, presenta un patrón oposto, con unha capacidade ampla de amplitude atencional en RIA-1, pero con un peor rendemento a longo prazo (RLLP) e con unha alta cantidade de erros. Outros dous subtipos presentaban un rendemento por debaixo da media en amplitude atencional, en eficacia da aprendizaxe e recordo a longo prazo (RLLP), pero diferían na cantidade de erros. Os dous subtipos restantes diferían globalmente no nivel de rendemento en todas as variables: un por encima da media e outro por debaixo.

Coa finalidade de realizar unha análise dos subtipos de aprendizaxe e memoria no TAVEC en persoas con risco de padecer DCL que nos permitan mellorar a precisión diagnóstica dos problemas de memoria propónse o cuarto obxectivo do presente traballo. Consiste en analizar o agrupamento por conglomerados en función do rendemento das variables do TAVEC das persoas pertencentes a unha mostra de adultos con QSM. Esta cuestión resólvese no Artigo 1 (Campos-Magdaleno et al., 2014).

4. Clasificación do DCL con criterios empíricos baseados en análises de conglomerados.

Aínda que o DCL se considera un punto intermedio dentro do contínuum que se produce entre o envellecemento cognitivo normal e a demencia, a realidade é que moitas das persoas diagnosticadas cos criterios clínicos desenvolto por Petersen (2009), Winblad et al. (2004) e Albert et al. (2011) permanecen estables dentro do DCL, progresan a outras demencias diferentes de EA, ou incluso melloran o seu rendemento cognitivo nas avaliacións lonxitudinais (Facal et al., 2014; Han et al., 2012; Loewenstein et al., 2009). A natureza variable dos criterios clínicos agrava a dificultade de vincular satisfactoriamente os déficits cognitivos cos substratos neurais específicos subxacentes (Clark et al., 2013), sobre todo cando se trata dunha poboación tan heteroxénea como esta, con diferentes patoloxías e perfís psicolóxicos (Delano-Wood et al., 2009). Debido aos problemas que presenta a clasificación das persoas con DCL baseada en criterios clínicos (é dicir, criterios preexistentes a avaliación dun individuo concreto), xurdiu nos últimos anos unha corrente crítica (Libon et al., 2010) que propón un novo tipo de diagnóstico. Esta nova forma diagnóstica está baseada en criterios empíricos, que utilizan as análises de conglomerados para examinar a forma en que se agrupan os individuos en función do seu rendemento nunha ampla variedade de medidas cognitivas (Clark et al., 2013). Deste xeito, analízanse conxuntamente os datos dunha poboación para ver como se agrupan, e establécense os diagnósticos en función destas agrupacións. Segundo estes autores, esta nova forma de clasificación pode mellorar a especificidade diagnóstica medindo un amplo rango de habilidades cognitivas e caracterizando patróns de déficits neuropsicolóxicos, e pode aportar unha metodoloxía máis clara para investigar as relacións entre o cerebro e o rendemento no DCL (Clark et al., 2013).

No ano 2013 o grupo de investigación de Clark e colaboradores (Clark et al. 2013) analizaron as puntuacións de rendemento cognitivo en trinta medidas neuropsicolóxicas (relacionadas coa memoria verbal, as funcións executivas, a linguaxe, a memoria visual e visoespacial e a atención) nos participantes dunha mostra de 197 persoas coa finalidade de obter conglomerados que servisen como base para comparar os diagnósticos obtidos mediante criterios clínicos. En total, atoparon cinco subgrupos de rendemento: disexecutivo (con alteración na atención, funcións executivas e visoespaciais; pero co rendemento na memoria preservado); visoes-

pacial (con problemas de rendemento en tarefas de visoconstrucción); mixto (con deterioro no recordo a longo prazo, no recoñecemento, na función executiva, na linguaxe e nas medidas visoespaciais); amnésico (deterioro único no rendemento de memoria); memorístico-lingüístico (afectación leve no recordo a longo prazo, recoñecemento e fluencia verbal); e normal (con puntuacións equivalentes a grupo control). A hora de comparalos coa clasificación resultante a través da utilización dos criterios clínicos establecidos por Petersen (2004) e Winblad et al. (2004), observaron que a maior parte dos casos non coincidían en ambas clasificacións.

Actualmente, ambos tipos de criterios están aceptados pola comunidade científica, sen embargo, a súa idoneidade segue en debate. Polo tanto, é importante aportar evidencias científicas que determinen a idoneidade de unha forma ou outra de diagnóstico de DCL. Con tal fin, propónse o quinto obxectivo deste traballo, que é comprobar o valor predictivo dos conglomerados obtidos a hora de clasificar as persoas con DCL nunha mostra de adultos con QSM. Este aspecto abórdase no artigo *Comparison between an empirically derived and a standard classification of amnesic mild cognitive impairment from a sample of adults with subjective cognitive complaints* (Campos-Magdalenó, Facal, Juncos-Rabadán, Picón & Pereiro, 2016) denominado Artigo 4 de aquí en diante.

5. Evolución temporal: efecto da práctica e cambio clinicamente significativo na memoria e aprendizaxe verbal.

Cando se realizan avaliacións cognitivas lonxitudinais, isto é, dúas ou máis avaliacións sucesivas a unha única persoa, é habitual que as puntuacións de rendemento mostren fluctuacións. Estes cambios poden incluso chegar a ser suficientemente importantes como para producir unha modificación no diagnóstico, ben sexa por empeoramento como pola remisión da sintomatoloxía, se ben tamén é certo que poden permanecer estables ao longo do tempo.

Cando se realizan avaliacións secuenciais co obxectivo de determinar a evolución do rendemento na memoria e aprendizaxe verbal establecendo comparacións entre ambas, é común utilizar o mesmo instrumento en cada unha delas. Este procedemento fai que as puntuacións de seguimento poidan verse alteradas polo denominado efecto da práctica. O efecto da práctica enténdese como unha mellora nas puntuacións finais de rendemento debida a exposición repetida ao mesmo instrumento (Knight, McMahon, Skeaff, & Green, 2007; Rabbitt, Diggle, Holland, &

McInnes, 2004; Salthouse, Schroeder, & Ferrer, 2004). Neste contexto de estudo do deterioro cognitivo hai que considerar a significación dos cambio a través do tempo que se obteñen nos estudos lonxitudinais, é dicir, comprobar se o cambio é clinicamente significativo (Jacobson & Truax, 1991). A presenza do efecto da práctica foi documentada tanto en persoas cun envellecemento cognitivo normal, como en persoas con deterioro cognitivo e incluso con diagnóstico de demencia (Balasubramanian, Kawas, Peltz, Brookmeter & Corrada, 2012; Calamia, Markon & Tranel, 2012; Machulda et al., 2013; Woods et al., 2006), e aínda que é un fenómeno que pode reducirse ou minimizarse mediante a utilización de formas paralelas (non sempre dispoñibles) ou utilizando intervalos temporais o suficientemente amplos, o desexable é poder diferenciarlo do cambio cognitivo clinicamente significativo que se corresponde con cambios reais no rendemento.

Existen estudos previos onde se analiza a presenza do efecto da práctica na memoria e aprendizaxe verbal en mostras de persoas cognitivamente normais ou con DCL (Dixon, 2004; Krenk et al., 2012; Knight et al., 2007; Duff et al., 2007; Duff et al., 2008), pero sen determinar os seus diferentes subtipos para observar as diferenzas entre eles. Establecer estas diferenzas pode ser útil a hora de analizar a progresión de cada un, xa que un subtipo pode ser máis susceptible que outro a presentar efecto da práctica. Coa finalidade de ampliar os coñecementos neste ámbito, propónse o sexto e derradeiro obxectivo da presente tese, que se concreta en estudar os cambios que se producen na memoria e aprendizaxe verbal nunha mostra de persoas con DCL amnésico na avaliación de seguimento. Este aspecto abórdase no artigo *Assessing changes in verbal learning and memory in amnesic mild cognitive impairment at follow-up. Practice effects or meaningful changes?* (Campos-Magdaleno, Facal, Lojo-Seoane, Pereiro & Juncos-Rabadán) que se atopa na actualidade en preparación, e que pasará a denominarse Artigo 5 de aquí en diante.



II. OBXECTIVOS E HIPÓTESES

O resumo dos principais obxectivos e hipóteses que se propoñen neste traballo é o seguinte:

Obxectivo 1: Analizar a estrutura interna do TAVEC nunha mostra de adultos con QSM, mediante análise factorial exploratoria e confirmatoria.

Hipótese 1: Predise a existencia de dous factores compostos por diferentes variables do TAVEC: Eficacia da Memoria e Inexactitude da Memoria .

Obxectivo 2: Explorar a estabilidade da estrutura factorial do TAVEC nunha avaliación de seguimento un ano e medio despois da de liña base.

Hipótese 2: A estrutura factorial do TAVEC mantense na avaliación de seguimento un ano e medio despois.

Obxectivo 3: Examinar os diferentes patróns de memoria e aprendizaxe verbal utilizando o TAVEC en tres subgrupos clínicos de persoas con DCL: DCLua, DCLma e DCLmna.

Hipótese 3: Os patróns de memoria e aprendizaxe verbal son diferentes en cada grupo de persoas con DCL asociado a presenza e/ou ausencia de déficits en dominios cognitivos diferentes da memoria.

Obxectivo 4: Analizar o agrupamento por conglomerados en función do rendemento das variables do TAVEC das persoas pertencentes a unha mostra de adultos con QSM.

Hipótese 4: Existen diferentes conglomerados en función do rendemento na aprendizaxe e memoria verbal, que se diferencian nas variables de idade, QSM, estado cognitivo xeral obxectivo e reserva cognitiva.

Obxectivo 5: Comprobar o valor predictivo dos conglomerados obtidos a hora de clasificar as persoas con DCL nunha mostra de adultos con QSM.

Hipótese 5: Os conglomerados obtidos en función do rendemento na aprendizaxe e memoria verbal permiten clasificar o DCL amnésico de forma satisfactoria.

Obxectivo 6: Estudar os cambios que se producen na memoria e na aprendizaxe verbal nunha mostra de persoas con DCL amnésico na avaliación de seguimento.

Hipótese 6: Existen evidencias do efecto da práctica e de cambios significativos na avaliación de seguimento.

III. ESTUDOS

Artigo 1.

Campos-Magdaleno, M., Facal, D., Juncos-Rabadán, O., Braña, T., & Pereiro, A. X. (2014). Cluster subtypes of the Spanish version of the California Verbal Learning Test in a sample of adults with subjective memory complaints. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 36(3), 317-333.

Examinamos os subtipos de aprendizaxe e memoria administrando o California Verbal Learning Test (CVLT) a unha mostra de adultos con queixas subxectivas de memoria que inclúe unha submostra de controis sans e outra de participantes con deterioro cognitivo lixeiro. Realizamos unha análise de conglomerados en dous pasos para as variables do CVLT que representan os tres factores principais (Aprendizaxe Verbal Xeral, Inexactitude da Memoria, e Efectos Seriais). Diferenciáronse catro, tres e dous subtipos principais na mostra total e en ambas submostras, respectivamente. Xénero, idade, educación, hábitos de lectura, vocabulario, queixas de memoria e rendemento cognitivo xeral foron relacionados significativamente coa variabilidade no rendemento nos subtipos.

Este artigo pode consultarse en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24597836>

Artigo 2.

Facal, D., Campos-Magdaleno, M., Guàrdia-Olmos, J., & Juncos-Rabadán, O. (2015). Confirmatory factor analysis of the Spanish version of the California Verbal Learning Test in a sample of middle-aged and older adults with subjective memory complaints. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 38(3), 308-318.

A avaliación da habilidade de reter información novidosa é de especial interese na segunda metade da vida debido aos cambios relacionados coa idade, especialmente naqueles individuos con risco de sufrir deterioro cognitivo. O *California Verbal Learning Test* (CVLT) é un dos instrumentos de aprendizaxe auditivo verbal máis amplamente utilizados para avaliar a memoria episódica. O obxectivo de este traballo é estudar a estabilidade da estrutura factorial da versión española do CVLT nunha mostra de adultos de entre 50 e 87 anos con queixas subxectivas de memoria. O rendemento nas avaliacións de liña base e de seguimento (aproximadamente 18 meses despois) foron analizados en 301 participantes. Os modelos, que contan con un, dous, tres e catro factores, foron probados mediante a comparación dos resultados da análise factorial confirmatoria e os modelos de ecuacións estruturais das relacións entre os factores na liña base e no seguimento. Nos resultados, o modelo de dous factores (exactitude e inexactitude da memoria) obtiveron o mellor axuste. O modelo que establece as relacións entre eses dous factores en liña base e no seguimento obtivo bo axuste. Conclúese que o rendemento do CVLT nunha mostra de adultos maiores e de mediana idade con queixas subxectivas de memoria estiveron separados en dous factores diferenciando precisión de memoria e erros. O modelo de ecuacións estruturais relacionou os datos das avaliacións de liña base e seguimento, replicando estes resultados.

Este artigo pode consultarse en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26647113>

Artigo 3

Campos-Magdaleno, M., Díaz-Bóveda, R., Juncos-Rabadán, O., Facal, D., & Peireiro, A. X. (2015). Learning and serial effects on verbal memory in mild cognitive impairment. *Applied Neuropsychology: Adult*, 23(4), 237-250.

O obxectivo deste estudo foi examinar os diferentes patróns de aprendizaxe e memoria episódica en tres grupos de persoas con DCL máis un grupo control, mediante a administración da versión española do CVLT e utilización do efecto de posición serial como variable principal. A mostra do estudo inclúe tres grupos de participantes con DCL (n=90) divididos en unidominio amnésico, multidominio amnésico e multidominio non amnésico, así como un grupo de controis sans (n=60). Comparamos o rendemento de cada grupo en varias medidas do CVLT utilizadas en investigacións previas, e incluímos unha nova medida que ofrece información específica sobre o efecto serial. Os datos mostraron un patrón similar de deterioro na aprendizaxe e memoria en ambos grupos DCL amnésico (por exemplo, non apareceron diferenzas entre os subtipos DCL multidominio e unidominio); o efecto de recencia foi significativamente maior en ambos grupos DCL amnésico que nos outros grupos, e o efecto de primacía foi o único que puntuou máis baixo no subtipo DCL multidominio amnésico. Os perfís de aprendizaxe e memoria dos participantes con DCL amnésico foi similar, independentemente da presenza de déficits en dominios cognitivos diferentes da memoria episódica. Os resultados son discutidos sobre a base do modelo de memoria de almacén unitario.

Este artigo pode consultarse en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26569625>

Artigo 4.

Campos-Magdaleno, M., Facal, D., Juncos-Rabadán, O., Picón, E., & Pereiro, A. X. (2016). Comparison between an empirically derived and standard classification of amnesic mild cognitive impairment from a sample of adults with subjective cognitive complaints. *Journal of Aging and Health*, 28(6), 1105-1115.

A finalidade deste estudo é comparar unha clasificación empírica de DCL amnésico nunha mostra de adultos con QSM analizando o seu rendemento no CVLT mediante análises de conglomerados, con unha clasificación de DCL amnésico baseada en criterios clínicos estandarizados. Trescentas noventa e un participantes maiores de 48 anos foron diagnosticados como DCL amnésico ou controis sans. Leváronse cabo análises cluster do rendemento no CVLT, seguidas dunha análise de regresión loxística. Unha solución de dous conglomerados realizada sobre as medidas do CVLT clasificou correctamente ao 98.0% dos participantes con DCL amnésico e ao 73.4% dos controis sans, previamente diagnosticados mediante criterios estándar. Polo tanto, a clasificación empírica dos DCL amnésicos é consistente coa clasificación baseada en criterios estándar; sen embargo, estes últimos tamén deben ser considerados para evitar falsos positivos.

Este artigo pode consultarse en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26754196>

Artigo 5.

Campos-Magdaleno, M., Facal, D., Lojo-Seoane, C., Pereiro, A. X., & Juncos-Rabadán, O. (en preparación). Assessing changes in verbal learning and memory in amnesic mild cognitive impairment at follow-up. Practice effects or meaningful changes?.

Obxectivos: identificar patróns de cambio na aprendizaxe e memoria verbal no DCL amnésico nunha avaliación de seguimento, así como estudar os efectos da práctica e identificar cambios significativos. Método: adminístrouse a versión española do CVLT a 274 adultos maiores de 50 anos clasificados nas categorías de DCL multidominio amnésico, DCL unidominio amnésico, e grupo cognitivamente normal pero con QSM. Utilizáronse análises non paramétricos (Wilcoxon) e a metodoloxía baseada en Regresión Estandarizada (RE) para detectar cambios e cambios significativos entre avaliacións. As puntuacións da RE foron calculadas para cada unha das medidas do CVLT incluíndo as puntuacións en liña base, idade, educación e intervalo entre avaliacións como preditores. Resultados: as análises de Wilcoxon revelaron puntuacións significativamente máis altas no seguimento que en liña base para o recordo a longo e curto prazo nos grupos DCL amnésico e QSM, indicando efecto de práctica. As puntuacións baseadas na RE no seguimento indican un decline no recordo e un incremento dos erros en maior proporción no caso dos DCL amnésicos que no grupo de QSM. Sen embargo, a mellora na agrupación semántica foi observada nunha proporción menor de persoas con DCL amnésico que no grupo de QSM. Conclusións: este estudo aporta evidencia de que as persoas con DCL amnésico multi e unidominio poden beneficiarse do efecto de práctica cando se volve a avaliar a memoria no seguimento. Sen embargo, a aproximación de RE revela un decline significativo no recordo a longo e curto prazo, e un incremento significativo no número de intrusionés e falsos positivos no recoñecemento observados no grupo DCL amnésico.



Assessing changes in verbal learning and memory in amnesic mild cognitive impairment at follow-up. Practice effects or meaningful changes?

María Campos-Magdaleno¹, David Facal², Cristina Lojo-Seoane², Arturo X. Pereiro²
& Onésimo Juncos-Rabadán².

Department of Developmental and Educational Psychology, University of Santiago de Compostela, Spain.

Abstract:

Objectives: To identify patterns of change in verbal learning and memory in amnesic mild cognitive impairment (aMCI) at a follow-up assessment, as well as to study practice effects and to identify meaningful changes.

Method: The Spanish version of the California Verbal Learning Test (CVLT) was administered to 274 adults over 50 years old classified as aMCI (single and multiple domain) and controls with subjective memory complaints (SMC) but without cognitive impairment. The participants were called for a follow-up evaluation after about 18 months. Wilcoxon analysis and standardized regression-based (SRB) methods were used. SRB scores were calculated for each of the CLVT measures by including the scores at baseline, age, education and test-retest interval as predictors.

Results: Wilcoxon analysis revealed significantly higher scores at follow-up than at baseline for short and long delayed recall in the aMCI and SMC group, indicating a practice effect. SMC group and aMCI single domain group didn't increase errors (Intrusions and False Positives). SRB scores at follow-up indicated a decline in recall performance and increased number of errors in a higher proportion of participants with aMCI than in SMC group.

Conclusions: This study provides evidence that patients with multiple and single domain aMCI benefit from practice when their memory is reassessed at follow-up. However, SRB approach revealed a higher frequency of meaningful declines in short and long delay recall and meaningful increases in the number of intrusion errors and false positives in recognition in the aMCI groups.

¹Corresponding author: Campos-Magdaleno, María. Department of Developmental and Educational Psychology, University of Santiago de Compostela, Campus Vida, 15782 Santiago de Compostela, Spain. Phone: +34 881813908, Fax: +34 881813900, e-mail: maria.campos@usc.es

² Department of Developmental and Educational Psychology, University of Santiago de Compostela, Spain.

Keywords: California Verbal Learning Test, subjective memory complaints, longitudinal design, standardized regression based methods, repeated assessments.

Running title: Verbal learning and memory changes in mild cognitive impairment.



Introduction

The ability to learn and retain new information, is one of the most age-sensitive cognitive domains (Dixon et al., 2004; Josefsson, de Luna, Pudas, Nilsson, & Nyberg, 2012; Kramer, Yaffe, Lengsfelder, & Delis, 2003) and tends to deteriorate even further in patients with amnesic Mild Cognitive Impairment (aMCI) who subsequently develop Alzheimer Disease (AD) (Albert et al., 2011). One of the most widely used to assess verbal learning and memory is the California Verbal Learning Test (CVLT; Delis, Kramer, Kaplan, & Ober, 1987), based on word lists.

When longitudinal designs are implemented to study the temporal course of cognitive decline, the measurement and analysis of change must be carefully considered. To avoid overestimating cognitive decline, the practice effects must be taken into account when measuring instruments are used repeatedly (Knight, McMahon, Skeaff, & Green, 2007; Rabbit, Diggle, Holland, & McInnes, 2004; Salthouse, Schroeder, & Ferrer, 2004). The cognitive decline might also be influenced by the time elapsed between assessments, which can also modulate the power of the practice effect. The practice effect is readily observed, mainly when intervals are very short (i.e. one week or one month), as in studies carried out by Krenk, Rasmussen, Siersma, & Kehlet (2012) and Woods, Delis, Scott, Kramer, & Holdnack (2006). Calamia, Markon & Tranel (2012) noted a negative effect of the length of test-retest interval, indicating that longer retest intervals are associated with lower estimated score gains at retesting.

There is evidence for the universality of the practice effect in verbal learning and memory, and its effects have been observed in healthy older adults (Woods et al., 2006; Machulda et al., 2013) - even in very old adults (Balasubramanian, Kawas, Peltz, Brookmeter, & Corrada, 2012) - and in patients suffering from MCI and from dementia (Calamia et al., 2012; Machulda et al., 2013). In a recent longitudinal study, the Mayo Clinic research group found that cognitively normal participants who developed incident MCI or dementia showed an initial practice effect in memory and that those who developed incident MCI or dementia at visit 3 or later (or at least 30 months following baseline) showed the most notable practice effects, suggesting that even in this group practice effects persist a few years before the onset of MCI/dementia (Machulda et al., 2013). In a meta-analysis, Calamia and colleagues (Calamia et al., 2012) showed a similar practice effect in MCI patients and in the non-clinical population, but a less notable effect in AD patients.

In this context, the study of the natural history of the cognitive decline must consider the significance of change over the lifespan. Numerous methods are available for evaluating the significance of change, including the simple Reliable Change Index (RCI) method (RCI; Jacobson & Truax, 1991), the RCI with correction for practice effects (Chelune, Naugle, Luders, Sedlak, & Awad, 1993), a simple regression model that predicts follow-up from baseline scores (Speer & Greenbaum, 1995), and the standardized-regression-based (SRB) methods (McSweeney, Naugle, Chelune, & Luders, 1993). The SRB method involve deriving a predicted follow-up score based on initial test performance in a control sample and including the regression scores at base line and other potential predictors (e.g. retest interval, age, education, etc.). With the exception of the simple RCI method, in which the practice effect is not controlled for, the accuracy of prediction of the other models is comparable and overall higher than that of the simple RCI (Frerichs & Tuokko, 2005; Heaton et al., 2001; Temkin, Heaton, Grant, & Dikmen, 1999).

Some previous studies have measured practice effects using healthy samples or MCI samples, but not MCI subtypes (Dixon, 2004; Krenk et al., 2012; Knight et al., 2007; Duff et al., 2008; Duff et al., 2007). Study of practice effects in the CVLT in different subtypes of aMCI may provide clinically useful information about variations in progression of memory impairment; one aMCI subtype could be more susceptible to practice effects than another aMCI subtype and therefore different programmes and strategies could be used for memory training (Duff et al. 2008).

The present study aimed to identify patterns of change in verbal learning and memory in a follow-up study using the CVLT to assess patients classified into two subtypes: single and multiple domain aMCI. We included the two different aMCI subtypes to represent different degrees of cognitive impairment (Brambati et al., 2009) and thus enable us to determine differences in practice effects and standardized change scores between the most impaired (multiple domain) and the least impaired subtype (single domain). This sub-groups differentiation has important implications in clinical practice, since may represent two degrees of severity along a continuum between normal aging and dementia (Brambati et al., 2009, Han et al., 2012). We also aimed to provide standardized change scores for the CVLT by using the SRB method to identify meaningful change in both subtypes of aMCI patients relative to participants with subjective memory complaints (SMC) but without cognitive impairment (SMC group). As practice effects may be enhanced by short intervals between assessments (Knight et al., 2007; Rabbit et al., 2004; Salthouse et al., 2004) and as practice effects may mask cognitive changes, we aimed to identify

the pattern of meaningful change in verbal learning and memory during a period of around 18 months, which is a commonly used interval for follow-up assessments in MCI studies (Machulda et al., 2013).

Method

Participants

Two hundred seventy-four adults over 50 years old (range 50-87; mean 66.53) who completed the cognitive and neuropsychological assessment at baseline (T1) and at the first follow-up (T2) were selected for these study from the sample of a larger longitudinal study on cognitive decline (Juncos-Rabadán et al., 2012). All participants were recruited from primary care health centres in Spain and referred to us by general practitioners. The inclusion criteria for the study were: (1) the presence of SMC, and (2) no prior diagnosis of MCI or dementia, clinical stroke, traumatic brain injury, motor-sensory defects, alcohol or drug abuse/dependence or diagnosis of any significant medical or psychiatric illnesses. Participants were classified into two aMCI subtypes, a multiple domain aMCI group (mda-MCI; n=21) and a single domain aMCI group (sda-MCI; n=46), and a reference group with no MCI but with Subjective Memory Complaints (SMC group; n=207). The aMCI participants met the general criteria outlined by Albert et al. (2011): (a) informant- corroborated memory complaints assessed by the Subjective Memory Complaints Questionnaire (SMCQ; Benedet & Seisdedos, 1996; short version); (b) performance of 1.5 standard deviations (SD) below age norms on the Spanish version of the Verbal Paired Associates-Immediate (VPA1) and Delayed (VPA2) subtests of the Wechsler Memory Scale-Third Edition (WMS-II; Wechsler, 1999); (c) no significant impact on activities of daily living assessed by the Lawton and Brody Index (Lawton & Brody, 1969); and (d) not demented according to the NINCDS-ADRDA and DSM-IV criteria.

The patients with mda-MCI also scored 1.5 SDs below age- and education-related norms on at least two cognitive subscales of the Spanish version of the Cambridge Cognitive Examination, CAMCOG-R (López-Pousa, 2003; Pereiro, Ramos-Lema, Juncos-Rabadán, Facal, & Lojo-Seoane, 2015), which assesses deterioration in specific domains such as language, attention-calculation, praxis, perception and executive functioning (Huppert et al., 1996). The general cognitive functioning of this

group was therefore around 1.5 SDs below age- and education-related norms in the Spanish version of the Mini-Mental State Examination (MMSE) (Lobo et al., 1999). Patients with sda-MCI scored 1.5 SDs below age norms in the memory tests and maintained normal general cognition, as measured by the MMSE and the CAM-COG-R subtests. Activities of daily living assessed by the Lawton & Brody index (Lawton & Brody, 1969) were intact or minimally affected. SMC group scored higher than the cut-off in memory, general cognitive functioning and specific cognitive domain tests. All diagnoses were reached by consensus, at a special meeting of the research team. The demographic and neuropsychological profiles of the participants are summarized in Table 1.

After the baseline assessment, the participants were informed that they would be called for a follow-up evaluation after about 18 months. For the purposes of this study, we have selected all those participants who completed the Verbal Paired Associates-Immediate (VPA1) and Delayed (VPA2) subtests of the WMS-II at baseline, and who completed the Spanish version of the California Verbal Learning Test at baseline and at the follow-up assessment. Reason for not continuing in the study, and consequently not completing follow-up assessments, included motivation, morbidity, physical health, conversion to dementia and mortality (see Facal, Juncos-Rabadán, Guària-Olmos, Pereiro, & Lojo-Seoane, 2016 for further information about attrition).

Written informed consent was obtained from all participants prior to the study, which met with the approval of the Research Ethics Committee of the Xunta de Galicia (Spain) and was conducted in accordance with the provisions of the Declaration of Helsinki, as revised in Seoul 2008.

Table 1. Mean scores (and standard deviations) for demographic and neuropsychological variables obtained at Time 1 by the different study groups: single domain amnesic mild cognitive impairment (sdaMCI), multiple domain amnesic mild cognitive impairment (mdaMCI) and a group with subjective memory complaints without cognitive impairment (SMC).

Variable	sda-MCI (N= 46)	mda-MCI (N=21)	SMC (N=207)	Groups Comparison
Age	69.67 (8.75) Range: 52-87	71.86 (8.43) Range:54-87	65.30 (8.87) Range: 50-87	sdaMCI, mdaMCI > SMC
Years of education	9.41 (4.12) Range: 2-20	9.86 (3.92) Range: 3-18	9.74 (4.47) Range: 1-22	
Retest interval	19.32 (6.32)	21.48 (8.96)	18.96 (4.54)	
MMSE	27.46 (1.76)	23.33 (1.37)	28.20 (1.43)	mdaMCI < sdaMCI < SMC
Memory complaints (participant)	19.38 (4.47)	18.92 (3.37)	19.18 (4.38)	
Memory complaints (informant)	16.82 (4.48)	16.75 (4.88)	15.52 (4.20)	
Language	25.10 (2.64)	23.91 (1.83)	25.70 (2.40)	sdaMCI, SMC > mdaMCI
Attention-Calculation	7.46 (1.60)	5.92 (2.61)	7.61 (1.54)	sdaMCI, SMC > mdaMCI
Executive Function	16.87 (3.57)	14.50 (3.09)	18.48 (4.26)	sdaMCI, mdaMCI < SMC
WMS-III (Verbal Paired-A. Immediate)	7.25 (4.82)	5.25 (3.77)	14.76 (6.81)	sdaMCI, mdaMCI < SMC
WMS-III (Verbal Paired-A. Delayed)	2.00 (1.54)	1.67 (1.78)	4.63 (2.03)	sdaMCI, mdaMCI < SMC
WMS-III (Logical Memory Immediate)	16.33 (6.48)	13.65 (4.43)	22.51 (6.89)	sdaMCI, mdaMCI < SMC
WMS-III (Logical Memory Delayed).	11.28 (6.54)	9.05 (7.25)	18.90 (7.29)	sdaMCI, mdaMCI < SMC

Note. MMSE: Mini-Mental State Examination; WMS-III: Wechsler Memory Scale-Third Edition

Procedure and materials

We used the Spanish version of the California Verbal Learning Test (Delis et al., 1987; Test de Aprendizaje Verbal de España-Complutense, TAVEC; Benedet & Alejandre, 1998), because a more recent revision of the test (CVLT-II) was not available in Spanish. This test has proven to have adequate reliability (odd pair correlation, .94; split-half correlation, .82) and validity (factorial structure explains 67% of the variance) (Benedet & Alejandre, 1998, pp. 27-31). A list of 16 words (four from each of four semantic groups) was presented orally to the participants, who were

required to recall the words immediately, after short and long delays and also with and without semantic cues. A recognition task was then administered. The test included the following measures to reflect learning and recall, also called primary variables: Total Trial 1-5, Short Delay Free Recall (SDFR), Short Delay Cued Recall (SDCR), Long Delay Free Recall (LDFR) and Long Delay Cued Recall (LDCR). It also included the following variables to reflect processing of information and other cognitive processes (such as attention span and semantic and serial effects), also called process variables: Trial 1, Trial 5, Trial B, Semantic Clustering List A, Serial Clustering List A, Primacy Region, Middle Region, Recency Region, Free Recall Intrusions (FRI), Cued Recall Intrusions (CRI), Recognition, False Positives and Perseverations (see Campos-Magdaleno, Facal, Juncos-Rabadán, Braña & Pereiro, 2014, for a more detailed explanation of the variables included).

The CVLT was administered to all participants at Time 1 (T1; baseline assessment) and at Time 2 (T2; follow-up assessment), after a previously established interval of about one year and half ($M = 19.21$; $SD = 5.33$) (Facal, Guàrdia-Olmos, & Juncos-Rabadán, 2014). No parallel version of the CVLT was used due to unavailability in Spanish during assessments.

Statistical Analysis

The first phase of analysis examined the extent of practice effects on each of the CVLT variables (raw scores). A normality test (a Shapiro-Wilk W test) revealed the non-homogeneity of distribution of most of the variables, which warranted the application of non-parametric analysis. The Wilcoxon signed-rank test (z) was performed to determine which variables changed significantly between T1 and T2, and Spearman's rho (ρ) was used to obtain correlation coefficients for assessing test-retest reliability. The magnitude of changes between assessments was measured with Cohen's d (Fritz, Morris & Richler, 2012).

In the second phase, the regression-based prediction of follow-up test scores was calculated using the SRB approach (McSweeney et al., 1993). This involves deriving a predicted follow-up score based on initial performance by a control sample. The basic strategy of the regression analysis consists of determining the variables that might affect performance at follow-up in the SMC group. The variables entered in the regression were the baseline score, age, education and test-retest interval. The regression-based predicted scores of follow-up were then calculated according to

the equation $Y_p = \beta_1 X_1 + \beta_2 X_2 + \beta_3 X_3 + \beta_4 X_4 + C$, where Y_p is the predicted follow-up score, β is the regression coefficients (slopes) for each of the entered variables, X_1 is the observed baseline score, X_2 is the age, X_3 is the education, X_4 is the test-retest interval and C is a constant (intercept). The equation was developed by considering the SMC group as control population used to develop the change norms.

Once the predicted score was established, the standardized change score for each individual was calculated as follows: z change score = $(Y_2 - Y_p)/S.E.E$, where Y_2 is the particular score in Time 2 for one individual, Y_p is the predicted follow-score for the SMC group, and S.E.E is the standard error of estimate in the regression equation. On obtaining the z change score, further calculation can provide individual levels of determination of change. Statistically reliable change may be based on change scores that exceeded a z score value of ± 1.64 change score units (90% Confidence Interval, CI) (McSweeney et al., 1993). Individuals for whom the z change score fell within the 90% CI were classified as cognitively “stable”, for that variable, whereas scores outside the CI were designated as having significantly “declined” or “improved” as appropriate.

Finally, we performed cross-tables for all the CVLT measures to compare proportion of individuals in the three groups whose performance remained stable, declined or improved, using chi-square analyses to assess global significance, the Cramer's V to assess the intensity of the association and corrected standardized residuals (CSR, Haberman, 1973) to determine the specific associated categories. All analyses were implemented using IBM SPSS 20.

Results

The mean values and standard deviations of the CVLT variables at each assessment time, Wilcoxon's z score, Spearman's ρ , size effects and means and standard deviation of the difference $T2 - T1$ are shown in Table 2, 3 and 4, for mda-MCI, sda-MCI, and SMC group respectively.

Table 2. Test-retest data for the Spanish version of CVLT in the multiple-domain amnesic mild cognitive impairment group (mdaMCI).

CVLT variable	Time 1	Time 2	Wilcoxon z	ρ	d	M_{diff}	CI (95%)
Primary measures							
Total Trial 1-5	28.62 (7.30)	33.14 (10.69)	-1.72	.51*	0.49	4.52	-13.36, 22.42
Short Delay Free Recall	3.14 (2.13)	5.10 (3.27)	-2.96**	.73**	0.71	1.95	-2.75, 6.65
Short Delay Cued Recall	5.48 (2.46)	6.81 (3.16)	-2.42*	.61**	0.47	1.33	-3.57, 6.23
Long Delay Free Recall	4.24 (3.32)	5.38 (3.50)	-1.85	.69**	0.33	1.14	-4.05, 6.33
Long Delay Cued Recall	5.81 (2.60)	7.29 (3.54)	-2.04*	.46*	0.48	1.48	-4.38, 7.34
Process measures							
Trial 1	3.71 (1.42)	4.29 (1.76)	-1.25	.25	0.36	0.57	-3.08, 4.22
Trial 5	6.90 (2.49)	7.95 (2.89)	-1.34	.41	0.39	1.04	-4.72, 6.80
Trial B	2.95 (1.66)	3.86 (2.10)	-2.10*	.42	0.48	0.90	-2.61, 4.41
Semantic Clustering List A	5.19 (4.35)	6.62 (3.77)	-1.40	.34	0.35	1.43	-8.13, 10.99
Serial Clustering List A	2.14 (1.56)	4.00 (2.65)	-2.64**	.37	0.85	1.86	-3.37, 7.09
Primacy Region	30.52 (9.73)	30.48 (8.08)	-0.17	.45*	-0.00	-0.05	-18.02, 17.92
Middle Region	35.86 (13.71)	34.57 (17.58)	-0.37	.69**	-0.08	-1.29	-26.77, 24.19
Recency Region	33.62 (13.57)	32.71 (15.96)	-0.32	.39	-0.06	-0.90	-29.87, 28.07
Free Recall Intrusions	8.05 (9.22)	8.33 (8.25)	-0.04	.68**	0.03	0.29	-9.82, 10.40
Cued Recall Intrusions	8.58 (8.25)	8.90 (7.27)	-0.47	.83**	0.04	0.33	-9.12, 9.78
Recognition	13.19 (2.36)	14.19 (2.14)	-1.97*	.46*	0.44	1.00	-3.16, 5.16
False Positives	7.62 (6.49)	8.19 (6.52)	-0.47	.50*	0.09	0.57	-12.50, 13.64
Perseverations	2.76 (2.64)	5.14 (3.82)	-2.78**	.49*	0.72	2.38	-4.75, 9.51

Note. CVLT = California Verbal Learning Test; ρ = Spearman's rho; d = Cohen's d ; M_{diff} = difference in means; CI = Confidence Intervals.

** $p < .01$

* $p < .05$

Table 3. Test-retest data for the Spanish version of CVLT in the single-domain amnesic mild cognitive impairment group (sdaMCI).

CVLT variable	Time 1	Time 2	Wilcoxon z	ρ	d	M_{diff}	CI _s (95%)
Primary measures							
Total Trial 1-5	32.87 (9.06)	33.89 (12.62)	-0.61	.70**	0.09	1.02	-15.17, 17.21
Short Delay Free Recall	3.93 (1.97)	5.30 (3.35)	-3.31**	.68**	0.50	1.37	-3.55, 6.29
Short Delay Cued Recall	5.74 (2.69)	6.91 (3.56)	-2.74**	.72**	0.37	1.17	-3.55, 5.89
Long Delay Free Recall	5.22 (3.08)	5.80 (4.05)	-1.45	.71**	0.16	0.59	-5.09, 6.27
Long Delay Cued Recall	6.11 (2.99)	7.13 (3.99)	-2.45*	.63**	0.29	1.02	-4.88, 6.92
Process measures							
Trial 1	4.41 (1.57)	4.15 (1.78)	-0.98	.54**	-0.15	-0.26	-3.45, 2.93
Trial 5	7.74 (2.13)	8.54 (3.20)	-2.19*	.61**	0.29	0.80	-4.18, 5.78
Trial B	4.11 (1.79)	3.65 (2.05)	-1.33	.49**	-0.24	-0.46	-3.99, 3.07
Semantic Clustering List A	5.43 (3.85)	5.91 (4.19)	-0.46	.35*	0.12	0.48	-8.44, 9.40
Serial Clustering List A	3.43 (2.05)	3.74 (2.76)	-0.69	.24	0.13	0.30	-5.58, 6.18
Percent Primacy Region	33.50 (10.19)	33.39 (10.66)	-0.33	.23	-0.01	-0.11	-23.32, 23.10
Percent Middle Region	33.15 (13.20)	37.13 (12.73)	-1.91	.60**	0.31	3.98	-20.68, 28.64
Percent Recency Region	31.87 (12.93)	29.33 (11.93)	-1.47	.35*	-0.20	-2.54	-29.47, 24.39
Free Recall Intrusions	4.74 (3.88)	5.91 (4.19)	-1.61	.20	0.36	1.17	-8.79, 11.13
Cued Recall Intrusions	5.09 (3.30)	4.89 (3.51)	-0.17	.51**	-0.06	-0.20	-7.39, 6.99
Recognition	13.37 (2.59)	13.83 (2.62)	-1.04	.13	0.16	0.46	-6.91, 7.83
False Positives	4.91 (4.37)	5.33 (4.04)	-0.79	.55**	0.10	0.41	-7.00, 7.82
Perseverations	3.52 (3.89)	4.98 (6.35)	-1.54	.54**	0.28	1.46	-8.02, 11.01

Note. CVLT = California Verbal Learning Test; ρ = Spearman's rho; d = Cohen's d ; M_{diff} = difference in means; CI_s = Confidence Intervals.

** $p < .01$

* $p < .05$

Table 4. Test-retest data for the Spanish version of CVLT in the group with subjective memory complaints but without cognitive impairment (SMC)

CVLT variables	Time 1	Time 2	Wilcoxon z	ρ	d	M_{diff}	CI _s (95%)
Primary measures							
Total Trial 1-5	50.57 (9.36)	51.58 (11.16)	-2.02*	.67**	0.10	1.02	-15.42, 17.46
Short Delay Free Recall	10.65 (2.60)	11.07 (3.32)	-2.30*	.59**	0.14	0.42	-5.01, 5.85
Short Delay Cued Recall	11.57 (2.59)	12.02 (2.74)	-2.60**	.54**	0.17	0.45	-4.35, 5.25
Long Delay Free Recall	11.40 (2.79)	11.79 (3.26)	-2.27*	.61**	0.13	0.39	-4.96, 5.74
Long Delay Cued Recall	11.84 (2.71)	12.47 (2.90)	-3.48**	.58**	0.22	0.64	-4.34, 5.62
Process measures							
Trial 1	5.97 (2.02)	6.37 (2.27)	-2.32*	.46**	0.19	0.40	-3.95, 4.75
Trial 5	12.57 (2.29)	12.58 (2.71)	-0.54	.57**	0.00	0.01	-4.67, 4.69
Trial B	5.57 (2.39)	5.33 (2.16)	-1.09	.39**	-0.11	-0.24	-5.18, 4.70
Semantic Clustering List A	13.06 (7.71)	15.34 (10.51)	-3.45**	.56**	0.25	2.28	-14.38, 18.94
Serial Clustering List A	5.63 (3.78)	5.89 (4.21)	-0.85	.24**	0.06	0.26	-9.48, 10.00
Percent Primacy Region	29.98 (5.49)	29.30 (5.29)	-0.14	.35**	-0.13	0.02	-12.39, 12.43
Percent Middle Region	44.52 (7.29)	43.72 (7.56)	-0.86	.27**	-0.11	-0.81	-18.82, 17.20
Percent Recency Region	24.85 (6.04)	25.19 (6.29)	-0.65	.28**	0.06	0.34	-14.06, 14.54
Free Recall Intrusions	4.20 (4.29)	4.39 (4.17)	-0.94	.39**	0.04	0.18	-8.37, 8.73
Cued Recall Intrusions	2.69 (2.95)	2.70 (3.14)	-0.37	.45**	0.00	0.01	-6.07, 6.09
Recognition	15.01 (1.36)	15.16 (1.63)	-0.80	.25**	0.10	0.10	-3.31, 3.51
False Positives	1.85 (2.38)	1.76 (2.25)	-0.06	.43**	-0.03	-0.09	-4.99, 4.81
Perseverations	7.08 (6.15)	6.75 (6.36)	-1.11	.46**	-0.05	-0.33	-13.27, 12.61

Note. CVLT = California Verbal Learning Test; ρ = Spearman's rho; d = Cohen's d ; M_{diff} = difference in means; CI_s = Confidence Intervals.

** $p < .01$

* $p < .05$

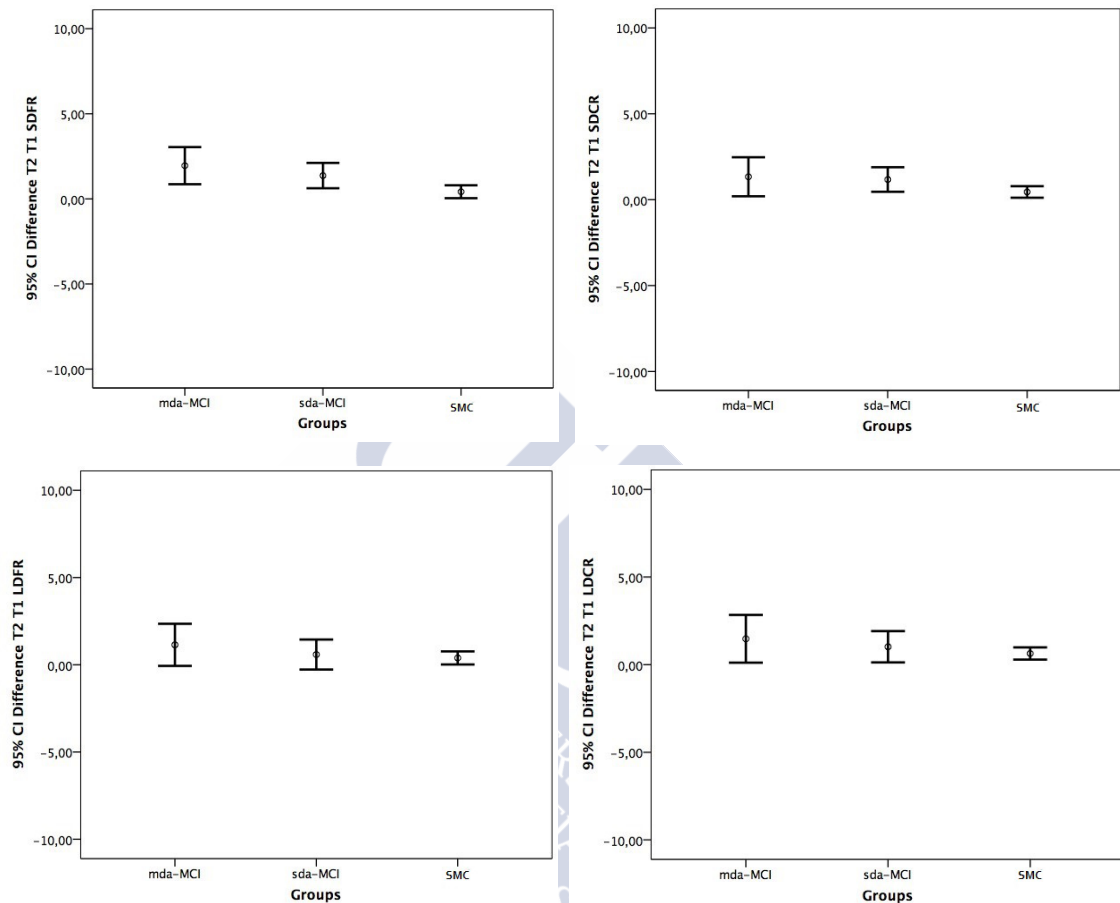
Reliability coefficients for tests T1 and T2 (Spearman's ρ) and the primary measures were significant for all groups and ranged from 0.46 [e.g. Long Delay Cued Recall (LDCR) in mda-MCI] to 0.73 [Short Delay Free Recall (SDFR) in mda-MCI]. The variability in reliability was larger for the process measures, with coefficients ranging from 0.13 (Recognition in sda-MCI) to 0.83 [Cued Recall Intrusions (CRI in mda-MCI)].

Practice effects

As indicated by Wilcoxon's z score, the SMC group obtained significant higher scores at T2 than at T1 for all of the primary variables, indicating practice effects. By contrast, both amnesic MCI groups only obtained higher scores at Time 2 for Short Delay Free and Cued Recall (SDFR, SDCR) and Long Delay Cued Recall (LDCR). According to the three levels of Cohen's d size effect proposed by Fritz et al. (2012) (.2= small; .5= medium; .8 = large), Cohen's d for SDFR was large in mda-MCI (.71), medium in sda-MCI (.50) and small in SMC group (.14). For SDCR, the size effect was moderate in mda-MCI (.47), less than moderate in sda-MCI (0.37) and small in SMC group (0.17). For LDCR, the size effect was moderate in mda-MCI (0.48) and small in sda-MCI (0.29) and SMC group (0.22).

Regarding the process measures, Wilcoxon's z score was significantly higher in mda-MCI at T2 than at T1 in Trial B (medium size effect = 0.48), and for Serial Clustering (large size effect = 0.85), Recognition (next to medium size effect= 0.44) and Perseverations (large size effect = 0.72). In the sda-MCI group, none of the process measures increased, except in Trial 5 (small size effect = 0.29). In the SMC group, only Trial 1 (small size effect = 0.19) and Semantic Clustering (small size effect = 0.25) were higher at T2 than at T1.

Figure 1. Confidence intervals (95%) for Means Difference Time 2 and Time 1 in the California Verbal Learning Test primary measures, Short Delay Free Recall (SDFR), Short Delay Cued Recall (SDCR), Long Delay Free Recall (LDFR) and Long Delay Cued Recall (LDCR), for the three groups: multiple domain amnesic mild cognitive impairment (mda-MCI), single domain amnesic mild cognitive impairment (sda-MCI) and controls with subjective memory complaints (SMC).



The CIs for differences in means are included in Tables 2, 3 and 4 for mda-MCI, sda-MCI groups and SMC group respectively, and are graphically represented in Figure 1 for the main variables. The CIs for all variables were largest in the mda-MCI group and in the SMC group. In general, the size of CIs followed the order mda-MCI > sda-MCI > SMC, where the variability in the data increases with the CI, and having the mda-MCI group the greater variability.

Meaningful changes

The SRB parameters from the equations predicting follow-up performance in the SMC group are shown in Table 5. Baseline scores were the strongest predictors of follow-up performance for all CVLT variables. Age was included in the regression equations for all primary measures and Trial 1, Trial 5, Trial B, Semantic Clustering,

Serial Clustering and False Positives of the process measures, but only accounted for < 5% of the statistical variance. Years of education was also included in Total Trial 1-5 for the primary measures, and Trial B, Semantic Clustering, Serial Clustering and Recency Region for the process measures regression equations, but accounted for a very low amount of variance (< 2%). The test-retest interval variable only met statistical criteria for inclusion in regression equations for Total Trial 1-5 (primary measure) and Middle Region (process measure), accounting for < 2% of the variance.

Table 5: Regression coefficients and indices of significance for equations predicting follow-up scores for each of the CVLT variables in the group with subjective memory complaints but without cognitive impairment

CVLT variables	F^a	C^b	$SEest^c$	β^d	β^e	β^f	β^g	r^h
Primary measures								
Total trial 1-5	52.94	37.62	7.11	.75	-.25	-.26	-.27	.68
Short Delay Free Recall	30.86	9.92	2.17	.67	-.07			.59
Short Delay Cued Recall	27.12	8.71	1.95	.56	-.04			.58
Long Delay Free Recall	34.98	11.65	2.11	.61	-.09			.60
Long Delay Cued Recall	31.28	10.15	1.95	.56	-.06			.59
Process measures								
Trial 1	19.00	8.38	1.42	.46	-.06			.47
Trial 5	27.20	10.82	2.01	.55	-.07			.56
Trial B	14.87	6.32	1.37	.26	-.05	.07		.39
Semantic Clustering List A	33.75	14.58	5.64	.73	-.17	.29		.60
Serial Clustering List A	5.32	11.40	2.70	.25	-.07	-.16		.23
Percent Primacy Region	6.86	15.05	3.98	.30				.31
Percent Middle Region	5.30	46.24	6.02	.23			-.26	.24
Percent Recency Region	6.07	11.91	4.14	.28		.19		.29
Free Recall Intrusions	16.43	4.36	2.40	.45				.47
Cued Recall Intrusions	17.92	1.00	1.80	.49				.49
Recognition	7.48	10.50	1.62	.41				.33
False Positives	16.40	-2.42	1.32	.30	.07			.42
Perseverations	12.71	7.04	3.88	.45				.44

Note. ^a All $p < .001$. ^b Constant. ^c Standard error of the estimate. ^d Unstandardized Beta (slope) for baseline measure. ^e Unstandardized Beta (slope) for age. ^f Unstandardized Beta (slope) for education. ^g Unstandardized Beta (slope) for test-retest interval. ^h Correlation.

The cross-table results comparing the meaningful change for the three groups in the primary and process measures are shown in Tables 6 and 7 respectively. For the primary measures, there was significant (chi-square) and weak association (Cramer's $V < .3$) between the groups and the categories of change (stable, decline and improvement) for the primary measures Total Trial 1-5, SDCR, LDFR and LDCR. There were no significant differences between groups in SDFR. For Total Trial 1-5, the sdaMCI group included a lower proportion of individuals whose performance remained stable (73.9 %, $CSR = -2.5$) and a higher proportion of individuals whose performance declined (17.4 %, $CSR = 2.9$) than in the SMC group (87.9 %, $CSR = 1.8$; and 5.8 %, $CSR = -1.7$ respectively). In SDFR, the only significant difference was in decline, which was greater for the sdaMCI group (37 %, $CSR = 2.4$) than for SMC group (19.8 %, $CSR = -2.4$). In SDCR, both aMCI groups included a lower proportion of individuals whose performance remained stable (61.9 %, $CSR = -2.0$; 63.0 %, $CSR = -2.9$; 84.1%, $CSR = 3.7$ respectively) and higher proportion of individuals whose performance declined (38.1 %, $CSR = 2.5$; 37%, $CSR = 3.6$; and 12.1%, $CSR = -4.6$ respectively) than the SMC group, with no differences between them. In LDFR, the percentage of individuals whose performance declined was also higher in the mdaMCI (38%, $CSR = 4.1$) and sdaMCI groups (38.1 %, $CSR = 1.8$) than in the SMC group (15.9 %, $CSR = -4.6$). The percentage of individuals whose performance remained stable was lower in sdaMCI (54.3 %, $CSR = -3.5$) than in SMC group (80.7 %, $CSR = 3.9$). LDCR included a lower proportion of individuals with sdaMCI whose performance remained stable (56.5%, $CSR = -3.6$) and a higher proportion of individuals whose performance declined (43.5 %, $CSR = 4.7$) than in the SMC group (82.6 %, $CSR = 3.9$ and 12.1 %, $CSR = -4.9$ respectively). No differences between groups were found in the percentage improvement in any of the measures.

Table 6. Comparison of the meaningful change for the multiple domain amnesic mild cognitive impairment (mdaMCI), single domain amnesic mild cognitive impairment (sdaMCI) and group with subjective memory complaints but without cognitive impairment (SMC) in the primary measures.

CVLT variables	χ^2 (df,N)	V	mdaMCI		sdaMCI		SMC		Groups comparison
			% (n)	CSR	% (n)	CSR	% (n)	CSR	
Total trial 1-5	10.05*	.135							
	(4, 274)								
Stable			90.5 (19) _{a,b}	.6	73.9 (34) _b	-2.5	87.9 (182) _a	1.8	sdaMCI < SMC
Decline			0 (0) _{a,b}	-1.3	17.4 (8) _b	2.9	5.8 (12) _a	-1.7	sdaMCI > SMC
Improve			9.5 (2)	.5	8.7 (4)	.5	6.3 (13)	-.7	
Short Delay Free Recall	7.75	.119							
	(4,274)								
Stable			71.4 (15)	-.4	63.0 (29)	-2.0	77.8 (161)	2.0	
Decline			28.6 (6) _{a,b}	.6	37.0 (17) _b	2.4	19.8 (41) _a	-2.4	sdaMCI > SMC
Improve			0 (0)	-.7	0 (0)	-1.0	2.4 (5)	1.3	
Short Delay Cued Recall	23.20***	.206							
	(4,274)								
Stable			61.9 (13) _a	-2.0	63.0 (29) _a	-2.9	84.1 (174) _b	3.7	mdaMCI, sdaMCI < SMC
Decline			38.1 (8) _a	2.5	37.0 (17) _a	3.6	12.1 (25) _b	-4.6	mdaMCI, sdaMCI > SMC
Improve			0 (0)	-.8	0 (0)	-1.3	3.9 (8)	1.6	
Long Delay Free Recall	23.35***	.206							
	(4,274)								
Stable			61.9 (13) _{a,b}	-1.4	54.3 (25) _b	-3.5	80.7 (167) _a	3.9	sdaMCI < SMC
Decline			38.1 (8) _a	1.8	45.7 (21) _a	4.1	15.9 (33) _b	-4.6	mdaMCI, sdaMCI > SMC
Improve			0 (0)	-.8	0 (0)	-1.2	3.4 (7)	1.5	
Long Delay Cued Recall	27.23***	.223							
	(4,274)								
Stable			66.7 (14) _{a,b}	-1.2	56.5 (26) _b	-3.6	82.6 (171) _a	3.9	sdaMCI < SMC
Decline			28.6 (6) _{a,b}	1.2	43.5 (20) _b	4.7	12.1 (25) _a	-4.9	sdaMCI > SMC
Improve			4.8 (1)	.1	0 (0)	-1.6	5.3 (11)	1.3	

Note. V=V de Cramer; CSR = Corrected Standardized Residuals.

* = $p < .05$; ** = $p < .01$; *** = $p < .001$.

Subscripts _{a,b} indicate significant differences from paired comparisons between proportions (columns/groups) of individuals whose performance remained stable, declined or improved for each of the CVLT measures (corrected standardized residuals, $p < .05$). Different subscript indicate significant differences between pairs.

Regarding the process measures, significant associations between groups and change categories (stable, decline, improve) were observed in Trial 5, for Semantic Clustering and Percent Recency Region and in the error measures FRI, CRI and

False Positives (all of them with weak association: Cramer's $V < .3$). When error measures were considered, a larger proportion of individuals who obtained higher scores in one variable indicated a higher proportion of individuals whose performance deteriorated and vice versa. For FRI, a higher percentage of individuals in which a significant increase in intrusions was observed for mdaMCI and sdaMCI than for SMC group (28.6%, $CSR = 3.0$; 17.4%, $CSR = 1.9$; and 6.3%, $CSR = -3.5$, respectively). Similar results were found for False Positives, with values of 42.9% ($CSR = 3.8$), 37.0 ($CSR = 4.7$) and 6.8% ($CSR = -6.5$) for mdaMCI, sdaMCI and SMC group respectively. In CRI, no differences were found in sdaMCI relative to the mdaMC and SMC group; the percentage of individuals who showed a significant increase in intrusions was higher for mdaMCI than for SMC group (47.6 %, $CSR = 3.3$; and 15.0 %, $CSR = -3.5$, respectively). No differences were found in the percentage of individuals for whom the percentage of errors decreased.

In Trial 5, we observed a significant association between groups and change categories, and the percentage decline was greater for the sdaMCI group (21.7%, $CSR = 2.1$) than for the SMC group (9.2%, $CSR = -2.9$). Semantic Clustering and Recency Region showed meaningful differences in group changes (chi-square) and a weak association (Cramer's $V < .3$), although the CSR was not large enough to reveal significant differences between groups.

Table 7. Comparison of the meaningful change in the primary measures for the groups of patients with multiple domain amnesic mild cognitive impairment (mdaMCI), single domain amnesic mild cognitive impairment (sdaMCI) and controls with subjective memory complaints (SMC).

			mdaMCI		sdaMCI		SMC		Groups Comparison
CVLT variables	χ^2 (df,N)	V	% (n)	CSR	% (n)	CSR	% (n)	CSR	
Trial 1	8.96 (4,274)	.128							
Stable			76.2 (16)	.8	58.7 (27)	-1.5	69.1 (143)	.7	
Decline			23.8 (5)	-.4	41.3 (19)	2.3	24.6 (51)	-1.8	
Improve			0 (0)	-1.1	0 (0)	-1.7	6.3 (13)	2.1	
Trial 5	9.83* (4,274)	.134							
Stable			71.4 (15)	-1.9	78.3 (36)	-1.5	88.4 (183)	2.5	
Decline			23.8 (5) _{a,b}	1.6	21.7 (10) _b	2.1	9.2 (19) _a	-2.9	sdaMCI > SMC
Improve			4.8 (1)	.8	0 (0)	-1.1	2.4 (5)	.4	
Trial B	8.58 (4,274)	.125							
Stable			76.2 (16)	-.1	71.7 (33)	-.9	78.3 (162)	.9	

			mdaMCI		sdaMCI		SMC		Groups Comparison
CVLT variables	$\chi^2 (df, N)$	V	% (n)	CSR	% (n)	CSR	% (n)	CSR	
			14.3 (3) _{a,b}	.3	23.9 (11) _b	2.6	9.7 (20) _a	-2.4	sdaMCI > SMC
			9.5 (2)	-.2	4.3 (2)	-1.5	12.1 (25)	1.4	
Semantic cluster List A	12.24* (4,274)	.149							
			100 (21)	2.0	87.0 (40)	.3	83.6 (173)	-1.5	
			0 (0)	-1.3	13.0 (6)	1.9	5.8 (12)	-.9	
			0 (0)	-1.4	0 (0)	-2.2	10.6 (22)	2.8	
Serial cluster List A	9.17 (2,274)	.129							
			76.2 (16)	-1.4	89.1 (41)	.6	87.0 (180)	.4	
			23.8 (5) _a	2.3	10.9 (5) _{a,b}	.4	7.7 (16) _b	-1.7	mdaMCI > SMC
			0 (0)	-1.0	0 (0)	-1.5	5.3 (11)	1.9	
Percent Primacy Region	5.09 (4,274)	.096							
			47.6 (10)	-.8	47.8 (22)	-1.1	58.0 (120)	1.5	
			0 (0)	-.6	4.3 (2)	1.8	1.0 (2)	-1.2	
			54.4 (11)	.9	47.8 (22)	.7	41.1 (85)	-1.2	
Percent Middle Region	9.12 (4,274)	.129							
			47.6 (10)	-1.8	52.2 (24)	-2.1	70.0 (145)	2.9	
			52.4 (11) _{a,b}	1.8	47.8 (22) _b	2.1	29.5 (61) _a	-3.0	mdaMCI, sdaMCI > SMC
			0 (0)	-.3	0 (0)	-.4	0.5 (1)	.6	
Percent Recency Region	9.54* (4,274)	.132							
			42.9 (9)	-1.7	50.0 (23)	-1.6	64.7 (134)	2.5	
			9.5 (2)	1.7	6.5 (3)	1.4	1.9 (4)	-2.2	
			47.6 (10)	1.1	43.5 (20)	1.1	33.3 (69)	-1.7	
Free Recall Intrusions	14.51** (4,274)	.163							
			42.9 (9)	-1.7	56.5 (26)	-.6	63.3 (131)	1.6	
			28.6 (6)	-.1	26.1 (12)	-.6	30.4 (63)	.6	
			28.6 (6) _a	3.0	17.4 (8) _a	1.9	6.3 (13) _b	-3.5	mdaMCI, sdaMCI > SMC
Cued Recall Intrusions	16.19** (4,274)	.172							
			52.4 (11) _a	-2.8	67.4 (31) _{a, b}	-1.8	82.1 (170) _b	3.3	mdaMCI < SMC
			0 (0)	-.8	4.3 (2)	-.6	2.9 (6)	.0	
			47.6 (10) _a	3.3	28.3 (13) _{a, b}	1.6	15.0 (31) _b	-3.5	mdaMCI > SMC
Recognition	8.46 (4,274)	.124							

CVLT variables	mdaMCI				sdaMCI		SMC		Groups Comparison
	χ^2 (df,N)	V	% (n)	CSR	% (n)	CSR	% (n)	CSR	
Stable			90.5 (19) _{a,b}	.9	69.6 (32) _b	-2.7	85.5 (177) _a	1.8	sdaMCI < SMC
Decline			9.5 (2) _{a,b}	-.9	30.4 (14) _b	2.8	14.0 (29) _a	-1.9	sdaMCI > SMC
Improve			0 (0)	-.3	0 (0)	-.4	0.5 (1)	.6	
False Positives	42.68*** (4,274)	.279							
Stable			47.6 (10) _{a,b}	-1.9	52.2 (24) _b	-2.2	71.5 (148) _a	3.1	sdaMCI < SMC
Decline			9.5 (2)	-1.1	10.9 (5)	-1.5	21.7 (45)	2.0	
Improve			42.9 (9) _a	3.8	37.0 (17) _a	4.7	6.8 (14) _b	-6.5	mdaMCI, sdaMCI > SMC
Perseverations	6.96 (4,274)	.113							
Stable			90.5 (19) _a	2.6	63.0(29) _{a,b}	-.2	61.8 (128) _b	-1.5	mdaMCI > SMC
Decline			9.5 (2)	-2.1	30.4 (14)	.1	31.4 (65)	1.2	
Improve			0 (0)	-1.2	6.5 (3)	.1	6.8 (14)	.7	

Note. V= Cramer's V; CSR = Corrected Standardized Residuals.

* = $p < .05$; ** = $p < .01$; *** = $p < .001$.

Subscripts _{a,b} indicate significant differences in paired comparisons between proportion (columns/groups) of individuals whose performance remained stable, declined or improved for each of the CVLT measures (corrected standardized residuals, $p < .05$). Different subscripts indicate significant differences between pairs of groups.

Discussion

The Spanish version of the CVLT was used to measure changes in episodic memory after an 18-month interval in three different groups of participants, with the aim of identifying variables that might affect performance at follow-up, patterns of change related to practice effects, and the proportion of individuals whose performance improves, declines or remains stable. The study supports the mid-term test-retest reliability of the CVLT in two samples of patients with aMCI and in a SMC group. Test-retest stability coefficients were generally adequate for the primary measures and for many of the process measures. These findings were consistent with those of studies in which the CVLT was administered with shorter test-retest intervals to healthy adults (Woods et al., 2006) and to other clinical samples (see Tröster, Woods & Morgan, 2007, for 17-month retest interval used with Parkinson Disease patients). The data provide new information regarding the applicability of the CVLT in a follow-up evaluation of memory for clinical and research purposes.

The results show that performance on the primary measures SDFR, SDCR and LDFR improved, at a group level, in both types of aMCI patients and in the SMC

group over the 18-month interval. Improvements in learning and recall may indicate the existence of practice effects due to repeated measures using the same instruments according to Knight et al. (2007), Rabbit et al. (2004) and Salthouse et al. (2004). Regarding the process measures, we observed increases in Serial Clustering and Perseveration errors (discussed further below) only in the mdaMCI group and an increase in Semantic Clustering only in the SMC group. Our data seem to indicate that the ability to benefit from previous exposure to the same instrument in a year and half interval may be present in both cognitively healthy individuals and in aMCI patients (regardless of the number of domains affected). Age, years of education and test-retest interval only accounted for a small amount of the variance (between 2 and 5%). Practice effects were observed in previous studies in old and very old participants with and without cognitive impairment, although the gains depended on the degree of impairment (Balasubramanian et al., 2012; Dodge et al., 2011; Machulda et al., 2013) and the type of instrument used (Calamia et al., 2012).

Although the increase in scores for learning variables was greater in the aMCI groups (practice effects) than in the SMC group at follow-up, the confidence intervals were larger in the aMCI groups than in the SMC group, implying that the data were more variable. The increased variability in the change scores for the aMCI groups, especially for the mdaMCI group, is consistent with the notion of instability of the MCI as a diagnostic and clinical entity (Facal et al., 2014; Han et al., 2012). The CIs for all variables followed the order mda-MCI > sda-MCI > SMC, with the variability in the data increasing with the CI. The mda-MCI group shows the greater variability and, accordingly, the highest proportion of change. In this respect, the data on the mda-MCI group was the most variable (large CIs), which may explain the high mean value of practice effects at follow-up but also the large proportion of participants whose performance in relation to learning variables declined.

Although practice effects are evident in both aMCI groups, it is not clear whether this increase represents meaningful change. The SRB approach showed that the improved performance on primary measures occurred in a very low proportion of participants, with no significant differences between the aMCI group and the SMC group. However, the proportion of individuals whose performance declined was higher for the single-domain aMCI group in all primary measures and for the multiple-domain in SDCR and LDFR than for SMC group, which remained the most stable. A higher proportion of participants whose performance on these variables declined over time indicates a higher proportion of participants whose learning

capacities are impaired and will become more forgetful over time. A similar trend has already been observed in a previous cross-sectional study carried out by Greenaway et al. (2006), in which MCI participants displayed a lower learning capacity and more rapid forgetting (among other indices) than SMC group, but performed better than individuals with AD. The data do not support a previously reported pattern of impairment starting on immediate recall and subsequently in delayed recall (Bilgel et al., 2014). Our findings show that impairments seem to appear simultaneously in short and delayed recall in both subtypes of aMCI within a period of one year and a half.

With respect to the process measures, the SRB results showed a decline in Trial 5 for the sdaMCI, indicating learning difficulties. The findings also showed that the increase in Serial Clustering, observed only for the mdaMCI group via the Wilcoxon analysis, does not represent a meaningful change inasmuch as a higher proportion of individuals in this group showed a decline in performance than in the SMC group. The proportion of individuals who improved on Semantic Clustering was higher in the SMC group than for both aMCI groups, confirming the results of the Wilcoxon test. In a previous study, Duff et al. (2008) claimed that practice effects may be due to procedural learning (how to solve a specific problem) or to remembering the actual words of the task. Semantic clustering and serial clustering are two procedural strategies of recall assessed by the CVLT that indicate explicit and implicit learning respectively. According to the SRB results, only the SMC group benefitted from the semantic structure of the test by using explicit strategies. The absence of improvement in the use of semantic strategies in both aMCI groups shows that difficulties in episodic memory limit benefits from the use of explicit learning (Campos-Magdaleno et al., 2014, Price et al., 2010 and Ribeiro et al., 2007).

Primacy, Middle and Recency Regions did not show any meaningful differences between T1 and T2 for any group, indicating that no practice effects were observed in these variables in either the SMC group or in the two aMCI groups at follow-up. The CSR did not show any significant differences in the proportion of participants whose performance improved, declined or remained stable at follow-up in these variables for each of the three groups. However, in the Middle Region the decline was higher for the two aMCI groups than for the SMC group, and the Recency Region obtained a significant general change (chi-square) according to cross-tables results. Previous studies have shown different patterns of recall in each region from the word list depending on the diagnostic group, as subjects with MCI showed poorer recall

of the first and the middle words of the list and greater recall of the words of the end of the list (Campos-Magdaleno et al., 2015; Cunha et al., 2012; Howieson et al., 2011; Jones, Greer & Cox, 2011). Nevertheless, our results on Middle and Recency Regions must be considered with caution and new longitudinal analyses with more than one follow-up assessment must be carried out to test serial effects in aMCI.

The amnesic MCI groups, especially the mdaMCI group, included a significantly higher percentage of individuals with an increased frequency of errors (Free Recall Intrusion, Cued Recall Intrusions and False Positives), indicating a decline in accuracy of memory between baseline and the follow-up assessment. The CVLT errors have been suggested to be important for determining the inaccuracy of memory in studies assessing learning and memory (Delis et al., 2005; Donders, 2008) and have been indicated as one of the main factors involved in the CVLT in a sample of people with subjective memory complaints and MCI (Facal, Campos-Magdaleno, Guàrdia-Olmos & Juncos-Rabadán, 2016)

The RBS was calculated to obtain a predicted follow-up score in the three groups based on initial performance of SMC group and to determine the proportion of individuals in each group whose performance remained stable, declined or improved. This approach allows other variables to be used as predictors of retest scores and to control for practice effects that can alter the final results (Calamia et al., 2012). In our case, baseline scoring was the best predictive variable for the follow-up scores; age also predicted primary measures, explaining only <5% of the variance; and years of education and time interval between retest explained only <2% of the variance. The RBS approach allows more reliable follow-up results to be obtained to study the progress of each group, since not all statistically significant effects are clinically meaningful (Peters & Katz, 2015), using relatively short retest intervals that are frequent in neuropsychological assessments.

In conclusion, this study provides evidence that patients with multiple or single domain aMCI benefit from practice when their memory is reassessed at follow-up. However, when the RBS approach is used to control for practice effects, both types of aMCI displayed a high proportion of decline in short and long delay recall. Furthermore, aMCI groups shown a high proportion of increase in the number of intrusion errors and false positives in recognition, even with relatively short retest intervals.

Some limitations must be indicated. First, sizes of the sample groups are unequal, having a great difference in number of participants between MCI groups and SMC

group. However, previous research in MCI and practice effects used similar diagnostic sample sizes (Brambati et al., 2009; Schrijnemaekers, de Jager, Hogervorst & Budge, 2006). Second, no alternative versions of the Spanish version of the CVLT were used at follow-up. In this case, examinee would learn the specific words and remember them in consecutive evaluations, and consequently larger practice effects are expected. Even if retest period are quite large, analysis with parallel versions should be used in future research. For the reference group, we have taken a group of patients who attended primary health care centres with memory complaints. Even when they do not presented cognitive impairment, this group cannot be considered a fully healthy group in their cognitive aging process (Jessen et al., 2014). Finally, lack of biomarkers is a limitation according to current research criteria for MCI diagnosis, due to the possibility of having undetected preclinical AD subjects. Replications of these studies are currently being conducted including alternative version of the Spanish test, study of biomarkers and healthy participants without memory complaints. Further longitudinal studies with more than one follow-up assessment are required to confirm the pattern of meaningful changes in learning and memory in aMCI.

Acknowledgements

This work was financially supported by the Spanish Directorate General of Scientific and Technical Research (Project PSI2014-55316-C3-1-R) and by the Galician Government (Consellería de Cultura, Educación e Ordenación Universitaria; axudas para a consolidación e Estruturação de unidades de investigación competitivas do Sistema universitario de Galicia; GPC2014/047) through FEDER funds.

References

- Albert, M. S., DeKosky, S. T., Dickson, D., Dubois, B., Feldman, H. H., Fox, N. C., ... Phelps, C. H. (2011). The diagnosis of mild cognitive impairment due to Alzheimer's disease: Recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association work groups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimer's & Dementia*, 7(3), 270-279. doi:10.1016/j.jalz.2011.03.008
- Balasubramanian, A. B., Kawas, C. H., Peltz, C. B., Brookmeyer, R., & Corrada, M. M. (2012). Alzheimer disease pathology and longitudinal cognitive per-

- formance in the oldest-old with no dementia. *Neurology*, 79(9), 915-921. doi: 10.1212/WNL.0b013e318266fc77.
- Benedet, M. J. & Alejandre, M. A. (1998). *TAVEC: Test de Aprendizaje Verbal España-Complutense* [Spain-Complutense Verbal Learning Test]. Madrid: TEA Ediciones.
- Benedet, M. J. & Seisedos, N. (1996). *Evaluación clínica de las quejas de memoria en la vida cotidiana* [Clinical assessment of memory complaints in every-day life]. Madrid: Editorial Médica Panamericana.
- Bilgel, M., An, Y., Lang, A., Prince, J., Ferrucci, L.B., & Resnick, S. M. (2014). Trajectories of Alzheimer disease-related cognitive measures in a longitudinal sample. *Alzheimer's & Dementia*, 10(6), 735-742. doi: 10.1016/j.jalz.2014.04.520.
- Brambati, S. M., Belleville, S., Kergoat, M. J., Chayer, C., Gauthier, S., & Joubert, S. (2009). Single- and multiple-domain amnesic mild cognitive impairment: Two sides of the same coin? *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, 28, 541-549. doi:10.1159/000255240
- Calamia, M., Markon, K., & Tranel, D. (2012). Scoring higher the second time around: Meta-analyses of practice effects in neuropsychological assessment. *The Clinical Neuropsychologist*, 26, 543-570. doi: 10.1080/13854046.2012.680913
- Campos-Magdaleno, M., Díaz-Bóveda, R., Juncos-Rabadán, O., Facal, D., & Pereiro, A. X. (2015). Learning and serial effects on verbal memory in Mild Cognitive Impairment. *Applied Neuropsychology: Adult*, 16, 1-14. doi: 10.1080/23279095.2015.1053887
- Campos-Magdaleno, M., Facal, D., Juncos-Rabadán, O., Braña, T., & Pereiro, A. X. (2014). Cluster subtypes of the Spanish version of the California Verbal Learning Test in a sample of adults with subjective memory complaints. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 36(3), 317-333. doi: 10.1080/13803395.2014.890698.
- Chelune, G. J., Naugle, R. I., Luders, H., Sedlak, J., & Awad, I. A. (1993). Individual change after epilepsy surgery: Practice effects and base-rate information. *Neuropsychology*, 7, 41-52.
- Cunha, C., Guerreiro, M., de Mendonça, A., Oliveira, P. E., & Santana, I. (2012). Serial position effects in Alzheimer's disease, mild cognitive impairment, and normal

- aging: Predictive value for conversion to dementia. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 34(8), 841-852. doi: 10.1080/13803395.2012.689814
- Delis, D. C., Kramer, J. H., Kaplan, E., & Ober, B. (1987). *California Verbal Learning Test*. San Antonio, TX: Psychological Corporation.
- Delis, D. C., Wetter, S. R., Jacobson, M. W., Peavy, G., Hamilton, J., Gongvatana, A., ... Salmon, D. P. (2005). Recall discriminability: Utility of a new CVLT-II measure in the differential diagnosis of dementia. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 11, 708-715.
- Dixon, R. A., Wahlin, A., Maitland, S. B., Hultsch, D. F., Hertzog, C., & Bäckman, L. (2004). Episodic memory change in late adulthood: Generalizability across samples and performance indices. *Memory & Cognition*, 32(5), 768-778.
- Dodge, H. H., Wang, C. N., Chang, C. C., & Ganguli, M. (2011). Terminal decline and practice effects in older adults without dementia: the MoVIES project. *Neurology*, 77(8), 722-730. doi: 10.1212/WNL.0b013e31822b0068.
- Donders, J. (2008). A confirmatory factor analysis of the California Verbal Learning Test-Second Edition (CVLT-II) in the Standardization Sample. *Assessment*, 15(2), 123-131. doi: 10.1177/1073191107310926
- Duff, K., Beglinger, L., Schultz, S., Moser, D., McCaffrey, R., Haase, R., ... Paulsen, J. S. (2007). Practice effects in the prediction of long-term cognitive outcome in three patient samples. A novel prognostic index. *Archives of Clinical Neuropsychology*, 22(1), 15-24
- Duff, K., Beglinger, L. J., Van Der Heiden, S., Moser, D. J., Arndt, S., Schultz, S. K., & Paulsen, J. S. (2008). Short-term practice effects in amnesic mild cognitive impairment: implications for diagnosis and treatment. *International Psychogeriatrics*, 20(5), 986-999. doi:10.1017/S1041610208007254.
- Facal, D., Campos-Magdaleno, M., Guàrdia-Olmos, J., & Juncos-Rabadán, O. (2016). Confirmatory factor analysis of the Spanish version of the California Verbal Learning Test in a sample of middle-aged and older adults with subjective memory complaints. *Journal of Experimental and Clinical Psychology*, 38(3), 308-318. doi: 10.1080/13803395.2015.1107527

- Facal, D., Guàrdia-Olmos, J., & Juncos-Rabadán, O. (2014). Diagnostic transitions in mild cognitive impairment by use of simple Markov models. *International Journal of Geriatric Psychiatry, 30*(7), 669-676. doi: 10.1002/gps.4197
- Facal, D., Juncos-Rabadán, O., Guàrdia-Olmos, J., Pereiro, A. X. & Lojo-Seoane, C. (2016). Characterizing magnitude and Selectivity of attrition in a study of mild cognitive impairment. *Journal of Nutrition, Health and Aging* (first online: doi: 10.1007/s12603-015-0635-4)
- Frerichs, R. J. & Tuokko, H.A. (2005). A comparison of methods for measuring cognitive change in older adults. *Archives of Clinical Neuropsychology, 20*, 321-333. doi: 10.1016/j.acn.2004.08002
- Fritz, C. O., Morris, P. E., & Richler, J. J. (2012). Effect size estimates: Current use, calculation, and interpretation. *Journal of Experimental Psychology. General, 141*, 2-18. doi: 10.1037/a0024338
- Greenaway, M. C., Lacritz, L. H., Binegar, D., Weiner, M. F., Lipton, A., & Cullum, M. C. (2006). Patterns of verbal memory performance in mild cognitive impairment, Alzheimer disease and normal aging. *Cognitive and Behavioral Neurology, 19*(2), 79-84.
- Haberman, S. J. (1973). The analysis of residuals in cross-classified tables. *Biometrics, 29*, 205-220.
- Han, J.W., Kim, T.H., Lee, S.B., Park, J.H., Lee, J.J., Huh, Y., Park, J.E., Jhoo, J.H., Lee, D.Y., Kim, K.W. (2012). Predictive validity and diagnostic stability of mild cognitive impairment subtypes. *Alzheimer's & Dementia, 8*, 553-559.
- Heaton, R. K., Temkin, N., Dikmen, S., Avitable, N., Taylor, M. J., Marcotte, T. D., & Grant, I. (2001). Detecting change: A comparison of three neuropsychological methods, using normal and clinical samples. *Archives of Clinical Neuropsychology, 16*(1), 75-91.
- Howieson, D. B., Mattek, N., Seeyle, A. M., Dodge, H. H., Wasserman, D., Zitzelberg, T., & Jeffrey, K. (2011). Serial position effects in mild cognitive impairment. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology, 33*(3), 292-299. doi: 10.1080/13803395.2010.516742.
- Huppert, F., Jorm, A. F., Brayne, C., Girling, D. M., Barkley, C., Beardsall, L., & Paykel, E. S. (1996). Psychometric properties of the CAMCOG and its efficacy

in the diagnosis of dementia. *Aging, Neuropsychology and Cognition*, 3(3), 1-14.
doi:10.1080/13825589608256624

Jacobson, N. S., & Truax, P. (1991). Clinical significance: a statistical approach to defining meaningful change in psychotherapy research. *Journal of Consulting and Clinical Psychology*, 59(1), 12-19.

Jessen, F., Amariglio, R. E., van Boxtel, M., Breteler, M., Ceccaldi, M., Chételat, G., ... Subjective Cognitive Decline Initiative (SCD-I) Working Group. (2014). A conceptual framework for research on subjective cognitive decline in pre-clinical Alzheimer's disease. *Alzheimer's and Dementia*, 10(6), 844-852. doi: 10.1016/j.jalz.2014.01.001

Jones, S. N., Greer, A. J., Cox, D. E. (2011). Learning characteristics of the CERAD word list in an elderly VA sample. *Applied Neuropsychology*, 18(3), 157-163.

Josefsson, M., de Luna, X., Pudas, S., Nilsson, L. G., & Nyberg. (2012). Genetic and lifestyle predictors of 15-year longitudinal change in episodic memory. *Journal of the American Geriatrics Society*, 60(12), 2197-2388. doi: 10.1111/jgs.12000

Juncos-Rabadán, O., Pereiro, A. X., Facal, D., Rodriguez, N., Lojo, C., Caamaño, J. A., ... Eiroa, P. (2012). Prevalence and correlates of cognitive impairment in adults with subjective cognitive complaints in primary care centres. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, 33(4), 226-232. doi:10.1159/000338607.

Knight, R. G., McMahon, J., Skeaff, C. M., & Green, T. J. (2007). Reliable Change Index scores for persons over the age of 65 tested on alternate forms of the Rey AVLT. *Archives of Clinical Neuropsychology*, 22(4), 513-518. doi:10.1016/j.acn.2007.03.005.

Kramer, J. H., Yaffe, K., Lengsfelder, J., & Delis., D. C. (2003). Age and gender interactions on verbal memory performance. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 9(1), 97-102.

Krenk, L., Rasmussen, L. S., Siersma, V. D., & Kehlet, H. (2012). Short-term practice effects and variability in cognitive testing in a healthy elderly population. *Experimental Gerontology*, 47(6), 432-436. doi: 10.1016/j.exger.2012.03.011.

Lawton, M. P., & Brody, E. M. (1969). Assessment of older people: Self-maintaining and instrumental activities of daily living. *The Gerontologist*, 9(3), 179-186.

- Lobo, A., Saz, P., Marcos, G., Díaz, J. L., de la Camara, C., Ventura, T., ... Aznar, S. (1999). Revalidación y normalización del Mini-Examen Cognoscitivo (primera versión en castellano del Mini- Mental State Examination) en la población general geriátrica [Revalidation and standardization of the Mini- Mental State Examination (first Spanish versión of the Mini-Mental State Examination) in the general geriatric population. *Medicina Clínica (Barc)*, 112(20), 767-774.
- López-Pousa, S. (2003). *CAMDEX-R: Prueba de exploración Cambridge revisada para la valoración de los trastornos mentales en la vejez. Adaptación española [CAMDEX-R: Cambridge revised screening test for assessing mental disorders in old age. Spanish adaptation]*. Madrid: TEA ediciones.
- Machulda, M. M., Pankratz, V. S., Christianson, T. J., Ivnik, R. J., Mielke, M., Roberts, R., O., ... Petersen, R. C. (2013). Practice effects and longitudinal cognitive change in normal aging vs. incident mild cognitive impairment and dementia in the Mayo Clinic Study of Aging. *Clinical Neuropsychology*, 27(8), 1247-1267. doi: 10.1080/13854046.2013.836567.
- McSweeney, A. J., Naugle, R. I., Chelune, G. J., & Lüders, H. (1993). "T Scores for change": An illustration of a regression approach to depicting change in clinical neuropsychology. *The Clinical Neuropsychologist*, 7, 300-312.
- Pereiro, A.X., Ramos-Lema, S., Juncos-Rabadán, O., Facal, D., & Lojo-Seoane, C. (2015). Normative scores of the Cambridge Cognitive Examination-Revised in healthy Spanish population. *Psicothema*, 27(1), 132-39. doi: 10.7334/psicothema2014.169
- Perri, R., Carlesimo, G. A., Serra, L., & Caltagirone, C. (2005). Characterization of memory profile in subjects with Amnesic Mild Cognitive Impairment. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 27(8), 1033-1055. doi: 10.1080/13803390490919317
- Peters, K. R., & Katz, S. (2015). Voices from the field: Expert reflections on mild cognitive impairment. *Dementia*, 14(3), 285-297. DOI: 10.1177/1471301214562135
- Price, S. E., Kinsella, G. J., Ong, B., Mullay, E., Phillips, M., Pagnadasa-Fox, L., ... Storey, E. (2010). Learning and memory in amnesic mild cognitive impairment: contribution of working memory. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 16, 342-351. doi:10.1017/S1355617709991391

- Rabbit, P., Diggle, P., Holland, F., & McInnes, L. (2004). Practice and drop-out effects during a 17-year longitudinal study of cognitive aging. *The Journals of Gerontology, 59*(2), 84–97.
- Ribeiro, F., Guerreiro, M., & de Mendonça, A. (2007). Verbal learning and memory deficits in Mild Cognitive Impairment. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology, 29*(2), 187-197. doi: 10.1080/13803390600629775
- Salthouse, T. A., Schroeder, D.H., & Ferrer, E. (2004). Estimating retest effects in longitudinal assessments of cognitive functioning in adults between 18 and 60 years of age. *Developmental Psychology, 40*(5), 813-822.
- Schrijnemaekers, A. M. C., de Jager, C. A., Hogervorst, E., & Budge, M. M. (2007). Cases with mild cognitive impairment and Alzheimer's Disease fail to benefit from repeated exposure to episodic memory test as compared with controls. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology, 28*(3), 438-455.
- Speer, D. C., & Greenbaum, P. E. (1995). Five methods for computing significant individual client change and improvement rates: Support for an individual growth curve approach. *Journal of Consulting and Clinical Psychology, 63*, 1044–1048.
- Temkin, N. R., Heaton, R. K., Grant, I., & Dikmen, S. S. (1999). Detecting significant change in neuropsychological test performance: A comparison of models. *Journal of the International Neuropsychological Society, 5*(4), 357-369.
- Tröster, A. I., Woods, S. P., & Morgan, E. E. (2007). Assessing cognitive change in Parkinson's disease: development of practice effect-corrected reliable change indices. *Archives of Clinical Neuropsychology, 22*(6), 711-718.
- Wechsler, D. (1999). *WMS-II: Wechsler Memory Scale administration and scoring manual*. San Antonio, TX: Psychological Corporation.
- Woods, S. P., Delis, D. C., Scott, J. C., Kramer, J. H., & Holdnack, J. A. (2006). The California Verbal Learning Test- second edition: The test-retest reliability, practice effects, and reliable change indices for the standard and alternate forms. *Archives of Clinical Neuropsychology, 21*(5), 413-420.

IV. DISCUSIÓN XERAL.

Ao longo deste traballo fíxose un percorrido polos diferentes tipos de diagnóstico de DCL, prestando atención a evolución dos mesmos nas revisións que se sucederon a través do tempo. O TAVEC é un instrumento que permite recoller datos obxectivos sobre o rendemento na memoria e aprendizaxe verbal, que a súa vez é un dos puntos de necesario cumprimento a hora de establecer un diagnóstico clínico de DCL. Por iso estudáronse, tamén, algunhas das propiedades psicométricas do mesmo, para tratar de aportar evidencias sobre a súa consistencia e fiabilidade. As medidas deste instrumento foron utilizadas para analizar o rendemento de cada subtipo de DCL (unidominio e multidominio, amnésico e non amnésico) de xeito separado, para obter os perfís propios cada un; así como para determinar os conglomerados que poden establecerse en función das similitudes e diferenzas que mostran as persoas nas puntuacións destas medidas. A súa vez, utilizáronse estes conglomerados como base para establecer os diagnósticos de DCL mediante criterios empíricos, o que permitiu facer unha comparación cos criterios clínicos e determinar a utilidade de ambos. Finalmente, abordáronse os cambios cognitivos producidos na avaliación de seguimento, facendo unha diferenciación entre as puntuacións que reflicten un cambio clinicamente significativo no rendemento, dos que implican un efecto da práctica esperable.

1. Estrutura interna do TAVEC e a súa estabilidade temporal: Obxectivos 1 e 2.

A análise da estrutura factorial do TAVEC e a súa estabilidade temporal é un dos aspectos fundamentais deste traballo, na medida de que se trata do instrumento utilizado para a recollida dos datos que serven como base para analizar o resto das hipóteses propostas. Como se explica no Artigo 1, a análise factorial exploratoria realizada na totalidade da mostra, e na realizada unicamente coas persoas cognitivamente normais con QSM, revelou a existencia de tres factores principais: Aprendizaxe Verbal Xeral (*General Verbal Learning*) (onde saturan as variables

relacionadas coa aprendizaxe e recordo das palabras, e coa utilización de Estratexias Semánticas), Inexactitude da Memoria (*Inaccurate Memory*) (onde saturan as variables relacionadas coas Intrusións e os falsos positivos no Recoñecemento) e Efecto Serial (*Serial Effect*) (onde saturan as variables Rexión Media e Rexión de Recencia). As análises realizadas unicamente coas persoas con DCL amnésico, mostraron unha solución de dous factores: Aprendizaxe Verbal Xeral e Inexactitude da Memoria, porque as variables seriais saturaron en Aprendizaxe Verbal Xeral. Estes resultados son congruentes cos proporcionados por Benedet e Alexandre (1998) cunha mostra aleatoria, cuxa análise factorial tiña a finalidade de validar o TAVEC. Aínda que neste caso obteñen unha solución final de 9 factores, probablemente debido a que utilizan a totalidade das variables do instrumento para realizar as análises sen ter en conta a interdependencia existente entre elas, tres dos factores obtidos teñen unha correspondencia cos obtidos nas análises do Artigo 1. Un dos factores está relacionado coas variables de aprendizaxe, memoria e utilización de Estratexias Semánticas, outro está relacionado coas Intrusións e Falsos Positivos, e en outro saturan a porcentaxe de palabras recordadas en cada Rexión da lista.

Os factores Aprendizaxe Verbal Xeral e Inexactitude da Memoria obtidos na nosa mostra tamén resultan congruentes con dous dos seis factores obtidos por Delis et al. (2000) na mostra de estandarización do CVLT-II. Sen embargo, o noso factor Aprendizaxe Verbal Xeral inclúe tamén as variables de estratexias semánticas, o cal resulta coherente tendo en conta que a utilización de este tipo de estratexias contribúe a unha mellor aprendizaxe e recordo (Ribeiro et al., 2007). O noso terceiro factor, Efecto Serial, inclúe so as variables de Rexión Media e Recencia, a diferenza do factor de Efecto Serial de Delis et al. (2000), xa que nas presentes análises non se introduciu a variable Rexión de Primacía por considerarse interdependente (por oposta) a Rexión de Recencia (Jones et al., 2011, Scott et al., 2006).

A existencia dunha estrutura factorial asociada as diferentes variables do TAVEC presentada no Artigo 1 aporta evidencias e reforzan o feito de que as variables do TAVEC non se agrupan de xeito aleatorio, senón que o fan conforme as predicións extraídas do modelo teórico a partir do cal foi creado, que, ademais, é congruente con análises previas. É dicir, o TAVEC aporta información obxectiva sobre o rendemento na memoria e aprendizaxe verbal, ben sexa a través dos acertos ou dos erros.

O seguinte paso consistiu en crear diferentes modelos factoriais para comprobar o seu axuste na mostra, e confirmar así o número de factores que mellor se axusta ao TAVEC. Para realizar esta análise factorial confirmatoria propuxéronse catro modelos de un, dous, tres e catro factores. O modelo que obtivo o mellor axuste e o máis parsimonioso foi o de dous factores, que incluía o denominado Eficacia da Memoria (*Accurate Memory*) composto polas mesmas variables que cargaban no factor Aprendizaxe Verbal Xeral da análise exploratoria previa, engadindo a porcentaxe de palabras da Rexión Media; e o chamado Inexactitude de Memoria (*Inaccurate Memory*) que inclúe as variables relacionadas cos erros de Intrusións e os Falsos Positivos. Anteriormente, e utilizando o CVLT-II, Donders realizou análises factoriais confirmatorias na mostra de estandarización do test (Donders, 2008a) e noutra mostra de pacientes con dano cerebral adquirido (DeJong e Donders, 2009) respectivamente, obtendo unha estrutura baseada en catro factores. Sen embargo, os resultados obtidos por estes autores presentan un axuste menos robusto na cohorte de maior idade (composta polas persoas de máis de 60 anos). Isto non fai senón recalcar a necesidade de analizar a estrutura factorial do TAVEC nunha mostra composta exclusivamente por persoas maiores de 50 anos. Neste caso, o Artigo 1 e o Artigo 2 aportan información novidosa e necesaria en canto a estrutura interna da versión española do CVLT baseada en dous grandes constructos, completando e mellorando metodoloxicamente as análises realizadas ata o momento.

Polo tanto, pode afirmarse o cumprimento da hipótese primeira, que predí a existencia de dous factores compostos por diferentes variables do TAVEC. O agrupamento das variables nestes dous factores xerais infórmanos de que o instrumento serve de utilidade para medir o rendemento obxectivo da memoria e aprendizaxe verbal en persoas maiores, a partir das puntuacións das variables pertencentes ao factor Eficacia da Memoria (onde a maior puntuación nestas variables implica un mellor rendemento do dominio cognitivo) e a partir das variables pertencentes ao factor Inexactitude de Memoria (onde a maior puntuación implica un peor rendemento do dominio cognitivo).

Se avanzamos un paso máis, resulta de especial utilidade analizar a estabilidade da estrutura interna do TAVEC para determinar a súa fiabilidade a hora de realizar estudos lonxitudinais. Tendo en conta que a presenza de QSM da mostra utilizada considéranse un marcador precoz de deterioro cognitivo, e que a análise do cambio cognitivo da mostra é un dos obxectivos do presente traballo, aportar datos sobre a fiabilidade deste instrumento revélase como unha cuestión necesaria para de-

mostrar que as interpretacións que se realizan dos resultados da segunda avaliación son consistentes e estables. Neste sentido, analizouse a estrutura interna do instrumento nunha avaliación de seguimento da mesma mostra realizada un ano e medio despois, obtendo unha estrutura factorial similar a obtida na avaliación de liña base, composta por dous grandes factores compostos por variables relacionadas coa Eficacia da Memoria e a Inexactitude da Memoria. É dicir, puido confirmarse que a estrutura factorial do instrumento mantense na avaliación de seguimento, permitindo a aceptación, así mesmo, da segunda das hipóteses prantexadas. Isto confirma que se poden realizar análises comparativas entre ambas avaliacións (de liña base e de seguimento), de forma que cando falamos de mellora ou deterioro do rendemento na memoria e aprendizaxe verbal, estamos referíndonos aos mesmos constructos e variables en ambos casos. Ata onde se teñen coñecementos neste momento, non existen estudos previos que realizen análises sobre a estabilidade da estrutura factorial deste instrumento en lingua castelá, polo que os datos que se aportan a través do Artigo 2 constitúen unha aportación novidosa con respecto a utilidade do instrumento a hora de realizar avaliacións e estudos de seguimento, necesarios ou incluso imprescindibles neste tipo de poboación onde resulta indicado realizar estudos continuados para a detección ou control da evolución do DCL.

A estrutura factorial do TAVEC aporta información sobre o xeito no que se agrupan as variables, de forma que aquelas que se atopan nun mesmo factor gardan unha estreita relación entre si. Na estrutura factorial descrita anteriormente, as variables relacionadas coa utilización de estratexias semánticas aparecen agrupadas no mesmo factor que as relacionadas coa aprendizaxe e o recordo, ambas con cargas factoriais positivas. Isto aporta evidencias que apoian a concepción de que a utilización de Estratexias Semánticas constitúen unha ferramenta activa e efectiva que potencia o recordo posterior das palabras da lista (Ribeiro et al., 2007).

2. Patróns de memoria e aprendizaxe verbal dos subgrupos de DCL: Obxectivo 3.

A utilización das Estratexias Semánticas é un aspecto amplamente estudado en persoas con DCL, pero non o único. Determinar os patróns de rendemento neste e noutros índices de medida relacionados coa memoria e aprendizaxe verbal (marcadores cognitivos) pode contribuír ao establecemento de diagnósticos precoces. O Artigo 3 ofrece información da análise das diferenzas en canto ao rendemento

na memoria e recordo, na aprendizaxe, e na proporción de palabras recordadas en cada rexión da lista utilizando tres subtipos diagnósticos de DCL (unidominio amnésico, multidominio amnésico, e multidominio non amnésico), coa finalidade de obter as diferenzas de rendemento entre eles.

En canto as variables de recordo, as análises na mostra xeral revelaron dous patróns xerais opostos. Ambos grupos amnésicos presentaron un recordo menor de palabras, un esquecemento acelerado das mesmas e unha maior taxa de erros comparados co grupo non amnésico (DCLmna), que presenta un mellor rendemento nestes índices, similar ao grupo control. As dificultades dos grupos amnésicos á hora de reter a información pode ser debida a capacidade deteriorada para detectar e utilizar claves semánticas, un fenómeno previamente documentado por Ribeiro et al. (2007). O feito de non dispoñer da capacidade de organizar a información de forma activa por grupos, aínda cando a estrutura semántica da tarefa é revelada explicitamente polo avaliador durante a aplicación do test, dificulta a consolidación das palabras e o consecuente recordo posterior. Existen estudos previos onde as persoas con DCL amnésico obteñen patróns de rendemento similares aos descritos no Artigo 3 (Cunha et al., 2012; Greenaway et al., 2006; Hutchens et al., 2012; Perri et al., 2005; Price et al., 2010), aínda que non utilizan ningún subtipo de DCL non amnésico co que se poidan establecer comparacións. Por outra banda, esta explicación resulta especialmente congruente se temos en conta o feito de que un dos grandes factores da estrutura interna do TAVEC, Eficacia da Memoria, inclúe as variables de recordo e agrupación semántica, confirmando, unha vez máis, que o rendemento nestas variables gardan unha estreita relación.

Sen embargo, aínda que nun plano xeral o patrón de rendemento entre os grupos amnésicos sexa similar entre eles pero claramente diferenciado do DCL non amnésico, en un nivel máis concreto puidéronse detectar diferenzas de rendemento en unha única variable. Aínda que ambos dous grupos amnésicos presentan unha taxa xeral de erros maior que o subgrupo non amnésico, a porcentaxe de intrusionés é significativamente maior no amnésico multidominio que no unidominio. Este patrón específico pode deberse a que o grupo multidominio mostra afectación non so na memoria, senón tamén en outros dominios cognitivos. Isto sitúao como o subgrupo con maior deterioro, onde pode existir afectación das funcións executivas de control atencional (Price et al., 2010) que provoque a intrusión de palabras que non están na lista. Polo tanto, no plano do recordo de palabras, os grupos DCL mostran tres patróns diferenciados nun nivel concreto: o DCLmna presenta unha

tendencia similar ao grupo de persoas cognitivamente normais no mellor recordo, menor esquecemento de palabras e menor taxa de erros e intrusións; o DCLua presenta un rendemento similar ao DCLma no menor recordo e maior esquecemento das palabras, pero con un rendemento intermedio entre ambos no número de intrusións; mentres que o DCLmna presenta a maior taxa de erros de intrusión. Estes resultados supoñen unha aportación única e novedosa ao gran volume de produción científica que busca analizar as diferenzas de rendemento en persoas cognitivamente normais, con DCL e EA, pero que, ata onde se ten coñecemento, utilizan unicamente grupos DCL sen especificar subtipo (Egli et al., 2014; Martin et al., 2013), grupos DCL amnésico sen determinar o número de dominios afectados (Greenaway et al., 2006; Hutchens et al., 2012; Perri et al., 2005; Price et al., 2010; Ribeiro et al., 2007), ou especificando algún subtipo concreto, pero utilizando un único grupo, sen establecer patróns diferenciais en memoria e aprendizaxe (Cunha et al., 2012; Howieson et al., 2011).

En canto a adquisición da información a través dos ensaios, medida polas curvas de aprendizaxe, detéctase que ambos grupos DCL amnésico estancan o crecemento da mesma a partires da segunda repetición. É dicir, son capaces de recordar correctamente un maior número de palabras na segunda repetición que na primeira, pero recordan un número equivalente de palabras a partires de ese momento nas seguintes repeticións. Sen embargo, o grupo DCLmna ten preservada a capacidade de mellorar a aprendizaxe progresivamente dende o primeiro ensaio, obtendo na derradeira repetición un rendemento significativamente maior a todos os anteriores, e equivalente co obtido polas persoas pertencentes ao grupo control. Estes resultados apoian aos obtidos previamente polo grupo de traballo de Greenaway (Greenaway et al., 2006), onde analizan as curvas de aprendizaxe de persoas con DCL amnésico, sen especificación de grupo, obtendo perfís de rendemento similares. Os datos presentados neste traballo constitúen unha aproximación comparativa novedosa, onde se analizan as curvas de aprendizaxe de diferentes subgrupos de DCL e permítase apoiar a idea de que as diferenzas na capacidade de aprendizaxe de nova información débese a problemas relacionados exclusivamente coa memoria, e non ao deterioro doutros dominios cognitivos diferentes. Ademais, o deterioro de outros dominios cognitivos distintos da memoria non determina o rendemento nas curvas de aprendizaxe.

En canto aos efectos seriais, o Artigo 3 propón e utiliza unha nova fórmula de cómputo para obter un índice das palabras recordadas de cada rexión da lista,

que se corresponden coas variables Rexión de Primacia, Rexión Media e Rexión de Recencia. Este novo cómputo, denominado Puntuacións Rexionais Corrixidas, permite superar algúns dos problemas metodolóxicos das puntuacións estandarizadas e das puntuacións rexionais, tendo en conta no cálculo o número total de palabras recordadas por cada persoa, o número de palabras recordadas en cada unha das rexións da lista en cada persoa, e a diferenza no número de palabras pertencentes a cada rexión. Aplicando este novo cómputo, as análises mostran que o patrón serial xeral en U mantense para os tres grupos de DCL, indicando que os participantes con DCL recordan máis palabras nas Rexións de Primacia e Recencia que na Rexión Media, tal como se observa tamén na poboación sen deterioro cognitivo (Capitani, Sala, Logiel & Spinnlerl, 1992; Scott et al., 2006). Non obstante, esta distribución asintótica non foi igual para todos os grupos, o que pode considerarse que as diferenzas e irregularidades na distribución serial constitúe unha aportación importante do presente traballo. Os participantes do grupo de persoas sen deterioro cognitivo recordaban máis palabras do principio que do final da lista. Estes resultados son diferentes dos obtidos por outros investigadores que non atoparon diferenzas entre as Rexións de Primacia e Recencia, ou mostraron un maior efecto de Recencia neste grupo (Bennett et al., 2006; Cunha et al., 2012; Howieson et al., 2011; Jones et al., 2011). No Artigo 3 suxírese que o maior número de palabras recordadas na Rexión de Primacia nos participantes sen deterioro pode estar favorecido pola repetición e a similitude semántica dos ítems, que incrementa a enumeración e repaso (*rehearsal*) da primeira parte da lista. Con respecto aos subtipos de DCL, os dous grupos amnésicos presentaron maior recordo das palabras da Rexión de Recencia e un menor recordo de palabras da Rexión de Primacia que o grupo sen deterioro cognitivo e o grupo non amnésico. A súa vez, dentro dos amnésicos, foi o multidominio o que presentou un menor recordo das palabras da Rexión de Primacia. O feito de recordar máis palabras da Rexión de Recencia e menos palabras da Rexión de Primacia é un patrón común das persoas con EA (sexa moderada, leve, ou moi leve; Bayley et al., 2000; Burkart, Heun & Benkert, 1998; Capitani et al., 1992; Jones et al., 2011; Orru et al., 2009; Scott et al., 2006) e dos grupos con máis deterioro analizados en estudos previos (DCLma no caso de Howieson et al., 2011; e DCLua no caso de Cunha et al., 2012). Polo tanto a medida que aumenta o nivel de deterioro, a tendencia é a recordar menos palabras do principio e máis do final da lista. Tendo en conta que na mostra utilizada o grupo

DCLma é o que presenta alteración en un maior número de dominios cognitivos, os resultados obtidos apoian esta tendencia.

Os grupos amnésicos recordan un menor número de palabras da Rexión Media que os non amnésicos e o grupo de participantes cognitivamente normais, indicando que a enumeración e repaso (*rehearsal*) e os procesos asociativos decaen máis nos amnésicos a medida que a posición se afasta do principio da lista. Esta interpretación é consistente coa de Donders (2008a), quen sinalou que a Rexión Media reflicte a habilidade para reter información en memoria de traballo máis alá das primeiras ou últimas palabras presentadas. Para facer un primeiro estudo sobre a relación entre efectos seriais e memoria de traballo, no Artigo 3 analizouse a correlación entre Rexión Media, Rexión de Recencia e as puntuacións na tarefa de *Counting Span* que mide procesamento simultáneo e almacén da información implicados na memoria de traballo (Daneman & Carpenter, 1980). As correlacións co *Counting Span*, positiva coa Rexión Media e negativa coa Rexión de Recencia, aínda que son baixas permiten indicar, coa debida cautela, que o maior incremento da activación das palabras finais da lista pode producirse cando a capacidade de memoria de traballo se reduce. Sería precisa, sen embargo, unha maior investigación para confirmar estes primeiros resultados.

Polo tanto, a través do Artigo 3 identifícanse tres patróns diferenciais de rendemento en distintos grupos DCL: o DCLma é o máis deteriorado, que presenta o menor recordo de palabras, máis esquecementos, estancamento da curva de aprendizaxe, menor número de palabras recordadas na Rexión Media, maior número de palabras recordadas na Rexión de Recencia, menor número de palabras recordadas na Rexión de Primacia, e o maior número de Intrusións. O DCLua mostra un rendemento similar, pero caracterizado por un deterioro menos evidente en algúns índices, presentando menor recordo de palabras, máis esquecementos, estancamento da curva de aprendizaxe, menor número de palabras recordadas na Rexión Media, maior número de palabras recordadas na Rexión de Recencia, maior número de palabras recordadas na Rexión de Primacia e número intermedio de Intrusións. Finalmente, o grupo DCLmna é o que presenta un perfil de rendemento máis conservado e máis similar ao grupo de participantes cognitivamente normais, caracterizado polo maior recordo de palabras, menor número de esquecementos, aumento continuado na curva de aprendizaxe, maior número de palabras recordadas na Rexión Media, menor número de palabras recordadas na Rexión de Recencia, maior número de palabras recordadas na Rexión de Primacia e menor número de

Intrusións. Con estes resultados podemos aceptar o cumprimento da hipótese terceira, onde se predí que os patróns de memoria e aprendizaxe verbal son diferentes en cada grupo de persoas con DCL debido a presenza e/ou ausencia de déficits en dominios cognitivos diferentes da memoria. Estes perfís supoñen un avance con respecto ao estudos que analizan as diferenzas de recordo serial utilizando grupos xerais de DCL sen especificación de subgrupos, a través dos cales só se extraen conclusións xerais como as referentes ao recordo no grupo de DCL dunha maior proporción de palabras da Rexión de Recencia (Cunha et al., 2012; Greenaway et al., 2006) ou a un menor recordo das palabras da Rexión de Primacía (Cunha et al., 2012; Howieson et al., 2011; Perri et al., 2005). Ademais, o novo índice de Puntuacións Rexionais Corrixidas permite obter información máis fiable sobre a proporción de palabras recordadas en cada rexión da lista individualmente para cada persoa.

3. Agrupación por conglomerados e a súa utilidade para clasificar o DCL: Obxectivos 4 e 5.

Se no punto anterior falábamnos dos perfís de rendemento das persoas en función do seu diagnóstico a través de criterios clínicos, a hora de obter os conglomerados de rendemento as persoas pódense agrupar, independentemente do diagnóstico, en función das similitudes e diferenzas que presentan nas diferentes variables. No Artigo 1, na mostra total de persoas con QSM obtéñense catro conglomerados. O primeiro, Subtipo 1, indica un mellor recordo, maior utilización de Estratexias Semánticas e menor número de erros. Tamén é o grupo composto polos participantes de menor idade, nivel educativo máis alto, maior frecuencia de lectura semanal, maior proporción de mulleres, mellores puntuacións no rendemento cognitivo xeral e en memoria lóxica, maior nivel de vocabulario, e coas QSM máis baixas. O Subtipo 4 mostra un patrón completamente oposto, tanto no rendemento das variables do TAVEC como nas sociodemográficas. Este subtipo é o que utiliza un menor número de Estratexias Semánticas de recordo e un recordo maior do número de palabras na Rexión de Recencia, fenómenos previamente documentados en persoas con deterioro cognitivo (Belleville et al., 2008; Cunha et al., 2012; Greenaway et al., 2006; Ribeiro et al., 2007; e no Estudo 3 do presente traballo). Todo isto parece indicar que o Subtipo 4 se corresponda coas persoas con deterioro cognitivo, e o Subtipo 1 coas persoas cognitivamente normais. Existen outros dous

subtipos, o 2 e o 3, que presentan un rendemento intermedio con respecto aos Subtipos 1 e 4. O Subtipo 2 correspóndese con puntuacións de rendemento na memoria e aprendizaxe verbal por encima da media e por debaixo do Subtipo 1 tanto nas medidas do TAVEC como nas de rendemento cognitivo xeral [Mini-Examen Cognoscitivo (Lobo et al., 1999) e CAMCOG (Roth, Huppert, Mountjoy, & Tym, 2003)], e o Subtipo 3 por debaixo da media pero por encima do Subtipo 4. A media de idade dos Subtipos 2 e 3 tamén foron intermedias con respecto aos Subgrupos 1 e 4, e non diferiron significativamente entre ambos en canto ao nivel educativo e ao número de QSM. As persoas destes subtipos probablemente se atopan en distintos grados de afectación no contínuum existente entre o rendemento cognitivamente normal, o DCL e a EA.

Merecen especial atención os resultados que indican a existencia de diferencias significativas entre os Subtipos en canto a hábitos de lectura e vocabulario. Os Subtipos de maior rendemento cognitivo xeral e mellor rendemento no TAVEC están caracterizados por unha maior frecuencia de lectura. No Subtipo 1 os participantes mostraron unha frecuencia de lectura diaria, e nos Subtipo 2 unha frecuencia de dúas veces a semana; mentres que os participantes do Subtipo 3 indicaron unha ausencia no hábito de lectura. O nivel de vocabulario dos participantes dos Subtipos con peor rendemento (3 e 4) foi significativamente menor que o dos participantes dos Subtipos 1 e 2. Ambos índices, hábitos de lectura e nivel de vocabulario, son considerados indicadores de reserva cognitiva (Stern, 2009), e poden activar procesos compensatorios que axudan a manter ou mellorar o rendemento cognitivo. Os resultados do Artigo 1 apoian o efecto positivo da reserva cognitiva no rendemento, medida a través dos anos de educación, hábitos de lectura e nivel de vocabulario (Lojo-Seoane, Facal, & Juncos-Rabadán, 2012; Lojo-Seoane, Facal, Guàrdia-Olmos & Juncos-Rabadán, 2014; Mitchell, Shaughnessy, Shirk, Yang, & Atril, 2012 ; Siedlecki et al., 2009).

A análise de conglomerados tamén se realizou coas dúas partes da mostra por separado: coas persoas con QSM e rendemento cognitivo normal por un lado, e coas persoas con QSM e diagnóstico de DCL por outro. No grupo de persoas cognitivamente normais obtivéronse 3 Subtipos, dous deles extremos e un deles intermedio no rendemento nas variables de memoria e aprendizaxe. As puntuacións do subtipo con peor rendemento, o Subtipo 3, atopáronse en torno as 0.50 desviacións típicas por debaixo da media, é dicir, sen acadar as 1.5 desviacións típicas suxeridas para o establecemento do diagnóstico de DCL. Os tres Subtipos diferiron en idade,

rendemento cognitivo xeral e nivel educativo, pero non en QSM. Isto indica a existencia de tres niveis de rendemento dentro do grupo de persoas cognitivamente normais.

Cando se realiza a análise de conglomerados unicamente coa submostra de persoas con DCL, obtéñense dous subtipos de rendemento. O Subtipo 2 mostra maior número de erros, menor número de palabras recordadas na Rexión Media, maior número de palabras recordadas na Rexión de Recencia que o Subtipo 1. Tamén se corresponde coas persoas de maior idade e cos que mostran menores puntuacións no rendemento cognitivo xeral. Sen embargo, non existen diferenzas significativas no número de QSM entre ambos. Polo tanto o Subtipo 2 constitúe o conglomerado que inclúe aos participantes máis deteriorados, con un rendemento nas variables do TAVEC que mostran un perfil similar ao obtido polas persoas con DCL multidominio amnésico no Artigo 3, que tamén se corresponde co maior grao de deterioro.

Estes resultados amplían os proporcionados por Donders (2008b) e DeJong e Donders (2009), que aínda que son congruentes cos obtidos no presente traballo en canto a existencia de subtipos de rendemento opostos e similares nalgúns casos, os conglomerados extraéronse para a mostra de estandarización composta por persoas de entre 16 e 89 anos, e para unha mostra con dano cerebral, respectivamente. A utilización dunha mostra de adultos maiores de 50 anos con QSM para a extracción de conglomerados implica a obtención de unha base comparativa alternativa para determinar se unha puntuación individual se corresponde co esperable dende o punto de vista da normalidade, específica para as persoas en risco de padecer DCL (en canto a idade e presenza de queixas de memoria). Polo tanto, pódese confirmar a hipótese cuarta, segundo a cal existen diferentes conglomerados en función do rendemento na aprendizaxe e memoria verbal, que se diferencia nas variables de idade, QSM, estado cognitivo xeral obxectivo e reserva cognitiva. A presenza de QSM xoga un papel especialmente relevante tendo en conta que permite diferenciar entre o Subtipo 1 (de mellor rendemento) e o Subtipo 4 (de peor rendemento) na mostra total de participantes con QSM; pero non entre os subtipos da submostra de participantes cognitivamente normais nin na submostra de participantes con DCL. Isto parece suxerir que este índice constitúe un criterio importante capaz de diferenciar entre as persoas que seguen un envellecemento normal do patolóxico, xustificando a súa presenza como un criterio de necesario cumprimento para o establecemento do diagnóstico de DCL mediante criterios clínicos.

A utilización de conglomerados de persoas en función das similitudes do rendemento nun amplo número de medidas cognitivas constitúe o punto central dos diagnósticos baseados en criterios empíricos, e neste caso, posto que os conglomerados obtivéronse para unha mostra xeral independentemente do diagnóstico das persoas que o compoñen, o Artigo 4 trata de determinar se estes conglomerados de rendemento se corresponden coas persoas clasificadas como cognitivamente normais ou con DCL amnésico seguindo os criterios empíricos. Neste artigo realizáronse análises de Táboas de Continxencia para determinar como se distribuían os participantes en cada un dos catro subtipos identificados no primeiro traballo de conglomerados (Artigo 1, Campos-Magdaleno et al., 2014). Tendo en conta esta distribución, decidiuse combinar os Subtipos 1 e 2 nun único conglomerado, e os Subtipos 3 e 4 noutro conglomerado. Aplicouse a análise de regresión loxística multivariada para avaliar o valor predictivo dos dous conglomerados para discriminar entre os participantes cognitivamente normais e os participantes con DCL amnésico. Os resultados mostran como, efectivamente, unha maioría significativa de persoas clasificadas como cognitivamente normais se concentra no Subtipo 1 dos conglomerados, mentres que as persoas clasificadas con DCL amnésico se concentran exclusivamente no Subtipo 2, apoiando a idea de que os dous primeiros conglomerados obtidos no Artigo 1 se corresponden con un rendemento cognitivo normal, e os dous últimos con un rendemento cognitivo patolóxico. Este procedemento empírico baseado na análise de conglomerados identificou as persoas con DCL amnésico diagnosticadas cos criterios clínicos estándar (Albert et al., 2011) con unha sensibilidade do 98%. As puntuacións Z das persoas con DCL amnésico (Subtipo 2) atopáronse en torno a 1.5 desviacións típicas por debaixo da media, o que se corresponden co típico rango de 1 a 1.5 proposto para o diagnóstico clínico do DCL (Albert et al., 2011). Sen embargo, as análises unicamente clasificaron no Subtipo 1 ao 73.4% (especificidade) das persoas cognitivamente normais. O 26.6% das persoas cognitivamente normais restantes atopáronse incluídas no mesmo conglomerado que as persoas con DCL amnésico (Subtipo 2), obtendo unha puntuación de aproximadamente 0.5 DT por debaixo da media nas variables de memoria (recordo inmediato, a curto e a longo prazo) sen cumprir o criterio clínico do 1.5 desviacións típicas, e polo tanto resultado ser falsos positivos. O perfil de rendemento deste 26.6% está caracterizado por un menor recordo, menor utilización de estratexias semánticas e maior número de erros, aínda que en menor grao de afectación que o das persoas con DCL amnésico. É probable que se trate

dun grupo de persoas próximas a desenvolver deterioro cognitivo, seguindo o contínuum hipotético de evolución entre o envellecemento normal e patolóxico. Se seguimos os perfís de rendemento obtidos no Artigo 3, aínda que as variables de análise non son exactamente as mesmas, probablemente a evolución sexa cara un grupo DCL unidominio amnésico, onde se atopa unha proporción intermedia no número de erros de intrusión entre as persoas cognitivamente normais e as que presentan un maior deterioro (DCL multidominio amnésico). Isto apoiaría, ademais, a proposta do grupo de traballo de Libon et al. (2010) de que a utilización de conglomerados para o establecemento de diagnósticos empíricos permitiría detectar mellor os estados prodrómicos de deterioro cognitivo. Queda aceptada, polo tanto, a hipótese quinta, a través da cal os conglomerados obtidos en función do rendemento na aprendizaxe e memoria verbal permiten clasificar as persoas DCL de forma satisfactoria. Se embargo, os resultados do Artigo 4 indican que aínda que a análise de conglomerados baseados en patróns de rendemento en diferentes medidas do TAVEC é un procedemento sensible (Clark et al., 2013), debe ser complementado con criterios clínicos para previr falsos positivos.

4. Cambios que se producen na memoria e aprendizaxe verbal nunha avaliación de seguimento: Obxectivo 6.

As avaliación lonxitudinais permiten determinar o curso evolutivo do deterioro, e comprobar se as persoas permanecen estables dentro do DCL no rendemento da memoria, se progresan a algún tipo de demencia, ou se remite o deterioro e volven a niveis previos de rendemento normal. Sen embargo, é importante diferenciar os resultados clinicamente significativos dos que se deben ao efecto da práctica, para poder describir cambios cognitivos reais. Cando se comparan os datos obtidos na avaliación de liña base coa de seguimento na presente mostra nas variables do TAVEC, os resultados indican que tanto as persoas cognitivamente normais como as que presentan DCL amnésico (DCLua e DCLma) aumentan as puntuacións nas variables de recordo, revelando a presenza do efecto da práctica nos tres grupos analizados. Sen embargo, a mellora no número total de palabras recordadas nos cinco ensaios de Recordo Inmediato e no Recordo Libre a Longo Prazo so foi sig-

¹Corresponding author: Campos-Magdaleno, María. Department of Developmental and Educational Psychology, University of Santiago de Compostela, Campus Vida, 15782 Santiago de Compostela, Spain. Phone: +34 881813908, Fax: +34 881813900, e-mail: maria.campos@usc.es

² Department of Developmental and Educational Psychology, University of Santiago de Compostela, Spain.

nificativa para o grupo de persoas cognitivamente normais, indicando a ausencia do efecto da práctica dos grupos con DCL amnésico nas variables con maior demanda de memoria. Aínda que pode parecer contradictorio que as persoas con DCL poidan beneficiarse da exposición ao mesmo instrumento un ano e medio antes, o certo é que este efecto xa foi documentado previamente en persoas con deterioro cognitivo, incluso con demencia, e en persoas con idades de máis de 90 anos (Balasubramanian, 2012; Calamia et al., 2012; Machulda et al., 2013; Woods et al., 2006). Os resultados do Artigo 5 indican que os datos teñen unha maior variabilidade nos grupos con DCL amnésico, presentando maiores intervalos de confianza que os participantes cognitivamente normais. Este incremento da variabilidade nas puntuacións de cambio nos participantes con DCL amnésico é consistente coa noción de inestabilidade do DCL como entidade diagnóstica (Facal et al., 2014).

Aínda que os efectos da práctica son evidentes para os grupos con DCL amnésico, non está claro se os cambios positivos representan cambios clinicamente significativos. Para determinar esta cuestión, realizáronse análises de Regresión Estandarizada, que permiten calcular a puntuación de cambio estandarizada e clasificar a cada participante como estable, con mellora ou con empeoramento no rendemento. Extraéronse tamén as variables que modulan o cambio na avaliación de seguimento. Parece que as puntuacións obtidas na avaliación de liña base é o principal predictor do rendemento na avaliación de seguimento. En canto as variables primarias de recordo, o grupo DCLua é o que presenta unha maior proporción de individuos que empeora o rendemento nesas variables, comparado co grupo cognitivamente normal, que se mantén como o máis estable. Por outra banda, existe unha maior proporción de persoas con DCL amnésico, sobre todo no grupo DCLma, que aumenta significativamente a proporción de erros na avaliación de seguimento en comparación coas persoas cognitivamente normais. Estes resultados resultan congruentes cos perfís de rendemento obtidos no Artigo 3 e cos resultados presentados por Greenawat et al. (2006), onde as persoas con DCL amnésico mostran unha menor capacidade de recordo e unha maior taxa de esquecementos. Ademais, aportan evidencias sobre a evolución dos perfís de rendemento dos diferentes subgrupos de DCL, onde parece que as persoas con DCL unidominio amnésico tenden a presentar unha maior tendencia ao esquecemento das palabras e as persoas con DCL multidominio amnésico tenden a cometer un maior número de erros, seguindo a dicotomía da estrutura interna do TAVEC baseada nos factores de Eficacia da Memoria e Inexactitude da Memoria.

Se retomamos os resultados obtidos no Artigo 4 con respecto a sensibilidade e especificidade dos conglomerados para clasificar as persoas con DCL e cognitivamente normais, nas cales a cuarta parte de persoas con rendemento normal aparecían no mesmo conglomerado que as persoas con DCL, agora atopámonos que nas análises de seguimento as persoas que non mostran deterioro cognitivo son as que tenden a mostrarse máis estables nas variables de recordo. Polo tanto, parece que a tendencia evolutiva das capacidades a deteriorarse co paso do tempo prodúcese dun xeito máis lento nas persoas cognitivamente normais, requirindo de intervalos máis amplos para detectar cambios significativos. Deste xeito, habería que realizar avaliacións de seguimento con intervalos máis amplos para determinar se, efectivamente, esta porcentaxe de persoas con queixas subxectivas de memoria pero cognitivamente normais evolucionan o non a DCL.

En canto as variables de proceso, a Rexión Media é a única variable onde aparecen diferenzas significativas entre os grupos, onde ambos grupos con DCL amnésico mostran unha maior proporción de persoas que empeoran o rendemento. No caso da Rexión de Recencia, non existen diferenzas significativas entre os grupos. Tal e como se observaba no Artigo 3, as persoas con DCL amnésico presentaban un menor recordo das palabras da Rexión Media e un maior recordo das palabras da Rexión de Recencia. Por isto, será importante o estudo dos cambios seriais no seguimento lonxitudinal en períodos máis longos e nas transicións dende o DCL a demencia, tendo en conta que o incremento do recordo na Rexión de Recencia é un patrón común das persoas con EA (sexa moderada, leve, ou moi leve; Bayley et al., 2000; Burkart et al., 1998; Capitani et al., 1992; Jones et al., 2011; Orru et al., 2009; Scott et al., 2006) e dos grupos de DCL con máis deterioro (DCLma) analizados en estudos previos (Howesion et al., 2011).

Pódese confirmar, pois, o cumprimento da hipótese sexta, onde existen evidencias da presenza do efecto da práctica e de cambios significativos na avaliación de seguimento. Os cambios significativos no rendemento na avaliación de seguimento que se producen cando se controlan os efectos da práctica indican que as persoas con DCL amnésico tenden a declinar o rendemento no Recordo a Curto e Longo Prazo nunha maior proporción de persoas. Estes resultados aportan evidencias que apoian a existencia de un contínuum entre o envellecemento normal, o DCL e a EA, onde a tendencia xeral das persoas con DCL é a mostrar un maior deterioro representado polo declive na memoria, e non a remisión diagnóstica.



V. CONCLUSIÓNS

En definitiva, a partir dos datos obtidos nos artigos previamente presentados e discutidos, pódense extraer as seguintes conclusións:

- a) O TAVEC é un instrumento robusto que permite cuantificar a memoria e aprendizaxe verbal en deseños transversais e lonxitudinais a través das medidas relacionadas cos erros e cos acertos, especialmente para persoas maiores de 50 anos con QSM.
- b) Existen diferentes patróns de rendemento na memoria e aprendizaxe verbal nos subtipos de DCL analizados, onde a afectación da memoria determina, en liñas xerais, un peor rendemento nas variables do instrumento, máis importante cando o número de dominios afectados é maior.
- c) O rendemento das persoas con DCLmna é similar ao do grupo control, mentres que as persoas con DCL amnésico tenden a mostrar unha curva deteriorada de aprendizaxe, a recordar un menor número de palabras, a cometer mais erros e a recordar unha proporción menor de recordo das palabras da Rexión de Primacia a favor da Rexión de Recencia. Concretamente, o grupo DCLma, que presenta unha maior afectación cognitiva e con un número significativamente maior de Intrusións, sexa probablemente o máis próximo a EA.
- d) As queixas subxectivas de memoria, ademais das puntuacións nas variables do TAVEC, son importantes índices capaces de diferenciar os conglomerados de persoas con un mellor e peor rendemento na memoria e aprendizaxe verbal.
- e) A utilización de conglomerados para realizar diagnósticos empíricos resultou ser unha ferramenta útil a hora de identificar a persoas con DCL, pero menos específica a hora de identificar correctamente as persoas cognitivamente normais.

- f) As persoas con diagnóstico de DCL son capaces de beneficiarse da presentación repetida a un mesmo instrumento, aínda que a avaliación de seguimento se produza un ano e medio despois.
- g) Os cambios clinicamente significativos na segunda avaliación confirman os perfís de rendemento obtidos previamente, onde hai unha maior proporción de persoas de ambos grupos de DCL amnésico que tenden a deteriorar a capacidade de recordo, sendo as persoas do grupo DCLua as que tenden a mostrar máis esquecementos, e as do DCLma máis erros.



VI. BIBLIOGRAFÍA

- Albert, M. S., DeKosky, S. T., Dickson, D., Dubois, B., Feldman, H. H., Fox, N. C., ... Phelps, C. H. (2011). The diagnosis of mild cognitive impairment due to Alzheimer's disease: Recommendations from the National Institute of Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimer's & Dementia*, 7(3), 270-279. doi:10.1016/j.jalz.2011.03.008
- American Psychiatric Association. (1994). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders* (4th ed.). Washington, DC: Author.
- American Psychiatric Association. (2014). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders* (fifth edition). Washington, DC: Author.
- Balasubramanian, A. B., Kawas, C. H., Peltz, C. B., Brookmeyer, R., & Corrada, M. M. (2012). Alzheimer disease pathology and longitudinal cognitive performance in the oldest-old with no dementia. *Neurology*, 79(9), 915-921. doi: 10.1212/WNL.0b013e318266fc77
- Bayley, P. J., Salmon, D. P., Bondi, M. W., Bui, B. K., Olichney, J., Delis, D. C., ... Thal, L. J. (2000). Comparison of the serial position effect in very mild Alzheimer's disease, mild Alzheimer's disease, and amnesia associated with electroconvulsive therapy. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 6, 290-298. doi:10.1017/S1355617700633040
- Benedet, M. J. & Alejandre, M. A. (1998). TAVEC: Test de Aprendizaje Verbal de España-Complutense. Madrid: TEA Ediciones.
- Belleville, S., Sylvain-Roy, S., Boysson, C. & Ménard, M. C. (2008). Characterizing the memory changes in persons with mild cognitive impairment. *Progress in Brain Research*, 169, 365-375. doi: 10.1016/S0079-6123(07)00023-4.

- Brandt, J. (1991). The Hopkins Verbal Learning Test: Development of a new memory test with six equivalent forms. *Clinical Neuropsychologist*, 5(2), 125-142. <http://dx.doi.org/10.1080/13854049108403297>
- Burkart, M., Heun, R., & Benkert, O. (1998). Serial position effects in dementia of the Alzheimer type. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, 9, 130-136. doi:10.1159/000017036
- Calamia, M., Markon, K., & Tranel, D. (2012). Scoring higher the second time around: Meta-analyses of practice effects in neuropsychological assessment. *The Clinical Neuropsychologist*, 26, 543-570. doi: 10.1080/13854046.2012.680913
- Campos-Magdaleno, M., Díaz-Bóveda, R., Juncos-Rabadán, O., Facal, D., & Pereiro, A. X. (2015). Learning and serial effects on verbal memory in mild cognitive impairment. *Applied Neuropsychology: Adult*, 23(4), 237-250. doi: 10.1080/23279095.2015.1053887
- Campos-Magdaleno, M., Facal, D., Juncos-Rabadán, O., Braña, T., Pereiro, A. X. (2014). Cluster subtypes of the Spanish versión of the California Verbal Learning Test in a sample of adults with subjective memory complaints. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 36(3), 317-333. doi: 10.1080/13803395.2014.890698
- Campos-Magdaleno, M., Facal, D., Juncos-Rabadán, O., Picón, E., & Pereiro, A. X. (2016). Comparison between an empirically derived and standard classification of amnesic mild cognitive impairment from a sample of adults with subjective cognitive complaints. *Journal of Aging and Health*, 28(6), 1105-1115. doi: 10.1177/0898264315624908
- Capitani, S., Sala, S. D., Logiel, R. H., & Spinnler, H. (1992). Recency, primacy, and memory: Reappraising and standardising the serial position curve. *Cortex*, 28, 315-342. doi:10.1016/s0010-9452(13)80143-8
- Clark, L. R., Delano-Wood, L., Libon, D. J., McDonald, C. R., Nation, D. A., Bangen, K. J., ... Bondi, M. W. (2013). Are empirically-derived subtypes of Mild Cognitive Impairment consistent with conventional subtypes?. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 19(6), 1-11. doi: 10.1017/S1355617713000313

- Cunha, C., Guerreiro, M., de Mendonça, A., Oliveira, P. E., & Santana, I. (2012). Serial position effects in Alzheimer's disease, mild cognitive impairment, and normal aging: Predictive value for conversion to dementia. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 34(8), 841-852. doi: 10.1080/13803395.2012.689814
- Daneman, M., & Carpenter, P. (1980). Individual differences in working memory and reading. *Journal of Verbal Learning and Verbal Behavior*, 19, 450-466. doi:10.1016/S0022-5371(80)90312-6
- Davis, H. P., Small, S. A., Stern, Y., Mayeux, R., Feldstein, S. N. & Keller, F. R. (2003). Acquisition, recall, and forgetting of verbal information in long-term memory by young, middle-aged, and elderly individuals. *Cortex*, 39(4-5), 1063-1091.
- DeJong, J., & Donders, J. (2009). Cluster subtypes on the California Verbal Learning Test-Second Edition (CVLT-II) in a traumatic brain injury sample. *Assessment*, 16, 328-336. doi:10.1177/1073191109336989
- DeJong, J., & Donders, J. (2010). Cluster subtypes on the California Verbal Learning Test-Second Edition (CVLT-II) in a traumatic brain injury sample. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 32(9), 953-960. doi:10.1080/13803391003645640
- Delano-Wood, L., Bondi, M. W., Sacco, J., Abeles, N., Jak, A. J., Libon, D. J., & Bozoki, A. (2009). Heterogeneity in mild cognitive impairment: Differences in neuropsychological profile and associated white matter lesion pathology. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 15, 906-914. doi:10.1017/S1355617709990257
- Delis, D.C., Kramer, J. H., Kaplan, E., & Ober, B. A. (1987). *California Verbal Learning Test: Adult version. Manual*. Psychological Corporation, TX: San Antonio.
- Delis, D. C., Kramer, J. H., Kaplan, E., & Ober, B. A. (2000). *California Verbal Learning Test. Second edition. Adult version. Manual*. Psychological Corporation. TX: San Antonio.

- Dixon, R. A., Wahlin, Å., Maitland, S. B., Hultsch, D. F., Hertzog, C., Bäckman, L. (2004). Episodic memory change in late adulthood: Generalizability across samples and performance indices. *Memory & Cognition*, 32(5), 768-778.
- Donders, J. (1999). Structural equation analysis of the California Verbal Learning Test-Children's Version in the standardization sample. *Developmental Neuropsychology*, 15, 395-406.
- Donders, J. (2008a). A confirmatory factor analysis of the California Verbal Learning Test-Second Edition (CVLT-II) in the standardization sample. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 30(7), 741-748. doi: 10.1177/1073191107310926
- Donders, J. (2008b). Subtypes of learning and memory on the California Verbal Learning Test-Second Edition (CVLT-II) in the standardization sample. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 30(7), 741-748. doi:10.1080/13803390701689595
- Dubois, B., & Albert, M. L. (2004). Amnesic MCI or prodromal Alzheimer's disease?. *The Lancet. Neurology*, 3(4), 246-248.
- Egli, S. C., Beck, I. R., Berres, M., Foldi, N. S., Monsch, A. U., & Sollberger, M. (2014). Serial position effects are sensitive predictors of conversion from MCI to Alzheimer's disease dementia. *Alzheimer's & Dementia*, 10(5 Suppl), S420-424. doi: 10.1016/j.jalz.2013.09.012
- Facal, D., Campos-Magdaleno, M., Guàrdia-Olmos, J., & Juncos-Rabadán, O. (2015). Confirmatory factor analysis of the Spanish version of the California Verbal Learning Test in a sample of middle-aged and older adults with subjective memory complaints. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 38(3), 308-318. doi: 10.1080/13803395.2015.1107527
- Gauthier, S., Reisberg, B., Zaudig, M., Petersen, R. C., Ritchie, K., Broich, K., ... Winblad, B. (2006). Mild cognitive impairment. *Lancet*, 367, 1262-1270. doi:10.1016/S0140-6736(06)68542-5

- Greenaway, M. C., Lacritz, L. H., Binegar, D., Weiner, M. F., Lipton, A., & Cullum, M. (2006). Patterns of verbal memory performance in mild cognitive impairment, Alzheimer Disease, and normal aging. *Cognitive and Behavioral Neurology*, 19(2), 79-84.
- Han, J. W., Kim, T. H., Lee, S. B., Park, J. H., Lee, J. J., Huh, Y., ... Kim, K. W. (2012). Predictive validity and diagnostic stability of mild cognitive impairment subtypes. *Alzheimer's & Dementia* 8(6), 553-559. doi: 10.1016/j.jalz.2011.08.007
- Howieson, D. B., Mattek, N., Seeyle, A. M., Dodge, H. H., Wasserman, D., Zitzelberg, T., & Jeffrey, K. (2011). Serial position effects in mild cognitive impairment. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 33, 292-299. doi:10.1080/13803395.2010.516742
- Hughes, C. P., Berg, L., Dazinger, W. L., Coben, L. A. Martin, R. L. (1982). A new clinical scale for the staging of dementia. *The British Journal of Psychiatry: the journal of mental science*, 140, 566-572.
- Hutchens, R. L., Kinsella, G. J., Ong, B., Pike, K. E., Parsons, S., Storey, E., ... Clare, L. (2012). Knowledge and use of memory strategies in amnesic mild cognitive impairment. *Psychology and Aging*, 27(3), 768-777. doi: 10.1037/a0026256
- Jacobson, N. S., & Truax, P. (1991). Clinical significance: a statistical approach to defining meaningful change in psychotherapy research. *Journal of Consulting and Clinical Psychology*, 59(1), 12-19.
- Jones, S. N., Greer, A. J., & Cox, D. E. (2011). Learning characteristics of the CERAD word list in an elderly VA sample. *Applied Neuropsychology*, 19(3), 239. doi: 10.1080/09084282.2011.595441
- Knight, R. G., McMahon, J., Skeaff, C. M., Green, T. J. (2007). Reliable Change Index scores for persons over the age of 65 tested on alternate forms of the Rey AVLT. *Archives of clinical neuropsychology*, 22(4), 513-518.
- Libon, D. J., Xie, S. X., Eppig, J., Wicas, G., Lamar, M., Lippa, C., ... Wambach, D. M. (2010). The heterogeneity of mild cognitive impairment: a neuropsychological

- analysis. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 16(1), 84-96. doi: 10.1017/S1355617709990993
- Loewenstein, D. A., Acevedo, A., Small, B. J., Agron, J., Crocco, E., & Duara, R. (2009). Stability of different subtypes of mild cognitive impairment among the Elderly over a 2-to 3-year follow-up period. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorderse*, 27(5), 418-423. doi: 10.1159/000211803
- Lojo-Seoane, C., Facal, D., & Juncos-Rabadán, O. (2012). ¿Previene la actividad intelectual el deterioro cognitivo? Relaciones entre reserva cognitiva y deterioro cognitivo ligero. *Revista Española de Geriatría y Gerontología*, 47(6), 270-278.
- Lojo-Seoane, C., Facal, D., Guàrdia-Olmos, J., Juncos-Rabadán, O. (2014). Structural model for estimating the influence of cognitive reserve on cognitive performance in adults with Subjective Memory Complaints. *Archives of Clinical Neuropsychology*, 29(3), 245-255.
- Machulda, M. M., Pankratz, V. S., Christianson, T. J., Ivnik, R. J., Mielke, M., Roberts, R., O., ... Petersen, R. C. (2013). Practice effects and longitudinal cognitive change in normal aging vs. incident mild cognitive impairment and dementia in the Mayo Clinic Study of Aging. *Clinical Neuropsychology*, 27(8), 1247-1267. doi: 10.1080/13854046.2013.836567.
- McKhann, G. M., Knopman, D. S., Chertkow, H., Hyman, B. T., Jack, C. R. J., Kawas, C. H., ... Phelps, C. H. (2011). The diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease: Recommendations from the National Institute on Aging and the Alzheimer's Association workgroup. *Alzheimer's & Dementia*, 7(3), 263-269. doi: 10.1016/j.jalz.2011.03.005
- Mitchell, A. J., & Shiri-Feshki, M. (2009). Rate of progression of mild cognitive impairment to dementia- meta-analysis of 41 robust inception cohort studies. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 119(4), 252-265. doi: 10.1111/j.1600-0447.2008.01326.x
- Mitchell, M. B., Shaughnessy, L. W., Shirk, S. D., Yang, F. M., & Atril, A. (2012). Neuropsychological test performance and cognitive reserve in health aging and the Alzheimer's disease spectrum: A theoretically driven factor analysis. *Journal of*

the International Neuropsychological Society, 18(6), 1071-1080. doi:10.1017/S1355617712000859

- Morris, J. C., Heyman, A., Mohs, R. C., Hughes, J. P., van Belle, G., Fillenbaum, G., Mellits, & Clark, C. (1989). The Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease (CERAD). Part I. Clinical and neuropsychological assessment of Alzheimer's Disease. *Neurology*, 39(9), 1159-1165.
- Orru, G., Sampietro, S., Catanzaro, S., Girardi, A., Najjar, M., Giantin, V., ... Coin, A. (2009). Serial position effect in a free recall task: Differences between probable dementia of Alzheimer type (PDAT), vascular dementia (VaD) and mixed etiology dementia (MED). *Archives of Gerontology & Psychiatry*, 49(suppl. 1), 207-210. doi:10.1016/j.archger.2009.09.030
- Perri, R., Carlesimo, G. A., Serra, L., Caltagirone, C., & The Early Diagnosis Group of the Italian Interdisciplinary Network on Alzheimer's Disease. (2005). Characterization of memory profile in subjects with amnesic mild cognitive impairment. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 27(8), 1033-1055. doi: 10.1080/13803390490919317
- Petersen, R. C., Doody, R., Kurz, A., Mohs, R. C., Morris, J. C., Rabins, P. V., Ritchie, ... Winblad, B. (2001). Current concepts in mild cognitive impairment. *Archives of Neurology*, 58(12), 1985-1992.
- Petersen, R. C., Smith, G. E., Kokmen, E., Ivnik, R. J., & Tangalos, E. G. (1992). Memory function in normal aging. *Neurology*, 42(2), 396-401.
- Petersen, R. C., Smith, G. E., Waring, S. C., Ivnik, R. J., Tangalos, E. G. & Kokmen, E. (1999). Mild Cognitive Impairment. Clinical characterization and outcome. *Archives of Neurology*, 56(3), 303-308.
- Petersen, R. C. (2004). Mild cognitive impairment as a diagnostic entity. *Journal of Internal Medicine*, 256, 183-194.
- Price, S. E., Kinsella, G. J., Ong, B., Mullan, E., Phillips, M., Pagnadasa-Fox, L., ... Storey, E. (2010). Learning and memory in amnesic mild cognitive impairment:

- contribution of working memory. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 16, 342-351. doi:10.1017/S1355617709991391
- Rabbitt, P., Diggle, P., Holland, F., & McInnes, L. (2004). Practice and drop-out effects during a 17-year longitudinal study of cognitive aging. *The Journals of Gerontology*, 59(2), 84-97.
- Reisberg, B., Ferris, S. H., de Leon, M. J., & Crook, T. (1982). The global deterioration scale for assessment of primary degenerative dementia. *American Journal of Psychiatry*, 139, 1136-1139.
- Reisberg, B., Ferris, S. H., de Leon, M. J., Frassen, E. S. E., Kluger, A., Mir, P., ... Cohen, J. (1988). Stage-specific behavioral, cognitive, and in vivo changes in community residing subjects with the age-associated memory impairment and primary degenerative dementia of the Alzheimer type. *Drug Development Research*, 15(2-3), 101-114.
- Reisberg, B. & Gauthier, S. (2008). Current evidence for subjective cognitive impairment (SCI) as the pre-mild cognitive impairment (MCI) stage of subsequently manifest Alzheimer's disease. *International Psychogeriatrics*, 20(1), 1-16. doi: 10.1017/S1041610207006412
- Ribeiro, F., Guerreiro, M., & de Mendonça, A. (2007). Verbal learning and memory deficits in Mild Cognitive Impairment. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 29(2), 187-197. doi: 10.1080/13803390600629775
- Roth, M., Huppert, F. A., Mountjoy, C. Q., & Tym, E. (2003). *Prueba de exploración Cambridge revisada para la valoración de los trastornos mentales en la vejez*. Madrid: TEA.
- Salthouse, T. A. (2001). Structural models of the relations between age and measures of cognitive functioning. *Intelligence*, 29, 93-115
- Salthouse, T. A., Schroeder, D. H., & Ferrer, E. (2004). Estimating retest effects in longitudinal assessments of cognitive functioning in adults between 18 and 60 years of age. *Developmental Psychology*, 40(5), 813-822.

- Schmidt, M. (1996). *Rey Auditory and Verbal Learning Test: A handbook*. Los Angeles, CA: Western Psychological Services.
- Scott, J. C., Woods, S. P., Patterson, K. A., Morgan, E. E., Heaton, R. K., Grant, I., & Marcotte, T. D. (2006). Recency effects in HIV associated dementia are characterized by deficient encoding. *Neuropsychologia*, *44*(8), 1336-1343. doi:10.1016/j.neuropsychologia.2006.01.008
- Siedlecki, K. L., Stern, Y., Reuben, A., Sacco, R. L., Elkind, M. S. V., & Wright, C. V. (2009). Construct validity of cognitive reserve in a multiethnic cohort: The Northern Manhattan Study. *Journal of the International Neuropsychological Society*, *15*(4), 558-569. doi:10.1017/S1355617709090857
- Wechsler, D. (1988). *WAIS. Escala de Inteligencia de Wechsler para adultos*. Madrid: TEA Ediciones.
- Wechsler, D. (2004). *Escala de memoria de Wechsler-III. Manual de aplicación y puntuación*. Madrid: TEA ediciones.
- Winblad, B., Palmer, K., Kivipelto, M., Jelic, V., Fratiglioni, L., Wahlund, L. -O., ... Petersen, R. C. (2004). Mild cognitive impairment- beyond controversies, towards a consensus: report of the International Working Group on Mild Cognitive Impairment. *Journal of Internal Medicine*, *256*, 240-246.
- Woods, S. P., Delis, D. C., Scott, J. C., Kramer, J. H., & Holdnack, J. A. (2006). The California Verbal Learning Test- second edition: The test-retest reliability, practice effects, and reliable change indices for the standard and alternate forms. *Archives of Clinical Neuropsychology*, *21*(5), 413-420.