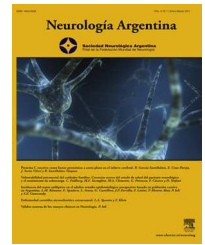


# Neurología Argentina

[www.elsevier.es/neurolarg](http://www.elsevier.es/neurolarg)



## Artículo original

# Índice de discriminabilidad en memoria de reconocimiento en deterioro cognitivo leve amnésico y demencia tipo Alzheimer leve. Un estudio preliminar

María Julieta Russo\*, Jorge Campos, María Eugenia Martín, María Florencia Clarens, Liliána Sabe y Ricardo Francisco Allegri

Departamento de Neurología Cognitiva, Instituto de Investigaciones Neurológicas Raúl Carrea (FLENI), Buenos Aires, Argentina

## INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

### Historia del artículo:

Recibido el 2 de junio de 2013

Aceptado el 1 de agosto de 2013

On-line el 2 de octubre de 2013

### Palabras clave:

Deterioro cognitivo leve  
Enfermedad de Alzheimer  
Memoria de reconocimiento  
Discriminabilidad

## R E S U M E N

**Introducción y objetivo:** Los tests de memoria que incluyen una tarea de reconocimiento sí/no cuentan con sistemas de puntuación únicamente para el número total de ítems correctamente reconocidos. Sin embargo, muchos pacientes con deterioro cognitivo leve y demencia tipo Alzheimer presentan una fuerte tendencia de respuestas «sí» en la tarea de reconocimiento, generando una tasa alta de palabras correctas y de falsas alarmas, ya que no son capaces de reconocer o discriminar los ítems distractores.

**Objetivos:** El objetivo del presente trabajo fue investigar el desempeño en memoria de reconocimiento utilizando un índice de discriminabilidad en una muestra de pacientes con deterioro cognitivo leve tipo amnésico ( $n = 45$ ) y demencia tipo Alzheimer ( $n = 51$ ), y compararlo con un grupo control ( $n = 43$ ).

**Sujetos y métodos:** Todos los participantes fueron evaluados con la Prueba de aprendizaje verbal auditivo de Rey y una batería neuropsicológica extensa.

**Resultados:** El índice de discriminabilidad mostró que el grupo control tiene un mejor desempeño en la tarea de reconocimiento que los pacientes con deterioro cognitivo leve y demencia ( $p < 0,001$ ). Aunque ambos grupos de pacientes tuvieron un bajo índice total y de falsas alarmas, la diferencia no fue estadísticamente significativa.

**Conclusiones:** Los resultados indican que el índice de discriminabilidad representa una medida útil para distinguir el desempeño en memoria de reconocimiento entre controles y pacientes. Se discuten los alcances de estos resultados en la práctica clínica y las teorías de memoria de reconocimiento como indicador de severidad del trastorno de memoria.

© 2013 Sociedad Neurológica Argentina. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

## Discriminability index in recognition memory in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease dementia. A preliminary study

## A B S T R A C T

**Introduction:** Clinical memory tests that included a yes/no recognition format have provided scores only for the total number of target items correctly endorsed. However, many patients with mild cognitive impairment and Alzheimer's dementia present a strong «yes» response

### Keywords:

Mild cognitive impairment

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [mariajulietarusso@hotmail.com](mailto:mariajulietarusso@hotmail.com) (M.J. Russo).

Alzheimer's disease  
Memory  
Recognition discriminability

bias in recognition tests, yielding both high hit and false alarm rates because they cannot reject distractor items.

**Objectives:** The objective of this study was to investigate recognition memory performance using a Recognition Discrimination Index in a sample of amnesic mild cognitive impairment ( $n = 45$ ) and Alzheimer's dementia ( $n = 51$ ) participants and to compare this said sample with a control group ( $n = 43$ ).

**Patients and methods:** All individuals were submitted to the Rey auditory verbal learning test and to an extensive battery of neuropsychological tests.

**Results:** The discrimination index showed that controls demonstrated better discrimination of the words from List A than the patients with mild cognitive impairment and dementia. Although both patient groups were impaired on total index and false alarms, the differences were not statistically significant.

**Conclusions:** The results indicate that the discrimination index represents a useful measure in distinguishing the recognition performance of controls and patients. Implications of these results for clinical practice and theories of recognition memory such as marker of severity of the memory disorder are discussed.

© 2013 Sociedad Neurológica Argentina. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

## Introducción

La enfermedad de Alzheimer (EA) es un síndrome que se caracteriza por una disminución progresiva de múltiples funciones cognitivas. La alteración en la memoria episódica es la característica más prominente en el curso de la EA, que en la mayoría de los casos ya está presente en las fases tempranas de la enfermedad, a menudo referida como el deterioro cognitivo leve tipo amnésico (DCLa)<sup>1-3</sup>. Puede incluso preceder al desarrollo de la atrofia en las estructuras temporales mediales<sup>4,5</sup> y puede ser tan severa como en la fase de demencia de la enfermedad<sup>1,6</sup>.

El patrón típico del compromiso de la memoria episódica en la EA se caracteriza por la presencia de un recuerdo libre y total disminuido que no se normaliza con claves o con tests de reconocimiento después de que se controló una codificación efectiva de la información; gran cantidad de intrusiones y falsos reconocimientos<sup>7,8</sup>. Este patrón característico se conoce como perfil hipocampal, propuesto como parte integral de los criterios de investigación de EA<sup>8</sup>, ya que demostró su papel en distinguir el perfil cognitivo de la EA con respecto a otros tipos de demencia y está asociado a la proliferación de los ovillos neurofibrilares y placas seniles en el lóbulo temporal medial<sup>9,10</sup>. Investigaciones recientes se centran en este punto con el objetivo de anticipar, tan seguro como sea posible, aquellos individuos que desarrollarán demencia en un futuro<sup>11</sup>.

Existe evidencia de que la puntuación en el recuerdo diferido en tareas de aprendizaje de listas de palabras, como la Prueba de aprendizaje verbal auditivo de Rey<sup>12,13</sup>, es el mejor parámetro neuropsicológico para discriminar a los pacientes con EA de los controles sanos<sup>14</sup>. La Prueba de Rey es una prueba de memoria ampliamente utilizada y validada. Permite la evaluación de la curva de aprendizaje, el recuerdo después de la tarea de interferencia, y el patrón de aprendizaje (efectos en serie de posición serial), así como la medición de la memoria de reconocimiento<sup>15</sup>.

Clásicamente, la memoria de reconocimiento ha sido definida como la capacidad para evaluar con precisión que un

estímulo se ha visto antes. En los tests de recuerdo libre, los sujetos deben reproducir los ítems estudiados en ausencia de cualquier clave externa. En contraste, la tarea de reconocimiento incluye estímulos que sirven como claves para el recuerdo de los ítems estudiados. En los tests de memoria de reconocimiento con el formato sí/no, los ítems estudiados previamente (viejos) son mezclados con ítems distractores (nuevos). La tarea del sujeto es decidir si cada ítem es viejo (al responder «sí») o nuevo (al responder «no»)<sup>16</sup>. Un desempeño deficitario en este tipo de tarea sí/no se ha estudiado tanto en pacientes con DCL<sup>17,18</sup> y demencia tipo Alzheimer (DTA)<sup>19,20</sup> como en controles sanos. Los tests de memoria que incluyen un formato de elección forzada también son deficitarios, tanto en DCL<sup>21</sup> como en DTA<sup>22,23</sup>.

Por otro lado, se sabe que los pacientes con EA obtienen clásicamente puntuaciones bajas en medidas de memoria de reconocimiento, mientras que pacientes con disfunción subcortical predominante<sup>24</sup> tienen una mejoría desproporcionada en memoria de reconocimiento en comparación con el recuerdo libre sin claves<sup>9,25,26</sup>. Estos perfiles indican que la clave en el deterioro de memoria puede deberse a una dificultad en el proceso de recuperación del material en los síndromes demenciales subcorticales y a un déficit en la codificación/almacenamiento en la DTA<sup>9,25,27-30</sup>.

Se supone que si el paciente reconoce los elementos de la lista de reconocimiento normalmente, esto se debe a que la información ya ha sido correctamente codificada y almacenada en el sistema, lo que conduce a descartar la existencia de un déficit en los procesos de codificación. Sin embargo, este resultado podría ser insuficiente para descartar alteración en los procesos de codificación y aprendizaje. Una mayor dificultad en rechazar palabras distractoras (elementos que no forman parte de la lista de aprendizaje) de la lista de reconocimiento se interpretaría como una falla en los mecanismos de análisis interítem e intraítem, necesarios para un aprendizaje discriminado. Estos mecanismos de discriminación serían fundamentales para una codificación exitosa.

Los tests de memoria que incluyen tareas de reconocimiento con un formato sí/no proveen normativas únicamente para el número total de palabras correctamente identificadas como pertenecientes a la lista aprendida. El inconveniente con este sistema de puntuación es que pacientes con trastornos de memoria severos (p. ej., EA y el síndrome de Korsakoff) presentan típicamente una fuerte tendencia de decir «sí» en la tarea de reconocimiento, provocando una tasa alta de respuestas correctas pero también de falsas alarmas. Considerar únicamente este sistema antiguo de puntuación puede conducir a confusión al no detectar alteraciones severas en la tarea de reconocimiento<sup>26</sup>.

Por estos motivos, es necesario incorporar una única puntuación en tareas de memoria de reconocimiento que reflejen la habilidad del sujeto en discriminar e identificar los ítems correctos y rechazar los ítems distractores.

El objetivo primordial del trabajo es evaluar el desempeño en memoria de reconocimiento utilizando un índice de discriminabilidad en una muestra de pacientes con DCLa y DTA leve, y compararlo con un grupo control.

## Sujetos y métodos

### Diseño del estudio y participantes

Estudio descriptivo transversal de todos los sujetos que consultaron por queja cognitiva al Departamento de Neurología Cognitiva del Instituto de Investigaciones Neurológicas Raúl Carrea, FLENI, de la Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina, entre el mes de enero y marzo del 2012.

La población de estudio ( $n = 139$ ) se dividió en un grupo con DCLa ( $n = 45$ ), otro con DTA de grado leve ( $n = 51$ ) y un grupo control ( $n = 43$ ).

Los participantes fueron evaluados por médicos neurólogos y/o psiquiatras expertos en enfermedad cognitiva.

Se aplicaron los criterios diagnósticos para el subtipo amnésico de DCL<sup>1,31</sup>. Se consideró el diagnóstico de DCLa si la historia clínica y el rendimiento cognitivo arrojaban una puntuación en la Clinical Dementia Rating Scale (CDR) de 0,5, con una puntuación obligatoria en el ítem de memoria de 0,5. Esta clasificación se obtuvo a partir de una entrevista semi-estructurada.

Para el diagnóstico de EA probable, se utilizaron los criterios revisados de la cuarta edición del *Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales* (DSM-IV-TR)<sup>32</sup> y los criterios clínicos de diagnóstico propuestos en 1984 por el Instituto Nacional para los Desórdenes Neurológicos y los Desórdenes Relacionados de Estados Unidos<sup>33</sup>. Todos los pacientes con EA incluidos estaban en una etapa leve de la enfermedad según la escala de severidad CDR (CDR = 1).

Para la comparación, también se incluyó un grupo control constituido por sujetos normales (CDR = 0), sin historia previa de enfermedades neurológicas y/o psiquiátricas, y sin queja cognitiva previa.

El diagnóstico clínico y el subtipo de demencia se determinó por consenso, involucrando neurólogos, psiquiatras y neuropsicólogos, basados en anamnesis, laboratorio, neuroimágenes y una batería neuropsicológica, métodos utilizados

rutinariamente en la evaluación clínica de los individuos con queja cognitiva.

Se excluyó a todos los individuos con evidencia clínica (o por imágenes) de enfermedad cerebro vascular; otros tipos de demencias neurodegenerativas; enfermedad de Parkinson y otras enfermedades neurodegenerativas; episodio depresivo mayor; antecedentes de lesión cerebral (traumatismo encefalocraneano, anoxia, neurocirugías, infecciones, consumo de drogas, exposición a tóxicos); sida/VIH; demencias reversibles; tratamientos con benzodiazepinas, antipsicóticos o antiepilépticos; Mini-Mental State Examination (MMSE) menor o igual a 21; depresión, y abuso de alcohol.

### Herramientas y administración

La batería neuropsicológica administrada a cada uno de los participantes del estudio incluyó el MMSE<sup>34-37</sup>; la Bateria de memoria lógica inmediata, diferida y reconocimiento de Weschler<sup>37-39</sup>; el Test de denominación de Boston<sup>37,40,41</sup>; la Fluencia verbal semántica y fonológica<sup>37,20</sup>; la Repetición de dígitos directos e inversos<sup>37,38</sup>; el Trail Making Test partes A y B<sup>37,42</sup>; Copia, recuerdo y reconocimiento de la Figura compleja de Rey<sup>12</sup>; Functional Assessment Questionnaire (español)<sup>41,43</sup>; Behavioral Assessment-Geriatric Depression Scale (español)<sup>41,44</sup>, y Behavioral Assessment-Neuropsychiatric Inventory Questionnaire (español)<sup>41,45</sup>. La batería neuropsicológica utilizada es una adaptación local del protocolo común de los centros de Alzheimer de EE. UU.<sup>37</sup>.

Los puntajes brutos de cada participante se transformaron en puntuaciones estándar utilizando los datos normativos según la edad y el nivel educativo. La normalización de los datos limita la influencia de los efectos de la edad, la educación y el género. Las puntuaciones z estándar se utilizaron para todos los análisis estadísticos descritos en este artículo.

### Test de aprendizaje auditivo verbal de Rey

Para la evaluación del rendimiento en memoria de reconocimiento, se aplicó la Prueba de aprendizaje verbal de la lista de palabras de Rey (Rey Auditory Verbal Learning Test, en inglés)<sup>12,13</sup>.

Consiste en la lectura, por parte del examinador, de una lista de 15 palabras utilizando 5 ensayos de presentación (lista A) que son seguidos de la evocación libre por parte del sujeto, de la mayor cantidad de palabras de la lista que recuerde. Luego de los 5 ensayos se presenta por única vez una lista de interferencia (lista B) y se le solicita al sujeto que nombre las palabras que recuerda de esta lista. Inmediatamente después, se solicita al sujeto que recupere la mayor cantidad de palabras de la lista A (sin que el examinador vuelva a leerla) y, a continuación de un intervalo de 20 min, se le solicita que vuelva a recordar la misma lista A.

Finalmente, se realiza una tarea de reconocimiento de las palabras presentadas previamente en la lista A, planteadas de manera oral o escrita, junto con palabras que funcionan como distractores (el total de las listas A y B, más 20 palabras que son similares fonética y/o semánticamente). La prueba analiza la evocación inmediata, el aprendizaje verbal de la lista y la

capacidad de retención después de una labor de interferencia no mnésica.

### Puntuación

El recuerdo fue evaluado utilizando las mediciones estándar (número total, perseveraciones e intrusiones). En la tarea de reconocimiento, «respuestas correctas» se refiere al número de palabras correctamente identificadas como pertenecientes a la lista A; «intrusiones de la lista B» se refiere a las palabras de la lista B incorrectamente reconocidas como pertenecientes de la lista A; «falsos positivos» se refiere a las palabras extra lista (no A, no B) incorrectamente identificadas pertenecientes a la lista A, y «falsas alarmas» se refiere a todas las palabras incorrectamente identificadas como pertenecientes a la lista A (suma de intrusiones de la lista B y falsos positivos).

En la tarea de reconocimiento, las respuestas correctas y las falsas alarmas no pueden evaluarse en forma separada ya que están influidas por el sesgo de respuesta del sujeto. Por ejemplo, una tendencia a responder «sí» aumentaría tanto la tasa de respuestas correctas como la tasa de falsas alarmas, mientras que una tendencia a decir «no» resultaría en una baja tasa de respuestas correctas y falsas alarmas<sup>16</sup>. Los métodos de la teoría de detección de señal<sup>46</sup> son utilizados para estimar la habilidad del sujeto para distinguir las respuestas correctas de los distractores independientemente del sesgo de respuesta.

Se utilizó una medida de reconocimiento basada en la teoría de detección de señal<sup>46</sup>, denominada «d prime» ( $d'$ ), como índice de discriminabilidad, con el objetivo de evaluar la capacidad del sujeto para identificar las palabras correctas de las incorrectas (falsas alarmas). La puntuación cruda de  $d'$  es análoga a la puntuación  $z$  reflejando la diferencia absoluta en desvíos estándar entre la tasa de respuestas correctas (señal) y la tasa de falsas alarmas (ruido)<sup>30</sup>. Se incluyó una corrección si la proporción de respuestas correctas era igual a 1 ( $1-1/2n$ ) y si la proporción de falsas alarmas era igual a 0 ( $1/2n$ )<sup>47</sup>.

Se consideraron 3 índices de la tarea de reconocimiento de la lista de Rey:

- Índice de discriminabilidad total ( $d'$ ): mide la capacidad para reconocer los 15 ítems de la lista A y descartar los 35 distractores (falsas alarmas).
- Índice de discriminabilidad de la lista B ( $d'B$ ): mide la capacidad para reconocer los 15 ítems de la lista A y descartar los 15 distractores de la lista B (intrusiones de la lista B).
- Índice de discriminabilidad de falsos positivos ( $d'FP$ ): mide la capacidad para reconocer los 15 ítems de la lista A y descartar los 20 distractores que no pertenecen a la lista A ni a la lista B (falsos positivos, palabras no A, no B).

### Análisis estadístico

Los datos demográficos y los resultados de prueba de rendimiento neuropsicológico se analizaron con la aplicación del análisis de varianza de un factor (ANOVA), seguido de la prueba de Bonferroni post hoc para determinar el efecto de fuente. Se evaluó la asunción de homogeneidad de variancias mediante el test de Levene.

Se realizó el análisis de la curva característica de funcionamiento del receptor (ROC) para evaluar la capacidad de discriminación entre los diferentes índices de discriminación ( $d'$ ). El área bajo la curva (AUC) se utilizó como una medida del rendimiento curva ROC general (intervalo de confianza [IC] del 95%). El método de Delong (análisis no paramétrico para muestras correlacionadas) se utilizó para determinar si existían diferencias estadísticas en los valores de AUC. Por último, se calcularon los puntos de corte de la curva ROC con mejor sensibilidad y especificidad.

El análisis estadístico se realizó con el programa SPSS versión 19.0 y la versión 9.2 del software MedCalc;  $p < 0,05$  fue considerado significativo, y los IC del 95% se calcularon para todas las variables del estudio.

### Aspectos formales

El estudio fue aprobado por el comité de Ética e Investigación del Instituto de Investigaciones Neurológicas FLENI. El diseño y la presentación de resultados del estudio se presentaron cumpliendo las recomendaciones STARD<sup>48</sup> para los estudios de pruebas diagnósticas.

## Resultados

### Características básicas demográficas y neuropsicológicas de los sujetos

La información demográfica, MMSE, otros tests de memoria (memoria lógica y visual) y el resto de los tests neuropsicológicos se presentan en la [tabla 1](#). Como se muestra en la tabla, los 3 grupos no difirieron en edad, años de educación y sexo. Los 3 grupos mostraron un continuo en su desempeño cognitivo. Los sujetos controles mostraron desempeños dentro de los esperados para la edad y nivel educativo. Comparados al grupo control, los pacientes con DCLa mostraron déficits principalmente en memoria lógica, recuerdo diferido y reconocimiento de la lista de Rey, y el recuerdo diferido de la Figura compleja de Rey ( $p < 0,001$ ), confirmando el compromiso de la memoria episódica como síntoma predominante en estos sujetos. Comparados con el grupo control y el grupo de DCLa, los pacientes con DTA leve ( $p < 0,001$  vs.  $p < 0,05$ ) mostraron déficits en casi todos los dominios cognitivos evaluados (MMSE, memoria episódica, atención, velocidad psicomotora, funciones ejecutivas y habilidades visuoespaciales).

### Memoria episódica

La comparación de las diferentes tareas de la lista de Rey entre los 3 grupos se muestra en la [tabla 2](#). Hubo diferencia estadísticamente significativa ( $p < 0,001$ ) entre los 3 grupos en el número total de palabras recordadas en cada uno de los 5 ensayos y en el recuerdo inmediato y diferido de la lista de palabras.

Todos los grupos mostraron un mejor desempeño en la tarea de reconocimiento que en el recuerdo diferido ( $p < 0,001$ ). Las puntuaciones obtenidas en los grupos de pacientes indicaron un mejor desempeño de los pacientes con DCLa que con DTA leve en el recuerdo inmediato ( $p = 0,02$ ) y diferido ( $p = 0,01$ ).

**Tabla 1 – Características sociodemográficas y rendimiento neuropsicológico de los participantes del estudio**

|                  | Controles M ± DE | DCLa M ± DE                  | DTA M ± DE                        | ANOVA  |       |
|------------------|------------------|------------------------------|-----------------------------------|--------|-------|
|                  |                  |                              |                                   | F      | p     |
| Muestra          | 43               | 45                           | 51                                |        |       |
| Edad (años)      | 68,84 ± 8,04     | 71,14 ± 7,33                 | 72,42 ± 7,74                      | 2,452  | 0,090 |
| Sexo (M-F)       | 22:23            | 26:25                        | 22:21                             | 2,004  | 0,139 |
| Educación (años) | 14,22 ± 4,95     | 13,80 ± 3,81                 | 12,40 ± 4,70                      | 0,054  | 0,971 |
| MMSE             | 29,22 ± 6,3      | 28,49 ± 1,69                 | 26,23 ± 2,48 <sup>*,a,*,b</sup>   | 34,581 | 0,000 |
| Memoria lógica-I | 23,89 ± 5,66     | 14,73 ± 6,67 <sup>*,a</sup>  | 10,70 ± 5,81 <sup>*,a,*,b</sup>   | 39,478 | 0,000 |
| Memoria lógica-D | 18,46 ± 5,82     | 6,96 ± 7,41 <sup>*,a</sup>   | 4,33 ± 6,23 <sup>*,a</sup>        | 40,951 | 0,000 |
| Fluencia V. S.   | 17,31 ± 4,38     | 14,67 ± 4,95 <sup>*,a</sup>  | 12,21 ± 4,31 <sup>*,a,*,b</sup>   | 13,644 | 0,000 |
| Fluencia V. F.   | 16,96 ± 4,71     | 13,67 ± 5,24 <sup>*,a</sup>  | 11,88 ± 5,20 <sup>*,a</sup>       | 11,442 | 0,000 |
| Dígitos directos | 6,53 ± 1,07      | 6,53 ± 1,00                  | 6,02 ± 1,43                       | 2,759  | 0,067 |
| Dígitos inversos | 4,56 ± 1,01      | 4,18 ± ,932                  | 3,79 ± 1,83 <sup>*,a</sup>        | 3,809  | 0,025 |
| TMT-A (s)        | 41,27 ± 11,50    | 54,88 ± 28,29 <sup>*,a</sup> | 60,40 ± 30,61 <sup>*,a</sup>      | 6,866  | 0,001 |
| TMT-B (s)        | 97,02 ± 39,99    | 123,16 ± 63,97               | 161,80 ± 75,10 <sup>*,a,*,b</sup> | 10,687 | 0,000 |
| Rey visual-I     | 34,91 ± 1,96     | 33,64 ± 7,05                 | 30,10 ± 8,66 <sup>*,a</sup>       | 4,665  | 0,011 |
| Rey visual-I     | 18,39 ± 6,68     | 9,67 ± 7,68 <sup>*,a</sup>   | 6,74 ± 7,13 <sup>*,a</sup>        | 21,971 | 0,000 |
| FAB              | 17,52 ± 0,643    | 16,40 ± 2,20                 | 14,72 ± 3,52 <sup>*,a,*,b</sup>   | 9,933  | 0,000 |

Los valores están expresados en medias ± desviación estándar; excepto para muestra y sexo.

Mini-Mental State Examination Test<sup>34,36</sup>; Memoria lógica inmediata, diferida<sup>38</sup>; Test de denominación de Boston Naming Test<sup>40,41</sup>; Fluencia verbal semántica y fonológica<sup>20</sup>; Span de dígitos directos e inversos<sup>39</sup>; Trail Making Test A y B<sup>42</sup>; Figura compleja de Rey y Osterrieth inmediata y diferida<sup>12</sup>; Frontal Assessment Battery<sup>48</sup>.

M: media; DE: desviación estándar; FAB: Frontal Assessment Battery; MMSE: Mini-Mental State Examination Test; TMT: Trail Making Test A y B.

<sup>a</sup> Diferencias estadísticamente significativas con los controles.

<sup>b</sup> Diferencias estadísticamente significativas con DCL-a.

\* p < 0,05.

\*\* p < 0,001.

**Tabla 2 – Estadística descriptiva para las diferentes tareas de la lista de Aprendizaje verbal de Rey en cada uno de los grupos de estudio**

|                     | Controles M ± DE | DCLa M ± DE                    | DTA M ± DE                      | ANOVA   |       |
|---------------------|------------------|--------------------------------|---------------------------------|---------|-------|
|                     |                  |                                |                                 | F       | p     |
| Lista A, total      | 39,40 ± 8,10     | 27,76 ± 7,83 <sup>*,a</sup>    | 22,65 ± 7,80 <sup>*,a,*,b</sup> | 52,326  | 0,000 |
| Ensayo I            | 4,60 ± 1,37      | 3,80 ± 1,17 <sup>*,a</sup>     | 3,00 ± 1,48 <sup>*,a,*,b</sup>  | 14,949  | 0,000 |
| Ensayo II           | 6,78 ± 1,90      | 4,94 ± 1,51 <sup>*,a,*,b</sup> | 4,05 ± 1,37 <sup>*,a,*,b</sup>  | 31,100  | 0,000 |
| Ensayo III          | 8,20 ± 2,36      | 5,88 ± 2,03 <sup>*,a</sup>     | 4,95 ± 1,67 <sup>*,a</sup>      | 28,183  | 0,000 |
| Ensayo IV           | 9,56 ± 2,33      | 6,58 ± 1,97 <sup>*,a</sup>     | 4,87 ± 1,85 <sup>*,a,*,b</sup>  | 55,996  | 0,000 |
| Ensayo V            | 10,09 ± 2,19     | 6,72 ± 2,27 <sup>*,a</sup>     | 5,38 ± 1,71 <sup>*,a,*,b</sup>  | 57,485  | 0,000 |
| Lista B             | 4,27 ± 1,46      | 2,80 ± 1,32 <sup>*,a</sup>     | 2,43 ± 1,53 <sup>*,a</sup>      | 20,324  | 0,000 |
| Ensayo VI-I         | 8,31 ± 2,83      | 3,10 ± 2,23 <sup>*,a</sup>     | 2,10 ± 1,80 <sup>*,a,*,b</sup>  | 88,511  | 0,000 |
| Ensayo VII-D        | 8,02 ± 2,57      | 1,94 ± 1,96 <sup>*,a</sup>     | 1,05 ± 1,57 <sup>*,a,*,b</sup>  | 150,482 | 0,000 |
| Reconocimiento      | 12,91 ± 2,06     | 7,86 ± 3,64 <sup>*,a</sup>     | 7,65 ± 4,27 <sup>*,a,*,b</sup>  | 43,377  | 0,000 |
| Falsos negativos    | 2,09 ± 2,06      | 7,14 ± 3,34 <sup>*,a</sup>     | 7,19 ± 4,33 <sup>*,a</sup>      | 32,402  | 0,000 |
| Intrusiones lista B | 1,16 ± 1,56      | 3,33 ± 2,55 <sup>*,a</sup>     | 3,72 ± 3,18 <sup>*,a,*,b</sup>  | 13,625  | 0,000 |
| Falsos positivos    | 0,44 ± 0,86      | 2,47 ± 2,63 <sup>*,a</sup>     | 3,67 ± 3,87 <sup>*,a</sup>      | 15,861  | 0,000 |
| Falsas alarmas      | 1,60 ± 2,01      | 5,80 ± 4,64 <sup>*,a</sup>     | 7,12 ± 6,38 <sup>*,a</sup>      | 16,994  | 0,000 |
| d'                  | 2,88 ± 0,84      | 1,11 ± 0,78 <sup>*,a</sup>     | 0,97 ± 0,72 <sup>*,a</sup>      | 83,260  | 0,000 |
| d'BI                | 2,43 ± 0,93      | 0,86 ± 0,81 <sup>*,a</sup>     | 0,93 ± 0,84 <sup>*,a</sup>      | 47,796  | 0,000 |
| d'FP                | 2,94 ± 0,77      | 1,28 ± 0,86 <sup>*,a</sup>     | 1,05 ± 0,83 <sup>*,a</sup>      | 69,579  | 0,000 |
| C                   | -1,08 ± 0,61     | -0,66 ± ,076 <sup>*,a</sup>    | -0,48 ± 0,81 <sup>*,a</sup>     | 6,055   | 0,003 |

Los valores están expresados en media ± desviación estándar.

C: sesgo de respuesta; d': índice de discriminabilidad total; DE: desviación estándar; d'B: índice de discriminabilidad de la lista B; d'FP: índice de discriminabilidad de falsos positivos; Ensayo VI-I: recuerdo inmediato; Ensayo VII-D: recuerdo diferido; M: media.

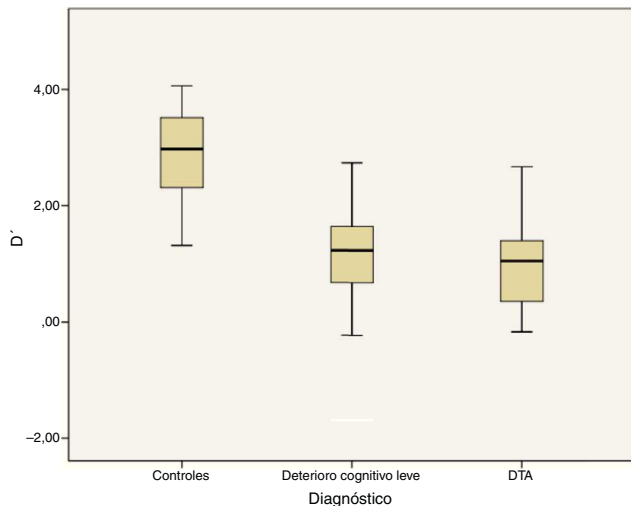
<sup>a</sup> Diferencias estadísticamente significativas con los controles.

<sup>b</sup> Diferencias estadísticamente significativas con DCL-a.

\* p < 0,05.

\*\* p < 0,001.





**Figura 1 – Comparación de los grupos de estudios según el índice de discriminabilidad total ( $d'$ ) y el diagnóstico clínico por consenso.**

Aunque ambos grupos presentaron un desempeño por debajo de lo esperado en memoria de reconocimiento, las diferencias no fueron significativas.

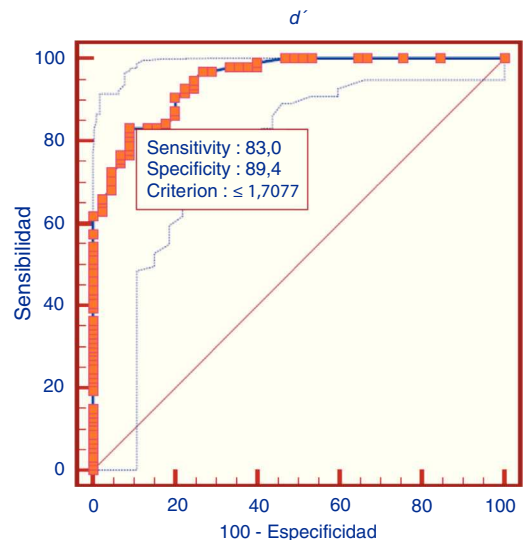
Hubo menos respuestas correctas y más falsas alarmas en los pacientes con DCLa y DTA comparados con los controles ( $p < 0,001$ ). Se utilizaron los métodos estadísticos de la teoría de detección de señal para definir la seguridad y la precisión en discriminar las respuestas correctas de los ítems distractores ( $d'$ ), independientemente del sesgo de respuesta ( $c$ ). Valores altos de  $d'$  indican mayor capacidad de discriminabilidad, mientras que un valor de  $d'$  igual a cero indica menor capacidad.

En la tarea de reconocimiento sí/no hubo diferencias significativas entre los 3 grupos para  $d'$ ,  $F(2) = 83,26$ ,  $p < 0,001$  (fig. 1) y para el sesgo de respuesta ( $c$ ),  $F(2) = 6,05$ ,  $p = 0,003$ . Ambos grupos afectados (DCLa y DTA) tuvieron peor desempeño que los controles en los índices de discriminabilidad ( $p < 0,001$ ) y sesgo de respuesta ( $p = 0,03$ ), aunque no se observaron diferencias entre los grupos de DCLa y DTA.

Con respecto al tipo de errores en la tarea de reconocimiento (intrusiones de la lista B y falsos positivos), los controles presentaron menores errores que los grupos de pacientes ( $p < 0,001$ ). Aunque los grupos de DCLa y DTA presentaron índices de discriminabilidad total, de intrusiones de la lista B y de falsos positivos bajos, la diferencia no fue estadísticamente significativa.

#### Validez de discriminación

La validez de discriminación del índice de discriminabilidad ( $d'$ ) fue analizada como una prueba para valorar y diferenciar deterioro cognitivo en general (DCLa y DTA) de controles. La relación entre sensibilidad y especificidad del índice de discriminabilidad ( $d'$ ) como prueba para diferenciar deterioro cognitivo en general (DCLa y DTA) frente a los controles, se presenta en la curva ROC correspondiente (fig. 2). El área bajo la curva ROC (ABC) es considerada como un índice útil para



**Figura 2 – Curva ROC del índice de discriminabilidad ( $d'$ ) para deterioro cognitivo en general.**

valorar el rendimiento de una prueba de diagnóstico. El ABC para diferenciar deterioro cognitivo en general de controles fue de 0,94 en este estudio. El ABC para diferenciar DTA fue de 0,95, y el de DCLa fue de 0,94.

#### Discusión

Una considerable cantidad de estudios de investigación clínica y neuropsicológica permitieron identificar los cambios cognitivos que en forma fidedigna permiten distinguir pacientes con DCL del envejecimiento normal, particularmente cuando el DCL se considera un estadio predemencia de la EA. La mayoría de los estudios identifican al trastorno de memoria episódica como la manifestación más temprana de la EA<sup>49</sup>.

Aunque existe evidencia considerable que la declinación en memoria episódica es una manifestación temprana de la EA, hay menos evidencia respecto a los aspectos específicos de la memoria que están afectados en la enfermedad. Un mejor entendimiento de la naturaleza del déficit de memoria en DCL podría mejorar la capacidad para determinar si el déficit es probablemente debido a un proceso neurodegenerativo subyacente<sup>49</sup>.

De acuerdo con este punto, numerosos estudios demostraron que el déficit de memoria episódica en pacientes con DCLa se caracteriza, en la mayoría de los casos, por un perfil de memoria, conocido como «síndrome amnésico de tipo hipocámpico»<sup>8</sup>, caracterizado por fallas en recuerdo diferido con intrusiones y alteración en tareas de reconocimiento<sup>50</sup>. Este perfil se debe a una falla en la codificación y almacenamiento de nueva información.

No sorprendentemente, los resultados de nuestro grupo de pacientes con DCLa fueron similares a los déficits hallados en el aprendizaje, en recuerdo libre diferido y reconocimiento en pacientes con DTA. Una probable explicación podría estar vinculada con los criterios de inclusión específicos considerados en este trabajo. El grupo de DCLa cumplía

criterios para el subtipo amnésico puro de DCL, basados en la queja cognitiva y el trastorno de memoria objetivado en la evaluación neuropsicológica, con preservación de actividades de la vida diaria. Los sujetos con DCL multidominio fueron excluidos del análisis.

Surge la pregunta de si el grupo de DCLa descrito en este trabajo representa un continuo de un único proceso conductual/patológico con una alteración clínicamente severa y significativa ( $\leq 1,5$  desviación estándar) en recuerdo diferido y memoria de reconocimiento con preservación de las actividades de la vida diaria en una fase de predemencia con una progresión inexorable a DTA con los años. El análisis de los biomarcadores del proceso neuropatológico subyacente de la EA en esta muestra de pacientes permitirá responder este interrogante.

La Prueba de memoria de reconocimiento sí/no analiza únicamente la tasa de aciertos, es decir, la cantidad de palabras que el sujeto reconoce como pertenecientes a la lista aprendida, pero no considera las falsas alarmas, es decir, las palabras incorrectamente identificadas como pertenecientes a la lista estudiada. Considerar únicamente la tasa de aciertos podría ser insuficiente para el estudio integral del proceso de memoria de reconocimiento. Por lo tanto, es importante la inclusión de un índice que permita evaluar la capacidad de discriminar las palabras aprendidas de las distractoras.

Los resultados de este estudio permiten confirmar que los sujetos con DCLa y DTA muestran una pobre discriminabilidad y un sesgo de respuesta liberal, comparado con el grupo control. El análisis de estos índices no difiere entre los sujetos con DCLa y DTA. Los resultados observados indican que los sujetos evaluados presentan un déficit en la codificación y almacenamiento de la información generalizado, afectando a todos los aspectos de la memoria de reconocimiento, probablemente como resultado de una enfermedad temporo-mesial extendida.

El hecho de que los sujetos con DCLa y DTA difieran significativamente en el desempeño en la tarea de reconocimiento, considerando únicamente la puntuación de aciertos en la tarea sí/no, pero no haya diferencias en el índice de discriminabilidad, el cual considera además de los aciertos las falsas alarmas, indica que existe un gradiente de severidad del déficit de memoria. Por este motivo, nuestros resultados indican que el índice de discriminabilidad podría ser una medida útil en discriminar pacientes con DCLa con una alteración en memoria de reconocimiento menos severa e incluso con una puntuación normal basada únicamente en el número de aciertos, pero con un índice de discriminabilidad alterado de manera similar que los sujetos con DCLa más severos y los sujetos con DTA.

Esta hipótesis debe ser confirmada en estudios longitudinales, que incluyan a sujetos con DCLa con tarea de reconocimiento normal comparados con tarea de reconocimiento anormal basados en la puntuación del número de aciertos. Por lo tanto, delimitar los sujetos con DCLa con recuerdo libre diferido alterado pero con una memoria de reconocimiento normal o levemente comprometida, podría ser objeto de futuras investigaciones con respecto a la neurobiología de DCL y EA prodrómica.

Las mayores diferencias entre los grupos de DCLa podrían estar vinculadas a los distintos grados de severidad del

déficit de memoria. Se postula que las diferencias entre los pacientes con alteración o conservación de la memoria de reconocimiento está relacionada a la extensión de sutil pero significativo daño o disfunción fuera del hipocampo<sup>51</sup>. Interesantemente, Baxter y Murray<sup>52</sup>, publicaron un metaanálisis de 3 estudios realizados con monos acerca de los efectos de las lesiones hipocampales sobre la memoria de reconocimiento. Se encontró una correlación negativa entre la extensión del daño hipocampal y la severidad del déficit de reconocimiento de objetos. Basados en un metaanálisis de casos únicos y estudios de grupos pequeños, Aggleton y Shaw<sup>53</sup> postularon que el daño a otras estructuras, tales como la corteza perirrinal, era necesario para afectar a la memoria de reconocimiento<sup>54</sup>.

En resumen, se postula que el daño hipocampal produce un déficit únicamente en recuerdo diferido, mientras que la lesión de la corteza perirrinal afecta a la memoria de reconocimiento también. La posibilidad de que el respeto total de la memoria de reconocimiento en lesiones hipocampales refleje un compromiso más leve de la memoria no puede excluirse<sup>54</sup>. Chang et al.<sup>55</sup> también argumentan en contra de usar una única medida de memoria para diagnosticar el DCL. El trabajo de Anastasi y Urbina<sup>56</sup> indica que múltiples medida de un mismo dominio cognitivo proveen una estimación más real del constructo cognitivo subyacente más que una medida aislada. Es necesario la incorporación en los criterios diagnósticos de DCL, el perfil cognitivo característico y los puntajes y puntos de corte sugeridos para incrementar la especificidad diagnóstica del constructo y la predicción de conversión a demencia.

La presente investigación presenta ciertas limitaciones. En primer lugar, nuestros datos surgen de un estudio de corte transversal, sin seguimiento longitudinal necesario para determinar la progresión de la enfermedad. En segundo lugar, todos los participantes del estudio fueron seleccionados de un centro de memoria. Este punto puede resultar en sesgo. Es necesario un estudio poblacional para asegurar la generalización de los resultados en la población general. En tercer lugar, no incluimos biomarcadores en esta muestra. Los nuevos criterios para DCL debido a EA propuestos<sup>57</sup> ponen especial énfasis en la importancia de los biomarcadores para predecir y diagnosticar la EA<sup>50</sup>. Los biomarcadores ofrecen una herramienta útil, consistente y de gran valor para homogeneizar el subgrupo de pacientes con DCL, quienes ya tienen EA en una fase predemencia con una progresión inexorable a demencia por EA con los años<sup>58</sup>.

Proponemos una medida compuesta de aprendizaje verbal y memoria, que incluya un índice de discriminabilidad en la tarea de memoria de reconocimiento para evaluar todos los procesos de memoria episódica. Son necesarios futuros estudios que combinen el análisis de los resultados de evaluaciones neuropsicológicas y biomarcadores para identificar subgrupos de individuos con DCL que ya tienen un proceso neurodegenerativo subyacente.

---

## Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

## BIBLIOGRAFÍA

- Petersen RC, Smith G, Waring S, Ivnik R, Tangalos E, Kokmen E, et al. Mild cognitive impairment: Clinical characterization and outcome. *Arch Neurol*. 1999;56:303-8.
- Winblad B, Palmer K, Kivipelto M, Jelic V, Fratiglioni I, Wahlund L, et al. Mild cognitive impairment: Beyond controversies, towards a consensus —report of the International Working Group on Mild Cognitive Impairment. *J Intern Med*. 2004;256:240-6.
- Boon ME, Melis R, Olde Rikkert M, Kessels R. Atrophy in the medial temporal lobe is specifically associated with encoding and storage of verbal information in MCI and Alzheimer patients. *J Neurol Res*. 2011;1:11-5.
- Visser PJ, Scheltens P, Verhey FR, Schmand N, Launer LJ, Jolles J, et al. Medial temporal lobe atrophy and memory dysfunction as predictor for dementia in subjects with mild cognitive impairment. *J Neurol*. 1999;246:477-85.
- Laakso MP, Hallikainen M, Hänninen T, Partanen K, Soininen H. Diagnosis of Alzheimer's disease: MRI of the hippocampus vs delayed recall. *Neuropsychologia*. 2000;38:579-84.
- Tounsi H, Deweer B, Ergis AM, Van der Linden M, Pillon B, Michon A, et al. Sensitivity to semantic cuing: An index of episodic memory dysfunction in early Alzheimer's disease. *Alzheimer Dis Assoc Disord*. 1999;13:38-46.
- Dubois B, Albert ML. Amnesic MCI or prodromal Alzheimer's disease? *Lancet Neurol*. 2004;3:246-8.
- Dubois B, Feldman HH, Jacova C, DeKosky ST, Barberger-Gateau P, Cummings J, et al. Research criteria for the diagnosis of Alzheimer's disease: Revising the NINCDS-ADRDA criteria. *Lancet Neurol*. 2007;6:734-46.
- Delis DC, Massman PJ, Butters N, Salmon DP, Cermak LS, Kramer JH. Profiles of demented and amnesic patients on the California Verbal Learning Test: Implications for the assessment of memory disorders. *Psychol Assess*. 1991;3:19-26.
- Libon DJ, Mattson RE, Glosser G, Kaplan E, Malamut BL, Sands LP, et al. A nine-word dementia version of the California Verbal Learning Test. *Clin Neuropsychol*. 1996;10:237-44.
- Algarabel S, Fuentes M, Escudero J, Pitarque A, Peset V, Mazón JF, et al. Recognition memory deficits in mild cognitive impairment. *Neuropsychol Dev Cogn B Aging Neuropsychol Cogn*. 2012;19:608-19.
- Rey A, Corwin J, Bylsma FW. Psychological examination of traumatic encephalopathy *Archives of Psychologic*, sections translated. *Clin Neuropsychol*. 1941;28:286-340.
- Rey A. *L'examen clinique en psychologie*. Paris: Presses Universitaires de France; 1964.
- Welsh K, Butters N, Hughes J, Mohs R, Heyman A. Detection of abnormal memory decline in mild cases of Alzheimer's disease using CERAD neuropsychological measures. *Arch Neurol*. 1991;48:278-81.
- Ranjith N, Mathuranath PS, Sharma G, Alexander A. Qualitative aspects of learning, recall, and recognition in dementia. *Ann Indian Acad Neurol*. 2010;13:117-22.
- Bennett IJ, Golob EJ, Parker ES, Starr A. Memory Evaluation in Mild Cognitive Impairment using Recall and Recognition Tests. *J Clin Exp Neuropsychol*. 2006;28:1408-22.
- Golob EJ, Johnson JK, Starr A. Auditory event-related potentials during target detection are abnormal in mild cognitive impairment. *Clin Neurophysiol*. 2002;113:151-61.
- Wang Q, Zhou J. Retrieval and encoding of episodic memory in normal aging and patients with mild cognitive impairment. *Brain Res*. 2002;924:113-5.
- Backman L, Small B, Fratiglioni L. Stability of the preclinical episodic memory deficit in Alzheimer's disease. *Brain*. 2001;124:96-102.
- Morris JC, Heyman A, Mohs RC, Hughes JP, van Belle G, Fillenbaum G, et al. The consortium to establish a registry for Alzheimer's disease (CERAD). Part I. Clinical and neuropsychological assessment of Alzheimer's disease. *Neurology*. 1989;39:1159-65.
- Machulda MM, Ward HA, Borowski B, Gunter JL, Cha RH, O'Brien PC, et al. Comparison of memory fMRI response among normal, MCI, and Alzheimer's patients. *Neurology*. 2003;61:500-6.
- Christensen H, Kopelman MD, Stanhope N, Lorentz L, Owen P. Rates of forgetting in Alzheimer's dementia. *Neuropsychologia*. 1998;36:547-57.
- Hodges JR, Patterson K. Is semantic memory consistently impaired early in the course of Alzheimer's disease? Neuroanatomical and diagnostic implications. *Neuropsychologia*. 1995;33:441-59.
- Cummings JL, Benson F. Subcortical dementia review of an emergent concept. *Arch Neurol*. 1984;41:874-9.
- Butters N, Wolfe J, Martone M, Granholm E, Cermak LS. Memory disorders associated with Huntington's disease: Verbal recall, verbal recognition and procedural memory. *Neuropsychologia*. 1985;23:729-43.
- Delis DC, Wetter SR, Jacobson MW, Peavy G, Hamilton J, Gongvata A. Recall discriminability: Utility of a new CVLT-II measure in the differential diagnosis of dementia. *J Int Neuropsychol Soc*. 2005;11:708-15.
- Butters N, Wolfe J, Granholm E, Martone M. An assessment of verbal recall, recognition and fluency abilities in patients with Huntington's disease. *Cortex*. 1986;22:11-32.
- Martone M, Butters N, Payne M, Becker JT, Sax DS. Dissociations between skill learning and verbal recognition in amnesia and dementia. *Arch Neurol*. 1984;41:965-70.
- Moss MB, Albert MS, Butters N, Payne M. Differential patterns of memory loss among patients with Alzheimer's disease, Huntington's disease, and alcoholic Korsakoff's syndrome. *Arch Neurol*. 1986;43:239-46.
- Fine EM, Delis DC, Wetter SR, Jacobson MW, Hamilton JM, Peavy G. Identifying the "source" of recognition memory deficits in patients with Huntington's disease or Alzheimer's disease: Evidence from the CVLT-II. *J Clin Exp Neuropsychol*. 2008;30:463-70.
- Petersen RC. Mild cognitive impairment. *J Int Med*. 2004;256:183-94.
- American Psychiatric Association Diagnostic and statistical manual of mental disorders (IV-TR), 4th edn-text revised. Washington. 2000.
- McKhann G, Drachman D, Folstein M, Katzman R, Price D, Stadlan EM. Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: report of the NINCDS-ADRDA Work Group under the auspices of Department of Health and Human Services Task Force on Alzheimer's disease. *Neurology*. 1984;34:939-44.
- Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. "Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res*. 1975;12:189-98.
- Allegri RF, Ollari JA, Mangone CA, Arizaga RL, De Pascale A, Pellegrini M, et al. El "Mini-Mental State Examination" en la Argentina: Instrucciones para su administración. *Rev Neurol Arg*. 1999;24:31-5.
- Butman J, Arizaga RL, Harris P, Drake M, Baumann D, de Pascale A, et al. El "Mini-Mental State Examination" en español. Normas para Buenos Aires. *Rev Neurol Arg*. 2001;26:11-2.
- Weintraub S, Salmon D, Mercaldo N, Ferris S, Graff-Radford NR, Chui H, et al. The Alzheimer's disease



- Centers' Uniform Data Set (UDS): The Neuropsychological Test Battery. *Alzheimer Dis Assoc Disord.* 2009;23:91-101.
38. Wechsler D. The Wechsler Adult Intelligence Scale-Revised. New York: Psychological Corporation; 1981.
  39. Wechsler D. Wechsler Memory Scale—Revised manual. San Antonio: The Psychological Corporation; 1987.
  40. Kaplan E, Goodglass H, Weintraub S. The Boston Naming Test. Philadelphia: Lea & Febiger; 1983.
  41. Acevedo A, Krueger KR, Navarro E, Ortiz F, Manly JJ, Padilla-Vélez MM, et al. The Spanish translation and adaptation of the uniform data set of the National Institute on Aging Alzheimer's Disease Centers. *Alzheimer Dis Assoc Disord.* 2009;23:102-9.
  42. Reitan RM. Validity of the Trail Making test as an indicator of organic brain damage. *Percept Mot Skills.* 1958;8:271-6.
  43. Pfeffer RI, Kurosaki TT, Harrah CH, Chance JM, Filos SM. Measurement of functional activities in older adults in the community. *J Gerontol.* 1982;37:323-9.
  44. Sheikh JJ, Yesavage JA. Geriatric Depression Scale (GDS): Recent evidence and development of a shorter version. En: Brink TL, editor. *Clinical gerontology: A guide to assessment and intervention.* New York: Haworth Press; 1986. p. 165-73.
  45. Kaufer DI, Cummings JL, Ketchel P, Smith V, MacMillan A, Shelley T, et al. Validation of the NPI-Q a brief clinical form of the Neuropsychiatric Inventory. *J Neuropsychiatry. Clin Neurosci.* 2000;12:233-9.
  46. Snodgrass JG, Corwin J. Pragmatics of measuring recognition memory: Applications to dementia and amnesia. *J Exp Psychol Gen.* 1988;117:34-50.
  47. Macmillan NA, Creelman CD. Detection theory: A user's guide. New York: Cambridge University Press; 1991.
  48. Bossuyt PM, Irwig L, Craig J, Glasziou P. Comparative accuracy: Assessing new tests against existing diagnostic pathways. *BMJ.* 2006;332:1089-92.
  49. Dubois B, Slachevsky A, Litvan I, Pillon B. The FAB A frontal assessment battery at bedside. *Neurology.* 2000;55:1621-6.
  50. Salmon DP. Neuropsychological features of mild cognitive impairment and preclinical Alzheimer's disease. *Curr Top Behav Neurosci.* 2012;10:187-212.
  51. Busse A, Hensel A, Guhne U, Angermeyer MC, Riedel Heller SG. Mild cognitive impairment: Long-term course of four clinical subtypes. *Neurology.* 2006;67:2176-85.
  52. Baxter MG, Murray EA. Opposite relationship of hippocampal and rhinal cortex damage to delayed nonmatching to sample deficits in monkeys. *Hippocampus.* 2001;11:61-71.
  53. Aggleton AJ, Shaw C. Amnesia and recognition memory: A reanalysis of psychometric data. *Neuropsychologia.* 1996;34:51-62.
  54. Kopelman MD. Disorders of memory. *Brain.* 2002;125: 2152-90.
  55. Chang YL, Bondi MW, McEvoy LK, Fennema-Notestine C, Salmon DP, Galasko D. The Alzheimer's disease Neuroimaging Initiative Global clinical dementia rating of 0.5 in MCI masks variability related to level of function. *Neurology.* 2010;75:652-9.
  56. Anastasi A, Urbina S. *Psychological testing.* 7th ed. Upper Saddle River: Prentice Hall; 1997.
  57. Albert MS, DeKosky ST, Dickson D, Dubois B, Feldman HH, Fox NC, et al. The diagnosis of mild cognitive impairment due to Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging- Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement.* 2011;7:270-9.
  58. Allegri RF, Russo MJ, Kremer J, Taragano FE, Brusco I, Ollari JA, et al. Revisión de los nuevos criterios y recomendaciones para el diagnóstico de deterioro cognitivo leve debido a enfermedad de Alzheimer. *Vertex.* 2012;23:5-15.