






Universitat Autònoma de Barcelona

**ADVERTIMENT.** L'accés als continguts d'aquesta tesi queda condicionat a l'acceptació de les condicions d'ús establertes per la següent llicència Creative Commons:  [http://cat.creativecommons.org/?page\\_id=184](http://cat.creativecommons.org/?page_id=184)

**ADVERTENCIA.** El acceso a los contenidos de esta tesis queda condicionado a la aceptación de las condiciones de uso establecidas por la siguiente licencia Creative Commons:  <http://es.creativecommons.org/blog/licencias/>

**WARNING.** The access to the contents of this doctoral thesis it is limited to the acceptance of the use conditions set by the following Creative Commons license:  <https://creativecommons.org/licenses/?lang=en>



**Universitat Autònoma de Barcelona**

PROGRAMA DE DOCTORADO EN MEDICINA

DEPARTAMENTO DE MEDICINA

**VALIDACIÓN Y NORMALIZACIÓN DE INSTRUMENTOS  
NEUROCOGNITIVOS PARA LA MEDICIÓN DE MEMORIA EPISÓDICA EN  
UNA MUESTRA ESPAÑOLA DE MEDIANA EDAD**

Tesis doctoral presentada por: **Vanessa Alviarez Schulze**

Directores: David Bartrés Faz y Gabriele Cattaneo

Tutor: Jaume Alijotas

Barcelona, 2022



## AGRADECIMIENTOS

He cumplido esta meta gracias al Institut Guttmann y a su Departamento de Recerca que confiaron en mí y me permitieron participar en tan ambicioso proyecto como lo es el Barcelona Brain Health Initiative.

A mis directores de tesis, David y Gabriele, por su confianza, apoyo y guía.

Al equipo del BBHI, donde cada uno ha sido una pieza valiosa de ese gran engranaje.

A María, my partner in crime. Compartir día a día este largo trayecto nos permitió darnos el empuje necesario. Su constancia y disciplina son una fuente de inspiración.

A Luis Eduardo, por haber apostado conmigo a este camino transitado. Por su amor y paciencia infinita... y por sus enseñanzas cuantitativas que me sacaban la pata del barro.

A todos los voluntarios del BBHI, por su valioso tiempo y colaboración.



## ABREVIACIONES

AFE: Análisis factorial exploratorio

AFC: Análisis factorial confirmatorio

AGFI: Adjusted goodness-of-fit index

ANOVA: Análisis de la varianza

APOE: apolipoproteína E

BBHI: Barcelona Brain Health Initiative

CRN: Immediate cued recall names

CRO: Immediate cued recall occupations

CRN30: 30-minute delayed cued recall names

CRO30: 30-minute delayed cued recall occupations

DCL: Deterioro cognitivo leve

DFT: Demencia Frontotemporal

EA: Enfermedad de Alzheimer

FCSRT: Free and Cued Selective Reminding Test

FNAME: Face-Name Associative Memory Exam

GFI: Goodness-of-fit index

HERA: Hemispheric encoding retrieval asymmetry

ILN: Initial learning score for names

ILO: Initial learning score for occupations

KMO: Kaiser-Meyer-Olkin

LAS-FNAME: Latin American Spanish version of the Face-Name Associative  
Memory Exam

LCR: Líquido cefalorraquídeo

LOT: Learning Over Trial

ME: Memoria episódica

NBACE: Neuropsychological Battery Fundació ACE

NIF: Normed fit index

PRE: Potenciales relacionados a eventos

PSEN1: Presenilina-1

RMNf: Resonancia Magnética Nuclear funcional

RMSEA: Root mean square error of approximation index

TAAVR: Test de Aprendizaje Auditivo Verbal de Rey

TAVEC: Test de Aprendizaje Verbal España-Complutense

TEP: Tomografía por Emisión de positrones

TCE: Traumatismo craneoencefálico

TLI: Tucker–Lewis index

S-FNAME: Spanish version of the Face-Name Associative Exam

## TABLA DE CONTENIDO

ABSTRACT .....	9
RESUMEN .....	13
1. INTRODUCCIÓN .....	17
1.1. MEMORIA EPISÓDICA.....	19
1.1.1. Definición y fases del proceso.....	19
1.1.2. Correlato neurobiológico de la memoria episódica .....	20
1.2. MEMORIA EPISÓDICA Y SALUD CEREBRAL EN EL ENVEJECIMIENTO ....	23
1.2.1. Factores asociados al declive de la memoria episódica en el envejecimiento.....	25
1.2.2. Correlato neurobiológico asociado al declive de la memoria episódica en el envejecimiento .....	26
1.2.3. Olvido a largo plazo como medida sensible en el envejecimiento .....	28
1.3. MEDIDAS DE MEMORIA EPISÓDICA .....	31
1.3.1. Face-Name Associative Exam.....	31
1.3.2. Test de Aprendizaje Auditivo Verbal de Rey.....	35
1.4. RELEVANCIA DE LA VALIDACIÓN Y NORMALIZACIÓN EN ESPAÑA DE INSTRUMENTOS DE MEDIDA DE ME .....	40
2. HIPÓTESIS .....	43
3. OBJETIVOS .....	47
4. COMPENDIO DE PUBLICACIONES .....	51
4.1. Artículo 1 .....	53
4.2. Artículo 2 .....	67
5. RESUMEN GLOBAL DE LOS RESULTADOS .....	85
6. RESUMEN GLOBAL DE LA DISCUSIÓN .....	93
7. CONCLUSIONES .....	103
8. LÍNEAS FUTURAS .....	107
9. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	111
10. ANEXOS.....	125
10.1 FINANCIAMIENTO .....	129





## ABSTRACT



## ABSTRACT

Episodic memory, referring to the human being's ability to store past personal experiences encompassing temporal and contextual aspects, is a cognitive function that plays a leading role in predicting neurocognitive impairment associated with pathological aging.

The S-FNAME is an associative memory test that has been shown to be potentially useful for discriminating normal changes in medical processes associated with age and decline associated with preclinical indicators of AD. The previous validation of the Spanish test version was carried out only for adults over 49 years of age, with relevant limitations at the sample level.

The TAAVR is one of the most widely used verbal EM tests internationally, which, in turn, has demonstrated the ability to detect changes related to neurodegenerative diseases. Despite the various test's versions developed, no validation studies or regulatory scales have been found in Spain in recent decades using representative samples of healthy subjects.

Therefore, the main objective of this project was to study the psychometric properties of the S-FNAME Exam and TAAVR and to develop their normative scales for a Spanish sample of healthy middle-aged subjects.

The first study on the psychometric properties of the S-FNAME Exam was carried out with a sample of 511 cognitively healthy subjects aged between 41 and 65 years. Construct validity was obtained through a confirmatory factor analysis, which yielded two components in its internal structure, with indicators of good goodness of fit. Likewise, its convergent and divergent validity was verified based on correlations with other neurocognitive measures. After determining the influence of gender, age and educational level on performance in the test, using multiple regression analysis, the norms were obtained.

The TAAVR validation study used a sample of 602 cognitively healthy participants ranging in age from 41 to 65 years. Convergent and divergent validity was proved, and a confirmatory factor analysis was carried out to determine construct validity, obtaining a four-component structure with a satisfactory fit. The normative scales were developed according to gender, age and educational level. The effect of these sociodemographic variables on the test scores was determined from multiple regression analysis. Finally, the performance of 251 subjects in a novel measure of long-term forgetfulness was assessed,

comparing the effect of different application modalities and measuring the influence of sociodemographic variables. We confirmed that memory consolidation depends on the modality of application in the long-term measure, finding that subjects who have been explicitly warned regarding the long-term forgetting measure had superior performance.

In conclusion, both tests of episodic memory have good psychometric properties, obtaining specific scales for the middle-aged cognitively healthy Spanish population that will allow professionals in the clinical area and in the field of research to examine the trajectory of episodic memory in early stages of aging. Likewise, it was shown that the administration procedure chosen in the proposed measure of long-term forgetfulness using the TAAVR influences the recall after one week, suggesting that long-term storage is affected by the expectations of being evaluated.

This research project highlights the importance of having adapted and validated psychometric instruments in our population. Normative data for two episodic memory tests that have been considered in the literature as promising to detect early changes associated with neurodegenerative diseases, will make it possible to examine, detect and intervene early on deficits in episodic memory.

## RESUMEN



## RESUMEN

La ME, referida a la capacidad del ser humano para almacenar experiencias personales del pasado abarcando aspectos temporales y contextuales, es una función cognitiva que juega un rol protagónico en la predicción del deterioro neurocognitivo asociado al envejecimiento patológico.

El S-FNAME es una prueba de memoria asociativa que ha demostrado ser potencialmente útil para discriminar entre cambios normales en los procesos mnésicos asociados a la edad y el declive asociado a indicadores preclínicos de EA. La validación previa de la versión española del test se llevó a cabo únicamente para adultos mayores de 49 años, con limitaciones relevantes a nivel muestral.

El TAAVR es una de las pruebas de ME verbal más usadas a nivel internacional que, a su vez, ha demostrado capacidad para detectar cambios relativos a enfermedades neurodegenerativas. A pesar de las diversas versiones desarrolladas del test, en España no se encuentran estudios de validación ni baremos normativos en las últimas décadas empleando muestras representativas de sujetos sanos.

Por lo tanto, se planteó como objetivo principal de este proyecto estudiar las propiedades psicométricas del S-FNAME y TAAVR, y desarrollar sus baremos normativos para una muestra española de sujetos sanos de mediana edad.

El primer estudio relativo a las propiedades psicométricas del S-FNAME se llevó a cabo con una muestra de 511 sujetos cognitivamente sanos con edades comprendidas entre 41 y 65 años. Se obtuvo evidencia de validez de constructo a través de un análisis factorial confirmatorio, que arrojó dos componentes en su estructura interna, con indicadores de buena bondad de ajuste. Asimismo, se comprobó su validez convergente y divergente a partir de correlaciones con otras medidas neurocognitivas. Tras determinar la influencia del género, la edad y el nivel educativo sobre el desempeño en el test, usando análisis de regresión múltiple, se obtuvieron los baremos normativos.

El segundo estudio relativo a la validación del TAAVR empleó una muestra de 602 participantes cognitivamente sanos con un rango de edad entre 41 y 65 años. Se obtuvo evidencia de la validez convergente y divergente y se llevó a cabo un análisis factorial confirmatorio para determinar la validez de constructo, obteniéndose una estructura de cuatro componentes con un ajuste satisfactorio. Los baremos normativos se desarrollaron



según género, edad y nivel educativo, tomando en cuenta que a partir de análisis de regresión múltiple se determinó el efecto de dichas variables sociodemográficas sobre las puntuaciones del test. Finalmente, se valoró el desempeño de 251 sujetos en una medida novedosa de olvido a largo plazo, comparándose el efecto de distintas modalidades de aplicación y se midió la influencia de las variables sociodemográficas. Se confirmó que el proceso de consolidación de la memoria depende de la modalidad de aplicación en la medida a largo plazo, encontrándose que los sujetos a quienes explícitamente se le ha advertido respecto a la valoración posterior tuvieron un desempeño superior.

En conclusión, se determinó que ambas pruebas de ME tienen buenas propiedades psicométricas, obteniéndose baremos específicos para la población española cognitivamente sana de mediana edad que permitirán, a los profesionales del área clínica y del campo de la investigación, examinar la trayectoria de la ME en etapas tempranas del envejecimiento. Asimismo, se demostró que el procedimiento de administración escogido en la medida propuesta de olvido a largo plazo usando el TAAVR influye en la evocación tras una semana, sugiriendo el almacenamiento a largo plazo es afectado por las expectativas de ser evaluado.

Este proyecto de investigación resalta la importancia de contar con instrumentos psicométricos adaptados y validados en nuestra población y, a su vez, al generar baremos normativos para dos pruebas de ME que han sido consideradas en la literatura como promisorias para detectar cambios tempranos asociados a las enfermedades neurodegenerativas, permitirá examinar, detectar e intervenir precozmente déficits en la ME.

## 1. INTRODUCCIÓN



## 1. INTRODUCCIÓN

### 1.1. MEMORIA EPISÓDICA

#### 1.1.1. Definición y fases del proceso

La ME es definida (1) como un sistema orientado al pasado, dado que implica la habilidad para almacenar eventos y vivencias personales (percepciones, pensamientos y/o emociones), abarcando componentes espaciales y temporales claramente identificables que le dan sentido a la información almacenada en un contexto determinado. De hecho, la representación mental creada es específica y totalmente dependiente del contexto donde se originó y, a su vez, es susceptible a que su contenido se transforme cada vez que se evoca, siendo la probabilidad de olvido y el efecto de la interferencia mayor(2–5).

En este sentido, es un sistema que incluye información sobre el contenido (¿qué?), el lugar (¿dónde?) y el momento temporal (¿cuándo?)(6) y, por tanto, permite al ser humano hacer un viaje mentalmente a través del tiempo subjetivo(1). En este sentido, genera un sentido de identidad y tiene una función primordial en la capacidad del ser humano para transmitir, a través de su discurso, su historia a los otros(6).

Esta función cognitiva es descrita también desde los modelos de procesamiento a partir de una serie de fases o estadios. Dichas fases del procesamiento son la codificación, el almacenamiento y la recuperación, que además requieren de la automonitorización consciente y del uso de estrategias para la codificación y el recuerdo diferido(7).

La codificación es el primer estadio del proceso de memoria; se refiere a las operaciones de registro, transformación e integración de la información percibida del medio externo con el objetivo de generar una representación mental o huella mnémica. Se sabe que las operaciones de codificación son fundamentales para las subsiguientes fases, es decir, para el almacenamiento y la evocación, ya que datos codificados exitosamente, abarcando más de un atributo y aspectos contextuales, pueden resultar almacenados por largo tiempo, ser más resistente al olvido, y recuperarse satisfactoriamente de forma consciente al necesitarse (7,8).

El efecto de las operaciones de codificación sobre el almacenamiento – qué y cómo se archivan los inputs – ha sido ampliamente estudiado. Además, para que una información que ha ingresado al sistema cognitivo se mantenga por minutos/horas e, incluso, tenga

mayor probabilidad de ser archivada permanentemente, se requiere de ensayo o práctica, es decir, de un proceso mental repetitivo (5).

El almacenamiento sigue a la codificación cuando el input comienza a consolidarse, es decir, se refiere al estadio en el cual la información percibida y transformada en una representación mental se mantiene e inserta en el almacén a largo plazo. La consolidación implica, por tanto, aprendizaje, definido como un proceso mediante el cual se transfiere la información al almacén a largo plazo requiriendo la reorganización de las representaciones. Éstas se mantendrán allí hasta que, en algunos casos, sean olvidadas(5).

La consolidación de la ME puede ser medida, únicamente, a través del recuerdo diferido, tras un lapso determinado de tiempo. Sin embargo, es importante tener en cuenta que estas tareas activan también la última fase del proceso denominada recuperación o evocación, requerida para reactivar las huellas mnémicas y hacer accesible a la conciencia ese evento vivido. La recuperación, en paradigmas estandarizados, abarca distintos niveles de complejidad: evocación libre, evocación con pistas y reconocimiento; cada una de estas tareas son afectadas diferencialmente por el envejecimiento(7,9).

En el recuerdo diferido libre, generalmente tras varios intentos de práctica, se le pide al sujeto que evoque toda la información que recuerde tras un lapso variable de tiempo. En el recuerdo con pistas se le ofrecen una serie de señales para facilitar la recuperación y, por último, en las tareas de reconocimiento se espera que el evaluado pueda discriminar entre los elementos que se le presentaron en la fase de codificación y unos novedosos. Son estas tareas de reconocimiento las que permiten precisar, en caso de haber déficits de memoria, si las fallas son en la fase de evocación o en la de consolidación (5,7).

### 1.1.2. Correlato neurobiológico de la memoria episódica

La ME implica a la activación de una red ampliamente distribuida de superposición de áreas corticales y subcorticales, que requiere de la coordinación de varias conexiones a gran escala que sirven a otros procesos cognitivos u otros tipos de memoria(1,10). Por tanto, la ME suele ser muy susceptible a disfunción si alguna de las zonas implicadas en la codificación, almacenamiento, evocación, o en el proceso de automonitorización y activación de estrategias, presentan algún daño estructural y/o funcional(7,10,11).

Una vasta evidencia, producto de décadas de investigación con humanos y modelos animales, permite afirmar que el hipocampo juega un papel protagónico en la ME(12)

tanto verbal como visual, siendo críticas áreas como el subcampo CA1 y el subículo (7,13). La implicación de dicha estructura es central para la fase de consolidación de la huella mnésica, ya que del hipocampo depende que un recuerdo se mantenga por un período prolongado de tiempo(14). Su participación se mantendrá en la medida en que se continúe integrando información novedosa y contextual a los esquemas existentes.

El hipocampo opera en el contexto de una red a gran escala, dadas las densas y prolíferas interacciones que establece con áreas anteriores y posteriores de la corteza (7,12,15,16). Dentro del amplio sistema cortical encargado de la ME, participan también la corteza perirrinal y parahipocampal enviando información a la corteza entorrinal que, finalmente, se la hace llegar al hipocampo para integrarla en una compleja representación, asignándole las relaciones espaciales del contexto que acompaña al evento(7,12,17).

Como se ha dicho anteriormente, la ME es un sistema dinámico, que consta de una serie de subprocesos que abarcan la interacción del hipocampo, otras áreas del temporal medial y otras estructuras neocorticales. Todas estas áreas no se activan simultáneamente, sino que dependen del momento específico o del tipo de tarea, formando alianzas temporales específicas a las demandas del momento(10,17).

Por un lado, el hipocampo posterior, en interacción con el córtex posterior, determinan aspectos de localización visuoespacial de la experiencia, mientras que áreas anteriores del hipocampo, en conjunto con el temporal anterior, la amígdala y el lóbulo prefrontal, determinan la conformación de conceptos y la integración de aspectos emocionales. La corteza prefrontal, además, proporciona mecanismos estratégicos y de control sobre la codificación y la recuperación, como se verá más adelante.

El hipocampo anterior participa en procesos de codificación exitosa en tareas de memoria asociativa a través de sus conexiones con la corteza fusiforme bilateral, área que a su vez está implicada en la codificación dentro del paradigma de asociación de caras y nombres (18,19). Asimismo, durante el proceso de codificación se requiere la interacción entre el hipocampo anterior, el área ventral temporal y el prefrontal ventromedial(10,17).

Ahora bien, con respecto a la última fase del proceso, relativa a la evocación de las representaciones de eventos construidas en el hipocampo, se requiere la reactivación de áreas temporales mediales y el córtex posterior (región parietal ventral) implicado en la conciencia de los recuerdos recuperados(10,17). Específicamente, se ha encontrado una participación del hipocampo, áreas parahipocampales, la corteza retrosplenial/cíngulo

posterior y regiones laterales del parietal en tareas de recuperación independiente del contenido (20). Sin embargo, el área prefrontal ejerce también un papel crucial para el control y uso de estrategias para la evocación satisfactoria (21).

De hecho, el interjuego hipocampo – cortex prefrontal es uno de los engranajes vitales que subyace a este complejo sistema cognitivo. Estas dos grandes áreas actúan de forma complementaria, intercambiando información bidireccionalmente y sincronizándose a través de múltiples rutas (14,15,21–23). Entre las vías principales de intercambio se destaca la comunicación directa entre el hipocampo ventral y el prefrontal medial, a través de la cual el primero le transfiere datos contextuales al córtex prefrontal(21). Por otra parte, el procesamiento de “arriba-abajo” a través del cual el prefrontal medial controla las operaciones de evocación de recuerdos apropiados al contexto en el hipocampo dorsal, se lleva a cabo a través de una corriente mediada por la participación del córtex perirrinal y el córtex entorrinal lateral.

Estudios con RMNf, TEP y PRE han brindado evidencia al modelo denominado “hemispheric encoding retrieval asymmetry” (HERA)(24,25), que describe un patrón de intervención asimétrica de las áreas prefrontales de ambos hemisferios en las operaciones que se encargan de codificar y recuperar la información. Por tanto, según el modelo, el córtex prefrontal izquierdo tiene una mayor participación en las fases iniciales del aprendizaje, es decir, en las operaciones de codificación. En cambio, en las operaciones de recuperación la mayor participación se evidencia en el córtex prefrontal derecho, implicando áreas dorsolaterales, en comparación con el hemisferio izquierdo(26,27).

En resumen, el hipocampo – junto a otras regiones temporales mediales – se encarga de la organización del contenido que se almacena dentro de su contexto particular (10,12), mientras que el córtex prefrontal está implicado en el control/supervisión de la codificación y la evocación, a través de la generación, selección e implementación de estrategias para ello, especialmente en escenarios demandantes (7,15,21).

Por último, estudios con neuroimagen funcional y EEG de alta densidad usando modelos computacionales de alta resolución confirman el protagonismo de los patrones de conectividad de la red por defecto en los procesos mnésicos. Específicamente, una mayor conectividad de la red por defecto posterior, específicamente el cíngulo posterior y el precúneo, se ha asociado a una peor ejecución en pruebas neurocognitivas que miden ME en sujetos sanos de mediana y tercera edad, encontrándose en estos últimos una relación positiva entre edad y conectividad en esta red. Se sabe, además, que la

conectividad funcional en estado de reposo en esta red es sensible a cambios patológicos tanto en estados prodrómicos, en DCL y en diagnóstico de demencia por EA, siendo un marcador relevante para caracterizar el envejecimiento (28).

## 1.2. MEMORIA EPISÓDICA Y SALUD CEREBRAL EN EL ENVEJECIMIENTO

Uno de los objetivos en la investigación en las últimas décadas ha sido comprender las trayectorias cognitivas a lo largo del ciclo vital, para lo cual los instrumentos de evaluación neurocognitiva, especialmente de ME, han jugado un rol protagónico. En este sentido, ha sido fundamental esclarecer no solo los procesos patológicos, sino lo que ocurre en el envejecimiento normal, poniendo el foco en la salud cerebral(23), es decir, en el desarrollo y mantenimiento de la integridad óptima del cerebro y de las redes neuronales dentro de lo esperado para cada período evolutivo(29).

El proyecto de investigación BBHI(30), dentro del cual se enmarca esta tesis doctoral, es un estudio de cohorte longitudinal desde la perspectiva de la salutogénesis cuyo objetivo es identificar marcadores de salud cerebral en población sana de mediana edad a través de una amplia evaluación física, neurocognitiva, neurofisiológica y de neuroimagen. Estudiar la salud cerebral asociada al envejecimiento desde este rango de edad es de suma importancia ya que diversas investigaciones sugieren, contrario a lo que se creía clásicamente, que el declive ocurre antes de los 60 años, es decir, los cambios cognitivos asociados a la edad ocurren más temprano, a partir de la cuarta década de vida, especialmente aquellos dependientes del hipocampo y del córtex prefrontal (23,31,32).

Se sabe que entre sujetos sanos el impacto de la edad no es uniforme, viéndose importantes diferencias individuales dependiendo de la función cognitiva estudiada. Se han descrito cambios en la velocidad de procesamiento, habilidades visuoespaciales, funciones ejecutivas y memoria. Estudios cada vez más prometedores van aportando directrices para comprender la relación entre el declive y los cambios en el volumen de sustancia gris y en sustancia blanca, así como modificaciones los circuitos neuronales y en la neurotransmisión, aunque todavía es necesaria mayor evidencia empírica(33,34).

No en todos los casos estos cambios avanzan hasta un trastorno neurocognitivo, sin embargo, es fundamental poder detectarlos, medirlos, hacerle seguimiento y comprender los múltiples factores asociados para así poder diferenciar entre envejecimiento sano y patológico, y predecir con la mayor precisión posible la trayectoria a través del tiempo.



Conocer el curso de la memoria, especialmente la ME, durante el envejecimiento es un pilar fundamental dentro de este campo de estudio. Este sistema tiene filogenéticamente un desarrollo tardío, alta variabilidad interindividual durante el envejecimiento y deterioro temprano dada su mayor vulnerabilidad a daño o disfunción neuronal en comparación con otras funciones cognitivas (1,35,36).

En este sentido, la ME es uno de los sistemas cognitivos más vulnerables al envejecimiento, pero se ha descrito que los cambios de la edad en sujetos sanos son cualitativamente diferentes a las alteraciones en patologías neurodegenerativas. Por ello, la obtención de medidas potentes para su exploración temprana ha sido un reto prioritario con el objetivo de diferenciar entre envejecimiento sano y patológico(7).

Es importante destacar que los cambios que ocurren a nivel neurobiológico en el envejecimiento, en conjunto con las distintas trayectorias de los otros dominios cognitivos, pueden impactar diferencialmente los distintos componentes y subprocesos de la ME (36,37). Se ha encontrado que tanto la memoria de ítems individuales como la memoria asociativa decrecen significativamente con la edad, incluso cuando se controla por nivel educativo e inteligencia fluida, aunque dicho declive es discretamente mayor en el segundo subtipo de memoria (36).

El procesamiento de la información se va haciendo menos eficiente y se hacen más notables las dificultades en la codificación, especialmente en tareas asociativas, y en la evocación de información asociada al contexto rica en detalles (7,38,39). De hecho, se sugiere que las fallas en la evocación que se traducen en “pérdida de memoria” pudieran asociarse en realidad a un empobrecimiento en la precisión de las representaciones o en la habilidad de recuperar contenido muy específico(37,40).

Se ha propuesto que los déficits en la ME en la tercera edad se asocian a dificultades en las operaciones de control del proceso (41), es decir, al componente estratégico que facilita la gestión y, a su vez, a los mecanismos asociativos a partir de los cuales se enlazan representaciones mentales durante todo el proceso. Estos dos componentes – estratégico y asociativo – se llevan a cabo a través de la participación del córtex prefrontal y el lóbulo medial temporal. Es decir, los cambios posiblemente se deben a déficits en las estrategias para codificar información y asociarla a una rica red de representaciones(7).

Respecto al declive asociado al proceso de recuperación, en los adultos mayores se evidencia una mayor dificultad en las tareas de recuerdo libre, con frecuentes falsos

recuerdos. En cambio, en tareas con pistas el déficit es menor y en tareas de reconocimiento no suelen haber diferencias significativas en comparación con los jóvenes. Este patrón se explica por una codificación insuficiente que produce trazas de memoria débiles para ser reactivadas espontáneamente o por una dificultad para iniciar el proceso de autogeneración de pistas en la codificación que ayuden posteriormente a la recuperación. Sin embargo, la información en el envejecimiento sano sí suele almacenarse dado que puede ser reconocida posteriormente (5,7).

#### 1.2.1. Factores asociados al declive de la memoria episódica en el envejecimiento

La salud cerebral y el declive cognitivo asociado al envejecimiento sano son multifactoriales. Por un lado, en el campo de la investigación se ha demostrado que factores genéticos son importantes para explicar cómo el cerebro – estructural y funcionalmente – envejece (42,43). La variación alélica de la apolipoproteína E (APOE  $\epsilon$ 4) es uno de los factores de riesgo más estudiado para el desarrollo de EA, describiéndose su relación especialmente con déficits en la memoria incluso en sujetos sanos (44). El alelo  $\epsilon$ 4 del gen APOE ayudaría a explicar el declive en la ME en individuos sanos de mediana edad. Sin embargo, portar dicho alelo no es infrecuente y, por ende, es posible que la trayectoria de esta función en la adultez media esté acentuada por ser sujetos portadores no identificados, reflejándose procesos de una fase prodrómica de la EA en lugar de cambios normales asociados a la edad en algunos grupos muestrales.

Por otro lado, en los últimos años ha crecido considerablemente la investigación respecto al impacto de los hábitos de vida sobre la salud cerebral, no solo en la vejez sino desde la adultez media e incluso la infancia. La importancia de estudios longitudinales, que emplean incluso modelos de ecuaciones estructurales, radica en su capacidad de explicar y predecir el efecto protector o dañino de una serie de factores, proporcionando oportunidades de prevención e intervención temprana (30,45–48). Variables tales como actividad física, consumo de alcohol bajo a moderado, una dieta saludable, un adecuado patrón de sueño, condiciones socioeconómicas favorables, elevado apoyo/implicación social, hobbies y uso de ordenadores, se han asociado al rendimiento satisfactorio en tareas de memoria en estudios longitudinales (42,45,46,48–50). Por su parte, el insomnio, patologías cardiovasculares, síntomas depresivos y ansiosos, altos niveles de estrés y el hábito tabáquico se asocian a un declive mnésico (45,46,48).

Está bien descrito que el nivel educativo y la reserva cognitiva son dos factores de suma importancia en la predicción de la trayectoria de la memoria y que pueden moderar la relación entre cognición y carga amiloidea en el envejecimiento sano. En este orden de ideas, los factores modificables asociados a la reserva cognitiva, en combinación con aquellos no modificables (género y edad), pudiesen determinar en mayor medida la trayectoria de dominios específicos en la tercera edad en comparación con el riesgo genético o biomarcadores asociados a EA(48,51–53).

En conclusión, la exploración de la ME con pruebas estandarizadas sensibles y la comprensión de los factores mediadores del efecto de la edad son puntos primordiales en la evaluación clínica durante el envejecimiento, ya que este dominio cognitivo puede ser un predictor de la salud cerebral en la tercera edad o un indicador temprano de cambios patológicos y de riesgo de demencia, incluso 10 años antes del diagnóstico clínico (47).

#### 1.2.2. Correlato neurobiológico asociado al declive de la memoria episódica en el envejecimiento

Cada subproceso implicado dentro del sistema de la ME se sostienen por distintas regiones cerebrales y por diversas redes que interactúan entre sí. Sin embargo, en el envejecimiento de sujetos sanos – en comparación con el campo del envejecimiento patológico o del daño cerebral adquirido – queda todavía mucho por estudiar sobre la relación función-estructura para poder explicar los cambios a lo largo de los años, para lo cual se hace imprescindible contar con pruebas neurocognitivas válidas y confiables.

Se sabe que un desbalance en los mecanismos eficaces en las redes subyacentes puede explicar el declive asociado a la edad(54). De hecho, estudios longitudinales han demostrado que la estabilidad de redes subcorticales y la red por defecto se relacionan con el desempeño en tareas de ME en adultos de mediana y tercera edad (55). Específicamente, no solo las variaciones en los patrones de activación de la red por defecto, sino en su configuración estructural, tienen un papel crucial sobre los cambios en la ME que se encuentra, a su vez, moderados por la edad (56).

Una amplia investigación ha confirmado el rol protagónico del hipocampo en el envejecimiento patológico, pero en el declive en sujetos sanos la evidencia no ha sido tan concluyente (57). Sin embargo, se ha encontrado que un menor tamaño en su volumen se asocia a un menor rendimiento en ME (57–59). Además, existen datos sugerentes de la relación de la asimetría del volumen del hipocampo con la cognición en la tercera edad

(60), evidenciándose un mayor volumen en el hipocampo derecho. Otros autores han podido describir una lateralización de la ME en el hipocampo, afirmando que, aunque el volumen bilateral se asocia a dicho dominio cognitivo, el hipocampo izquierdo presenta una relación más fuerte con medidas de memoria inmediata y recuerdo diferido en tareas predominantemente verbales en sujetos mayores sanos (57,61).

Diferentes áreas de la estructura cerebral envejecen distinto y, por tanto, ejercen una influencia heterogénea sobre los componentes de ME(36). En este sentido, se ha afirmado que el volumen de sustancia gris del hipocampo, de áreas parahipocampales y de la corteza fusiforme, así como el índice de sustancia blanca del fórnix, del fascículo uncinado y del fascículo longitudinal inferior contribuyen diferencialmente sobre la ME durante el envejecimiento. Sin embargo, los investigadores hacen la advertencia respecto a que no es posible hacer un mapeo con localizaciones específicas de los distintos subsistemas de memoria ya que dependen de la interacción de las múltiples zonas mencionadas. (57,61).

Asimismo, en estudios con neuroimagen funcional se ha encontrado una menor activación del hipocampo durante la codificación, en conjunto con una reducida conectividad tanto con áreas anteriores y posteriores, es decir, hipocampo - córtex prefrontal e hipocampo – precuneo, respectivamente(15). La disminución en la conectividad de las redes que comunican el hipocampo con la corteza prefrontal se traduce en fallas específicas de tareas que requieren de la generación y activación de estrategias. Por su parte, las conexiones reducidas con zonas posteriores, específicamente áreas parahipocampales, la corteza retroespinal y el precuneo explicarían bajo rendimiento en la ME relacionada al contexto de un evento(15).

Ahora bien, con respecto al modelo HERA descrito previamente, se ha encontrado que en el envejecimiento existe una reducción del índice de asimetría en el córtex prefrontal, sobre todo alrededor de la sexta década de vida. Se describe una falta de modulación de la actividad prefrontal frente a las instrucciones de tareas que implican ME, asociada a la disminución de la asimetría y esto, a su vez, perjudica el procesamiento que se da a nivel hipocampal(25). Todo esto se traduce entonces en disminución, a lo largo del envejecimiento, del desempeño en tareas mnésicas.

Por último, en el envejecimiento sano es posible encontrar evidencia de marcadores asociados a trastornos neurodegenerativos, tales como depósitos de beta amiloide, acumulación de proteínas Tau y atrofia en el lóbulo temporal medial, que parecieran

asociarse a los cambios en la ME(62). Estos biomarcadores aparecen aun cuando no se haya desarrollado EA y, por tanto, el reto dentro de las neurociencias es detectarlos para intervenir tempranamente, siendo la evaluación neuropsicológica un instrumento valioso para ello (47,63). A pesar de que posturas científicas recientes le dan un gran peso a la patología Tau en la predicción de la EA, para generar eficaces modelos predictivos es indispensable incluir múltiples biomarcadores, incluyendo factores genéticos, otros marcadores en plasma o LCR como neurofilamentos ligeros e indiscutiblemente medidas neurocognitivas (62–66).

### 1.2.3. Olvido a largo plazo como medida sensible en el envejecimiento

El olvido a largo plazo se define como la pérdida de información durante largos períodos de tiempo, sean días, semanas o meses. Esta medida ha ido tomando importancia en el campo neurocientífico asociado al envejecimiento(67). Por su parte, el olvido a largo plazo acelerado, se refiere a un fenómeno en el cual las huellas mnémicas codificadas y mantenidas durante intervalos de aproximadamente 30 minutos, son posteriormente olvidadas más rápido que la tasa de olvido normal en períodos de días o semanas (68). Este fenómeno fue inicialmente estudiado en epilepsia del lóbulo temporal, incluyéndose recientemente en otras poblaciones clínicas y en el envejecimiento patológico (69).

Sin embargo, esta definición está actualmente bajo revisión porque no hay un total acuerdo entre el criterio y los métodos para calcular una puntuación que refleje el olvido acelerado y, como se verá más adelante, hay diferencias metodológicas respecto al procedimiento empleado para obtener dicha medida (70).

Investigaciones relativas a la formación de nuevas memorias sugieren que la interferencia es el principal factor explicativo de la caída u olvido. Dentro de la teoría de la consolidación se propone que el esfuerzo mental y aprendizajes posteriores generan una interferencia retroactiva e interrumpen la participación del hipocampo en el almacenamiento y consolidación de contenidos previamente codificados (71,72).

Es importante destacar que investigaciones sobre olvido a largo plazo acelerado en pacientes con epilepsia de lóbulo temporal sugieren que se relaciona con una disrupción del proceso de consolidación, no con déficits en el registro o codificación(73). Incluso, estudios relativos a mecanismos neurales de conectividad funcional en estado de reposo

con RMNf aportan evidencia de que la memoria a largo plazo requiere la interacción entre hipocampo y regiones neocorticales durante fases post-aprendizaje (68,70,74,75).

A nivel clínico, en particular para optimizar la predicción de la EA, el estudio del olvido a largo plazo acelerado refleja un vasto potencial. La mayoría de las medidas de ME abarcan recuerdo diferido por 20-30 minutos(76–78), pero hallazgos recientes sugieren que las medidas de olvido a largo plazo tras días o semanas del aprendizaje inicial son mucho más sensibles para detectar un declive patológico de memoria asociado a DCL y EA (69). Se ha descrito la relación entre olvido a largo plazo acelerado y marcadores tempranos de EA, como lo son quejas subjetivas, presencia de mutaciones autosómicas dominantes de EA y presencia de APOE  $\epsilon$ 4 (70,79–81).

Con respecto al olvido a largo plazo queda todavía mucho por conocer. Las emociones, la recompensa, la relevancia del contenido aprendido para el sujeto e incluso la expectativa de futuras evaluaciones tienen efectos sobre la consolidación (82–84). Específicamente, las investigaciones que han evaluado el efecto de las expectativas de evaluaciones futuras (medidas de recuerdo diferido a largo plazo) han medido el recuerdo tras períodos de 1 a 12 horas, demostrándose que aquellos sujetos que esperaban que posteriormente se les pidiese evocar los contenidos aprendidos obtenían un mejor desempeño que aquellos que no esperaban que ser sometidos a dicha tarea. Sin embargo, se desconoce si el efecto de dichas expectativas es más duradero, es decir, si tras períodos mayores se mantiene. Por tanto, es necesario determinar si el olvido a largo plazo estaría afectado por la suposición por parte del evaluado de que se le exigirá una evocación diferida tras días o semanas (85,86).

Ahora bien, tomando en cuenta los hallazgos mencionados anteriormente, se necesitan medidas estandarizadas, confiables y válidas que midan la evocación de la ME tras períodos superiores de 30 minutos, es decir, que incorporen medidas de olvido a largo plazo con un lapso más amplio de tiempo (67,68,74).

En la literatura se han introducido(68) algunas consideraciones metodológicas respecto a la evaluación del olvido a largo plazo. Uno de los problemas mencionados es el efecto de la práctica sobre el desempeño en medidas repetidas a lo largo del tiempo o en una medida única diferida. Por tanto, la posibilidad de que el individuo ensaye entre el aprendizaje inicial y el recuerdo diferido se debe eliminar o minimizar. En este sentido, algunos investigadores han decidido no informarle a los participantes acerca del futuro requerimiento de evocación diferida(75,87). Sin embargo, este procedimiento pudiera no

ser el más apropiado en la práctica clínica o estudios longitudinales, por la necesidad de hacer evaluaciones posteriores, periódicas, en las cuales el paciente estará consciente y a la expectativa de que se volverá a incluir la medida de olvido a largo plazo. Esto implicaría un sesgo, restándole confiabilidad a la medida e interfiriendo en la posibilidad de hacer comparaciones entre distintos momentos.

Alternativamente, otros autores han asumido un método que consiste en solicitar intencionalmente a los evaluados no practicar los contenidos abarcados en las sesiones de evaluación, pero no se les advierte explícitamente que se les pedirá la evocación diferida tras días o semanas de los elementos relativos a las pruebas de memoria (88). En otras investigaciones publicadas no queda claro en el procedimiento usado, es decir, si se advertía respecto a la evocación diferida a largo plazo o no a los evaluados (87,89,90). Por otra parte, en la literatura se describe una posible solución seleccionando pruebas con estímulos que sean difíciles de practicar (p.e. escenas visuales), aunque esto limita la exploración con material verbal(68).

Es esencial discutir estas consideraciones metodológicas porque no hay evidencia del efecto de cada uno de los métodos de administración y, consecuentemente, dicha falta de acuerdo entre los autores complica las comparaciones entre los hallazgos descritos en la literatura. Además, la posibilidad de predecir declive cognitivo sería limitada si se emplean datos discordantes obtenidos a través de distintos procedimientos (68).

En resumen, recientemente ha emergido un gran interés en el estudio del olvido a largo plazo y, especialmente, el fenómeno de olvido acelerado a largo plazo, dada su contribución teórica y clínica a la comprensión de este complejo sistema de memoria. Por tanto, considerando las pruebas neuropsicológicas tradicionales están limitadas para medir el olvido a largo plazo, es crucial resolver las consideraciones metodológicas descritas anteriormente. La discusión respecto al efecto de las distintas modalidades de aplicación es esencial para poder hacer comparaciones entre distintos estudios y cuantificar el valor predictivo de este constructo, ya que se hipotetiza que aquellos evaluados que estén explícitamente informados respecto a futuras tareas de evocación a largo plazo, dadas las expectativas que se forman, tendrán un mejor rendimiento en el recuerdo diferido tras días o semanas.

### 1.3. MEDIDAS DE MEMORIA EPISÓDICA

#### 1.3.1. Face-Name Associative Exam

##### 1.3.1.1. Descripción del test

El Face-Name Associative Exam es un instrumento diseñado para evaluar la ME, específicamente la capacidad del ser humano para aprender asociaciones entre información presentada que no están necesariamente relacionadas de forma natural o constitutiva, tales como las caras y los nombres(19).

Esta prueba neuropsicológica fue desarrollada recientemente (91) a partir de estudios con neuroimagen donde se usó este paradigma experimental basado en la asociación de nombre y caras para evaluar las redes funcionales neuroanatómicas subyacentes al proceso de codificación de la ME y valorar los cambios en los patrones de activación en el envejecimiento y en la EA leve (18,19). Tras una investigación en la cual se sugirió que específicamente la asociación entre caras y nombres correlacionaba significativamente con un indicador temprano de EA(91), se decide llevar a cabo el proceso de validación del test(92), dado su potencial a nivel clínico y en investigación.

El FNAME consiste en una tarea en la cual se le solicita al evaluado recordar una serie de pares asociados:16 pares de caras y nombres y 16 pares de esas mismas caras y ocupaciones, presentados 4 caras por página, ubicadas en los distintos cuadrantes del espacio(91,93). En la fase inicial de estudio de los rostros se le muestran únicamente estos, señalándolos con una velocidad de 2 segundos por cada uno.

En la *fase inicial de codificación de pares de caras y nombres* se le muestran los mismos 16 rostros con sus respectivos nombres escritos debajo y se les pide que memoricen los nombres que corresponden a cada cara, señalando cada par con la velocidad mencionada. Se realiza una sola exposición de aprendizaje. Luego, en la *fase inicial de evocación de los pares de caras-nombres*, se les muestra los rostros y se les pide que verbalicen los nombres que corresponden a cada cara. El número correcto de pares evocados se registra como puntuaciones de aprendizaje inicial de nombres (ILN).

En la *fase inicial de codificación de caras y ocupaciones* se les muestra los mismos rostros junto a sus trabajos escritos de la misma forma como se hizo con los pares de caras y nombres. Entonces, inmediatamente después, en la *fase inicial de evocación de los*



*pares de caras-ocupaciones*, se les exige que recuperen la información relativa a los trabajos aprendidos, registrándose como aprendizaje inicial de ocupaciones (ILO).

Posteriormente, sigue una *fase de recuerdo asociado* donde se le muestran nuevamente las caras y se les solicita que evoquen tanto nombres (registrado como CRN) como ocupaciones (CRO) que se asocian a cada rostro. Por último, en la fase de recuerdo diferido tras 30 minutos desde el aprendizaje inicial, se les vuelve a pedir que evoquen libremente tanto nombres (CRN30) como ocupaciones (CRO30).

#### 1.3.1.2. Antecedentes de estudios de validación y normalización

La validación original del FNAME se realizó en Boston (92) en una muestra de 58 a 90 años de edad, donde se confirmó, a partir de un análisis factorial exploratorio, la existencia de dos componentes: cara-nombre (FN-N) y cara-ocupación (FN-O). Además, se determinó la validez convergente del test usando el FCSRT y se determinó que la confiabilidad test-retest es satisfactoria. En dicho estudio se comprobó además que es un instrumento altamente demandante, especialmente aquello que mide el componente FN-N, advirtiéndose un declive significativo del desempeño de los sujetos con la edad.

Posteriormente, se desarrollan y validan distintas versiones de la prueba original, empezando por una versión corta equivalente de 12 pares de cara-nombre y cara-ocupaciones dirigida a población de adultos mayores, que a su vez posee una forma alterna sumamente útil para medidas longitudinales a lo largo del envejecimiento (94). Igualmente, una versión corta de 12 pares asociados fue validada en Grecia (95).

La versión original del test fue traducida y adaptada a una versión en español validada en España, con una muestra de mayores de 49 años(93). Se comprobó su validez de constructo que arrojaba los dos grandes factores previamente encontrados: pares asociados caras-nombres y pares asociados caras-ocupaciones. Además, se calculó la validez convergente con subpruebas de la Baterías Wechsler de Memoria-III y la validez divergente con pruebas no mnésicas del NBACE. Por último, se determinó el impacto de variables sociodemográficas y se arrojaron datos del desempeño según género y edad. Sin embargo, los participantes fueron extraídos de una clínica de memoria, en la cual la mayoría presentaban quejas cognitivas, pudiendo explicar el rendimiento inferior en comparación con la muestra norteamericana. Además, destacan que otra de sus limitaciones corresponde al tamaño muestral y a la pequeña proporción de hombres(93).

Más recientemente se desarrolla una versión latinoamericana de la prueba (LAS-FNAME) (96). Dicha versión consta de 12 pares asociados únicamente de caras y nombres. Se determina la validez convergente usando el FCSRT y su validez divergente aplicando el subtest de Dígitos y Símbolos de las Escalas Wechsler. Además, se confirma su consistencia interna y la confiabilidad por test-retest.

Es importante resaltar que recientemente se desarrolló una versión corta, autoadministrada, computarizada (FACEMemory®)(97). Incluye un intento adicional de aprendizaje y una tarea de reconocimiento diferido, y recomiendan ser usado en etapas prodrómica de EA para diferenciar entre envejecimiento sano y DCL(97)(94). Para su aplicación se usaron dispositivos electrónicos tipo tabletas táctiles con reconocimiento de voz. Se demostró que el FACEMemory® (97) correlacionaba significativamente con el S-FNAME, resaltando su validez ecológica y su nivel de exigencia.

La última adaptación del FNAME corresponde a una versión holandesa (FNAME-12NL)(98) que consta únicamente de 12 pares de rostros-nombres. Se encontró que el test detecta cambios asociados con la edad en el recuerdo espontáneo, al comparar jóvenes y adultos mayores, pero en una tarea de reconocimiento dicha diferencia se disipa.

En resumen, los estudios previos han confirmado que el FNAME es un instrumento, en sus distintas versiones, con propiedades psicométricas adecuadas. Con respecto a la validación del S-FNAME, algunas limitaciones hacen necesario una revisión psicométrica con una muestra más adecuada. Además, tomando en cuenta sus bondades, se recomienda ampliamente su uso en la investigación del envejecimiento patológico, campo dentro del cual ya se han obtenido algunos hallazgos prometedores.

Es importante destacar la evidencia encontrada respecto a la relación inversa entre la medida del FNAME y la edad (92,93,96,98) en correspondencia con lo descrito en la literatura con relación al efecto de la edad sobre la ME (5,15,23) y, específicamente la memoria asociativa (40,95). Con respecto al género, únicamente en la validación española previa(93) encontraron una influencia significativa sobre las puntuaciones del test, mostrando un mejor desempeño las mujeres en comparación con los hombres. Por último, solo dos validaciones encontraron una relación positiva estadísticamente significativa entre educación y las medidas del FNAME (94,96).

### 1.3.1.3.Relevancia del FNAME en el estudio del envejecimiento

El FNAME es una medida sensible y valiosa de modalidad cruzada que se ha asociado con marcadores asociados al envejecimiento patológico. Previo a la creación de dicho instrumento, en estudios con RMNf, se empleaban tareas diseñadas bajo este paradigma, encontrándose una alta sensibilidad a los cambios longitudinales en el DCL y en las etapas tempranas de la EA (99). Por ejemplo, profundizando el estudio del proceso de codificación usando tareas de asociación de caras y nombres durante registros de RMf, se ha determinado que los patrones de activación en estadios tempranos de EA eran distintos a aquellos en sujetos con envejecimiento sano (18). Más tarde se demostró que la alteración en la red neuronal por defecto durante la formación de nuevas memorias en sujetos asintomáticos con altos niveles de acumulación amiloide era similar a aquella observada en pacientes sintomáticos con EA (100).

Posteriormente, se encontró que las puntuaciones del FNAME correlacionan con deposiciones tempranas de beta amiloide en sujetos mayores cognitivamente sanos, a diferencia de otros instrumentos de medición de ME (91). En un estudio realizado con el S-FNAME en una muestra de sujetos con declive cognitivo subjetivo (101) se evidenció que exclusivamente la puntuación relativa a la asociación entre nombres y caras (FN-N) se relacionaba significativamente con altos niveles de acumulación de A $\beta$  global y en la corteza cingulada posterior bilateral usando TEP, siendo este un apoyo a la evidencia encontrada en la literatura relativa al gran valor del test en etapas preclínicas de EA.

Por otra parte, en un estudio realizado con la versión latinoamericana, se encontró que discrimina entre sujetos cognitivamente sanos con mutación autosómica dominante (PSEN1) y aquellos que no poseen la mutación (96). Asimismo, con el FACEmemory®, se obtuvieron, en un grupo de pacientes con déficit cognitivo leve tipo amnésico, correlaciones inversas entre las puntuaciones totales y medidas de A $\beta$ 42 en LCR, aportando fuerte evidencia de la capacidad del test para reflejar cambios patológicos asociados al envejecimiento (97).

El FACEmemory® posee una adecuada sensibilidad y especificidad para diferenciar sujetos cognitivamente sanos de pacientes con DCL de tipo amnésico. Las puntuaciones reflejan un gradiente del déficit, es decir, los individuos cognitivamente sanos obtienen mejores puntuaciones que los pacientes con DCL no amnésico y estos, a su vez, obtienen puntuaciones más elevadas que los pacientes con DCL amnésico que, como se sabe, son los que tienen mayor probabilidad de progresión a demencia (97).

Se hipotetiza que esta prueba es altamente sensible dado que la codificación de las caras depende del hemisferio no dominante y los nombres y ocupaciones (carga verbal) se procesan por el hemisferio dominante y, por tanto, para ejecutar con éxito la tarea se necesita comunicación entre ambos. Además, implica la actividad coordinada en redes distribuidas de memoria implicadas en la codificación y la recuperación que incluyen el temporal medial/hipocampo y el córtex prefrontal (97). Todas estas conexiones son altamente vulnerables a los procesos asociados a la EA y suelen afectarse muy tempranamente y, por ende, reflejarse en los resultados del test.

El FNAME es una medida que según el European Prevention of Alzheimer's Dementia Scientific Advisory Group for Clinical and Cognitive Outcomes se incluye explícitamente entre los instrumentos neurocognitivos recomendados para ser utilizados en protocolos que midan cambios preclínicos a lo largo del envejecimiento cerebral(102,103) por ser considerada una herramienta promisoría dada su naturaleza compleja y su validez ecológica (104).

### 1.3.2. Test de Aprendizaje Auditivo Verbal de Rey

#### 1.3.2.1.Descripción del test

Una de las medidas de ME más utilizada internacionalmente es el TAAVR, prueba neurocognitiva creada por André Rey en 1964 a partir de un instrumento desarrollado en 1916 que consistía en un ensayo de aprendizaje de 15 palabras (5,105,106). Este test proporciona información de la codificación, consolidación y la evocación de un contenido aprendido verbalmente a través de una tarea de aprendizaje de una lista de 15 palabras no relacionadas entre sí (106,107). Cuenta con cinco intentos de aprendizaje inicial que implican a su vez procesos atencionales y memoria inmediata, además de reflejar la capacidad para aprender, tras la práctica sistemática, estímulos auditivo-verbales libres de contexto. Asimismo, permite cuantificar, tras un período usualmente de 20-30 minutos la evocación tras recuerdo diferido, seguido por una tarea de reconocimiento que da información relevante respecto al contenido que ha sido almacenado (5,108).

Específicamente, se le explica al evaluado que se le leerá una lista de palabras y que debe, tras escucharla atentamente, decir todas las que recuerde, sin importar el orden. En el ensayo I el psicólogo lee la lista de 15 palabras al examinado, con una velocidad de 1 segundo por palabra e, inmediatamente después, escribe las palabras que va recordando el sujeto siguiendo el orden de verbalización. Cuando éste no logra recordar más palabras,

se procede al ensayo II, volviendo a leer la misma lista y, al terminar, debe decir todas las que recuerde, incluso si las dijo en el intento previo. Este patrón se va a repetir en el ensayo III, IV, V. Por último, tras un lapso de 20-30 minutos, en el cual es importante no realizar ninguna otra prueba de memoria verbal que genere interferencia, se le solicita en el ensayo VI – recuerdo diferido - que evoque todas las palabras de la lista que recuerde. Normalmente suelen recordarse un número menor que el intento V, por tanto, al final se realiza la tarea de reconocimiento – ensayo VII – en la cual se le lee una lista más amplia de palabras que contiene las que se practicaron, y unas nuevas, solicitándole que informe cada vez que identifique alguna de las que se practicaron inicialmente (5,106,108).

Existen diferentes versiones del test que reflejan variaciones en su aplicación, lo cual hace complicado las comparaciones entre estudios y la selección de baremos normativos (5,109–111). La versión original comprendía, además de los intentos de aprendizaje de la Lista A descritos con anterioridad, una tarea de interferencia, inmediatamente posterior al ensayo V de aprendizaje inicial, en la cual se lee una lista B, distinta a la practicada, y posteriormente se le pide al sujeto que repita todas las palabras nuevas que recuerde, pudiendo entonces medir la interferencia proactiva. Además, posteriormente, se le solicita al evaluado que evoque nuevamente la lista de palabras de los ensayos I-V, pudiendo medir en este caso la interferencia retroactiva (5).

A partir de la administración del TAAVR se pueden obtener diversas puntuaciones, tales como el número de palabras correctas en el ensayo I, que podría ser considerada una medida atencional, de span y memoria inmediata, el Total I-V calculado a partir de la sumatoria de los ensayos I, II, III, IV, V que correspondería a una medida asociada al proceso de adquisición tras la codificación y práctica repetida (5), y una medida denominada Aprendizaje a través de ensayo (Learning Over Trial, LOT) que se refiere a una puntuación de aprendizaje total corregida según la medida de span de memoria inmediata ( $\text{Total I-V} - (5 \times \text{Ensayo I})$ ) que pareciera ser un mejor estimado la curva de aprendizaje (109,112,113). Además, se puede calcular una puntuación de retención que corresponde a la cantidad de palabras en el recuerdo diferido (VI) dividido entre la cantidad de palabras del ensayo V, multiplicado por 100 y, por último, la medida de reconocimiento que corresponde al número de palabras correctamente identificadas en el ensayo VII restándole posibles intrusiones (5).

Clásicamente la medición realizada con el TAAVR se basa en la totalización del número de palabras recordadas en cada ensayo. Esta cuantificación de aciertos ha sido

útil para diferenciar distintos patrones de desempeño tanto en sujetos sanos como en muestras clínicas (114,115). Sin embargo, una serie de autores han resaltado la relevancia de considerar los errores de ejecución e, incluso, cuantificarlos, más que realizar únicamente un análisis cualitativo (5,108,115,116).

Los errores corresponderían a palabras repetidas, inventadas o intrusiones e intrusiones repetidas. Un número elevado de palabras repetidas pudieran reflejar tendencia a la perseveración, fallas atencionales y de automonitorización, mientras que las palabras inventadas dan cuenta de una dificultad para inhibir y distinguir entre información proveniente del medio y de asociaciones propias generando falsos recuerdos. Existe evidencia de que los errores son útiles para caracterizar el envejecimiento patológico y, por tanto, se sugiere que se incluyan en protocolos de evaluación (5,108,115,116).

#### 1.3.2.2. Antecedentes validaciones y normalizaciones de TAAVR

El TAAVR ha sido adaptado, estandarizado y validado en distintos idiomas y países, tanto con muestras clínicas como con sujetos sanos representativos de la población (5). Específicamente, se han llevado a cabo estudios normativos en población portuguesa (109), canadiense de habla francesa (117), alemana (118), israelí (112,119), griega (110), holandesa (120), brasilera (121) y noruega y sueca (122). Asimismo, se han llevado a cabo una serie de estudios psicométricos del TAAVR en poblaciones hispanas, sin embargo, no existen investigaciones con muestras de sujetos sanos representativas de la población española en las últimas décadas (108,123–125).

Una tesis doctoral llevada a cabo hace 3 décadas (126) ha sido considerada referencia de la validez del test en el país, sin embargo, no ha sido publicada. Se realizó un estudio comparativo entre el desempeño de sujetos sanos y pacientes con TCE, pero sin desarrollar baremos propios (127) y en otra investigación (113) se proporcionan normas únicamente para población mayor de 60 años, con una muestra reducida.

Existe una robusta evidencia de la validez de las distintas adaptaciones del TAAVR en la literatura. Su validez de constructo ha sido demostrada a partir del estudio de su estructura interna con muestras sanas y patológicas, obteniéndose estructuras factoriales congruentes con la teoría subyacente, que da cuenta de los subprocesos cognitivos y componentes de memoria implicados en la tarea (116,119,121,128–130). Asimismo, una serie de hallazgos confirman que el TAAVR discrimina entre sujetos cognitivamente

sanos y muestras clínicas (110,122,131). Además, su validez convergente y divergente han sido ampliamente demostradas (121).

Los estudios psicométricos han sido fundamentales para determinar el posible efecto de variables sociodemográficas sobre el desempeño en el TAAVR. Se sabe que existen diferencias en la ME a lo largo del ciclo vital y, en poblaciones adultas, dichas variables tienen una relación inversamente proporcional, siendo este sistema cognitivo uno de los más sensibles al efecto del envejecimiento (5,15,23). Este mismo patrón indudablemente se encuentra con la medida que proporciona el test, incrementándose la tasa de cambios a partir de los 60 años (5,107,108,112,113,117,118,120,122).

Sin embargo, dicho declive no se refleja de forma similar en las distintas puntuaciones que reflejan distintos subprocesos de la ME. Específicamente, el mayor declive se observa en la evocación libre en tareas de recuerdo diferido, mientras que en tareas de reconocimiento dichos cambios son sutiles y sin significancia estadística (5,132).

Con respecto al género, la evidencia no es tan consistente, aunque existe una tendencia que refleja un mejor desempeño en el TAAVR en las mujeres (5,63,110,118,120,122,133). Son escasos los estudios que no encuentran diferencias y aún más infrecuentes aquellos que encuentran un patrón contrario (5,108,117). En cuanto al nivel educativo, es robusta la evidencia respecto a la relación positiva con las puntuaciones del TAAVR (107,108,110,112,113,117,120,122). Por último, el nivel socioeconómico ha demostrado pobre relación con la medida en cuestión (108).

#### 1.3.2.3. Relevancia del TAAVR en el estudio del envejecimiento

El TAAVR es una medida útil para diferenciar entre muestras clínicas. Se han encontrado algunas diferencias entre los pacientes con TCE, epilepsia, ictus y tumores y aquellos con diagnósticos psiquiátricos, así como puntuaciones sustancialmente menores en los sujetos con probable demencia en comparación con las otras condiciones, aunque por sí solo el TAAVR no es suficiente para realizar un diagnóstico diferencial(107).

En el campo del envejecimiento patológico, dicho test se utiliza ampliamente para generar modelos explicativos, no solo respecto a la fenomenología sino al correlato neurobiológico y, finalmente, algoritmos predictivos para abordar tempranamente la EA(134,135). De hecho, investigaciones previas sugieren que el test es sensible para predecir el progreso de DCL a algún trastorno neurocognitivo mayor (131,136,137).

Específicamente, al comparar la medida del TAAVR en la línea base de grupos de sujetos sin declive cognitivo, con DCL y pacientes que desarrollaron tras dos años probable demencia por EA(131), se comprobó que la curva de aprendizaje difería significativamente, siendo más baja en el último grupo. Otras medidas confiables para considerar la probable presencia de EA son: el total de palabras repetidas, el porcentaje de olvido y una falla total en la evocación en el intento VI.

Una posible explicación para dicho declive en las medidas del test es la presencia de atrofia temporal medial encontrada en pacientes con DCL que, a su vez, predice un futuro diagnóstico de EA. Se sabe, por tanto, que durante la ejecución en el TAAVR se requiere de la activación de estas áreas, predominantemente izquierdas y, por esto, el test logra identificar cambios preclínicos de la EA (5,131,135). Específicamente, la memoria inmediata, capacidad de aprendizaje, la interferencia proactiva, el recuerdo diferido y el reconocimiento pueden ser considerados indicadores confiables de la integridad del hipocampo (135).

Se ha demostrado el gran valor del TAAVR para comprender a mayor profundidad los sustratos neuroanatómicos asociados a los cambios en los subprocesos de ME en la demencia por EA. La evidencia refleja que el aprendizaje inicial y memoria inmediata están asociada al grosor cortical de la red de atención dorsal, la retención se asocia al hipocampo, y la evocación tras recuerdo diferido se relaciona tanto al volumen del hipocampo como al grosor de las redes por defecto y frontoparietal (11). Asimismo, se ha demostrado que a partir del TAAVR se puede predecir la conversión de DCL a demencia en 3 años, con una predicción similar a aquella con algoritmos basados únicamente en biomarcadores basados en neuroimagen (136).

Por último, el TAAVR ha resultado útil para diferenciar entre distintos tipos de trastornos neurocognitivos mayores: entre DFT y EA hay diferencias en la medida de aprendizaje, recuerdo diferido y reconocimiento (138,139), mientras que entre demencia por Cuerpos de Lewy y EA (140) se encontró que los primeros tienen menor porcentaje de olvido, aunque las puntuaciones en memoria inmediata son similares.

Es importante destacar que el TAAVR, por ser considerado uno de los tests de ME más sensibles, ha sido utilizado en estudios de olvido a largo plazo, aunque como se dijo anteriormente, no existe consenso respecto a los procedimientos de aplicación (88,141). En resumen, dado que la ME es imprescindible en el estudio del envejecimiento, y considerando el valor de esta medida para para la caracterización de las entidades



patológicas y generación modelos predictivos, es imperativo validar y desarrollar baremos normativos específicos con una muestra representativa de la población española que incluya, además, una medida de olvido a largo plazo (108,123–125).

#### 1.4. RELEVANCIA DE LA VALIDACIÓN Y NORMALIZACIÓN EN ESPAÑA DE INSTRUMENTOS DE MEDIDA DE ME

Los neuropsicólogos en España se enfrentan a un gran reto relativo a la necesidad primordial de desarrollo, validación y normalización de instrumentos de evaluación neuropsicológica, especialmente medidas novedosas y/o sensibles a cambios discretos en la cognición para garantizar un diagnóstico precoz y, por tanto, un tratamiento temprano y eficaz de la condición del paciente (93).

Los tests neuropsicológicos usados en España, y en gran parte de las naciones de habla hispana, carecen de parámetros normativos acordes a la cultura y etnogeografía propia. Todavía una proporción importante de pruebas neurocognitivas empleadas solo han sido estandarizadas en poblaciones hispanoparlantes en los Estados Unidos o en algunos pocos países de Sudamérica (142,143). Esta carencia de estudios de normalización específicos para cada región se debe, hasta cierto punto, a los costos de recolección de los datos necesarios que requieren de muestreos cuidadosos y tamaños muestrales grandes (144).

Sin embargo, es importante resaltar los aportes realizados a la evaluación neuropsicológica de nuestro país a través de los proyectos Neuronorma (145) y Normacog (142) que proporcionaron datos normativos para adultos de un amplio número de pruebas neurocognitivas. Asimismo, es importante destacar la creación, validación y revisión psicométrica del Test de Barcelona (146) su versión abreviada (147) y el proyecto NORMACODEM (148) en el cual se normalizaron instrumentos cognitivos y funcionales para la valoración específica de demencia.

Con respecto a las pruebas de evaluación de memoria, una adaptación española del California Learning Verbal Test denominada TAVEC (149,150) ha sido un aporte notable y, por otra parte, se han validado y normalizado el FCSRT dentro del Proyecto Neuronorma(145) y el Memory Binding Test(151). A pesar de esos grandes avances queda todavía mucho camino por recorrer para satisfacer la necesidad de adaptar, estandarizar y normalizar instrumentos neurocognitivos adecuados a nuestra población.

Sin embargo, el TAAVR carece de datos normativos y estudios de validación recientes con población adulta sana en nuestro país. Asimismo, la validación y baremación inicial del S-FNAME presenta algunas limitaciones(93) requiriendo de un proceso de

normalización con una muestra que cumpla con los requerimientos necesarios para esto (152) En este sentido, tomando en cuenta la relevancia de estos instrumentos de medida de ME dentro del proceso de evaluación de salud cerebral en el envejecimiento, el objetivo de esta tesis es llevar a cabo el proceso de validación psicométrica y la generación de baremos normativos para la población española con edades entre 40 y 65 años.



## 2. HIPÓTESIS



## 2. HIPÓTESIS

Las hipótesis de trabajo que guiaron los estudios que componen la tesis son las siguientes:

- El S-FNAME y el TAAVR serán unos instrumentos neuropsicológicos válidos para medir memoria episódica en sujetos cognitivamente sanos españoles de mediana edad.
- La edad, el nivel educativo y el género tendrán un efecto en el desempeño de los sujetos sanos de mediana edad en el S-FNAME y en el TAAVR, lo cual se verá reflejado en los baremos normativos a desarrollarse.
- El desempeño de los sujetos en una medida novedosa propuesta de olvido a largo plazo con el TAAVR variará dependiendo del procedimiento establecido para medirlo.



### 3. OBJETIVOS





### 3. OBJETIVOS

Objetivo principal:

Estudiar las propiedades psicométricas de las pruebas neurocognitivas S-FNAME y TAAVR diseñadas para evaluar la memoria episódica y establecer sus baremos normativos para una muestra española de sujetos cognitivamente sanos de mediana edad.

Objetivos secundarios:

- Evaluar la validez (constructo por estructura interna, convergente y divergente) del S-FNAME y desarrollar baremos normativos a partir de una muestra española de sujetos cognitivamente sanos de mediana edad, tomando en cuenta edad, género y nivel educativo.
- Evaluar la validez (constructo por estructura interna, convergente y divergente) del TAAVR y generar baremos normativos a partir de una muestra española de sujetos cognitivamente sanos de mediana edad, tomando en cuenta edad, género y nivel educativo y género.
- Evaluar el desempeño de sujetos cognitivamente sanos de mediana edad en una medida propuesta de olvido a largo plazo tras una semana, y determinar el efecto de la modalidad de aplicación sobre el desempeño de la muestra.



## 4. COMPENDIO DE PUBLICACIONES





#### 4.1. Artículo 1

Alvarez-Schulze, V., Cattaneo, G., Pachón-García, C., Solana-Sánchez, J., Tormos-Muñoz, J. M., Alegret, M., Pascual-Leone, A., Bartrés-Faz, D., & Barcelona Brain Health Initiative group (2021). Validation and Normative Data of the Spanish Version of the Face Name Associative Memory Exam (S-FNAME). *Journal of the International Neuropsychological Society: JINS*, 1–11. <https://doi.org/10.1017/S1355617721000084>.



# Validation and Normative Data of the Spanish Version of the Face Name Associative Memory Exam (S-FNAME)

Vanessa Alviarez-Schulze<sup>1,2,\*</sup> , Gabriele Cattaneo<sup>1,2</sup>, Catherine Pachón-García<sup>1,2</sup>, Javier Solana-Sánchez<sup>1,2</sup>, Josep M. Tormos-Muñoz<sup>1,2</sup>, Montserrat Alegret<sup>3,4</sup> , Alvaro Pascual-Leone<sup>1,5,6</sup>, David Bartrés-Faz<sup>1,7</sup>, and the Barcelona Brain Health Initiative group<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Institut Guttmann, Institut Universitari de Neurorehabilitació adscrit a la UAB, Badalona 08916, Spain

<sup>2</sup>Department of Medicine, Universitat Autònoma de Barcelona, Bellaterra 08035, Spain

<sup>3</sup>Research Center and Memory Clinic, Fundació ACE, Institut Català de Neurociències Aplicades, Universitat Internacional de Catalunya, Barcelona 08029, Spain

<sup>4</sup>Networking Research Center on Neurodegenerative Diseases (CIBERNED), Instituto de Salud Carlos III, Madrid 28031, Spain

<sup>5</sup>Hinda and Arthur Marcus Institute for Aging Research and Deanna and Sidney Wolk Center for Memory Health, Hebrew SeniorLife, Boston, MA 02131, USA

<sup>6</sup>Department of Neurology, Harvard Medical School, Boston, MA 02115, USA

<sup>7</sup>Departament de Medicina, Facultat de Medicina i Ciències de la Salut i Institut de Neurociències, Universitat de Barcelona, Barcelona 08036, Spain

(RECEIVED July 10, 2020; FINAL REVISION December 24, 2020; ACCEPTED January 5, 2021; FIRST PUBLISHED ONLINE March 22, 2021)

## Abstract

**Objective:** The relevance of the episodic memory in the prediction of brain aging is well known. The Face Name Associative Memory Exam (FNAME) is a valued associative memory measure related to Alzheimer's disease (AD) biomarkers, such as amyloid- $\beta$  deposition preclinical AD individuals. Previous validation of the Spanish version of the FNAME test (S-FNAME) provided normative data and psychometric characteristics. The study was limited to subjects attending a memory clinic and included a reduced sample with gender inequality distribution. The purpose of this study was to assess S-FNAME psychometric properties and provide normative data in a larger independent sample of cognitively healthy individuals. **Method:** S-FNAME was administered to 511 cognitively healthy volunteers (242 women, aged 41–65 years) participating in the Barcelona Brain Health Initiative cohort study. **Results:** Factor analysis supported construct validity revealing two underlying components: face-name and face-occupation and explaining 95.34% of the total variance, with satisfactory goodness of fit. Correlations between S-FNAME and Rey Auditory-Verbal Learning Test were statistically significant and confirmed its convergent validity. We also found weak correlations with non-memory tests supporting divergent validity. Women showed better scores, and S-FNAME was positively correlated with education and negatively with age. Finally, we generated normative data. **Conclusions:** The S-FNAME test exhibits good psychometric properties, consistent with previous findings, resulting in a valid and reliable tool to assess episodic memory in cognitively healthy middle-aged adults. It is a promising test for the early detection of subtle memory dysfunction associated with abnormal brain aging.

**Keywords:** Episodic memory, memory and learning test, validation study, Alzheimer's disease, neuropsychologic test, cognitive aging.

## INTRODUCTION

Episodic memory is part of the declarative memory system referred to as the ability to learn and store unique events or personal experiences (emotions, thoughts, and perceptions) that imply temporal and spatial data (Lezak, Howieson & Loring, 2004; Pause et al., 2013; Weintraub et al., 2013).

This cognitive function decreases considerably in aging, with interindividual variability, prematurely reflecting critical neurocognitive disorders (Josefsson, De Luna, Pudas, Nilsson & Nyberg, 2012; Henson et al., 2016). Sensitive indicators of abnormal aging changes in episodic memory measures have been associated with underlying preclinical AD pathological processes, such as grey matter atrophy in the hippocampus and entorhinal cortex, and brain amyloid- $\beta$  and tau deposition (Weintraub et al., 2013; Tromp, Dufour, Lithfous, Pebayle & Després, 2015; Duke-Han, Nguyen, Stricker & Nation, 2017; Polcher et al., 2017; Lim et al., 2018).

\*Correspondence and reprint requests to: Vanessa Alviarez-Schulze, Institut Guttmann, Institut Universitari de Neurorehabilitació adscrit a la UAB, Hospital de Neurorehabilitació, Camí de Can Ruti, s/n, 08916, Badalona 2347, Spain. E-mails: [gcattaneo@guttmann.com](mailto:gcattaneo@guttmann.com); [valviarez@guttmann.com](mailto:valviarez@guttmann.com)



In this context, associative memory is an important domain in early AD diagnosis. Tasks involving cross-modal associations, as faces and names pairs due to its complex nature and high ecological validity, have been suggested as promising tools (Loewenstein, Curiel, Duara & Buschke, 2018).

Neuroimaging studies have provided further support for using the face-name paradigm as a marker of prodromal AD (Rentz et al., 2013; Jurick et al., 2018). Findings revealed that the encoding and memory formation of novel associations is differentially impaired in AD's early stages compared with normal aging. This paradigm has also been used to optimize the characterization and differentiation of Mild Cognitive Impairment (MCI) subtypes (Rentz et al., 2011; Polcher et al., 2017; Jurick et al., 2018; Kormas et al., 2018; Rubiño & Andrés, 2018).

Otherwise, valid, reliable, and sensitive tools are essential for explaining and predicting normal and pathological brain aging (Peña-Casanova et al., 2009; Amariglio et al., 2012; Papp et al., 2014; Nilsson & Lövdén, 2018). At present, few tests are sensitive to preclinical changes in major neurocognitive disorders, even when examinees could normally perform on other traditional neuropsychological tests (Estévez-González, Kulisevsky, Boltes, Ortemín, & García-Sánchez, 2003; Kielb, Weintraub, Rogalski, Weitner & Rademaker, 2015; Rentz et al., 2013; Silva et al., 2013; Kormas et al., 2018).

Following the original Face Name Associative Memory Exam (FNAME; Rentz et al. 2011), a psychometrically equivalent short form (FNAME-12; Papp et al., 2014) and a computerized version (FACEmemory®) have been created (Alegret et al., 2020). The FNAME, either the complete or short form, has been adapted and validated in several countries: Greek GR-FNAME12 version (Kormas et al., 2018), Spanish S-FNAME version (Alegret, Valero et al., 2015), and Latin American version named LAS-FNAME (Vila-Castelar et al., 2019).

S-FNAME test consists of asking the examinees to remember 16 face-name pairs and 16 face-occupation pairs for a total of 32 cross-modal pairs. The initial learning phase includes initial cued recalls for face-name pairs and face-occupation pairs followed by an immediate cued recall of both name and occupation associated with each face. Finally, a 30-Minute Delayed Cued Recall requires to evoke all information associated with each face after a 30-min delay (Alegret, Valero et al., 2015).

Previous validation studies confirmed construct validity using Factor Analysis (Alegret, Valero et al., 2015; Kormas et al., 2018) and discriminant validity comparing cognitively healthy, amnesic MCI, non-amnesic MCI individuals (Alegret et al., 2020).

Convergent validity has been previously tested calculating correlation with other memory tests as Rey Auditory-Verbal Learning Test, Rey-Osterrieth Complex Figure Test, Free, Cued Selective Reminding Test, and The Word List Learning test from the Wechsler Memory Scale-Third Edition (Amariglio et al., 2012; Papp et al., 2014; Alegret, Valero et al., 2015; Alegret et al., 2015; Vila-Castelar et al., 2019).

Similarly, divergent validity was tested by measuring correlation with non-memory tests (Papp et al., 2014; Alegret, Valero et al., 2015; Alegret et al., 2015; Vila-Castelar et al., 2019).

The FNAME Exam is currently considered a valuable tool within the clinical and research field. For example, according to Vila-Castelar et al. (2019), FNAME was applied in the US POINTER study (NCT03688126) whose objective was to reduce risks and protect the brain through lifestyle intervention. Also, the European Prevention of Alzheimer's Dementia (EPAD) Scientific Advisory Group for Clinical and Cognitive Outcomes recommended FNAME as an appropriate cognitive test associated with preclinical brain changes that should be included in clinical assessment protocols (Ritchie et al., 2017). In Catalonia, the S-FNAME is used in the Fundació ACE Healthy Brain Initiative (FACEHBI) (Rodríguez-Gomez et al., 2017), a broad longitudinal cohort of 200 middle-aged adults with Subjective Cognitive Decline, focused on increasing the understanding of preclinical AD.

As mentioned above, in Spain, Alegret et al. (2015) provided normative data and psychometric characteristics of S-FNAME. However, this study revealed some limitations regarding the sample: although it was composed of cognitively healthy individuals, the sample was limited to subjects attending a memory clinic. The size was reduced ( $n = 110$ ) with gender inequality distribution. In conclusion, given the relevance of assessing cross-modal associative face-name memory, as a sensitive measure of preclinical AD, we aimed to determine the validity and reliability of the S-FNAME test from a population-based larger sample, as well as to develop population-specific normative tables based on a Spanish sample between 41 and 65 years.

## METHODS

### Participants

This study was carried out within the in-person assessment of a longitudinal prospective population-based cohort study ongoing in Barcelona: the Barcelona Brain Health Initiative (BBHI; Cattaneo et al., 2018). 511 cognitively healthy volunteers (242 women) aged between 41 and 65 years ( $M = 52.66$ ,  $SD = 7.05$ ) completed the neurocognitive assessment (Table 1) and were included in this study.

Most of the participants were Catalonia residents (96.09%) and only 3.91% came from other areas within Spain. 95% of our participants were Catalan-Spanish bilinguals (5% were only Spanish speakers). Catalan dominant bilinguals (58.5%) reported to be early and high proficient bilinguals and regularly exposed to both languages, living most of them in a highly bilingual context, such as Barcelona city or its metropolitan area.

Participants with history or current neurological or psychiatric disease diagnosis, traumatic brain injury (TBI) with loss of consciousness, substance abuse/dependence, or treatment with psychopharmacological drugs were excluded. We excluded examinees with objective deficits in neuropsychological tests included in the BBHI protocol (see Cattaneo et al., 2018),

**Table 1.** Frequencies of sociodemographic variables

Age Range		40–54		55–65	
		<i>n</i>	%	<i>n</i>	%
Years of Education	0–15	66	22.5	83	38.1
	16	227	77.5	135	61.9
	Total	293	100.0	218	100.0
Gender	Women	142	48.5	100	45.9
	Men	151	51.5	118	54.1
	Total	293	100.0	218	100.0

and those who scored below 26 points on the Mini-Mental State Examination (Folstein, Folstein, & McHugh, 1975; Blesa et al., 2001).

All participants provided explicit informed consent and the protocol was approved by the Comité d'Ètica i Investigació Clínica de la Unió Catalana d'Hospitals, local ethics committee.

## Procedures and Materials

S-FNAME was administered according to the standardized procedure published by Alegret et al. (2015). The test was the first applied during BBHI cognitive assessment session (Cattaneo et al., 2018), and its administration took between 35 and 40 min. It is essential to highlight that no other memory tests were applied between the S-FNAME initial learning and the 30-min delayed recall.

S-FNAME application procedure began with the face study phase: subjects were presented all 16 faces, four faces to a page, each in a quadrant. Participants were requested to look at each face for 2 s while the professional pointed his/her finger on it. In the Initial study of face-name pairs (FN-N), participants were shown the same 16 faces with names underneath. They had to learn the name associated with each face during this single trial. Then, in the Initial cued recall of face-name pairs (ILN), the subjects were again presented faces and were asked to evoke each face's corresponding name. Scores were the result of correctly recalled pairs (ILN).

The Initial study of face-occupation pairs (FN-O) consisted of presenting the same 16 faces, but this time with occupations underneath. Subjects were requested to study occupation-face associations, and in the Initial cued recall of face-occupation pairs, examinees were shown the faces. They were asked to evoke the related occupation of each face. Scores were the result of correctly recalled pairs (ILO). Then in the Immediate cued recall, subjects were presented with all stimuli and asked to remember both names (CRN score) and occupations (CRO score) associated with each.

Finally, in the 30-min delayed cued recall, participants were again shown the faces and were asked to evoke the name (CRN30 score) and occupation (CRO30 score) associated with each face. All scores (ILN, ILO, CRN, CRO, CRN30, and CRO30) ranged from 0 to 16.

During the BBHI cognitive assessment session (Cattaneo et al., 2018), a comprehensive neuropsychological tests

battery was administered in the following fixed order: S-FNAME Exam, direct and inverse digit span (Peña-Casanova et al., 2012), Trail Making Test part A and B (TMTA and TMTB, respectively) (Peña-Casanova et al., 2012), phonemic and semantic fluency tasks (Peña-Casanova et al., 2012), Reasoning Matrix subtest from Wechsler Adult Intelligence Scale- Fourth Edition (WAIS-IV) (Wechsler, 2012), Rey Auditory-Verbal Learning Test (RAVLT; Schmidt, 1996), Block Design subtest from WAIS-IV (Wechsler, 2012). Letter-Number Sequencing (Peña-Casanova et al., 2012), Coding and Cancellation subtests from WAIS-IV, and Corsi block-tapping test (Peña-Casanova et al., 2012). A 30-min delayed cued recall of the S-FNAME Exam was obtained before RAVLT. The cognitive assessment session was conducted by two expert neuropsychologists and lasted approximately 90 min.

Neuropsychological tests used for validation purposes were: Rey Auditory-Verbal Learning Test (RAVLT; Schmidt, 1996), Trail Making Test parts A and B (TMTA and TMTB, respectively) (Peña-Casanova et al., 2012), Reasoning Matrix and Block Design subtests (Wechsler, 2012).

RAVLT was chosen to obtain convergent validity evidence considering it is one of the gold standard instruments for episodic memory assessment. We included First Trial, Total Learning, and Delayed Recall scores. The other non-mnesic tests were used to evaluate divergent validity, considering that these tasks measure different constructs (visuospatial and visuoconstructive abilities, fluid intelligence, processing speed, and cognitive flexibility) than those assessed by the FNAME.

## Data Analysis

Statistical analyses were performed using SPSS version 22.0 (Statistical Package for Social Sciences, Chicago, IL, USA). The frequency table was presented (see Table 1) to illustrate the distribution of sociodemographic variables (age ranges, educational level, gender) (see Table 1). Descriptive analyses for age (continuous measure) and years of education were included (see Table 2).

Years of education were estimated by explicitly asking the participants to report the total time of formal education achieved counting from the time when education becomes obligatory in Spain (primary school). In Spain, the mandated educational system includes elementary/primary school (6 years), secondary obligatory school (4 years) and baccalaureate/high school or Middle Grade Vocational Training (2 years). Higher education comprises undergraduate degree (4 years) and postgraduate degrees (specialization, master, and PhD programs).

Also, S-FNAME scores: ILN, ILO, CRN, CRO, CRN30, CRO30, subtotal scores for names (FN-N = ILN + CRN + CRN30) and occupations (FN-O = ILO + CRO + CRO30) and total score (S-FNAME Total = ILN + ILO + CRN + CRO + CRN30 + CRO30), as well as performance on the other neuropsychological tests were shown in Table 2.

**Table 2.** Demographic variables, S-FNAME, and other cognitive tests scores

	Min	Max	Mean	SD
Age	41	65	52.66	7.05
Education (years)	8	29	17.27	3.70
ILN	0	16	6.68	3.68
ILO	0	16	9.35	3.26
CRN	0	16	5.03	3.64
CRO	0	16	8.76	3.35
CRN30	0	16	5.00	3.68
CRO30	0	16	8.57	3.42
FN-N	0	48	16.71	10.70
FN-O	0	48	26.68	9.81
S-FNAME Total	5	96	43.39	17.73
I Trial RAVLT	2	14	6.23	1.83
RAVLT Total learning	24	74	51.89	8.48
RAVLT Delayed Recall	4	15	11.31	2.60
TMTA	11	61	27.27	8.63
TMTB	34	276	79.61	28.44
Matrix Reasoning WAIS-IV	6	26	19.95	3.45
Block Design WAIS-IV	20	65	45.82	10.60

*Note.* ILN = initial learning for names score; ILO = initial learning for occupations score; CRN = immediate cued recall for names score; CRO = immediate cued recall for occupations; CRN30 = delayed cued recall for names; CRO30 = delayed cued recall for occupations; FN-N = subtotal of face-name pairs; FN-O = subtotal of face-occupation pairs; S-FNAME Total = sum all SFNAME scores; I Trial RAVLT = Trial I of Rey Auditory Verbal Learning Test; RAVLT Total Learning = Total recall between Trial I and Trial V of Rey Auditory-Verbal Learning Test; RAVLT Delayed Recall = RAVLT recall after 30 min; TMTA = Trail Making Test part A; TMTB = Trail Making Test part B; Matrix Reasoning = subtest of Wechsler Adult Intelligence Scale IV; Block Design = subtest of Wechsler Adult Intelligence Scale IV.

To examine construct validity, we carried out an exploratory factor analysis (EFA) to determine the underlying factorial structure. Then, confirmatory factor analysis (CFA) was executed using IBM SPSS AMOS. To examine the goodness of fit of the factorial structures, we used the absolute, incremental, and indicators: Chi-square ( $\chi^2$ ), Normed Chi-square ( $\chi^2/\text{df}$ ), Goodness of Fit Index (GFI), Adjusted Goodness Fit Index (AGFI), Root Mean Square Error of Approximation (RMSEA), Normed Fit Index (NFI), and Tucker-Lewis Index (TLI) (Hair, Anderson, Tatham, & Black et al., 1999; Mulaik, 2009). Convergent validity was assessed using Pearson correlation coefficients between S-FNAME and RAVLT scores: RAVLT Total Learning (sum of RAVLT learning trials I, II, III, IV, and V) and RAVLT Delayed Recall (retrieval after 30 min). Divergent validity was examined, measuring Pearson correlation coefficients with non-memory tests: TMTA, TMTB, and Matrix Reasoning and Block Design subtests from WAIS-IV. Reliability was calculated using Cronbach's  $\alpha$  to assess the internal consistency of S-FNAME.

Correlation indices between demographic variables and S-FNAME scores were calculated, and to confirm the contribution of gender, age, and education on S-FNAME scores were used s. multiple linear regression analyses.

Finally, an Analysis of Variance (ANOVA) was used to examine the multivariate effect of gender, age ranges (<55 and  $\geq 55$  years old), and educational level (<16 and  $\geq 16$  years of formal education) for all the S-FNAME scores (ILN, ILO, CRN, CRO, CRN30, CRO30, subtotals FN-N, FN-O, and S-FNAME Total). The configuration of the age groups was obtained after multiple comparisons between different age ranges, in order to guarantee that the resulting groups reflected significant differences in S-FNAME scores, instead of arbitrarily dividing age (Ferreira & Campagna, 2014).

Then, norms were generated considering the combination of those variables that reflected a significant effect. For all the analyses, statistical significance was determined when  $p < .05$ .

## RESULTS

Gender, age ranges (41–54 and 55–65 years), and educational level (<16 and  $\geq 16$  years) are represented in Table 1; these categorical variables were used to develop normative tables. We found a homogeneous gender distribution ( $p = .25$ ). Gender resulted not different between age ranges ( $\chi^2 (1) = .337$ ;  $p = .56$ ). Also, educational level was similar for gender distribution ( $\chi^2 (1) = .490$ ;  $p = .48$ ).

Descriptive analyses for age, years of formal education, S-FNAME performance (ILN, ILO, CRN, CRO, CRN30, CRO30, FN-N, FN-O, and S-FNAME Total), and other neurocognitive tests scores used for validation are represented in Table 2. As shown, subjects obtained higher scores on the occupation-face than on the total face-name tests.

## Validation

Pairwise correlation coefficients revealed FN-N was positively associated with FN-O ( $r = .49$ ,  $p < .001$ ) and subtotals (FN-N and FN-O) showed a statistically significant positive correlation with S-FNAME Total score ( $r = .88$  and  $r = .85$ ;  $p < .001$ ) (Table 3). In addition, S-FNAME showed excellent internal consistency ( $\alpha = .918$ ).

S-FNAME scores and age were negatively correlated ( $p < .001$ ). Instead, the association between years of formal education and S-FNAME scores reflected a positive trend ( $p < .001$ ) (Table 3).

To examine the construct validity of S-FNAME, we ran an exploratory factor analysis (AFE) followed by confirmatory factor analysis. AFE was carried out using principal component analysis and direct Oblimin rotation (Hair et al., 1999). The factor analysis was viable according to the Kaiser-Meyer-Olkin measure of sampling adequacy (KMO = .821), and Bartlett's test of sphericity ( $\chi^2 (15) = 4638.35$ ;  $p < .001$ ). The determinant of the correlation matrix was, as expected, near to 0 (0.001; Hair et al., 1999).

EFA yielded two factors with an eigenvalue greater than 1. This solution explained 95.34% of the total variance of the construct. The two-factor model showed that factor 1 loads name scores (ILN, CRN, CRN30) and factor 2 were related to occupation scores (ILO, CRO, CRO30), as expected based

**Table 3.** Pairwise correlation coefficients

	FN-N	FN-O	FN-Total
Age	-.25**	-.26**	-.30**
Education (years)	.17**	.20**	.21**
FN-N		.49**	.88**
FN-O			.85**

\*\*  $p < .001$ .

**Table 4.** S-FNAME factor structure obtained from EFA

Matrix of structure	Component	
	1	2
CRO	.99	.48
CRO30	.99	.48
ILO	.97	.48
CRN30	.47	.98
CRN	.47	.98
ILN	.50	.96

on theory and previous findings (Table 4). Following the confirmatory modeling strategy (Hair et al., 1999), we carried out a confirmatory factor analysis for the two-factor model to verify its goodness of fit.

AFC revealed satisfactory goodness of fit values. Chi squares value ( $\chi^2(8) = 21.86$ ;  $p = .005$ ) is low, but it is statistically significant. A  $p$ -value greater than .05 is expected, but it is important to note that this indicator should not be considered determining in large populations due to its lack of sensitivity. Thus,  $\chi^2/df$  index is more appropriate due to its lower sensitivity to sample size;  $\chi^2/df = 2.73$  showed adequate absolute goodness of fit (Hair et al., 1999; Mulaik, 2009). GFI and AGFI were satisfactory, above .95 (GFI = .98; AGFI = .96). Also, RMSEA was within an acceptable range, between .05 and .08 (RMSEA = .058). Regarding the incremental fit indicators, NFI and TLI were above .90, reflecting good fit (NFI = .97; TLI = .96) (Hair et al., 1999; Mulaik, 2009).

To examine the convergent validity of S-FNAME Pearson correlation coefficients ( $r$ ) were calculated between S-FNAME (ILN, ILO, FN-N, FN-o, and S-FNAME Total) and RAVLT scores (Trial I, Total Learning and Delayed Recall). Statistically significant ( $p < .001$ ) associations were found for both RAVLT scores with medium effect size (Table 5).

According to divergent validity, we obtained Pearson correlation coefficients between S-FNAME scores and non-memory test. We found an inverse association between S-FNAME scores and TMTA and TMTB scores ( $p < .001$ ), except the correlation between FN-O and TMTA, which is close to 0. Also, a positive association ( $p < .001$ ) resulted between S-FNAME measures and Matrix Reasoning, Block Design of WAIS-IV, but with a small effect size (Table 5).

To confirm evidence of discriminant validity, we used Steiger's  $Z$  (1980) statistic to compare correlations between S-FNAME Total and non-memory test scores with those obtained by measuring convergent validity. Correlation between S-FNAME Total and Matrix Reasoning scores was, at a statistically significant level, lower than the correlation between S-FNAME Total and both RAVLT variables scores (Steiger's  $Z = -5.55$ ,  $p < .001$ ; Steiger's  $Z = -5.26$ ; Steiger's  $Z = -2.55$ ; Steiger's  $Z = -3.32$ ,  $p < .001$ ). Likewise, correlation coefficient between S-FNAME Total and Block Design performances was significantly lower than the correlation index between S-FNAME Total and both RAVLT variables scores (Steiger's  $Z = -5.99$ ,  $p < .001$ ; Steiger's  $Z = -5.57$ ; Steiger's  $Z = -2.37$ ; Steiger's  $Z = -2.51$ ,  $p < .001$ ).

## Normative Data

Multiple regression linear analyses were carried out to examine the demographic variables' contribution as predictors of S-FNAME performance. The results confirmed the significant contribution of age, gender, and year of formal education to the variance of S-FNAME scores ( $p < .001$ ), as illustrated in Table 6.

Therefore, prior to the development of normative tables, we determined the effect of age ranges (<55 and  $\geq 55$  years), gender and educational level (<16 and  $\geq 16$  years) on S-FNAME performance using ANOVA. Previously, homoscedasticity was confirmed using Levene test of equality of variance. Gender ( $F(1, 503) = 33.05$ ,  $p < .001$ ,  $\eta^2 = .06$ ), age ( $F(1, 503) = 14.82$ ,  $p < .001$ ,  $\eta^2 = .03$ ), and educational level ( $F(1, 503) = 9.95$ ,  $p = .002$ ,  $\eta^2 = .02$ ) showed a statistically significant effect on FN-N score. Regarding to FN-O performance, age ( $F(1, 503) = 15.85$ ,  $p < .001$ ,  $\eta^2 = .03$ ), educational level ( $F(1, 503) = 13.35$ ,  $p < .001$ ,  $\eta^2 = .03$ ), and gender ( $F(1, 503) = 12.19$ ,  $p = .001$ ,  $\eta^2 = .02$ ), reflected statistically significant influence. Likewise, gender ( $F(1, 503) = 30.21$ ,  $p < .001$ ,  $\eta^2 = .06$ ), age ( $F(1, 503) = 21.28$ ,  $p < .001$ ,  $\eta^2 = .04$ ), an education ( $F(1, 503) = 16.02$ ,  $p < .001$ ,  $\eta^2 = 0.03$ ), groups differed significantly in terms of their performance on S-FNAME Total. Interaction effects between demographics variables were not observed for any of the S-FNAME measures. Findings showed older than 55 years, less than 16 years of education and men obtained the lowest S-FNAME scores.

Finally, we stratified scores by gender, age, and educational level in Table 7 and calculated norms through percentile transformations (see Tables 8-10).

## DISCUSSION

The present study aimed to assess the psychometric properties of the S-FNAME and develop normative data based on a large sample of cognitively healthy middle-aged adults. The refinement of highly sensitive measures to detect major neurocognitive disorders' prodromal markers is extremely valuable and needed work (Polcher et al., 2017).

**Table 5.** Correlation coefficients between S-FNAME, RAVLT, and non-memory tests scores

	I TRIAL RAVTL	RAVLT Total Learning	RAVLT Delayed Recall	TMTA	TMTB	Matrix Reasoning	Block Design
ILN	.27**	.40**	.38**	-.14	-.17	.14**	.13**
ILO	.31**	.40**	.37**	-.08	-.13**	.17**	.13**
FN-N	.26**	.39**	.39**	-.14**	-.16**	.15**	.16**
FN-O	.30**	.41**	.39**	-.08	-.13**	.17**	.12**
S-FNAME	.32**	.46**	.45**	-.13**	-.17**	.19**	.16**
Total							

\*\*  $p < .01$ .

**Table 6.** Contribution of age, gender, and education on S-FNAME scores

Measure	Predictor	Standardized $\beta$	$t$	$p$ value	$R^2$
FN-N	Age	-.23	-5.58	<.001	.16
	Gender	-.28	-6.82	<.001	
	Education (years)	.16	3.77	<.001	
FN-O	Age	-.24	-5.66	<.001	.12
	Gender	-.17	-4.05	<.001	
	Education (years)	.18	4.17	<.001	
S-FNAME total	Age	-.27	-6.67	<.001	.19
	Gender	-.26	-6.51	<.001	
	Education (years)	.19	4.71	<.001	

**Table 7.** Performances on S-FNAME according to gender, age range, and educational level

S-FNAME scores	Women				Men			
	Age 40–54		Age 55–65		Age 40–54		Age 55–65	
	< 16 Education (years)	$\geq 16$ Education (years)	< 16 Education (years)	$\geq 16$ Education (years)	< 16 Education (years)	$\geq 16$ Education (years)	< 16 Education (years)	$\geq 16$ Education (years)
	$M (SD)$	$M (SD)$	$M (SD)$	$M (SD)$	$M (SD)$	$M (SD)$	$M (SD)$	$M (SD)$
ILN	7.28 (3.59)	8.62 (3.74)	6.48 (3.17)	7.12 (3.47)	6 (3.2)	6.42 (3.57)	3.98 (2.4)	5.56 (3.56)
ILO	9.41 (2.66)	10.7 (3.11)	8.57 (3.05)	9.72 (2.8)	8.71 (3.12)	9.81 (3.48)	7.61 (2.77)	8.05 (3.13)
CRN	5.47 (3.03)	6.87 (3.83)	4.90 (3.30)	5.48 (3.56)	4.06 (3.23)	5.09 (3.59)	2.34 (2.03)	3.69 (3.35)
CRO	8.69 (2.81)	10.12 (3.19)	7.81 (2.87)	9.22 (2.97)	7.85 (3.42)	9.49 (3.41)	6.90 (3.09)	7.31 (3.17)
CRN30	5.47 (3.15)	7 (3.89)	4.86 (3.17)	5.47 (3.79)	4.12 (3.21)	4.85 (3.58)	2.39 (2.08)	3.70 (3.29)
CRO30	8.75 (2.68)	9.82 (3.26)	7.5 (2.98)	9.17 (3.02)	7.76 (3.54)	9.28 (3.62)	6.73 (3.15)	7.08 (3.06)
FN-N	18.21 (9.48)	22.49 (11.20)	16.24 (9.32)	18.07 (10.45)	14.18 (9.33)	16.36 (10.45)	8.71 (6.19)	12.95 (9.79)
FN-O	26.84 (7.84)	30.63 (9.33)	23.88 (8.61)	28.12 (8.59)	24.32 (9.87)	28.58 (10.37)	21.24 (8.69)	22.44 (9.17)
S-FNAME	45.06 (14.32)	53.12 (17.84)	40.11 (15.27)	46.19 (15.63)	38.5 (16.11)	44.94 (17.47)	29.95 (11.79)	35.39 (16.8)
Total								

Face-Name Association tests are highly demanding and cross-modal measures that, due to their complexity, minimize possible compensating strategies and are capable of identifying changes not detected by other tests (Loewenstein et al., 2018; Rubiño & Andrés, 2018; Alegret et al., 2020).

Our results confirmed that S-FNAME is a valid and reliable measure. Factor analysis revealed two underlying dimensions with satisfactory goodness of fit. Face-occupation association pairs (ILO, CRO, CRO30) loaded to a first

component while face-name association pairs (ILN, CRN, CRN30) to the second one. This two-factor model demonstrates the test's construct validity and supports previous FNAME validation findings (Amariglio et al., 2012; Alegret et al., 2015; Kormas et al., 2018).

Convergent validity was demonstrated with strong and positive correlations with RAVLT, a traditional and widely used episodic-memory test. Specifically, initial learning and long-term memory RAVLT scores showed statistically

**Table 8.** Normative data for FN-N scores

Percentile	Women				Men			
	41–54 years		55–65 years		41–54 years		55–65 years	
	<16 Years of Education	>16 Years of Education	<16 Years of Education	>16 Years of Education	<16 Years of Education	>16 Years of Education	<16 Years of Education	>16 Years of Education
2	0	≤4	≤2	≤3	≤1	≤2	≤1	0
5	1–3	5–7	3–4	4–5	2	3	2	1
10	4	8–9	5–6	6–7	3–4	4–5	–	2–3
15	5–7	10	–	8	5	6	3	4–5
20	8–10	11–12	7	9	6	7	–	–
25	11–13	13	8	10	–	8	4	6
30	14	14–15	9–10	–	7	9	5	7
35	–	16	11	11	8–9	10–11	–	8
40	15–16	17–18	12	12	10	12	6	9
45	17–18	19–21	13	13–14	11	13	7	10–11
50	19	22–23	14–15	15–16	12	14	8	12
55	20	24	16–17	17	13–14	15–16	–	13
60	21–22	25–26	18–19	18–19	15–16	17	9	14
65	23	27–28	20	20–22	17–18	18–19	10	15
70	24	29–30	21	23–25	19–20	20–21	11	16
75	25	31–32	22	26	21–23	22–23	12–13	17–18
80	26	33–34	23–24	27–29	24	24–29	14	19–20
85	27	35–37	25–28	30	25–26	30	15–16	21–23
90	28–32	38–39	29–33	32–37	27–31	31–34	17–20	24–30
95	33–38	40–43	34–39	38–43	32–35	35–40	21–26	31–40
98	≥39	≥44	≥40	≥44	≥36	≥41	≥27	≥41

**Table 9.** Normative data for FN-O scores

Percentile	Women				Men			
	41–54 years		55–65 years		41–54 years		55–65 years	
	<16 Years of Education	>16 Years of Education	<16 Years of Education	>16 Years of Education	<16 Years of Education	>16 Years of Education	<16 Years of Education	>16 Years of Education
2	≤12	≤10	≤10	≤13	≤12	≤11	≤6	≤8
5	13	11–15	12	14–16	13	12–16	7–8	9–11
10	14–17	16–18	13–14	17	14–18	17–18	9–10	12–13
15	18–19	19–21	15	18	19	19–21	11–12	14
20	20	22–24	16	19–20	20–21	22–24	13	15
25	21	25–26	17–18	21–23	22	25–26	14	16
30	22	27 a 28	19	24	23	27–28	15	17
35	23	29	20	25	24	29	16–18	18
40	24	30	–	26	–	30	19–20	19
45	25	31	21	27	25	31	21	20
50	26	32	22	28	26	32	22	21–22
55	27–28	33	23	29	27–28	33	23	23
60	29–30	34	24	30	29–30	34	24	24
65	31–33	35	25–26	31–32	31–33	35	25–26	25–26
70	–	36	27–30	33	34	36	–	27
75	34	37	31–32	34–35	–	37	27	28–29
80	35	38–39	33	36–37	35	38–39	28–29	30–33
85	36	40–41	34–35	38	36	40–41	30	34–35
90	37–38	42–43	36–39	39–42	37–38	42–44	31–35	36–38
95	39	44–45	40–44	43–44	39	45	36–41	39
98	≥40	≥46	≥45	≥45	≥40	≥46	≥42	≥40

**Table 10.** Normative data for S-FNAME total scores

Percentile	Women				Men			
	41–54 years		55–65 years		41–54 years		55–65 years	
	<16 Years of Education	>16 Years of Education	<16 Years of Education	>16 Years of Education	<16 Years of Education	>16 Years of Education	<16 Years of Education	>16 Years of Education
2	≤16	≤17	≤17	≤25	≤9	≤18	≤11	≤10
5	17–25	18–25	18	26	10–16	19 a 22	12–15	11–14
10	26–29	26–34	19–22	27–28	17–19	23	16	15–17
15	30	35–39	23–26	29	20–24	24–26	17–18	18–21
20	31–32	40–41	27–28	30–31	25–28	27–29	19–20	22
25	33–35	42–43	29	32–36	29	30–32	21–22	23–24
30	36–38	44	30	37–38	30	33–37	22–24	25–26
35	39–40	45–46	31–33	39–40	31–32	38–39	–	27–29
40	41–43	47–49	34–36	41	33–34	40–42	25	30–32
45	44–45	50–51	37–38	42	35–36	43–44	26–28	33–34
50	46–48	52–55	39–41	43	37	45–46	29–30	35
55	49–50	56–58	42–43	44–46	38–41	47–49	31–32	36–37
60	51	59–60	44–45	47–48	42–43	50–51	33	38
65	52–53	61–63	46	49–53	44–45	52–54	34	39
70	54–56	64–66	47–48	54–57	46–48	55	35–37	40–42
75	57–58	67	49–50	58–61	49–52	56–59	38–40	43–46
80	59	68–71	51–55	62	53–56	60–63	41	47–50
85	60	72–76	56–64	63–68	57–61	64–67	42–45	51–53
90	61–63	77–80	65–69	69–73	62–67	68–71	46–50	54–70
95	64–73	81–85	70–73	74–80	68–71	72–78	51–56	71–77
98	≥74	≥86	≥74	≥81	≥72	≥79	≥57	≥78

significant association with immediate and delayed recall face-name and face-occupation scores, respectively. These results confirmed, like previous studies, that S-FNAME is an episodic memory test (Amariglio et al., 2012; Papp et al., 2014; Alegret, Valero, et al., 2015; Alegret et al., 2015; Kormas et al., 2018; Vila-Castelar et al., 2019).

Furthermore, we found inverse correlations between S-FNAME and TMT performance and positive, but with small effect size, correlation with Matrix Reasoning and Block Design. All of these standardized tests are non-memory measures. Negative associations with tests measuring cognitive functions other than memory, lower than relations with memory tests, give evidence to divergent validity of S-FNAME. Findings are similar to those reported in previous research (Alegret, Valero et al., 2015; Alegret et al., 2015; Kormas et al., 2018; Vila-Castelar et al., 2019). Results also revealed excellent internal consistency of the test, supporting its reliability.

S-FNAME performance was related to gender, age, and educational level. Women obtained higher scores than men on all S-FNAME scores, as previously reported by Alegret, Valero et al. (2015). Previous findings have described that women's performance on episodic memory tasks is higher (Andreano & Cahill, 2009). Also, our findings are in line with the results of Rentz et al. (2017), which demonstrated that women scored higher than men in early midlife. Still, gender differences were attenuated after menopause, especially in coding and evocation, with differences in storage and consolidation remaining.

Regarding age, most of the validation studies reported negative association FNAME scores (Amariglio et al., 2012; Alegret, Valero, et al., 2015; Kormas et al., 2018; Vila-Castelar et al., 2019; Alegret et al., 2020), as is expected considering the well-known memory decline in aging (Lezak et al., 2004; Peña-Casanova et al., 2009; Josefsson et al., 2012; Henson et al., 2016).

Concerning education, there are previous contradictory results; while some studies reported a significant positive effect similar to our findings (Papp et al., 2014; Vila-Castelar et al., 2019), other authors failed to find this association (Amariglio et al., 2012; Alegret, Valero et al., 2015; Kormas et al., 2018). This apparent inconsistency is possibly due to methodological issues and cultural differences in the samples used. In this line, Rubiño & Andrés (2018) highlight that the effect of age and educational level should be experimentally examined and must be verified in future studies using appropriate versions of the test in different samples.

Face-name component scores outperformed face-occupation component scores. It has been suggested that the face-name task is more sensitive to detect early changes in abnormal aging due to it is a more demanding and ecologically relevant task in older adults. It has also been related to higher brain A $\beta$  deposition in healthy individuals with subjective cognitive decline (Rentz et al., 2011; Jurick et al., 2018). Specifically, using S-FNAME, the worse face-name performance was significantly related to higher amyloid- $\beta$  deposition in the bilateral Posterior Cingulate Cortex (Sanabria et al., 2018). Rentz et al. (2017) and

Rubiño & Andrés (2018) explained that face-name associations imply pairing unrelated, abstract, and unique information making it more difficult than face-occupation associations that involve previously stored semantic knowledge.

Finally, we developed valuable normative data. Carrying out standardization studies is exceptionally relevant in clinical neuropsychology and research fields (Lezak et al., 2004; Peña-Casanova et al., 2009; Alegret et al., 2012; Del Pino, Peña, Schretlen, Ibarretxe-Bilbao & Ojeda, 2015).

S-FNAME is a promising tool for detecting a subtle decline in abnormal aging (Ritchie et al., 2017; Loewenstein et al., 2018). Population-specific normative tables for the age range included in this study are handy considering the importance of early detection of meaningful preclinical AD changes. Standardize and validate sensitive tests allow a better understanding of prodromal dementia and the application of timely treatment to prevent disability (Ritchie et al., 2017; Buckley & Pascual-Leone, 2020).

## Limitations

Our sample size was satisfactory for psychometric studies (Prieto & Muñiz, 2000; Evers, Sijtsma, Lucassen, & Meijer, 2010) and met the requirements to run factorial analyses (Hair et al., 1999; Costello & Osborne, 2005). Also, it was larger than those used in previous validation studies in Spain, which mentioned sample size and gender distribution as a limitation (Alegret, Valero et al., 2015). However, for normative studies, larger samples are recommended to obtain subgroups with a sufficient number of subjects according to the distribution of sociodemographic variables.

Also, our sample was representative of the current Spanish population in terms of age and gender. However, it does not offer a representative sample of the educational distribution (Instituto Nacional de Estadística [INE], 2019). Our cohort includes a large proportion of participants with a superior educational level and a reduced number of individuals with elementary or secondary obligatory school completed. Therefore, the main limitation of our study is that the level of education of the sample is above the Spanish population average.

Del Pino et al. (2015) noted that an unequal distribution and overrepresentation of highly educated individuals are recurrent in Spanish normative studies. Psychometric studies of other memory tests have also faced such limitations (Speer et al., 2013; Lavoie et al., 2018). Specifically, in previous validation studies of the FNAME Exam, Alegret et al. (2012) and Papp et al. (2014) divided educational level using the same cut-off point (16 years of formal education).

Further, a recent study examining the relationship between educational measures and dementia risk suggests that the stratification in high and low education (i.e., tertiary vs. non-tertiary education) revealed the strongest associations (Then et al., 2016).

It is crucial to emphasize that clinicians must be careful when interpreting the results derived from these norms during the evaluation of individuals with low educational levels. As

Alegret et al. (2012) mentioned, ideally, normative research would obtain data from epidemiological sampling; however, when individuals are recruited into studies through referral clinics, it is common to find bias regarding the educational level or socioeconomic status. Hence, we strongly recommend to stratify the sample of future research according to specific educational levels of the Spanish system.

The sample was obtained from the baseline assessment of the BBHI cohort study and, consequently, it is composed of healthy, cognitively unimpaired subjects. A limitation of our psychometric study is the lack of clinical samples that would allow us to determine the sensitivity and specificity of the SFNAME. Such data are important within the aging assessment practice to choose instruments capable of detecting cognitive impairment. Thus, future studies should target specific patient populations, including Spanish clinical samples, in order to provide such psychometric properties.

Finally, the need for longitudinal studies that provide evidence of the predictive validity of the S-FNAME remains. The BBHI study aims to determine brain health predictors and includes S-FNAME as one possible early marker of changes associated with aging (Cattaneo et al., 2018).

## ACKNOWLEDGEMENTS

A special thanks is extended to all participants and other partners (Ad-Salutem Institute, Sodexo, I.C.A. Informàtica y Comunicaciones Avanzadas, Neuroelectrics, Corporació Catalana de Mitjans Audiovisuals, Club Metropolitan, Casa Ametller, and Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya-AQuAS) for their invaluable collaboration.

## FINANCIAL SUPPORT

The research leading to these results has received funding from “la Caixa” Foundation (grant agreement n° LCF/PR/PR16/11110004) and also from Institut Guttmann and Fundació Abertis. David Bartrés-Faz was funded by the Spanish Ministry of Economy and Competitiveness (MINECO; PSI2015-64227-R) and a Institut Català de Recerca i Estudis Avançats ICREA Acadèmia 2019 award. Josep M. Tormos was partly supported by INNOBRAIN (COMRDI15-1-0017). Ad-Salutem Institute, Sodexo SA, ICA Informàtica y Comunicaciones Avanzadas, Neuroelectrics, Corporació Catalana de Mitjans Audiovisuals, Club Metropolitan, Casa Ametller, and Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya-AQuAS are commercial companies supporting the Barcelona Brain Health Initiative and this study. The funders had no role in study design, data collection, analysis, decision to publish, or manuscript preparation.

## CONFLICT OF INTEREST

The authors have nothing to disclose.



## ETHICAL STATEMENT

The present research was conducted and completed in accordance with the principles of the Helsinki Declaration. Before being included in the study all participants provided explicit informed consent and the protocol was approved by the Comité d'Ètica i Investigació Clínica de la Unió Catalana d'Hospitals, local ethics committee.

## REFERENCES

- Alegret, M., Espinosa, A., Vinyes-Junqué, G., Valero, S., Hernández, I., Tárraga, L.B., ... Boada, M. (2012). Normative data of a brief neuropsychological battery for Spanish individuals older than 49. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 34(2), 209–219. doi: [10.1080/13803395.2011.630652](https://doi.org/10.1080/13803395.2011.630652)
- Alegret, M., Muñoz, N., Roberto, N., Rentz, D., Valero, S., Gil, S., ... Boada, M. (2020). A computerized version of the Short Form of the Face-Name Associative Memory Exam (FACEmemory®) for the early detection of Alzheimer's disease. *Alzheimer's Research & Therapy*, 12(25), 1–11. doi: [10.1186/s13195-020-00594-6](https://doi.org/10.1186/s13195-020-00594-6)
- Alegret, M., Rodríguez-Gomez, O., Espinosa, A., Ortega, G., Sanabria, A., Valero, S., ... Boada, M. (2015). Concordance between subjective and objective memory impairment in volunteer subjects. *Journal of Alzheimer's disease*, 48, 1109–1117. doi: [10.3233/JAD-150594](https://doi.org/10.3233/JAD-150594)
- Alegret, M., Valero, S., Ortega, G., Espinosa, A., Sanabria, A., Hernández, I., ... Boada, M. (2015). Validation of the Spanish version of the face name associative memory exam (S-FNAME) in cognitively normal older individuals. *Archives of Clinical Neuropsychology*, 30(7), 712–720. doi: [10.1093/arclin/acv050](https://doi.org/10.1093/arclin/acv050)
- Amariglio, R., Frishe, K., Olson, L., Wadsworth, L., Lorus, N., Sperling, R.A., & Rentz, D. (2012). Validation of the Face Name Associative Memory Exam in cognitively normal older individuals. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 34(6), 580–587. doi: [10.1080/13803395.2012.666230](https://doi.org/10.1080/13803395.2012.666230)
- Andreano, J.M. & Cahill, L. (2009). Sex influences on the neurobiology of learning and memory. *Learning & Memory*, 16, 248–266.
- Blesa, R., Pujol, M., Aguilar, M., Santacruz, P., Bertran-Serra, I., Hernández, G., ... NORMACODEM Group (2001). Clinical validity of the 'mini-mental state' for Spanish speaking communities. *Neuropsychologia*, 39(11), 1150–1157. doi: [10.1016/S0028-3932\(01\)00055-0](https://doi.org/10.1016/S0028-3932(01)00055-0)
- Buckley, R. & Pascual-Leone, A. (2020). Age-related cognitive decline is indicative of neuropathology. *Annals of Neurology*, 87(6), 813–815. doi: [10.1002/ana.25733](https://doi.org/10.1002/ana.25733)
- Cattaneo, G., Bartrés-Faz, D., Morris, T.P., Sánchez, J.S., Macià, D., Tarrero, C., ... Pascual-Leone, A. (2018). The Barcelona brain health initiative: A cohort study to define and promote determinants of brain health. *Frontiers in Aging Neuroscience*, 10, 321. doi: [10.3389/fnagi.2018.00321](https://doi.org/10.3389/fnagi.2018.00321)
- Costello, A.B. & Osborne, J.W. (2005). Best practices in exploratory factor analysis: Four recommendations for getting the most from your analysis. *Practical Assessment, Research and Evaluation*, 10(7), 1–9.
- Del Pino, R., Peña, J., Schretlen, D., Ibarretxe-Bilbao, N., & Ojeda, N. (2015). Multisite study for norming and standardizing neuropsychological instruments in healthy people for Spanish population: Methods and characteristics of Normacog project. *Revista de Neurología*, 61(2), 57–65.
- Duke-Han, S., Nguyen, C.P., Stricker, N.H., & Nation, D.A. (2017). Detectable neuropsychological differences in early preclinical Alzheimer's disease: A meta-analysis. *Neuropsychology Review*, 27(4), 305–325. doi: [10.1007/s11065-017-9345-5](https://doi.org/10.1007/s11065-017-9345-5)
- Estévez-González, A., Kulisevsky, J., Boltes, A., Otermán, P., & García-Sánchez, C. (2003). Rey verbal learning test is a useful tool for differential diagnosis in the preclinical phase of Alzheimer's disease: Comparison with mild cognitive impairment and normal aging. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, 18, 1021–1028. doi: [10.1002/gps.1010](https://doi.org/10.1002/gps.1010)
- Evers, A., Sijtsma, K., Lucassen, W., & Meijer, R. (2010). The Dutch review process for evaluating the quality of psychological tests: History, procedure, and results. *International Journal of Testing*, 10, 295–317. doi: [10.1080/15305058.2010.518325](https://doi.org/10.1080/15305058.2010.518325)
- Ferreira, A. & Campagna, I. (2014). The rey auditory verbal learning test: Normative data developed for the Venezuelan population. *Archives of Clinical Neuropsychology*, 29, 206–215
- Folstein, M. F., Folstein, S.E., & McHugh, P.R. (1975). "Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *Journal of Psychiatric Research*, 12(3), 189–198. doi: [10.1016/0022-3956\(75\)90026-6](https://doi.org/10.1016/0022-3956(75)90026-6)
- Hair, J., Anderson, R., Tatham, R., & Black, W. (1999). *Análisis Multivariante* (5th. ed.). Madrid: Prentice Hall.
- Henson, R.N., Campbell, K.L., Davis, S.W., Taylor, J.R., Emery, T., Erzincinoglu, S., ... Kievit, R.A. (2016). Multiple determinants of lifespan memory differences. *Scientific Reports*, 6, 32527. doi: [10.1038/srep32527](https://doi.org/10.1038/srep32527)
- Instituto Nacional de Estadística [INE] (2019). *Anuario Estadístico De España 2019*. Madrid: INE. [https://www.ine.es/produser/pubweb/anuario19/anu19\\_completo.pdf](https://www.ine.es/produser/pubweb/anuario19/anu19_completo.pdf)
- Josefsson, M., De Luna, X., Pudas, S., Nilsson, L.G., & Nyberg, L. (2012). Genetic and lifestyle predictors of 15-year longitudinal change in episodic memory. *Journal of the American Geriatrics Society*, 60(12), 2308–2312.
- Jurick, S.M., Weissberger, G.H., Clark, L.R., Wierenga, C.E., Chang, Y.L., Schiehser, D.M., ... Bondi, M.W. (2018). Faulty adaptation to repeated face-name associative pairs in mild cognitive impairment is predictive of cognitive decline. *Archives of clinical neuropsychology: the official journal of the National Academy of Neuropsychologists*, 33(2), 168–183. doi: [10.1093/arclin/acx056](https://doi.org/10.1093/arclin/acx056)
- Kielb, S., Weintraub, S., Rogalski, E., Weitner, B., & Rademaker, A. (2015). Subjective cognitive complaints are associated with longitudinal changes in episodic memory. *Alzheimer's & Dementia*, 11 (7), 342–357. doi: [10.1016/j.jalz.2015.06.211](https://doi.org/10.1016/j.jalz.2015.06.211)
- Kormas, C., Megalokonomou, A., Zalonis, I., Evdokimidis, I., Kapaki, E., & Potagas C.(2018): Development of the Greek version of the Face Name Associative Memory Exam (GR-FNAME12) in cognitively normal elderly individuals. *The Clinical Neuropsychologist*, 32(1), 152–163. doi: [10.1080/13854046.2018.1495270](https://doi.org/10.1080/13854046.2018.1495270)
- Lavoie, M., Bherer, L., Joubert, S., Gagnon, J., Blanchet, S., Rouleau, I., ... Hudon, C. (2018). Normative data for the Rey Auditory Verbal Learning Test in the older French-Quebec population. *The Clinical Neuropsychologist*, 32(1), 1–14. doi: [10.1080/13854046.2018.1429670](https://doi.org/10.1080/13854046.2018.1429670)
- Lezak, M., Howieson, D., & Loring, D. (2004). *Neuropsychological Assessment* (4th ed.). New York: Oxford University Press.
- Lim, Y.Y., Kalinowski, P., Pietrzak, R.H., Laws, S.M., Burnham, S.C., Ames, D., ... Maruff, P.T. (2018). Association of  $\beta$ -amyloid and

- apolipoprotein E  $\epsilon$ 4 with memory decline in preclinical Alzheimer disease. *JAMA Neurology*, 75(4), 488–494. doi: [10.1001/jamaneurol.2017.4325](https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2017.4325)
- Loewenstein, D. A., Curiel, R. E., Duara, R., & Buschke, H. (2018). Novel cognitive paradigms for the detection of memory impairment in preclinical Alzheimer's disease. *Assessment*, 25(3), 348–359. doi: [10.1177/1073191117691608](https://doi.org/10.1177/1073191117691608)
- Mulaik, S. (2009). *Linear Causal Modeling with Structural Equations*. Boca Raton: CRC Press.
- Nilsson, J. & Lövdén, M. (2018). Naming is not explaining: Future directions for the “cognitive reserve” and “brain maintenance” theories Rik Ossenkoppele. *Alzheimer's Research and Therapy*, 10(1), 1–7. doi: [10.1186/s13195-018-0365-z](https://doi.org/10.1186/s13195-018-0365-z)
- Papp, K., Amariglio, R., Dekhtyar, M., Roy, K., Wigman, S., Bamfo, R., . . . Rentz, D. (2014). Development of a psychometrically equivalent short form of the face–name associative memory exam for use along the early Alzheimer's disease trajectory. *The Clinical Neuropsychologist*, 28(5), 771–785. doi: [10.1080/13854046.2014.911351](https://doi.org/10.1080/13854046.2014.911351)
- Pause, B.M., Zlomuzica, A., Kinugawa, K., Mariani, J., Pietrowsky, R., & Dere, E. (2013). Perspectives on episodic-like and episodic memory. *Frontiers in behavioral neuroscience*, 7, 33. doi: [10.3389/fnbeh.2013.00033](https://doi.org/10.3389/fnbeh.2013.00033)
- Peña-Casanova, J., Casals-Coll, M., Quintana, M., Sánchez-Benavides, G., Rognoni, T., Calvo, L., . . . Manero, R. (2012). Spanish normative studies in a young adult population (NEURONORMA young adults Project): Methods and characteristics of the sample. *Neurología*, 27(5), 253–260. doi: [10.1016/j.nrleng.2011.12.008](https://doi.org/10.1016/j.nrleng.2011.12.008)
- Peña-Casanova, J., Quiñones-Ubeda, S., Gramunt-Fombuena, N., Quintana, M., Aguilar, M., Molinuevo, J.L., . . . NEURONORMA Study Team. (2009). Spanish Multicenter Normative Studies (NEURONORMA Project): norms for the Stroop color-word interference test and the Tower of London-Drexel. *Archives of clinical neuropsychology: the official journal of the National Academy of Neuropsychologists*, 24(4), 413–429. doi: [10.1093/arclin/acp043](https://doi.org/10.1093/arclin/acp043)
- Polcher, A., Frommann, I., Koppa, A., Wolfsgruber, S., Jessen, F., & Wagner, M. (2017). Subjective cognitive complaints and objective cognitive function in aging: A systematic review and meta-analysis of recent cross-sectional findings. *Journal of Alzheimer Disease*, 56(3), 1185–1196. doi: [10.3233/JAD-160637](https://doi.org/10.3233/JAD-160637)
- Prieto, G. & Muñiz, J. (2000). Un modelo para evaluar la calidad de los test utilizados en España. *Papeles Del Psicólogo*, 77, 65–75.
- Rentz, D., Amariglio, R., Becker, J., Frey, M., Olson, L., Frishe, K., . . . Sperling, R. (2011). Face-name associative memory performance is related to amyloid burden in normal elderly. *Neuropsychologia*, 49(9), 2776–2783. doi: [10.1016/j.neuropsychologia.2011.06.006](https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2011.06.006)
- Rentz, D., Rodriguez, M., Amariglio, R., Stern, Y., Sperling, R., & Ferris, S. (2013). Promising developments in neuropsychological approaches for the detection of preclinical Alzheimer's disease: A selective review. *Alzheimer's Research & Therapy*, 5(6), 58–67. doi: [10.1186/alzrt222](https://doi.org/10.1186/alzrt222)
- Rentz, D., Weiss, B., Jacobs, E., Cherkerzian, S., Klubanski, A., Remington, A., . . . Goldstein, J. (2017). Sex differences in episodic memory in early midlife: Impact of reproductive aging. *Menopause*, 24(4), 400–408. doi: [10.1097/GME.0000000000000771](https://doi.org/10.1097/GME.0000000000000771)
- Ritchie, K., Ropacki, M., Albala, B., Harrison, J., Kaye, J., Kramer, J., . . . Ritchie, C. (2017). Recommended cognitive outcomes in pre-clinical Alzheimer's disease: Consensus statement from the European Prevention of Alzheimer's Dementia project. *Alzheimer's & Dementia*, 13(2), 186–195. doi: [10.1016/j.jalz.2016.07.154](https://doi.org/10.1016/j.jalz.2016.07.154)
- Rodriguez-Gomez, O., Sanabria, A., Perez-Cordon, A., Sanchez-Ruiz, D., Abdelnour, C., Valero, S., . . . Boada, M. (2017). FACEHBI: A prospective study of risk factors, biomarkers and cognition in a cohort of individuals with subjective cognitive decline. Study rationale and research protocols. *The Journal of Prevention of Alzheimer's Disease*, 4(2), 100–108. <https://doi.org/10.14283/jpad.2016.122>
- Rubiño, J.A. & Andres, P. (2018). The face-name associative memory test as a tool for early diagnosis of Alzheimer's disease. *Frontiers in Psychology*, 9, 1464. doi: [10.3389/fpsyg.2018.01464](https://doi.org/10.3389/fpsyg.2018.01464)
- Sanabria, A., Alegret, M., Rodriguez-Gomez, O., Valero, S., Sotolongo-Grau, O., Monté-Rubio, G., . . . Gailhajanet, A. (2018). The Spanish version of Face-Name Associative Memory Exam (S-FNAME) performance is related to amyloid burden in Subjective Cognitive Decline. *Scientific Reports*, 8(1), 3828–3826. doi: [10.1038/s41598-018-21644-y](https://doi.org/10.1038/s41598-018-21644-y)
- Schmidt, M. (1996). *Rey Auditory and Verbal Learning Test: A handbook*. Los Angeles: Western Psychological Services.
- Silva, D., Guerreiro, M., Santana, I., Rodrigues, A., Cardoso, S., Maroco J., & de Mendonça, A. (2013). Prediction of long-term (5 years) conversion to dementia using neuropsychological tests in a memory clinic setting. *Journal of Alzheimer's Disease*, 34(3), 681–690. doi: [10.3233/JAD-122098](https://doi.org/10.3233/JAD-122098)
- Speer, P., Minnerup, H., Bruchmann, S., Bracht, D., Stehling, C., Thielsch, M., . . . Lohmann, H. (2013). Age- and gender-adjusted normative data for the German version of Rey's Auditory Verbal Learning Test from healthy subjects aged between 50 and 70 years. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 36(1), 32–42. doi: [10.1080/13803395.2013.863834](https://doi.org/10.1080/13803395.2013.863834)
- Then, F.S., Luck, T., Angermeyer, M.C., & Riedel-Heller, S.G. (2016). Education as protector against dementia, but what exactly do we mean by education?. *Age and Ageing*, 45(4), 523–528. doi: [10.1093/ageing/afw049](https://doi.org/10.1093/ageing/afw049)
- Tromp, D., Dufour, A., Lithfous, S., Pebayle, T., & Després, O. (2015). Episodic memory in normal aging and Alzheimer disease: Insights from imaging and behavioral studies. *Ageing Research Reviews*, 24, 232–262. doi: [10.1016/j.arr.2015.08.006](https://doi.org/10.1016/j.arr.2015.08.006)
- Vila-Castelar, C., Papp, K., Amariglio, R., Torres, V., Baena, A., Gomez, D., . . . Quiroz, Y. (2019). Validation of the Latin American Spanish version of the facename associative memory exam in a Colombian Sample. *The Clinical Neuropsychologist*, 34(1), 1–12. doi: [10.1080/13854046.2019.1690050](https://doi.org/10.1080/13854046.2019.1690050)
- Wechsler, D. (2012). WAIS-IV. Escala de inteligencia de Wechsler para adultos-IV. *Manual De Aplicación Y Corrección*. Madrid: NCS Pearson, Inc.
- Weintraub, S., Dikmen, S., Heaton, R., Tulsky, D., Zelazo, P., Bauer, P., . . . Gershon, R. (2013). Cognition assessment using the NIH Toolbox. *Neurology*, 80(11), 54–64. doi: [10.1212/WNL.0b013e3182872ded](https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e3182872ded)



#### 4.2. Artículo 2

Alviarez-Schulze, V., Cattaneo, G., Pachón-García, C., Solana-Sánchez, J., Tormos-Muñoz, J., Pascual-Leone, A., Bartrés-Faz, D. Group. Validation and normative data of the Spanish version of the Rey Auditory Verbal Learning Test and associated long-term forgetting measures in middle-aged adults. *Frontiers in Aging Neuroscience*. Fecha de publicación: 09 de febrero de 2022. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2022.809019>





# Validation and Normative Data of the Spanish Version of the Rey Auditory Verbal Learning Test and Associated Long-Term Forgetting Measures in Middle-Aged Adults

Vanessa Alviarez-Schulze<sup>1,2,3,4\*</sup>, Gabriele Cattaneo<sup>1,3,5</sup>, Catherine Pachón-García<sup>1,2,3</sup>, Javier Solana-Sánchez<sup>1,3,5</sup>, Josep M. Tormos<sup>1,3,5</sup>, Alvaro Pascual-Leone<sup>1,6,7</sup> and David Bartrés-Faz<sup>1,8</sup>

<sup>1</sup> Institut Guttmann, Institut Universitari de Neurorehabilitació adscrit a la UAB, Badalona, Spain, <sup>2</sup> Departament de Medicina, Facultat de Medicina, Universitat Autònoma de Barcelona, Bellaterra, Spain, <sup>3</sup> Fundació Institut d'Investigació en Ciències de la Salut Germans Trias i Pujol, Badalona, Spain, <sup>4</sup> Departamento de Ciencias del Comportamiento, Escuela de Psicología, Universidad Metropolitana, Caracas, Venezuela, <sup>5</sup> Universitat Autònoma de Barcelona, Bellaterra, Spain, <sup>6</sup> Hinda and Arthur Marcus Institute for Aging Research and Deanna and Sidney Wolk Center for Memory Health, Hebrew SeniorLife, Boston, MA, United States, <sup>7</sup> Department of Neurology and Harvard Medical School, Boston, MA, United States, <sup>8</sup> Departament de Medicina, Facultat de Medicina i Ciències de la Salut, Institut de Neurociències, Universitat de Barcelona, Barcelona, Spain

## OPEN ACCESS

### Edited by:

Alessandro Martorana,  
University of Rome Tor Vergata, Italy

### Reviewed by:

Adrià Tort-Merino,  
Hospital Clínic de Barcelona, Spain  
Sara Cavaco,  
Centro Hospitalar Universitário do  
Porto, Portugal

### \*Correspondence:

Vanessa Alviarez-Schulze  
valviarez@guttmann.com

### Specialty section:

This article was submitted to  
Neurocognitive Aging and Behavior,  
a section of the journal  
Frontiers in Aging Neuroscience

**Received:** 04 November 2021

**Accepted:** 10 January 2022

**Published:** 09 February 2022

### Citation:

Alviarez-Schulze V, Cattaneo G, Pachón-García C, Solana-Sánchez J, Tormos JM, Pascual-Leone A and Bartrés-Faz D (2022) Validation and Normative Data of the Spanish Version of the Rey Auditory Verbal Learning Test and Associated Long-Term Forgetting Measures in Middle-Aged Adults. *Front. Aging Neurosci.* 14:809019. doi: 10.3389/fnagi.2022.809019

Rey Auditory Verbal Learning Test (RAVLT) is an episodic memory helpful measure to detect changes associated with abnormal aging. There is a lack of RAVLT validation and normalization studies in Spain. The aim was to determine its psychometric properties and explore long-term forgetting (LTF) performance through 1-week delayed recall under three different modes of administration. The RAVLT was administered to 602 cognitively healthy volunteers, aged between 41 and 65 years, of whom 251 completed the LTF assessment. Findings reveal a factorial structure of four components, with satisfactory goodness of fit, and adequate convergent and divergent validity. We also demonstrated the differential effect of three methodologies used in LTF assessment, supporting that test expectancy positively influences long-term storage. Finally, normative data were generated according to age, sex, and education. The test, including the LTF measure, is a promising tool to estimate memory in middle-aged adults and develop predictive brain aging models.

**Keywords:** episodic memory, long-term forgetting, Memory and Learning test, validation study, neuropsychological test, RAVLT validation

## INTRODUCTION

Episodic memory (EM) defined by Tulving (2002) as a neurocognitive system, particular and different from other memory domains, that enables to store specific experiences in terms of what happened and where and when the events happened (Pause et al., 2013) is considered a highly sensitive indicator of incipient brain pathology. Its decline has been considered as a

predictor of cognitive impairment toward dementia, even 10 years prior to the clinical diagnosis (Estévez-González et al., 2003; Pause et al., 2013; Boraxbekk et al., 2015; Lu et al., 2018).

Given its complexity, heterogeneity in EM performance has been found in various clinical populations, and the definition and quantification of EM decline in aging remain a questioned topic (Pause et al., 2013; Nyberg and Pudas, 2019). For this reason, the existence of adequately validated and standardized psychometric tests for memory measurement in different modalities (verbal and visual) is essential to identify healthy people, higher performers, or maintainers (successful memory aging), as well as those subjects with memory decline who show a negative rate of change in longitudinal measurements (Nyberg and Pudas, 2019).

Within the mnemonic function, LTF is a dimension that has been less studied (Baddeley et al., 2019). Accelerated long-term forgetting (ALF) is defined as a phenomenon by which memories that are encoded and maintained during intervals of approximately 30 min are then forgotten faster than expected over delays of days/weeks (Elliott et al., 2014). However, this definition is currently under review because there are no unique methods for calculating the ALF score (Butler et al., 2019).

The study of ALF shows high potential to improve Alzheimer's Disease (AD) prediction, and it has been strongly recommended to include it within longitudinal research (Tort-Merino et al., 2021a). Recent findings have suggested that LTF measures are much more sensitive to assess earlier pathological memory decline associated with mild cognitive impairment (MCI) and AD (Geurts et al., 2015). In fact, Wearn et al. (2020) found that the long-term delay period can improve the detection of subjects likely to decline during the following year. Also, there is evidence of the relation between ALF and early markers of AD, including subjective complaints, autosomal dominant AD mutation carriers, APOE E4 carriers, and abnormal levels of CSF A $\beta$ 42 and CSF A $\beta$ 42/ptau ratio (Tort-Merino et al., 2017, 2021a,b; Reiman, 2018; Weston et al., 2018; Zimmermann and Butler, 2018; Butler et al., 2019).

There is an urgent need for reliable, valid, and standardized LTF measures (Elliott et al., 2014; Baddeley et al., 2019; Mayes et al., 2019), considering that most of the long-term episodic memory tests usually limit retrieval to 20/30 min.

The RAVLT is a widely used episodic verbal memory test that measures encoding, consolidation, storing, and retrieval of verbally learned content (Schmidt, 1996; Schoenberg et al., 2006). Previous research suggests that the RAVLT is helpful to predict the progress of MCI to dementia (Estévez-González et al., 2003; Schoenberg et al., 2006; Drolet et al., 2014; Marchand et al., 2017; Moradi et al., 2017).

The RAVLT is a 15-unrelated-word verbal list-learning task (Rey, 1964; Schmidt, 1996). Different versions of this instrument have been developed, with variations in its application procedures (Estévez-González et al., 2003; Lezak et al., 2012; Bezdicek et al., 2014; Cavaco et al., 2015) that need to be considered for the comparison between studies, particularly for normative data selection (Messinis et al., 2007).

The version that we aim to validate is frequently used in Spain for clinical practice and research (Perea Bartolomé et al., 2000; Estévez-González et al., 2003; García-Rudolph et al., 2020;

Albu et al., 2021; Vaqué-Alcázar et al., 2021) and consists of five initial learning trials (Trials I–V) that imply attention, encoding, and reflect the ability to learn context-free auditory verbal stimuli over repeated practice. After a period of 20-min, Delayed Recall (Trial VI) is requested, followed by a recognition task (Trial VII), allowing to assess evocation and storage processes (Schoenberg et al., 2006; Lezak et al., 2012; Cavaco et al., 2015; Puerta Lopera et al., 2018). On the other hand, other versions also contain an interference list of 15 words (list B) after trials 1–5, which measures the interference effect (Schmidt, 1996; Lezak et al., 2012).

The classic RAVLT quantification, the total number of words recalled in each trial, has been shown to reflect specific patterns in healthy and clinical populations (Libon et al., 2015; Lu et al., 2018). However, some authors highlight the relevance of taking executions errors (perseverations and intrusions) into account when analyzing memory tasks because they are useful to characterize abnormal brain aging (Bezdicek et al., 2014; Ferreira Correia and Campagna Osorio, 2014; Libon et al., 2015; Montero and Cáceres, 2017; Weitzner et al., 2020).

The RAVLT has been previously standardized and validated in different languages, with different health and clinic populations (Schoenberg et al., 2006; Messinis et al., 2007; Fichman et al., 2010; Vakil et al., 2010; Bezdicek et al., 2014; Speer et al., 2014; Cavaco et al., 2015; Lavoie et al., 2018). Although there are studies with Hispanic populations (Marqués et al., 2013; Ferreira Correia and Campagna Osorio, 2014; Sánchez-Nieto et al., 2016; Puerta Lopera et al., 2018), there have been no published validation and standardization studies in recent decades with a representative healthy middle-aged Spanish sample, and its adapted and validated versions do not formally include LTF measurement.

Moreover, even if LTF of this test has been previously used in experimental studies, the procedures employed were not homogeneous (Mameniskiene et al., 2006; Butler et al., 2007; Atherton et al., 2019; Savage et al., 2019). In this vein, Elliott et al. (2014) introduced some methodological issues regarding LTF assessment. The main problem is the need to eliminate or minimize the possibility of rehearsal during delays. To solve this, Elliott et al. (2014) mentioned that some researchers have decided not to forewarn participants about a deferred evocation requirement (Weston et al., 2018; Wearn et al., 2020; Tort-Merino et al., 2021a). However, this method could not be the most appropriate within the clinical practice or longitudinal studies. If later assessments are needed, the comparisons between longitudinal points in time would be biased due to the effect of the test expectation on the consolidation process. Test expectation refers to the assumption of the “future relevance” of learned information given the warning of a long-term delayed recall (Shimizu, 1996; Wamsley et al., 2016).

Alternatively, other authors assumed a procedure that consists of asking the participants intentionally not to rehearse but explicitly did not forewarn them about the delayed retrieval after days/weeks; they were only informed that they would receive a call to complement the evaluation (Butler et al., 2007; Muhlert et al., 2010; Hoefeijzers et al., 2013; Savage et al., 2019). Nevertheless, as in the procedure described above, subjects may

predict that they will undergo an LTF testing again in longitudinal studies or clinical follow-up assessments.

In some other cases, the procedure described by the researchers is not clear (Davidson et al., 2007; Atherton et al., 2019). Considering that in follow-up measures the subjects could predict that they will be asked for a delayed recall, another possible application modality would be to inform them about the LTF probe requiring them not to practice. However, we hypothesize that test expectations and knowing that learned content will be asked could affect LTF performance.

It is essential to discuss these methodological concerns because there is evidence that rehearsal may decrease LTF (Elliott et al., 2014). Still, the potential effect of the different application modalities described above is unknown. Thus, possibly each application version would require specific normative data.

In conclusion, given the importance of assessing episodic memory as a preclinical indicator of abnormal aging, our main objectives were: (1) to determine the RAVLT validity and develop population-specific normative data in a Spanish sample of healthy individuals aged between 41 and 65 years; (2) to explore sample performance on the proposed LTF measure with a 1-week delayed recall using RAVLT under three different administration modalities.

## MATERIALS AND METHODS

### Participants

This study was conducted using data collected in 2019 on a subset of the participants enrolled in the in-person assessment of the Barcelona Brain Health Initiative (BBHI), a longitudinal prospective population-based cohort study (Cattaneo et al., 2018).

### Validation and Normative Sample

The validation sample consisted of 602 volunteers (280 women, mean age = 53.50, *SD* = 6.96, age range, 41–65, mean years of education = 17.21, *SD* = 3.74, 95% Caucasians) who had completed the entire neurocognitive assessment protocol at the moment of the analysis. Most of the participants were Catalonia residents (96.01%) and only 3.99% came from other areas within Spain. About 95.01% of our participants were Catalan-Spanish bilinguals (4.99% were only Spanish speakers).

### Long-Term Forgetting Sample

Among the total participants who completed the in-person neuropsychological assessment, 251 subjects also completed the LTF assessment with a 1-week delayed recall. The rest of the sample could not be contacted by telephone in the scheduled period. These participants were pseudo-randomly assigned to one of three groups to assess and compare three different administration procedures. Groups were balanced for sex, age, and education.

Following BBHI exclusion criteria, the participants with a history or current diagnosis of neurological or psychiatric disease ( $n = 13$ ), TBI with loss of consciousness ( $n = 4$ ), substance abuse/dependence ( $n = 9$ ), or treatment with

psychopharmacological drugs ( $n = 9$ ) were excluded from the study. Also, we did not include the participants with objective deficits in neuropsychological tests ( $n = 15$ ) (see the Section “Procedures and Materials”) and those whose assessment was significantly interfered with ( $n = 4$ ) for a variety of reasons (external interruptions, prior familiarity with the test, and task abandonment). The participants provided explicit informed consent, and the protocol was approved by the Comitè d'Ètica Investigació Clínica de la Unió Catalana d'Hospitals (Cattaneo et al., 2018).

### Procedures and Materials

The RAVLT was administered according to the standardized procedure during the BBHI cognitive assessment session (Cattaneo et al., 2018). Its administration lasted 30–35 min, including the lapse required to measure delayed recall. It is crucial to highlight that no other memory tests were applied between the RAVLT trials. The version used consists of the oral presentation of a list of 15 unrelated Spanish words (Perea Bartolomé et al., 2000; Estévez-González et al., 2003). The application procedure started with the initial learning (the encoding phase) of a 15-word list, which is read by the investigator at the rate of one word per second, followed by an immediate recall. The examinees should repeat all the words they could remember, regardless of the order. This operation was continuously repeated five times (I–V trial). After 20–25 min, the participants were then requested to retrieve as many list words (delayed recall). Finally, a recognition task (recognition) required the examinees to identify the words practiced within a broader list that includes new content.

During the BBHI cognitive assessment session (Cattaneo et al., 2018), a comprehensive neuropsychological tests battery was administered in the following fixed order: S-FNAME Exam (Alegret et al., 2015; Alviarez-Schulze et al., 2022) direct and inverse digit spans (Peña-Casanova et al., 2012), Trail Making Test parts A and B (TMT-A and TMT-B, respectively) (Peña-Casanova et al., 2012), phonemic and semantic fluency tasks (Peña-Casanova et al., 2012), Matrix Reasoning subtest from Wechsler Adult Intelligence Scale-Fourth Edition (WAIS-IV) (Wechsler, 2012), Rey Auditory-Verbal Learning Test (RAVLT; Schmidt, 1996), Block Design subtest from WAIS-IV (Wechsler, 2012), Letter-Number Sequencing (Peña-Casanova et al., 2012), Digit-Symbol Substitution Test and Cancellation subtests from WAIS-IV, and Corsi block-tapping test (Peña-Casanova et al., 2012). The cognitive assessment session was conducted by two expert neuropsychologists and lasted approximately 90 min.

At the end of the in-person testing, the participants received one of the three different instructions about the 1-week call, as we mentioned above, to measure LTF through the RAVLT word list free recall and recognition task. Specifically, the LTF procedure modalities were:

- The participants of Group I ( $n = 83$ ) were warned that they would receive a phone call to collect some general information, without any reference that what will be requested is related to neuropsychological evaluation.
- The participants of Group II ( $n = 85$ ) were warned about a call to answer some questions related to the



neuropsychological assessment conducted during the in-person session. Still, they were not specifically informed about the LTF measure, and, however, they were explicitly asked not to rehearse material or any of the activities included in the neuropsychological assessment.

- The participants of Group III ( $n = 83$ ) were explicitly forewarned about the 1-week delayed retrieval of the RAVLT word list, and they were directly and precisely requested not to practice the word list.

Previous LTF research (Weston et al., 2018; Zimmermann and Butler, 2018) has fixed a criterion of the accuracy of 80% of acquired information during initial learning. However, in this study, we followed one of the standardized versions of the RAVLT (Perea Bartolomé et al., 2000; Estévez-González et al., 2003) that consists of five initial learning trials, considering that we aimed to validate the test and generate its normative tables for the Spanish population.

To determine if the participants did rehearse after the testing session, we asked during the phone call if they wrote down the information, the words were spontaneously evoked, or voluntarily practiced during the week. We excluded those who answered affirmatively. Only one subject of Group II reported having practiced, and four participants of Group III were excluded for this reason.

## Data Analysis

Statistical analyses were executed using SPSS version 22.0 (Statistical Package for Social Sciences, Chicago, IL, United States). Statistical significance was determined when  $p < 0.05$  for all the inferential analyses.

## Validation Data Analysis

The distribution of sociodemographic variables (age ranges, educational level, and sex) of the validation sample was estimated. Years of education were measured by explicitly asking the volunteers to inform the total time of formal education, counting from the beginning of obligatory education in Spain (primary school). Spanish educational system includes elementary/primary school (6 years), obligatory secondary school (4 years), and baccalaureate/high school or middle-grade vocational training (2 years). Higher education comprises undergraduate degrees (4 years) and post-graduate degrees (specialization, master's, and Ph.D. programs).

Descriptive analyses were performed for RAVLT trials and errors (repeated words, intrusions, and repeated intrusions). We included complementary scores: total recall (sum of trials I, II, III, IV, and V) and the learning over trial (LOT) score corresponding to total learning corrected for an immediate word span [Total Recall - ( $5 \times$  Trial I)]. The latter estimates better the improvement across trials than other scores (Vakil et al., 2010; Marqués et al., 2013; Cavaco et al., 2015). Also, we calculated the forgetting rate [ $1 - (\text{delayed recall}/\text{Trial V})$  and multiplied by 100].

We ran an exploratory factor analysis (EFA) using principal component analysis and OBLIMIN rotation. Confirmatory factor analysis (CFA) was carried out using IBM SPSS AMOS to

verify the fit of the factor structures obtained from the EFA to choose the most plausible model avoiding indeterminacy bias, following the rival model strategy proposed by Hair et al. (1999). To examine, the goodness of fit considered the absolute, incremental, and parsimonious fit indices: Chi-square ( $\chi^2$ ), Normed Chi-square ( $\chi^2/\text{df}$ ), Goodness of Fit Index (GFI), Adjusted Goodness Fit Index (AGFI), Root Mean Square Error of Approximation (RMSEA), Normed Fit Index (NFI), Tucker-Lewis Index (TLI), parsimonious normed fit index (PNFI), and Parsimony Goodness-of-Fit Index (PGFI) (Hair et al., 1999).

Convergent validity was calculated using Pearson correlation coefficients between RAVLT scores (Immediate Total Recall and Delayed Recall) and S-FNAME scores (subtotal scores of face-name and face-occupation association: S-FNAME FN-N and S-FNAME FN-O). Divergent validity was assessed using Pearson correlation coefficients with non-memory tests: TMT-A, TMT-B, Matrix Reasoning, and Block Design subtests.

## Normative Data Analysis

The correlation between demographic variables and RAVLT scores was calculated using Pearson correlation coefficients. We carried out multiple linear regression analyses to examine the contribution of sex, age, and education on RAVLT performance.

Analysis of variance (ANOVA) was used to determine the effect of sociodemographic variables, taking into account those regression models that explained at least 5% of the total variance of RAVLT scores (Peña-Casanova et al., 2012; Ferreira Correia and Campagna Osorio, 2014). Therefore, ANOVA was calculated to determine the effect of sex, age ranges (41–48, 49–57,  $\geq 58$  years), and education level ( $< 16$  years of education  $\geq 16$  years of education) on RAVLT measures.

The configuration of the age groups was data driven and corresponds to the terciles of the sample to guarantee a similar sample size within the bands. Specifically, it was obtained after multiple comparisons between different ranges to guarantee that the resulting groups reflected significant differences in RAVLT scores, instead of arbitrarily dividing age (Ferreira Correia and Campagna Osorio, 2014; Alviarez-Schulze et al., 2022). The division of the groups by years of education corresponds to the level of higher education (16 years), considering the distribution of our sample.

Finally, the RAVLT norms were developed following the traditional norming method, considering the combination of those demographic variables that demonstrated a significant effect. Additionally, we estimated demographically adjusted based-regression norms that provide the resulting  $z$ -scores metric obtained through the statistical procedure described below (Bezdicek et al., 2014; Cavaco et al., 2015; Kormas et al., 2018; Lavoie et al., 2018):

1. From the regression equation obtained by multiple regression analyses, we calculated the predicted raw scores adjusted for sociodemographic variables (age, sex, and years of education) that resulted statistically significant. A case wise diagnosis identified possible outliers, and we confirmed the regression assumptions were met.

- The residuals were calculated by subtracting the predicted value from the observed raw score.
- Finally, we standardized the residuals by dividing them by the standard error of the estimate (SEE) of the regression line. The *z*-scores obtained are interpreted using a *Z* distribution table to determine the examinees' performance compared to their normative group.

### Long-Term Forgetting Data Analysis

The distribution of sociodemographic characteristics of the LTF sample according to sex, age ranges (41–49, 50–57, 58–65 years), and educational level (<16 and ≥16 years) was calculated for each group under the different administration modalities proposed.

Descriptive analyses for each group were performed for 1-week delayed measures: 1-week Delayed Recall, 1-week Delayed Recognition, 1-week intrusions, and 1-week Forgetting Rate. One-week Forgetting Rate refers to the ratio of information loss between the 25 min Delayed Recall and 1-week Delayed Recall scores. It was calculated using the formula:  $[1 - (1\text{-week Delayed Recall}/25\text{-min Delayed Recall})] \times 100$ .

We ran a one-way ANOVA to compare group performance on the cognitive tests administered during the neuropsychological assessment session, including the RAVLT measures. These analyses were performed to ensure homogeneity between groups.

A mixed ANOVA was conducted to determine whether changes in the number of words evoked are a result of the interaction between the administration modality and the time lapse of delayed recall. This analysis will determine changes between the 25-min and 1-week delayed recall measures that depend on the application modality corresponding to the groups (Interaction Effect).

Finally, we ran linear regression analyses for each group to explore the possible influence of sociodemographic variables on the LTF measures (1-week Delayed Recall, 1-week Recognition, and 1-week Forgetting Rate).

## RESULTS

### Rey Auditory Verbal Learning Test Validation

The distribution of sociodemographic variables (age ranges, education, and sex) of the validation sample is presented in **Table 1**. Distribution by sex was homogeneous according to a one-sample binomial test ( $p = 0.095$ ). Also, the number of males and females within each age ranges [ $\chi^2(2) = 0.165$ ;  $p = 0.921$ ] was uniform.

An unequal sample distribution ( $p < 0.001$ ) by educational level (<16 years of education ≥ 16 years of education) was observed. Also, the distribution of years of education was unbalanced between age bands, with a larger proportion of education below 16 years in the older individuals. However, the educational level was similar between males and females [ $\chi^2(1) = 0.74$ ;  $p = 0.39$ ].

Descriptive analysis for RAVLT trials, errors, and complementary scores (Immediate Total Recall, LOT, and Forgetting Rate) was carried out (see **Table 2**).

**TABLE 1** | Frequencies of demographic characteristics of a validation sample.

	Age range	41–49 years		50–57 years		58–65 years		Total	
		<i>n</i> = 204		<i>n</i> = 195		<i>n</i> = 203			
		<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%
Years of Education	0–15	48	23.5	53	27.2	80	39.4	181	30.1
	≥16	156	76.5	142	72.8	123	60.6	421	69.9
Gender	Women	94	46.1	93	47.7	93	45.8	280	46.5
	Men	110	53.9	102	52.3	110	54.2	322	53.5

**TABLE 2** | Description of RAVLT, errors, and complementary scores.

	Min	Max	Mean	SD
I	2	13	6.26	1.77
II	5	15	9.62	2.19
III	5	15	11.27	2.09
IV	6	15	12.21	1.90
V	6	15	12.73	1.87
Immediate Total Recall	29	71	52.09	8.19
Delayed Recall	3	15	11.36	2.56
Recognition	8	15	14.41	1.06
Repeated words	0	18	4.85	3.59
Intrusions words	0	6	0.67	0.94
Repeated intrusions	0	8	0.33	0.92
LOT	3	40	20.81	6.45
Forgetting Rate	–25	62.5	11.09	13.96

*I*, Trial I of Rey Auditory Verbal Learning Test (RAVLT); *II*, Trial II of RAVLT; *III*, Trial III of RAVLT; *IV*, Trial IV of RAVLT; *V*, Trial V of RAVLT. LOT, Learning Over Trial or Immediate Total Recall – ( $5 \times$  Trial I).

### Construct Validity

Exploratory factor analysis (EFA) was carried out using principal component analysis and Oblimin rotation (Hair et al., 1999). The Kaiser–Meyer–Olkin measure of sampling adequacy (KMO = 0.868) and Bartlett's test of sphericity ( $\chi^2 = 2922.23$ ;  $df = 45$ ;  $p < 0.001$ ) were satisfactory, and determinant of correlation matrix 0.007 tended to 0 as expected (Hair et al., 1999).

The EFA yielded three factors with an eigenvalue greater than 1.00. This solution explained 70.15% of the total variance. The 3-factor model showed that Factor 1 loads Trials I, II, III, IV, and V, Delayed Recall and Recognition; Factor 2 was related to Intrusions and Repeated intrusions words; and Factor 3 only loads repeated words, as presented in **Table 3**.

Considering the criteria of the Scree plot and the explained variance above 60%, a 2-factor model was found. One factor is related to RAVLT Trials, and the other includes errors (only Intrusions, repeated words did not load on any factor).

Finally, before carrying out CFA, we established an *a priori* factorial structure from a theoretical basis of the construct and previous findings (Vakil and Blachstein, 1993; Baños et al., 2005) that suggest one component associated with the Attention and Memory span (Trials I and II) and others related to Memory and Learning (Trials III, IV, V, Delayed Recall, and Recognition);

**TABLE 3** | Rey Auditory Verbal Learning Test factor structure obtained from EFA.

	Rotated components matrix		
	Component		
	1	2	3
IV	0.87	-0.19	-0.03
III	0.87	-0.21	-0.01
Delayed Recall	0.85	-0.24	-0.13
V	0.84	-0.17	-0.08
II	0.84	-0.12	0.18
I	0.65	-0.07	0.24
Recognition	0.62	-0.18	-0.09
Repeated Intrusions	-0.14	0.88	0.02
Intrusions words	-0.24	0.87	0.09
Repeated words	0.00	0.05	0.95

I, Trial I of Rey Auditory Verbal Learning Test (RAVLT); II, Trial II of RAVLT; III, Trial III of RAVLT; IV, Trial IV of RAVLT; V, Trial V of RAVLT.

we included a third dimension composed of Intrusions and a fourth component related to repeated words. Therefore, a four-factor model resulted.

Confirmatory factor analysis results reflected comparisons between absolute fit indicators, incremental fit measures, and parsimony of each rival model (see **Supplementary Table 1** for details). All chi-squares reflected high values, contrary to expectations, but this indicator is not sensitive in the case of large samples.  $\chi^2/df$  index seems less sensitive to the sample size; smaller magnitudes are considered a better fit. The 4-factor model showed lower  $\chi^2/df$ , below 5, a cut-off point indicating an acceptable level (Hair et al., 1999).

All GFI indices were adequate ( $>0.9$ ), although the 4-factor model reflected superior fit (GFI = 0.95). Concerning RMSEA, one of the most critical indicators, the 4-factor model was the only one that fell within the acceptable range below 0.08 (Hair et al., 1999; Batista and Coenders, 2000).

Regarding the incremental fit indicators, the 4-factor model showed an adequate value, near to 1; the other models obtained unsatisfactory values below 0.90. NFI and NNFI for all models reflected deficient values. Finally, parsimonious fit indices (PGFI and PNFI) of all models reflected unsatisfactory values. Therefore, these indices are not useful as a criterion to compare and complement the choice of the best fit model.

The most important and relevant index to select the best model is the absolute fit indices, especially RMSEA. Therefore, the 4-factor model, which is consistent with previous findings, is chosen to explain the factor structure of the RAVLT.

### Convergent and Divergent Validity

To examine the convergent validity of the RAVLT, Pearson correlation coefficients ( $r$ ) were calculated between RAVLT scores and the S-FNAME performance. Statistically significant ( $p < 0.01$ ) associations were found with medium effect size. In addition, regarding divergent validity, we obtained Pearson correlation coefficients between RAVLT scores and non-memory

**TABLE 4** | Correlation coefficients between RAVLT scores, memory and non-memory tests scores.

	S-FNAME	TMT-A	TMT-B	Reasoning Matrix	Block Design
Immediate Total Recall	0.43**	-0.21**	-0.22**	0.21**	0.17**
Delayed Recall	0.37**	-0.19**	-0.18**	0.20**	0.14**

\*\*  $p < 0.01$ .

S-FNAME, Spanish FNAME Exam total score; TMT-A, Trail Making Test Part A; TMT-B, Trail Making Test Part B.

measures. We found positive associations ( $p < 0.01$ ) between RAVLT scores and TMT-A, TMT-B, Matrix Reasoning and Block Design (WAIS IV), but with small effect size and negative correlation ( $p < 0.01$ ) with TMT-A and TMT-B (time measurements), with a small effect size as well (see **Table 4**).

To confirm evidence of divergent validity, we used Steiger's  $z$  statistic to compare correlations between RAVLT scores and non-memory tests scores with those obtained by measuring convergent validity. Correlation between the RAVLT performance (Immediate Total Recall and Delayed Recall) and TMT scores was lower than the correlation between the RAVLT and both S-FNAME scores (Steiger's  $z = -4.46$ ,  $p < 0.001$ ; Steiger's  $z = -3.57$ ,  $p < 0.001$ ; Steiger's  $z = -4.37$ ,  $p < 0.001$ ; Steiger's  $z = -3.85$ ,  $p < 0.001$ ). Likewise, Matrix Reasoning and Block Design reflected lower correlation coefficients with the RAVLT performance than the coefficients between the RAVLT and both S-FNAME scores (Steiger's  $z = -4.29$ ,  $p < 0.001$ ; Steiger's  $z = -3.39$ ,  $p < 0.001$ ; Steiger's  $z = -5.29$ ,  $p < 0.001$ ; Steiger's  $z = -4.58$ ,  $p < 0.001$ ).

### Normative Data

To explore possible associations between demographic variables and the RAVLT measures, we calculated Pearson correlation coefficients. Negative correlations between age and RAVLT scores and positive association between years of education and test performance were found ( $p < 0.01$ ) (see **Supplementary Table 2** for details).

Thus, we ran multiple regression analyses to confirm the contribution of sex, age, and years of education as predictors of RAVLT scores (see **Table 5**). Findings revealed a significant contribution of these variables to the variance of RAVLT Immediate Total Recall ( $p < 0.001$ ) and Delayed Recall ( $p < 0.001$ ). Nonetheless, the regression model for Recognition measure only explained 4.1% and for Forgetting Rate only explained 2%. Additionally, regarding error measures, a very low contribution to the total variance (2%) of Repeated words (the model explained  $p < 0.01$ ) and regression models for Intrusions ( $p = 0.14$ ) and Repeated Intrusions ( $p = 0.07$ ) were not significant.

The effects of age (divided into ranges: 41–49, 50–57, and 58–65 years), educational level ( $<16$  and  $\geq 16$  years of education), and sex were calculated using ANOVA with Bonferroni correction since the condition of equality of variances was demonstrated using Levene test.

Age [ $F(2,590) = 12.26$ ,  $p < 0.001$ ,  $\eta^2 = 0.04$ ], sex [ $F(1,590) = 21.10$ ,  $p < 0.001$ ,  $\eta^2 = 0.04$ ], and education

**TABLE 5 |** Contribution of age, gender, and education on RAVLT scores.

Measure	Predictor	Standardized $\beta$	T	p value	R <sup>2</sup>
Immediate Total Recall	Age	-0.24	-6.31	<0.001	0.13
	Gender	-0.22	-5.65	<0.001	
	Education (years)	0.14	3.54	<0.001	
Delayed Recall	Age	-0.19	-4.84	<0.001	0.09
	Gender	-0.19	-3.70	<0.001	
	Education (years)	0.15	4.17	<0.001	
Recognition	Age	-0.10	-2.47	0.01	0.04
	Gender	-0.09	-2.15	0.03	
	Education (years)	0.15	3.66	<0.001	
Forgetting Rate	Age	0.10	-2.54	0.01	0.02
Repeated words	Age	0.05	1.21	0.23	0.02
	Gender	-0.14	-3.33	<0.001	
	Education (years)	0.02	0.51	0.61	

[ $F(1,590) = 11.38, p < 0.001, \eta^2 = 0.02$ ] showed significant impact on Immediate Total Recall. *Post hoc* analyses revealed differences between all age groups ( $p < 0.001$ ), reflecting that as the age range increases, the performance decreases significantly. Men, older, and less educated individuals obtained a lower Immediate Total Recall score.

Regarding Delayed Recall, sex [ $F(1,590) = 18.71, p < 0.001, \eta^2 = 0.03$ ], age [ $F(2,590) = 7.29, p < 0.001, \eta^2 = 0.02$ ], and education [ $F(1,590) = 8.82, p < 0.01, \eta^2 = 0.02$ ] groups differed significantly in terms of their performance, reflecting the same pattern described for Immediate Total Recall scores. *Post hoc* analyses showed statistically significant difference between the youngest (41–48 years old) and oldest (58–65 years old) groups ( $p = 0.003$ ) and between the middle-aged range (49–57 years old) and the oldest group. Interaction effects between sociodemographic variables were not found for any of the RAVLT measures.

Then, we stratified and described Immediate Total Recall and Delayed Recall scores by sex, age, and educational level according to ANOVA results (see **Supplementary Table 3**) to generate traditional population-specific norms of healthy Spanish individuals aged between 41 and 65 (see **Tables 6–9**). Stratified percentile tables were not generated for Recognition, Forgetting Rate, and Repeated word measures since the regression models explained less than 5% of the total variance. Likewise, the regression models for other error scores were not statistically significant; therefore, normative tables were developed for the entire sample distribution (**Table 10**).

It is important to note that the 15th percentile corresponds to mild impairment (a score more than one SD below the mean), and the 2nd percentile is the cut-off point for a significantly impaired performance (two SDs below the mean).

Additionally, we estimated demographically adjusted equations to calculate RAVLT *z* scores through the regression-based norming method. We adjusted scores for age, sex, and

**TABLE 6 |** Normative data for women performance on RAVLT Immediate Total Recall.

Percentile	Women					
	41–49 years		50–57 years		58–65 years	
	<16 yrs educ	≥16 yrs educ	<16 yrs educ	≥16 yrs educ	<16 yrs educ	≥16 yrs educ
2	37	44	35–36	33–37	29–32	40
5	38–41	45–46	37–41	38–43	33–39	41
10	42–44	47–49	42–43	44–45	40–41	42–43
15	45	–	44	46	42–43	44–45
20	46	50	45–46	47–48	44–47	–
25	47	51–52	47–48	49	–	46–47
30	48	53	49	50	48	48
35	49	54–55	50	51	–	49
40	–	56	51	52	49	50–51
45	50	57	52–53	–	–	52
50	51	58	54	53–54	50–53	53
55	52–53	59	–	55	54	54
60	54	–	55	56	55	55
65	55–56	60	56	57–58	–	56
70	57	–	–	59	56	–
75	58–59	62–63	57	60	–	57–58
80	–	64	58–59	61–62	57–58	59
85	60	65	60	63	59–61	60–62
90	61–62	66	61–65	64	62–64	63–67
95	63	67–68	66–67	65–67	65	68–69
98	–	≥69	–	≥68	–	≥70

<16 years of education, less than 16 years of education; ≥16 years of education, 16 years of education or more.

years according to the regression models for Immediate Total Recall and Delayed Recall (see details in **Supplementary Table 4**).

### Long-Term Forgetting Assessment

Sex, age ranges (41–49, 50–57, and 58–65 years), and educational level (<16 and ≥16 years) are represented in **Table 11**. We found the distributions by sex [ $\chi^2(2) = 0.29; p = 0.98$ ], age range [ $\chi^2(4) = 5.82; p = 0.21$ ], and educational level [ $\chi^2(2) = 0.254; p = 0.88$ ] were similar between the three groups. Thus, they are homogeneous according to their sociodemographic characteristics.

We found no differences between the performance of the groups in any neuropsychological measure according to one-way ANOVA tests calculated. It is important to note that they did not differ in the RAVLT scores (see **Supplementary Table 5** for details). Therefore, they are homogeneous groups in terms of their cognitive execution, especially in their performance on the RAVLT Immediate Total Recall, Delayed Recall, and Recognition.

Descriptives of the performance of the groups on the LTF measures (1-week Delayed Recall, 1-week Recognition, Intrusions, and 1-week Forgetting Rate) are presented in **Table 12**.

Regardless of application modality, the participants evoked fewer words from the list in the 1-week delayed recall than the

**TABLE 7 |** Normative data for men performance on RAVLT Immediate Total Recall.

Percentile	Men					
	41–49 years		50–57 years		58–65 years	
	<16 yrs educ	≥16 yrs educ	<16 yrs educ	≥16 yrs educ	<16 yrs educ	≥16 yrs educ
2	39	35–38	–	33–36	33	33–35
5	40–41	39–42	37–39	37–39	34–36	36
10	42–44	43–46	40	40–41	37–38	37–38
15	45	47	41	42	39	39–40
20	46–48	48	42	43–44	40–41	41
25	–	49	–	45–46	–	42–43
30	49	50–51	43	47	42	44
35	50	52	44	48	–	45
40	–	–	45	49	43	46
45	51	53	46–47	50–51	–	47
50	52	54	48	–	44	48
55	53	55	49	52	45–46	49
60	54	–	50	53–55	47–48	50
65	55–56	56	51–52	–	49	51–52
70	57	57–58	53	56	50	53–54
75	–	59–61	54	57–59	51–53	55
80	58	62	55	60–61	54	56–57
85	59–60	63	56–59	62	55–56	58
90	61–64	64–65	60–64	63	57–61	59–60
95	65	66	65	64–65	62	61
98	–	≥67	–	≥66	–	≥62

<16 years of education, less than 16 years of education; ≥16 years of education, 16 years of education or more.

**TABLE 8 |** Normative data for women performance on RAVLT Delayed Recall.

Percentile	Women					
	41–48 years		49–57 years		58–65 years	
	<16 yrs educ	≥16 yrs educ	<16 yrs educ	≥16 yrs educ	<16 yrs educ	≥16 yrs educ
2	5	6	–	6	–	6
5	6	7–8	8	8	5–6	7
10	7–8	9–10	9	9	7–8	8
20	9	11	10	10	9	9
30	10	12	–	11	10	10
40	–	–	11	–	11	11
50	11	13	–	12	–	–
60	–	–	12	13	12	–
70	12	14	13	–	13	12
80	13	–	14	14	14	13
90	14	–	–	–	–	14
95	15	15	15	15	15	15

<16 years of education, less than 16 years of education; ≥16 years of education, 16 years of education or more.

recall trial 25 min after initial learning (Delayed Recall), resulting statistically significant in the calculated mixed ANOVA [Delay main effect:  $F(1121.91), p < 0.001, \eta^2 = 0.82$ ].

**TABLE 9 |** Normative data for men performance on RAVLT Delayed Recall.

Percentile	Men					
	41–48 years		49–57 years		58–65 years	
	<16 yrs educ	≥16 yrs educ	<16 yrs educ	≥16 yrs educ	<16 yrs educ	≥16 yrs educ
2	6	5–6	5	5	–	4
5	7	7	6	6	6	5–6
10	8	8–9	7	7–8	7	7
20	9	10	8	9	–	8
30	–	11	–	10	8	9
40	10	–	–	–	9	–
50	11	12	9	11	–	10
60	12	13	10–11	12	10	11
70	–	–	12	13	11	12
80	13	14	13	14	12	13
90	14	–	14	–	–	14
95	15	15	15	15	≥13	15

<16 years of education, less than 16 years of education; ≥16 years of education, 16 years of education or more.

The interaction Delay × Group also resulted significant ( $F = 6.99, p = 0.001, \eta^2 = 0.05$ ), indicating differences in the RAVLT performance between the three groups depending on the deferred lapse after initial learning. As **Figure 1** illustrates, the decrease in the number of evoked words between the 25-min and 1-week delayed recall measures depends on the application modality.

Post hoc analysis revealed no differences between the three groups in the 25-min Delayed Recall ( $F = 0.44, p = 0.64$ ), as we previously demonstrated through the one-way ANOVA, but 1-week delayed measures showed significant differences ( $F = 5.09, p = 0.01$ ). Specifically, the participants of Group III, who were explicitly warned about the 1-week recall, performed significantly better than the participants of Group I ( $p = 0.04$ ) and Group II ( $p = 0.01$ ) (see **Figure 1**).

Finally, multiple regression linear analyses were carried out for each modality group to determine the contribution of demographic variables as predictors of 1-week delayed measures. Concerning Group I, the regression model [ $F(3,79) = 6.97; p < 0.001$ ] reflected that age ( $\beta = -0.42; p < 0.001$ ) and gender ( $\beta = -0.20; p = 0.04$ ) explained 21% of the variance of 1-week Delayed Recall. Men and older participants tended to recall fewer words after 1-week. For their Recognition score [ $F(3,79) = 3.14; p = 0.02; R^2 = 0.12$ ], only age appeared as a significant predictor ( $\beta = -0.27; p = 0.02$ ). Also, 12% of the variance of Forgetting Rate [ $F(3,79) = 3.51; p = 0.20$ ] was predicted by age ( $\beta = 0.31; p = 0.01$ ), showing that younger participants tend to forget less.

Regarding Group II, the regression model for 1-week Delayed Recall [ $F(3,81) = 6.34; p < 0.001; R^2 = 0.19$ ] indicated that gender was the only predictor ( $\beta = -0.44; p < 0.001$ ), and Recognition was explained [ $F(3,81) = 2.96; p = 0.04; R^2 = 0.10$ ] by years of education ( $\beta = 0.28; p = 0.01; R^2 = 0.10$ ). These findings reflect that women within this group tend to spontaneously recall more words, while those with lower educational levels obtain poorer

**TABLE 10** | Normative data for Recognition, Errors, Learning Over Trial (LOT), and Forgetting Rate on RAVLT.

Percentiles	Recognition	Repeated	Intrusions	Repeated Intrusions	LOT	Forgetting Rate
2	≤11	≥14	≥3	≥4	7–9	≥45
5	12	11–13	2	2–3	10–12	44–37
10	13	10	–	1	13–15	36–31
20	–	8–9	–	–	16	21–30
30	14	6–7	–	0	17–18	17–20
40	–	5	1	–	19–20	13–16
50	15	4	0	–	21	9–12
60	–	–	–	–	22–23	7–8
70	–	3	–	–	24–25	–
80	–	2	–	–	26–28	0
90	–	1	–	–	29–31	–1 to –7
95	–	0	–	–	32–34	–8 to –10
98	–	–	–	–	≥35	≤–11

LOT, Learning Over Trial or Immediate Total Recall - ( $5 \times$  Trial I).

performance in the recognition task. With respect to Forgetting Rate [ $F(3,81) = 3.90$ ;  $p = 0.01$ ;  $R^2 = 0.01$ ], gender was the only statistically significant predictor ( $\beta = 0.35$ ;  $p < 0.001$ ), confirming that men tend to evoke fewer words after 1-week.

Finally, for Group III, the 1-week Delayed Recall regression model [ $F(3,79) = 3.03$ ;  $p = 0.03$ ;  $R^2 = 0.10$ ] was the only statistically significant, with gender being the predictor of the scores ( $\beta = -0.22$ ;  $p = 0.04$ ). The findings reflected that men tended to perform worse.

## DISCUSSION

Episodic memory (EM) assessment is a fundamental pillar in the study of brain aging that provides premature signs of neurodegenerative disorders due to its multidimensional complexity and high vulnerability to disease (Pause et al., 2013; Polcher et al., 2017). Even in cognitively normal older adults, an association between amyloid burden and episodic memory performance has been detected. Therefore, the earliest preclinical stages of dementia may have subtle but measurable effects on cognition that could help identify diseases prematurely (Hedden et al., 2012; Duke Han et al., 2017; Baker et al., 2018).

In this sense, the RAVLT is a potential sensitive tool to measure changes associated with abnormal aging (Estévez-González et al., 2003; Drolet et al., 2014; Marchand et al., 2017; Moradi et al., 2017). Thus, this test has been widely used in longitudinal studies to help describe the memory trajectory in cognitively normal and MCI subjects as an indicator of dementia risk. Sum Trials I to V, the RAVLT learning score (V-I), and 25-min delayed recall play an important role in the prediction of progression from MCI to AD dementia (Crane et al., 2012; Wang et al., 2016; Li et al., 2017; Li et al., 2018; Ding et al., 2019; Abraham et al., 2020). Also, error scores have been associated with different types and stages of cognitive impairment (Baños et al., 2005; Thomas et al., 2018; Weitzner et al., 2020). For this reason, considering that preclinical changes appear up to two decades before the diagnosis of AD dementia (Chipi et al., 2019), it is relevant and indispensable to have sensitive tests with normative data for the middle-aged

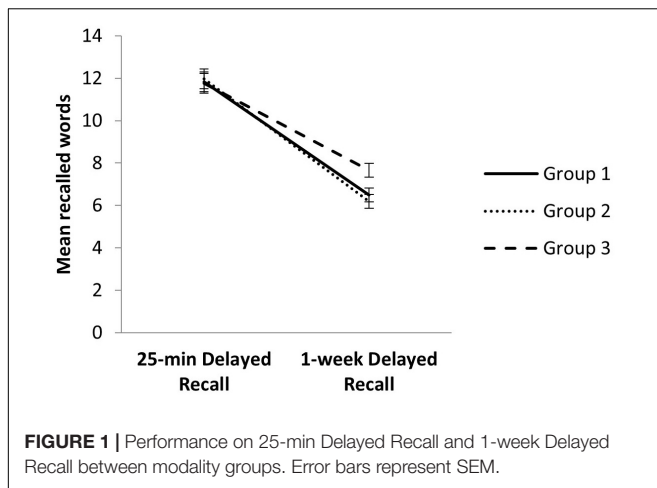
population, which allow comparisons between risk population (i.e., APOE carriers) and their corresponding normative values. Thus, a better understanding of preclinical and prodromal stages of AD would be obtained so early therapeutic interventions could be applied to prevent disability (Ritchie et al., 2017).

**TABLE 11** | Demographic characteristics of the long-term forgetting (LTF) sample.

		Administration modality					
		Group I		Group II		Group III	
		$n = 83$		$n = 85$		$n = 83$	
		$n$	%	$n$	%	$n$	%
Gender	Man	40	48.19	40	47.06	40	48.19
	Woman	43	51.81	45	52.94	43	51.81
Age Range	41–49	33	36.14	26	30.59	30	34.94
	50–57	26	34.94	40	47.06	27	33.73
	58–65	24	28.92	19	22.35	26	31.33
Educational Level	0–15 years	26	31.33	24	28.24	26	31.33
	≥16 years	57	68.67	61	71.76	57	68.67

**TABLE 12** | Performance on LTF assessment.

	Group	Min	Max	Mean	SD
1-week Delayed Recall	I	1	14	6.48	3.01
	II	2	15	6.24	2.80
	III	1	15	7.64	3.28
1-week Delayed Recognition	I	6	15	12.55	1.97
	II	7	15	12.58	1.85
	III	6	15	12.77	1.91
Intrusions	I	0	5	0.66	1.11
	II	0	3	0.67	0.88
	III	0	5	0.69	0.96
1-week Forgetting Rate	I	0	87.5	46	20.22
	II	0	83.33	46.29	17.50
	III	–9.09	88.89	35.80	20.67



## Rey Auditory Verbal Learning Test Validation

Research on RAVLT construct validity through factor structure has been scarce, and most of the studies lacked the inclusion of error scores. It has been recommended to replicate the structural analysis in different samples and include repeated words and intrusions, considering their value (Vakil and Blachstein, 1993; Baños et al., 2005; Weitzner et al., 2020). Considering that no test validation has been performed in the healthy Spanish middle-aged population and the addition of error scores, it was necessary to perform an EFA to find out how many factors can be extracted after including error scores. Then, to finally determine the factor structure of the test and its goodness of fit, we carried out CFA through the rival model strategy (Hair et al., 1999; Lloret-Segura et al., 2014).

Our CFA results showed that the model with the best goodness of fit is the four-factor model, which includes the first component associated with the Attention and Memory span (Trials I and II), the second one related to Memory and Learning (Trials III, IV, and V, Delayed Recall, and Recognition), and the third and fourth referring to error measures such as Perseverations and Intrusions, respectively. The resulting factor structure corresponds to the theoretical framework and previous findings, although some of those studies did not include error measures, unlike our proposal.

Vakil and Blachstein (1993) found a factor structure formed by the three main memory processes (Squire, 1982; Lezak et al., 2012): acquisition, storage, and retrieval. Acquisition (Trial I) is related to the attention and memory span, Retrieval includes the learning score and delayed recall trial, and Storage relates to the recognition score only. This solution resembles the one shown in the present study, although we found that the recognition score loaded within the Memory and Learning factor. Vakil and Blachstein (1993) emphasized that memory components, in normal subjects, would be strongly related to each other, explaining why the recognition and consolidation processes grouped.

In addition, Baños et al. (2005) obtained a three-factor solution that includes a significant factor indexing auditory

attention, another relative to verbal learning, and the last one with inaccurate recall loaded (only intrusions), consistent with our findings. Finally, Weitzner et al. (2020) found a factorial solution with a good fit in a middle-aged sample similar to the one we described. However, they, in addition to the error measures, included other process scores. They defined the Attention/Learning factor that partially corresponds to our first component (the Attention and Memory span) even though we did not consider serial position scores. The Memory factor, related to short-term memory, long-term memory, and recognition, is comparable to our second component (Memory and Learning). Inaccurate Memory corresponds to our Repeated and Intrusion factors.

Our findings highlight the value of using multifactorial measures, including execution errors, to facilitate the characterization of healthy and clinical populations through an empirical framework for diagnosis, rehabilitation, or research purposes (Vakil and Blachstein, 1993; Baños et al., 2005; Weitzner et al., 2020). The quantification of error scores is an added worth, considering previous evidence of its predictive value of abnormal aging (Bezdicsek et al., 2014; Ferreira Correia and Campagna Osorio, 2014; Libon et al., 2015; Thomas et al., 2018; Weitzner et al., 2020). Thus, we firmly recommend including these measures and other process measures in clinical and longitudinal studies to confirm their discriminative and predictive capacity in early aging.

Regarding convergent validity, Fichman et al. (2010) found a positive linear relation between the RAVLT and a memory task of the Brief Cognitive Screening Battery (BCSB), even though the input of this test is visual. In the present study, we found a positive correlation with the S-FNAME Exam, an associative memory test of verbal-visual stimuli that require immediate and delayed recall, with more demanding encoding, storage, and retrieval strategies than BCSB used in previous research. As a limitation, The FNAME and the RAVLT are instruments that correspond to different paradigms; both cover verbal stimuli, but the FNAME is a visual EM test. Therefore, we recommend assessing the convergent validity using verbal auditory EM tests in Spanish for future research.

According to divergent validity, weak positive correlations between the RAVLT and non-amnesic tests have been demonstrated. These results were also significantly lower than the linear relation with the S-FNAME Exam. Our findings are similar to previous results (de Paula et al., 2012), highlighting that the RAVLT assesses a different construct than those measured by widely used non-amnesic tests.

## Rey Auditory Verbal Learning Test Norms Development

In line with previous findings, women outperformed males on RAVLT scores, especially on immediate total recall and delayed recall (Gale et al., 2007; Messinis et al., 2007; Speer et al., 2014). Delayed RAVLT recall in elderly samples suggests that men remain stable across age ranges, while women show a subtle decline. Differences in verbal memory by sex may be related to

distinct encoding and consolidation strategies (Gale et al., 2007; Zhang et al., 2017).

It has been widely demonstrated that age has an inverse relation with EM (Schoenberg et al., 2006; Fichman et al., 2010; Vakil et al., 2010; Marqués et al., 2013; Ferreira Correia and Campagna Osorio, 2014; Speer et al., 2014; Lavoie et al., 2018). However, not all components of EM change homogeneously with age. Older adults reflect recall impairments but typically showed minimal age decline in recognition tasks (Healey and Kahana, 2016). This divergence in trajectories is consistent with our RAVLT findings: Age does not significantly influence recognition, but affects immediate and delayed recall. Regarding errors, unlike our results, Baños et al. (2005) reported lower inaccurate recall scores for younger individuals.

Finally, the influence of education on RAVLT scores is widely described. The higher educational level has been associated with better performance as we found in the present study, although some previous studies did not find the significative contribution of this variable (Messinis et al., 2007; Fichman et al., 2010; Ferreira Correia and Campagna Osorio, 2014; Lavoie et al., 2018). Understanding the effect of demographic variables on RAVLT and verbal episodic memory is essential for designing prevention, stimulation, and rehabilitation protocols in aging.

Neuropsychological assessment using standardized neurocognitive measures is a priority within clinical and research practice. Thus, developing sensitive measures to identify the early stages of neurocognitive disorders is a current need to plan a comprehensive treatment (Moradi et al., 2017). There is still a need to develop and publish normative data for Spanish-speaking subjects, considering that cultural, linguistic, or sociodemographic variables could affect a cognitive profile and vary between different populations (Peña-Casanova et al., 2012; Del Pino et al., 2015).

The exclusion criteria of the present study were chosen to ensure a sample of cognitively healthy subjects. However, the limitation of the study is that it lacks subjective complaints and biological measures that could identify participants within the preclinical phase of AD. Regarding the age range, it is essential to highlight that the objective of the present study was to validate the Spanish version of the RAVLT and generate normative data for the middle-aged population, considering the lack of psychometric studies for this population in Spain. Marqués et al. (2013) published normative data for a Spanish version of the RAVLT in older people, but it is crucial to have a memory test that allows early measurement of changes associated with aging. Also, we strongly recommend replicating the factorial structure using an older aged sample and extending normative data and evidence of validity in other age ranges.

Our sample size was large enough to be representative and met the criteria for validation studies and factor analysis requirements (Hair et al., 1999; Speer et al., 2014). Nevertheless, the overrepresentation of highly educated subjects in our cognitively normal sample should be considered a limitation. This unbalanced distribution by the educational level is frequent in other Spanish normative studies (Del Pino et al., 2015) and has been reported in previous RAVLT validation projects (Lavoie et al., 2018; Weitzner et al., 2020). Then et al. (2016) suggested, based on the exploration of the relationship between dementia

risk and education, that strongest prediction of low risk of dementia is obtained by the stratification in low (non-tertiary education) and high (tertiary education) educational levels.

Different RAVLT versions with variations administration procedures have been developed (Schmidt, 1996; Estévez-González et al., 2003; Lezak et al., 2012; Bezdicek et al., 2014; Cavaco et al., 2015; Puerta Lopera et al., 2018). It is crucial to notice that the Spanish RAVLT version used lacks Interference List B, which provides information on the effect of interference on memory consolidation. This version is frequently used in Spain (Perea Bartolomé et al., 2000; Estévez-González et al., 2003; García-Rudolph et al., 2020; Albu et al., 2021); however, this may be considered a limitation and should be taken into account when using these normative data. As Estévez-González et al. (2003) and Messinis et al. (2007) mentioned, the RAVLT application methods have not been uniform in the literature, sometimes restricting the use of normative data.

## Long-Term Forgetting Assessment

Beyond these limitations discussed above, a relatively novel and potentially vital aspect of this study is the introduction of LTF assessment, a sensitive marker of memory decline in abnormal aging (Reiman, 2018; Weston et al., 2018; Zimmermann and Butler, 2018; Butler et al., 2019; Wearn et al., 2020). Clinical and theoretical interest in LTF has emerged recently, and it is recommended to use more demanding cognitive instruments, including LTF measures, to detect the earliest cognitive manifestations in presymptomatic AD (Butler et al., 2019; Tort-Merino et al., 2021a).

Considering methodological issues exposed by Elliott et al. (2014) associated with the procedures and rehearsal effects in longitudinal follow-ups, the present study compared the performance on RALTV, adding 1-week delayed retrieval after the initial learning, under three different procedures. Within the framework of long-term forgetting assessment, this is the first study, to our knowledge, that shows evidence about the difference between warning the participants or not about the delayed recall with a more extended period since the initial learning.

Results revealed that, while there were no differences in the immediate and 25-min delayed recall between the three groups, the participants informed about the 1-week recall test showed less LTF, extending prior findings that revealed the influence of test expectations have on the establishment of new memories in long-term storage (Shimizu, 1996; Szpunar et al., 2007). The “expectancy manipulation” was done after initial learning, excluding the possible effect on encoding. These results suggest that consolidation is associated with top-down modulation by knowing the value and utility of the previously learned information (Wamsley et al., 2016). Retroactive interference related to mental effort and learning of new material may explain the decay of memory due to the participation of the hippocampus in the consolidation phase (Hoefjeijzers et al., 2013; Brawn et al., 2018). Retroactive interference was not controlled in the present study and should be considered in future LTF research. Also, it is essential to consider that, although the participants were asked not to practice, there is a possibility that they have done so. Information retrieval permits memory integration with stored neocortical knowledge, making memory less hippocampus



dependent and more reachable for recall in the future (Antony et al., 2017). That is why it is challenging to design a genuinely unexpected test more than one time and to control the effect of rehearsal through a longitudinal assessment (Lee et al., 2017; Wyble and Chen, 2017).

On the other hand, the performance of Group I subjects, who were unaware of the LTF assessment, could be a reliable measure of incidental long-term recall, considering that all of them claimed not to have practiced, as previously mentioned. It would be interesting to determine the performance of these subjects on repeated longitudinal measures to expand knowledge regarding the LTF construct, since given the delayed recall experience, possible test expectations would be generated.

In any of the three modalities, we present a measurement approach that encompasses both delayed free recall and a recognition task. These memory paradigms are fundamental to understanding LTF because the cognitive profiles of clinical samples may reflect differences in performance on these two tasks, as noted by Elliott et al. (2014).

It is relevant to point out that previous LTF research (Weston et al., 2018; Zimmermann and Butler, 2018) has fixed a minimum acquired criterion (accuracy of 80% over a maximum of 10 initial trials), considering forgetting rates are inherently related to learning performance. Considering that this administration procedure would have altered the RAVLT version used in this validation study, we did not follow this criterion, as described in the Section “Materials and Methods.” However, we excluded subjects with objective cognitive deficits during the neuropsychological assessment, including the Immediate Total Recall. Furthermore, we demonstrated no differences in the Immediate Total Recall score between the three groups, and their performance reflected an accuracy of 70%.

This study highlights the importance of knowing the effect of different methodologies in memory assessment and the urgency of having agreed on methodological procedures to interpret LTF data and compare findings without bias. More studies on LTF should be done in the preclinical stages of abnormal aging pathologies to confirm their predictive value and describe possible relations with other biomarkers (Wearn et al., 2020).

Hence, it is crucial to design or adapt valid LTF instruments (Wearn et al., 2020), even for the middle-aged population, establishing best practices that minimize potential rehearsal and learning effects associated with longitudinal assessments. Also, it is urgent to provide normative data with a broader sample, including long-term recall measures after 4 weeks or 3 months, considering previous findings that relate these measures to AD biomarkers (Tort-Merino et al., 2017, 2021a,b; Wearn et al., 2020). The availability of LTF instruments would be beneficial in improving the sensitivity of conventional EM tests in both aging research and clinical practices.

## CONCLUSION

In conclusion, the validation and normalization of the RAVLT in a Spanish sample and the proposal of an LTF measure using this widely known instrument are extremely valuable, considering that the RAVLT is a helpful tool, along with other biomarkers,

to develop predictive models of healthy and pathological aging. It is recommended to conduct studies with subjects within the preclinical phase of AD, and patients with MCI and AD diagnosis, to detect its sensitivity, specificity, and precise cut-off points that reflect a cognitive decline (Reiman, 2018). Also, we suggest including APOE status or other AD markers in plasma or CSF to characterize the sample and determine the relationship between RAVLT and these biological measures.

## DATA AVAILABILITY STATEMENT

The raw data supporting the conclusions of this article will be made available by the authors, without undue reservation.

## ETHICS STATEMENT

The studies involving human participants were reviewed and approved by Comitè d'Ètica i Investigació Clínica de la Unió Catalana d'Hospitals. The patients/participants provided their written informed consent to participate in this study.

## AUTHOR CONTRIBUTIONS

GC, DB-F, and VA-S participated in drafting the manuscript and made substantial contributions to the analysis and interpretation of data. CP-G, GC, and VA-S made substantial contribution to the acquisition of data. All authors made substantial contributions to conception, design, and interpretation of data, contributed to revising it critically for important intellectual content, and approved the submitted version.

## FUNDING

This research leading to these results have received funding from “la Caixa” Foundation (Grant agreement n° LCF/PR/PR16/11110004) and also from Institut Guttmann and Fundació Abertis. DB-F was funded by the Spanish Ministry of Science, Innovation and Universities (RTI2018-095181-B-C21) and an Institut Català de Recerca i Estudis Avançats ICREA Acadèmia 2019 award. A. Pascual-Leone is a co-founder of Linus Health and TI Solutions AG; serves on the scientific advisory boards for Starlab Neuroscience, Neuroelectrics, Magstim Inc., and MedRhythms; and is listed as an inventor on several issued and pending patents on the real-time integration of non-invasive brain stimulation with electroencephalography and magnetic resonance imaging. JT was partly supported by Fundació Joan Ribas Araquistain\_Fjra, AGAUR, Agència de Gestió d'Ajuts Universitaris i de Recerca (2018 PROD 00172), FUNDACIÓ LA MARATÓ DE TV3 (201735.10), and the European Commission (Call H2020-SC1-2016-2017\_RIA\_777107), Ad-Salutem Institute, Sodexo SA, ICA Informàtica y Comunicaciones Avanzadas, Neuroelectrics, Corporació Catalana de Mitjans Audiovisuals, Club Metropolitan, Casa Ametller, and Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya-AQuAS that

are commercial companies supporting the Barcelona Brain Health Initiative and this study. The funders were not involved in the study design, collection, analysis, interpretation of data, the writing of this article or the decision to submit it for publication.

## ACKNOWLEDGMENTS

Special thanks are extended to all BBHI participants, the project team and research assistants, and other partners (Ad-Salutem Institute, Sodexo, I.C.A. Informàtica y Comunicaciones

Avanzadas, Neuroelectrics, Corporació Catalana de Mitjans Audiovisuals, Club Metropolitan, Casa Ametller, and Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya-AQuAS) for their vital collaboration.

## SUPPLEMENTARY MATERIAL

The Supplementary Material for this article can be found online at: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fnagi.2022.809019/full#supplementary-material>

## REFERENCES

- Abraham, M., Seidenberg, M., Kelly, D. A., Nielson, K. A., Woodard, J. L., and Carson Smith, J. (2020). Episodic Memory and Hippocampal Volume Predict 5-Year Mild Cognitive Impairment Conversion in Healthy Apolipoprotein  $\epsilon 4$  Carriers. *J. Int. Neuropsychol. Soc.* 26, 733–738. doi: 10.1017/S1355617720000181
- Albu, S., Zozaya, N. R., Murillo, N., García-Molina, A., Chacón, C. A. F., and Kumru, H. (2021). What's going on following acute covid-19? Clinical characteristics of patients in an out-patient rehabilitation program. *NeuroRehabilitation* 48, 469–480. doi: 10.3233/nre-210025
- Alegret, M., Valero, S., Ortega, G., Espinosa, A., Sanabria, A., Hernández, I., et al. (2015). Validation of the Spanish version of the face name associative memory exam (S-FNAME) in cognitively normal older individuals. *Arch. Clin. Neuropsychol.* 30, 712–720. doi: 10.1093/arclin/acv050
- Alvarez-Schulze, V., Cattaneo, G., Pachón-García, C., Tormos-Muñoz, J. M., Alegret, M., Pascual-Leone, A., et al. (2022). Validation and normative data of the Spanish version of the Face-Name Associative Memory Exam (S-FNAME). *J. Int. Neuropsychol. Soc.: JINS* 28, 74–84. doi: 10.1017/S1355617721000084
- Antony, J. W., Ferreira, C. S., Norman, K. A., and Wimber, M. (2017). Retrieval as a fast route for consolidation. *Trends Cogn. Sci.* 21, 573–576. doi: 10.1016/j.tics.2017.05.001. Retrieval
- Atherton, K. E., Filippini, N., Zeman, A. Z. J., Nobre, A. C., and Butler, C. R. (2019). Encoding-related brain activity and accelerated forgetting in transient epileptic amnesia. *Cortex* 110, 127–140. doi: 10.1016/j.cortex.2018.04.015
- Baddeley, A., Atkinson, A., Kemp, S., and Allen, R. (2019). The problem of detecting long-term forgetting: Evidence from the Crimes Test and the Four Doors Test. *Cortex* 110, 69–79. doi: 10.1016/j.cortex.2018.01.017
- Baker, J. E., Lim, Y. Y., Jaeger, J., Ames, D., Lautenschlager, N. T., Robertson, J., et al. (2018). Episodic memory and learning dysfunction over an 18-month period in preclinical and prodromal Alzheimer's disease. *J. Alzheimer's Dis.* 65, 977–988. doi: 10.3233/JAD-180344
- Baños, J. H., Elliott, T. R., and Schmitt, M. (2005). Factor Structure of the Rey Auditory Verbal Learning Test in Adults With Spinal Cord Injury. *Rehabil. Psychol.* 50, 375–380. doi: 10.1037/0090-5550.50.4.375
- Batista, J. M., and Coenders, G. (2000). *Modelos de ecuaciones estructurales (modelos para el análisis de relaciones causales)*. Madrid: Hespérides.
- Bezdicek, O., Stepankova, H., Moták, L., Axelrod, B. N., Woodard, J. L., Preiss, M., et al. (2014). Czech version of Rey Auditory Verbal Learning test: normative data. *Neuropsychology, development, and cognition. Sect. B Aging Neuropsychol. Cognit.* 21, 693–721. doi: 10.1080/13825585.2013.865699
- Boraxbekk, C. J., Lundquist, A., Nordin, A., Nyberg, L., Nilsson, L. G., and Adolfsson, R. (2015). Free Recall Episodic Memory Performance Predicts Dementia Ten Years prior to Clinical Diagnosis: Findings from the Betula Longitudinal Study. *Dement. Geriatr. Cogn. Dis. Extra* 5, 191–202. doi: 10.1159/000381535
- Brawn, T. P., Nusbaum, H. C., and Margoliash, D. (2018). Differential development of retroactive and proactive interference during post-learning wakefulness. *Learn. Mem.* 25, 325–329. doi: 10.1101/lm.046573.117
- Butler, C. R., Graham, K. S., Hodges, J. R., Kapur, N., Wardlaw, J. M., and Zeman, A. Z. J. (2007). The syndrome of transient epileptic amnesia. *Ann. Neurol.* 61:587e598.
- Butler, C., Gilboa, A., and Miller, L. (2019). Accelerated long-term forgetting. *Cortex* 110, 1–4. doi: 10.1016/j.cortex.2018.12.009
- Cattaneo, G., Bartrés-Faz, D., Morris, T. P., Sánchez, J. S., Macià, D., Tarrero, C., et al. (2018). The Barcelona Brain Health Initiative: A Cohort Study to Define and Promote Determinants of Brain Health. *Front. Aging Neurosci.* 10:321. doi: 10.3389/fnagi.2018.00321
- Cavaco, S., Gonçalves, A., Pinto, C., Almeida, E., Gomes, F., Moreira, I., et al. (2015). Auditory verbal learning test in a large nonclinical Portuguese population. *Appl. Neuropsychol.* 22, 321–331. doi: 10.1080/23279095.2014.927767
- Chipi, E., Salvadori, N., Farotti, L., and Parnetti, L. (2019). Biomarker-based signature of alzheimer's disease in pre-MCI individuals. *Brain Sci.* 9, 1–22. doi: 10.3390/brainsci9090213
- Crane, P. K., Carle, A., Gibbons, L. E., Insel, P., Mackin, R. S., Gross, A., et al. (2012). Development and assessment of a composite score for memory in the Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative (ADNI). *Brain Imaging Behav.* 6, 502–516. doi: 10.1007/s11682-012-9186-z
- Davidson, M., Dorris, L., O'Regan, M., and Zuberi, S. M. (2007). Memory consolidation and accelerated forgetting in children with idiopathic generalized epilepsy. *Epilepsy Behav. E B* 11, 394–400. doi: 10.1016/j.yebeh.2007.05.004
- de Paula, J. J., Melo, L. P. C., Nicolato, R., de Moraes, E. N., Bicalho, M. A., Hamdan, A. C., et al. (2012). Reliability and construct validity of the Rey-Auditory verbal learning test in Brazilian elders. *Arch. Clin. Psychiatry* 39, 19–23. doi: 10.1590/S0101-60832012000100004
- Del Pino, R., Peña, J., Schretlen, D., Ibarretxe-Bilbao, N., and Ojeda, N. (2015). Multisite study for norming and standardizing neuropsychological instruments in healthy people for Spanish population: methods and characteristics of Normacog project. *Rev. Neurol.* 61, 57–65.
- Ding, X., Charnigo, R. J., Schmitt, F. A., Kryscio, R. J., Abner, E. L., Alzheimer's Disease, et al. (2019). Evaluating trajectories of episodic memory in normal cognition and mild cognitive impairment: Results from ADNI. *PLoS One* 14:e0212435. doi: 10.1371/journal.pone.0212435
- Drolet, V., Vallet, G. T., Imbeault, H., Lecomte, S., Limoges, F., Joubert, S., et al. (2014). Comparaison des performances à l'épreuve des 15 mots de Rey et au RL/RI 16 dans le vieillissement normal et la démence de type Alzheimer. *Geriatr. Psychol. Neuropsychiatr. Vieil.* 12, 218–226. doi: 10.1684/pnv.2014.0469
- Duke Han, S., Nguyen, C. P., Stricker, N. H., and Nation, D. A. (2017). Detectable Neuropsychological Differences in Early Preclinical Alzheimer's Disease: A Meta-Analysis. *Neuropsychol. Rev.* 27, 305–325. doi: 10.1007/s11065-017-9345-5
- Elliott, G., Isaac, C. L., and Muhlert, N. (2014). Measuring forgetting: A critical review of accelerated long-term forgetting studies. *Cortex* 54, 16–32. doi: 10.1016/j.cortex.2014.02.001
- Estévez-González, A., Kulisevsky, J., Boltes, A., Oterín, P., and García-Sánchez, C. (2003). Rey verbal learning test is a useful tool for differential diagnosis in the preclinical phase of Alzheimer's disease: Comparison with mild cognitive impairment and normal aging. *Int. J. Geriatr. Psychiatry* 18, 1021–1028. doi: 10.1002/gps.1010
- Ferreira Correia, A., and Campagna Osorio, I. (2014). The rey auditory verbal learning test: Normative data developed for the venezuelan population. *Arch. Clin. Neuropsychol.* 29, 206–215. doi: 10.1093/arclin/act070

- Fichman, H. C., Dias, L. B. T., Fernandes, C. S., Lourenço, R., Caramelli, P., and Nitrini, R. (2010). Normative data and construct validity of the rey auditory verbal learning test in a Brazilian elderly population. *Psychol. Neurosci.* 3, 79–84. doi: 10.3922/j.psns.2010.1.010
- Gale, S. D., Baxter, L., Connor, D. J., Herring, A., and Comer, J. (2007). Sex differences on the Rey Auditory Verbal Learning Test and the Brief Visuospatial Memory Test-Revised in the elderly: Normative data in 172 participants. *J. Clin. Exp. Neuropsychol.* 29, 561–567. doi: 10.1080/13803390600864760
- García-Rudolph, A., García-Molina, A., Opisso, E., Tormos, J. M., and Bernabeu, M. (2020). Cognition assessments to predict inpatient falls in a subacute stroke rehabilitation setting. *Topics Stroke Rehabil.* 2020, 1–9. doi: 10.1080/10749357.2020.1765660
- Geurts, S., van der Werf, S. P., and Kessels, R. P. C. (2015). Accelerated forgetting? An evaluation on the use of long-term forgetting rates in patients with memory problems. *Front. Psychol.* 6:1–9. doi: 10.3389/fpsyg.2015.00752
- Hair, J., Anderson, R., Tatham, R., and Black, W. (1999). *Análisis Multivariante*, 5th Edn. Madrid: Prentice Hall.
- Healey, M., and Kahana, M. J. (2016). A four-component model of age-related memory change. *Psychol. Rev.* 123, 23–69. doi: 10.1037/rev0000015
- Hedden, T., Mormino, E. C., Amariglio, R. E., Younger, A. P., Schultz, A. P., Becker, J. A., et al. (2012). Cognitive profile of amyloid burden and white matter hyperintensities in cognitively normal older adults. *J. Neurosci.* 32, 16233–16242. doi: 10.1523/JNEUROSCI.2462-12.2012
- Hoefjezers, S., Dewar, M., Della Sala, S., Zeman, A., and Butler, C. (2013). Accelerated long-term forgetting in transient epileptic amnesia: An acquisition or consolidation deficit? *Neuropsychologia* 51, 1549–1555. doi: 10.1016/j.neuropsychologia.2013.04.017
- Kormas, C., Megalokonomou, A., Zalonis, I., Evdokimidis, I., Kapaki, E., and Potagas, C. (2018). Development of the Greek version of the Face Name Associative Memory Exam (GR-FNAME12) in cognitively normal elderly individuals. *Clin. Neuropsychol.* 32, 152–163. doi: 10.1080/13854046.2018.1495270
- Lavoie, M., Bherer, L., Joubert, S., Gagnon, J. F., Blanchet, S., Rouleau, I., et al. (2018). Normative data for the Rey Auditory Verbal Learning Test in the older French-Quebec population. *Clin. Neuropsychol.* 32, 15–28. doi: 10.1080/13854046.2018.1429670
- Lee, J., Nader, K., and Schiller, D. (2017). An Update on Memory Reconsolidation Updating. *Trends Cognit. Sci.* 21, 531–545. doi: 10.1016/j.tics.2017.04.006
- Lezak, M., Howieson, D., Bigler, E., and Tranel, D. (2012). *Neuropsychological Assessment*, 5th Edn. New York, NY: Oxford University Press.
- Li, K., Chan, W., Doody, R. S., Quinn, J., Luo, S., Alzheimer's Disease, et al. (2017). Prediction of Conversion to Alzheimer's Disease with Longitudinal Measures and Time-To-Event Data. *J. Alzheimer's Dis.* 58, 361–371. doi: 10.3233/JAD-161201
- Li, K., O'Brien, R., Lutz, M., Luo, S., Alzheimer's Disease and Neuroimaging Initiative (2018). A prognostic model of Alzheimer's disease relying on multiple longitudinal measures and time-to-event data. *Alzheimer's Dement.* 14, 644–651. doi: 10.1016/j.jalz.2017.11.004
- Libon, D. J., Preis, S. R., Beiser, A. S., Devine, S., Seshadri, S., Wolf, P. A., et al. (2015). Verbal memory and brain aging: An exploratory analysis of the role of error responses in the Framingham study. *Am. J. Alzheimers. Dis. Other Dement.* 30, 622–628. doi: 10.1177/1533317515577184
- Lloret-Segura, S., Ferreres-Traver, A., Hernández-Baeza, A., and Tomás-Marco, I. (2014). El Análisis Factorial Exploratorio de los Ítems: una guía práctica, revisada y actualizada. *Anales de Psicología* 30, 1151–1169. doi: 10.6018/analesps.30.3.199361
- Lu, H., Ni, X., Fung, A. W. T., and Lam, L. C. W. (2018). Mapping the proxies of memory and learning function in senior adults with high-performing, normal aging and neurocognitive disorders. *J. Alzheimer's Dis.* 64, 815–826. doi: 10.3233/JAD-180225
- Mameniskiene, R., Jatuzis, D., Kaubrys, G., and Budrys, V. (2006). The decay of memory between delayed and long-term recall in patients with temporal lobe epilepsy. *Epilepsy Behav.* 8, 278–288. doi: 10.1016/j.yebeh.2005.11.003
- Marchand, D. G., Montplaisir, J., Postuma, R. B., Rahayel, S., and Gagnon, J. F. (2017). Detecting the cognitive prodrome of dementia with lewy bodies: A prospective study of REM sleep behavior disorder. *Sleep* 40:zsw014. doi: 10.1093/sleep/zsw014
- Marqués, N. O., Caro, I. A., Uterga Valiente, J. M., and Rodríguez, S. M. (2013). Normative data for a Spanish version of the Rey Auditory-Verbal Learning Test in older people. *Span. J. Psychol.* 16, 1–12. doi: 10.1017/sjp.2013.63
- Mayes, A. R., Hunkin, N. M., Isaac, C., and Muhlert, N. (2019). Are there distinct forms of accelerated forgetting and, if so, why? *Cortex* 110, 115–126. doi: 10.1016/j.cortex.2018.04.005
- Messinis, L., Tsakona, I., Malefaki, S., and Paphanopoulos, P. (2007). Normative data and discriminant validity of Rey's Verbal Learning Test for the Greek adult population. *Arch. Clin. Neuropsychol.* 22, 739–752. doi: 10.1016/j.acn.2007.06.002
- Montero, L. D., and Cáceres, M. (2017). Indicadores cognitivos en pruebas de memoria verbal: prevalencia en población con diferentes perfiles de deterioro cognitivo. *Rev. Neuropsicol. Latinoam.* 9, 56–64. doi: 10.5579/rnl.2017.0317
- Moradi, E., Hallikainen, I., Hänninen, T., and Tohka, J. (2017). Rey's Auditory Verbal Learning Test scores can be predicted from whole brain MRI in Alzheimer's disease. *NeuroImage Clin.* 13, 415–427. doi: 10.1016/j.nicl.2016.12.011
- Muhlert, N., Milton, F., Butler, C. R., Kapur, N., and Zeman, A. Z. (2010). Accelerated forgetting of real-life events in Transient Epileptic Amnesia. *Neuropsychologia* 48, 3235–3244. doi: 10.1016/j.neuropsychologia.2010.07.001
- Nyberg, L., and Pudas, S. (2019). Successful Memory Aging. *Annu. Rev. Psychol.* 70, 219–243. doi: 10.1146/annurev-psych-010418-103052
- Pause, B. M., Zlomuzica, A., Kinugawa, K., Mariani, J., Pietrowsky, R., and Dere, E. (2013). Perspectives on episodic-like and episodic memory. *Front. Behav. Neurosci.* 7:1–12. doi: 10.3389/fnbeh.2013.00033
- Peña-Casanova, J., Casals-Coll, M., Quintana, M., Sánchez-Benavides, G., Rognoni, T., Calvo, L., et al. (2012). Estudios normativos españoles en población adulta joven (Proyecto NEURONORMA jóvenes): métodos y características de la muestra [Spanish normative studies in a young adult population (NEURONORMA young adults Project): methods and characteristics of the sample]. *Neurología* 27, 253–260. doi: 10.1016/j.nrl.2011.12.019
- Perea Bartolomé, M. V., Ladera Fernández, V., and Morales Ramos, F. (2000). Aprendizaje verbal en el traumatismo craneoencefálico. *Psicothema* 12, 353–359.
- Polcher, A., Frommann, I., Koppa, A., Wolfgruber, S., Jessen, F., and Wagner, M. (2017). Face-Name Associative Recognition Deficits in Subjective Cognitive Decline and Mild Cognitive Impairment. *J. Alzheimer's Dis.* 56, 1185–1196. doi: 10.3233/JAD-160637
- Puerta Lopera, I. C., Dussan Lubert, C., Montoya Londoño, D. M., and Landinez Martinez, D. A. (2018). Datos normativos y estandarización de un protocolo de pruebas neuropsicológicas para la evaluación de la memoria en estudiantes universitarios. *Psychologia* 12, 23–35. doi: 10.21500/19002386.3260
- Reiman, E. M. (2018). Long-term forgetting in preclinical Alzheimer's disease. *Lancet Neurol.* 17:104. doi: 10.1016/S1474-4422(17)30458-1
- Rey, A. (1964). *Lexamen Clinique en Psychologie*, 2th Edn. Paris: Presses Universitaires de France.
- Ritchie, K., Ropacki, M., Albala, B., Harrison, J., Kaye, J., Kramer, J., et al. (2017). Recommended cognitive outcomes in preclinical Alzheimer's disease: Consensus statement from the European Prevention of Alzheimer's Dementia project. *Alzheimer's Dement.* 13, 186–195. doi: 10.1016/j.jalz.2016.07.154
- Sánchez-Nieto, J. M., Villa, M. A., and Mendoza-Núñez, V. M. (2016). Rendimiento en el test de aprendizaje auditivo verbal de Rey en una población de adultos mayores de México. *Rev. Mexicana Neurociencia Julio Agosto* 17, 37–44.
- Savage, S., Hoefjezers, S., Milton, F., Streatfield, C., Dewar, M., and Zeman, A. (2019). The evolution of accelerated long-term forgetting: Evidence from the TIME study. *Cortex* 110, 16–36. doi: 10.1016/j.cortex.2017.09.007
- Schmidt, M. (1996). *Rey Auditory and Verbal Learning Test: A handbook*. Los Angeles, CA: Western Psychological Services.
- Schoenberg, M. R., Dawson, K. A., Duff, K., Patton, D., Scott, J. G., and Adams, R. L. (2006). Test performance and classification statistics for the Rey Auditory Verbal Learning Test in selected clinical samples. *Arch. Clin. Neuropsychol.* 21, 693–703. doi: 10.1016/j.acn.2006.06.010
- Shimizu, H. (1996). Rehearsal Strategies, Test Expectancy, and Memory Monitoring in Free Recall. *Memory* 4, 265–288. doi: 10.1080/096582196388951

- Speer, P., Wersching, H., Bruchmann, S., Bracht, D., Stehling, C., Thielsch, M., et al. (2014). Age- and gender-adjusted normative data for the German version of Reys Auditory Verbal Learning Test from healthy subjects aged between 50 and 70 years. *J. Clin. Exp. Neuropsychol.* 36, 32–42. doi: 10.1080/13803395.2013.863834
- Squire, L. R. (1982). The neuropsychology of human memory. *Annu. Rev. Neurosci.* 5, 241–273. doi: 10.1146/annurev.ne.05.030182.001325
- Szpunar, K. K., McDermott, K. B., and Roediger, H. L. (2007). Expectation of a final cumulative test enhances long-term retention. *Mem. Cogn.* 35, 1007–1013. doi: 10.3758/BF03193473
- Then, F. S., Luck, T., Angermeyer, M. C., and Riedel-Heller, S. G. (2016). Education as protector against dementia, but what exactly do we mean by education? *Age Ageing* 45, 523–528. doi: 10.1093/ageing/afw049
- Thomas, K. R., Eppig, J., Edmonds, E. C., Jacobs, D. M., Libon, D. J., Au, R., et al. (2018). Word-list intrusion errors predict progression to mild cognitive impairment. *Neuropsychology* 32, 235–245. doi: 10.1037/neu0000413
- Tort-Merino, A., Laine, M., Valech, N., Olives, J., León, M., Ecay-Torres, M., et al. (2021a). Accelerated long-term forgetting over three months in asymptomatic APOE  $\epsilon$ 4 carriers. *Ann. Clin. Transl. Neurol.* 8, 477–484. doi: 10.1002/acn3.51245
- Tort-Merino, A., Valech, N., Laine, M., Olives, J., León, M., Ecay-Torres, M., et al. (2021b). Accelerated long-term forgetting in individuals with subjective cognitive decline and amyloid- $\beta$  positivity. *Int. J. Geriatr. Psychiatry* 36, 1037–1049. doi: 10.1002/gps.5539
- Tort-Merino, A., Valech, N., Peñaloza, C., Grönholm-Nyman, P., León, M., Olives, J., et al. (2017). Early Detection of Learning Difficulties when Confronted with Novel Information in Preclinical Alzheimer's Disease Stage 1. *J. Alzheimer's Dis.* 58, 855–870. doi: 10.3233/JAD-161173
- Tulving, E. (2002). Episodic memory: from mind to brain. *Annu. Rev. Psychol.* 53, 1–25. doi: 10.1146/annurev.psych.53.100901.135114
- Vakil, E., and Blachstein, H. (1993). Rey Auditory-Verbal Learning Test: Structure analysis. *J. Clin. Psychol.* 49, 883–890.
- Vakil, E., Greenstein, Y., and Blachstein, H. (2010). Normative data for composite scores for children and adults derived from the rey auditory verbal learning test. *Clin. Neuropsychol.* 24, 662–677. doi: 10.1080/13854040903493522
- Vaqué-Alcázar, L., Mulet-Pons, L., Abellana-Pérez, K., Solé-Padullés, C., Cabello-Toscano, M., Macià, D., et al. (2021). tDCS-Induced Memory Reconsolidation Effects and Its Associations With Structural and Functional MRI Substrates in Subjective Cognitive Decline. *Front. Aging Neurosci.* 13:695232. doi: 10.3389/fnagi.2021.695232
- Wamsley, E. J., Hamilton, K., Graveline, Y., Manceor, S., and Parr, E. (2016). Test expectation enhances memory consolidation across both sleep and wake. *PLoS One* 11:1–15. doi: 10.1371/journal.pone.0165141
- Wang, X., Shen, D., and Huang, H. (2016). Prediction of Memory Impairment with MRI Data: A Longitudinal Study of Alzheimer's Disease. *Med. Image Comput. Comput. Assisted Intervent.* 9900, 273–281. doi: 10.1007/978-3-319-46720-7\_32
- Wearn, A. R., Saunders-Jennings, E., Nurdal, V., Hadley, E., Knight, M. J., Newson, M., et al. (2020). Accelerated long-term forgetting in healthy older adults predicts cognitive decline over 1 year. *Alzheimer's Res. Ther.* 12, 1–9. doi: 10.1186/s13195-020-00693-4
- Wechsler, D. (2012). *WAIS-IV. Escala de inteligencia de Wechsler para adultos-IV. Manual de aplicación y corrección.* Madrid: NCS Pearson, Inc.
- Weitzner, D. S., Pugh, E. A., Calamia, M., and Roye, S. (2020). Examining the factor structure of the Rey auditory verbal learning test in individuals across the life span. *J. Clin. Exp. Neuropsychol.* 42, 406–414. doi: 10.1080/13803395.2020.1741517
- Weston, P. S. J., Nicholas, J. M., Henley, S. M. D., Liang, Y., Macpherson, K., Donnachie, E., et al. (2018). Accelerated long-term forgetting in presymptomatic autosomal dominant Alzheimer's disease: a cross-sectional study. *Lancet Neurol.* 17:123. doi: 10.1016/S1474-4422(17)30434-9
- Wyle, B., and Chen, H. (2017). Memory consolidation of attended information is optional: Comment on Jiang et al. (2016). *J. Exp. Psychol. Learn. Mem. Cogn.* 43, 997–1000. doi: 10.1037/xlm0000333
- Zhang, J., Zhou, W., Wang, L., and Zhang, X. (2017). Gender differences of neuropsychological profiles in cognitively normal older people without amyloid pathology. *Compr. Psychiatry* 75, 22–26. doi: 10.1016/j.comppsy.2017.02.008
- Zimmermann, J. F., and Butler, C. R. (2018). Accelerated long-term forgetting in asymptomatic APOE  $\epsilon$ 4 carriers. *Lancet Neurol.* 17, 394–395. doi: 10.1016/S1474-4422(18)30078-4

**Conflict of Interest:** The authors declare that the research was conducted in the absence of any commercial or financial relationships that could be construed as a potential conflict of interest.

**Publisher's Note:** All claims expressed in this article are solely those of the authors and do not necessarily represent those of their affiliated organizations, or those of the publisher, the editors and the reviewers. Any product that may be evaluated in this article, or claim that may be made by its manufacturer, is not guaranteed or endorsed by the publisher.

Copyright © 2022 Alviarez-Schulze, Cattaneo, Pachón-García, Solana-Sánchez, Tormos, Pascual-Leone and Bartrés-Faz. This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License (CC BY). The use, distribution or reproduction in other forums is permitted, provided the original author(s) and the copyright owner(s) are credited and that the original publication in this journal is cited, in accordance with accepted academic practice. No use, distribution or reproduction is permitted which does not comply with these terms.



## 5. RESUMEN GLOBAL DE LOS RESULTADOS



## 5. RESUMEN GLOBAL DE LOS RESULTADOS

Cumpliendo el primer objetivo principal, se aplicó el instrumento a 511 sujetos (242 mujeres) entre 41 y 65 años ( $M= 52.66$ ,  $DT= 7.05$ ) para su validación y normalización, encontrándose una distribución homogénea por género, incluso para cada grupo de edad, y encontrándose que la distribución según nivel educativo era la misma para hombres y mujeres.

La medida del S-FNAME comprende las puntuaciones ILN, ILO, CRN, CRO, CRN30, CRO30, FN-N, FN-O, and S-FNAME Total. Se evidenció que los individuos obtienen mayores puntuaciones generales en la tarea de asociación de caras y ocupaciones en comparación con la tarea de asociación de nombres y caras, demostrándose una mayor dificultad de esta última.

Se encontró además una correlación negativa entre la edad y las puntuaciones del test ( $p < .001$ ), mientras que la asociación con el nivel educativo es positiva ( $p < .001$ ), es decir, aquellos sujetos de mayor edad tienen un desempeño más bajo y aquellos con más años de estudio tienen un mejor rendimiento en el test.

Para evaluar la validez de constructo del S-FNAME se realizó en primera instancia un análisis factorial exploratorio (AFE), seguido por un análisis factorial confirmatorio (AFC). El AFE, usando el método de extracción a través de un análisis de componentes principales y con una rotación Oblimín fue viable tomando en cuenta la medida de adecuación Kaiser-Meyer-Olkin ( $KMO = 0.821$ ) y la prueba de esfericidad de Bartlett ( $\chi^2(15)= 4638.35$ ;  $p < 0.001$ ) (153). Se obtuvieron como resultado del AFE dos factores siguiendo el criterio de autovalor mayor a 1. Esta solución factorial explica además un 95,34% de la varianza total del constructo. La estructura factorial está compuesta por un primer factor relativo a la asociación caras-nombres donde cargan las medidas ILN, CRN y CRN30 y un segundo factor relativo a la asociación caras-ocupación donde se ubican las medidas ILO, CRO, CRO30.

El AFC, siguiendo la estrategia de modelado confirmatorio (153), ratifica la adecuación de dicha estructura factorial a los datos, encontrándose medidas satisfactorias de bondad de ajuste (153,154). La medida  $\chi^2/gl$ , útil por ser menos sensible a grandes tamaños muestrales, se encuentra por debajo del punto de corte de 5, reflejando un nivel aceptable de bondad de ajuste absoluto, así como los índices GFI y AGFI por encima de 0.95 (GFI = 0.98; AGFI = 0.96). Además, el valor RMSEA se encuentra dentro de un



rango admisible, entre 0.05 y 0.08 (RMSEA = 0.058). Por último, los indicadores de ajuste incremental son buenos, ubicándose por encima de 0.90 (NFI = 0.97; TLI = 0.96) (153,154).

Con respecto a la validez convergente, se evidencian correlaciones estadísticamente significativas, con un tamaño del efecto medio, entre las puntuaciones del S-FNAME y otra medida de memoria como lo es el TAAVR ( $p < 0.001$ ). Asimismo, con relación a la validez divergente, se encontraron correlaciones inversas entre las medidas del S-FNAME y las puntuaciones del TMT ( $p < 0.001$ ) y cercana a cero específicamente entre FN-O y el TMTA. Los coeficientes de correlación entre el S-FNAME y Matrices de Razonamiento y Diseños de Cubo del WAIS IV fueron positivos ( $p < 0.001$ ), pero con un tamaño del efecto bajo.

Por último, se evidencia un coeficiente de alfa de Cronbach de 0.918, que indica una excelente consistencia interna de la prueba.

Finalmente, previo a la obtención de los baremos normativos, se llevaron a cabo análisis de regresión múltiple para determinar la influencia de las variables sociodemográficas sobre la medida del S-FNAME. Se encontraron contribuciones significativas del género ( $\beta = -0.28$ ;  $p < 0.001$ ), edad ( $\beta = -0.23$   $p < 0.001$ ) y años de educación ( $\beta = 0.16$ ;  $p < 0.001$ ) sobre FN-N explicando el 16% de su varianza. Por su parte, el 12% de la varianza de FN-O es explicada por género ( $\beta = -0.17$ ;  $p < 0.001$ ), edad ( $\beta = -0.24$ ;  $p < 0.001$ ) y años de estudio ( $\beta = 0.18$ ;  $p < 0.001$ ). Por último, para el desempeño total en el S-FNAME se encontraron como predictores las tres variables sociodemográficas: género ( $\beta = -.26$ ;  $p < 0.001$ ), edad ( $\beta = -0.27$ ;  $p < 0.001$ ) y años de estudio ( $\beta = 0.19$ ;  $p < 0.001$ ), con un  $R^2 = 0.19$ .

Asimismo, se calculó ANOVA para confirmar el efecto de los rangos de edad ( $< 55$  y  $\geq 55$  años), género y nivel educativo ( $< 16$  y  $\geq 16$  años de estudio) sobre el desempeño en el S-FNAME. Se encontraron efectos principales para cada uno de los factores ( $p < 0.001$ ) y no se observaron efectos de interacción entre las variables. Se puede afirmar entonces que aquellos sujetos mayores de 54 años, los que lograron menos de 16 años de estudio y los hombres obtuvieron puntuaciones más bajas en las medidas del S-FNAME. Con esos resultados, se estratificaron las puntuaciones por género, rangos de edad y nivel educativo y se calcularon los baremos normativos a través de transformaciones percentilares.

El segundo objetivo principal corresponde a la evaluación de validez del TAAVR y el desarrollo de sus datos normativos. Para esto se evaluaron 602 sujetos (280 mujeres) con edades comprendidas entre 41 y 65 años ( $M= 53,50$ ;  $DT = 6,96$ ), con una distribución homogénea por género dentro de cada grupo de edad.

Las medidas analizadas del TAAVR fueron: ensayos del I al V, el Total de Recuerdo Inmediato, Evocación Diferida (tras 25 minutos) y el ensayo de Reconocimiento. Además, se presentan otras medidas complementarias: LOT, Tasa de olvido y errores (palabras repetidas, intrusiones e intrusiones repetidas).

Para evaluar la validez de constructo del TAAVR se calculó un AFE, usando el método de extracción a través de un análisis de componentes principales y rotación Oblimin (153). Se demostró que el procedimiento era viable a través de la medida de adecuación Kaiser-Meyer-Olkin ( $KMO = 0.868$ ) y la prueba de esfericidad de Bartlett ( $\chi^2(45)= 2922.23$ ;  $p < 0.001$ ), que resultaron satisfactorias (153)

Se encontraron tres factores con un autovalor mayor a 1, explicando el 70,15% de la varianza total. Este modelo está conformado por: un primer componente que abarca los ensayos I, II, III, IV, V, Evocación Diferida y Reconocimiento; un segundo componente que abarca las intrusiones e intrusiones repetidas; y el último componente donde carga únicamente las palabras repetidas.

Siguiendo el criterio del gráfico de sedimentación y el de varianza explicada superior al 60%, se pueden extraer dos factores: uno relacionado a los Ensayos del I al V, Evocación Diferida y Reconocimiento, y el otro a las medidas relativas a errores. Además, es posible considerar una estructura factorial a priori de cuatro componentes sustentado en hallazgos previos (119,128) y congruente con el modelo teórico de base. En éste el primer factor se asocia a Atención y Span de Memoria (Ensayo I y II), el segundo a Memoria y Aprendizaje (ensayos III, IV, V, Evocación Diferida y Reconocimiento), una tercera dimensión relativa a los errores que contienen intrusiones y el último a las palabras repetidas.

Al llevar a cabo el AFC, siguiendo la estrategia de comparación de modelos rivales, se comprobó que el modelo de 4-factores es aquel que evidencia mejores índices absolutos de bondad de ajuste. Se encontró que dicha estructura factorial presentó el menor índice  $\chi^2/gl$ , por debajo del punto de corte de 5 (153), con GFI más elevado ( $GFI= 0.95$ ) y fue el único que reflejó un valor aceptable de RMSEA por debajo de 0.08

(153,155). Con respecto a los indicadores de ajuste incremental, este modelo mostró valores adecuados cercanos a 1, a diferencia de las otras estructuras factoriales. Por tanto, fue la estructura factorial escogida como evidencia de validez del instrumento.

La validez convergente del test se demostró a partir de coeficientes de correlación Pearson estadísticamente significativos ( $p < 0.01$ ) entre el TAAVR y el S-FNAME, con un tamaño del efecto medio. La validez divergente se confirma al demostrar una relación lineal positiva ( $p < .01$ ) entre el instrumento y otras medidas no-mnésicas pero con un tamaño del efecto pequeño.

Para determinar la contribución del género, la edad y los años de estudio como predictores de las medidas del TAAVR se llevaron a cabo análisis de regresión múltiple. Se determinó que la edad ( $\beta = -0.24$ ;  $p < 0.001$ ), el género ( $\beta = -0.22$ ;  $p < 0.001$ ) y el nivel educativo ( $\beta = 0.14$ ;  $p < 0.001$ ) constituían predictores significativos del Recuerdo Total Inmediato, explicando el 13% de la varianza, mientras que para Evocación Diferida la edad ( $\beta = -0.19$ ;  $p < 0.001$ ), el género ( $\beta = -0.19$ ;  $p < 0.001$ ) y el nivel educativo ( $\beta = 0.15$ ;  $p < 0.001$ ) fueron igualmente los predictores con un  $R^2$  0.09. Sin embargo, los modelos de regresión para Reconocimiento, Tasa de olvido, y para la medida de error relativa a palabras repetidas, a pesar de ser estadísticamente significativos, explicaban menos del 5% de la varianza de las puntuaciones y, tomando en cuenta el criterio propuesto por (145) y Ferreira y Campagna (108), no fueron dichos predictores para estratificar los datos al momento de generar los baremos normativos.

A través de un ANOVA se confirmó el efecto de los rangos de edad (divididos en 41-49, 50-57 y 58-65 años), el nivel educativo y el género sobre el Total de Recuerdo Inmediato ( $p < 0.01$ ), encontrándose que a medida que aumenta la edad el rendimiento en memoria inmediata disminuye, así como los hombres y los voluntarios con menor nivel educativo obtuvieron puntuaciones inferiores en dicha medida. Con respecto a la Evocación Diferida, se comprobó igualmente que las tres variables sociodemográficas tienen un efecto significativo ( $p < 0.01$ ), demostrando el mismo patrón descrito anteriormente. Sin embargo, el análisis post hoc demostró sin embargo diferencias únicamente entre el grupo más joven y el de mayor edad y entre el grupo de 49-57 años y los de 58-65 años. No se encontró efecto de interacción en ninguno de los análisis.

Sobre la base de dichos resultados, se estratificaron las puntuaciones y se generaron las tablas normativas para la población española a través de transformaciones percentilares. Además, se estimaron ecuaciones demográficamente ajustadas para

calcular las puntuaciones  $z$  de las medidas de TAAVR a través del método de normalización basado en regresión.

Por último, para el tercer objetivo principal, a una muestra de 251 sujetos se le aplicó una medida propuesta de olvido a largo plazo, bajo tres modalidades de aplicación distintas. La distribución por género ( $\chi^2(2) = 0.29; p = 0.98$ ), rango de edad ( $\chi^2(4) = 5.82; p = 0.21$ ), y nivel educativo ( $\chi^2(2) = 0.254; p = 0.88$ ) fue homogénea entre los tres grupos. Además, no se encontraron diferencias entre los grupos en ninguna de las medidas neuropsicológicas, ni en las medidas de TAARV.

Todos los voluntarios evocaron, en líneas generales, menos palabras en comparación con la medida diferida tras 25 minutos del aprendizaje inicial, demostrándose a través de un ANOVA Mixto (efecto principal  $F(1121.91), p < 0.001, \eta^2=0.82$ ). El efecto de interacción evidenció ( $F=6.99, p=0.001, \eta^2=0.05$ ) diferencias en el desempeño entre los tres grupos, dependiendo del lapso de tiempo tras la evocación diferida. Es decir, en la medida de Evocación Diferida tras 25 minutos no hubo diferencias entre los grupos ( $F=0.44, p=0.64$ ), pero en la medida tras 1-semana sí se encontraron diferencias ( $F=5.09, p=0.01$ ), comprobándose que aquellos participantes que fueron explícitamente advertidos de que se les sometería a una evocación luego de una semana lograron recordar un mayor número de palabras en comparación con los otros dos grupos, a los cuales no se les explicó durante la aplicación que se les solicitaría específicamente esa información durante una llamada telefónica, es decir, aquellos del grupo I ( $p=0.04$ ) y el grupo II ( $p=0.01$ ).

Por último, se llevó a cabo análisis de regresión lineal para las submuestras relativas a las diferentes modalidades de aplicación para determinar la contribución de las variables sociodemográficas sobre la medida a largo plazo. Se encontró que para el grupo I la edad ( $\beta = -0.42; p < 0.001$ ) y el género ( $\beta = -0.20; p=0.04$ ) explicaron el 21% de la varianza de la Evocación Diferida tras 1 semana. Para el Reconocimiento solo la edad fue un predictor significativo ( $\beta = -0.27; p=0.02; R^2=0.12$ ). Asimismo, la tasa de olvido fue explicada (por la edad ( $\beta = 0.31; p=0.01; R^2=0.12$ ), reflejando que aquellos más jóvenes olvidan menos tras 7 días.

Con respecto al grupo II, se encontró que el género ( $\beta = -0.44; p < 0.001; R^2=0.19$ ) fue el único predictor de la Evocación Diferida tras 1 semana, mientras que el Reconocimiento fue explicado por los años de estudio ( $\beta = 0.28; p=0.01; R^2=0.10$ ).

Por último, para el grupo III, solo el modelo de regresión para Evocación Diferida tras 1 semana fue significativo, siendo el único predictor el género ( $\beta = -0.22$ ;  $p = 0.04$ ;  $R^2 = 0.10$ ), confirmándose que los hombres tienen un rendimiento peor en dicha medida.

## 6. RESUMEN GLOBAL DE LA DISCUSIÓN



## 6. RESUMEN GLOBAL DE LA DISCUSIÓN

La evaluación de la ME es un aspecto crucial dentro del estudio de la salud cerebral en el envejecimiento. Dada su complejidad y mayor vulnerabilidad a los efectos de las patologías del sistema nervioso central, esta función cognitiva refleja prematuramente cambios discretos, pero medibles, asociados a los trastornos neurodegenerativos (63,156,157).

A partir de los avances en el campo de la investigación clínica, ha surgido la necesidad de desarrollar medidas sensibles para identificar estadios tempranos de enfermedades neurodegenerativas con el fin de intervenir de forma temprana y eficaz, asignándole un rol protagónico a psicólogos, psicometristas y neuropsicólogos en esta labor.

En la actualidad se han descrito algunos instrumentos neuropsicológicos que son capaces de detectar cambios preclínicos de trastornos neurocognitivos mayores. Específicamente, los tests de ME son fundamentales, ya que han demostrado su relación con la integridad del hipocampo (13). Asimismo, en sujetos mayores cognitivamente sanos, se ha descrito relación entre algunos marcadores característicos de EA y el rendimiento en pruebas de ME (3,63,77,131,156,157).

Dentro de los instrumentos psicométricos, el TAAVR es una medida ampliamente usada a nivel mundial que permite describir diversos componentes de la ME como lo son la codificación, la capacidad de aprendizaje tras la práctica repetida, la evocación tras el recuerdo diferido y el proceso de reconocimiento que permite confirmar el almacenamiento del contenido practicado. Además, se ha afirmado que es potencialmente sensible para detectar déficits tempranos en la ME e incluso como predictor de progresión de MCI a demencia. Por tanto, es uno de los tests de primera escogencia dentro de estudios longitudinales para describir la trayectoria de la ME en el envejecimiento sano y patológico (158–163).

Por su parte, el Face Name Associative Exam, cuya versión en español recientemente adaptada corresponde al S-FNAME (93), es un instrumento relativamente nuevo con gran potencial. La memoria asociativa ha demostrado ser una función cognitiva crucial en el diagnóstico temprano de EA, por tanto, instrumentos como el mencionado, dada su cualidad compleja que vincula modalidades y su alta validez ecológica, han sido considerados herramientas promisorias (104). En este sentido, las medidas de memoria



asociativa han sido ampliamente relacionadas a procesos patológicos preclínicos subyacentes a EA, como la atrofia del hipocampo y la corteza entorrinal, carga de  $\beta$  amiloide y deposiciones en Tau (2,7,63,164,165).

Estos dos instrumentos carecen de estudios en población española de mediana edad cognitivamente sana que cumplan los criterios metodológicos exigidos para demostrar sus propiedades psicométricas y generar baremos robustos. Por tanto, los objetivos principales de este proyecto de investigación fueron validarlos y generar sus datos normativos.

Con respecto al S-FNAME, se confirmó que es una medida válida y confiable. Similar a estudios previos(92,93,95), se obtuvo como evidencia de validez de constructo una estructura factorial de dos componentes: asociación de pares de nombres y caras y asociación de pares de ocupaciones y caras. Pareciera entonces que estas dos tareas, aunque relacionadas, implican procesos de naturaleza mnésica distinta, donde la asociación entre caras y nombres refleja ser más exigente dado el desempeño de la muestra más bajo en esta área.

En investigaciones recientes se ha encontrado que las tareas de asociación de nombres y caras son más sensibles para detectar cambios tempranos en el envejecimiento patológico, debido a esa cualidad más demandante que exige el pareo abstracto de información intrínsecamente no relacionada, con mayor relevancia ecológica (166), mientras que la asociación rostro-ocupación implica un conocimiento semántico previamente almacenado. Inclusive, se ha demostrado que únicamente la medida de rostros-nombres disminuye en sujetos con mayores deposiciones de beta-amiloide en la corteza cingulada posterior (91,101,103).

La validez convergente se demostró a partir de relaciones lineales positivas con el TAAVR, tanto en sus medidas de evocación inmediata como las de recuerdo diferido, mientras que la validez divergente se asume tras encontrar relaciones inversas con pruebas no-mnésicas o incluso coeficientes de correlación positivos, pero con tamaño del efecto pequeño, y de magnitud significativamente más baja. Se confirma con esto que el S-FNAME mide ME y no algún otro constructo neuropsicológico(92–96).

Es importante conocer la relación del rendimiento en el test con las variables sociodemográficas, dada su relevancia para la prevención, predicción, estimulación y rehabilitación durante el envejecimiento. Con respecto al género, se encontró que los

hombres obtuvieron menores puntuaciones en todas las medidas arrojadas, en congruencia con estudios previos que sugieren que las mujeres tienen un mejor rendimiento en tareas de ME desde la mediana edad (93,167), aunque posteriormente dichas diferencias por género se atenúan en los subprocesos de codificación y evocación (166).

Estudios normativos previos del FNAME han demostrado una relación negativa con la edad, que ilustra la trayectoria de ME en el envejecimiento, incluso desde la mediana edad (5,35,36,92,95–97). En cambio, la influencia del nivel educativo no ha quedado tan claro en investigaciones previas (92,93,95), encontrándose solo en algunos estudios una asociación positiva similar a la descrita aquí (94,96). Sin embargo, estos hallazgos no concluyentes y pueden deberse a inconsistencias metodológicas y diferencias culturales(99).

El segundo objetivo principal fue realizar la validación del TAAVR, para determinar si se replicaban las estructuras factoriales encontradas por otras investigaciones realizadas a partir de otras adaptaciones del test. Se incluyeron las medidas de error, además de las puntuaciones clásicas, ya que se ha demostrado su utilidad en la caracterización y predicción del envejecimiento patológico (108,115,116,168,169).

Se demostró la validez de constructo del instrumento a partir de una solución factorial de cuatro componentes, la cual arrojó los mejores indicadores de bondad de ajuste en el AFC bajo la estrategia de comparación de modelos rivales. El primer factor se asocia a Atención y Spam de Memoria (Ensayo I y II), el segundo a Memoria y Aprendizaje (ensayo III, IV, V, Evocación Diferida y Reconocimiento), mientras que el tercero y cuarto abarcan las medidas de error: palabras repetidas e intrusiones, respectivamente.

Estudios previos han publicado estructuras factoriales del TAAVR similares, que corresponden con modelos teóricos ampliamente descritos (5,119,170) encontraron tres factores que reflejan los principales procesos de memoria: Adquisición (ensayo I), Almacenamiento (Reconocimiento) y Evocación (ensayos II al V y Evocación Diferida), acotando que en sujetos sanos estos factores están fuertemente relacionados, pudiendo agruparse como se encontró en el presente estudio, donde el reconocimiento y evocación cargaron en el mismo factor.

Por su parte, otro estudio previo (128) arrojó una solución factorial de 3 componentes: el primero asociado al proceso atencional, el segundo al proceso de aprendizaje verbal y

el tercero a palabras inexactas (inventadas) evocadas, aunque no incluyeron errores relativos a palabras repetidas. Igualmente, hallazgos previos (116) son similares a los presentados en el presente estudio (Atención/Spam, Memoria y Errores), aunque en dicho estudio, además de las intrusiones y repeticiones, incluyeron otras puntuaciones de proceso como la posición serial de las palabras.

La validez convergente fue comprobada a partir del coeficiente de correlación positivo con el S-FNAME que, aunque es una prueba diseñada bajo un paradigma distinto, como ha ocurrido en validaciones previas (171), abarca contenido tanto visual como verbal que debe ser evocado de forma inmediata y diferida. Se recomienda para futuros estudios en el país comprobar la relación con otras pruebas de ME que implique aprendizaje de listas de palabras, como podría serlo el Test de Aprendizaje Verbal España-Complutense, por ejemplo. Se puede afirmar que este test mide un constructo mnésico y no otros dominios cognitivos, ya que la evidencia de validez divergente fue comprobada a partir de las pobres correlaciones con otras pruebas no-mnésicas (121).

Por otra parte, se evidenció que las mujeres se desempeñan mejor en tareas de aprendizaje verbal (110,118,172) hipotetizándose que dichas discrepancias por género se asocian a diferencias en las estrategias de codificación y evocación (173).

Está ampliamente demostrada la relación inversa de la edad con la ME, como se mencionó con anterioridad, encontrándose ese mismo patrón con medidas inmediatas y diferidas del TAAVR (107,108,112,113,118,171) aunque como encontramos en el presente estudio el rendimiento en reconocimiento suele evidenciar mínimos cambios en función de la edad (132). Con respecto a los errores, no se encontraron cambios significativos asociados a la edad, a diferencia de lo reportado previamente (128).

La influencia de la educación también se ha estudiado con anterioridad, encontrándose que niveles elevados se relacionan con un mejor desempeño, como el descrito en los resultados. Sin embargo, estos hallazgos no son replicados en todos los estudios psicométricos previos(108,110,117,171).

Por último, se debe tener en cuenta que en la literatura existen diversas versiones del TAAVR, con métodos no uniformes en los procedimientos de aplicación (5,106,109,110,123,131,168). Por esto, es importante considerar que la versión aquí validada ha sido una ampliamente usada en España (127,131,174,175) que carece del

ensayo de interferencia con la Lista B y, por tanto, el uso de los baremos normativos desarrollados está condicionado a esta versión.

Es crucial finalmente insistir en que se deben ampliar los datos normativos, tanto del TAAVR como del S-FNAME a otros rangos de edad, dada la necesidad existente en el país de contar con instrumentos psicométricos estandarizados y validados, y su relevancia dentro del campo de la neuropsicología y la investigación en Neurociencias (5,142,145).

El último objetivo de este proyecto abarca la propuesta de la valoración del olvido a largo plazo a través del TAAVR como una medida novedosa, sumamente demandante cognitivamente, y potencialmente sensible para detectar tempranamente el declive en la ME durante el envejecimiento patológico, específicamente en etapas presintomáticas de la EA (70,79–81,176).

El TAAVR ha sido empleado previamente en investigaciones experimentales para medir el olvido a largo plazo, aunque los procedimientos no han sido homogéneos (88,89,141,177). Además, en el estudio de dicho constructo han surgido una serie de discrepancias metodológicas(68) que limitan las comparaciones entre los hallazgos publicados. Además, los procedimientos de administración empleados podrían generar sesgo dentro de estudios longitudinales o seguimientos clínicos. Por tanto, en el presente estudio se planteó comparar el efecto de las tres modalidades de aplicación encontradas en la literatura (80,176,178) que difieren en la advertencia, o no, a los evaluados sobre una tarea de evocación posterior con un lapso de tiempo prolongado.

Los tres grupos eran homogéneos en su desempeño en la medida de Recuerdo Total Inmediato y Evocación Diferida a los 25 minutos, pero en la Evocación Diferida tras 1 semana se encontró que aquellos que fueron informados respecto dicha tarea de recuperación, pidiéndoles además que no practicaran, olvidaron un menor número de palabras en comparación con aquellos que no fueron advertidos explícitamente.

Estos hallazgos sugieren la influencia de las expectativas de evaluación sobre la consolidación de nuevas memorias en el almacén de largo plazo (83,84). Sin embargo, en la literatura científica se desconocía si el efecto de dichas expectativas se mantenía tras períodos prolongados de tiempo, por tanto, se había sugerido que era necesario determinar si el olvido a largo plazo estaría afectado por la suposición por parte del evaluado de que se le exigirá una evocación diferida tras días o semanas (85)(86).

En este sentido, sobre la base de los resultados descritos, se puede considerar que el proceso de consolidación se asocia a una modulación “arriba-abajo” al conocer la utilidad futura del contenido previamente aprendido (85). Por tanto, aquellos sujetos que saben o sospechan – por experiencia previa - que el contenido memorizado será solicitado en un futuro, tenderán a olvidar menos.

El olvido puede ser explicado por la interferencia retroactiva del esfuerzo mental y el aprendizaje de nuevo material, dada la participación del hipocampo en la fase de consolidación (72,73). Por otra parte, se sabe que el ensayo y recuperación de la información promueve la integración de la memoria con esquemas a nivel neocortical, haciéndolo menos dependiente del hipocampo y más accesible a futuras evocaciones (179). Aunque se les pidió a los voluntarios que no practicaran, y se excluyeron aquellos que afirmaron hacerlo, existe la posibilidad de que eso haya ocurrido. Todo esto demuestra lo complejo que resulta ser diseñar una medida pura de olvido a largo plazo, donde no hayan expectativas de evaluación y donde se puedan controlar el efecto de la interferencia retroactiva y de la práctica, especialmente útil para medidas repetidas de seguimiento clínico o estudios longitudinales (180,181).

Este estudio resalta la importancia de conocer el efecto de las modalidades de aplicación existentes en la literatura científica sobre el olvido a largo plazo y la necesidad de acordar procedimientos metodológicos que faciliten la comparación y comprensión de los hallazgos, disminuyendo los posibles sesgos descritos. Además, se recomienda firmemente el diseño y adaptación de instrumentos válidos que midan dicho constructo, incluyendo medidas a las 4 semanas, a los 3 y 6 meses(178,182,183). Asimismo, es imprescindible generar datos normativos con muestras representativas, dado su gran aporte en la práctica clínica y en investigación.

En resumen, considerando que los cambios preclínicos suelen aparecer incluso dos décadas antes de establecer el diagnóstico de demencia (184), se hace indispensable la existencia de medidas sensibles que cuenten con datos normativos robustos para la población de mediana edad del país, siendo este proyecto de investigación un avance importante en el área, brindando unas herramientas invaluable para describir la trayectoria de la ME en el envejecimiento sano y para la detección y comprensión de estados preclínicos y prodrómicos de EA a los profesionales clínicos y a neurocientíficos. Esto, a su vez, permitiría diseñar intervenciones tempranas para prevenir la discapacidad asociada a los trastornos neurodegenerativos (102)

### *Limitaciones*

Las muestras empleadas para los estudios de validación cumplían con el tamaño muestral requerido (152,153,185,186). Asimismo, fueron representativas de la población actual española en términos de la proporción por edad y género, sin embargo, es importante mencionar que la distribución por nivel educativo no lo era. El promedio de años de estudio era superior al de la población, con un reducido número de sujetos únicamente con primaria o secundaria obligatoria culminada, siendo esto una limitación del proyecto de investigación.

La sobrerrepresentación de sujetos con nivel educativo alto es recurrente en estudios normativos en España (142), evidenciándose incluso en otras investigaciones psicométricas dentro y fuera del país (93,94,116–118). Esto suele ocurrir cuando los participantes son reclutados dentro de institutos o clínicas de referencia y no a través de muestreos epidemiológicos comunitarios.

Al explorar la relación entre riesgo de demencia y educación (187), se ha encontrado que la estratificación en alta (terciaria o superior) y baja educación era aquella que mejor predecía el riesgo de demencia, Sin embargo, es importante resaltar que el uso de las normas desarrolladas a lo largo de este proyecto de investigación debe ser cuidadoso al evaluar sujetos con bajo nivel educativo.

Por último, otra limitación importante es que los estudios llevados a cabo emplearon únicamente voluntarios cognitivamente sanos, careciendo de muestras clínicas a partir de las cuales se obtendrían los índices de sensibilidad y especificidad de los tests, así como la posibilidad de determinar puntos de corte para las distintas fases de evolución de la EA. Por lo tanto, recomendamos vehementemente que se realicen investigaciones futuras que incluyan pacientes de mediana y tercera edad con el objetivo de determinar dichos parámetros y enriquecer su utilidad clínica. Asimismo, se sugiere la obtención de evidencia de la validez predictiva de esos instrumentos, incluidas las medidas de olvido a largo plazo, considerando en futuras investigaciones otros biomarcadores de envejecimiento patológico con el objetivo de robustecer los hallazgos previos relativos a su relación con las medidas de ME aquí estudiadas.



## 7. CONCLUSIONES





## 7. CONCLUSIONES

- El S-FNAME y el TAAVR son medidas de memoria episódica con evidencia de validez de constructo basada en la estructura interna, y de validez convergente y divergente, confirmando con buen ajuste de los datos que miden el dominio cognitivo para el cual se han diseñado.
- Se ha demostrado que la edad, el género y el nivel educativo impactan en el desempeño de las medidas obtenidas en el S-FNAME y en el TAAVR, por lo cual han sido incluidos en la obtención de los baremos normativos de los instrumentos para su uso en la población española de mediana edad tanto en el campo clínico como de investigación.
- En la medida propuesta de olvido a largo plazo, tras una semana de la fase de aprendizaje inicial usando el TAAVR, se encontró que el número de palabras evocadas en el recuerdo diferido es significativamente inferior al compararlo con el recuerdo diferido tras 25 minutos.
- El proceso de consolidación de la memoria depende de la modalidad de aplicación en la medida a largo plazo. La disminución en el número de palabras evocadas varía en función de la instrucción dada, encontrándose que los voluntarios del Grupo III, a quienes explícitamente se le ha advertido respecto a la medida de olvido a largo plazo, tienen un desempeño superior, sugiriéndose que las expectativas tienen un efecto positivo en el almacenamiento de la información.



## 8. LÍNEAS FUTURAS



## 8. LÍNEAS FUTURAS

El S-FNAME y el TAAVR son instrumentos neurocognitivos que, a partir de los resultados previamente descritos, han demostrado poseer unas propiedades psicométricas satisfactorias en una muestra de sujetos españoles cognitivamente sanos de mediana edad. En este sentido, se puede afirmar que son unos instrumentos sumamente valiosos para la práctica clínica y para la investigación para determinar la trayectoria de este dominio cognitivo. Sin embargo, se requieren futuros estudios de validación y normalización en muestras que abarquen otros rangos de edad, especialmente sujetos de la tercera edad, dada su utilidad ampliamente demostrada en la literatura para la valoración del envejecimiento sano y patológico.

En la misma línea, es fundamental examinar la sensibilidad y especificidad del S-FNAME y del TAAVR. Por tanto, se hacen imprescindibles futuras investigaciones que incluyan sujetos con diversas patologías neurodegenerativas, que abarquen muestras con DCL y con Trastornos Neurodegenerativos Mayores. Igualmente, al incluir estas pruebas en estudios de cohorte será posible establecer la validez predictiva de las mismos.

Asimismo, se requiere determinar la relación de dichas pruebas psicométricas con marcadores tempranos de patologías neurodegenerativas (quejas cognitivas, niveles de TAU y beta-amiloide en LCR y plasma, proteína del neurofilamento de cadena liviana sérica, APOE, entre otros) y, bajo un enfoque salutogénico, su relación con otras medidas de salud cerebral en el envejecimiento.

Por último, con respecto a la medida novedosa y prometedora de olvido a largo plazo que se ha propuesto usando el TAAVR, sabiendo el efecto de las diversas modalidades de aplicación sobre el desempeño de los sujetos, se debería llegar a un acuerdo respecto al procedimiento de administración. Se sugiere además incluir medidas tras períodos más prolongados: 4 semanas, 3 y 6 meses. Asimismo, es necesario determinar la relación de dichas medidas con marcadores tempranos de envejecimiento patológico, así como su sensibilidad y especificidad con muestras de pacientes. Finalmente, tras determinar su utilidad clínica y predictiva, se haría indispensable desarrollar los baremos normativos para ser empleada en el país.



## 9. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS





## 9. REFERENCIAS

1. Tulving E. Episodic Memory: From Mind to Brain. *Annual Review of Psychology*. 2002 Feb;53(1):1–25.
2. Weintraub S, Dikmen SS, Heaton RK, Tulsky DS, Zelazo PD, Bauer PJ, et al. Cognition assessment using the NIH Toolbox. *Neurology*. 2013 Mar 12;80(Issue 11, Supplement 3):S54–64.
3. Kielb S, Weintraub S, Rogalski E, Weitner BB, Rademaker A. P1-015: Subjective cognitive complaints are associated with longitudinal changes in episodic memory. *Alzheimer's & Dementia*. 2015 Jul;11(7S\_Part\_7).
4. Pause BM, Zlomuzica A, Kinugawa K, Mariani J, Pietrowsky R, Dere E. Perspectives on episodic-like and episodic memory. *Frontiers in Behavioral Neuroscience*. 2013;7(APR 2013):1–12.
5. Lezak M, Howieson D, Bigler E, Tranel D. *Neuropsychological Assessment*. 5th ed. New York: Oxford University Press; 2012.
6. Mahr JB, Csibra G. Why do we remember? the communicative function of episodic memory. *Behavioral and Brain Sciences*. 2018;41:1–16.
7. Tromp D, Dufour A, Lithfous S, Pebayle T, Després O. Episodic memory in normal aging and Alzheimer disease: Insights from imaging and behavioral studies. *Ageing Research Reviews* [Internet]. 2015;24:232–62. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.arr.2015.08.006>
8. Craik FIM, Lockhart RS. Levels of processing: A framework for memory research. *Journal of Verbal Learning and Verbal Behavior*. 1972 Dec;11(6):671–84.
9. Tulving E, Thomson DM. Encoding specificity and retrieval processes in episodic memory. *Psychological Review*. 1973;80(5):352–73.
10. Kim H. Neural correlates of explicit and implicit memory at encoding and retrieval: A unified framework and meta-analysis of functional neuroimaging studies [Internet]. Vol. 145, *Biological Psychology*. Elsevier B.V.; 2019. 96–111 p. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.biopsycho.2019.04.006>
11. Putcha D, Brickhouse M, Wolk DA, Dickerson BC. Fractionating the Rey Auditory Verbal Learning Test: Distinct roles of large-scale cortical networks in prodromal Alzheimer's disease. *Neuropsychologia*. 2019 Jun;129:83–92.
12. Snytte J, Fenerci C, Rajagopal S, Beaudoin C, Hooper K, Sheldon S, et al. Volume of the posterior hippocampus mediates age-related differences in spatial context memory and is correlated with increased activity in lateral frontal, parietal and occipital regions in healthy aging. *Neuroimage* [Internet]. 2022 Jul;254:119164. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1053811922002919>
13. Zammit AR, Ezzati A, Zimmerman ME, Lipton RB, Lipton ML, Katz MJ. Roles of hippocampal subfields in verbal and visual episodic memory. *Behavioural Brain Research*. 2017 Jan;317:157–62.
14. Preston AR, Eichenbaum H. Interplay of Hippocampus and Prefrontal Cortex in Memory. *Current Biology*. 2013 Sep;23(17):R764–73.

15. Nyberg L. Functional brain imaging of episodic memory decline in ageing. *Journal of Internal Medicine*. 2017;281(1):65–74.
16. Cooper RA, Ritchey M. Cortico-hippocampal network connections support the multidimensional quality of episodic memory. *Elife* [Internet]. 2019 Mar 22;8. Available from: <https://elifesciences.org/articles/45591>
17. Moscovitch M, Cabeza R, Winocur G, Nadel L. Episodic Memory and Beyond: The Hippocampus and Neocortex in Transformation. *Annual Review of Psychology*. 2016 Jan 4;67(1):105–34.
18. Sperling R, Chua E, Cocchiarella A, Rand-Giovannetti E, Poldrack R, Schacter DL, et al. Putting names to faces: Neuroimage. 2003 Oct;20(2):1400–10.
19. Sperling RA, Bates JF, Cocchiarella AJ, Schacter DL, Rosen BR, Albert MS. Encoding novel face-name associations: a functional MRI study. *Hum Brain Mapp*. 2001 Nov;14(3):129–39.
20. Rugg MD, Vilberg KL. Brain networks underlying episodic memory retrieval. *Current Opinion in Neurobiology*. 2013 Apr;23(2):255–60.
21. Eichenbaum H. Prefrontal-hippocampal interactions in episodic memory. *Nature Reviews Neuroscience* [Internet]. 2017;18(9):547–58. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/nrn.2017.74>
22. Jin J, Maren S. Prefrontal-Hippocampal Interactions in Memory and Emotion. *Frontiers in Systems Neuroscience*. 2015 Dec 15;9.
23. Samson RD, Barnes CA. Impact of aging brain circuits on cognition. *European Journal of Neuroscience*. 2013 Jun;37(12):1903–15.
24. Tulving E, Kapur S, Craik FI, Moscovitch M, Houle S. Hemispheric encoding/retrieval asymmetry in episodic memory: positron emission tomography findings. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 1994 Mar 15;91(6):2016–20.
25. Johansson J, Salami A, Lundquist A, Wåhlin A, Andersson M, Nyberg L. Longitudinal evidence that reduced hemispheric encoding/retrieval asymmetry predicts episodic-memory impairment in aging. *Neuropsychologia*. 2020 Feb;137:107329.
26. Jawed S, Amin HU, Malik AS, Faye I. Hemispheric Asymmetries in Electroencephalogram Oscillations for Long-Term Memory Retrieval in Healthy Individuals. *Brain Sciences*. 2020 Dec 4;10(12):937.
27. Nyberg L, Cabeza R, Tulving E. PET studies of encoding and retrieval: The HERA model. *Psychonomic Bulletin and Review*. 1996;3(2):135–48.
28. Chen Y, Tang JH, de Stefano LA, Wenger MJ, Ding L, Craft MA, et al. Electrophysiological resting state brain network and episodic memory in healthy aging adults. *Neuroimage* [Internet]. 2022 Jun;253:118926. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1053811922000556>
29. Gorelick PB, Furie KL, Iadecola C, Smith EE, Waddy SP, Lloyd-Jones DM, et al. Defining Optimal Brain Health in Adults: A Presidential Advisory From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2017 Oct;48(10).
30. Cattaneo G, Bartrés-Faz D, Morris TP, Sánchez JS, Macià D, Tarrero C, et al. The Barcelona Brain Health Initiative: A Cohort Study to Define and Promote Determinants of Brain Health. *Frontiers in Aging Neuroscience*. 2018 Oct 11;10.

31. Singh-Manoux A, Marmot MG, Glymour M, Sabia S, Kivimäki M, Dugravot A. Does cognitive reserve shape cognitive decline? *Annals of Neurology*. 2011 Aug;70(2):296–304.
32. Salthouse TA. When does age-related cognitive decline begin? *Neurobiology of Aging*. 2009 Apr;30(4):507–14.
33. Oswald J, Guye S, Liem F, Rast P, Willis S, Röcke C, et al. Brain structure and cognitive ability in healthy aging: A review on longitudinal correlated change. *Reviews in the Neurosciences*. 2019;
34. Harada CN, Natelson Love MC, Triebel KL. Normal cognitive aging. *Clinics in Geriatric Medicine*. 2013;29(4):737–52.
35. Josefsson M, de Luna X, Pudas S, Nilsson LG, Nyberg L. Genetic and lifestyle predictors of 15-year longitudinal change in episodic memory. *J Am Geriatr Soc*. 2012;60(12):2308–12.
36. Henson RN, Campbell KL, Davis SW, Taylor JR, Emery T, Erzinclioglu S, et al. Multiple determinants of lifespan memory differences. *Scientific Reports* [Internet]. 2016;6(August):1–14. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/srep32527>
37. Korkki SM, Richter FR, Jeyarathnarajah P, Simons JS. Healthy ageing reduces the precision of episodic memory retrieval. *Psychology and Aging*. 2020 Feb;35(1):124–42.
38. Fernandes MA, Manios M. How does Encoding Context Affect Memory in Younger and Older Adults? *Quarterly Journal of Experimental Psychology*. 2012 Sep 1;65(9):1699–720.
39. Saverino C, Fatima Z, Sarraf S, Oder A, Strother SC, Grady CL. The Associative Memory Deficit in Aging Is Related to Reduced Selectivity of Brain Activity during Encoding. *Journal of Cognitive Neuroscience*. 2016 Sep 1;28(9):1331–44.
40. Greene NR, Naveh-Benjamin M. A Specificity Principle of Memory: Evidence From Aging and Associative Memory. *Psychological Science*. 2020 Mar 19;31(3):316–31.
41. Shing YL, Werkle-Bergner M, Brehmer Y, Müller V, Li SC, Lindenberger U. Episodic memory across the lifespan: The contributions of associative and strategic components. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*. 2010;34(7):1080–91.
42. Bettio LEB, Rajendran L, Gil-Mohapel J. The effects of aging in the hippocampus and cognitive decline. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*. 2017 Aug;79:66–86.
43. Smith JA, Kho M, Zhao W, Yu M, Mitchell C, Faul JD. Genetic effects and gene-by-education interactions on episodic memory performance and decline in an aging population. *Social Science & Medicine*. 2021 Feb;271:112039.
44. Eich TS, Tsapanou A, Stern Y. When time’s arrow doesn’t bend: APOE-ε4 influences episodic memory before old age. *Neuropsychologia*. 2019 Oct;133:107180.
45. Klaming R, Annese J, Veltman DJ, Comijs HC. Episodic memory function is affected by lifestyle factors: a 14-year follow-up study in an elderly population. *Aging, Neuropsychology, and Cognition*. 2017 Sep 3;24(5):528–42.
46. Klimova B, Valis M, Kuca K. Cognitive decline in normal aging and its prevention: a review on non-pharmacological lifestyle strategies. *Clinical Interventions in Aging*. 2017 May;Volume 12:903–10.

47. Boraxbekk CJ, Lundquist A, Nordin A, Nyberg L, Nilsson LG, Adolffson R. Free Recall Episodic Memory Performance Predicts Dementia Ten Years prior to Clinical Diagnosis: Findings from the Betula Longitudinal Study. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders Extra*. 2015;5(2):191–202.
48. Olaya B, Bobak M, Haro JM, Demakakos P. Trajectories of Verbal Episodic Memory in Middle-Aged and Older Adults: Evidence from the English Longitudinal Study of Ageing. *J Am Geriatr Soc*. 2017 Jun;65(6):1274–81.
49. de Lima DB, Trapp A, Corrêa MS, Giacobbo BL, de Lima Argimon II, Bromberg E. Episodic memory boosting in older adults: exploring the association of encoding strategies and physical activity. *Aging & Mental Health*. 2019 Sep 2;23(9):1218–26.
50. Serra MC, Dondero KR, Larkins D, Burns A, Addison O. Healthy Lifestyle and Cognition: Interaction between Diet and Physical Activity. *Current Nutrition Reports*. 2020 Jun 10;9(2):64–74.
51. Joannette M, Bocti C, Dupont PS, Lavallée MM, Nikelski J, Vallet GT, et al. Education as a Moderator of the Relationship Between Episodic Memory and Amyloid Load in Normal Aging. *The Journals of Gerontology: Series A*. 2020 Sep 25;75(10):1820–6.
52. Mungas D, Fletcher E, Gavett BE, Widaman K, Zahodne LB, Hohman TJ, et al. Comparison of Education and Episodic Memory as Modifiers of Brain Atrophy Effects on Cognitive Decline: Implications for Measuring Cognitive Reserve. *Journal of the International Neuropsychological Society*. 2021 May 18;27(5):401–11.
53. Narbutas J, Chylinski D, van Egroo M, Bahri MA, Koshmanova E, Besson G, et al. Positive Effect of Cognitive Reserve on Episodic Memory, Executive and Attentional Functions Taking Into Account Amyloid-Beta, Tau, and Apolipoprotein E Status. *Frontiers in Aging Neuroscience*. 2021 May 28;13.
54. Beason-Held LL, Hohman TJ, Venkatraman V, An Y, Resnick SM. Brain network changes and memory decline in aging. *Brain Imaging and Behavior*. 2017;11(3):859–73.
55. Ousdal OT, Kaufmann T, Kolskår K, Vik A, Wehling E, Lundervold AJ, et al. Longitudinal stability of the brain functional connectome is associated with episodic memory performance in aging. *Human Brain Mapping*. 2020 Feb 15;41(3):697–709.
56. Cacciaglia R, Molinuevo JL, Sánchez-Benavides G, Falcón C, Gramunt N, Brugulat-Serrat A, et al. Episodic memory and executive functions in cognitively healthy individuals display distinct neuroanatomical correlates which are differentially modulated by aging. *Human Brain Mapping*. 2018 Nov 4;39(11):4565–79.
57. O’Shea A, Cohen RA, Porges EC, Nissim NR, Woods AJ. Cognitive aging and the hippocampus in older adults. *Frontiers in Aging Neuroscience*. 2016;8(DEC):1–8.
58. Gorbach T, Pudas S, Lundquist A, Orädd G, Josefsson M, Salami A, et al. Longitudinal association between hippocampus atrophy and episodic-memory decline. *Neurobiology of Aging* [Internet]. 2017;51:167–76. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2016.12.002>
59. Hardcastle C, O’Shea A, Kraft JN, Albizu A, Evangelista ND, Hausman HK, et al. Contributions of Hippocampal Volume to Cognition in Healthy Older Adults. *Frontiers in Aging Neuroscience*. 2020;12(November):1–10.
60. Hou G, Yang X, Yuan TF. Hippocampal Asymmetry: Differences in Structures and Functions. *Neurochemical Research*. 2013 Mar 3;38(3):453–60.

61. Ezzati A, Katz MJ, Zammit AR, Lipton ML, Zimmerman ME, Sliwinski MJ, et al. Differential association of left and right hippocampal volumes with verbal episodic and spatial memory in older adults. *Neuropsychologia*. 2016 Dec;93:380–5.
62. Marks SM, Lockhart SN, Baker SL, Jagust WJ. Tau and  $\beta$ -Amyloid Are Associated with Medial Temporal Lobe Structure, Function, and Memory Encoding in Normal Aging. *The Journal of Neuroscience*. 2017 Mar 22;37(12):3192–201.
63. Duke Han S, Nguyen CP, Stricker NH, Nation DA. Detectable Neuropsychological Differences in Early Preclinical Alzheimer’s Disease: A Meta-Analysis. Vol. 27, *Neuropsychology Review*. 2017. 305–325 p.
64. Sperling RA, Mormino EC, Schultz AP, Betensky RA, Papp K v., Amariglio RE, et al. The impact of A $\beta$  and tau on prospective cognitive decline in older individuals. *Annals of Neurology*. 2018 Dec 14;ana.25395.
65. Aschenbrenner AJ, Gordon BA, Benzinger TLS, Morris JC, Hassenstab JJ. Influence of tau PET, amyloid PET, and hippocampal volume on cognition in Alzheimer disease. *Neurology*. 2018 Aug 28;91(9):e859–66.
66. Chatterjee P, Pedrini S, Ashton NJ, Tegg M, Goozee K, Singh AK, et al. Diagnostic and prognostic plasma biomarkers for preclinical Alzheimer’s disease. *Alzheimer’s & Dementia*. 2021 Sep 8;
67. Baddeley A, Atkinson A, Kemp S, Allen R. The problem of detecting long-term forgetting: Evidence from the Crimes Test and the Four Doors Test. *Cortex* [Internet]. 2019;110:69–79. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.cortex.2018.01.017>
68. Elliott G, Isaac CL, Muhlert N. Measuring forgetting: A critical review of accelerated long-term forgetting studies. *Cortex* [Internet]. 2014;54(1):16–32. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cortex.2014.02.001>
69. Geurts S, van der Werf SP, Kessels RPC. Accelerated forgetting? An evaluation on the use of long-term forgetting rates in patients with memory problems. *Frontiers in Psychology*. 2015;6(JUN):1–9.
70. Butler C, Gilboa A, Miller L. Accelerated long-term forgetting. *Cortex*. 2019;110(April):1–4.
71. Wixted JT. The psychology and neuroscience of forgetting. *Annual Review of Psychology*. 2004;55:235–69.
72. Brawn TP, Nusbaum HC, Margoliash D. Differential development of retroactive and proactive interference during post-learning wakefulness. *Learning and Memory*. 2018;25(7):325–9.
73. Hoefijzers S, Dewar M, della Sala S, Zeman A, Butler C. Accelerated long-term forgetting in transient epileptic amnesia: An acquisition or consolidation deficit? *Neuropsychologia*. 2013;51(8):1549–55.
74. Mayes AR, Hunkin NM, Isaac C, Muhlert N. Are there distinct forms of accelerated forgetting and, if so, why? *Cortex* [Internet]. 2019;110:115–26. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.cortex.2018.04.005>
75. Mayes A, ISAAC C, HOLDSTOCK J, CARIGA P, GUMMER A, ROBERTS N. Long-Term Amnesia: A Review and Detailed Illustrative Case Study. *Cortex*. 2003;39(4–5):567–603.

76. Alexander GE, Satalich TA, Rodman Shankle W, Batchelder WH. A cognitive psychometric model for the psychodiagnostic assessment of memory-related deficits. *Psychological Assessment*. 2016;28(3):279–93.
77. Silva D, Guerreiro M, Santana I, Rodrigues A, Cardoso S, Maroco J, et al. Prediction of long-term (5 years) conversion to dementia using neuropsychological tests in a memory clinic setting. *Journal of Alzheimer's Disease*. 2013;34(3):681–9.
78. Zhao Q, Lv Y, Zhou Y, Hong Z, Guo Q. Short-Term Delayed Recall of Auditory Verbal Learning Test Is Equivalent to Long-Term Delayed Recall for Identifying Amnesic Mild Cognitive Impairment. *PLoS ONE*. 2012;7(12).
79. Reiman EM. Long-term forgetting in preclinical Alzheimer's disease. *The Lancet Neurology* [Internet]. 2018;17(2):104. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422\(17\)30458-1](http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422(17)30458-1)
80. Weston PSJ, Nicholas JM, Henley SMD, Liang Y, Macpherson K, Donnachie E, et al. Accelerated long-term forgetting in presymptomatic autosomal dominant Alzheimer's disease: a cross-sectional study. *The Lancet Neurology* [Internet]. 2018;17(2):123. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422\(17\)30434-9](http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422(17)30434-9)
81. Zimmermann JF, Butler CR. Accelerated long-term forgetting in asymptomatic APOE  $\epsilon 4$  carriers. *The Lancet Neurology* [Internet]. 2018;17(5):394–5. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422\(18\)30078-4](http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422(18)30078-4)
82. Fischer S, Born J. Anticipated Reward Enhances Offline Learning During Sleep. *Journal of Experimental Psychology: Learning Memory and Cognition*. 2009;35(6):1586–93.
83. Shimizu H. Rehearsal Strategies, Test Expectancy, and Memory Monitoring in Free Recall. *Memory*. 1996;4(3):265–88.
84. Szpunar KK, McDermott KB, Roediger HL. Expectation of a final cumulative test enhances long-term retention. *Memory and Cognition*. 2007;35(5):1007–13.
85. Wamsley EJ, Hamilton K, Graveline Y, Manceor S, Parr E. Test expectation enhances memory consolidation across both sleep and wake. *PLoS ONE*. 2016;11(10):1–15.
86. Wilhelm I, Diekelmann S, Molzow I, Ayoub A, Mölle M, Born J. Sleep selectively enhances memory expected to be of future relevance. *Journal of Neuroscience*. 2011;31(5):1563–9.
87. Muhlert N, Milton F, Butler CR, Kapur N, Zeman AZ. Accelerated forgetting of real-life events in Transient Epileptic Amnesia. *Neuropsychologia*. 2010 Sep;48(11):3235–44.
88. Savage S, Hoefejzers S, Milton F, Streatfield C, Dewar M, Zeman A. The evolution of accelerated long-term forgetting: Evidence from the TIME study. *Cortex* [Internet]. 2019;110(October):16–36. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.cortex.2017.09.007>
89. Butler CR, Graham KS, Hodges JR, Kapur N, Wardlaw JM, Zeman AZJ. The syndrome of transient epileptic amnesia. *Annals of Neurology*. 2007 Jun;61(6):587–98.
90. Davidson M, Dorris L, O'Regan M, Zuberi SM. Memory consolidation and accelerated forgetting in children with idiopathic generalized epilepsy. *Epilepsy & Behavior*. 2007 Nov;11(3):394–400.
91. Rentz DM, Amariglio RE, Becker JA, Frey M, Olson LE, Frishe K, et al. Face-name associative memory performance is related to amyloid burden in normal elderly.

- Neuropsychologia [Internet]. 2011;49(9):2776–83. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2011.06.006>
92. Amariglio RE, Frishe K, Olson LE, Wadsworth LP, Lorusso N, Sperling RA, et al. Validation of the Face Name Associative Memory Exam in cognitively normal older individuals. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*. 2012;34(6):580–7.
  93. Alegret M, Valero S, Ortega G, Espinosa A, Sanabria A, Hernández I, et al. Validation of the Spanish version of the face name associative memory exam (S-FNAME) in cognitively normal older individuals. *Archives of Clinical Neuropsychology*. 2015;30(7):712–20.
  94. Papp KV, Amariglio RE, Dekhtyar M, Roy K, Wigman S, Bamfo R, et al. Development of a psychometrically equivalent short form of the face-name associative memory exam for use along the early alzheimer's disease trajectory. *Clinical Neuropsychologist*. 2014;28(5):771–85.
  95. Kormas C, Megalokonomou A, Zalonis I, Evdokimidis I, Kapaki E, Potagas C. Development of the Greek version of the Face Name Associative Memory Exam (GR-FNAME12) in cognitively normal elderly individuals. *Clinical Neuropsychologist* [Internet]. 2018;32(sup1):152–63. Available from: <https://doi.org/10.1080/13854046.2018.1495270>
  96. Vila-Castelar C, Papp KV, Amariglio RE, Torres VL, Baena A, Gomez D, et al. Validation of the Latin American Spanish version of the face-name associative memory exam in a Colombian Sample. *Clinical Neuropsychologist* [Internet]. 2020;34(S1):1–12. Available from: <https://doi.org/10.1080/13854046.2019.1690050>
  97. Alegret M, Muñoz N, Roberto N, Rentz DM, Valero S, Gil S, et al. A computerized version of the Short Form of the Face-Name Associative Memory Exam (FACEmemory®) for the early detection of Alzheimer's disease. *Alzheimer's Research and Therapy*. 2020;12(1):1–11.
  98. Enriquez-Geppert S, Flores-Vázquez JF, Lietz M, Garcia-Pimenta M, Andrés P. I know your face but can't remember your name: Age-related differences in the FNAME-12NL. *Arch Clin Neuropsychol*. 2021;36(5):844–9.
  99. Rubiño J, Andrés P. The Face-Name Associative Memory test as a tool for early diagnosis of alzheimer's disease. *Frontiers in Psychology*. 2018;9(AUG):1–5.
  100. Sperling RA, LaViolette PS, O'Keefe K, O'Brien J, Rentz DM, Pihlajamaki M, et al. Amyloid Deposition Is Associated with Impaired Default Network Function in Older Persons without Dementia. *Neuron*. 2009 Jul;63(2):178–88.
  101. Sanabria A, Alegret M, Rodriguez-Gomez O, Valero S, Sotolongo-Grau O, Monté-Rubio G, et al. The Spanish version of Face-Name Associative Memory Exam (S-FNAME) performance is related to amyloid burden in Subjective Cognitive Decline. *Scientific Reports*. 2018;8(1):1–9.
  102. Ritchie K, Ropacki M, Albala B, Harrison J, Kaye J, Kramer J, et al. Recommended cognitive outcomes in preclinical Alzheimer's disease: Consensus statement from the European Prevention of Alzheimer's Dementia project. *Alzheimer's & Dementia*. 2017 Feb;13(2):186–95.
  103. Jurick SM, Weissberger GH, Clark LR, Wierenga CE, Chang YL, Schiehser DM, et al. Faulty Adaptation to Repeated Face-Name Associative Pairs in Mild Cognitive Impairment is Predictive of Cognitive Decline. *Archives of Clinical Neuropsychology*. 2018;33(2):168–83.



104. Loewenstein DA, Curiel RE, Duara R, Buschke H. Novel Cognitive Paradigms for the Detection of Memory Impairment in Preclinical Alzheimer's Disease. *Assessment*. 2018;25(3):348–59.
105. Rey A. *L'examen Clinique en Psychologie*. 2nd ed. Paris: Presses Universitaires de France; 1964.
106. Schmidt M. *Rey Auditory and Verbal Learning Test: A handbook*. Los Angeles: Western Psychological Services; 1996.
107. Schoenberg MR, Dawson KA, Duff K, Patton D, Scott JG, Adams RL. Test performance and classification statistics for the Rey Auditory Verbal Learning Test in selected clinical samples. *Archives of Clinical Neuropsychology*. 2006;21(7):693–703.
108. Ferreira Correia A, Campagna Osorio I. The rey auditory verbal learning test: Normative data developed for the venezuelan population. *Archives of Clinical Neuropsychology*. 2014;29(2):206–15.
109. Cavaco S, Gonçalves A, Pinto C, Almeida E, Gomes F, Moreira I, et al. Auditory verbal learning test in a large nonclinical Portuguese population. *Applied Neuropsychology:Adult*. 2015;22(5):321–31.
110. Messinis L, Tsakona I, Malefaki S, Papathanasopoulos P. Normative data and discriminant validity of Rey's Verbal Learning Test for the Greek adult population. *Archives of Clinical Neuropsychology*. 2007;22(6):739–52.
111. Strauss E, Sherman E, Spreen O. *A compendium of neuropsychological tests: Administration, norms, and commentary*. New York: Oxford University Press; 2006.
112. Vakil E, Greenstein Y, Blachstein H. Normative data for composite scores for children and adults derived from the rey auditory verbal learning test. *Clinical Neuropsychologist*. 2010;24(4):662–77.
113. Marqués NO, Caro IA, Uterga Valiente JM, Rodríguez SM. Normative data for a Spanish version of the Rey Auditory-Verbal Learning Test in older people. *Spanish Journal of Psychology*. 2013;16:1–12.
114. Lu H, Ni X, Fung AWT, Lam LCW. Mapping the proxies of memory and learning function in senior adults with high-performing, normal aging and neurocognitive disorders. *Journal of Alzheimer's Disease*. 2018;64(3):815–26.
115. Libon DJ, Preis SR, Beiser AS, Devine S, Seshadri S, Wolf PA, et al. Verbal memory and brain aging: An exploratory analysis of the role of error responses in the Framingham study. *American Journal of Alzheimer's Disease and other Dementias*. 2015;30(6):622–8.
116. Weitzner DS, Pugh EA, Calamia M, Roye S. Examining the factor structure of the Rey auditory verbal learning test in individuals across the life span. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology* [Internet]. 2020;42(4):406–14. Available from: <https://doi.org/10.1080/13803395.2020.1741517>
117. Lavoie M, Bherer L, Joubert S, Gagnon JF, Blanchet S, Rouleau I, et al. Normative data for the Rey Auditory Verbal Learning Test in the older French-Quebec population. *Clinical Neuropsychologist* [Internet]. 2018;32(sup1):15–28. Available from: <https://doi.org/10.1080/13854046.2018.1429670>
118. Speer P, Wersching H, Bruchmann S, Bracht D, Stehling C, Thielsch M, et al. Age- and gender-adjusted normative data for the German version of Reys Auditory Verbal Learning

- Test from healthy subjects aged between 50 and 70 years. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*. 2014;36(1):32–42.
119. Vakil E, Blachstein H. Rey auditory-verbal learning test: Structure analysis. *Journal of Clinical Psychology*. 1993 Nov;49(6):883–90.
  120. van der Elst W, van BOXTEL MPJ, van BREUKELLEN GJP, JOLLES J. Rey's verbal learning test: Normative data for 1855 healthy participants aged 24–81 years and the influence of age, sex, education, and mode of presentation. *Journal of the International Neuropsychological Society*. 2005 May 4;11(3):290–302.
  121. de Paula JJ, Melo LPC, Nicolato R, de Moraes EN, Bicalho MA, Hamdan AC, et al. Reliability and construct validity of the Rey-Auditory verbal learning test in Brazilian elders. *Archives of Clinical Psychiatry*. 2012;39(1):19–23.
  122. Espenes J, Eliassen IV, Fladby T, Eckerström M, Wallin A, Waterloo K, et al. Regression-based normative data for the Rey Auditory Verbal Learning Test in Norwegian and Swedish adults ages 40 to 80. *Alzheimer's & Dementia*. 2020 Dec 7;16(S6).
  123. Puerta Lopera IC, Dussan Lubert C, Montoya Londoño DM, Landinez Martinez DA. Datos normativos y estandarización de un protocolo de pruebas neuropsicológicas para la evaluación de la memoria en estudiantes universitarios. *Psychologia*. 2018;12(2):23–35.
  124. Sánchez-Nieto JM, Villa Rodríguez MÁ, Mendoza-Núñez VM. Performance of Rey auditory verbal learning test in an elderly population of Mexico. *Revista Mexicana de Neurociencia*. 2016;17(4):37–44.
  125. Pontón MO, Satz P, Herrera L, Ortiz F, Urrutia CP, Young R, et al. Normative data stratified by age and education for the Neuropsychological Screening Battery for Hispanics (NeSBHIS): Initial report. *Journal of the International Neuropsychological Society*. 1996 Mar 26;2(2):96–104.
  126. Ladera V. Influencia de la función mnésica en los procesos de denominación. [Tesis Doctoral]. [Salamanca]: Universidad de Salamanca; 1992.
  127. Perea Bartolomé MV, Ladera Fernández V, Morales Ramos F. Aprendizaje verbal en el traumatismo craneoencefálico. *Psicothema*. 2000;12(3):353–9.
  128. Baños JH, Elliott TR, Schmitt M. Factor structure of the Rey Auditory Verbal Learning Test in adults with spinal cord injury. *Rehabilitation Psychology*. 2005;50(4):375–80.
  129. Mueller H, Hasse-Sander I, Horn R, Helmstaedter C, Elger CE. Rey auditory-verbal learning test: Structure of a modified German version. *Journal of Clinical Psychology*. 1997 Nov;53(7):663–71.
  130. Ryan JJ, Rosenberg SJ, Mittenberg W. Factor analysis of the Rey Auditory-Verbal Learning Test. *International Journal of Clinical Neuropsychology*. 1984;6(4):239–41.
  131. Estévez-González A, Kulisevsky J, Boltes A, Otermín P, García-Sánchez C. Rey verbal learning test is a useful tool for differential diagnosis in the preclinical phase of Alzheimer's disease: Comparison with mild cognitive impairment and normal aging. *International Journal of Geriatric Psychiatry*. 2003;18(11):1021–8.
  132. Karl Healey M, Kahana MJ. A four-component model of age-related memory change. *Psychological Review*. 2016;123(1):23–69.

133. Bolla-Wilson K, Bleecker ML. Influence of Verbal Intelligence, Sex, Age, and Education on the Rey Auditory Verbal Learning Test. *Developmental Neuropsychology*. 1986;2(3):203–11.
134. Lombardi A, Amoroso N, Diacono D, Monaco A, Logroscino G, de Blasi R, et al. Association between Structural Connectivity and Generalized Cognitive Spectrum in Alzheimer’s Disease. *Brain Sciences*. 2020 Nov 20;10(11):879.
135. Saury JM, Emanuelson I. Neuropsychological Assessment of Hippocampal Integrity. *Applied Neuropsychology: Adult*. 2017 Mar 4;24(2):140–51.
136. Moradi E, Hallikainen I, Hänninen T, Tohka J. Rey’s Auditory Verbal Learning Test scores can be predicted from whole brain MRI in Alzheimer’s disease. *NeuroImage: Clinical* [Internet]. 2017;13:415–27. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.nicl.2016.12.011>
137. Marchand DG, Montplaisir J, Postuma RB, Rahayel S, Gagnon JF. Detecting the cognitive prodrome of dementia with lewy bodies: A prospective study of REM sleep behavior disorder. *Sleep*. 2017;40(1).
138. Ricci M, Graef S, Blundo C, Miller LA. Using the Rey Auditory Verbal Learning Test (RAVLT) to Differentiate Alzheimer’s Dementia and Behavioural Variant Frontotemporal Dementia. *The Clinical Neuropsychologist*. 2012 Aug;26(6):926–41.
139. van den Berg E, Poos JM, Jiskoot LC, Heijnen LM, Franzen S, Steketee RME, et al. Differences in Discriminability and Response Bias on Rey Auditory Verbal Learning Test Delayed Recognition in Behavioral Variant Frontotemporal Dementia and Alzheimer’s Disease. *Journal of the International Neuropsychological Society*. 2020 Oct 27;26(9):918–26.
140. Bussè C, Anselmi P, Pompanin S, Zorzi G, Fragiaco F, Camporese G, et al. Specific Verbal Memory Measures May Distinguish Alzheimer’s Disease from Dementia with Lewy Bodies. *Journal of Alzheimer’s Disease*. 2017 Jul 29;59(3):1009–15.
141. Mameniskiene R, Jatuzis D, Kaubrys G, Budrys V. The decay of memory between delayed and long-term recall in patients with temporal lobe epilepsy. *Epilepsy and Behavior*. 2006;8(1):278–88.
142. del Pino Sáez R, Peña Lasa J, Schretlen DJ, Ibarretxe Bilbao N, Ojeda del Pozo N. Estudio multicéntrico de normalización y estandarización de instrumentos neuropsicológicos en personas sanas para población española: metodología y características del proyecto Normacog. *Revista de Neurología*. 2015;61(02):57.
143. Arango-Lasprilla JC, Stevens L, Morlett Paredes A, Ardila A, Rivera D. Profession of neuropsychology in Latin America. *Applied Neuropsychology: Adult*. 2017 Jul 4;24(4):318–30.
144. Randolph C. The Utility of Episodic Memory Cut-Off Scores for Inclusion in Clinical Trials for Early Symptomatic Alzheimer Disease. *American Journal of Geriatric Psychiatry*. 2019;27(12):1428–32.
145. Peña-Casanova J, Casals-Coll M, Quintana M, Sánchez-Benavides G, Rognoni T, Calvo L, et al. Estudios normativos españoles en población adulta joven (Proyecto NEURONORMA jóvenes): métodos y características de la muestra. *Neurología*. 2012 Jun;27(5):253–60.

146. Peña-Casanova J. Programa integrado de exploración neuropsicológica. Barcelona: Masson; 1990.
147. Guardia J, Peña-Casanova J, Bertran-Serra I, Manero RM, Meza M, Böhm P, et al. [Shortened version of the Barcelona test (II): global standard score]. *Neurologia* (Barcelona, Spain). 1997 Mar;12(3):112–6.
148. Peña-Casanova J, Aguilar M, Santacruz P, Bertran-Serra I, Hernández G, Sol JM, et al. [Adaptation and normalization of the Alzheimer’s disease Assessment Scale for Spain (NORMACODEM) (II)]. *Neurologia* (Barcelona, Spain). 1997 Feb;12(2):69–77.
149. Benedet M, Alejandre M. TAVEC: test de aprendizaje verbal España-Complutense. Madrid: TEA Ediciones;
150. Chirivella J, Ferri J, Villodre R, Noe E. [Complutense Verbal Learning Test versus Wechsler Memory Scale-Revised]. *Neurologia* (Barcelona, Spain). 2003 Apr;18(3):132–8.
151. Gramunt N, Sánchez-Benavides G, Buschke H, Diéguez-Vide F, Peña-Casanova J, Masramon X, et al. The Memory Binding Test: Development of Two Alternate Forms into Spanish and Catalan. *Journal of Alzheimer’s Disease*. 2016;52(1):283–93.
152. Prieto G, Muñoz J. Un modelo para evaluar la calidad de los tests utilizados en España. *Papeles del Psicólogo*. 2000;(77):65–72.
153. Hair J, Anderson R, Tatham R, Black W. Análisis Multivariante. 5th ed. Madrid: Prentice Hall; 1999.
154. Mulaik S. Linear Causal Modeling with Structural Equations. Boca Ratón: CRC Press; 2009.
155. Batista JM, Coenders G. Batista, J. M., aModelos de ecuaciones estructurales (modelos para el análisis de relaciones causales). Madrid: Hespérides; 2000.
156. Hedden T, Mormino EC, Amariglio RE, Younger AP, Schultz AP, Becker JA, et al. Cognitive profile of amyloid burden and white matter hyperintensities in cognitively normal older adults. *Journal of Neuroscience*. 2012;32(46):16233–42.
157. Baker JE, Lim YY, Jaeger J, Ames D, Lautenschlager NT, Robertson J, et al. Episodic memory and learning dysfunction over an 18-month period in preclinical and prodromal Alzheimer’s disease. *Journal of Alzheimer’s Disease*. 2018;65(3):977–88.
158. Li K, Chan W, Doody RS, Quinn J, Luo S. Prediction of Conversion to Alzheimer’s Disease with Longitudinal Measures and Time-To-Event Data. *Journal of Alzheimer’s Disease*. 2017 May 11;58(2):361–71.
159. Crane PK, Carle A, Gibbons LE, Insel P, Mackin RS, Gross A, et al. Development and assessment of a composite score for memory in the Alzheimer’s Disease Neuroimaging Initiative (ADNI). *Brain Imaging and Behavior*. 2012 Dec 11;6(4):502–16.
160. Wang X, Shen D, Huang H. Prediction of Memory Impairment with MRI Data: A Longitudinal Study of Alzheimer’s Disease. In 2016. p. 273–81.
161. Li K, O’Brien R, Lutz M, Luo S. A prognostic model of Alzheimer’s disease relying on multiple longitudinal measures and time-to-event data. *Alzheimer’s & Dementia*. 2018 May 4;14(5):644–51.

162. Ding X, Charnigo RJ, Schmitt FA, Kryscio RJ, Abner EL. Evaluating trajectories of episodic memory in normal cognition and mild cognitive impairment: Results from ADNI. *PLOS ONE*. 2019 Feb 25;14(2):e0212435.
163. Abraham M, Seidenberg M, Kelly DA, Nielson KA, Woodard JL, Carson Smith J, et al. Episodic Memory and Hippocampal Volume Predict 5-Year Mild Cognitive Impairment Conversion in Healthy Apolipoprotein  $\epsilon 4$  Carriers. *Journal of the International Neuropsychological Society*. 2020 Aug 5;26(7):733–8.
164. Lim YY, Kalinowski P, Pietrzak RH, Laws SM, Burnham SC, Ames D, et al. Association of  $\beta$ -Amyloid and apolipoprotein e  $\epsilon 4$  with memory decline in preclinical Alzheimer disease. *JAMA Neurology*. 2018;75(4):488–94.
165. Polcher A, Frommann I, Koppa A, Wolfgruber S, Jessen F, Wagner M. Face-Name Associative Recognition Deficits in Subjective Cognitive Decline and Mild Cognitive Impairment. *Journal of Alzheimer's Disease*. 2017;56(3):1185–96.
166. Rentz DM, Weiss BK, Jacobs EG, Cherkerzian S, Klubanski A, Remington A, et al. Sex differences in episodic memory in early midlife: impact of reproductive aging. *Menopause*. 2017 Apr;24(4):400–8.
167. Andreano JM, Cahill L. Sex influences on the neurobiology of learning and memory. *Learning & Memory*. 2009 Apr;16(4):248–66.
168. Bezdicek O, Stepankova H, Moták L, Axelrod BN, Woodard JL, Preiss M, et al. Czech version of Rey Auditory Verbal Learning test: Normative data. *Aging, Neuropsychology, and Cognition*. 2014 Nov 2;21(6):693–721.
169. Thomas KR, Eppig J, Edmonds EC, Jacobs DM, Libon DJ, Au R, et al. Word-list intrusion errors predict progression to mild cognitive impairment. *Neuropsychology*. 2018 Feb;32(2):235–45.
170. Squire LR. The Neuropsychology of Human Memory. *Annual Review of Neuroscience* [Internet]. 1982 Mar;5(1):241–73. Available from: <https://www.annualreviews.org/doi/10.1146/annurev.ne.05.030182.001325>
171. Fichman HC, Dias LBT, Fernandes CS, Lourenço R, Caramelli P, Nittrini R. Normative data and construct validity of the rey auditory verbal learning test in a Brazilian elderly population. *Psychology and Neuroscience*. 2010;3(1):79–84.
172. Gale SD, Baxter L, Connor DJ, Herring A, Comer J. Sex differences on the Rey Auditory Verbal Learning Test and the Brief Visuospatial Memory Test-Revised in the elderly: Normative data in 172 participants. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*. 2007;29(5):561–7.
173. Zhang J, Zhou W, Wang L, Zhang X. Gender differences of neuropsychological profiles in cognitively normal older people without amyloid pathology. *Comprehensive Psychiatry*. 2017;75:22–6.
174. García-Rudolph A, García-Molina A, Opisso E, Tormos JM, Bernabeu M. Cognition assessments to predict inpatient falls in a subacute stroke rehabilitation setting. *Topics in Stroke Rehabilitation*. 2021 Jan 2;28(1):52–60.
175. Albu S, Zozaya NR, Murillo N, García-Molina A, Chacón CAF, Kumru H. What's going on following acute COVID-19? Clinical characteristics of patients in an out-patient rehabilitation program. *NeuroRehabilitation*. 2021 Jun 16;48(4):469–80.

176. Wearn AR, Saunders-Jennings E, Nurdal V, Hadley E, Knight MJ, Newson M, et al. Accelerated long-term forgetting in healthy older adults predicts cognitive decline over 1 year. *Alzheimer's Research and Therapy*. 2020;12(1):1–9.
177. Atherton KE, Filippini N, Zeman AZJ, Nobre AC, Butler CR. Encoding-related brain activity and accelerated forgetting in transient epileptic amnesia. *Cortex* [Internet]. 2019;110:127–40. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.cortex.2018.04.015>
178. Tort-Merino A, Laine M, Valech N, Olives J, León M, Ecay-Torres M, et al. Accelerated long-term forgetting over three months in asymptomatic APOE  $\epsilon$ 4 carriers. *Annals of Clinical and Translational Neurology*. 2021;8(2):477–84.
179. Antony JW, Ferreira CS, Norman KA, Wimber M. Retrieval as a fast route for consolidation. *Trends in Cognitive Sciences*. 2017;21(8):573–6.
180. Lee JLC, Nader K, Schiller D. An Update on Memory Reconsolidation Updating. *Trends in Cognitive Sciences*. 2017 Jul;21(7):531–45.
181. Wyble B, Chen H. Memory consolidation of attended information is optional: Comment on Jiang et al. (2016). *Journal of Experimental Psychology: Learning Memory and Cognition*. 2017;43(6):997–1000.
182. Tort-Merino A, Valech N, Peñaloza C, Grönholm-Nyman P, León M, Olives J, et al. Early Detection of Learning Difficulties when Confronted with Novel Information in Preclinical Alzheimer's Disease Stage 1. *Journal of Alzheimer's Disease*. 2017;58(3):855–70.
183. Tort-Merino A, Valech N, Laine M, Olives J, León M, Ecay-Torres M, et al. Accelerated long-term forgetting in individuals with subjective cognitive decline and amyloid- $\beta$  positivity. *International Journal of Geriatric Psychiatry*. 2021;36(7):1037–49.
184. Chipi E, Salvadori N, Farotti L, Parnetti L. Biomarker-based signature of alzheimer's disease in pre-MCI individuals. *Brain Sciences*. 2019;9(9):1–22.
185. Costello AB, Osborne J. Best practices in exploratory factor analysis: four recommendations for getting the most from your analysis. *Research, and Evaluation Practical Assessment, Research, and Evaluation*. 2005;10:7.
186. Evers A, Muñoz J, Hagemester C, Hstmælingen A, Lindley P, Sjöberg A, et al. Evaluación de la calidad de los tests: revisión del modelo de evaluación de la EFPA. *Psicothema*. 2013;25(3):283–91.
187. Then FS, Luck T, Angermeyer MC, Riedel-Heller SG. Education as protector against dementia, but what exactly do we mean by education? *Age and Ageing*. 2016 Jul;45(4):523–8.



## 10. ANEXOS





## 10.1 FINANCIAMIENTO

El proyecto ha estado financiado por la Fundación “la Caixa” (n° LCF/PR/PR16/11110004), por el Institut Guttmann y por la Fundación Abertis. Asimismo, Ad-Salutem Institute, Sodexo SA, ICA Informática y Comunicaciones Avanzadas, Neuroelectrics, Corporació Catalana de Mitjans Audiovisuals, Club Metropolitan, Casa Ametller, and Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya-AQuAS han sido compañías comerciales que han dado soporte al Barcelona Brain Health Initiative y, por tanto, a este tesis doctoral.