

# Nuevos predictores en Alzheimer prodrómico: Fase diferida en el test MIS<sup>1</sup> de recuerdo de palabras

**Edith Labos**

*Departamento de Salud Pública, Facultad de Medicina, Universidad de Buenos Aires  
E-mail: elabos@arnet.com.ar*

**Sofía Trojanowski**

*Facultad de Medicina, Universidad de Buenos Aires*

**Marcelo Schapira**

*Hospital Italiano de Buenos Aires*

**Daniel Seinhart**

*Hospital Italiano de Buenos Aires*

**Alejandro Renato**

*Facultad de Medicina, Universidad de Buenos Aires*

---

<sup>1</sup> Versión autorizada del *Memory Impairment Screen* (M.I.S). Four Item Delayed and Cued recall, Herman Buschke, Department of Neurology. Albert Einstein College of Medicine.

## Introducción

La evaluación de los trastornos de la memoria es de uso estratégico al explorar sujetos con queja cognitiva. El déficit de memoria es un rasgo distintivo de la Enfermedad de Alzheimer (EA) que se manifiesta desde estadios muy tempranos de la enfermedad. En la población de sujetos mayores de 60 años con quejas de memoria, entre el 2.3% y el 6.6% por año progresa a Deterioro Cognitivo Leve (DCL) o demencia (1).

El informe de *First WHO Ministerial Conference on Global Action Against Dementia* (2) indica que la demencia es una de las mayores causas de discapacidad y dependencia en la población de adultos mayores. El *World Alzheimer Report 2014-ADI* (3) estima que 44 millones de personas en el mundo viven con demencia.

En Argentina la prevalencia de demencia en general está estimada en 12.18% en sujetos mayores de 65 años según el estudio realizado por Pages (4), no obstante, es importante destacar que el mismo incluyó sujetos institucionalizados. En el estudio piloto en Cañuela de Arizaga y cols. (5) se encontró deterioro cognitivo en el 23% de los sujetos mayores de 60 años. Según estas cifras podemos inferir que hay en nuestro país aproximadamente 1.000.000 de sujetos con deterioro cognitivo y 480.000 sujetos con demencia.

La detección de la enfermedad constituye un problema en la práctica clínica en la Atención Primaria de la Salud (6, 7) ya que muchos pacientes que consultan por queja cognitiva no reciben un diagnóstico adecuado. Sólo uno de cuatro pacientes con EA es diagnosticado en estadios tempranos (8) y sólo en países desarrollados, entre el 20-50% de las demencias son reconocidas y documentadas en atención primaria (9).

Estas evidencias ponen de manifiesto la necesidad de identificar a la población de riesgo de deterioro cognitivo en estadios tempranos para su seguimiento y posible intervención terapéutica.

Los déficits amnésicos tipo hipocámpico se caracterizan por fallas en Memoria Episódica Verbal (MEV) que dificultan la recuperación de estímulos verbales en fase diferida, con baja respuesta a la codificación semántica. Bruno Dubois (10) introduce el concepto de Alzheimer Prodrómico y lo caracteriza justamente con la presencia de amnesia hipocámpica y de uno de los biomarcadores consensuados.

Según Dubois (11), el síndrome amnésico de tipo hipocámpico definido como un pobre desempeño en el recuerdo libre de información verbal y una declinación en el recuerdo total debido a un insuficiente efecto de la clave semántica constituye un marcador válido para detectar Alzheimer Prodrómico en pacientes con DCL, con una sensibilidad del 79.7% y una especificidad del 89.9%.

---

## Resumen

**Introducción:** La detección de déficits cognitivos incipientes es prioritaria en Atención Primaria. El test MIS (*Memory Impairment Screen*) es una herramienta de probada eficacia para la detección de Enfermedad de Alzheimer. Con el fin de optimizar su especificidad para identificar sujetos de riesgo de Deterioro Cognitivo Leve amnésico (a-DCL) agregamos a su versión original (MIS-A) una fase diferida del recuerdo (MIS-D). **Objetivos:** 1. Presentar la versión y normas en español del MIS en ambas modalidades. 2. Verificar la validez del MIS-D para la detección de a-DCL en la población estudiada. **Métodos:** Se evaluaron 739 participantes de 65 años y más. 436 fueron controles sanos (GC) y 303 con a-DCL (GP) conformado por pacientes que concurren a la Unidad de Geriátrica del Hospital Italiano de Buenos Aires. **Medidas estadísticas:** ANOVA y test t de Student de comparación de medias. Se obtuvieron valores de sensibilidad y especificidad, y valores predictivos Positivos y Negativos para el MIS-A y MIS-D. **Resultados:** Se presentan los valores normativos en el GC. Los resultados obtenidos registraron una diferencia significativa ( $p < 0.0001$ ) para las variables edad e instrucción en ambas modalidades. El punto de corte para el MIS-A fue de 7.5 y de 5.5 para el MIS-D. La comparación entre el GC y el GP (curva ROC) fue de 5.5 para el MIS-D con 97% de especificidad y 76% de sensibilidad. **Conclusión:** El MIS-D muestra una confiable utilidad clínica como predictor positivo de a-DCL en la población estudiada. Una ampliación de la muestra en otros contextos asistenciales permitirá verificar su validez clínica para otras poblaciones.

**Palabras clave:** Test de Memoria - Fase diferida - Detección - Deterioro Cognitivo Leve.

NEW PREDICTORS IN PRODRONTAL ALZHEIMER: DEFERRED PHASE IN WORD RECALL OF MIS TEST

## Abstract

**Background:** The Memory Impairment Screen (MIS-A) is a validated test to detect Alzheimer's Disease (AD) and other dementias. We have modified this test to suit a Spanish speaking population and added a new component, delayed recall (MIS-D). **Objectives:** 1) To test a Spanish version of MIS-A and MIS-D. 2) To assess the discriminative validity of MIS-D as a screening tool for the amnesic variant of Mild Cognitive Impairment (aMCI). **Methods:** A case-control study of a cohort of 739 aged 65 years old and over, of whom 436 were healthy controls and 303 had a diagnosis of aMCI. The MCI group was patients from the Geriatric Unit for the Elderly at the Italian Hospital of Buenos Aires staffed by geriatricians. **Measurements:** ANOVA test and test t de Student mean comparison. Sensitivity, specificity, positive predictive value (PPV) and negative predictive value (NVP) were estimated for MIS-D and MIS-A. **Results:** Normative values for MIS-A and MIS-D were obtained from the control population. Both age and education significantly affected these values ( $p < 0.0001$ ). The cut-off for MIS-A should be 7.5 and for MIS-D, 5.5. Comparison between control population and aMCI population using ROC curve gave a result of 5.5 in MIS-D, with 97% specificity and 76% sensitivity. **Conclusion:** MIS-D was positively predictive of Amci. An extension of the sample in other health care contexts would enable us to verify its clinical validity for other populations.

**Key words:** Memory test - Delayed recall - Detection - Mild Cognitive Impairment.

Los sujetos con un cuadro de DCL que progresan a una EA tienen como manifestación clínica central la pérdida gradual de la memoria episódica verbal y hay evidencia objetiva de que la capacidad de recuperar la información no mejora con la clave semántica consolidada en el momento del aprendizaje. Este déficit puede presentarse aislado o asociado a otros cambios cognitivos (12).

El DCL se encuentra presente entre un 3 y 19% de los adultos mayores de 65 años, y más de la mitad progresa a demencia en 5 años (13). De allí que el Deterioro Cognitivo Leve de tipo amnésico (DCLa) se considere actualmente un predictor de alto riesgo de Alzheimer Prodrómico.

El *National Institute on Aging* y la *Alzheimer's Association* han desarrollado un criterio diagnóstico para identificar los síntomas en la fase pre demencia de AD (14), que han llamado "Deterioro Cognitivo Leve debido a EA". Sugieren incluir en la evaluación cognitiva tests de memoria episódica que registren recuerdo inmediato y diferido. Los déficits en recuerdo diferido en pacientes con DCL aumentan la probabilidad de progresión.

En consecuencia, la evaluación neuropsicológica es crucial a fin de establecer la naturaleza de los trastornos mnésicos en la etapa prodrómica de la EA. Hay evidencia de que aquellos tests que incluyan tareas de memoria verbal con aprendizaje semántico para facilitar la recuperación de los estímulos pueden mejorar la identificación diagnóstica (15, 16). Por otro lado, este tipo de abordaje resulta de gran utilidad para distinguir y diferenciar el síndrome amnésico de tipo hipocámpico de los resultantes de fallas atencionales o de funciones ejecutivas.

Buschke H. (17), considerando estos nuevos paradigmas, ha elaborado el *Free and Cued Selective Reminding Test (FCSRT)* que muestra una alta especificidad (90%) y permite identificar EA prodrómica 2 años antes del diagnóstico de demencia. Sus resultados registran un pobre Recuerdo Libre con una disminución significativa del Recuerdo total de los estímulos verbales. Dubois la considera como una de las pruebas de mayor predicción de EA (18).

Los tests de tres palabras en recuerdo libre, frecuentemente utilizados en la práctica clínica, son de baja especificidad para un diagnóstico temprano de enfermedad (19, 20).

En 1999 Buschke elabora la prueba *Memory Impairment Screening (MIS)* (21), que incluye cuatro ítems de recuerdo libre/facilitado. Ha sido diseñado a los fines de procurar una mayor sensibilidad y ser más específica para detectar los trastornos de la memoria episódica. Su metodología optimiza la calidad de la codificación con clave semántica, aumentando de ese modo la capacidad de recuperación. Esta característica responde a los nuevos paradigmas provenientes de la Psicología Cognitiva ya mencionados acerca del funcionamiento mnésico que postulan que la calidad de la recuperación en memoria dependería de una buena codificación semántica de los estímulos. De este modo se discriminan con claridad los posibles trastornos atencionales que pudieran operar como variable, a la hora de evaluar los resultados del recuerdo inmediato de listas de palabras. El reporte original de Buschke verifica un 0,87% de sensibilidad con una especificidad de 0,96 para un punto de corte de 4, lo que demuestra su eficacia en la detección de EA en estadios tempranos.

El MIS ha sido validado en España en tres unidades especializadas en deterioro cognitivo (22, 23) obteniendo unos resultados semejantes a los de la versión original, con una validez igual o superior al MMSE. Bhom, Peña y col (24) reportaron una sensibilidad de 0.74 con una especificidad para detectar EA de 0.96 con un punto de corte menor a 5 puntos.

Galeno Rojas y col. (25) presentaron una versión del Test MIS para el español, con datos normativos en una población de 183 sujetos (88 pacientes con demencia, 54 con EA y 41 controles). Observaron que en demencia en general, con una prevalencia de 68%, el punto de corte más efectivo se sitúa < 6 puntos, la sensibilidad es de 82% y la especificidad de 90%. En cambio, en EA, con una prevalencia del 56%, con un corte < 5, la sensibilidad es de 85% y especificidad de 95%.

La presente versión del MIS se elaboró siguiendo criterios psicolingüísticos para la selección de estímulos. Consideramos la tipicidad de las palabras propia de la lengua española para nuestra población, basándonos en un trabajo de investigación previo (26) realizado por nuestro grupo, donde se establecen los valores de tipicidad para 22 categorías semánticas. Los estímulos del test corresponden a ejemplares de una tipicidad media. A fin de optimizar las variables fonológicas y silábicas de las palabras consideramos la longitud y complejidad silábica de los estímulos, respetando una buena distancia del fonema y/o sílaba de inicio entre palabras. Con estos mismos criterios elaboramos una segunda lista de estímulos a ser utilizada como retest.

La presente versión posibilita ser administrada en poblaciones de países sudamericanos de habla hispana, particularmente la rioplatense. Hemos respetado para su elaboración las categorías semánticas y las características lingüísticas de los estímulos de su versión original.

En un estudio previo (27) se estudiaron 180 sujetos sanos mayores de 50 años que cumplieron con los criterios de inclusión preestablecidos, 186 pacientes con déficit cognitivo (77 diagnosticados como DCL, 76 como DTA y 33 con depresión) a los que se efectuó evaluación neurológica y neuropsicológica. El test MIS se administró en forma ciega a la población de pacientes con DCL y DTA. Atendiendo a los criterios de prevalencia de DTA se seleccionó una población de sujetos control de 65ª y mas homologable en edad e instrucción con los pacientes. Se corroboraron los resultados obtenidos en otros estudios con un punto de corte <=4 que evidencia alta sensibilidad (92,3% y una especificidad mayor a 70% para detectar enfermedad demencial. Se obtuvo una correlación positiva con la Escala de Memoria del Adas Cog. Los resultados totales en población control fueron de 7.49+-0.84, sin diferencias significativas entre versiones. Nuestros hallazgos ubican la mayor sensibilidad en un punto de corte de 6, a diferencia de otros trabajos que verifican una alta sensibilidad en un punto de corte menor.

Las implicancias clínicas de estos resultados permiten considerar como población de riesgo a sujetos que obtengan puntajes menores. La presente versión está siendo validada en otros países latinoamericanos a modo de obtener resultados comparativos.

El Recuerdo Diferido (RD) es una de las tareas de evaluación que resultan de alta especificidad en el diagnóstico de Enfermedad de Alzheimer, y uno de los marcadores cognitivos de peso en la detección de Deterioro Cognitivo Leve. Esta tarea, incluida generalmente en los tests de evaluación de la memoria, consiste en proponer material a recordar, ya sea verbal o visual, y solicitar su recuperación tiempo más tarde.

En el caso del MIS es la fase del procesamiento amnésico que consiste en reproducir una lista de palabras almacenadas luego de un período de tiempo definido. Este proceso por medio del cual uno puede recuperar la información suele incluirse actualmente en la Evaluación Neuropsicológica y constituye un marcador predictor de EA en pacientes con DCL (28) (29, 30).

Consideramos la necesidad de agregar a esta versión un registro diferido del recuerdo de los estímulos a fin de optimizar la sensibilidad y especificidad de la prueba para la detección de pacientes con aDCL y así contribuir al abordaje temprano de esta población. Identificaremos este formato como MIS-D, reservando la nomenclatura de MIS-A para la versión original sin recuerdo diferido.

Los objetivos de este trabajo son: 1) Presentar una versión del MIS-A y MIS-D en lengua hispana. 2) Brindar los datos normativos en sujetos hablantes nativos del español rioplatense. 3) Determinar valores de sensibilidad y especificidad del MIS-D en pacientes con DCL (curva ROC).

Acordamos que una evaluación de cribado no provee un diagnóstico pero puede guiar al agente de salud sobre la necesidad de realizar la correspondiente derivación para una evaluación neuropsicológica más exhaustiva que permita confirmar o descartar un diagnóstico de aDCL.

## Métodos

Se realizó un estudio de 739 sujetos compuesto por 436 controles sanos (Grupo A) y 303 con diagnóstico de aDCL (Grupo B). El total de los participantes firmó el consentimiento informado.

Se consideraron los siguientes criterios de inclusión y exclusión: Para el Grupo A, debían ser mayores de 60 años, saber leer y escribir y demostrar integridad cognitiva. Otro requerimiento era un MMSE igual o mayor a 24 sin alteraciones significativas en las actividades de la vida diaria (AVD) o en las actividades instrumentales de la vida diaria (IADL). Se excluyeron los potenciales participantes con estudios neurológicos, psiquiátricos, psicológicos o desórdenes sensoriales (sin compensación) que podrían alterar su desempeño cognitivo. El grupo de referencia quedó conformado por participantes que asistieron a las unidades de enfermería o médicas del Hospital Italiano de Buenos Aires, personal administrativo de la Facultad de Medicina de la Universidad de Buenos Aires y pacientes que consultaron por trastornos de memoria pero cuyas evaluaciones cognitivas no evidenciaron déficits significativos.

El Grupo B lo conformaron pacientes que concurrieron a la sección de Geriátría del Hospital Italiano de Buenos Aires.

Al total de los participantes se les administró una evaluación cognitiva estándar y fueron reclutados entre enero 2008 y marzo 2011.

## Materiales

Se administró una evaluación cognitiva estándar a cargo de la Unidad de Evaluación Funcional del Anciano del Hospital Italiano que incluye: Anamnesis, CDR (*Clinical Dementia Rating*), BDS (*Blessed Dementia Scale*), FAST (*Functional assessmentst ages for EA*), ADL (*Activities Daily Living*), IADL (*Instrumental Activities Daily Living*), *Depression Scale*, *Rosen Hachinski modified Score*, FAS, ADAS cog. con Recuerdo Diferido (40), Fluencia verbal y TMT a y B.

Las formas alternativas del MIS (MIS-A y MIS-D) se administraron al principio y al final de la batería de test utilizados.

Para el diagnóstico de DCL se utilizaron los criterios de Petersen (31): 1) queja de memoria, preferentemente corroborado por el cuidador; 2) trastorno de memoria objetiva en tests formales en relación a la edad y al nivel de instrucción; 3) estado cognitivo general preservado.

El diagnóstico fue efectuado luego de una evaluación geriátrica integral focalizando en el estudio neurocognitivo. La evaluación fue realizada por médicos geriatras especializados y por neuropsicólogos de la unidad de evaluación cognitiva. Los profesionales intervinientes tenían acceso a la información clínica del paciente.

## Prueba MIS-A y MIS-D: procedimiento

En un primer paso se presentan al participante una lámina con cuatro palabras de distintas categorías semánticas, y se le solicita la lectura en voz alta (los estímulos verbales corresponden a palabras de tipicidad media para el español rioplatense). El proceso de aprendizaje categorial se inicia cuando el participante logra asociar cada una de las 4 claves semánticas presentadas aleatoriamente por el evaluador, con la palabra correspondiente, por ejemplo, para la palabra "Albañil" se le pregunta al paciente "Señale en la lámina cuál de estas palabras es un Oficio". Se aplica el mismo procedimiento para las 4 palabras. Luego de un intervalo de 2-3 minutos, donde se administra una tarea distractora no semántica, por ejemplo contar del 1 al 20 y repetir hasta que pase el tiempo correspondiente, se solicita el recuerdo libre (RL) de los ítems, otorgando 5 segundos para cada ítem, y esperando unos 10 segundos para pasar al siguiente paso de facilitación. Si alguna de las palabras no es recordada a partir del RL, se utilizan las mismas claves categoriales que se aplicaron durante la fase de aprendizaje para facilitar su recuperación; por ejemplo, si el sujeto no recordó la palabra "Albañil", se le pregunta: "una de las palabras era un Oficio, cuál de las palabras era un oficio?". Transcurridos 20 minutos de la fase de RL se le solicita nuevamente el recuerdo de las 4 palabras (RD) en modalidad libre y facilitada.

**Puntuación:** La puntuación del MIS-A es la misma que en la versión original (MIS TOTAL= [recuerdo libre x 2] + [recuerdo facilitado]).

La puntuación del recuerdo libre mide el grado de evocación espontánea en tanto que el recuerdo facilitado es una medida de la capacidad de la memoria episódica con claves categoriales utilizadas en el aprendizaje.

Se asignan 2 puntos por cada palabra recordada en RL y 1 punto por cada palabra recordada con la clave categorial (RF).

Considerando que en el RF se dieron pistas selectivamente para aquellos estímulos verbales que no fueron recuperados en el RL se asumió en la versión original del MIS que el resto de los estímulos también sería recordado con las pistas semánticas. Por esta razón se multiplicó el RL por 2 a modo de equiparar las puntuaciones. De este modo el rango de puntuaciones obtenidas queda repartida para el RL (0-8), RF (0-4) RT (0-8) para el MIS-A.

Se efectúa el mismo procedimiento para el Recuerdo Diferido (MIS-D).

## Análisis estadísticos

Se realizó el "*Tukey Honest Significant Difference (HSD)*" con el fin de identificar diferencias significativas entre los grupos para factores de Edad y Educación.

Se realizó un análisis de ANOVA y Test t de Student de comparación de medias para grupos etarios, educación y género tanto para el grupo control como el grupo de DCL.

Se verificaron a posteriori los valores de sensibilidad y especificidad a través de la curva ROC, los valores predictivos positivos (VPP) y negativos (VPN) para el MIS original (MIS-A) y el MIS con diferido (MIS-D).

Tanto para la realización de los análisis de ANOVA y test t de Student como para el análisis de la curva ROC se utilizó el software estadístico R. Para la curva ROC se utilizó el paquete específico "pROC" (32) desarrollado en la *Swiss Institute of Bioinformatics* y para los demás análisis el paquete "Psych" (33).

## Resultados

Se establecieron tres franjas etarias (60-69, 70-79 y 80-90). El nivel de educación fue agrupado en tres categorías: Elemental (hasta 7 años), Medio (de 8 a 12 años) y Superior (>13).

El Grupo A (Tabla 1 y Tabla 3) quedó conformado por sujetos sanos hispano hablantes residentes en Buenos Aires, mayores de 60 años que cumplieron con los criterios de inclusión pre establecidos. La media del MMSE para el grupo de sujetos sanos fue de 28.61 (SD  $\pm$ 2.43).

El Grupo B (Tabla 2 y Tabla 3) estaba conformado por sujetos con diagnóstico de DCLa. El estudio del balance de covariancias reflejó que ambos grupos están balanceados. Se utilizó "Matching" package (34) para la distribución de "R". Los resultados no muestran diferencias significativas por edad (Estimativo = -0.32412, p-value = 0.311), nivel educativo (Estimativo = -0.15413, p-value = 0.81929) y género (Estimativo = -0.019829, p-value = 0.08594).

### Análisis del Grupo Control

Se analizaron los resultados del análisis de la variancia (ANOVA) para MIS-A y MIS-D dentro del grupo control (A) con respecto a las variables edad, educación (Tabla 4) y género. La edad y educación resultaron ser variables significativas tanto para MIS A como para MIS D. En cuanto a género no resultó relevante en ninguno de los dos casos.

Los resultados obtenidos a partir del Análisis de *Tukey Honestly Significant Difference (HSD)* para ambas modalidades, MIS-A y MIS-D, indican que las diferencias signifi-

cativas se dan entre los grupos de edad 70-80 y 80-90 con respecto a 60-70, pero no entre los dos primeros (Tabla 5). Esto es indicativo de una caída más abrupta a medida que se incrementan los años, siendo más pronunciada en las proximidades de los 70 años. En el Gráfico 1 se presentan los distintos valores de medias de MIS-A y MIS-D para la variable edad. La línea horizontal muestra el valor para la media del grupo, donde se puede observar en forma clara esta diferencia.

El análisis de Tukey (HSD) para la variable MIS-A y MIS-D con respecto a la variable Educación verifica una diferencia significativa entre los niveles Elemental y Superior tanto para MIS-A como para MIS-D (Tabla 6).

Para MIS-A existe una diferencia entre los niveles elemental y superior y medio y superior, mientras que para MIS-D la diferencia significativa es entre el nivel Superior y el Elemental.

Por último se realizó un análisis de ANOVA con Tipo III de error para ver la interacción de las variables Edad y Educación con respecto a las categorías Target MIS-A y MIS-D (Tabla 7).

Para MIS-A y para MIS-D se comprueba que las variables Edad y Educación son significativas, pero no la interacción de ambas (Gráfico 2).

Puede observarse un descenso significativo de los valores de MIS-A y MIS-D en relación a la variable Edad en forma de relativa independencia con respecto a la educación.

El análisis de los valores normativos (Tabla 8) muestra que las medias declinan según edad y educación tanto para el MIS-A como para el MIS-D, siendo más abrupta la declinación en el MIS-D. Este hallazgo es esperable ya que la memoria episódica verbal declina con la edad y su fase diferida presenta un mayor esfuerzo del sistema que impacta en los sujetos añosos.

Los valores normativos estarían en un rango entre 6 y 8 para el MIS-A, y 5 y 8 para MIS-D, dependiendo de la edad y educación (ejemplo: en el rango de los 70-80 años y 80-90 años con educación elemental son aceptables valores mínimos de 5 puntos en MIS-D).

### Análisis ROC de MIS-D para población con DCL

Se determinaron los parámetros de sensibilidad y especificidad para los distintos puntos de corte considerando la población de sujetos con DCL versus la población control (Tabla 9 y Tabla 10).

Los datos normativos se presentan como probabilidad de DCL para los distintos puntos de corte. Los valores de sensibilidad y especificidad y punto de corte se determinaron mediante el empleo del módulo pROC (32) del software estadístico R. El método permitió evaluar el poder discriminativo de la clasificación entre casos control y DCL basados en los datos de la muestra. La curva ROC muestra la sensibilidad (la proporción de observaciones correctamente clasificadas) y especificidad (la proporción de observaciones negativas correctamente clasificadas) de acuerdo a un rango de posibles límites elegidos en forma óptima o de conveniencia para el caso estudiado.

En el presente estudio los límites fueron seleccionados con el fin de que la mayor cantidad de casos con

**Tabla 1.** Datos descriptivos del grupo control (A).

	N	Media	Std	Mediana	Trimmed	Mad	Min	Max	Rango	Asim.	Kurtosis
<b>EDAD</b>	436	72,99	6,72	73	73,03	8,90	61	91	30	-0,05	-0,85
<b>EDUC.</b>	436	13,23	7,20	12,5	13,43	9,64	1	24	23	0,07	-1,44
<b>MMSE</b>	436	28,61	2,43	29	28,78	1,48	1	60	59	1,37	99,39
<b>MIS_A</b>	436	7,72	0,52	8	7,82	0,00	6	8	2	-1,71	2,02
<b>MIS_D</b>	436	7,16	0,82	7	7,23	1,48	5	8	3	-0,63	-0,38

Educ.: Educación, MMSE: *Mini Mental State Examination*, MIS\_A: versión original del *Memory Impairment Screen*, MIS\_D: Versión del *Memory Impairment Screen* con recuerdo diferido.

**Tabla 2.** Datos descriptivos del grupo con DCL (B).

	N	Media	Std	Mediana	Trimmed	Mad	Min	Max	Rango	Asim.	Kurtosis
<b>EDAD</b>	303	79,43	5,69	80,00	79,69	5,19	63,00	96,00	33,00	-0,38	0,11
<b>EDUC.</b>	303	15,58	7,06	21,00	16,00	1,48	3,00	24,00	21,00	-0,31	-1,74
<b>MMSE</b>	303	25,45	3,71	26,00	25,98	2,97	2,00	30,00	28,00	-2,30	9,35
<b>MIS_A</b>	303	5,35	2,16	6,00	5,60	1,48	0,00	8,00	8,00	-0,85	-0,04
<b>MIS_D</b>	303	3,84	2,06	4,00	3,88	1,48	0,00	8,00	8,00	-0,17	-0,71

Educ.: Educación, MMSE: *Mini Mental State Examination*, MIS\_A: versión original del *Memory Impairment Screen*, MIS\_D: Versión del *Memory Impairment Screen* con recuerdo diferido.

**Tabla 3.** Distribución de los sujetos según variable edad y educación.

	Elemental	Medio	Alto	Elemental	Medio	Alto
	G.A	G.B	G.A	G.B	G.A	G.B
<b>60-70</b>	57	11	42	6	60	9
<b>70-80</b>	78	74	51	46	95	18
<b>80-90</b>	15	79	18	32	20	27

G.A grupo A, G.B.: grupo B.

DCL fueran detectados. Bajo la hipótesis de que los casos que superen el punto de corte puedan ser clasificados como DCL y los que estén por debajo como carentes de tal diagnóstico, se estima la proporción de casos correcta e incorrectamente clasificados. Las respuestas de la clasificación entonces pueden ser cuatro: casos positivos bien clasificados (verdaderos positivos), casos positivos erróneamente clasificados (falsos positivos), casos negativos correctamente clasificados (verdaderos negativos) y casos negativos erróneamente clasificados (falsos negativos). La curva ROC resultante es la expresión de la proporción entre casos correcta e incorrectamente clasificados.

Además de los valores de sensibilidad y especificidad, se calculó el área bajo la curva ROC, que mide el desempeño de la clasificación, el punto de corte y las respectivas medidas de confianza para el punto de corte y los umbrales de especificidad y sensibilidad.

La comparación entre población control y población con DCL mediante la utilización de la curva ROC arrojó un valor de 5.5 en el MIS en tiempo diferido, 97% de especificidad y 76 % de sensibilidad (CITA).

La decisión del punto de corte en 5.5 tuvo la ventaja de tener una gran especificidad (97.3 %) es decir que logró detectar a casi el 95% de los pacientes con DCL. Esta deci-

**Tabla 4.** Análisis de Anova para MIS-A y MIS-D para Grupo Control.

		MIS-A	MIS-D
<b>Edad</b>	Anova		
	DF	2	2
	Suma Cuad.	5.81	24.76
	Media Cuad.	2.91	12.3
	Valor de F	11.03	20.21
	Pr (>F)	< 0.0001	< 0.0001
	Medias		
	60-70 (N=159)	7.86	7.45
	70-80 (N=224)	7.67	7.04
	80-90 (N=53)	7.53	6.77
Media Total (N=436)	7.72	7.15	
<b>Educación</b>	Anova		
	DF	2	2
	Suma Cuad.	5.31	6.17
	Media Cuad.	2.65	3.08
	Valor de F	10.04	4.7
	Pr (>F)	< 0.0001	< 0.0001
	Medias		
	Elemental (N=161)	7.6	7.02
	Medio (N=142)	7.71	7.16
	Alto (N=133)	7.81	7.32

**Tabla 5.** Análisis de *Tukey Honestly Significant Difference* (HSD) para la variables MIS-A y MIS-D con respecto a la Edad.

Edad	MIS A					MIS D				
	DIF	Bajo	Alto	Valor de P		DIF	Bajo	Alto	Valor de P	
<b>70-80 60-70</b>	-0.196	-0.322	-0.071	0.00073**		-0.413	-0.603	-0.222	<0.0001**	
<b>80-90 60-70</b>	-0.333	-0.525	-0.142	0.00014**		-0.679	-0.971	-0.387	<0.0001**	
<b>80-90 70-80</b>	-0.137	-0.321	0.047	0.1893901		-0.266	-0.548	0.015	0.0673965	
	Medias	Std	Min	Máx	Letra	Medias	Std	Min	Máx	Letra
<b>60-70</b>	7.86	0.40	6	8	A	7.45	0.71	5	8	A
<b>70-80</b>	7.67	0.57	6	8	B	7.04	0.85	5	8	B
<b>80-90</b>	7.53	0.58	6	8	B	6.77	0.49	5	8	B

\*\* Indica las diferencias significativas. Medias con la misma letra no tienen diferencias relevantes. El valor de referencia es 0.05.

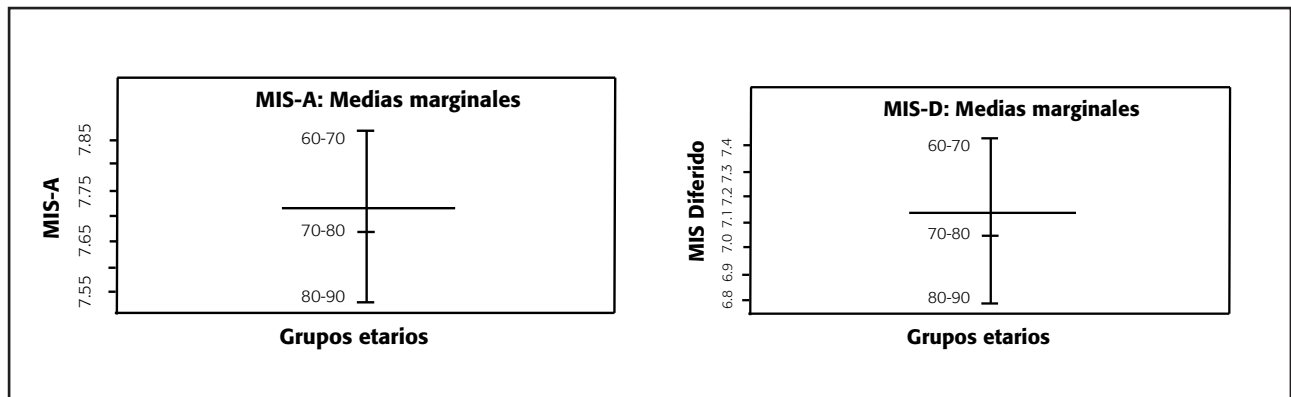
sión implicó la elección de la sensibilidad (75.9 %) lo que determina que la prueba detectará como DCL alrededor de un 15 % de sujetos sin que ellos presenten esta patología. Un punto de corte mayor perdería especificidad ganando sensibilidad, sin embargo, consideramos más importante captar la mayor cantidad de sujetos con DCL (Gráfico 3).

Para la interpretación clínica de los resultados, debe tenerse en cuenta la edad, educación y la probabilidad de ocurrencia de la patología dentro de la población. La probabilidad de ocurrencia en nuestro caso refleja las

características de la población que accede a una consulta hospitalaria, y en este caso no cabría esperar demasiadas diferencias entre la muestra aquí obtenida y la probabilidad de ocurrencia en el contexto clínico.

Así podemos encontrar que el punto de corte 5.5 para el MIS-D es óptimo en términos estadísticos y permite dar cuenta de la validez de la prueba. El punto de corte de 5.5 posee un 97% de especificidad, lo cual garantiza que solamente una porción mínima de la población que está por debajo de ese valor no presenta la patología. En

**Gráfico 1.** Grupos de EDAD para MIS-A (a la derecha) y Grupos de Edad para MIS-D (a la izquierda).



**Tabla 6.** Análisis de Tukey Honestly Significant Difference (HSD) para la variables MIS-A y MIS-D con respecto a la variable Educación.

Educación	MIS A				
	DIF	Bajo	Alto	Valor de P	
Medio-Elemental	0.11	-0.03	0.25	0.16	
Alto-Elemental	0.27	0.13	0.41	0.01**	
Alto-Medio	0.16	0.01	0.31	0.03	
	Media	Std	Min	Máx	Letra
Elemental (N=161)	7.60	0.62	6	8	B
Medio (N=142)	7.71	0.50	6	8	B
Alto (N=133)	7.87	0.38	6	8	A
Educación	MIS		MIS D		
	DIF	Bajo	Alto	Valor de P	
Medio-Elemental	0.14	-0.08	0.36	0.31	
Alto-Elemental	0.29	0.07	0.51	0.01**	
Alto-Medio	0.15	-0.08	0.38	0.26	
	Means	Std	Min	Max	Letra
Elemental (N=161)	7.02	0.87	5	8	B
Medio (N=142)	7.16	0.81	5	8	AB
Alto (N=133)	7.31	0.73	5	8	A

este caso el valor 1-PPV es de 0.05, indicando que solamente el 5% de la población normal está por debajo del 5.5 de valor de corte.

El valor de sensibilidad es de 76% para el punto de corte de 5.5, con un 1-NPV de 0.15, lo cual nos indica que el 15% de los pacientes que presentan la patología y están por encima de ese valor no son correctamente detectados como aDCL. Un punto de corte mayor, como por ejemplo 6.5, posee un 1-NPV de 0.07, indicando que la población con aDCL no detectada se reduce a la mitad, solamente el 7%, pero aumenta la cantidad de individuos sin la patología que son considerados positivos: el 25%.

El valor VPP (valor predictivo positivo) refleja la proporción de sujetos con DCL que dan positivo en el MIS-D

en un determinado punto de corte, siendo el valor 1-VPP para el punto de corte 5.5 de 0,05 (VPP=95%). El valor 1-VPN (valor predictivo negativo) refleja la proporción de los sujetos controles que puntúan por encima de un punto de corte establecido y refleja los verdaderos negativos, cuyo resultado fue 0,15 como muestra la Tabla 9 (VPN=85%). Con esta elección, solo el 5% de los sujetos con DCL no sería detectado en primera instancia.

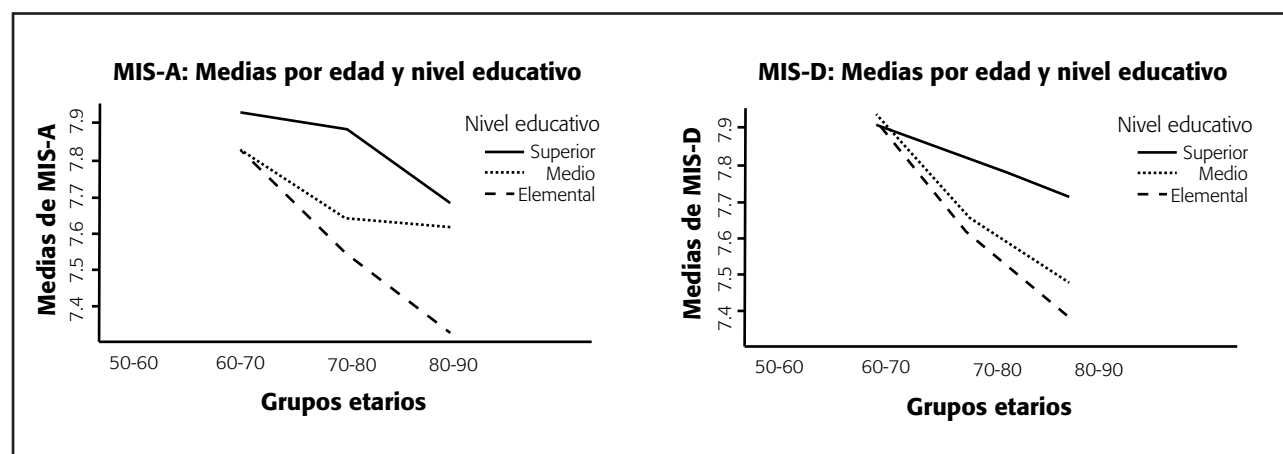
El área bajo la curva ROC (AUC) fue de 93.6% con el intervalo de confianza de 91,8%-95,4% (Gráfico 4).

Se calculó también la curva ROC con suavizado, y se obtuvo un 87.9% bajo el área de la curva. Los valores de sensibilidad fueron de 85.5% y de especificidad de 90.4 %, con un VPP de 89% y un valor predictivo negativo de 90 % (Gráfico 5).



**Tabla 7.** Análisis Anova de error Tipo III entre Edad y Educación para MIS-A y MIS-D.

		Suma Cuad.	Df	F	Valor de P
<b>MIS-A</b>	(Intersección)	17423.4	1	68832.64	< 0.0001
	Edad	4.8	2	9.56	< 0.0001
	Educación	3.7	2	7.25	0.0007996
	Edad-Educación	1.3	4	1.26	0.2847387
<b>MIS-D</b>	(Intersección)	14810.1	1	24643.56	< 0.0001
	Edad	23	2	19.12	< 0.0001
	Educación	5.2	2	4.36	0.01336
	Edad-Educación	4	4	1.68	0.1538

**Gráfico 2.** Interacción de las medias Edad y Educación para MIS-A y MIS-D.

Los distintos puntos de corte con los intervalos de confianza y también con el promedio se muestran en la Tabla 10.

### Análisis de la curva ROC de MIS-A para aDCL

Se realizó un análisis de la curva ROC para la prueba de MIS-A en la misma población. Los datos revelan que la prueba no detecta pacientes con aDCL en forma confiable. La superficie debajo de la curva es de 87,9 %, el cual se presenta como un método que logra captar un buen porcentaje de la población (Gráfico 5).

Sin embargo, al examinar el punto de corte, vemos que el punto de corte para el MIS A se sitúa en 7,5, con una sensibilidad de 77.4% y una especificidad de 87.1 %, un valor de PPV de 0.71 y un valor de NPV de 0.89 (Tabla 11, Gráfico 6). Los valores demuestran que el punto de corte es muy elevado, ya que un valor de 7.5 sobre un máximo de 8 puntos mostraría que solamente las personas que tengan el puntaje óptimo de 8 puntos serían considerados normales. La realidad muestra que un puntaje de 7 es aceptable para esa población, en especial para los grupos etarios más avanzados. Por otro lado, estable-

ciendo ese puntaje, sin embargo, muchas personas con aDCL no serían captadas por la prueba.

Tenemos en este caso una baja especificidad (75 %) con lo cual se detecta casi el 72% de los pacientes con aDCL, mientras que el 28% restante no logra ser detectado, de acuerdo al valor de PPV de 0,71 (Tabla 11). En cuanto al valor de NPV, se encuentra que casi un 11% de los pacientes normales serían diagnosticados con aDCL. La elección de un punto de corte situado en 6.5 arrojaría una elevación de la especificidad al 96% pero una sensibilidad inaceptable del orden del 60%.

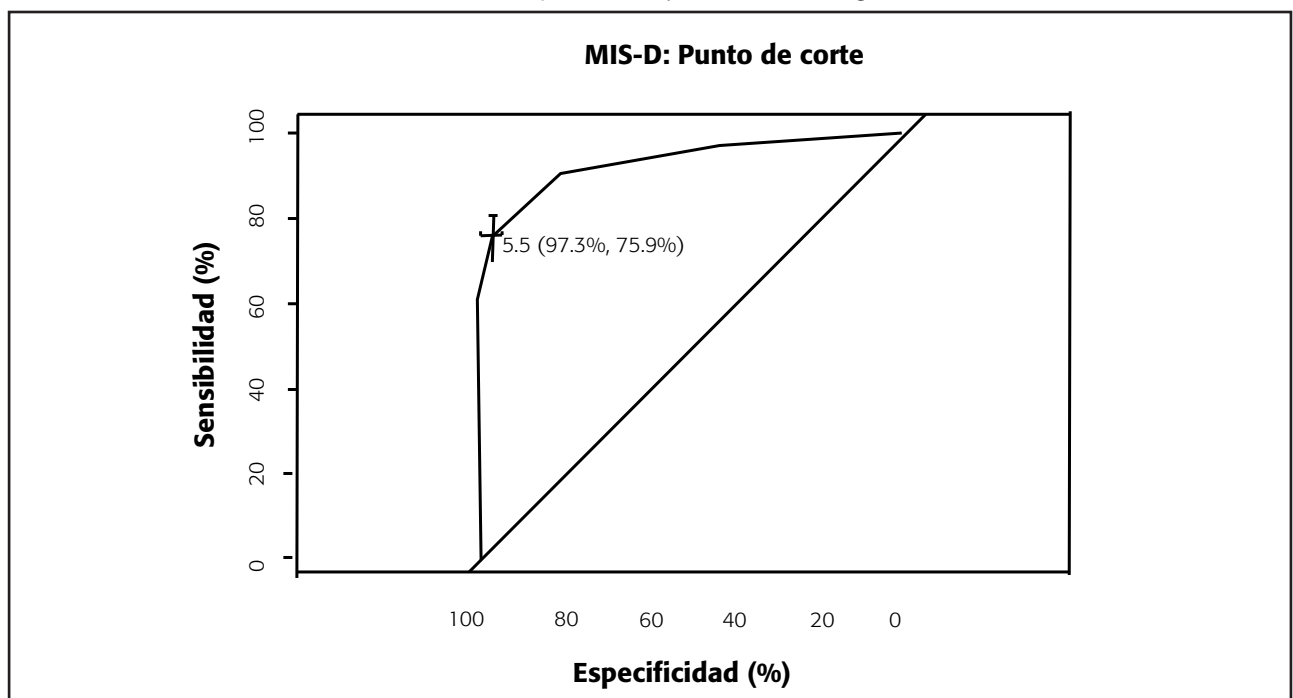
### Discusión y conclusiones

El diagnóstico de aDCL se caracteriza por la presencia de fallas objetivables en la memoria episódica verbal y es considerado un marcador cognitivo válido en estadios tempranos de déficit cognitivo. Por otro lado sabemos que la Memoria es un sistema que declina con la edad, y justamente es el sub-sistema episódico de largo plazo el que declina más tempranamente, siendo el último que se adquiere en el proceso de ontogénesis.

**Tabla 8.** Valores normativos para el MIS-A y MIS-D comparados por Edad y Educación.

Edad	Educación	N	Variable	Media	Std	Min	Máx	Mediana	Media	Media	Valor t	Pr>  t
60-70	Elemental	48	MIS A	7.83	0.48	6	8	8	7.69	7.97	113.92	<.0001
			MIS D	7.46	0.77	5	8	8	7.23	7.68	67.05	<.0001
	Medio	57	MIS A	7.82	0.43	6	8	8	7.71	7.94	138.11	<.0001
			MIS D	7.47	0.66	6	8	8	7.30	7.65	85.82	<.0001
	Alto	54	MIS A	7.92	0.26	7	8	8	7.85	8	220.33	<.0001
			MIS D	7.42	0.72	6	8	8	7.23	7.62	76.17	<.0001
70-80	Elemental	92	MIS A	7.54	0.65	6	8	8	7.41	7.68	110.77	<.0001
			MIS D	6.91	0.87	5	8	7	6.73	7.09	75.98	<.0001
	Medio	72	MIS A	7.64	0.54	6	8	8	7.51	7.76	120.30	<.0001
			MIS D	7.00	0.88	5	8	7	6.79	7.21	66.88	<.0001
	Alto	60	MIS A	7.88	0.37	6	8	8	7.79	7.98	163.96	<.0001
			MIS D	7.28	0.74	5	8	7	7.09	7.47	76.39	<.0001
80-90	Elemental	21	MIS A	7.33	0.58	6	8	7	7.07	7.60	58.21	<.0001
			MIS D	6.52	0.60	5	7	7	6.25	6.80	49.70	<.0001
	Medio	13	MIS A	7.61	0.50	7	8	8	7.31	7.92	54.22	<.0001
			MIS D	6.69	0.48	6	7	7	6.40	6.98	50.23	<.0001
	Alto	19	MIS A	7.68	0.58	6	8	8	7.40	7.96	57.51	<.0001
			MIS D	7.10	0.74	6	8	7	6.75	7.46	42.00	<.0001

**Gráfico 3.** Punto de corte con los valores de especificidad y sensibilidad elegidos.



El test MIS A es útil para detectar población con EA, sin embargo no obtuvo una buena especificidad para detectar pacientes con trastornos tempranos en la memoria episódica.

Atendiendo a los nuevos paradigmas del funcionamiento mnésico, Herman Buschke (28) señala que el MIS utiliza el aprendizaje controlado con claves semánticas y el recuerdo con claves para optimizar la codificación de la información.

Dada la importancia clínica de las fallas de memoria en la fase diferida del recuerdo verbal, nuestra versión, el MIS D, resulta una útil herramienta de cribado para detectar trastornos de la memoria episódica en sujetos

no dementes. En nuestro estudio, el MIS D provee suficiente evidencia para identificar sujetos con aDCL.

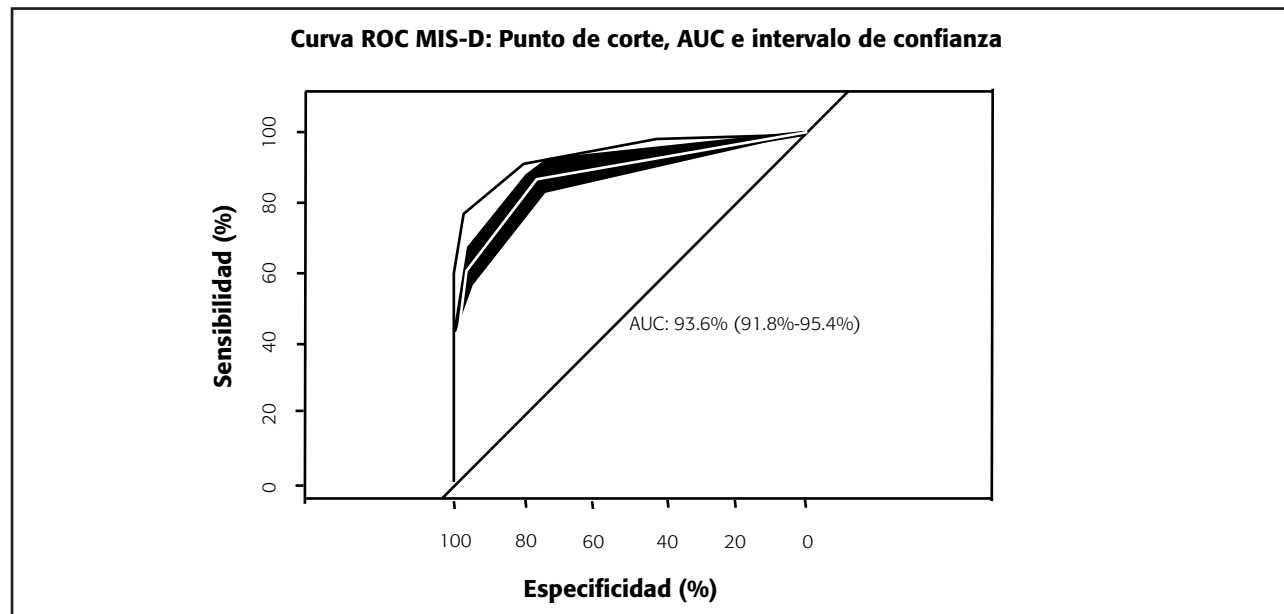
La especificidad del MIS D para detectar DCL es 0.97 y su sensibilidad es de 0.76 (Tabla 9). Este dato sugiere que el MIS-D es un instrumento clínico válido para detectar trastornos en la memoria episódica en sujetos que consultan por fallas de memoria en centros de atención primaria.

En el trabajo original de Herman Buschke (21), las variables demográficas como edad, educación y género así como sus interacciones eran significativas a un nivel de 0.051. Sin embargo, en nuestra muestra, y coincidiendo

**Tabla 9.** Valores de Sensibilidad, Especificidad, PPV y NPV para los distintos puntos de corte.

Punto de Corte	7.5	6.5	5.5	4.5	3.5	2.5
Sensibilidad	0.97	0.91	0.76	0.61	0.41	0.25
Especificidad	0.39	0.79	0.97	1.00	1.00	1.00
1-ppv	0.47	0.25	0.05	0.00	0.00	0.00
1-npv	0.04	0.07	0.15	0.21	0.29	0.34

**Gráfico 4.** Curva ROC (AUC).



do con otros trabajos (16), la edad y la educación fueron las variables más significativas en el MIS-A y en el MIS-D.

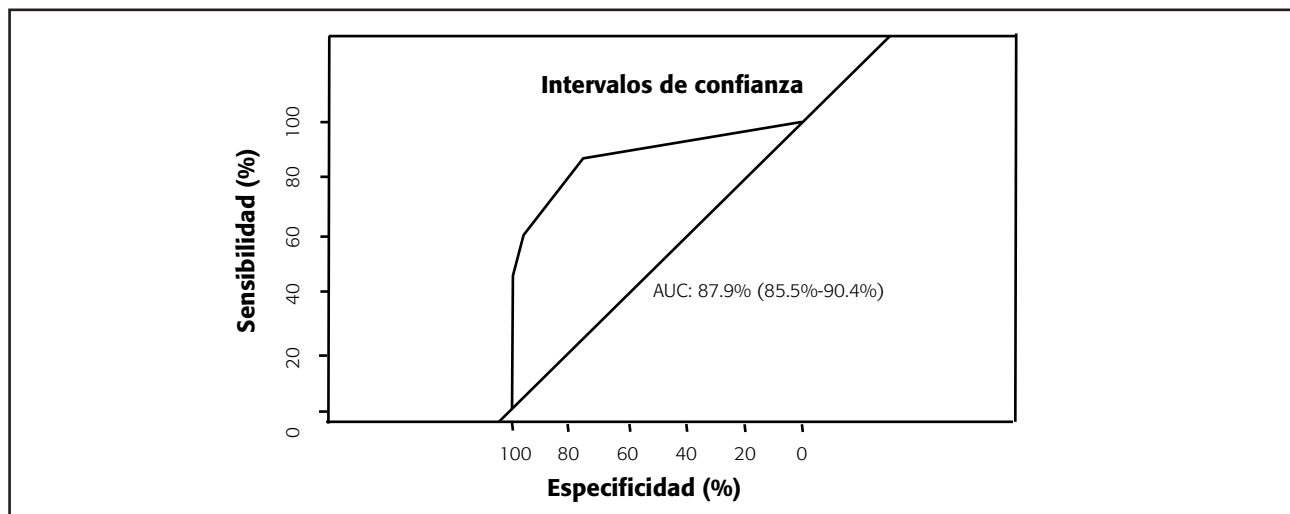
Coincidiendo con otros trabajos (24), la edad y la educación fueron las dos variables de mayor impacto en el puntaje del MIS-A y MIS-D.

En el trabajo de Bohm (24) cuya población con EA presentó mayor diferencia en las medias de acuerdo a la edad, se requirió una corrección de 1 punto después de los 76 años.

En nuestro estudio no fue necesario realizar un ajuste de los puntajes para contrarrestar ese efecto, pues la

población estudiada presenta diferencias en las medias inferiores a un punto.

Una de las variables de impacto en la reserva cognitiva de un individuo es la cantidad de años de educación formal que se debe considerar a la hora de evaluar los resultados de las escalas cognitivas. Seguramente una mayor reserva cognitiva permitirá al sujeto operar con mejores estrategias compensatorias frente a un déficit, por lo que se esperan mejores rendimientos en estas poblaciones en pruebas breves y sencillas como el MIS, que en sujetos de mayor edad

**Gráfico 5.** Área bajo Curva (AUC) para MIS-A.**Tabla 10.** MIS-D: Diferentes puntos de corte con intervalos de confianza y medias.

	<b>Esp. Bajo</b>	<b>Esp. Media</b>	<b>Esp. Alta</b>	<b>Sen. Baja</b>	<b>Sen. Media</b>	<b>Sen. Alta</b>
<b>7.5</b>	0.35	0.39	0.44	0.95	0.97	0.99
<b>6.5</b>	0.75	0.79	0.83	0.88	0.91	0.94
<b>5.5</b>	0.95	0.97	0.98	0.72	0.76	0.80
<b>4.5</b>	1.00	1.00	1.00	0.56	0.61	0.66

y baja educación. Este comportamiento cognitivo podría enmascarar un deterioro incipiente de la memoria episódica, por lo que se recomienda complementar con la administración de instrumentos de mayor nivel de complejidad y exigencia como es el FCSRT (35, 36).

La interpretación del score de la prueba MIS-D en el contexto clínico debe considerar los resultados normativos establecidos en la Tabla 8. Debe tenerse en cuenta que la elección de un punto de corte mayor eleva la sensibilidad es decir la probabilidad de incluir a la mayor cantidad de individuos que presentan la patología en desmedro de elevar el número de individuos que no la tienen.

Un punto de corte de 5.5 podría ser aceptable para la franja etaria de 80-90 años. En este caso las medias para la edad son: 6.52 para nivel educativo elemental, 6.69 para medio y 7.10 para alto. En tanto, los niveles educativos elemental, medio y alto tienen límites de confianza inferiores de 6.25, 6.40 y 6.75 respectivamente, es conveniente la utilización del punto de corte de 6.5 para toda la franja etaria.

El punto de corte de 6.5 es aceptable en una franja etaria de 60 -70 años, donde la media de los distintos niveles educativos es: Elemental 7.46, Medio, 7.47 y alto 7.42. Debe considerarse así mismo que los límites de confianza para las medias son superiores en todos los casos al 7.2. Debe tenerse en cuenta que la elección de este punto de corte

eleva la probabilidad de que ese individuo (que representa al 25% de toda la población) no presente la patología, como se muestra en el NPV de 0.25.

Así como podemos ver, el punto de corte para MIS-A es muy alto (7.5), esto significa al puntaje de la población normal. Esta es la razón por la cual el MIS-A no logra discriminar a los sujetos con aDCL de aquellos sujetos normales. Tenemos que considerar el hecho de que a medida que avanza la edad y disminuye el nivel de instrucción, las diferencias con la población normal son más estrechas. Sin embargo el puntaje del MIS-D (5.5), es más concluyente a la hora de discriminar la población sin déficit cognitivo (Tabla 8).

Como se mencionó antes la presente versión en español tiene la ventaja de contar con una cuidadosa selección de los estímulos verbales, que respetan las categorías de la versión original y al mismo tiempo el grado de tipicidad de las palabras para nuestra población. Las mismas son de tipicidad media, condición que asegura que los estímulos no sean demasiado fáciles ni demasiado difíciles a la hora de su codificación.

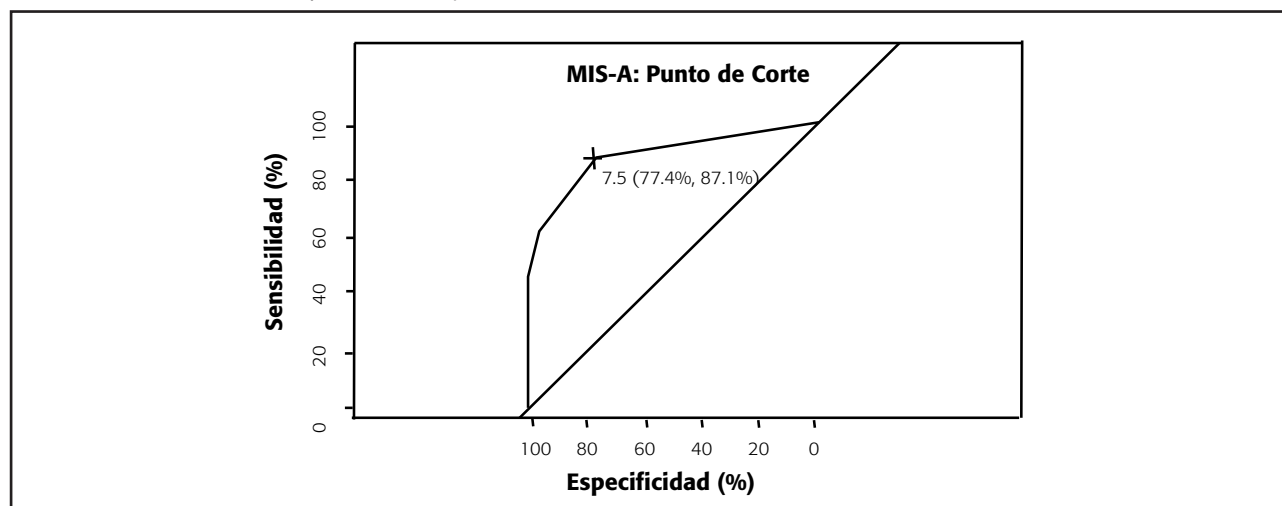
La rapidez de administración de esta prueba y los resultados obtenidos le otorga validez para ser administrada en atención primaria de la salud, a fin de detectar sujetos en riesgo.

Los resultados obtenidos en el presente estudio comprueban que la versión para hispanohablantes del MIS-D es un instrumento de cribado válido para discriminar la

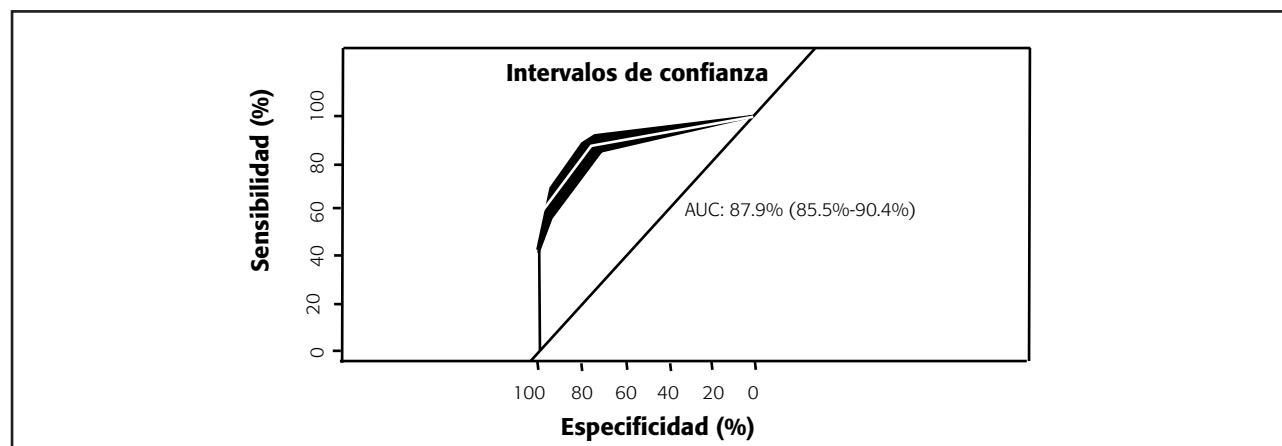
**Tabla 11.** MIS-A: valores de sensibilidad, especificidad, PPV y NPV para los distintos puntos de corte.

Puntos de Corte				
Umbral	-	7.5	6.5	5.5
Sensibilidad	1.00000	0.8708609	0.6026490	0.4503311
Especificidad	0.00000	0.7568807	0.9633028	1.000000
PPV	0.4092141	0.7127371	0.9191919	1.000000
NVP	-	0.8943089	0.7777778	0.7242525

**Gráfico 6.** Punto de corte y curva ROC para MIS-A.



**Gráfico 7.** Punto de corte y curva ROC para MIS-A.



población con DCL. Si bien un puntaje bajo será indicador de un déficit en el sistema mnésico de largo plazo (subsistema episódico), el diagnóstico clínico deberá ser corroborado con un estudio clínico neurológico y un estudio neuropsicológico extendido.

**Debilidades y proyecciones**

Si bien la muestra es adecuada (303 casos con aDCL) la cantidad de sujetos clasificados por franja etaria y

nivel educativo es pequeña, de manera que no siempre se puede tener una verdadera dimensión de la influencia de estas variables en los puntajes y puntos de cortes que arrojan los datos obtenidos en este estudio.

Este estudio tiene la limitación de que fue efectuado en un centro asistencial privado. Sin embargo ha tenido la ventaja de contar con un porcentaje importante de participantes del grupo control provenientes de individuos que acudieron al hospital para realizar consultas por queja cognitiva y que no presentaron alteraciones

objetivables. Esta característica refleja en parte las condiciones del contexto clínico donde se efectuará la prueba de cribado que debe discriminar a los pacientes de riesgo de presentar el aDCL. En este sentido, el porcentaje de pacientes con aDCL en el contexto de consulta hospita-

ria de atención primaria es mucho más elevado que en una muestra seleccionada al azar.

Un seguimiento evolutivo de la progresión del déficit y la detección de los pacientes que desarrollan EA mejoraría la calidad y relevancia de los datos del estudio ■

## Anexo

<b>MIS - Protocolo A</b>								
Marque Lectura, Identificación, Recuerdo libre o facilitado. Para registrar el orden de aparición de Recuerdo Libre, enumerar con 1,2,3 o 4								
	Clave	Palabra	Lectura	Identificación	R.L.	R.F.	R.L.D.	R.F.D.
1	Juego	Dominó						
2	Vajilla	Sartén						
3	Mensaje	Carta						
4	Oficio	Albañil						
Recuerdo Libre								
2 X Recuerdo Libre								
PUNTAJE MIS = (2 X R.L.) + R.F =								
PUNTAJE MIS -D = (2 X R.L.D.) + R.F.D. =								

<b>MIS - Protocolo B</b>								
Marque Lectura, Identificación, Recuerdo Libre o Facilitado. Para registrar el orden de aparición de Recuerdo Libre, enumerar con 1, 2, 3 o 4								
	Clave	Palabra	Lectura	Identificación	R.L.	R.F.	R.L.D.	R.F.D.
1	Construcción	Autopista						
2	Ítem de uso personal	Talco						
3	Materia escolar	Química						
4	Organismo no gubernamental	Bomberos						
Recuerdo Libre								
2 X Recuerdo Libre								
PUNTAJE MIS = (2 X R.L.) + R.F =								
PUNTAJE MIS -D = (2 X R.L.D.) + R.F.D. =								

## Referencias bibliográficas

- Mitchell AJ, Beaumont H, Ferguson D, Yadegarfar M, Stubbs B. (2014) Risk of Dementia and Mild Cognitive Impairment in Older People with Subjective Memory Complaints: Meta-Analysis. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 130(6), 439-451.
- Chan M. (2015) *Article Title*. First WHO ministerial Conference on Global Action against Dementia. 16-17 March 2015, Geneva.
- Prince M, Prina M, Guerchet M, Albanese *et al.* (2014) World Alzheimer Report: Dementia and Risk Reduction. Alzheimer's Disease International (ADI), London.
- Pagés Larraya F, Grasso L, Mari G: Prevalencia de las demencias de tipo Alzheimer, demencias vasculares y otras demencias en la República Argentina. *Rev Neurol Arg* 2004; 29:148-153.
- Arizaga RL, Harris P, Allegri RF. (2003) Epidemiología de las Demencias. En *Las Demencias: Aspectos clínicos, neuropsicológicos y tratamiento*. JC Arango Lasprilla, S Fernández Guinea y A Ardila. México: El Manual Moderno.
- Bond J., Stave, C., Sganga, A., Vincenzino, O., O'connell, B. and Stanley, R.L. (2005) Inequalities in Dementia Care across Europe: Key Findings of the Facing Dementia Survey. *International Journal of Clinical Practice*, 59, 8-14.
- Wilkinson D, Stave C, Keohane D, Vincenzino O. (2004) The Role of General Practitioners in the Diagnosis and Treatment of Alzheimer's Disease: A Multinational Survey. *Journal of International Medical Research*, 32, 149-159.
- Alzheimer Europe. National Dementia Plans: Finland. (En línea: <http://www.alzheimer-europe.org/EN/Policyin-Practice2/National-Dementia-Plans/Finland>).
- Prince, M., Bryce, R. and Ferri, C. (2011) World Alzheimer Report, Alzheimer's Disease International (ADI), London.
- Dubois B. (2004) Amnesic MCI or Prodromal Alzheimer's Disease? *The Lancet Neurology*, 3, 246-248.
- Dubois, B., Picard, G. and Sarazin, M. (2009) Dialogues in Clinical Neuroscience. *Journal of Clinical Neuroscience*, 11, 135-139.
- Albert *Met al.* (2011) The Diagnosis of Mild Cognitive Impairment Due to Alzheimer's Disease: Recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association Workgroups on Diagnostic Guidelines for Alzheimer's Disease. *Alzheimer's & Dementia: The Journal of the Alzheimer's Association*, 7, 270-279.
- Gautier S, Reisberg B, Zaudig M, Petersen RC, Ritchie K, Broich K *et al.* (2006) Mild Cognitive Impairment. *The Lancet*, 367, 1262-1270.
- Liu Y, Pan N, Ma Y, Zhang S, Guo W, Li H, Zhou J, Liu G, Gao, M, (2013) Inhaled sevoflurane may promote progression of amnesic mild cognitive impairment: A prospective, randomized parallel-group study. *Am J Med Sci*, 345, 355-360.
- Tounsi, H., Deweer B, Ergis AM *et al.* (1999) Sensitivity to Semantic Cuing: An Index of Episodic Memory Dysfunction in Early Alzheimer Disease. *Alzheimer Disease and Associated Disorders*, 13, 38-46.
- Sarazin M, Berr C, De Rotrou J *et al.* (2007) Amnesic Syndrome of the Medial Temporal Type Identifies Prodromal AD: A Longitudinal Study. *Neurology*, 69, 1859-1867.
- Buschke H. (1986) Cued Recall in Amnesia. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 6, 433-440.
- Dubois B. (2012) *The New Criteria for Alzheimer Disease*. London:ADI.
- Cullum CM, Thompson LL, Smernoff, E.N. (1993) Three-Word Recall as a Measure of Memory. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 15, 321-329.
- Buschke H, Sliwinski M, Kuslansky G, Lipton, R.B. (1995) Aging, Encoding Specificity and Memory Changes in the Double Memory Test. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 1, 483-493.
- Buschke H, Kuslansky G, Katz M, Stewart WF, Sliwinski MJ, Eckholdt HM, Lipton RB. (1999) Screening for Dementia with the Memory Impairment Screen. *Neurology*, 52, 231-238.
- Pérez-Martínez DA, Baztán JJ, González-Becerra M, Socorro A. (2005) Evaluación de la utilidad diagnóstica de una adaptación española del BuschkeMemoryImpairmentScreen para detectar demencia y deterioro cognitivo. *Revista de Neurología.*, 40, 644-648.date, pp.
- Barrero-Fernández FJ, Vives-Montero F, Morales-Gordo, B. (2006) Evaluación de la versión española del Memory Impairment Screen. *Revista de Neurología*, 43, 15-19.
- Böhm P, Peña-Casanova J, Gramunt N, Manero RM, Terrón C, Quiñones-Ubeda S. (2005) Versión española del Memory Impairment Screen (MIS): Datos normativos y validez discriminativa. *Neurología*, 20, 402-411.
- Rojas G, Serrano CM, Allegri RF. (2008) Versión Argentina del Memory Impairment Screen (MIS) y Métodos de detección de demencias: Análisis comparativo de curvas ROC. *Revista Neurológica Argentina*, 33, 33-39.
- Renato A, Labos E, Atlasovich C, Vanotti, S. (1996) Características de la producción de categorías semánticas en español rioplatense. En: Aires, B., Ed., *Actas de las Jornadas Universitarias El lenguaje y sus alteraciones*, Facultad de Medicina, locatíon, 155-160.
- Labos E, Mauriño A, Cristalli D, Arguello G, Seinhart D, Etchepareborda J, Cruz D, Martínez L, Trojanowski S. (2010) Versión adaptada en lengua hispana del Test MIS para hablantes sudamericanos. Estudio multicéntrico en la República Argentina. Resultados Preliminares. *Alzheimer's Association - International Conference*, Honolulu, Julio 2010.
- Sano M, Raman R, Emond J, Thomas RG, Petersen R, Schneider LS, Aisen PS. (2011) Adding Delayed Recall to the Alzheimer Disease Assessment Scale Is Useful in Studies of Mild Cognitive Impairment but Not Alzheimer Disease. *Alzheimer Disease and Associated Disorders*, 25, 122-127.
- Takayama Y. (2010) A Delayed Recall Battery as a Sensitive Screening for Mild Cognitive Impairment: Follow-Up Study of Memory Clinic Patients after 10 years'. *Journal of Medical and Dental Sciences*, 57, 177-184
- Gauthier S, Dubois B, Feldman H, Scheltens P. (2008) Revised Research Diagnostic Criteria for Alzheimer's Disease. *The Lancet Neurology*, 7, 668-670.
- Petersen RC, Doody R, Kurz A, Mohs RC, Morris J, Rabins V, Ritchie K, Rosser M, Thal L, Winblad B. (2001) Current Concepts in Mild Cognitive Impairment. *Archives of Neurology*, 58, 1985-1992.
- Robin X, Turck N, Hainard A, Tiberti N, Lisacek F, Sanchez J, Markus M. (2011) pROC: An Open-Source Package for R and S+ to Analyze and Compare ROC Curves. *BMC Bioinformatics*, 12, 77.
- Revelle W. (2009) *An Introduction to Psychometric Theory with Applications in R*. Berlin: Springer.
- Sekhon JS. (2011) Multivariate and Propensity Score Matching Software with Automated Balance Optimization. *Journal of Statistical Software*, 42(7), 1-52.
- Labos E., Trojanowski S, Ruiz C. (2008) Prueba de recuerdo libre/facilitado con recuerdo inmediato. Versión Verbal de la FCSRT-IR. Adaptación y normas en lengua española. *Revista Neurológica Argentina*, 33, 50-66.
- Van der Linden M, Coyette F, Pointreud J, *et al.* (2004) L'Epreuve de Rappel Libre/ Rappel indicé á 16 Items' (RL/ RI-16) In: Van der Linden, M., Ed., *L'Evaluation des troubles de la mémoire*. Marseille: Solal.
- Educ.: Educación, MMSE: Mini Mental State Examination, MIS\_A: versión original del Memory Impairment Screen, MIS\_D: Versión del Memory Impairment Screen con recuerdo diferido.