

P. Böhm^{1,2}
 J. Peña-Casanova¹
 N. Gramunt^{1,3}
 R. M. Manero^{1,3}
 C. Terrón^{1,3}
 S. Quiñones Úbeda^{1,3}

Versión española del *Memory Impairment Screen* (MIS): datos normativos y de validez discriminativa

¹Sección de Neurología de la Conducta y Demencias
 Institut Municipal d'Assistència Sanitària (IMAS)
 Hospital del Mar
 Barcelona

³Instituto Municipal de Investigación Médica
 Unidad de Investigación en Servicios Sanitarios
 Barcelona

²i3 Research
 Barcelona

Objetivo. Presentar datos normativos y de validez discriminativa de la versión española del Memory Impairment Screen (MIS) en un estudio transversal en el ámbito de una consulta especializada, y valorar su utilidad como instrumento de cribado para trastornos de memoria relacionados con la demencia, sobre todo la enfermedad de Alzheimer (EA).

Material y métodos. Cuatrocientos tres sujetos, incluyendo 188 pacientes con demencia según criterios DSM-IV (119 con EA según criterios NINCDS-ADRDA) y 215 controles, mayores de 50 años. Se administró el MIS, un test de memoria de cuatro palabras que utiliza técnicas específicas de codificación y se puntúa en un rango de 0 a 8 como parte de la exploración neuropsicológica, pero no se usó para el diagnóstico. Se calcularon valores de sensibilidad, especificidad y valores predictivos positivo (VPP) y negativo (VPN) para el MIS en comparación con el diagnóstico clínico de dos clínicos ciegos a la prueba. También se obtuvieron las curvas ROC para evaluar la capacidad de discriminación entre dementes y controles y con EA y controles.

Resultados. Los pacientes con demencia fueron significativamente mayores de edad y con inferior escolaridad que los controles ($p < 0,001$). No había diferencias significativas por sexo. Las curvas ROC demostraron datos discriminativos excelentes para la demencia (0,944) y aún mejores para la EA (0,978). El MIS presenta resultados satisfactorios en cuanto a la sensibilidad, especificidad y los VPP para diferentes prevalencias basales, pero el punto de corte más efectivo se sitúa en ≤ 4 puntos. En este punto de corte y para los pacientes con demencia en general la sensibilidad es de 0,74 y la especificidad es de 0,96; para la EA los resultados son de 0,86 y 0,96, respectivamente. Más importante aún, los VPP son mayores del 65% para todas las prevalen-

cias a partir del 10%, mientras que los VPN rozan el 100% en casi todas las prevalencias asumidas.

Conclusión. La versión española del MIS diferencia de forma válida entre controles y pacientes con demencia, con mejores resultados para la EA. No obstante, hay que tener en cuenta los posibles sesgos de la población del estudio al interpretar los datos normativos. Se recomienda el uso del MIS como herramienta de cribado de primer nivel para la demencia.

Palabras clave:
 Demencia. Alzheimer. Memoria. Adultos. Diagnóstico.

Neurología 2005;20(8):402-411

Spanish version of the Memory Impairment Screen (MIS): normative data and discriminant validity

Objective. Present data on discriminative and normative validity for the Memory Impairment Screen (MIS) in a cross-sectional validation study within a dementia-clinic setting using a Spanish adaptation of the MIS. Assess its usefulness as a screening instrument for memory problems related to primary dementing disorders, foremost Alzheimer's Disease (AD).

Material and methods. 403 subjects, including 188 demented subjects according to DSM-IV criteria (119 of which presented AD according to NINCDS-ADRDA criteria) and 215 controls, over 50 years. The MIS, a four word memory test using a specific encoding technique and scoring on a 0-8 range, formed part of the neuropsychological workup, but it was not used for diagnosis. Sensitivity, specificity and predictive values positive (PPV) and negative (NPV) were calculated for the MIS against the gold-standard of clinical diagnosis by two blinded clinicians. ROC curves for the discrimination between demented subjects and controls, and AD subjects and controls were plotted.

Results. Control subjects were significantly younger and better educated than the demented samples ($p < 0.001$). No sex differences could be established. ROC curves demonstrated excellent discriminative validity of the MIS for dementia on a whole (0.944) and even better for AD

Datos preliminares de este trabajo fueron presentados en el Eleventh Congress of the International Psychogeriatric Association. Chicago, Illinois, 17-22 de agosto de 2003.

Correspondencia:
 Jordi Peña-Casanova
 Sección de Neurología de la Conducta y Demencias
 Institut Municipal d'Assistència Sanitària (IMAS)
 Hospital del Mar
 Passeig Marítim, 25-29
 08003 Barcelona
 Correo electrónico: jpcasanova@imas.imim.es

Recibido el 8-3-05
 Aceptado el 13-7-05

(0.978). The MIS presents satisfying results regarding sensitivity and specificity as well as PPV for different base rates, but the most effective cut-off score lies at ≤ 4 points. For all demented subjects this cut-off represents a sensitivity of 0.74 and specificity of 0.96; for AD results are 0.86 and 0.96. More importantly, PPV values are above 0.65 for assumed base rates of 10% and more. Negative predictive values are almost 1 for all assumed base rates.

Conclusion. The Spanish version of the MIS reliably differentiates between normal and demented subjects. Nevertheless one has to consider the setting of the study when interpreting the results. The use of the S-MIS seems to be justified as first level dementia screening tool.

Key words:

Dementia. Alzheimer. Memory. Adults. Diagnosis.

INTRODUCCIÓN

El envejecimiento de la población mundial en general y de la española en particular es un hecho que recientemente empieza a inquietar a los responsables de las políticas sanitarias de los países desarrollados. Los datos de crecimiento poblacional parecen indicar cierto estancamiento desde el año 2000. Esto se debe al descenso de la natalidad y afecta solamente los grupos de menores de 65 años (en España se prevé un decremento del 41% de adultos entre 20 y 64 años para el año 2050). No obstante, el grupo de personas mayores habrá crecido un 60% entre el 1960 y el 2050 en España, siendo superado a nivel europeo solamente por los Países Bajos^{1,2}.

Esta tendencia a la longevidad conlleva a convivir en las últimas décadas de la vida con alguna minusvalía de mayor o menor gravedad. Este espectacular aumento de enfermedades dependientes de la edad incluye también las enfermedades neurodegenerativas, entre ellas sobre todo la enfermedad de Alzheimer (EA) y otras demencias, destacando entre estas últimas la demencia vascular.

Los datos de prevalencia e incidencia de las demencias en general y de la EA en particular son bien conocidos y en todas las publicaciones se destaca que se incrementan a partir de los 65 años y se duplican a partir de los 85 años^{3,4}.

Debido a que actualmente se dispone de tratamientos que permiten modificar el curso de las demencias, es cada vez más importante el diagnóstico lo más precoz y preciso posible. A tal efecto, existen criterios de diagnóstico clínico consensuados, e incluso se han publicado recientemente parámetros diagnósticos de la demencia y su manejo^{5,6}.

El diagnóstico de los trastornos cognitivos en la población anciana, así como el diagnóstico diferencial de demencia, es un proceso costoso y muchas veces prolongado en el tiempo. Los imperativos asistenciales muchas veces no per-

miten el tiempo y la profundidad de exploración necesaria para cumplir con todos los requisitos necesarios para un correcto manejo diagnóstico de estos pacientes. Si esto es cierto en las consultas de neurología especializadas, todavía más precaria es la situación en las consultas de atención primaria y de neurología general, que deberían hacer la función de filtro para el acceso a la consulta de neurología especializada. Por este motivo existe una necesidad imperiosa de elaborar tests de cribado de demencia que sean aplicables, tanto en la atención primaria como en unidades de neurología generales y que permitan diferenciar lo mejor posible a los sujetos que requieren una evaluación diagnóstica más exhaustiva de los sujetos cuyas quejas cognitivas no alcanzan el nivel necesario para ser derivados a la consulta especializada.

Un test de cribado se diferencia de un test diagnóstico en que simplemente identifica a los sujetos con mayor riesgo de la enfermedad en estudio. Nunca se considera como una alternativa a un test diagnóstico. El test de cribado ideal debería ser capaz de detectar el mayor número de sujetos patológicos (p. ej., alta sensibilidad) y, más importante aún, debería resultar en muy pocos falsos positivos (p. ej., alta especificidad), debido a las consecuencias éticas y económicas relacionadas con un diagnóstico erróneo. Como la prevalencia de demencia depende de la edad (probabilidad pretest), factores como los valores predictivos positivo (VPP) y negativo (VPN) cobran más importancia⁷. Aparte de estos requisitos psicométricos, un buen test de cribado debería ser fácil de administrar, breve (<5 min), efectivo en relación a su coste y, sobre todo, sensible a la detección de trastornos cognitivos indicativos de demencia⁸.

Debido a los requisitos de brevedad e idoneidad cognitiva no es factible utilizar baterías cognitivas amplias para una evaluación de cribado. Los tests de cribado de deterioro cognitivo en general, y más específicamente de demencia, existentes en la bibliografía intentan solventar este problema, escogiendo o bien una serie de funciones cognitivas, que parecen más susceptibles a las fases iniciales de la demencia⁹⁻¹¹, o bien intentan centrarse en un solo eje cognitivo o funcional^{12,13}. Mientras que los primeros suelen tener una extensión mayor que los 5 min exigidos, los segundos muchas veces no evalúan el trastorno cognitivo fundamental de cualquier demencia, según los criterios diagnósticos actuales: los trastornos de la memoria.

Como los trastornos de memoria forman el núcleo cognitivo central, y probablemente más temprano de la EA y de menor grado en otras formas de demencias degenerativas, un test de memoria muy corto con el poder psicométrico suficiente (sensibilidad, especificidad, VPP, y VPN) sería el candidato ideal como instrumento de cribado para la EA y otras demencias con trastornos de memoria precoces y pronunciado.

Los tests breves de trastornos de memoria existentes (generalmente, el recuerdo de tres o cuatro palabras) care-

cen de este poder psicométrico, ya que tienen un alto índice de falsos positivos y/o negativos.

El *Memory Impairment Screen* (MIS) es un test breve de trastornos de memoria que emplea el recuerdo libre y selectivamente facilitado de cuatro palabras. Utiliza las técnicas del aprendizaje controlado y del recuerdo selectivamente facilitado para optimizar los procesos de codificación¹⁴. El aprendizaje controlado requiere que el sujeto busque e identifique la palabra a recordar según una pista semántica (categoría). La misma pista semántica se utiliza para el recuerdo facilitado. Usando las mismas pistas en el aprendizaje y el recuerdo se minimiza el decremento del recuerdo total por factores externos, tales como la inatención o la ansiedad. El MIS fue desarrollado por Buschke et al.¹⁵, demostrando que es un instrumento de cribado fiable en una muestra poblacional.

El presente estudio aporta datos normativos de una versión española del MIS en una muestra clínica, así como datos de validez discriminativa para la demencia en general y, específicamente, la EA.

MATERIAL Y MÉTODOS

Sujetos

Se estudiaron 403 sujetos, incluyendo sujetos controles y sujetos diagnosticados de demencia. La muestra de los sujetos controles fue seleccionada de forma accidental de entre familiares de pacientes atendidos en diferentes servicios del Hospital del Mar (Barcelona) y trabajadores del mismo hospital. Para poderlos comparar con los sujetos con demencia se establecieron los siguientes criterios de inclusión y exclusión. Debían tener, como mínimo, 50 años de edad. No se fijó un criterio de selección para la escolaridad. Para

considerar un sujeto como control debía presentar integridad cognitiva (*Mini-Mental Status Examination* [MMSE] en su adaptación española NORMACODEM¹⁶ igual o superior a 24) y ninguna alteración significativa en las actividades de la vida diaria (*Interview for the Deterioration of Daily Living in Dementia* [IDDD], en su versión española¹⁷, inferior a 36). Se excluyeron los sujetos que presentaban cualquier alteración neurológica y/o psiquiátrica que pudiera repercutir en los rendimientos cognitivos, o que no fueran capaces de cumplir los procedimientos del estudio (analfabetos con trastornos visuales o auditivos graves).

La muestra de los sujetos con demencia fue reclutada de entre las primeras visitas de la consulta externa de Neurología de Conducta y Demencias del Hospital del Mar. Fueron sometidos al protocolo diagnóstico habitual y diagnosticados según los criterios DSM-IV¹⁸ y NINCDS-ADRDA¹⁹ para los sujetos con EA. Todos los sujetos fueron reclutados entre enero de 2002 y marzo de 2004.

Se obtuvo una muestra total de 403 sujetos. Doscientos quince sujetos eran sujetos controles y 188 sujetos fueron diagnosticados de cualquier forma de demencia. De estos 188 sujetos, 119 cumplieron los criterios diagnósticos de EA. En la tabla 1 se muestra, por grupos, la estadística descriptiva respecto a las variables sociodemográficas (edad, escolaridad y sexo) junto con los resultados descriptivos globales de las pruebas de cribado cognitivo (MMSE) y funcional (IDDD) necesarias para satisfacer los criterios de inclusión y exclusión. También se presentan los resultados descriptivos del Test Barcelona abreviado (TBa)²⁰ y de la escala de Hamilton de depresión (HAM-D)²¹.

Procedimientos

La muestra de pacientes fue sometida al protocolo diagnóstico habitual de la sección, incluyendo una entrevista

Tabla 1	Características sociodemográficas y neuropsicológicas básicas de la muestra por grupos			
	Controles	Demencia (incluyendo EA)	EA	p
N	215	188	119	<0,001
Edad (años)	65,52 (8,9) [50-90]	75,6 (6,3) [57-91]	76,26 (5,8) [59-88]	<0,001
Escolaridad (años)	9,75 (5,4) [0-20]	5,99 (3,5) [0-20]	5,65 (3,4) [0-20]	<0,001
Sexo (% mujeres)	61,9%	56,9%	63%	0,313*
MMSE**	28,73 (1,5) [24-30]	21,2 (4,2) [7-30]	20,71(3,8) [11-30]	<0,001
TBa norm	98,16 (10,9) [35-120]	82,43 (9,28) [35-97]	82,55 (8,7) [35-95]	<0,001
IDDD total	33,29 (0,7) [33-36]	47,74 (11,9) [33-90]	46,49 (10,9) [33-90]	<0,001
HAM-D	2,36 (2,9) [0-14]	5,65 (5,6) [0-26]	4,91 (5,2) [0-23]	<0,001

Se presentan las medias (desviaciones estándar) y [rango] para cada variable, a excepción de sexo, que se presenta en porcentajes. MMSE: *Mini-Mental Status Examination*; TBa norm: Test Barcelona abreviado, puntuación normalizada; IDDD: *Interview for the Deterioration of Daily Living in Dementia*; HAM-D: escala de depresión de Hamilton. *La diferencias significativas son idénticas para el grupo de demencias y el subgrupo de EA, a excepción del sexo donde para el grupo de EA, $p=0,833$ con referencia al grupo de controles. **MMSE total corregido según Blesa et al.

ta clínica inicial con el paciente y los familiares, la exploración neurológica completa, una analítica completa (incluyendo vitamina B₁₂, perfil tiroideo y prueba de la sífilis), neuroimagen y exploración neuropsicológica estándar (incluyendo el MMSE, el TBA, la HAM-D y la IDDD). Los resultados de todas estas pruebas fueron conocidos por el clínico antes de determinar el diagnóstico clínico del caso.

Los sujetos controles fueron sometidos a la misma exploración neuropsicológica que los pacientes y también fueron entrevistados por un clínico para cumplir con los criterios de exclusión, incluyendo una exploración neurológica abreviada. No se practicaron ni analítica ni pruebas de neuroimagen.

Además de este protocolo habitual, un evaluador ciego al resto de los datos aplicó el MIS a todos los sujetos controles y a todos los pacientes. El clínico responsable del diagnóstico final de los pacientes fue ciego a los resultados del MIS.

Instrumento

La versión original del MIS fue adaptada al español siguiendo los mismos criterios de selección que la versión original. Basado en un trabajo de prototipicidad para 45 categorías semánticas del castellano²² se escogieron categorías bien conocidas para las dos formas paralelas del test. Dentro de estas categorías se escogieron palabras de prototipicidad media para prevenir respuestas al azar. Como criterio de selección se estableció que la palabra escogida debería estar por debajo del primer tercio de respuestas totales por categorías. En este trabajo sólo se aplicó la versión A, tanto a controles como a pacientes. El MIS fue aplicado al principio de la exploración neuropsicológica para prevenir posibles interferencias de las restantes pruebas neuropsicológicas. A todos los sujetos se les presentó una lámina DINA A-4 en la que estaban impresas las cuatro palabras en mayúscula y negrita (Times New Roman 24). Cada palabra pertenecía a una categoría diferente. El sujeto tenía que leer todas las palabras en voz alta (lectura) y después tenía que identificar (identificación y aprendizaje) cada palabra (p. ej., cabra) cuando el evaluador nombrara la categoría a la que pertenece (animal). Después de haber identificado todas las palabras señalándolas y diciendo la palabra correspondiente en voz alta se retiró la lámina. Al finalizar una tarea de interferencia no semántica (contar repetitivamente de 20 a 1) durante 2 a 3 min, el sujeto debía recordar las cuatro palabras aprendidas anteriormente en cualquier orden (recuerdo libre). En caso de que no recordara alguna de las palabras de la lista inicial, se utilizaban las mismas pistas de categoría que se habían utilizado en el aprendizaje para facilitar el recuerdo sólo de aquellos ítems que no se habían referido en el recuerdo libre (recuerdo selectivamente facilitado). Para la puntuación se tuvieron en cuenta el recuerdo libre y el recuerdo selectivamente facilitado.

La puntuación del MIS se calculó de la misma forma que en la versión original (MIS total = [recuerdo libre × 2] +

[recuerdo selectivamente facilitado]) concediendo 1 punto por cada palabra correctamente evocada en ambos ensayos. La puntuación del recuerdo libre es una medida de la evocación espontánea, mientras que el recuerdo selectivamente facilitado se refiere a una medida de memoria episódica con ayudas (las pistas categoriales usadas en el aprendizaje). Debido a que en el recuerdo facilitado se dieron pistas sólo para aquellas palabras que no fueron evocadas en el recuerdo libre, asumiendo que las otras también se evocarían con las pistas, se multiplicó el recuerdo libre por 2, equiparando de esta forma las dos puntuaciones. El rango de puntuaciones queda repartido de esta forma para las tres puntuaciones: recuerdo libre (0-8), recuerdo selectivamente facilitado (0-4) y recuerdo total (0-8).

Métodos estadísticos

Se realizó un estudio descriptivo de toda la muestra, tanto de las variables sociodemográficas como de los datos neuropsicológicos básicos (MMSE total, TBA, IDDD total, HAM-D) y se compararon entre grupos mediante el test de la *t* de Student para muestras independientes o el ANOVA de un factor para las variables cuantitativas, y el test χ^2 para las categóricas. Todas las comparaciones se interpretaron como significativas, con un error del 5% bilateral.

Para detectar las posibles influencias de las variables sociodemográficas (edad, escolaridad, sexo) o de las puntuaciones del estado de ánimo (HAM-D) en la puntuación total del MIS en la muestra normativa, se realizó una regresión lineal con el MIS total como variable dependiente y el resto de variables como covariables independientes. En caso de influencias significativas se procedía a una corrección de la variable MIS total, seguida por el estudio descriptivo de las variables de recuerdo del MIS total con las pruebas comparativas pertinentes por grupo. Para esclarecer posibles diferencias de puntuaciones en el MIS total debidas a la gravedad de la demencia en el subgrupo de EA, se realizó un ANOVA de un factor por la Escala de deterioro global (GDS).

Con el fin de determinar la validez de constructo del MIS como prueba de cribado de los trastornos de memoria, se establecieron los índices *kappa* entre el diagnóstico clínico de demencia y la puntuación total del MIS. Ya que el MIS no está concebido como un índice de la capacidad mnésica, sino como un instrumento de cribado de los trastornos de memoria y, debido a que no existen tests de memoria adecuadamente validados en castellano, se escogió el diagnóstico clínico como referente para la validez de constructo del MIS, ya que todo diagnóstico de demencia en la actualidad exige un trastorno de memoria.

También se determinaron los parámetros de exactitud diagnóstica (sensibilidad y especificidad) para distintos puntos de corte posibles, tomando como grupo diagnóstico tanto la totalidad de sujetos con demencia como el subgrupo de pacientes con EA (validez discriminativa). La prevalen-

cia de demencia de nuestra muestra fue del 46,6% (188 de 403). De los sujetos dementes, 119 (63,3%) fueron diagnosticados de EA probable.

La práctica habitual es presentar los datos normativos en forma de percentiles, puntuaciones *z* o medias y desviaciones estándar. En este trabajo, siguiendo la publicación original del MIS y el razonamiento de Sliwinski et al.²³, se presentan los datos normativos como probabilidad de demencia para los distintos puntos de corte (VPP y VPN). Para calcular la probabilidad de demencia para un punto de corte dado tenemos que conocer su sensibilidad y especificidad, así como el valor de la prevalencia de demencia. Ya que la prevalencia de demencia puede variar según la edad de los sujetos o el diseño del estudio en el que se aplica (poblacional frente a clínico), presentamos los datos normativos para un amplio rango de prevalencias de demencia (5, 10, 15, 20%, así como la prevalencia en el estudio). La probabilidad de demencia o EA se calculó mediante el teorema de Bayes²⁴. De esta manera la fórmula del VPP refleja la proporción de sujetos que teniendo demencia, efectivamente dan positivo en el MIS en un punto de corte y a una prevalencia predefinida. Debido a la inclusión de la prevalencia en el cálculo del VPP es aplicable también a todo sujeto que obtenga la puntuación del punto de corte o menos en cualquier muestra con una prevalencia similar. De esta forma el VPP es un índice útil de la eficacia de un test de cribado en diferentes escenarios con diferentes prevalencias basales de demencia. El VPN es la proporción de los sujetos controles que puntúan por encima de un punto de corte establecido y refleja los verdaderos negativos. Aunque el mejor punto de corte dependerá, en parte, de la aplicación de la prueba, se determinó el mejor punto de corte como el que maximizó la suma de la sensibilidad y la especificidad, que presentó la mejor concordancia con el *gold standard* del diagnóstico clínico y que presentó el menor número de falsos positivos.

La comparación de la validez discriminativa para el grupo de demencias y el grupo de EA se realizó mediante la comparación del área bajo la curva (ABC) de las curvas ROC

para el MIS total en ambos grupos usando el programa ROC Curve analyzer 5.00.

Todo el análisis estadístico se llevó a cabo con el programa SPSS 11.0, con el que también se han realizado las representaciones gráficas de las curvas ROC.

RESULTADOS

Las características sociodemográficas y neuropsicológicas básicas se presentaron en la tabla 1. El grupo de pacientes con demencia era unos 10 años mayor y recibió unos 4 años menos de escolarización formal. No había diferencias significativas en cuanto a la distribución por sexos. Las diferencias en las variables neuropsicológicas básicas eran altamente significativas, puntuando todos los sujetos controles por encima de los puntos de corte de normalidad. Las puntuaciones de los sujetos con demencia (todo el grupo y con EA sólo) indicaron gravedad leve. El grupo de pacientes con demencia y con EA puntuó, aproximadamente, una desviación estándar por encima del grupo control en la HAM-D, aunque ambos grupos obtuvieron puntuaciones muy por debajo de los límites patológicos. Ya que en el grupo de dementes había algunos sujetos que puntuaban por encima del punto de corte establecido, se realizó una correlación entre el MIS total y las puntuaciones de la HAM-D ($r=0,015$; $p=0,861$). Para el grupo control se incluyó la puntuación de la HAM-D en la regresión lineal para la comprobación de influencias significativas (v. más adelante).

Los datos descriptivos básicos del MIS se presentan en la tabla 2 separados en tres grupos diagnósticos. Antes de realizar la estadística descriptiva básica se comprobó la necesidad de correcciones por influencias de variables sociodemográficas y/o de depresión mediante regresión simple ($r=0,387$; $F=8,866$; $p<0,0001$). Dieron resultados estadísticamente significativos la variable edad ($t=-3,825$; $p<0,0001$; $B=-0,039$) y la variable escolaridad ($t=2,457$; $p=0,015$; $B=0,042$), mientras que las variables sexo ($t=0,241$; $p=0,810$) y

Tabla 2 Resultados descriptivos de la versión castellana del MIS

	Controles	Demencia (incluyendo EA)	EA	p
Lectura (0-4)	4 (0) [4-4]	3,87 (0,69) [0-4]	3,86 (0,49) [0-4]	0,009*
Identificación (0-4)	4 (0,07) [3-4]	3,71 (0,93) [0-4]	3,76 (0,85) [0-4]	<0,001*
Recuerdo libre (0-4)	3,4 (0,92) [0-4]	0,7 (1,07) [0-4]	0,45 (0,77) [0-3]	<0,001
Recuerdo selectivamente facilitado (0-4)	3,79 (0,54) [0-4]	1,35 (1,37) [0-4]	1,28 (1,22) [0-4]	<0,001
MIS total corregido (0-4)	7,27 (1,25) [2-8]	2,79 (2,2) [0-8]	2,31 (1,75) [0-7]	<0,001

Se presentan las medias (desviaciones estándar) y [rango] para cada variable. *La diferencias significativas son idénticas para el grupo de demencias y el subgrupo de EA, a excepción de las variables de lectura (EA $p=0,029$) e identificación doble para el grupo de EA $p=0,003$, con referencia al grupo de controles.

HAM-D ($t = -0,979$; $p = 0,329$) no influyeron significativamente en los resultados del MIS total. Debido a la influencia significativa de la edad y la escolaridad sobre los resultados del MIS total en sujetos controles se decidió corregir la variable MIS total según el coeficiente B. Se observó que cada 26 años de edad la puntuación del MIS total bajaba 1 punto, mientras que se necesitaban 24 años de escolaridad para aumentar 1 punto. De esta forma se desestimó corregir los resultados por escolaridad, debido a que sería muy difícil encontrar sujetos mayores de 50 años de edad con más de 24 años de escolaridad (generalmente se recogen valores hasta 20 años). Finalmente se corrigieron los resultados del MIS total sólo por edad, sumando 1 punto a todo sujeto de 76 años o más.

Observamos que los resultados para todas las variables del MIS difieren significativamente entre el grupo control, que tiende a puntuaciones techo, mientras que los sujetos dementes y el subgrupo de pacientes con EA tienden a puntuaciones suelo, sobre todo en la variable recuerdo libre. Esto se debe, probablemente, a que en el grupo de dementes, incluidos los enfermos con EA, ya se halla afectada la capacidad de codificación, donde las diferencias con el grupo control ya son significativas ($t = 2,63$; $p = 0,009$ para dementes; $t = 2,21$; $p = 0,029$). Los sujetos dementes puntúan, de promedio, 3 DE por debajo del grupo control, mientras que el subgrupo de sujetos con EA tiende a puntuar 3,5 DE por debajo de los controles. Debido a la defectuosa codificación tampoco ayudan las pistas semánticas en el recuerdo selectivamente facilitado, donde los dementes como grupo puntúan aproximadamente 4 DE por debajo de los controles, mientras que los sujetos con EA lo hacen 5 DE por debajo de los controles. Con estas puntuaciones parciales no es de extrañar que el grupo control tienda a puntuaciones techo en el MIS total, mientras que los dementes (-3,5 DE) y los sujetos con EA (-4 DE) puntúan muy por debajo del grupo control. En general, los sujetos con EA puntúan entre media y una y media desviación estándar por debajo de los sujetos con demencia y estos resultados son significativos si se comparan los dementes ($n = 69$) y los sujetos con EA. No había diferencias en cuanto a la lectura y la identificación, pero sí para las variables puntuables (recuerdo libre: $t = -3,9$; $p < 0,0001$; recuerdo selectivamente facilitado: $t = -3,5$; $p < 0,0001$; MIS total: $t = -3,6$; $p < 0,0001$).

Referente a la validez de constructo se obtuvieron resultados satisfactorios con respecto al *gold estándar* del diagnóstico clínico para una puntuación del MIS total de 4 o menos puntos ($\kappa = 0,712$ para el grupo de dementes y $\kappa = 0,807$ para el subgrupo de EA).

La validez discriminativa fue evaluada en dos fases. Primero para el grupo de dementes en general y después específicamente para el subgrupo de sujetos con EA. La exactitud diagnóstica del MIS como test de cribado para demencia y EA según los diferentes posibles puntos de corte se representa mediante las curvas ROC en la figura 1 (todos los dementes, incluyendo el grupo de EA frente al grupo control) y la figura 2 (EA frente al grupo control). El ABC

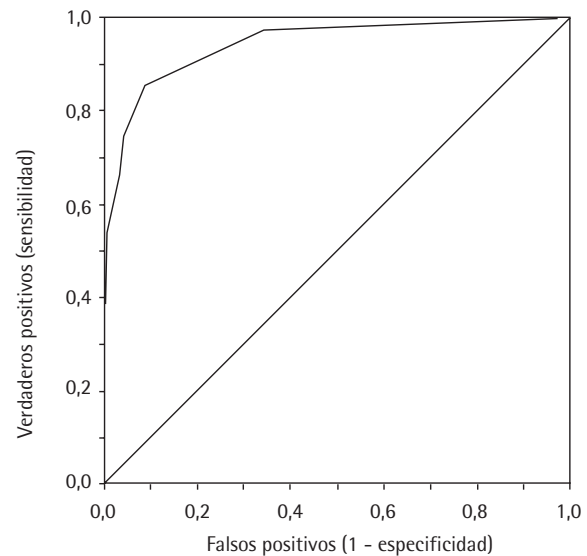


Figura 1 | Curva ROC del MIS total corregido como test de cribado para la demencia (incluyendo la EA).

se puede considerar un buen índice de la exactitud diagnóstica de cualquier test. Para el grupo de dementes el ABC es de 0,944 (IC 95%: 0,922-0,966). Para el grupo de EA el ABC es aún mayor, siendo de 0,978 (IC 95%: 0,966-0,990). La diferencia entre ambas curvas ROC es significativa ($p = 0,042$). Estos resultados demuestran de forma gráfica que la especificidad del MIS es alta para un amplio rango de sensibilidades. La sección sobre los datos discriminativos normativos esclarecerá estas diferencias entre sensibilidad y especificidad para los diferentes puntos de corte posibles del MIS.

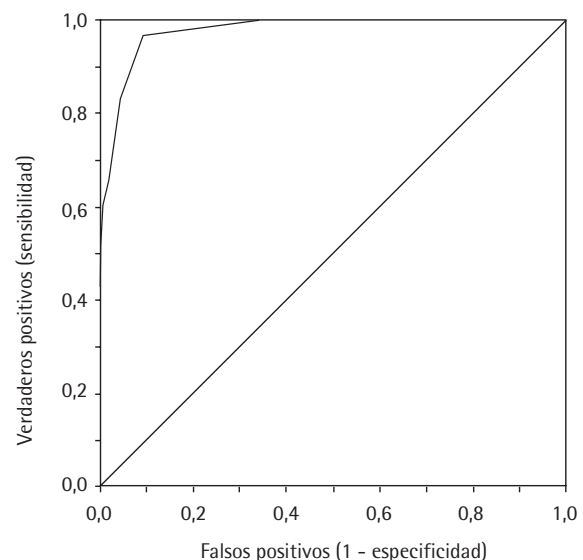


Figura 2 | Curva ROC del MIS total corregido como test de cribado para la EA.

Tabla 3		Valores de sensibilidad, especificidad y concordancia diagnóstica de las puntuaciones del MIS para demencia, así como las correspondientes probabilidades de demencia (VPP) y control (VPN) para diferentes prevalencias basales de demencia												
Todas las demencias				Probabilidad de demencia (VPP) con diferentes prevalencias basales					Probabilidad de demencia (VPN) con diferentes prevalencias basales					
MIS	Sens	Esp	κ	5%	10%	15%	20%	47%	5%	10%	15%	20%	47%	
0	0,13	1,00	0,135	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	0,96	0,91	0,87	0,82	0,57	
1	0,39	1,00	0,404	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	0,97	0,94	0,90	0,87	0,65	
2	0,54	1,00	0,548	0,86	0,93	0,95	0,97	0,99	0,98	0,95	0,92	0,90	0,71	
3	0,66	0,97	0,639	0,52	0,69	0,78	0,84	0,95	0,98	0,96	0,94	0,92	0,76	
4	0,74	0,96	0,712	0,48	0,66	0,76	0,82	0,94	0,99	0,97	0,96	0,94	0,81	
5	0,86	0,91	0,77	0,34	0,52	0,63	0,71	0,89	0,99	0,98	0,97	0,96	0,88	
6	0,92	0,78	0,694	0,18	0,32	0,43	0,51	0,79	0,99	0,99	0,98	0,98	0,92	
7	0,97	0,66	0,615	0,13	0,24	0,33	0,41	0,71	1,00	1,00	0,99	0,99	0,97	
8	1,00	0,00	—	0,05	0,10	0,15	0,20	0,47	—	—	—	—	—	

Sens: sensibilidad; Esp: especificidad; κ : concordancia con el diagnóstico clínico; 47 % corresponde a la prevalencia de demencia en la muestra estudiada.

Las tablas 3 y 4 contienen los valores de sensibilidad, especificidad, VPP (probabilidad de demencia o EA), VPN (probabilidad de verdadero negativo), así como los valores de concordancia diagnóstica con el diagnóstico clínico para cada punto de corte posible del MIS, teniendo en cuenta diferentes valores de prevalencia basal. Se consideran puntuaciones en o por debajo del punto de corte como indicativas de demencia o de EA. Mientras que los valores de sensibilidad especifican la proporción de los sujetos demenciales que se identifican correctamente, los valores de especificidad

muestran la proporción de los sujetos controles que se identifican correctamente como no demenciales (p. ej., por encima del punto de corte). Los VPP y VPN reflejan las proporciones de sujetos demenciales y controles correctamente identificados como tales en los diferentes puntos de corte, asumiendo una prevalencia basal de patología.

La tabla 3 refleja las sensibilidades y especificidades para detectar cualquier tipo de demencia con cada una de las puntuaciones posibles del MIS como punto de corte. Aun-

Tabla 4		Valores de sensibilidad, especificidad y concordancia diagnóstica de las puntuaciones del MIS para la EA, así como las correspondientes probabilidades de demencia (VPP) y control (VPN) para diferentes prevalencias basales de demencia												
EA				Probabilidad de EA (VPP) con diferentes prevalencias basales					Probabilidad de EA (VPN) con diferentes prevalencias basales					
MIS	Sens	Esp	κ	5%	10%	15%	20%	36%	5%	10%	15%	20%	36%	
0	0,12	1,00	0,147	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	0,96	0,91	0,87	0,82	0,67	
1	0,43	1,00	0,491	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	0,97	0,94	0,91	0,88	0,76	
2	0,61	1,00	0,657	0,87	0,94	0,96	0,97	0,99	0,98	0,96	0,93	0,91	0,82	
3	0,76	0,97	0,755	0,55	0,72	0,80	0,85	0,93	0,99	0,97	0,96	0,94	0,88	
4	0,83	0,96	0,807	0,51	0,69	0,78	0,83	0,92	0,99	0,98	0,97	0,96	0,91	
5	0,97	0,91	0,854	0,37	0,55	0,66	0,73	0,86	1,00	1,00	0,99	0,99	0,98	
6	0,98	0,78	0,705	0,19	0,33	0,44	0,53	0,71	1,00	1,00	1,00	0,99	0,99	
7	1,00	0,66	0,576	0,13	0,24	0,34	0,42	0,62	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	
8	1,00	0,00	—	0,05	0,10	0,15	0,20	0,36	—	—	—	—	—	

Sens: sensibilidad; Esp: especificidad; κ : concordancia con el diagnóstico clínico; 36 % corresponde a la prevalencia de EA en la muestra estudiada.

que el punto de corte óptimo podrá variar según sea la aplicación clínica o de investigación, el punto de corte de 4 demuestra una precisión diagnóstica adecuada, con una sensibilidad del 74 %, una especificidad del 96 % y una concordancia diagnóstica del 71%. Más importante aún es que la probabilidad diagnóstica (VPP) es de más del 66 % para todas las prevalencias basales, a excepción de la prevalencia menor (48%). En la muestra estudiada la probabilidad diagnóstica es del 91%. El VPN refleja la probabilidad de que un sujeto control que obtenga una puntuación mayor que la del punto de corte verdaderamente no tiene la enfermedad. Los VPN para el grupo general de demencia son muy satisfactorios, siendo mayor del 94% para todas las prevalencias basales, menos la prevalencia real de la muestra, donde siguen siendo aceptables (81 %).

Los resultados de la adecuación diagnóstica son todavía mejores cuando se restringe el análisis a los sujetos con EA (tabla 4). El punto de corte de 4 en el MIS da un valor de sensibilidad del 86% y una especificidad del 96%, con una concordancia con el diagnóstico clínico del 80,7%. Las probabilidades de EA son mayores del 69% para todas las prevalencias basales menos la prevalencia menor (5%), donde son del 51%. En la muestra estudiada el VPP es del 92%. Las probabilidades de estar libre de enfermedad son mayores del 96% para todas las prevalencias basales asumidas, siendo del 91% en la muestra estudiada. Estas diferencias discriminativas a favor del subgrupo de EA son esperables, ya que los trastornos de memoria forman el núcleo cognitivo central de la EA, mientras que en las demencias en general son signos clínicos más o menos pronunciados.

Para poder establecer el valor diagnóstico del MIS en distintas fases de gravedad de la EA se compararon las puntuaciones obtenidas en las diferentes fases de la GDS. El subgrupo de EA estaba compuesto por 90 sujetos con puntuación en la GDS = 4 (media: 2,46 [DE: 1,81]), 20 sujetos GDS = 5 (media: 1,8 [DE: 1,64]) y 9 sujetos GDS = 6 (media: 2 [DE: 1,1]). El análisis de ANOVA no demostró diferencias significativas entre grupos por GDS para estos tres grupos de pacientes (GDS = 4 frente a GDS 5; $p=0,319$; GDS = 4 frente a GDS = 6: $p=0,757$; GDS 5 frente a GDS = 6; $p=0,96$). Aunque el MIS se concibe como instrumento de cribado que probablemente se aplicará mayoritariamente en las fases iniciales de demencia y EA, estos datos indican que mientras diferencia claramente entre sujetos controles y dementes, no es capaz de diferenciar grados de gravedad de EA entre sí.

DISCUSIÓN

La adaptación española del MIS es un instrumento de cribado de trastornos de memoria e indirectamente de demencia válido, de fácil uso y con una duración inferior a 5 min. Mientras que los datos discriminativos son buenos para la demencia en general, son netamente superiores para el subgrupo de sujetos con EA. Esto se debe, como se ha apuntado anteriormente, a que los trastornos de memoria

forman el núcleo cognitivo central de la EA, sobre todo en lo que a la memoria episódica se refiere, mientras que estos trastornos a veces no son tan pronunciados en otras formas de demencia. No obstante, la memoria también constituye un factor importante en estos trastornos, como demuestra la alta validez discriminativa del punto de corte de 4 en el grupo total de demencias.

Los datos psicométricos obtenidos son casi idénticos a los de la versión original de la prueba¹⁵. Sorprende la necesidad de corregir la puntuación total del MIS por escolaridad, ya que tanto la versión original como datos pilotos de la versión española²⁵ han demostrado que estos datos demográficos no influyen en la puntuación total del MIS. Esto se debe, probablemente, al hecho de que la muestra actual es de promedio más joven que la muestra del estudio original.

Aunque el establecimiento del punto de corte exacto dependerá de la aplicación del MIS, en la realidad clínica es diferente considerar un punto de corte en un estudio poblacional donde la prevalencia basal de demencia es menor que en una muestra clínica, donde la prevalencia suele ser mucho mayor (47 y 36% para demencia y EA, respectivamente, en la muestra actual), ya que los sujetos vienen filtrados a las consultas especializadas. Además de los datos psicométricos satisfactorios para un punto de corte de 4, se han demostrado probabilidades de demencia y de ausencia de enfermedad muy satisfactorias para la muestra actual (94 y 81% para el grupo de demencia y 92 y 91% para la EA). Esto parece evidente dado el marco en el que se realiza el estudio: una unidad especializada con una prevalencia muy alta de demencia y EA. No obstante, los valores de probabilidad de demencia se mantuvieron también a niveles muy satisfactorios para valores de prevalencia iniciales mucho más bajos. Esto subraya la utilidad del MIS en unidades de neurología no especializadas o en el ámbito de la atención primaria, donde la prevalencia de demencia y/o EA será mucho más baja.

Aunque se han presentado los datos de validez discriminativa separados para los grupos de demencia en general y el subgrupo de EA, los datos del primero parecen más importantes para la práctica clínica habitual en ámbitos de evaluación cognitiva prediagnóstica en casos de sospecha de demencia. Cuando un sujeto anciano con quejas de memoria u otras quejas cognitivas se presenta en una consulta no especializada, primero hay que descartar el diagnóstico clínico de demencia (ya sea EA, demencia vascular, demencia de cuerpos de Lewy, etc.). Si se diagnostica un síndrome de demencia, las pruebas neuropsicológicas y clínicas posteriores ayudarán a esclarecer la etiología exacta del cuadro clínico. Las personas que puntúen en o por debajo del punto de corte escogido podrán ser referidas para un seguimiento más exhaustivo, mientras que los sujetos que dan negativo en el MIS pueden ser seguidos a intervalos anuales o semestrales y ser reevaluados con la forma paralela del MIS.

Los datos de sensibilidad y especificidad están a la altura de los datos de otros instrumentos de uso generalizado

en España. El MMSE, en su versión española¹⁶, el instrumento de cribado cognitivo más usado, tanto internacionalmente como en España, sobre todo en el ámbito asistencial no especializado, presenta datos de sensibilidad similares a los obtenidos aquí con valores de especificidad mucho más bajos. Este hecho, unido a su extensión temporal (10-15 min) y a la alta influencia de los factores sociodemográficos, hacen que haya sido criticado como instrumento de cribado para la demencia^{26,27}.

Por este motivo se han publicado varios tests de cribado de trastornos cognitivos e, indirectamente, de demencia¹⁰⁻¹³. Dos de ellos, el Test de los 7 Minutos (T7M)¹⁰ y el Eurotest¹³, han sido validados en castellano recientemente. Estas pruebas establecieron puntos de corte entre sujetos controles y sujetos con EA. La tabla 5 resume las características diagnósticas de estas pruebas.

Mientras que la aplicación del T7M y el Eurotest, así como el *Addenbrooke Cognitive Examination* (ACE)¹¹, requieren casi el doble o el triple (en caso del ACE) de tiempo, sólo el *1 Minute Screen* (1MS)¹² puede competir con el MIS. Los datos de sensibilidad son más altos para el Eurotest, el T7M y el 1MS que para el MIS, aunque sólo el T7M tiene datos de sensibilidad netamente mejores que el MIS. En cuanto a los datos de especificidad (el número de sujetos sanos correctamente clasificados) el MIS supera al Eurotest y al T7M, mientras que obtiene datos idénticos que el ACE y el 1MS. En cuanto a la relación entre sensibilidad y especificidad sólo es superado por el T7M. Aunque estos resultados no son directamente comparables, ya que se obtuvieron en muestras diferentes, sí pueden entenderse como un índice de la validez discriminativa de las diferentes pruebas.

Si volvemos a considerar las implicaciones sociosanitarias y éticas de un diagnóstico erróneo a nivel de cribado, se subraya la necesidad de una altísima especificidad y, más importante aún, de VPN muy elevados. El MIS es el único test publicado hasta la fecha que proporciona probabilidad

de diagnóstico, pero comparando los valores de especificidad se puede determinar su superioridad a otros tests de la misma extensión en el tiempo. Tests de cribado más largos, como el T7M, que en su apartado de memoria incorporan una forma más larga de un test de memoria usando la misma metodología que el MIS, probablemente serán más eficaces en la orientación diagnóstica que el MIS, pero no cumplen los criterios de coste-efectividad y de tiempo que parecen primar en la asistencia primaria y las consultas de neurología no especializadas.

El presente trabajo también presenta una serie de limitaciones que se tendrán que resolver para probar la idoneidad del MIS como test de cribado de primer nivel. En primer lugar no se ha realizado la validación concurrente de la forma alternativa, así como la determinación de la validez convergente de ambas formas. Debido a que el MIS es un test de cribado muy breve, será repetido en el tiempo. En caso de no disponer de formas paralelas validadas, los efectos de aprendizaje podrían mermar la validez discriminativa del test.

En estos momentos no existen datos de fiabilidad test-retest del MIS, aunque se supone que deben ser altos. Tampoco se ha realizado una comparación directa con otras pruebas de cribado, con lo cual no se pueden realizar juicios definitivos sobre diferencias en los datos de validez diagnóstica encontrados en la bibliografía.

Por último debería ampliarse la validación del MIS a escala poblacional para comprobar si los resultados obtenidos se mantienen con niveles más bajos de prevalencia. Los datos de probabilidad diagnóstica así lo indican para todas las prevalencias, menos la del 5%, pero harán falta estudios más amplios de validación poblacional para corroborar estos datos.

No obstante, el MIS en su versión castellana ha demostrado ser un instrumento válido, breve y con buena relación coste-efectividad que podría convertirse en el instrumento de cribado de primera elección en el ámbito de la asistencia primaria y las consultas de neurología generales. Los resultados positivos en el MIS son un indicador muy alto de riesgo positivo de demencia y merecen una derivación del paciente a las unidades de diagnóstico, donde tests como el T7M y protocolos diagnósticos más amplios podrán esclarecer la sospecha diagnóstica inicial.

No olvidemos que los tests de cribado como el MIS no son tests diagnósticos, y que sólo forman el primer paso en el largo y costoso camino del diagnóstico clínico de demencia. Un modelo de tres fases (cribado de primer nivel [empleando el MIS] ≥ cribado de segundo nivel [T7M] ≥ protocolo diagnóstico clínico y neuropsicológico completo [en caso de que los primeros dos tests den positivo]) como el propuesto anteriormente, podría ayudar a mejorar nuestra capacidad diagnóstica²⁸ y a reducir las largas listas de espera de nuestras consultas.

Tabla 5

Comparación de datos de adecuación del MIS con otras pruebas en la bibliografía

	t	Sens	Esp	ABC	Punto de corte
MIS	4	0,83	0,96	0,978	≤ 4
Eurotest	7	0,93	0,87	0,96	≤ 23
T7M	> 7	1,00	0,95	0,996	< -5,84
ACE	> 15	0,82	0,96	0,91	< 83
1MS	3	0,87	0,96	0,9	< 15

MIS: *Memory Impairment Screen*; T7M: Test de los 7 Minutos; ACE: *Addenbrooke Cognitive Examination*; 1MS: *1 Minute Screen*; t: tiempo medio de aplicación; Sens: sensibilidad; Esp: especificidad; ABC: área bajo la curva.

BIBLIOGRAFÍA

1. Rakhsat S. Europe's demographic evolution through to the year 2050. Paris: CEPII research center, La Lettre du CEPII, 2005.
2. IMSERSO. Las personas mayores en España. Informe 2000. Madrid, 2000.
3. Ott A, Breteler MMB, Van Harskamp F, Stijnen T, Hofman A. The incidence and risk of dementia. The Rotterdam Study. *Am J Epidemiol* 1998;147:574-80.
4. Van Duijn CM. Epidemiology of the dementias: recent developments and new approaches. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1996; 60:478-88.
5. Knopman DS, DeKosky ST, Cummings JL, Chui H, Corvey-Bloom J, Relkin N, et al. Practice parameter: diagnosis of dementia (an evidence-based review). Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2001;56:1143-53.
6. Doody RS, Stevens JC, Beck C, Dubinsky RM, Kaye JA, Gwyther L, et al. Practice parameter: management of dementia (an evidence-based review). Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2001; 56:1154-66.
7. Gómez de la Cámara A. Caracterización de pruebas diagnósticas. *Neurología* 2004;19:31-8.
8. Gifford D, Cummings J. Evaluating dementia screening tests: methodological standards to rate their performance. *Neurology* 1999;52:224-7.
9. Folstein M, Folstein S, McHugh P. A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res* 1975;12:189-98.
10. Del Ser Quijano T, Sánchez Sánchez F, García de Yébenes MJ, Otero Ouime A, Zunzunegui MV, Muñoz D. Versión española del Test de los 7 Minutos. Datos normativos de una muestra poblacional de ancianos de más de 50 años. *Neurología* 2004;19:344-58.
11. Mathurannath PS, Nestor PJ, Berrios GE, Rakowicz W, Hodges JR. A brief cognitive test to differentiate Alzheimer's disease and frontotemporal dementia. *Neurology* 2000;55:1613-20.
12. Stuff Cannig SJ, Leach L, Stuss D, Ngo L, Black SE. Diagnostic utility of abbreviated fluency measures in Alzheimer's Disease and vascular dementia. *Neurology* 2004;62:556-2.
13. Carnero-Pardo C, Montoro-Ríos MT. Evaluación preliminar de un nuevo test de cribado de demencia (EUROTEST). *Rev Neurol* 2004;38:201-9.
14. Tulving E, Thomson D. Encoding specificity and retrieval processes in episodic memory. *Psychol Rev* 1973;80:352-72.
15. Buschke H, Kuslansky G, Katz M, Stewart WF, Sliwinski MJ, Eckholdt HM, et al. Screening for dementia with the Memory Impairment Screen. *Neurology* 1999;52:231-8.
16. Blesa R, Pujol M, Aguilar M, Santacruz P, Bertran-Serra I, Hernández G, et al. Clinical validity of the «mini-mental state» for Spanish speaking communities. *Neuropsychologia* 2001;39: 115-1157.
17. Böhm P, Pena-Casanova J, Aguilar M, Hernández G, Sol JM, Blesa R. Clinical validity and utility of the Interview for Deterioration of Daily living in Dementia for Spanish-speaking communities NORMACODEM Group. *Int Psychogeriatr* 1998;10:261-70.
18. DSM-IV. Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales. Barcelona: Masson, 1995.
19. McKhann G, Drachman D, Folstein M, Katzman R, Price D, Stadlan EM. Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: report of the NINCDS-ADRDA work group under the auspices of Department of Health and Human Services Task Force on Alzheimer's disease. *Neurology* 1984;34:939-44.
20. Peña-Casanova J, Bertrán-Serra I, Manero RM, Meza M, Böhm P, Espel G, et al. Versión abreviada del Test Barcelona (II): puntuación global normalizada. *Neurología* 1997;12:112-6.
21. Hamilton M. A rating scale for depresión. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1960;23:56-62.
22. Soto P, Sebastián MV, García E, del Amo T. Las categorías y sus normas en castellano. Madrid: Visor, 1994.
23. Sliwinski M, Lipton R, Buschke H, Warslyshyn C. Optimizing cognitive test norms for detection. En Petersen R, editores. *Mild Cognitive Impairment*. New York: Oxford University Press, 2003; 89-104.
24. Elwood R. Clinical determinations and neuropsychological tests: an appeal to Bayes' theorem. *Clin Neuropsychologist* 1993; 7:224-33.
25. Böhm P, Peña-Casanova J, Manero RM, Terrón C, Gramunt N, Badenas S. Preliminary data on discriminative validity and normative data for a Spanish versión of the Memory Impairment Screen (MIS). *Int Psychogeriatr* 2003;15(Suppl. 2):248.
26. Tombaugh T, McIntyre M. The Mini Mental State Examination: a comprehensive review. *J Am Geriatr Soc* 1992;40:922-35.
27. Tangalos E, Smith G, Ivnik R, Petersen R, Kokmen E, Kurland L, et al. The Mini-Mental State examination in general medical practice: clinical utility and acceptance. *Mayo Clin Proc* 1996;71:829-37.
28. Zunzunegui M, del Ser T, Rodríguez-Laso A, García-Yébenes MJ, Domingo J, Otero-Puime A. Demencia no detectada y utilización de los servicios sanitarios: implicaciones para la atención primaria. *Aten Primaria* 2003;31:581-6.