

# Validación concurrente de la escala de manifestaciones relevantes para la enfermedad de Alzheimer (ROSA) en pacientes mexicanos

E. Mariana Longoria-Ibarrola<sup>1</sup>, G. Isaac Acosta-Castillo<sup>1,2</sup>, Mauricio Rosales-Méndez<sup>1,2</sup>, Paola Andrade-Calderón<sup>1,2</sup>, Oscar San Pedro-Caligua<sup>1,2</sup>, Ana Luisa Sosa-Ortiz<sup>1,2</sup>

## RESUMEN

**Objetivo:** la escala de manifestaciones relevantes para la enfermedad de Alzheimer (ROSA), es un nuevo instrumento breve y multidimensional. Aplicamos ROSA y tres instrumentos estándar a pacientes con enfermedad de Alzheimer (EA) y otros tipos de demencia, para establecer su validación concurrente analizando la correlación de las áreas evaluadas por ROSA con los instrumentos correspondientes para cada una de ellas, en los diferentes grupos estudiados. **Material y métodos:** se evaluó a 101 pacientes con EA y otros tipos de demencias, con ROSA y tres instrumentos de uso frecuente: la evaluación breve del estado mental (MMSE), el cuestionario del cuidador sobre el deterioro cognoscitivo en el anciano (IQCODE) y el inventario neuropsiquiátrico (NPI). Se calculó el coeficiente de correlación de Spearman de ROSA, con los instrumentos seleccionados, para cada uno de los grupos evaluados. **Resultados:** los coeficientes de correlación más elevados y consistentes correspondieron al grupo con EA, seguidas del grupo con demencia fronto-temporal (DFT) y demencia mixta (DM). El grupo de demencia vascular (DV) presentó correlaciones bajas y sin significancia estadística. La DFT fue el único grupo con correlación significativa entre la sección de conducta de ROSA y el NPI. **Conclusión:** estudiamos la validación concurrente de una escala para pacientes con EA, en distintos tipos de demencia y obtuvimos resultados similares para pacientes con EA y DFT, siendo este último el único grupo con una correlación significativa entre la sección conductual de ROSA y el NPI. Recomendamos realizar una validación de ROSA para pacientes mexicanos con EA y explorar su posible uso para pacientes con DFT.

**Palabras clave:** escala, demencia, enfermedad de Alzheimer, ROSA.

---

## Concurrent validation of the relevant outcome scale for Alzheimer's disease (ROSA) in mexican patients

### ABSTRACT

**Objective:** the Relevant Outcome Scale for Alzheimer's disease (ROSA) is a new brief multidimensional instrument. ROSA and three standard instruments were applied to assess cognitive, functional and behavioral manifestations in patients with Alzheimer's disease and other dementias in order to establish its concurrent validity, analyzing correlation of ROSA's evaluation areas with the corresponded standard instruments selected in the studied groups. **Methods:** we evaluated 101 patients with AD and other dementia diagnoses, with ROSA and three standard instruments Minimental State Examination (MMSE), Informant Questionnaire of Cognitive Decline in the Elderly (IQCODE) and the Neuropsychiatric Inventory (NPI). The Spearman correlation coefficient was examined in the different groups included, comparing specific ROSA's sections with MMSE, IQCODE and NPI. **Results:** the best Spearman correlation coefficients were found for the AD group, followed for the FTD and DM groups, and the worst were for VD. In the case of the correlation coefficient for ROSA's behavioral section with NPI, it was only significant for the FTD group. **Conclusions:** we studied the ROSA's concurrent validation in patients with several dementia types, even when this

scale was specifically developed for Alzheimer's patients. We got similar results in patients with AD and FTD, nevertheless ROSA's behavioral section correlation with NPI was only significant for the FTD group. We recommend validating ROSA on Mexican patients and exploring its possible utility for FTD patients.

**Key words:** scale, dementia, Alzheimer's disease, ROSA.

Los acelerados cambios demográficos que se han presentado en México en los últimos años, evidencian un importante incremento en el grupo de 60 y más años de edad, en contraste con una disminución en las tasas de natalidad. Por lo cual, dicho grupo representa un segmento de la población en rápido crecimiento<sup>1</sup> que se asocia al aumento de la esperanza de vida y presencia de condiciones médicas relacionadas con la edad, tales como enfermedades crónico-degenerativas, eventos vasculares, comorbilidad y polifarmacia; acompañándose de incremento de déficits físicos y sensoriales, que en conjunto hacen de la atención del adulto mayor un gran desafío.

Como parte del importante reto del cuidado de la salud de las poblaciones que envejecen, se encuentra identificación y tratamiento de la enfermedad de Alzheimer (EA) junto con otras formas de demencia, asociadas a deterioro cognitivo progresivo y cambios en el comportamiento que condicionan discapacidad y dependencia; todas estas alteraciones alcanzaran un efecto devastador, al afectar la funcionalidad y calidad de vida del paciente y en consecuencia de su familia<sup>2,3</sup>.

Es un hecho incuestionable que la evaluación en las demencias debe ser integral; desde un enfoque multidimensional es necesario explorar otros aspectos cognoscitivos, funcionales, neuropsiquiátricos y sociales, incluyendo la evaluación de la calidad de vida tanto de los afectados como de sus familias, así como la sobrecarga del cuidador del paciente con demencia<sup>4</sup>.

Como consecuencia de la necesidad de evaluar ampliamente a pacientes con demencia, han surgido en los últimos años un importante número de instrumentos destinados a valorar, en la mayoría de los casos se trata de instrumentos unidimensionales dirigidos a evaluar en diferente grado de profundidad, alguna de las áreas antes mencionadas tal es el caso de instrumentos como el índice de Katz<sup>5</sup> o Barthel<sup>6</sup> destinados a evaluar la funcionalidad.

Dentro de éstos se encuentran escalas extensas en número de reactivos y tiempo de aplicación; así como, otras de escrutinio o tamizaje; que son herramientas esenciales para la detección rápida de probables casos de demencia. Existen instrumentos destinados a conocer la severidad de las alteraciones en forma global, como escala de evaluación de demencia (clasificación clínica de la demencia CDR por sus siglas en inglés)<sup>7</sup> o de áreas particulares tales como: cognición, funcionalidad o conducta, proporcionando información en forma

separada, para cada una de estas áreas<sup>8</sup>.

Con frecuencia se seleccionaron baterías con el objetivo de realizar una valoración integral del paciente con demencia en la práctica clínica diaria o proyectos de investigación diversos; lo cual ha ocasionado que la evaluación de estos pacientes sea extensa y requiera de largo tiempo de aplicación y entrenamiento para su realización.

Por otro lado, también hay disponibles algunos instrumentos de evaluación multidimensionales como es la escala de evaluación para la EA (ADAS por sus siglas en inglés)<sup>9</sup> que incluyen la evaluación de áreas requeridas, pero cuyo tiempo de aplicación, es más prolongado del que el clínico dispone, en ambientes en donde la demanda asistencial es elevada y el número de prestadores de la atención médica limitado.

A pesar del desarrollo de numerosas escalas para demencia, la evaluación global de la progresión de la enfermedad en la práctica médica, sigue siendo complicada y agotadora, para el clínico, paciente, familiar o cuidador.

Por todo lo anterior, surge la necesidad de contar con un instrumento de fácil y rápida aplicación, con alta confiabilidad y validez para la EA y otras demencias; que permita realizar una evaluación multidimensional que incluya los dominios de interés tales como: cognición, funcionalidad, conducta, comunicación, calidad de vida y sobrecarga del cuidador; todas importantes en la evaluación de la demencia. Dicho instrumento, debe ser capaz de identificar el grado de severidad de los síntomas y ser sensible a los cambios para permitir evaluar y documentar la progresión de la enfermedad, así como proporcionar información sobre cambios o efectos de las intervenciones terapéuticas establecidas para cada paciente<sup>4</sup>.

Como respuesta a la identificación de las necesidades descritas, se desarrolló la escala de resultados relevantes para la enfermedad de Alzheimer (ROSA, por

---

*Recibido: 2 octubre 2013. Aceptado: 30 octubre 2013.*

<sup>1</sup>Laboratorio de Demencias, Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía Manuel Velasco Suárez. <sup>2</sup>Universidad Nacional Autónoma de México. Correspondencia: Ana Luisa Sosa-Ortiz. Laboratorio de Demencias, Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía Manuel Velasco Suárez. Av. Insurgentes Sur 3877. La Fama. 14269 México, D.F. México. E-mail: drasosa@hotmail.com

sus siglas en inglés) la cual permite integrar un perfil e identificar el grado de afectación de las manifestaciones más frecuentes e importantes de la EA; la cual también es útil para documentar la evolución de la enfermedad a lo largo del tiempo.

Esta escala fue concebida como un instrumento de evaluación observacional, para ser utilizado en la práctica clínica diaria y poder ser empleada por médicos y personal sanitario previamente capacitado<sup>10</sup>.

La validación, confiabilidad y sensibilidad al cambio de la escala ROSA ya ha sido analizada previamente por Nolthoffycal en 2011<sup>10</sup>.

Los pacientes fueron valorados con la escala ROSA, ADAS-cog, la batería de la severidad del deterioro (SIB), NPI, evaluación de la discapacidad para la demencia (DAD) y con el MMSE<sup>11</sup>.

Los resultados en estudios previos demostraron que la escala ROSA posee una alta consistencia interna, buena confiabilidad *test-retest*, así como confiabilidad entre evaluadores. Se confirmó la validez de constructo con coeficientes de correlación entre ROSA y el resto de escalas aplicadas previamente validadas. La sensibilidad para detectar el cambio fue alta ( $\geq 0.8$ ) para todos los estadios de severidad. Con todo anterior se concluyó que ROSA es un instrumento válido y confiable, capaz de identificar y evaluar la severidad y cambio de los síntomas a lo largo de la evolución en la práctica clínica<sup>12</sup>.

## OBJETIVO

Considerando la necesidad de contar con un instrumento válido para población mexicana que permita valorar en forma eficiente diferentes dominios de importancia en las demencias, en particular para la EA, se propone el presente estudio preliminar, que tiene por objetivo realizar una validación concurrente de la escala ROSA, en pacientes con diferentes tipos de demencia, analizando por áreas de evaluación su correlación con los instrumentos correspondientes, de uso frecuente en la práctica diaria.

## MATERIAL Y MÉTODOS

### *Población*

Se seleccionó una muestra por conveniencia de pacientes captados en forma consecutiva en consulta externa de demencias del Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía de México (INNN), con diferentes tipos de demencia: enfermedad de Alzheimer (EA) de acuerdo a los criterios del DSM IV<sup>13</sup>, demencia frontotemporal (DFT) de acuerdo a los criterios de Neary<sup>14</sup>, demencia vascular (DV), según los criterios del NINDS-AIREN<sup>15</sup> o demencia mixta (DM, EA y DV).

### *Instrumentos*

La aplicación de la escala ROSA estuvo a cargo de dos psiquiatras capacitados en su administración, el resto de escalas fueron aplicadas como parte de la evaluación rutinaria de la consulta de demencias, por médicos previamente entrenados para su aplicación.

Las escalas seleccionadas, de la evaluación sistemática en los pacientes con demencia, fueron: evaluación breve del estado mental (MMSE)<sup>16</sup>, cuestionario del cuidador sobre el deterioro cognoscitivo en el anciano (versión de 16 reactivos) (IQCODE)<sup>17</sup> inventario neuropsiquiátrico (NPI)<sup>18</sup>.

La escala ROSA clasifica la severidad de la enfermedad en tres fases (temprana, intermedia y tardía), ofrece 16 ítems para identificar el grado de afectación de cada una de las áreas afectadas: cognitiva, conductual y funcional del paciente, pudiendo realizar además una apreciación global de su calidad de vida y de la carga que supone para el cuidado del enfermo.

Las áreas evaluadas por ROSA se dividen en cuatro ámbitos: 1. Cognitivo, 2. Relacionado con la comunicación, 3. Comportamiento o conducta, 4. Funcional o relativo a las actividades de la vida diaria, 5. Calidad de vida del paciente y 6. Carga del cuidado. Los reactivos describen a manera de ejemplos, situaciones de la vida diaria de acuerdo a las cuales se califica la escala. El rendimiento y comportamiento del paciente se califican mediante la valoración del grado de afectación y se clasifican en una escala numérica de 0 a 10 puntos (de deficiente a óptimo), puntuaciones más bajas indican un mayor deterioro y sobrecarga.

El puntaje de la escala ROSA se obtiene mediante una entrevista, la cual puede realizarse directamente al paciente si se encuentra en una fase temprana de la enfermedad; en la fase intermedia se interroga al paciente como al familiar, mientras que para la etapa más avanzada o tardía, la persona entrevistada es el cuidador principal. La valoración se basa en la información obtenida durante la anamnesis, en los datos clínicos, experiencias y observaciones que el evaluador hace del paciente, a lo largo de la consulta. Una condición para la aplicación de la escala, es que los evaluadores deben contar con experiencia clínica, de preferencia en el área de la salud mental y recibir una breve capacitación previa a la administración del instrumento.

### *Análisis estadístico*

Para conocer la correlación entre la escala ROSA y otros instrumentos de uso frecuente aplicados, se uti-

lizó el coeficiente de correlación de Spearman<sup>19</sup>, se identificaron reactivos de ROSA correspondientes a las secciones de cognición<sup>1-3</sup>; comunicación o lenguaje<sup>4-6</sup>; funcionalidad<sup>12-14</sup> y conducta<sup>7-11</sup> de la escala ROSA; para después analizar la correlación de secciones de cognición y comunicación de ROSA, con la calificación total del MMSE; por último, en este análisis la sección cognitiva de ROSA fue correlacionada con reactivos de IQCODE (del 1 al 11) correspondientes al funcionamiento cognitivo. El siguiente análisis, se efectuó con la sección de ROSA correspondiente al factor 1 -identificado en el análisis factorial realizado para su validación-<sup>10</sup> que incluye todos los reactivos de la escala a excepción de los correspondientes al área conductual (reactivos 7 al 11), se correlacionó con los resultados del IQCODE total. Por último, los reactivos correspondientes a la sección conductual de ROSA fueron analizados, buscando su correlación con los resultados del INP.

La captura y análisis de los datos se llevó a cabo en el programa estadístico stata para Windows versión 13.0.

El protocolo se adhirió a la Declaración de Helsinki (2010) y el Reglamento de la Ley General de Clínica de Investigación en Salud de México (1983).

## RESULTADOS

Se evaluaron 101 pacientes (23 con EA, 30 con DFT, 36 con DM y 12 con DV<sup>11</sup>), las características demográficas de la muestra se presentan en la tabla 1, en la cual observamos que los sujetos con DFT, son más jóvenes que el resto de los grupos, y los de mayor edad corresponden a DM, las mujeres predominaron en todos los grupos, a excepción del caso de la DFT, no hubo

**Tabla 1.** Características sociodemográficas por diagnóstico.

	EA <sup>a</sup> (n=23)	DFT <sup>b</sup> (n=30)	DM <sup>c</sup> (n=36)	DV <sup>d</sup> (n=12)	valor p	Total (n=101)
Edad promedio (CI95%)	73.8 (69.8-77.7)	64.3* (60.4-68.1)	76 (73.4-78.6)	72.8 (68.5-77.0)	<0.001*	71.6 (69.7-73.6)
Nula/ primaria incompleta	13(56.5)	9(30)	19(52.8)	4(33.3)		45(44.6)
Nivel educativo n (%)						
Primaria/ secundaria	4(17.4)	10(33.3)	11(30.6)	4(33.3)	0.311 <sup>e</sup>	29(28.7)
Técnica o superior	6(26.1)	11(36.7)	6(16.7)	4(33.3)		27(26.7)
Género n (%)						
Hombres	7(30.4)	17(56.7)	8(22.2)	4(33.3)		36(35.6)
Mujeres	16(69.6)	13(43.3)	28(77.8)	8(66.7)	0.031 <sup>f</sup>	65(64.4)

<sup>a</sup>EA: enfermedad de Alzheimer;

<sup>b</sup>DFT: demencia fronto-temporal;

<sup>c</sup>DM: demencia mixta;

<sup>d</sup>DV: demencia vascular;

<sup>e</sup>Valor correspondiente a la prueba ANOVA de una vía

<sup>f</sup>Valor correspondiente a la prueba de diferencia de proporciones chi-cuadrada

\*Único grupo con valores  $p < 0.05$  en la comparación con el resto de los grupos para la prueba *post hoc* Bonferroni

diferencia estadísticamente significativa en relación a la escolaridad entre los grupos.

La validez concurrente de la escala ROSA fue analizada mediante correlación de los ítems correspondientes de cada una de sus secciones, con instrumentos seleccionados como estándar (tabla 2).

**Tabla 2.** Correlación de subescalas de ROSA con MMSE, IQCODE e INP<sup>‡</sup>, en diferentes tipos de demencia.

	EA <sup>a</sup> (n=23)	DFT <sup>b</sup> (n=30)	DM <sup>c</sup> (n=36)	DV <sup>d</sup> (n=12)	Total (n=101)
ROSA <sup>‡</sup> cognición y comunicación vs MMSE <sup>‡</sup>	0.634(0.001)	0.392(0.032)	0.468(0.004)	0.004(0.991)	0.469(<0.001)
ROSA cognición vs IQCODE <sup>‡</sup> cognición	-0.647(<0.001)	-0.616(<0.001)	-0.474(0.004)	-0.255(0.423)	-0.503(<0.001)
ROSA factor 1 vs IQCODE <sup>‡</sup>	-0.652(<0.001)	-0.570(0.001)	-0.569(<0.001)	-0.247(0.438)	-0.582(<0.001)
ROSA conducta vs INP <sup>‡</sup>	-0.112(0.611)	-0.521(0.003)	-0.293(0.083)	0.288(0.364)	-0.319(0.001)

<sup>a</sup>EA: enfermedad de Alzheimer;

<sup>b</sup>DFT: demencia fronto-temporal;

<sup>c</sup>DM: demencia mixta;

<sup>d</sup>DV: demencia vascular;

<sup>‡</sup>Se presenta el coeficiente de correlación de Spearman (valores p)

<sup>‡</sup>ROSA: escala de resultados relevantes para la enfermedad de Alzheimer (Holthoff *et al*, 2011);

<sup>‡</sup>MMSE: mini examen del estado mental (Folstein, Folstein, McHugh, 1975);

<sup>‡</sup>IQCODE: Cuestionario de información sobre el deterioro cognitivo (Jorm, Korten, 1988);

<sup>‡</sup>INP: inventario neuropsiquiátrico (Cummings *et al*, 1994).

Los coeficientes de correlación más elevados y consistentes correspondieron al grupo con EA, siendo tres de los cuatro análisis de correlación realizados, estadísticamente significativos ( $p < 0.001$ ) y superiores a 0.63. La correlación entre las áreas de cognición y comunicación de ROSA, al ser correlacionadas con el MMSE, arrojó un coeficiente de 0.63 ( $p = 0.001$ ) y al correlacionar únicamente la sección de cognición con los reactivos de la misma área del IQCODE, la correlación encontrada fue discretamente superior (-0.65,  $p < 0.001$ ), de igual manera al correlacionar las secciones resultantes del análisis factorial de ROSA correspondientes al factor 1 (cognición, comunicación, funcionalidad, calidad de vida y desgaste del cuidador)<sup>10</sup> con el IQCODE en su totalidad obtuvimos una correlación muy similar a las anteriores (-0.65,  $p < 0.001$ ); no así al analizar la correlación de la sección conductual de ROSA con el NPI.

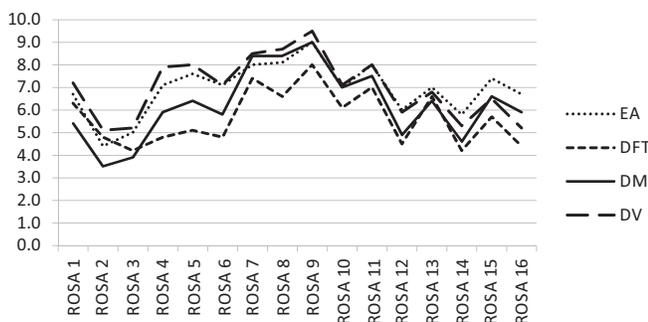
Después de la EA, la DFT fue el grupo diagnóstico que mostró las correlaciones más altas y el único en presentar una correlación significativa entre la sección de conducta de ROSA y el NPI (-0.52,  $p = 0.003$ ).

Los grupos diagnósticos con correlaciones más bajas, fueron el grupo de DM, que mostró tres asociaciones estadísticamente significativas que fueron del 0.47 al analizarlo a 0.57, al analizar la correlación de los

reactivos del factor de ROSA con IQ CODE y el grupo de DV para el cual todas sus correlaciones fueron muy bajas y sin significancia estadística.

En la figura 1, aparece graficada la distribución de la calificación promedio por reactivo de ROSA, para los diferentes diagnósticos, en donde se observa un relativo paralelismo entre los diferentes tipos de demencia evaluados con dicha escala.

**Figura 1.** Promedios por reactivo de la escala de ROSA según diagnóstico.



## DISCUSIÓN

Se analizó validación concurrente de la escala ROSA en pacientes con EA, y otros tipos de demencia (DFT, DV y DM), partiendo del hecho de que las áreas a evaluar en un paciente con demencia son las mismas independientemente del tipo de demencia y considerando que las áreas alteradas pueden presentar un perfil y evolución diferentes; sin embargo, obtuvimos resultados similares para pacientes con EA y DFT, siendo este último el único grupo con una correlación significativa entre la sección conductual de ROSA y el NPI. Llama la atención que el índice de correlación haya sido tan bajo ( $-0.11$ ,  $p = 0.61$ ) para la comparación entre los reactivos conductuales de ROSA (7 a 11) y el INP en pacientes con EA, lo cual puede deberse a que los puntos considerados por la primera son más limitados y no contemplan situaciones tales como depresión, desinhibición, trastornos motores, del sueño y el apetito. Asimismo, otro factor involucrado es la posible influencia de los factores culturales en el reporte y tolerancia de este tipo de síntomas, así como la breve oportunidad que tiene el evaluador de observar durante la entrevista, alteraciones conductuales.

Era de esperarse que en el caso de la DV y la DM la correlación fuera menor, ya que el perfil de alteraciones en estos casos es más heterogéneo por la naturaleza del padecimiento, en el cual las alteraciones clínicas estarán en buena medida determinadas por la localización y extensión de la lesión vascular.

Recomendamos realizar una validación en extenso de ROSA para pacientes mexicanos con EA y poner especial atención en la sección de síntomas conductuales. También consideramos que es conveniente explorar su posible uso para pacientes con DFT.

## AGRADECIMIENTOS

A Merz Pharma por invitarnos a trabajar con esta escala cuyo diseño y validación se ha realizado desde sus orígenes con su apoyo material y técnico, para la implementación, análisis e interpretación de datos que permitieron su validación original.

## REFERENCIAS

1. United Nations. World Population Ageing. Department of Economic and social Affairs Population Division. 2009.
2. Grossman H, Bergmann C, Parker S. Dementia: a brief review. *Mount Sinai J Med* 2006;73(7):985-92.
3. Neary D, Snowden J, Mann D. Fronto-temporal dementia. *Lancet Neurol* 2005;4(11):771-80.
4. Robert P, Ferris S, Gauthier S, Ihl R, Winblad B, Tennykeit F. Review of Alzheimer's disease scales: is there a need for a new multi-domain scale for therapy evaluation in medical practice? *Alzheimer's Res Therapy* 2010;2(4):24.
5. Katz S, Ford AB, Moskowitz RW, Jackson BA, Jaffe MW. Studies of Illness in the Aged. The Index of Adl: a standardized measure of biological and psychosocial function. *JAMA: J Am Med Asso* 1963;(21);185:914-9.
6. Mahoney FI, Barthel DW. Functional evaluation: the Barthel index. *Maryland State Med J* 1965;14:61-5.
7. Hughes CP, Berg L, Danziger WL, Coben LA, Martin RL. A new clinical scale for the staging of dementia. *British J Psychiatry J Men Scie* 1982;140:566-72.
8. Lengenfelder J, DeLuca J. Neuropsychological batteries for older adults. Bush S & Martin A, editor. New York. 2005.
9. Rosen WG, Mohs RC, Davis KL. A new rating scale for Alzheimer's disease. *Am J Psychi* 1984;141(11):1356-64.
10. Holthoff VA, Ferris S, Ihl R, Robert P, Winblad B, Gauthier S, et al. Validation of the relevant outcome scale for Alzheimer's disease: a novel multidomain assessment for daily medical practice. *Alzheimer's Res Therapy* 2011;3(5):27.
11. Gelinas I, Gauthier L, McIntyre M, Gauthier S. Development of a functional measure for persons with Alzheimer's disease: the disability assessment for dementia. The American journal of occupational therapy : official publication of *The American Occupational Therapy Association* 1999;53(5):471-81.
12. Saxton J, Swihart AA. Neuropsychological assessment of the severely impaired elderly patient. *Clin Ger Med* 1989;5(3):531-43.
13. Pichot P, Aliño JLL-I, Miyar MV. DSM-IV Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales 1995.
14. Neary D, Snowden JS, Gustafson L, Passant U, Stuss D, Black S, et al. Fronto-temporal lobar degeneration: a consensus on clinical diagnostic criteria. *Neurology* 1998;51(6):1546-54.
15. Roman GC, Tatemichi TK, Erkinjuntti T, Cummings JL, Masdeu JC, Garcia JH, et al. Vascular dementia: diagnostic criteria for research studies. Report of the NINDS-AIREN International Workshop. *Neurology* 1993;43(2):250-60.
16. Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. «Mini-mental state». A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychi Resear* 1975;12(3):189-98.

17. Jorm AF, Jacomb PA. The Informant Questionnaire on Cognitive Decline in the Elderly (IQCODE): socio-demographic correlates, reliability, validity and some norms. *Psychological Med* 1989; 19(4):1015-22.
18. Cummings JL, Mega M, Gray K, Rosenberg-Thompson S, Carusi DA, Gornbein J. The neuropsychiatric Inventory: comprehensive assessment of psychopathology in dementia. *Neurology* 1994;44(12):2308-14.
19. Spearman C. The proof and measurement of association between two things. *Intern J Epidemiol* 2010;39(5):1137-50.