

Capacidad Diagnóstica y Validación Preliminar del Test del Reloj, Versión de Cacho a la Orden, para Enfermedad de Alzheimer de Grado Leve en Población Chilena.

Dr. Norman López, Ph.D.¹ Dr. Ricardo Allegri, MD., Ph.D.² Dr. Marcio Soto-Añari, M.Sc.,³

Resumen

Objetivo: Realizar un estudio de validez discriminante utilizando el Test del Reloj a la Orden (TRO) en pacientes con enfermedad de Alzheimer leve (EAL).

Materiales y Método: Estudio de pruebas diagnósticas de fase I. Se incluyó un grupo control saludable de 58 ancianos, y un grupo de 40 personas con EAL. Todos los participantes fueron examinados y diagnosticados por consenso clínico. Se utilizó el MMSE, el TRO y una ficha clínica.

Resultados: Se encontraron diferencias significativas entre los grupos de estudio en relación al desempeño de las pruebas cognitivas, comparando edad y escolaridad, pero no en cuanto al género del paciente. El test ANCOVA mostró que las variables demográficas no ejercieron un efecto importante sobre el rendimiento cognitivo de los grupos diagnósticos. La sensibilidad (TRO=84% vs MMSE=79,3%), especificidad (92,5% vs 82,5%) y utilidad diagnóstica del TRO fueron mayor que la del MMSE ($=0,90$, $p=0,000$). El uso combinado de ambos instrumentos aumentó la capacidad diagnóstica. El mejor puntaje de corte para el diagnóstico de demencia de grado leve fue ≤ 6 puntos en TRO y ≤ 23 en MMSE. Ambos instrumentos correlacionaron estadísticamente.

Conclusiones: El TRO es un test útil y permite discriminar entre sujetos cognitivamente sanos y pacientes con EAL, con los criterios de aplicación "a la orden" de la versión de Cacho.

Palabras clave: Test del Reloj a la Orden, Alzheimer leve, ancianos, validación.

Summary

Background: To perform a study with discriminant power and validity using the Clock drawing Test by instruction (CDTI) in patients with mild Alzheimer's disease (MAD).

Materials and Methods: Phase I diagnostic test study. We included a healthy control arm of 58 elderly people and 40 cases with mild Alzheimer's disease. All participants were examined and diagnosed by clinical consensus. The MMSE, CDTI and clinical record were obtained.

Results: There were significant differences between the study groups regarding cognitive tests' performance when comparing age and education, but no differences were found when comparing gender. ANCOVA test showed no significant effect exerted by the demographic variables on cognitive performance in any group. The sensitivity (CTO=84% vs MMSE=79,3%), specificity (92,5% vs 82,5%) and diagnostic utility of the CDTO were higher than one's resulting form the MMSE ($=0,90$, $p=0,000$). The combined use of both instruments increased diagnostic capacity. The best cutoff point for the diagnosis of mild dementia was ≤ 6 points in CDTO and ≤ 23 in MMSE. Both instruments correlated statistically.

Conclusions: The CTO is a useful test and can discriminate between cognitively healthy subjects and patients with EAL when applying the "to order" criteria from Cacho's version.

Keywords: Clock Test the Order, mild Alzheimer, elderly, validation.

Rev. Ecuat. Neurol. Vol. 23, N° 1-3, 2014

Introduction

Las pruebas cognitivas breves (PCB) son los instrumentos más utilizados para el diagnóstico de deterioro cognitivo y demencia gracias a su disponibilidad, simplicidad y fácil aplicación.¹ Dentro de estas, el Mini Mental State Examination (MMSE) es la medida "Gold estándar" de mayor uso en atención primaria (AP), servicios especializados y en los estudios poblacionales para el tamizaje de deterioro cognitivo y demencia en personas mayores.² Se ha tradu-

cido a más de 50 idiomas y cuenta con aproximadamente 30 mil citas de referencia bibliográfica, sólo en PubMed. Sin embargo, originalmente el MMSE fue concebido para evaluar y describir de forma sistemática y cuantitativa el estado mental de pacientes psiquiátricos hospitalizados y monitorear el cambio del mismo y no el deterioro cognitivo y la demencia.³ En su composición interna, el MMSE está cargado hacia las dimensiones de orientación y lenguaje y presenta pocos ítems de valoración de la memoria. Además,

¹ Universidad de los Lagos, Chile

² Instituto de Investigaciones Neurológicas (FLENI), Buenos Aires, Argentina.

³ Universidad Católica San Pablo de Arequipa, Perú.

Correspondencia

Dr. Norman López Velázquez, PhD. Universidad de los Lagos. Campus Chuyaca. Av. Fuchslocher n° 1305 (Osorno, Chile). Teléfono: + 56 642333415 Email: norman.lopez@ulagos.cl

la literatura ha evidenciado problemas de limitada utilidad diagnóstica (UD), discreta sensibilidad (S) y especificidad (E) del instrumento,⁴ así como problemas de sesgo educativo en su administración y puntuación.^{5,6}

Es por ello, que en los protocolos de tamizaje se ha observado una mejora en la UD, S y E, cuando se complementa la información del estado cognitivo, obtenida del MMSE, con instrumentos que evalúen la función visoespacial y constructiva, como el Test del Reloj (TR).^{7,8,9} El TR se incluyó a comienzos del siglo XX, en la clínica neuropsicológica, para evaluar las apraxias constructivas y agnosias visoespaciales. Posteriormente, al identificarse la apraxia constructiva como una alteración frecuente de la demencia, el TR pasó a contemplarse como una prueba breve, sencilla y de utilidad diagnóstica para su detección.

El TR permite evaluar la memoria, comprensión auditiva, función visoespacial y constructiva; así como también la planificación, la programación motora y ejecución, la inhibición, el pensamiento abstracto, la concentración y la tolerancia a la frustración.¹⁰ El TR es un instrumento rápido, de fácil aplicación, inclusive en los contextos clínicos de AP. Es un método no intrusivo para el paciente y seguro de utilizar para la identificación de la demencia tipo Alzheimer de grado leve, debido a que el déficit visoespacial es un signo precoz y frecuente de esta condición.¹¹

Se han desarrollado varios sistemas de administración y puntuación del TR en diferentes países, pudiéndose evaluar a la copia y a la orden.^{10,12,13,14} En nuestro estudio, utilizamos el sistema de administración "a la orden" desarrollado por Cacho et al en 1999.¹⁵ Se desarrolló a partir de los criterios de Sunderland¹³ con la normas de la escala revisada por Roleau¹⁴ en 1992. La condición de evaluación "a la orden" presenta mayor utilidad clínica,¹⁶ es más sensible en estadios poco avanzados de la enfermedad de Alzheimer,^{15,9} y además; ofrece mayores garantías psicométricas que la administración "a la copia" y que otros sistemas de administración y calificación del TR.^{15,17}

En este sentido, el objetivo de este estudio es valorar la utilidad diagnóstica del Test del Reloj a la Orden por medio del análisis de validez discriminante y concurrente en sujetos con enfermedad de Alzheimer leve. Con esta investigación, buscamos validar un instrumento que refuerce y fortalezca los protocolos de tamizaje y que ayude además a definir y discriminar de mejor manera la demencia y sus grados de severidad. Esto, debido a que en Chile, actualmente, hay un problema con la objetivación del deterioro cognitivo y la comunicación diagnóstica de la demencia.¹⁸ El espectro de pruebas cognitivas breves validadas y de utilidad diagnóstica para demencia es escaso; y dentro de éstas, la figura el Test del Reloj podría ser de gran provecho.

Material y Métodos

Diseño. Estudio de fase I, casos y controles de evaluación de pruebas diagnósticas, con muestreo de conveniencia

y prevalencia pre-test del 50%. Se incluyó un total de 98 sujetos añosos, divididos en 2 grupos: un primer grupo conformado por 40 personas con demencia tipo Alzheimer de grado leve; y un grupo control de 58 ancianos cognitivamente saludables. Los participantes fueron evaluados por médicos neurólogos, psiquiatras y neuropsicólogos expertos en patología cognitiva. Para el diagnóstico de EA probable, se utilizaron los criterios revisados de la cuarta edición del manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales (DSM-IV-TR)¹⁹ y los criterios clínicos de diagnóstico propuestos por el Instituto Nacional para los desórdenes neurológicos y los desórdenes relacionados (NINCDSADRDA) de Estados Unidos.²⁰ Todos los pacientes con EA incluidos estaban en una etapa leve de la enfermedad según la escala de severidad "Clinical Dementia Rating Scale" (CDR=1). Para la comparación se incluyó un grupo control compuesto por sujetos normales (CDR=0), sin historia previa de enfermedades neurológicas y/o psiquiátricas, y sin queja cognitiva previa. El Test del Reloj no se utilizó para el diagnóstico inicial de los participantes del estudio. Se excluyeron todos los individuos con evidencia clínica de enfermedad cerebrovascular, otros tipos de demencias neurodegenerativas, demencias reversibles, depresión mayor, déficit sensoriales y sistémicos.

Procedimiento

Los participantes fueron evaluados y discriminados por medio de criterio médico (neurología y psiquiatría), de acuerdo al proceso diagnóstico: control saludable y EAL. Luego se aplicó el Minimental State Examination (MMSE) y el Test del Reloj, a cargo de un profesional experto en evaluación neuropsicológica, quien realizó una medición ciega, desconociendo el diagnóstico médico y el grupo de pertenencia de los sujetos estudiados. Las pruebas cognitivas, incluido el TR, se administraron después de la evaluación médica, por derivación interconsulta. Se tomaron datos demográficos: edad (años cumplidos), género (hombre/mujer), años de educación y grado de alfabetización (Sin escolaridad/ Básica/ Media/ Universitaria), como variables.

Test del Reloj. En nuestro estudio utilizamos la versión de Cacho et al.,¹⁵ la condición de administración "a la orden"; método que supone una alta participación de la capacidad lingüística y de memoria y que parece ser sensible a las alteraciones en el lóbulo temporal (derecho e izquierdo) y frontal, implicados en la ejecución de la tarea.¹¹ El TRO se puntúa en una escala del 0 a 10 puntos, evaluándose el dibujo de la esfera (0-2 puntos), las agujas (0-4 puntos) y los números (0-4 puntos). Un punto de corte 6 ha mostrado un 92,8% de sensibilidad y un 93,4% de especificidad.¹⁵

Análisis de datos. Se llevó a cabo un análisis descriptivo del desempeño promedio en las pruebas cognitivas y de las variables demográficas entre los grupos de estudio. Se utilizó el estadístico paramétrico t de student para iden-

tificar diferencias significativas en las medias obtenidas de los test administrados a los grupos de estudio y, el test ANCOVA para observar el tamaño del efecto de la edad y la escolaridad sobre el estado cognitivo de los participantes. Para describir la capacidad diagnóstica del TR, se utilizó un análisis de curvas ROC, reportando la precisión global del instrumento mediante el índice entregado por el área bajo la curva. Se reportó además, la S y E para un punto de corte propuesto, similar al reportado en la literatura internacional.^{15,21,22} La validez concurrente se describió mediante el reporte de correlaciones de Pearson entre el MMSE y el TR.

Aspectos formales. Este estudio fue aprobado por el comité de ética Institucional de la Región de la Araucanía, reconocido por el Ministerio de Salud Chileno. Todos los participantes fueron informados de la naturaleza de la investigación, dando su consentimiento informado, bien sea los participantes o los familiares. El diseño del estudio y la presentación de informes cumplieron con las recomendaciones STARD para los estudios de pruebas diagnósticas.²³

Resultados

El diagrama de flujo de los participantes del estudio se muestra en la Figura 1. En la tabla 1 se observan las características demográficas de los sujetos y los desempeños promedios obtenidos en las pruebas cognitivas. Se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos diagnósticos en edad (83.15 ± 8.75 de los casos versus 71.31 ± 7.55 controles; $p < .001$) y escolaridad (6.25 ± 3.18 versus 10.22 ± 5.07 ; $p < .001$), pero no así en cuanto al género (0,25). Además, se encontraron diferencias significativas en el MMSE (15.12 ± 6.37 frente a 25.82 ± 3.76 $p < .001$) y TR (2.47 ± 2.30 vs 8.08 ± 1.71 ; $p < .001$), respectivamente.

Los niveles de significancia asociados a los efectos principales y las covariables muestran que la variable demencia (casos) tiene un efecto significativo sobre el rendimiento cognitivo. Como se puede observar, el tamaño de efecto (0,581) y la potencia observada (1,000) de la variable clínica entregan más evidencia a favor del TR para su administración en contextos analfabetos y en sujetos añosos.

Tabla 1. Características demográficas y resultados de los test cognitivos de los participantes, distribuidos por diagnóstico clínico..

		Casos 40	Controles 58	p
Edad		83.15 ± 8.75	71.31 ± 7.55	.001
Género	Mujer	26	45	0,25
	Hombre	14	13	
Años de escolaridad		6.25 ± 3.18	10.22 ± 5.07	.001
Escolaridad	Sin escolaridad	3	0	.05
	Básica	24	23	
	Media	13	23	
	Universitaria	0	12	
MMSE		15.12 ± 6.37	25.82 ± 3.76	.001
TR		2.47 ± 2.30	8.08 ± 1.71	.001

*MMSE: Mini-Examen del Estado Mental; TR: Test del Reloj; $p < 0,01$.

En la tabla 3 se resume el aROC, la S, E y el resultado de la clasificación de los sujetos correspondiente al mejor puntaje de corte (PC) para los test utilizados. Así, el mejor PC balanceando la S y la E para el TR es ≤ 6 puntos (6 positivo/7 negativo) y el MMSE ≤ 23 puntos; obteniendo el TR una S de 84% (IC 95%: 0,73-0,95) y una E de 92,5% (0,85-0,99) superior al MMSE (S=79,3% y E=82,5%). De igual manera, el área bajo la curva del TR ($=0,97$) fue significativamente mayor que el del MMSE ($=0,90$, $p=0,000$). El análisis del uso combinado del MMSE y el TR reportó un discreto incremento de la sensibilidad y especificidad diagnóstica (S=92,5 y E=81,1). Y aunque los dos test demostraron ser útiles en la administración individual; en el TR se observa una mayor utilidad diagnóstica en la detección de la demencia tipo Alzheimer de grado leve (97% vs 90% del MMSE; Ver Figura 2). Las puntuaciones de ambos instrumentos se correlacionaron significativamente ($r=,757$; $p < ,000$); es decir, cuanto mayor es el puntaje del MMSE lo es también el del Test del Reloj, revelando medir el mismo constructo cognitivo.

Conclusiones

Se hallaron resultados favorables que evidencian que el Test del Reloj es una prueba cognitiva válida, breve y de fácil aplicación. Todos los sujetos incluidos en la investigación pudieron completar el estudio y no mostraron rechazo hacia la prueba; además, los datos estadísticos proporcionaron evidencia a favor del TRO, mostrando mayor área bajo la curva y mejor utilidad diagnóstica que el MMSE. El TRO aportó un óptimo puntaje de corte para discriminar entre controles saludables y enfermedad de Alzheimer leve. Las curvas ROC y la literatura lo confirman.^{24,25}

En cuanto a la UD y el puntaje de corte del TRO para identificar y discriminar controles saludables con respecto a sujetos con DTA de grado leve (PC= ≤ 6), nuestros análisis resultaron similares en cuanto a la S y se acercaron a la E, comparando con lo reportado en la literatura inter-

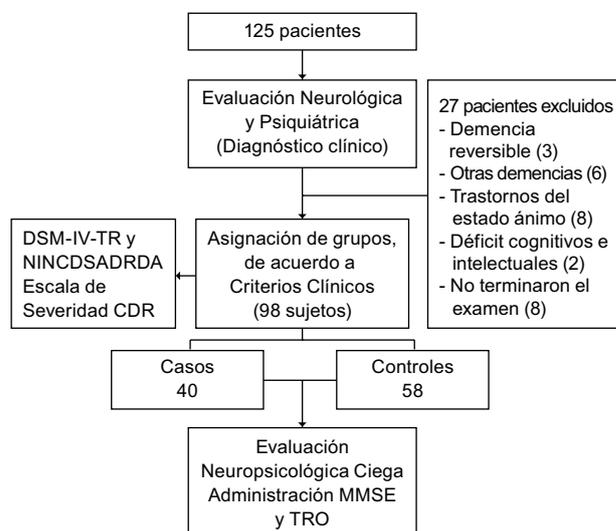


Figura 1. Diagrama de Flujo de los participantes del estudio.

Tabla II. Tamaño de efecto de las variables socioeducativas sobre el Test del Reloj.

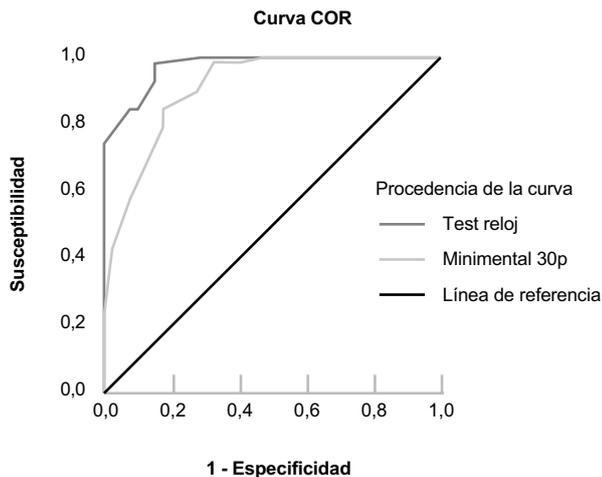
Origen	Suma de cuadrados tipo III	gl	Media cuadrática	F	Sig.	Eta al cuadrado parcial	Potencia observada ^b
Modelo corregido	1065,451*	7	152,207	39,843	,000	,756	1,000
Intersección	23,841	1	23,841	6,241	,014	,065	,696
Edad	2,580	1	2,580	,675	,413	,007	,128
Nro de años	5,074	1	5,074	1,328	,252	,015	,207
Escolaridad	9,891	3	3,297	,863	,463	,028	,231
Demencia	476,280	1	476,280	124,675	,000	,581	1,000
Escolaridad *Demencia	7,467	1	7,467	1,955	,166	,021	,282
Error	343,814	90	3,820				
Total	4254,000	98					
Total corregida	1409,265	97					

b. R cuadrado = ,756 (R cuadrado corregida = ,737); b. Calculado con alfa = .05

Tabla III. Utilidad Diagnóstica de los Test.

Origen	aROC ± EE	PC	S	E	VP	FP	VN	FN	ED (%)
TR	.97 (.94-.99) ± 0,02	≤6	84,5 (.73-.95)	92,5(.85-.99)	37	9	49	3	12 (20,7)
MMSE	.90 (.84-.96) ± 0,03	≤23	79,3 (.66-.91)	82,5 (.72-.92)	32	9	49	8	16 (27,6)
TR+MMSE	.97 (.80-.97) ± 0,02	≤6 + ≤23	92,5 (.84-.99)	81,1 (.71-.91)	37	11	47	3	14 (24,1)

*aROC: Área bajo la curva; EE: error estándar PC: Puntaje de corte; S: Sensibilidad; E: Especificidad; VP: Verdadero positivo; FP: Falso positivo; VN: Verdadero negativo; FN: Falso Negativo; ED: Error diagnóstico; TR: test del Reloj, MMSE: Mini-Examen del Estado Mental



Los segmentos diagonales son producidos por los empates

Figura I. Curvas COR controles saludables y deterioro cognitivo..

nacional^{26,27,15} y el estudio argentino de Latini.²² Además, mostró evidencia complementaria para la sensibilidad y especificidad, aceptables estadísticamente; demostrando una mayor precisión diagnóstica que el MMSE para la detección del deterioro cognitivo y la sospecha de demencia.

Si bien es cierto que el Minimental es la prueba cognitiva más usada en los diferentes servicios clínicos y académicos,²⁸ y la fuente más citada en la literatura de los test cognitivos breves; es una prueba que no fue creada para la detección de la demencia. Gran parte de la puntuación se debe a orientación y lenguaje, y sólo 3 ítem revisan la memoria; siendo ésta, una función comprometida en el deterioro cognitivo y el estado precoz de la demencia, y cuyo dominio se ha puesto como requisito en toda prueba de deterioro cognitivo y demencia. Además, muestra un sesgo educativo importante determinando la puntuación por

el grado de escolarización; dificultando así, su aplicación en personas analfabetas o con bajo nivel educativo,⁴ y en sujetos con alta escolaridad exhibe una baja sensibilidad y rechazo a la ejecución de la prueba.^{29,6}

Internamente, el MMSE presenta problemas psicométricos. El último metaanálisis disponible sobre la utilidad diagnóstica del MMSE para demencia⁽⁵⁾ reporta una UD discreta (S=79,8%; E= 81,3%). Y los resultados de los estudios de UD, para deterioro cognitivo, han sido limitados y han mostrado una UD muy baja (S=62,7%; E=63,3%).^{30,31} Por lo que, los problemas de exactitud del MMSE que la literatura viene reportando están generando la necesidad de un recambio o “jubilación” del instrumento.^{32,4}

En el presente estudio, la significativa correlación encontrada entre el TR y el MMSE ($r=0,757$, $p<0,000$) nos aseguró una adecuada validez concurrente; situación ampliamente respaldada por la literatura internacional, revelando evidencias similares^{33,34} y reforzando la eficacia del TR para evaluar el deterioro cognitivo en general.

El análisis de las variables predictivas descartó que la edad y el grado de escolarización tuviesen una magnitud significativa sobre el desempeño en el TR. La edad y los años de escolaridad tuvieron un tamaño de efecto combinado de 4,3%; mientras que, el estado cognitivo (demencia) explicó el 58,1% de la varianza en las puntuaciones del TR. Frente al potencial impacto de la escolaridad y edad sobre el desempeño cognitivo, la evidencia no es concluyente y se observan resultados contradictorios.^{15,10}

Por último, referente al formato de administración del TR, cabe destacar que, a pesar que, el TR es una prueba de uso diario en la clínica neuropsicológica del deterioro cognitivo y la demencia; no hay claridad ni unanimidad en cuanto a la aplicación, entrenamiento y el sistema de calificación.^{15,22} Se han propuesto diversos criterios de administración y pun-

tuación. El sistema de Cacho, empleado en nuestro análisis, incluye la suma de tres puntuaciones parciales (esfera, números y manecillas), lo que permite una mayor flexibilidad en la determinación de la puntuación global. Este es un método de puntuación validado en español y de fácil aplicación en nuestro medio, con una alta reproducibilidad. Además, la evidencia sugiere que no hay diferencia significativa en el sistema de clasificación del TR que se utilice.^{35,3,22} No obstante, los sistemas complejos de calificación, como el de Cacho, tienen una ventaja adicional ya que, permiten clasificar y graduar el tipo de deterioro cognitivo.¹⁵ Y en cuanto a la condición de administración del TR; la versión “a la orden” presenta una puntuación más completa y ofrece mayores garantías psicométricas, que la versión de copia del instrumento, para los puntajes de corte que hemos obtenido.²²

Este estudio no se escapa de presentar algunas limitaciones. Primero, el tamaño de la muestra es reducida; lo que podría resolverse aumentando el número de participantes para futuras investigaciones, en particular para realizar la normalización del instrumento. Sin embargo, el carácter preliminar y exploratorio del estudio justifica que el tamaño de la muestra sea reducido. Segundo, se trata de un estudio transversal que no permite evaluar claramente la capacidad predictiva del TR. No obstante, éste no fue el objetivo de la investigación; sino más bien, demostrar que el instrumento es sensible a la alteración cognitiva declarada y que cumple con las condiciones mínimas para justificar la puesta en marcha de estudios prospectivos de base poblacional. Tercero, los resultados actuales se aplican sólo al uso del Test del Reloj a la Orden, como prueba de Screening de enfermedad de Alzheimer leve en pacientes clínicos adultos urbanos que asisten a un Consultorio de AP en la Comuna de Temuco, entre 65 y 90 años y con un nivel educativo 3-15 años. Cuarto, los puntos de corte seleccionados pueden no tener el mismo nivel de discriminación en otras aplicaciones clínicas específicas; debido a la distribución potencial de las puntuaciones del TR en otros entornos (por ejemplo, en la comunidad), lo que puede no llegar a ser equivalente a lo observado en nuestro estudio. Por tanto, es necesario realizar una adaptación del instrumento a contextos rurales y étnicos, teniendo en cuenta que la investigación se realizó en el sur de Chile, donde el porcentaje de personas mayores con características étnicas que asiste a los consultorios y servicios de AP, es significativa. Finalmente, sería importante correlacionar los resultados aportados por el instrumento con biomarcadores de neuropatología de EA, esperando que los resultados sean deseables.

Con estas limitaciones en mente concluimos que, el Test del Reloj es una prueba de tamizaje breve, fácil de administrar, útil y válida. Es además, un instrumento eficaz que permite discriminar entre sujetos sin deterioro cognitivo y pacientes en estadio incipiente de enfermedad de Alzheimer, con los criterios de aplicación “a la orden” de la versión de Cacho et al., y el sistema de puntuación asociado.

Referencias

1. Lin JS, O'Connor E, Rossom RC, Perdue LA, Burda BU, Thompson M, et al. Screening for Cognitive Impairment in Older Adults: An Evidence Update for the U.S. Preventive Services Task Force. U.S. Preventive Services Task Force. Portland, Oregon: Agency for Healthcare Research and Quality (USA), Department of Health and Human Services ; 2013. Report No.: 107.
2. Folstein M, Folstein S, McHugh P. A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *Journal of Psychiatric Research*. 1975; 12: p. 189-198.
3. Aprahamian I, Martineli JE, Yassuda MS. The Clock Drawing Test: a review of its accuracy in screening for dementia. *Dementia & Neuropsychologia*. 2009; 3(2): p. 47-81.
4. Carnero-Pardo C. ¿Es hora de jubilar el Mini-Mental. *Neurología*. 2014; 29(8): p. 473-481.
5. Mitchell AJ. A meta-analysis of the accuracy of the mini-mental state examination in the detection of dementia and mild cognitive impairment. *Journal of Psychiatric Research*. 2009; 43(4): p. 411-431.
6. O'Bryant S, Humphreys JD, Lucas JA. Detecting dementia with the mini-mental state examination in highly educated individuals. *Archives of neurology*. 2008; 65(7): p. 963-967.
7. Kato Y, Narumoto J, Matsuoka T, Okamura A, Koumi H, Kishikawa Y, et al. Diagnostic performance of a combination of Mini-Mental State Examination and Clock Drawing Test in detecting Alzheimer's disease. *Neuropsychiatric disease and treatment*. 2013; 9: p. 581-586.
8. Bosser WJ, Vander Woude LH, Boersma F, Van Heuvelen MJ. Recommended measures for the assessment of cognitive and physical performance in older patients with dementia: a systematic review. *Dementia and geriatric cognitive disorders extra*. 2012; 2(1): p. 589-609.
9. Aprahamian I, Martinelli JE, Liberalesso A, Sanchez M. The accuracy of the Clock Drawing Test Validación Test del Reloj para EA leve compared to that of standard screening tests for Alzheimer's disease: results from a study of Brazilian elderly with heterogeneous educational backgrounds. *International Psychogeriatrics*. 2010; 22(01).
10. Pinto E, Peters R. Literature review of the clock drawing test as a tool for cognitive screening. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*. 2009; 27: p. 201-2013.
11. Freedman L, Dexter LE. Visuospatial ability in cortical dementia. *Journal of clinical and experimental neuropsychology*. 1991; 13: p. 677-679.
12. Mendez MF, Ala T, Underwood KL. Development of scoring criteria for the clock drawing task in Alzheimer's disease. *Journal of the American Geriatrics Society*. 1992; 40(11): p. 1095-1099.

13. Sunderlan T, Hill JL, Mellow AM, Lawlor BA, Gundersheimer J, Newhouse PA, et al. Clock drawing in Alzheimer's disease. A novel measure of dementia severity. *Journal of the American Geriatrics Society*. 1989; 40: p. 725-729.
14. Rouleau I, Salmon DP, Butters N, Kennedy C, McGuire K. Quantitative and qualitative analyses of clock drawings in Alzheimer's and Huntington's disease. *Brain and Cognition*. 1992; 18: p. 70-87.
15. Cacho J, García-García R, Arcaya J, Vicente JL, Lantada N. Una propuesta de aplicación y puntuación del Test del Reloj en la enfermedad de Alzheimer. *Revista de Neurología*. 1999; 28(7): p. 648-655.
16. Can S, Gencay-Can A, Gunendi. Validity and reliability of the clock drawing test as a screening tool for cognitive impairment in patients with fibromyalgia. *Comprehensive psychiatry*. 2012; 53(1): p. 81-86.
17. Chiu YC, Li CL, Lin KN, Chiu YF, Liu HC. Sensitivity and specificity of the Clock Drawing Test, incorporating Rouleau scoring system, as a screening instrument for questionable and mild Validación Test del Reloj para EA leve dementia: scale development. *International journal of nursing studies*. 2008; 45(1): p. 75-84.
18. Fuentes P, Prato J. Comunicación diagnóstica en enfermedad de Alzheimer. Reflexión y propuesta. *Revista Médica de Chile*. 2012; 140(6): p. 811-817.
19. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders, fourth edition, text revision (DSM-IV-TR). 4th ed. APA, editor. Washington, DC: APA; 2000.
20. McKhann G, Drachman D, Folstein M, Katzman R, Price R, 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(1): p. 939-944.
21. Shulman K. Clock-drawing: is it the ideal cognitive screening test? *International Journal of Geriatric Psychiatry*. 2000; 15(6): p. 548-561.
22. Latini MF, Scharovsky D, Glaser A, Brugger R, Zorrilla JP, Sousa L, et al. El test del reloj: reproducibilidad, consistencia interna y variables predictivas de la prueba del reloj utilizando el método de puntuación de Cacho. Análisis de 985 relojes. *Neurología Argentina*. 2011; 3(2): p. 83-87.
23. Bossuyt PM, Reitsma JB, Bruns DE, Gatsonis CA, Glasziou PP, Irwig LM, et al. The STARD statement for reporting studies of diagnostic accuracy: explanation and elaboration. The Standards for Reporting of Diagnostic Accuracy Group. *Croatian Medical Journal*. 2003; 44: p. 639-350.
24. Jorgensen K, Kristensen M, Waldemar G, Asmus V. The six-item Clock Drawing Test - reliability and validity in mild Alzheimer's disease. *Aging, Neuropsychology and Cognition. A Journal on Normal and Dysfunctional Development*. 2015; 22(3).
25. Ehreke L, Luppá M, König HH, Villringer A, Riedel-Heller SG. Dementia and geriatric cognitive Validación Test del Reloj para EA leve disorders. *Dementia and geriatric cognitive disorders*. 2011; 31(2): p. 89-97.
26. Cecato JF, Fiorese B, Montiel JM, Bartholomeu D, Martinelli JE. Clock drawing test in elderly individuals with different education levels : correlation with clinical dementia rating. *American journal of Alzheimer's disease and other dementias*. 2012; 27(8): p. 620-624.
27. Nybor JA, Himali J, Au R. The Framingham Heart Study Clock Drawing Performance: Normative Data from the Offspring Cohort. *Experimental aging research*. 2013; 39(1): p. 80-108.
28. Powsner S, Powsner D. Cognition, copyright, and the classroom. *The American journal of psychiatry*. 2005; 162(3): p. 627-8.
29. Spering CC, Hobson V, Lucas JA, Menon CV, Hall JR, O'Bryant S. Diagnostic accuracy of the MMSE in detecting probable and possible Alzheimer's disease in ethnically diverse highly educated individuals: an analysis of the NACC database. *The journals of gerontology. Series A, Biological sciences and medical sciences*. 2012; 67(8): p. 890-896.
30. Cruz-Orduña I, Bellón JM, Torrero P, Aparicio E, Sanz A, Mula N, et al. Detecting MCI and dementia in primary care: efficiency of the MMS, the FAQ and the IQCODE. *Family Practice*. 2012; 29(4): p. 401-406.
31. Cacho J, Benito-León J, García-García R, Fernández-Calvo B, Vicente-Villardón JL, Mitchell AJ. Does the Combination of the MMSE and Clock Drawing Test (Mini-Clock) Improve the Detection of Mild Alzheimer's Disease and Mild Cognitive Impairment? *Journal of Alzheimer's Disease*. 2010; 22(3): p. 889-896.
32. Carnero-Pardo C, Sáez-Zea C, Montiel-Navarro L, Feria-Vilar I, Gurpegui M. Normative and reliability study of fototest. *Neurología. Neurología*. 2011; 26: p. 20-25.
33. Sang-Heon L. The Psychometric Properties of the Clock Drawing Test in South Korea. *Journal Validación Test del Reloj para EA leve of Physical Therapy Science*. 2014; 26(7): p. 1121-1123.
34. Suleyman S, Gencay-Can A, Gunendi Z. Validity and reliability of the clock drawing test as a screening tool for cognitive impairment in patients with fibromyalgia. *Comprehensive Psychiatry*. 2012; 53(1): p. 81-86.
35. Fuentes MA, De la Fuente JA, Guerrero J, Castell E. Test del reloj: ¿Existe un sistema de puntuación óptimo en atención primaria? *Atención Primaria*. 2008; 40(9): p. 476-477.