



Universidad de Valladolid



PROGRAMA DE DOCTORADO EN INVESTIGACIÓN EN  
CIENCIAS DE LA SALUD

TESIS DOCTORAL:

# **Anosognosia en la enfermedad de Alzheimer en el momento del diagnóstico: prevalencia e influencia en la evolución de la enfermedad**

Presentada por Elena Izquierdo Delgado para optar  
al grado de  
Doctora por la Universidad de Valladolid

Dirigida por:  
Dr Miguel Ángel Tola Arribas



## AGRADECIMIENTOS

Cuando uno comienza la tesis siempre lo hace con ilusión y ganas. Sabe que dedicará muchas horas a ver pacientes y recoger datos, a leer artículos y escribir, y que son horas que no podrá dedicar a la pareja, familia o amigos. Pero el mundo de la investigación es bonito y diferente, el trabajo le gusta y sigue adelante. Sin embargo, durante el proceso el camino se hace duro, las etapas de la vida cambian y escribir la tesis se hace complicado. Se desvanece el ánimo y decae la fuerza de voluntad. En estos momentos yo siempre me encontré con seres queridos que me ayudaron, me animaron y sin los que nunca hubiese llegado a este final, que en ocasiones se tornaba inalcanzable. Aunque no lo crea todavía, por fin ha llegado el momento de dar las gracias.

A Miguel Ángel Tola por darme esta oportunidad, por lo que me has enseñado y ayudado, por todo el tiempo dedicado a intentar que todo quedase perfecto. Eres un ejemplo de profesionalidad y afán de superación. Siempre un modelo a seguir.

A Jose Luis Pérez Castrillón médico admirable y gran persona, siempre dispuesto a ayudar. Aquello a lo que el resto de los mortales aspiramos, aunque en el fondo sepamos que no seremos capaces de llegar.

A María, por las risas, por los llantos, por tantas horas en esa consulta minúscula, por tu ayuda siempre y para cualquier cosa, por todas las dificultades atravesadas y las zancadillas que nos hicieron caer pero de las que siempre conseguiste levantarme. Aspirina inmensa de todos los males. Te admiro por tu alegría, por tu tesón, por tu compañerismo, por intentar siempre que todo sea más justo y mejor. En algún momento, todo se pondrá de nuestra parte, y la suerte nos acompañará, estoy segura de que ya estamos en el camino. Y si no, siempre nos quedará Las Vegas.

A Chema. Esta tesis es tanto tuya como mía. No hace falta que te diga que hubiese sido imposible sin tu ayuda, haciendo siempre lo imposible si crees que me hará feliz, como si no tuvieras otra cosa que hacer en la vida. Eres mi

café por las mañanas, el alivio en los peores momentos, la tilde en las palabras más bonitas, la gasolina cuando decaigo, la sal de la vida, la alegría siempre, mi compañero perfecto y estoy segura que mejor padre. Todo en ti es único e irremplazable, una locura, un planeta que el resto desconoce. Espero que la ola que surge del último suspiro de un segundo nos transporte mecidos hasta el siguiente...por siempre.

A mis padres y hermanas, por haberme forjado como la persona que soy hoy, por confiar en mí y ayudarme siempre a “comerme la figura”, como diría abuela. Por todas las comidas, vacaciones o fines de semana robados por este proyecto, que habéis aguantado con paciencia infinita. Por mostrarme siempre vuestro cariño y apoyo en cualquier circunstancia. Sois un orgullo para mí.

A Cristina, Estela y Patricia, desde la infancia en lo bueno y en lo malo. Sois siempre ese alguien que te hace reír sin cesar, ese alguien que te hace creer que en el mundo existen realmente cosas buenas. Cada una diferente pero todas brillantes y luchadoras. Gracias por estar ahí.

A mis CDP porque siempre estáis cerca incluso cuando estamos lejos o quedamos poco. Y da igual que pasemos un tiempo sin vernos, porque cuando lo hacemos todo es igual, o mejor. Gracias por vuestra risa y espontaneidad inagotables.

A Marta una de las mentes más bonitas y extraordinarias que conozco, siempre llena de la serenidad que a veces a otros nos falta. Gracias por tu cariño y tus sabios consejos.

A Irene y los compañeros del Hospital de Segovia, sin vuestra ayuda esto no hubiese sido posible.

Hoy la palabra gracias se queda pequeña, porque si algo hace grande este proyecto es haberos tenido a todos a mi lado.



# RESUMEN



Introducción: Los individuos con enfermedad de Alzheimer (EA) pueden presentar incapacidad o alteración del reconocimiento de los déficits propios de la demencia. La anosognosia es un trastorno multidimensional y heterogéneo, poco estudiado en la EA pero muy frecuente en el curso de la enfermedad, que implica importantes consecuencias personales, familiares y sociosanitarias.

Objetivos: Los objetivos del trabajo fueron evaluar la prevalencia de la anosognosia en el momento del diagnóstico de demencia por EA, describir sus características, su evolución y sus factores asociados, así como analizar la influencia de la misma sobre la progresión de la enfermedad a los 18 meses del diagnóstico.

Métodos: Estudio epidemiológico observacional, no intervencionista, analítico, longitudinal, prospectivo y multicéntrico. Se realizó en consultas externas de Neurología general, incluyendo pacientes con EA en el momento del diagnóstico, según los criterios NINCDS-ADRDA. Se desarrolló en dos evaluaciones (cognitivas, funcionales, neuropsiquiátricas y de anosognosia) con un intervalo de 18 meses entre ellas. Se empleó la *Clinical Insight Rating Scale (CIR)* como medida de conciencia de enfermedad. El criterio de progresión fue un incremento en la *Clinical Dementia Rating-sum of boxes* mayor de 2.5 puntos. Las variables predictoras se analizaron mediante regresión logística

Resultados: Se incluyeron 127 pacientes, 94 completaron las 2 evaluaciones. La prevalencia de anosognosia en cualquier grado fue del 70.9%. El 31.5% mostraba anosognosia grave (CIR 7-8), el 39.4% conciencia alterada (CIR 3-6) y el 29.1% conciencia normal (CIR 0-2). La mediana del CIR basal en la cohorte basal fue 4 [Q<sub>1</sub>-Q<sub>3</sub>:1-7] y a los 18 meses 6 [Q<sub>1</sub>-Q<sub>3</sub>:3-8];  $p < 0.001$ . La edad avanzada (*odds ratio* [OR] 2.43; IC del 95%, 1.14-5.19), menor escolaridad (OR 2.15; IC del 95%, 1.01-4.58) y mayor afectación neuropsiquiátrica (OR 2.66; IC del 95%, 1.23-5.74) fueron variables predictoras de anosognosia. El CIR basal fue similar en los grupos con y sin progresión clínica significativa.

Conclusiones: La prevalencia de anosognosia en el momento del diagnóstico es elevada, asociándose con mayor edad, menor escolaridad y mayor afectación conductual. No encontramos influencia de la anosognosia sobre la evolución de la EA a los 18 meses del diagnóstico.

# ÍNDICE

|   |              |
|---|--------------|
| <b>RESUMEN</b>  | <b>iv</b>    |
| <b>ABREVIATURAS</b>   | <b>xiv</b>   |
| <b>LISTA DE TABLAS</b>  | <b>xviii</b> |
| <b>LISTA DE FIGURAS</b>   | <b>xxii</b>  |
| <b>ÍNDICE DE ANEXOS</b>   | <b>xxvi</b>  |
| <b>1. INTRODUCCIÓN</b>  | <b>1</b>     |
| <b>1.1. DETERIORO COGNITIVO LEVE Y ENFERMEDAD DE ALZHEIMER PRODRÓMICA</b> | <b>3</b>     |
| 1.1.1. CONCEPTO Y DEFINICIÓN  | 3            |
| <b>1.2. CONVERSIÓN DE DETERIORO COGNITIVO A DEMENCIA</b>                  | <b>12</b>    |
| 1.2.1. BIOMARCADORES DE ENFERMEDAD Y PROGRESIÓN                           | 12           |
| 1.2.1.1 BIOMARCADORES EN LCR  | 13           |
| 1.2.1.2 NEUROIMAGEN   | 16           |
| 1.2.1.3 CLÍNICA: SÍNDROME HIPOCAMPAL                                      | 21           |
| 1.2.1.4 FACTORES GENÉTICOS  | 23           |
| 1.2.2 MODELO DINÁMICO DE BIOMARCADORES                                    | 25           |
| <b>1.3. ENFERMEDAD DE ALZHEIMER</b>                                       | <b>28</b>    |
| 1.3.1. CONCEPTO Y EVOLUCIÓN DE LOS CRITERIOS DIAGNÓSTICOS                 | 28           |
| 1.3.2. PREVALENCIA E INCIDENCIA DE LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER             | 45           |
| 1.3.3. MANIFESTACIONES CLÍNICAS DE LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER             | 48           |
| 1.3.3.1 ALTERACIONES COGNITIVAS   | 49           |
| - MEMORIA EPISÓDICA   | 49           |
| - MEMORIA SEMÁNTICA Y ALTERACIONES DEL LENGUAJE                           | 49           |
| - DISFUNCIÓN EJECUTIVA Y DÉFICIT DE ATENCIÓN                              | 50           |
| - DESORIENTACIÓN Y ALTERACIONES VISUOESPACIALES                           | 51           |
| - PROBLEMAS DE RECONOCIMIENTO (AGNOSIAS)                                  | 52           |
| 1.3.3.2 MANIFESTACIONES PSICOLÓGICAS Y CONDUCTUALES                       | 52           |
| 1.3.3.3 ALTERACIONES FUNCIONALES  | 54           |
| 1.3.4. INSTRUMENTOS DIAGNÓSTICOS  | 55           |
| 1.3.4.1 EXPLORACIÓN NEUROPSICOLÓGICA                                      | 56           |

|             |   |            |
|-------------|---|------------|
| -           | MINIMENTAL STATE EXAMINATION (MMSE)   | 59         |
| -           | CAMBRIDGE EXAMINATION FOR MENTAL DISORDERS OF THE EDERLY (CAMDEX)                 | 62         |
| 1.3.4.2     | EVALUACIÓN DE LA GRAVEDAD   | 63         |
| 1.3.4.3     | EVALUACIÓN NEUROPSIQUIÁTRICA  | 66         |
| 1.3.4.4     | EVALUACIÓN FUNCIONAL  | 68         |
| 1.3.4.5     | OTRAS EVALUACIONES  | 71         |
| -           | SOBRECARGA DEL CUIDADOR   | 71         |
| <b>1.4.</b> | <b>ANOSOGNOSIA</b>  | <b>74</b>  |
| 1.4.1       | DEFINICIÓN Y ANTECEDENTES HISTÓRICOS  | 74         |
| 1.4.2       | ANOSOGNOSIA EN LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER   | 75         |
| 1.4.2.1     | ETIOLOGÍA   | 75         |
| -           | MODELOS CONCEPTUALES  | 75         |
| -           | NEUROIMAGEN   | 78         |
| 1.4.2.2     | PREVALENCIA   | 82         |
| 1.4.2.3     | FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS  | 86         |
| -           | SEXO, EDAD, NIVEL DE ESTUDIOS Y FACTORES CULTURALES                               | 86         |
| -           | DÉFICITS COGNITIVOS   | 87         |
| -           | ALTERACIONES DE LA CONDUCTA Y COMPORTAMIENTOS PELIGROSOS                          | 90         |
| -           | DEPRESIÓN Y APATÍA  | 93         |
| -           | DÉFICITS FUNCIONALES Y ALTERACIÓN DE LAS ACTIVIDADES BÁSICAS DE LA VIDA<br>DIARIA | 95         |
| -           | CALIDAD DE VIDA   | 97         |
| -           | SOBRECARGA DEL CUIDADOR   | 98         |
| 1.4.2.4     | HERRAMIENTAS DE EVALUACIÓN  | 99         |
| -           | EVALUACIÓN CLÍNICA  | 99         |
| -           | DISCREPANCIAS ENTRE PACIENTE Y CUIDADOR   | 102        |
| -           | DISCREPANCIAS ENTRE LA PREDICCIÓN Y EL RENDIMIENTO DEL PACIENTE.                  | 104        |
| -           | OTRAS HERRAMIENTAS  | 105        |
| <b>2.</b>   | <b>JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS</b>  | <b>107</b> |
| <b>3.</b>   | <b>METODOLOGÍA</b>  | <b>113</b> |
| 3.1         | DISEÑO DEL ESTUDIO  | 115        |
| 3.2         | POBLACIÓN DE ESTUDIO  | 115        |
| 3.2.1       | CRITERIOS DE INCLUSIÓN  | 115        |
| 3.2.2       | CRITERIOS DE EXCLUSIÓN  | 116        |

|   |            |
|---|------------|
| <b>3.3 PROTOCOLO DEL ESTUDIO Y VARIABLES ESTUDIADAS</b>   | <b>116</b> |
| 3.3.1 EQUIPO INVESTIGADOR   | 117        |
| 3.3.2 PRIMERA EVALUACIÓN  | 117        |
| 3.3.2.1 VARIABLES SOCIODEMOGRÁFICAS   | 118        |
| 3.3.2.2 VARIABLES CLÍNICAS  | 121        |
| 3.3.2.3 EVALUACIÓN DE LA DETECCIÓN DE LA DEMENCIA   | 125        |
| 3.3.2.4 VARIABLES ANALÍTICAS  | 126        |
| 3.3.3 SEGUNDA EVALUACIÓN  | 126        |
| 3.3.4 PÉRDIDA DE SEGUIMIENTO  | 127        |
| <b>3.4 INSTRUMENTOS DE MEDIDA</b>   | <b>127</b> |
| 3.4.1 EVALUACIÓN DE LA ANOSOGNOSIA  | 127        |
| 3.4.2 EVALUACIÓN COGNITIVA  | 128        |
| 3.4.3 EVALUACIÓN DE LA GRAVEDAD DE LA DEMENCIA  | 129        |
| 3.4.4 EVALUACIÓN NEUROPSIQUIÁTRICA  | 130        |
| 3.4.5 EVALUACIÓN FUNCIONAL  | 131        |
| 3.4.6 EVALUACIÓN DE SOBRECARGA DEL CUIDADOR   | 132        |
| <b>3.5 ANÁLISIS ESTADÍSTICO</b>   | <b>132</b> |
| 3.5.1 GESTIÓN DE DATOS  | 132        |
| 3.5.2 ANÁLISIS DE DATOS   | 133        |
| <b>3.6 CONSIDERACIONES ÉTICAS</b>   | <b>134</b> |
| <b>4. RESULTADOS</b>  | <b>137</b> |
| <b>4.1 CURSO DEL ESTUDIO</b>  | <b>139</b> |
| <b>4.2 CARACTERÍSTICAS SOCIODEMOGRÁFICAS Y ANTECEDENTES DE LA POBLACIÓN ESTUDIADA</b>                                 | <b>140</b> |
| 4.2.1 CARACTERÍSTICAS SOCIODEMOGRÁFICAS Y ANTECEDENTES DE LA POBLACIÓN ESTUDIADA EN LA EVALUACIÓN BASAL               | 141        |
| 4.2.2 CARACTERÍSTICAS SOCIODEMOGRÁFICAS Y ANTECEDENTES DE LA COHORTE QUE REALIZÓ LAS DOS EVALUACIONES (COHORTE BASAL) | 145        |
| <b>4.3 CARACTERÍSTICAS DE LA DEMENCIA EN LA POBLACIÓN ESTUDIADA</b>   | <b>149</b> |
| 4.3.1 CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DE LA DEMENCIA EN LA EVALUACIÓN BASAL Y LA COHORTE BASAL                               | 149        |
| 4.3.2 CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DE LA DEMENCIA EN LA SEGUNDA EVALUACIÓN  | 152        |

|  |            |
|--|------------|
| 4.3.3 PUNTUACIONES BASALES SEGÚN EVOLUCIÓN. RELACIÓN DE LAS CARACTERÍSTICAS BASALES CON EL GRADO DE EMPEORAMIENTO DE LA DEMENCIA _____ | 154        |
| <b>4.4 ANOSOGNOSIA EN LA POBLACIÓN ESTUDIADA _____</b>   | <b>156</b> |
| 4.4.1 RESULTADOS DE ANOSOGNOSIA EN LA EVALUACIÓN BASAL _____   | 156        |
| 4.4.2 RESULTADOS DE LA ANOSOGNOSIA EN LA COHORTE QUE REALIZÓ LAS DOS EVALUACIONES (COHORTE BASAL) _____                                | 158        |
| 4.4.2.1 RESULTADOS DE LA COHORTE BASAL EN LA PRIMERA EVALUACIÓN _____  | 158        |
| 4.4.2.2 RESULTADOS DE LA COHORTE BASAL EN LA SEGUNDA EVALUACIÓN _____  | 160        |
| <b>4.5 ASOCIACIÓN DE LOS FACTORES SOCIODEMOGRÁFICOS Y CLÍNICOS CON LA ANOSOGNOSIA _____</b>  | <b>164</b> |
| <b>4.6 ASOCIACIÓN DE VARIABLES CON LA EVOLUCIÓN DE LA ANOSOGNOSIA _____</b>  | <b>167</b> |
| <b>4.7 RELACIÓN DE LA ANOSOGNOSIA BASAL CON EL GRADO DE EMPEORAMIENTO DE LA DEMENCIA _____</b>   | <b>169</b> |
| <b>4.8 ANÁLISIS MULTIVARIANTE: REGRESIÓN LOGÍSTICA _____</b>   | <b>169</b> |
| <b>4.9 ANÁLISIS DE LAS PÉRDIDAS _____</b>  | <b>171</b> |
| <b>4.10. RESUMEN DE RESULTADOS _____</b>   | <b>177</b> |
| <b>5. DISCUSIÓN _____</b>  | <b>181</b> |
| <b>5.1 CARACTERÍSTICAS DE LA DEMENCIA _____</b>  | <b>183</b> |
| 5.1.1 CARACTERÍSTICAS SOCIODEMOGRÁFICAS _____  | 183        |
| 5.1.1.1 SEXO _____   | 183        |
| 5.1.1.2 EDAD _____   | 184        |
| 5.1.1.3. AÑOS DE ESCOLARIDAD Y NIVEL DE ESTUDIOS _____   | 185        |
| 5.1.2 CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DE LA DEMENCIA _____  | 187        |
| 5.1.2.1 DETECCIÓN Y DIAGNÓSTICO _____  | 187        |
| 5.1.2.2. EVALUACIÓN CLINICA _____  | 189        |
| 5.1.3 GENOTIPO APOE _____  | 192        |
| <b>5.2 ANOSOGNOSIA _____</b>   | <b>193</b> |
| 5.2.1 PREVALENCIA DE LA ANOSOGNOSIA _____  | 193        |
| 5.2.2 CARACTERÍSTICAS DE LA ANOSOGNOSIA _____  | 210        |
| 5.2.2.1 CARACTERÍSTICAS DE LA ANOSOGNOSIA EN LA EVALUACIÓN BASAL _____   | 210        |
| 5.2.2.2 CARACTERÍSTICAS DE LA ANOSOGNOSIA A LOS 18 MESES _____   | 212        |
| 5.2.3 FACTORES ASOCIADOS A LA ANOSOGNOSIA _____  | 215        |



|  |            |
|--|------------|
| 5.2.3.1 FACTORES SOCIODEMOGRÁFICOS: EDAD, SEXO, NIVEL DE ESTUDIOS _____  | 216        |
| 5.2.3.2. RETRASO EN ACUDIR A LA CONSULTA _____                           | 219        |
| 5.2.3.3 GENOTIPO APO E _____   | 221        |
| 5.2.3.4 AFECTACIÓN COGNITIVA _____                                       | 223        |
| 5.2.3.5 GRAVEDAD DE LA DEMENCIA _____                                    | 228        |
| 5.2.3.6 SÍNTOMAS PSIQUIÁTRICOS Y ALTERACIÓN CONDUCTUAL _____             | 231        |
| 5.2.3.7 DEPENDENCIA FUNCIONAL _____                                      | 235        |
| 5.2.3.8 SOBRECARGA DEL CUIDADOR _____                                    | 237        |
| <b>5.4 FACTORES ASOCIADOS A LA EVOLUCIÓN _____</b>                       | <b>240</b> |
| 5.4.1 EVOLUCIÓN DE FACTORES ASOCIADOS A LA ANOSOGNOSIA _____             | 240        |
| 5.4.2. ANOSOGNOSIA COMO FACTOR DE RIESGO DE PROGRESIÓN DE DEMENCIA _____ | 246        |
| <b>5.5. ANOSOGNOSIA EN EL MOMENTO DEL DIAGNÓSTICO _____</b>              | <b>249</b> |
| <b>5.6 FORTALEZAS Y LIMITACIONES _____</b>                               | <b>253</b> |
| 5.6.1 FORTALEZAS _____   | 253        |
| 5.6.2. LIMITACIONES _____  | 254        |
| <b>6. CONCLUSIONES _____</b>   | <b>257</b> |
| <b>BIBLIOGRAFÍA _____</b>  | <b>261</b> |
| <b>ANEXOS _____</b>  | <b>309</b> |



## ABREVIATURAS

- **ABVD o ADL:** Actividades básicas de la vida diaria o Activities of daily living
- **ADAS:** Alzheimer's disease Assessment Scale
- **ADAS-Cog:** Escala cognitiva de la Alzheimer's disease Assessment Scale
- **ADAS-NoCog:** Escala no cognitiva de la Alzheimer's disease Assessment Scale
- **APOE:** Apolipoproteína E
- **APP:** Proteína precursora del amiloide
- **AQ-D:** Anosognosia Questionnaire-Dementia
- **ARAI:** Antagonistas de los receptores de angiotensina II
- **ASPIDD:** Assessment Scale of Psychosocial Impact of the Diagnosis of Dementia. Escala de evaluación del impacto psicosocial del diagnóstico de demencia.
- **$\beta$ A:** Péptido Beta-amiloide
- **$\beta$ A<sub>1-42</sub>:** Péptido Beta-amiloide de 42 aminoácidos
- **B-ADL:** Bayer Activities os daily Living o Escala de Bayer de actividades de la vida diaria
- **BDRS:** Blessed Dementia Rating Scale
- **BPSD:** Behavioral and psychological signs and symptoms in dementias. Signos y síntomas psicológicos y de conducta en demencia
- **<sup>11</sup>C-PiB:** N-metil-[<sup>11</sup>C]2-4',etilamniofenil)-6-hidroxibenzotiazol, o Compuesto Pittsburgh
- **CAMCOG:** Sección cognitiva del Cambrigde Examination for Mental Disorders of the Ederly
- **CAMDEX:** Cambrigde Examination for Mental Disorders of the Ederly
- **CAS:** Conscious Awareness System, o Sistema de Reconocimiento consciente
- **CDR:** Clinical Dementia Rating
- **CDR-SOB:** Clinical Dementia Rating sum of boxes
- **CES:** Central Executive System
- **CIE-9, CIE-10:** World Health Organization's International Classification of Diseases en su novena y décima ediciones
- **CIR:** Clinical Insight Rating Scale
- **DCL:** Deterioro cognitivo leve
- **DCL-A:** Deterioro cognitivo leve amnésico
- **DCL-NA:** Deterioro cognitivo leve no amnésico
- **DE:** Desviación estándar

- **DM:** Diabetes Mellitus
- **DSM III, DSM III-R, DSM IV:** Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders en su tercera edición, tercera edición revisada y cuarta edición.
- **EA:** Enfermedad de Alzheimer
- **EAp:** Enfermedad de Alzheimer Prodrómica
- **FAQ:** Functional Activities Questionnaire o Cuestionario de actividad funcional de Pfeffer
- **FAST:** Functional Assessment Staging Tool o Escala de evaluación funcional
- **FDG-PET:** Flúor-18-fluorodeoxiglucosa-Tomografía por emisión de positrones
- **GDS:** Escala Global de deterioro de Reisberg
- **GDS:** Geriatric Depression Scale o escala geriátrica de depresión
- **GRAD:** Guidelines for the Rating of Awareness Deficits
- **HbA1c:** Hemoglobina glicosilada
- **HCM:** Hemoglobina corpuscular media
- **HTA:** Hipertensión arterial
- **IACE:** Inhibidores de la acetilcolinesterasa
- **IAM:** Infarto agudo de miocardio
- **INE:** Instituto nacional de estadística
- **IDDD:** Interview for deterioration in Daily living Activities in Dementia o Escala para el deterioro de las actividades de la vida diaria en la demencia
- **IECA:** Inhibidores de la enzima convertasa de angiotensina
- **IWG:** International Working Group
- **IWG-2:** International Working Group (versión revisada en 2014)
- **LCR:** Líquido cefalorraquídeo
- **MCI:** Mild Cognitive Impairment
- **MEC:** Mini-Examen Cognoscitivo de Lobo
- **MMSE:** Mini Mental State Examination
- **NIA-AA:** National Institute on Aging y Alzheimer's Association
- **NINCDS-ADRDA:** National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke y la Alzheimer's Disease and Related Disorders Association
- **NPI:** Neuropsychiatric Inventory
- **NPI-Q:** Neuropsychiatric Inventory Questionnaire
- **P-Tau:** Proteína tau fosforilada
- **PBD o PKB:** Base de Datos Personal o Personal Knowledge Base.
- **PET:** Tomografía por emisión de positrones

- **PET-amiloide:** Tomografía por emisión de positrones con trazadores capaces de unirse a la proteína amiloide
- **PSEN1:** Gen de la preselina 1
- **PSEN2:** Gen de la preselina 2
- **RDRS-2:** Rapid Disability Rating Scale o Escala Rápida de la Discapacidad
- **RM:** Resonancia Magnética
- **RMf:** Resonancia Magnética Funcional
- **SPCD:** Síntomas psicológicos y conductuales en demencias
- **SPECT:** Tomografía computarizada por emisión de fotón único
- **T-Tau:** Proteína Tau total
- **TA:** Tensión arterial
- **TAD:** Tensión arterial diastólica
- **TAS:** Tensión arterial sistólica
- **Tau:** Proteína asociada a microtúbulos
- **TSH:** Hormona estimulante del tiroides
- **UBE:** Unidad Estándar de Bebida
- **VCM:** Volumen corpuscular medio
- **VIH:** Virus de la inmunodeficiencia humana
- **VSG:** Velocidad de sedimentación globular



## LISTA DE TABLAS

|   |            |
|---|------------|
| <i>Tabla 1.1 Criterios diagnósticos de DCL según Petersen .....</i>   | <i>4</i>   |
| <i>Tabla 1.2 Criterios de DCL basados en biomarcadores según las<br/>recomendaciones de la NIA-AA .....</i> | <i>8</i>   |
| <i>Tabla 1.3 Clasificación inicial de biomarcadores .....</i>   | <i>13</i>  |
| <i>Tabla 1.4 Criterios diagnósticos de EA según la NINCDS-ADRDA .....</i>                                   | <i>29</i>  |
| <i>Tabla 1.5 Criterios diagnósticos de EA según el IWG 2007 .....</i>                                       | <i>32</i>  |
| <i>Tabla 1.6 Conceptos de EA según IWG 2010.....</i>  | <i>33</i>  |
| <i>Tabla 1.7 Criterios diagnósticos de EA típica IWG-2 .....</i>  | <i>35</i>  |
| <i>Tabla 1.8 Criterios clínicos centrales para demencia por cualquier causa<br/>NIA-AA 2011.....</i>        | <i>37</i>  |
| <i>Tabla 1.9 Criterios clínicos centrales para EA probable NIA-AA 2011 .....</i>                            | <i>38</i>  |
| <i>Tabla 1.10 Categorías diagnósticas de EA según biomarcadores NIA-AA<br/>2011.....</i>                    | <i>39</i>  |
| <i>Tabla 1.11 Grupos de biomarcadores de la A/T/N.....</i>  | <i>41</i>  |
| <i>Tabla 1.12 Perfiles de biomarcadores y categorías de la NIA-AA.....</i>                                  | <i>42</i>  |
| <i>Tabla 1.13 Categorías de síndrome cognitivo en combinación con<br/>biomarcadores .....</i>               | <i>43</i>  |
| <i>Tabla 1.14 Diferencias entre criterios NIA-AA y criterios IGW.....</i>                                   | <i>44</i>  |
| <i>Tabla 1.15 Test de cribado .....</i>   | <i>58</i>  |
| <i>Tabla 3.1 Variables sociodemográficas .....</i>  | <i>120</i> |

|  |     |
|--|-----|
| <i>Tabla 3.2 Equivalencias de tipo y cantidad de bebida a UBE del Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad</i> ..... | 121 |
| <i>Tabla 3.3 Variables de tratamientos</i> .....   | 123 |
| <i>Tabla 3.4 Variables clínicas</i> .....  | 124 |
| <i>Tabla 3.5 Evaluación de la demencia</i> .....   | 125 |
| <i>Tabla 3.6 Variables analíticas</i> .....  | 126 |
| <i>Tabla 4.1 Pruebas de normalidad de las variables</i> .....  | 140 |
| <i>Tabla 4.2 Características de los informantes o cuidadores en la evaluación basal</i> .....                                    | 143 |
| <i>Tabla 4.3 Características sociodemográficas y antecedentes en la evaluación basal</i> .....                                   | 144 |
| <i>Tabla 4.4 Características de los informantes o cuidadores en las dos evaluaciones</i> .....                                   | 147 |
| <i>Tabla 4.5 Características sociodemográficas y antecedentes en la evaluación a los 18 meses</i> .....                          | 148 |
| <i>Tabla 4.6 Características de la detección y diagnóstico de la demencia en la primera evaluación</i> .....                     | 150 |
| <i>Tabla 4.7 Características clínicas de la demencia en la evaluación basal</i> .152   |     |
| <i>Tabla 4.8 Características clínicas de la demencia en la evaluación a los 18 meses</i> .....                                   | 154 |
| <i>Tabla 4.9 Relación de las características basales con el grado de empeoramiento de la demencia</i> .....                      | 155 |



|   |            |
|---|------------|
| <i>Tabla 4.10 Relación de las características evaluadas según la anosognosia en la evaluación basal .....</i>           | <i>165</i> |
| <i>Tabla 4.11 Correlación de la puntuación basal de la anosognosia con otras variables en la evaluación basal .....</i> | <i>166</i> |
| <i>Tabla 4.12 Correlación de la mediana del CIR con otras variables categóricas en la evaluación basal .....</i>        | <i>167</i> |
| <i>Tabla 4.13 Asociación del cambio de variables con la evolución de la anosognosia .....</i>                           | <i>168</i> |
| <i>Tabla 4.14 Análisis del cambio de variables con las diferentes categorías de anosognosia .....</i>                   | <i>168</i> |
| <i>Tabla 4.15 Relación de la anosognosia basal con el grado de empeoramiento de la demencia .....</i>                   | <i>169</i> |
| <i>Tabla 4.16 Medianas de la puntuación basal de las diferentes escalas ..</i>  | <i>169</i> |
| <i>Tabla 4.17 Análisis de regresión logística multivariable .....</i>   | <i>170</i> |
| <i>Tabla 4.18 Análisis univariable para CIR basal &gt;5.....</i>  | <i>171</i> |
| <i>Tabla 4.19 Análisis de las pérdidas .....</i>  | <i>176</i> |
| <i>Tabla 5.1 Comparativa de estudios en los que se ha determinado la prevalencia de la anosognosia .....</i>            | <i>208</i> |



## LISTA DE FIGURAS

|  |            |
|--|------------|
| <i>Figura 1.1 Proceso de clasificación del DCL según el International Group on MCI 2004.....</i>                           | <i>5</i>   |
| <i>Figura 1.2 Concepto de DCL según Petersen y tras Dubois.....</i>  | <i>11</i>  |
| <i>Figura 1.3 Hipótesis de la cascada amiloide .....</i>   | <i>12</i>  |
| <i>Figura 1.4 Modelo dinámico de biomarcadores.....</i>  | <i>26</i>  |
| <i>Figura 1.5 Modelo de anosognosia de Agnew y Morris .....</i>  | <i>77</i>  |
| <i>Figura 4.1 Curso del estudio .....</i>  | <i>139</i> |
| <i>Figura 4.2 Resultados de la anosognosia en la evaluación basal según la escala CIR en números absolutos.....</i>        | <i>156</i> |
| <i>Figura 4.3 Resultados de la anosognosia en la evaluación basal según la escala CIR categorizada.....</i>                | <i>157</i> |
| <i>Figura 4.4 Resultados de la anosognosia en la evaluación basal según la escala CIR en porcentajes.....</i>              | <i>157</i> |
| <i>Figura 4.5 Resultados de la anosognosia en la cohorte basal según la escala CIR en números absolutos.....</i>           | <i>158</i> |
| <i>Figura 4.6 Resultados de la anosognosia en la cohorte basal según la escala CIR categorizada.....</i>                   | <i>159</i> |
| <i>Figura 4.7 Resultados de la anosognosia en la cohorte basal según la escala CIR en porcentajes.....</i>                 | <i>159</i> |
| <i>Figura 4.8 Resultados de la anosognosia en la cohorte basal: contribución de los componentes de la escala CIR .....</i> | <i>160</i> |

|  |            |
|--|------------|
| <i>Figura 4.9 Resultados de la anosognosia en la evaluación a los 18 meses según la escala CIR en números absolutos.....</i>               | <i>160</i> |
| <i>Figura 4.10 Resultados de la anosognosia en la evaluación a los 18 meses según la escala CIR categorizada en números absolutos.....</i> | <i>161</i> |
| <i>Figura 4.11 Resultados de la anosognosia en la evaluación a los 18 meses según la escala CIR en porcentajes.....</i>                    | <i>161</i> |
| <i>Figura 4.12 Resultados de la anosognosia en la evaluación a los 18 meses según la escala CIR en porcentajes.....</i>                    | <i>161</i> |
| <i>Figura 4.13 Comparación de los resultados de la escala CIR categorizadas en las dos evaluaciones en números absolutos.....</i>          | <i>162</i> |
| <i>Figura 4.14 Comparación de los resultados de la escala CIR en las dos evaluaciones en porcentajes.....</i>                              | <i>162</i> |
| <i>Figura 4.15 Comparación de los resultados de la escala CIR categorizadas en las dos evaluaciones.....</i>                               | <i>163</i> |
| <i>Figura 4.16 Comparación de la contribución de los componentes de la escala CIR en las dos evaluaciones.....</i>                         | <i>163</i> |
| <i>Figura 4.17 Sexo de los pacientes con pérdida de seguimiento.....</i>   | <i>171</i> |
| <i>Figura 4.18 Edad de los pacientes con pérdida de seguimiento.....</i>   | <i>172</i> |
| <i>Figura 4.19 Edad en los primeros síntomas de demencia en los pacientes con pérdida de seguimiento.....</i>                              | <i>172</i> |
| <i>Figura 4.20 Características clínicas de la demencia (MMSE y CAMCOG) en pacientes con pérdida de seguimiento.....</i>                    | <i>173</i> |

|   |            |
|---|------------|
| <i>Figura 4.21 Características clínicas: CDR en los pacientes con pérdida de seguimiento .....</i>    | <i>173</i> |
| <i>Figura 4.22 Características clínicas: CDR-SOB en los pacientes con pérdida de seguimiento.....</i> | <i>174</i> |
| <i>Figura 4.23 Síntomas neuropsiquiátricos (NPI-Q) en pacientes con pérdida de seguimiento.....</i>   | <i>174</i> |
| <i>Figura 4.24 Análisis de la anosognosia en los pacientes con pérdida de seguimiento .....</i>       | <i>175</i> |
| <i>Figura 4.25 Análisis de tratamiento en los pacientes con pérdida de seguimiento .....</i>          | <i>175</i> |



## ÍNDICE DE ANEXOS

|  |            |
|--|------------|
| <i>ANEXO 1: RECOMENDACIONES PARA LOS CRITERIOS GENERALES DE DETERIORO COGNITIVO LEVE SEGÚN EL INTERNATIONAL GROUP ON MILD COGNITIVE IMPAIRMENT .....</i>                 | <i>311</i> |
| <i>ANEXO 2: DIAGNÓSTICO DE DETERIORO COGNITIVO LEVE DEBIDO A EA: RECOMENDACIONES DEL NATIONAL INSTITUTE ON AGING y ALZHEIMER'S ASSOCIATION WORKGROUPS (NIA-AA) .....</i> | <i>312</i> |
| <i>ANEXO 3: CRITERIOS DIAGNÓSTICOS DE EA Y EAP SEGÚN IGW-1.....</i>  | <i>313</i> |
| <i>ANEXO 4: CRITERIOS DIAGNÓSTICOS DE LA REVISIÓN DE 2010 DE LOS CRITERIOS IGW.....</i>  | <i>314</i> |
| <i>ANEXO 5: CRITERIOS IGW-2: CRITERIOS DE EA PRECLÍNICA.....</i>   | <i>317</i> |
| <i>ANEXO 6: CRITERIOS IGW-2 PARA EA MIXTA.....</i>   | <i>318</i> |
| <i>ANEXO 7: CRITERIOS IGW-2 PARA EA ATÍPICA.....</i>   | <i>319</i> |
| <i>ANEXO 8: CATEGORÍAS CLÍNICAS NIA-AA: DISTRIBUCIÓN SINDRÓMICA.</i>   | <i>320</i> |
| <i>ANEXO 9: CATEGORÍAS CLÍNICAS NIA-AA: CLASIFICACIÓN NUMÉRICA ...</i>   | <i>321</i> |
| <i>ANEXO 10: MINIMENTAL STATE EXAMINATION .....</i>  | <i>323</i> |
| <i>ANEXO 11: CAMDEX-R: SECCIÓN CAMCOG.....</i>   | <i>325</i> |
| <i>ANEXO 12: ESCALA GDS .....</i>  | <i>343</i> |
| <i>ANEXO 13: ESCALA CDR.....</i>   | <i>345</i> |
| <i>ANEXO 14: ESCALA NPI-Q.....</i>   | <i>346</i> |
| <i>ANEXO 15: ESCALA RDRS-2.....</i>  | <i>348</i> |
| <i>ANEXO 16: ESCALA ZARIT .....</i>  | <i>349</i> |

|  |            |
|--|------------|
| <i>ANEXO 17: CLINICAL INSIGHT RATING SCALE (CIR) .....</i> | <i>351</i> |
| <i>ANEXO 18: CUADERNILLO DE RECOGIDA DE DATOS.....</i>     | <i>352</i> |
| <i>ANEXO 19: INFORME DEL COMITÉ DE ÉTICA .....</i>         | <i>362</i> |
| <i>ANEXO 20: CONSENTIMIENTO INFORMADO .....</i>            | <i>363</i> |



# 1. INTRODUCCIÓN



# 1. 1. DETERIORO COGNITIVO LEVE Y ENFERMEDAD DE ALZHEIMER PRODRÓMICA

## 1.1 1. CONCEPTO Y DEFINICIÓN

Con el paso del tiempo, el individuo va experimentando una serie de cambios anatómicos, moleculares y funcionales que determinan un proceso degenerativo: el envejecimiento. Éste es multiorgánico y, como tal, engloba al sistema nervioso. De este modo, sabemos que en edades avanzadas se aprecia un deterioro de las funciones cognitivas que puede ser inherente al propio proceso vital. Sin embargo, también es sabido que cuando este deterioro se hace persistente y conlleva una incapacidad funcional podríamos estar ante una demencia. Pero, ¿cómo saber si el deterioro es parte del envejecimiento normal o es patológico?

En los últimos años han aparecido múltiples estudios que han intentado definir estos estados intermedios entre el envejecimiento normal y la demencia, con intención de intentar un diagnóstico temprano que permita un tratamiento precoz. De esta manera, han ido recibiendo múltiples denominaciones: desde los olvidos seniles definidos por Kral<sup>1</sup> ya en los años 60, pasando por deterioro de la memoria asociado a la edad de Crook et al, hasta otros términos más amplios como el deterioro cognitivo asociado a la edad, deterioro cognitivo ligero o deterioro cognitivo no demencia<sup>2</sup>. Finalmente, Flicker et al<sup>3</sup> y, posteriormente Petersen<sup>4</sup> en 1999, desarrollaron el concepto de deterioro cognitivo leve (DCL), que es el más ampliamente utilizado en la actualidad. En 1999, este primer concepto incluía a pacientes con un deterioro de la memoria mayor del esperado para su edad pero que preservaban la funcionalidad y resto de áreas cognitivas intactas (*tabla 1.1*).

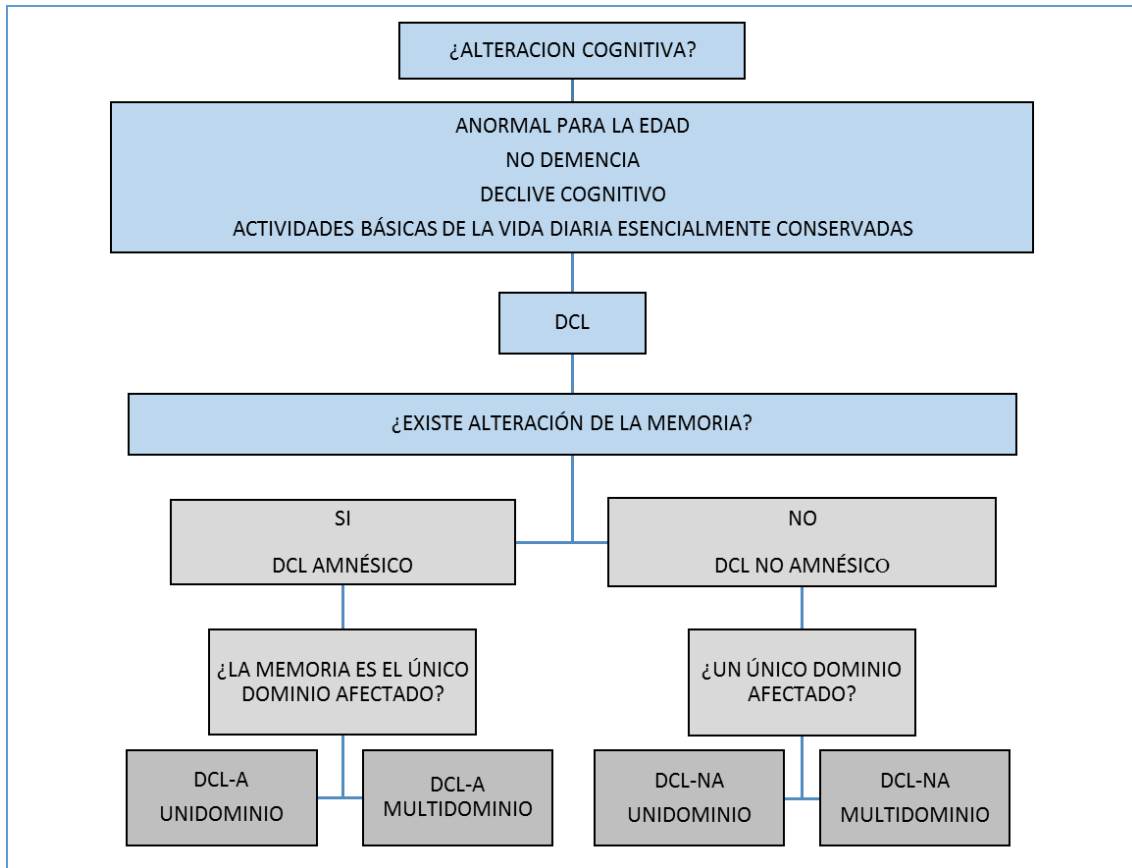
## INTRODUCCIÓN

| Criterios de Deterioro cognitivo leve por Petersen   |
|--|
| <ul style="list-style-type: none"><li>- Pérdida de memoria referida por el paciente o un informador fiable.</li><li>- Puntuaciones en escalas de memoria inferiores a 1,5 desviaciones estándar o más por debajo de la media para su edad</li><li>- Cognición general normal</li><li>- Normalidad en las actividades de la vida diaria</li><li>- Ausencia de criterios de demencia</li></ul> |

**Tabla 1.1 Criterios diagnósticos de DCL según Petersen**

Sin embargo, desde esta primera definición el concepto ha ido sufriendo modificaciones. Las primeras derivaron del obstáculo que suponía incluir pacientes según los criterios estrictos de Petersen en los estudios clínicos, debido sobre todo a la dificultad de demostrar únicamente déficit de memoria. El resto de las funciones cognitivas debían estar intactas y, además, debía ser total la preservación de las actividades básicas de la vida diaria. Se hizo evidente que no todos los pacientes tienen únicamente una alteración de la memoria. Además, no todos los identificados como DCL representaban una Enfermedad de Alzheimer (EA) incipiente, pudiendo evolucionar hacia otras enfermedades o no desarrollar ninguna. Así, en 2004, el International Working Group on Mild Cognitive Impairment llegó a un nuevo consenso estableciendo nuevos criterios<sup>5</sup> (*anexo 1*). Éstos, incluían pacientes con DCL objetivado por el mismo paciente o informador, sin tener que tratarse este deterioro exclusivamente de alteración de la memoria. Incluían, así mismo, a pacientes con alteraciones mínimas de las actividades complejas de la vida diaria, conservando intactas las actividades más básicas. En esta revisión, una vez diagnosticado el DCL, se dividía en 3 subtipos: Amnésico, No amnésico y Multidominio, según las funciones cognitivas afectadas en los diferentes test neuropsicológicos (*figura 1.1*).

## INTRODUCCIÓN



**Figura 1.1** Proceso de clasificación del DCL según el International Group on MCI 2004

También Petersen hizo una revisión del concepto de DCL<sup>6,7</sup> proponiendo una clasificación parecida y aceptando dos subtipos de DCL: Amnésico y No amnésico. El DCL Amnésico (DCL-A) sería aquel que incluye a individuos con síntomas subjetivos de alteración de la memoria, mientras que el individuo con DCL No Amnésico (DCL-NA) tendría afectación de otras áreas cognitivas diferentes de la memoria. A su vez, estos dos tipos de DCL los subdividió en unidominio o multidominio, según el número de funciones cognitivas alteradas.

Con estas nuevas definiciones se añadía al concepto la posibilidad de afectación de otras áreas cognitivas diferentes de la memoria. Se entendía el DCL como una entidad heterogénea, con una presentación clínica diversa que abarcaba más que el estado inicial de la demencia tipo EA. Así, una vez diagnosticado y realizada la clasificación del DCL, se pretendía, además, poder determinar con estos datos una causa o etiología del mismo, ya que el

## INTRODUCCIÓN

concepto así definido podría estar abarcando diferentes tipos de demencia en estadios iniciales.

Numerosos estudios clínicos se centraron en estudiar la progresión del DCL. Algunas investigaciones demostraron que efectivamente los pacientes con deterioro cognitivo tipo amnésico o multidominio con afectación amnésica tenían más probabilidad de progresión a EA, mientras que aquellos con DCL-NA o multidominio sin afectación amnésica progresaban más comúnmente hacia otro tipo de demencias no Alzheimer<sup>8,9</sup>. Sin embargo, también aparecieron estudios que demostraron que no todos los pacientes diagnosticados de DCL-A evolucionaban a EA, algunos progresaban hacia otro tipo de demencias, e incluso revertían a la normalidad<sup>10</sup>. A pesar de la nueva definición, más específica, en el estudio de Jicha et al<sup>11</sup> solo el 70% de la cohorte seleccionada con DCL-A progresó a demencia, dejando de manifiesto que solo los criterios clínicos, sin otra evidencia diagnóstica, presentaban una especificidad predictiva baja de evolución a EA.

Estos problemas en el concepto de DCL como diagnóstico sindrómico quedaron patentes en la conferencia de consenso de la International Psychogeriatric Association en 2005<sup>12</sup>. En esta conferencia también se llegó a la conclusión de que no existían test estandarizados ni puntos de corte para la realización del diagnóstico, ni existían criterios exactos para determinar cuando la funcionalidad está tan alterada como para considerarse demencia, dependiendo en numerosas ocasiones de la visión subjetiva del clínico. Tampoco se tenían en cuenta los síntomas neuroconductuales a pesar de la importancia que iban adquiriendo. Todos estos problemas hicieron que el concepto perdiera fiabilidad, dado que en el fondo lo que más interesaba era tener herramientas objetivas que permitieran diagnosticar de forma precoz y comenzar tratamientos tempranos.

Sin embargo, también en los últimos años el estudio de la fisiopatología de la EA, de la conversión desde DCL y los factores asociados a ella ha conseguido grandes avances, pudiéndose identificar actualmente marcadores que se asocian a un mayor riesgo de conversión a EA o a un diagnóstico temprano de

## INTRODUCCIÓN

la misma. Así, en 2011, el National Institute on Aging estadounidense (NIA), y la Alzheimer's Association (AA)<sup>13</sup>, hicieron una revisión de los criterios de demencia NINCDS-ADRDA establecidos en 1984, y extensiblemente, del DCL, apoyándose en biomarcadores. Los autores de esta revisión se centran en la definición de DCL debido a EA, considerándolo un subconjunto dentro del amplio concepto de DCL. El DCL debido a EA se define como una fase sintomática, pero no demencial, en la que la principal causa subyacente es la enfermedad de Alzheimer, y es diagnosticado por un conjunto de criterios clínicos, cognitivos y funcionales apoyado por el uso de biomarcadores (*anexo 2*). Según esta revisión, la evaluación del DCL constaría de dos fases, el diagnóstico del síndrome clínico (bastante similar al conocido hasta el momento) y la aproximación a la etiología del mismo. El uso de biomarcadores, según estos autores, permite determinar mejor la causa del DCL. Así, la aplicación conjunta de criterios clínicos y biomarcadores puede resultar en varios niveles de certeza de que el deterioro cognitivo sea debido a EA (*tabla 1.2*):

- DCL debido a EA con alta probabilidad: Si el paciente cumple los criterios clínicos expuestos anteriormente y además presenta dos biomarcadores: evidencia de depósitos de  $\beta$ -amiloide (baja concentración de  $\beta$ amiloide42 en LCR o evidencia de depósitos amiloides en el PET) y de daño neuronal (concentración de P-Tau o T-Tau en LCR, atrofia temporal en RMN, reducción del metabolismo de la glucosa o de la perfusión temporoparietal por PET o SPECT)
- DCL debido a EA con probabilidad intermedia: El paciente presenta criterios clínicos y positividad en alguno de los dos grupos de biomarcadores, sin haber sido comprobado el otro.
- DCL probablemente no debido a EA: Aquellas situaciones o cuadros clínicos en que ambos biomarcadores son negativos.
- DCL solo definido con criterios clínicos: El paciente presenta el cuadro clínico central y se han examinado las diferentes etiologías posibles,

## INTRODUCCIÓN

pero no es posible realizar estudios de biomarcadores o los resultados de los mismos son ambiguos.

| Categoría diagnóstica                    | Probabilidad de EA debida a biomarcador | Biomarcadores de depósito $\beta$ amiloide | Biomarcadores de daño neuronal        |
|--|---|--|---------------------------------------|
| DCL-Basado en criterios clínicos         | No informativo                          | Inválido, conflictivo o indeterminado      | Inválido, conflictivo o indeterminado |
| DCL DEBIDO A EA- Probabilidad intermedia | Intermedio                              | Positivo<br>No testado                     | No testado<br>Positivo                |
| DCL DEBIDO A EA- Probabilidad alta       | La más alta                             | Positiva                                   | Positiva                              |
| DCL DEBIDO A EA- Poca probabilidad       | El más bajo                             | Negativo                                   | Negativo                              |

**Tabla 1.2 Criterios de DCL basados en biomarcadores según las recomendaciones del NIA-AA**

Además de la NIA-AA, otros autores intentaron definir criterios que permitiesen un diagnóstico temprano y más acertado de la EA, realizándose numerosas propuestas. El International Working Group for New Research Criteria for the Diagnosis of Alzheimer Disease (IWG), liderado por Bruno Dubois, plantea que el reto real no es diagnosticar a los pacientes de DCL, sino identificar a aquellos que presentan EA neuropatológica, aún sin síntomas de demencia, para poder instaurar un tratamiento rápido y efectivo de la enfermedad. De esta manera, comenzó a utilizar el término Enfermedad de Alzheimer Prodrómica (EAp).

En sus primeras propuestas, el IWG ofreció una amplia descripción del perfil de afectación de la memoria en la EA, entendiendo que no todas las alteraciones de la memoria eran iguales ni sugestivas de EA incipiente, y comentó la relación entre la atrofia del lóbulo temporal en las pruebas de imagen y la alteración de la memoria episódica propia de la enfermedad<sup>14,15</sup>. En 2007 definió unos nuevos criterios de EA y EAp<sup>16</sup>, fijados en torno a un criterio diagnóstico central, la alteración de la memoria episódica con un patrón



## INTRODUCCIÓN

cognitivo de disfunción hipocampal, pero apoyado además en biomarcadores asociados a la EA. En estos criterios revisados se elimina finalmente el concepto de deterioro cognitivo leve, evitando así los problemas de definición y fiabilidad. Se entiende la EA como una progresión y, de esta manera, la EAp como aquella fase inicial de la enfermedad en la que los pacientes presentan manifestaciones incipientes de alteración de memoria episódica y biomarcadores específicos, pero en la que los síntomas no son suficientes para cumplir criterios de demencia (*anexo 3*).

Estos conceptos fueron más ampliamente desarrollados y revisados en 2010 por el propio IWG<sup>17</sup>. En la misma línea que el trabajo previo, el grupo de Dubois considera la enfermedad como un proceso continuo, de manera que propone que incluso antes de la EAp la propia EA tiene una fase presintomática en la que el proceso patológico ya existe, sin conllevar todavía manifestaciones clínicas. Así se comienza a acuñar el término EA preclínica, entendido como el periodo asintomático comprendido desde las primeras lesiones cerebrales hasta la aparición de los primeros cambios cognitivos. En esta fase asintomática de la EA se incluyen los asintomáticos en riesgo (presencia de biomarcadores de Tau o amiloide en LCR o PET) y los presintomáticos (portadores de mutaciones genéticas autosómicas dominantes de alta penetrancia en los genes de las presenilinas o la proteína precursora de amiloide). Tras la aparición de los primeros síntomas ya se podría hablar de EAp o predemencia de Alzheimer, según Dubois. En esta fase el paciente ya presenta una alteración amnésica tipo hipocampal típica de la EA, como se describe en los criterios de 2007, aunque la afectación no es suficiente como para considerarse demencia. Además también debe presentar positividad de marcadores biológicos (*anexo 4*).

Este es un cambio sustancial con respecto al concepto previo mucho más amplio de DCL. El DCL determinaba un riesgo de desarrollar demencia, sin embargo, el individuo con EAp la desarrollará con seguridad; es más, ya se considera que el paciente presenta enfermedad de Alzheimer, aunque todavía no tenga demencia. Así, se identifica directamente la enfermedad responsable del síndrome, lo que puede ser más útil en términos terapéuticos y pronósticos.

## INTRODUCCIÓN

El término DCL queda relegado, según este grupo de autores, a aquel deterioro cognitivo incipiente que no puede atribuirse a EA por no cumplir los criterios clínicos de alteración de la memoria o por ausencia o incertidumbre de los biomarcadores.

La última revisión de los criterios del IWG, también liderado por Dubois, se publicó en 2014<sup>18</sup>. Los nuevos criterios (IGW2) propusieron cambios en el diagnóstico de EA atípica y mixta, como veremos más adelante, y establecieron criterios para el diagnóstico específico de los estadios preclínicos (*anexo 5*). La EAp sigue entendiéndose como la fase inicial de la enfermedad, del proceso ininterrumpido que acabará en demencia, y su diagnóstico sigue girando en torno a criterios clínicos junto con la presencia de un biomarcador que indique EA. En esta última propuesta, se actualizan los criterios diagnósticos de las formas atípicas, de manera que ya no solo la alteración típica de EA puede resultar en demencia de Alzheimer, sino que las variantes (atrofia cortical posterior, logopélica y frontal) también pueden hacerlo.

En las últimas décadas la identificación del deterioro cognitivo en fases muy iniciales se ha convertido en un reto. Este empeño en el diagnóstico cada vez más temprano, junto con los avances científicos cada vez mayores, ha ido modificando el concepto de DCL, creando conceptos nuevos, más específicos, como el EAp e incluso ha extendido el espectro clínico de la enfermedad hasta la EA preclínica en que los individuos no presentan todavía afectación cognitiva.

Tanto el DCL como la EAp, intentan definir la enfermedad en sus estadios iniciales. Diferentes en su concepto y definición, y con diversas limitaciones, ambos han demostrado su utilidad en la clínica y en los estudios científicos<sup>19-21</sup> (*Figura 1.2*).

## INTRODUCCIÓN

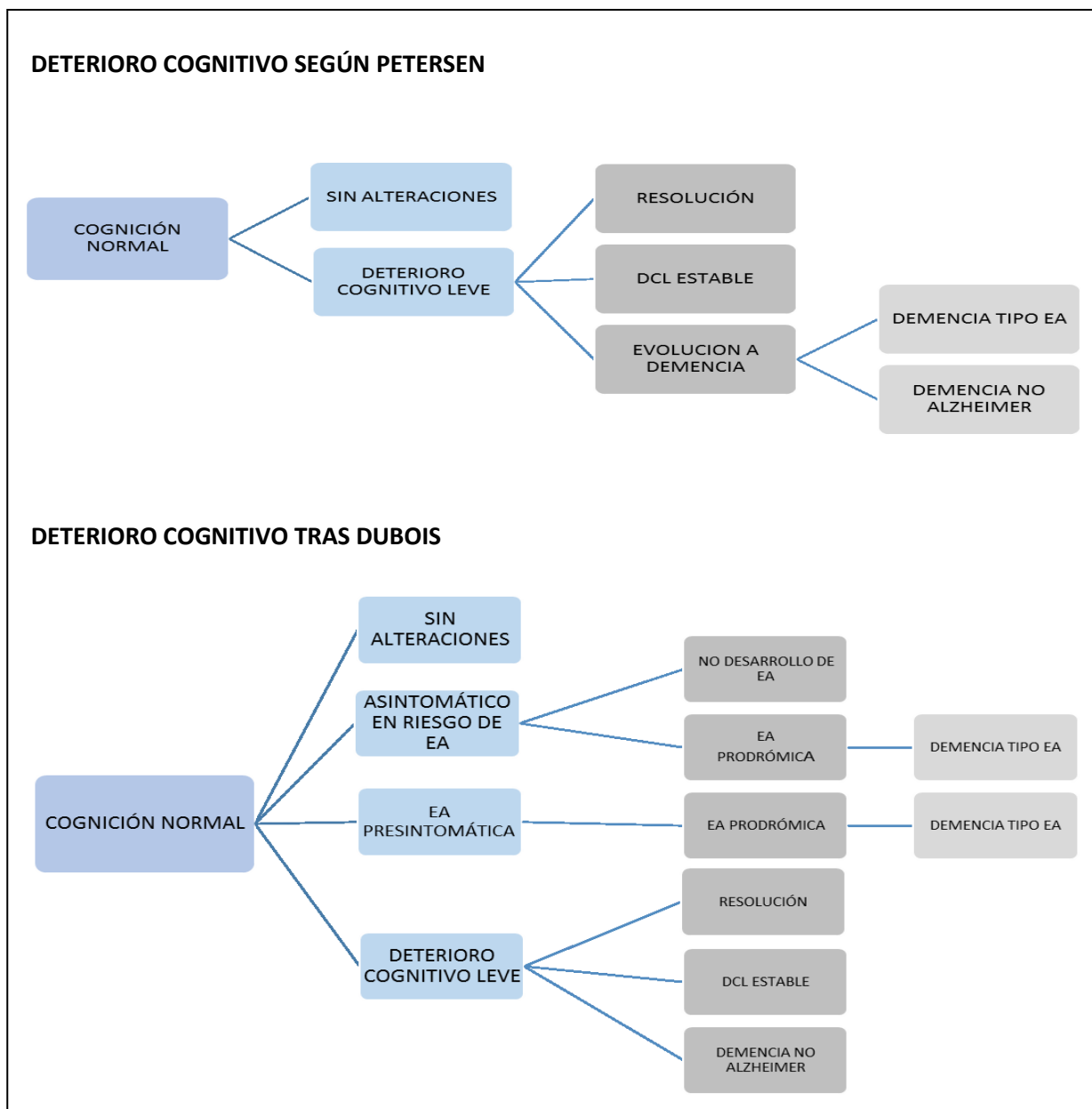


Figura 1.2 Concepto de DCL según Petersen y tras Dubois

## 1.2. CONVERSIÓN DE DETERIORO COGNITIVO A DEMENCIA

### 1.2.1. BIOMARCADORES DE ENFERMEDAD Y PROGRESIÓN

Hace ya más de un siglo que se identificó el proceso patológico neuronal principal de la EA: la formación de placas seniles y ovillos neurofibrilares, que se asocian a un proceso de pérdida neuronal y de sinapsis. Sin embargo, en muchos aspectos es un proceso todavía desconocido. La hipótesis actual más aceptada es la conocida como hipótesis de la cascada amiloide<sup>22,23</sup>. Ésta defiende que la enfermedad comienza con la proteólisis anómala de la proteína precursora del amiloide (APP), que es metabolizada por la vía de la beta y gamma secretasas (vía amiloidogénica), produciendo un exceso de péptido  $\beta$ -Amiloide insoluble ( $\beta$ A) o una reducción de su aclaramiento. Este  $\beta$ A formará depósitos extracelulares (placas seniles) y, por mecanismos aún no bien conocidos, será el desencadenante de una cascada de efectos adversos caracterizada por respuesta inflamatoria, estrés oxidativo, hiperfosforilación anormal de proteína asociada a microtúbulos (Tau) y su agregación intraneuronal en ovillos neurofibrilares, disfunción sináptica y pérdida de integridad neuronal, llevando finalmente a la muerte celular (*figura 1.3*).

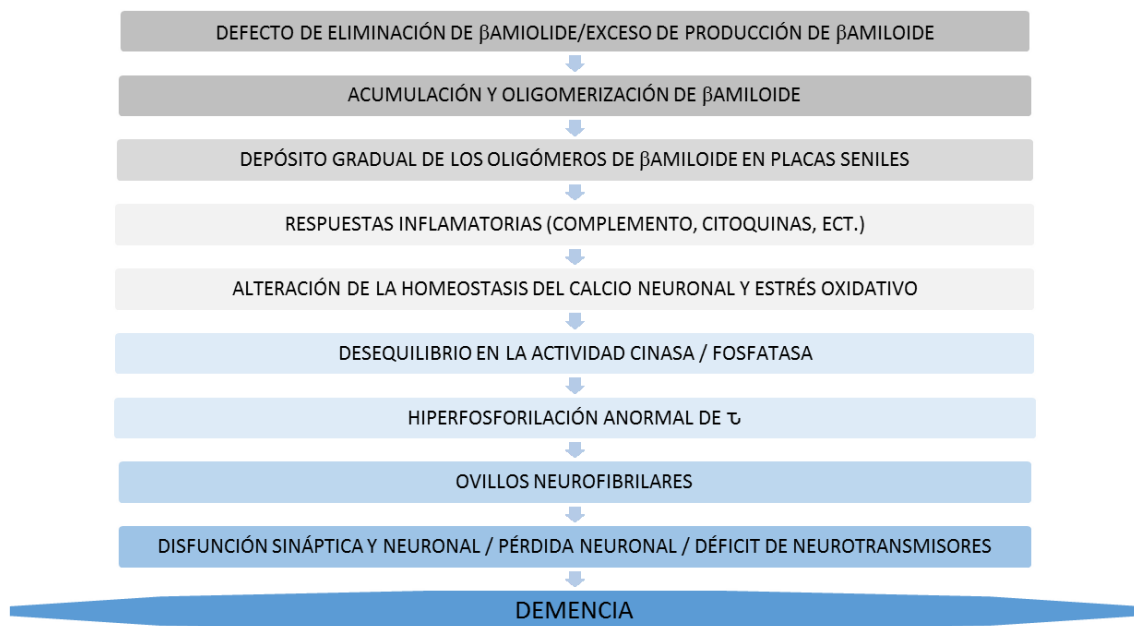


Figura 1.3 Hipótesis de la cascada amiloide

## INTRODUCCIÓN

Teniendo en cuenta estos procesos, numerosos investigadores evaluaron diferentes marcadores en LCR y desarrollaron nuevas técnicas de imagen que pudiesen reflejar el proceso patológico de la enfermedad y, así, obtener potenciales biomarcadores que ayudasen, no solo a un diagnóstico de la enfermedad en sus fases más tempranas, como se ha visto en apartados previos, sino también a predecir un futuro declive clínico. De esta manera, se objetivó que los niveles de  $\beta$ A en LCR y el estudio con PET podrían ser un reflejo del depósito de placas amiloides (biomarcadores de depósito amiloide); y otros como las concentraciones de proteína Tau total (T-tau) y fosforilada (P-tau) en LCR, los estudios de metabolismo o perfusión cerebrales con PET o SPECT, o la medición volumétrica cerebral con RM podrían dar una idea del proceso neurodegenerativo cerebral (biomarcadores de daño neuronal o neurodegeneración)<sup>24,25</sup> (tabla 1.3).

| BIOMARCADORES DE DEPÓSITO AMIOLIDE                       |
|--|
| Concentraciones de $\beta$ Amiolide <sub>42</sub> en LCR |
| Evidencias de depósito amiloide en el PET                |
| BIOMARCADORES DE DAÑO NEURONAL O NEURODEGENERACIÓN       |
| Concentraciones de P-Tau y T-Tau en LCR                  |
| RM estructural   |
| Imagen de FDG-PET  |

**Tabla 1.3 Clasificación inicial de biomarcadores**

### 1.2.1.1 BIOMARCADORES EN LCR

Los biomarcadores más ampliamente estudiados en LCR son los niveles de  $\beta$ A<sub>1-42</sub> y de proteína tau total (T-tau) y tau fosforilada (P-tau), siendo utilizados tanto como instrumentos diagnósticos en etapas tempranas de la enfermedad como predictores de progresión.

Aunque modestas concentraciones de las diferentes proteínas  $\beta$ A pueden aparecer en LCR, es la proteína  $\beta$ A<sub>1-42</sub> la que parece ser esencial en el proceso de la cascada amiloide<sup>22</sup>. Ha sido estudiada en numerosas investigaciones

## INTRODUCCIÓN

como un biomarcador útil de la EA, confirmándose la existencia de una reducción de un 50% de sus niveles en LCR en pacientes con EA comparado con controles<sup>26-28</sup>, y se ha mostrado como el biomarcador más sensible (llegando hasta un 96.4%) para la detección de EA en un estudio postmortem<sup>29</sup>.

La disminución de los niveles de  $\beta A_{1-42}$  en LCR parece preceder a cualquier otro hallazgo, indicando que quizá sea la primera evidencia de patología de EA<sup>25,30</sup>, incluso en pacientes cognitivamente normales<sup>31,32</sup>. Sin embargo, posteriormente los niveles tienden a permanecer estables<sup>25</sup>, por lo que a pesar de que algunos estudios han publicado su utilidad pronóstica<sup>33,34</sup>, por sí solo el descenso de niveles de  $\beta A_{1-42}$  en LCR no se correlaciona bien con la duración, gravedad o pronóstico de la enfermedad<sup>25,35</sup>.

Por otro lado, los niveles patológicos de las proteínas Tau y sus formas fosforiladas han sido estudiadas como marcadores de EA basándose en la hipótesis de que son liberadas al espacio extracelular como consecuencia del proceso de daño neuronal, siendo quizá indicadores de la gravedad consecuencia de la neurodegeneración<sup>36</sup>. El aumento de T-tau en LCR se reconoce como una expresión de la desintegración de los microtúbulos, reflejando la intensidad de la degeneración neuronal. Además, las concentraciones de P-tau se han correlacionado con los ovillos neurofibrilares en regiones corticales<sup>37</sup>. Existen gran cantidad de trabajos que confirman el aumento significativo de las proteínas Tau en LCR en pacientes con EA. Un metaanálisis de 2003 realizado por Sunderland et al<sup>27</sup> analizó decenas de estudios realizados hasta el momento incluyendo a más de 2200 pacientes con EA, y encontró que en estos pacientes la proteína T-tau es hasta 3 veces mayor en LCR que en individuos sanos. Además, hay estudios que demuestran que los niveles de T-tau y P-Tau están estrechamente relacionados<sup>38</sup> y que la correlación entre ellas es mayor que la establecida entre las proteínas Tau en LCR y estudios de imagen como la atrofia en RM o la FDG-PET<sup>39,40</sup>. Sin embargo, existen diferencias entre ellas, debido al diferente comportamiento de las mismas en otras enfermedades diferentes a la EA. Las proteínas T-tau reflejan un proceso inespecífico de daño y degeneración neuronal, y se ha visto que sus concentraciones también pueden estar aumentadas en LCR de

## INTRODUCCIÓN

pacientes con otras patologías como la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob<sup>41</sup>, procesos traumáticos<sup>42</sup> o isquémicos<sup>43</sup> u otras demencias<sup>44</sup>, siendo en estas mismas enfermedades la concentración P-Tau normal o mínimamente elevada. Por ello, la T-tau no se considera un marcador específico para EA que se pueda utilizar solo como instrumento diagnóstico. Sin embargo, sí se ha relacionado en algún estudio con el pronóstico de la enfermedad en pacientes con DCL<sup>45</sup> y, sobre todo, con la gravedad clínica en todos los estadios de la misma<sup>29</sup>. En cuanto a las formas fosforiladas, aunque se han descrito y estudiado varios epítomos, las formas más investigadas (las hiperfosforiladas sobre treonina181) han revelado resultados interesantes, mostrando una sensibilidad y especificidad de hasta del 90% para EA y alto valor predictivo positivo<sup>46,47</sup>. Como se acaba de comentar, no se elevan en otras enfermedades diferentes de la EA, o lo hacen mínimamente, y así, se consideran un hallazgo específico de EA tanto en estudios clínicos como en aquellos confirmados por autopsia<sup>48</sup>.

El aumento de los niveles combinados de ambas proteínas tau, T-tau y P-tau, en pacientes con DCL que progresan a EA ha sido descrito en varios trabajos<sup>49</sup>, encontrando en algunos casos que podrían ser marcadores muy importantes de conversión<sup>50</sup>.

Tanto la proteína  $\beta A_{1-42}$  como la Tau pueden aparecer alteradas en otras demencias y trastornos neurológicos<sup>51,52</sup>, pero el uso combinado de estos biomarcadores se ha demostrado de gran utilidad tanto para el diagnóstico como para el pronóstico de pacientes en todos los estadios, incluso en ancianos sanos, probablemente porque juntos pueden identificar los dos aspectos patológicos de la EA: las placas amiloides y la neurodegeneración. Varios trabajos muestran que la utilización de los dos marcadores de forma conjunta puede proporcionar el mejor dato discriminativo entre pacientes con EA e individuos sanos<sup>52-54</sup>, incluso en pacientes con DCL<sup>29,55,56</sup>. De la misma manera, el riesgo de progresión es mayor en aquellos individuos con DCL que presentan bajos niveles de  $\beta A_{1-42}$  y aumento de proteínas Tau en LCR<sup>29,57</sup>.

## INTRODUCCIÓN

También los cocientes Tau/ $\beta$ A<sub>1-42</sub> y p-Tau/ $\beta$ A<sub>1-42</sub> han sido utilizados por diferentes investigadores como un reflejo de la relación entre las vías amiloide y Tau, mostrándose como el mejor predictor de progresión y rápido empeoramiento de la enfermedad, sobre todo si se utilizan de forma combinada con niveles  $\beta$ A<sub>1-42</sub> y Tau en LCR<sup>53</sup>.

### 1.2.1.2 NEUROIMAGEN

Durante décadas, las técnicas de imagen en la EA se han utilizado únicamente como método de exclusión de patologías potencialmente tratables. Sin embargo, en los últimos años se ha objetivado que pueden detectar y cuantificar los cambios cerebrales morfológicos y funcionales en la EA, pudiendo ser marcadores positivos de enfermedad. Por este motivo, los cambios en la neuroimagen se han ido incorporando como criterios diagnósticos en los últimos consensos<sup>18,58</sup>.

En cuanto a las técnicas de neuroimagen estructural la RM es una de las técnicas más utilizadas. Mediante esta técnica es posible identificar los cambios volumétricos en diferentes áreas cerebrales, detectando la atrofia, resultado de la pérdida de neuronas y sinapsis, y los cambios volumétricos en diferentes áreas cerebrales. Numerosos estudios con RM han demostrado una reducción del volumen cerebral en las regiones de los lóbulos frontales, parietales y temporales, y en especial en el hipocampo y corteza entorrinal, tanto en pacientes con enfermedad de Alzheimer<sup>59-63</sup> como en el DCL<sup>60,61,64,65</sup>. En un reciente metanálisis que investigó los factores de riesgo de progresión a EA, los 19 estudios incluidos demostraron que la atrofia del hipocampo, el lóbulo temporal medial y la corteza entorrinal y el volumen de la sustancia blanca tenían mayor incidencia en pacientes con EA que en aquellos que no presentaban la enfermedad<sup>66</sup>. De la misma manera, diversas investigaciones demostraron que la atrofia de estas áreas específicas cerebrales podría ser un predictor de progresión, no solo de individuos con DCL a EA<sup>67,68</sup>, sino también de aquellos sanos hacia un deterioro cognitivo<sup>69</sup>. Fox et al demostraron que los cambios del hipocampo preceden a los síntomas en pacientes con EA genética<sup>70</sup>. Minhas et al, en un reciente estudio, concluyeron que los cambios



## INTRODUCCIÓN

en la RM pueden ser mejores indicadores pronósticos que los test cognitivos<sup>71</sup>. En el análisis de Risacher et al incluso se llega a afirmar que la atrofia temporal medial en RM es el mejor marcador de progresión de etapas prodrómicas a demencia y que el volumen del hipocampo es la más robusta<sup>72</sup>. Sin embargo, a pesar de su importante papel en los ensayos clínicos, las dificultades de la valoración visual<sup>73</sup> y el hecho de que pueda aparecer en otras enfermedades<sup>74</sup>, hacen que no se haya demostrado útil como instrumento diagnóstico único<sup>73</sup>, debiendo usarla en la práctica siempre dentro del contexto clínico del paciente.

Como instrumento de evaluación de gravedad de la enfermedad la RM podría tener más utilidad en la práctica clínica, ya que se ha demostrado que el ritmo anual de aparición de atrofia global cerebral es mayor en individuos con EA que en sanos<sup>75</sup>, se acelera tras el comienzo de los síntomas y a medida que avanza la enfermedad<sup>69,70,76</sup>. De esta forma, la atrofia cerebral evaluada con técnicas de volumetría por RM se ha propuesto como marcador de progresión en las últimas guías<sup>18</sup>.

Por otra parte, los cambios funcionales relacionados con la EA se han investigado a través de diferentes técnicas de RM funcional<sup>77</sup>, SPECT cerebral de perfusión<sup>78</sup> y en particular con FDG-PET. Con esta última técnica se observa una disminución del metabolismo de la glucosa en áreas temporales y parietales, cíngulo posterior e hipocampo<sup>79,80</sup>. Esta alteración del consumo de glucosa, debida a los fenómenos patológicos de la enfermedad, se produce incluso antes de la muerte celular y la atrofia secundaria, por lo que varios estudios han demostrado su utilidad diagnóstica en los estadios prodrómicos<sup>81</sup>, DCL<sup>82,83</sup> y fases muy iniciales de la enfermedad<sup>84-86</sup>, sirviendo incluso como herramienta para realizar un diagnóstico diferencial temprano con otro tipo de demencias<sup>83</sup>. Existe un metanálisis que le confiere a la FDG-PET una sensibilidad y especificidad globales en torno al 86% para discriminar entre EA y controles sanos o pacientes con otro tipo de demencias<sup>87</sup>. De igual forma, varios autores centraron sus esfuerzos en el valor pronóstico del FDG-PET<sup>88-90,91,92,93</sup>. Los hallazgos del estudio longitudinal de Kim et al determinaron que los pacientes con DCL que presentaban menor función en áreas frontales tenían más riesgo de desarrollar EA<sup>91</sup>. También en el estudio de Pagani<sup>92</sup> la

## INTRODUCCIÓN

alteración del metabolismo de ciertas áreas cerebrales fue mayor en pacientes con DCL que desarrollaron EA comparados con aquellos que no evolucionaron y con controles; y Morbelli et al<sup>93</sup> concluyeron que el hipometabolismo del córtex temporal izquierdo marca la progresión a EA desde estadios de DCL.

Mención aparte merecen las técnicas de neuroimagen molecular que, desarrollando trazadores con capacidad para unirse a la proteína amiloide (como los compuestos fluorados o el ampliamente utilizado Compuesto B de Pittsburgh o N-metil-[<sup>11</sup>C]2-4'-metilamniofenil)-6-hidroxibenzotiazol), han intentado mostrar in vivo las alteraciones anatomopatológicas propias de la enfermedad. Estos estudios han mostrado una concordancia superior al 95% entre los hallazgos histopatológicos y el diagnóstico realizado mediante PET-amiloide<sup>94,95</sup>. A su vez, se ha relacionado con bajos niveles de  $\beta A_{1-42}$  en LCR<sup>96,97</sup>, apoyando su relación con la patología amiloide. En una revisión de los marcadores de imagen para el diagnóstico de EA la sensibilidad de las técnicas de PET-amiloide respecto a controles sanos fue del 88%, con una especificidad del 85%<sup>98</sup>. Así mismo, en algunos estudios parecen asociarse a mayor progresión de DCL a EA<sup>99-102</sup>. Todo ello, ha provocado que el PET-amiloide se considere como un buen marcador de la EA, llegando incluso a ser propuesto como criterio diagnóstico, junto con la historia clínica, en cualquier etapa de la enfermedad<sup>18</sup>. Sin embargo, aproximadamente entre el 25% y el 35% de los pacientes ancianos sanos presentan captación del Compuesto B de Pittsburgh (<sup>11</sup>C-PiB) en zonas prefrontales o cingulares<sup>103,104</sup>, hallazgos en concordancia con los estudios postmortem que encontraron placas de  $\beta$ amiloide en individuos sanos mayores de 75 años<sup>105</sup>, como se ha visto anteriormente. Por ello, se han relatado casos discordantes entre presentación clínica y captación molecular, pareciendo que los depósitos de proteína amiloide evaluada mediante PET no se corresponden con el estadio clínico del paciente<sup>106</sup>. Según algunos autores, como se comentará más adelante, los depósitos de amiloide podrían llegar a estabilizarse en fases más o menos tempranas de la enfermedad, precediendo a la reducción del metabolismo de glucosa y a la atrofia cerebral, marcadores que sí parecen relacionados con el empeoramiento cognitivo<sup>104,105</sup>. Así, esta técnica no es útil como marcador de

## INTRODUCCIÓN

progresión, y en caso de diagnóstico, debe ir siempre acompañado de criterios clínicos establecidos.

En los últimos años, además, se han desarrollado técnicas de neuroimagen molecular en relación con los depósitos de proteína Tau. Teniendo en cuenta su participación en la EA con la formación de ovillos neurofibrilares y que su distribución regional sigue un patrón específico en esta enfermedad<sup>107</sup>, se ha investigado una nueva modalidad trazadores de PET específicos de Tau.

Hasta el momento, basándonos en los resultados de diferentes investigaciones, 3 familias de radiotrazadores han demostrado resultados prometedores: los derivados de arquinolina THK5117 y THK5351 (THK)<sup>108</sup>, el derivado de pirido-indol AV-1451, también conocido como Flortaucipir<sup>109,110</sup> y el derivado de fenil / piridinil-butadienil-benzotiazol / benzotiazolio PBB3, de la misma familia de trazadores que Compuesto B de Pittsburgh<sup>111,112</sup>.

Tanto THK como Flortaucipir han presentado, in vivo, una captación cortical que coincide con la distribución de los depósitos de Tau en los estudios histopatológicos y estadios de progresión de Braak<sup>113</sup>. Además, han demostrado una buena discriminación entre paciente con EA y sujetos sin deterioro cognitivo<sup>114-117</sup>. Es más, en un estudio reciente que utilizó THK5317, los autores informaron de que no solo los pacientes con EA, sino también aquellos en estadios iniciales, con EA prodrómico, tenían una retención cortical significativamente mayor que los sujetos sin alteración cognitiva<sup>118</sup>. Así mismo, varios estudios, utilizando THK, han objetivado una relación significativa entre la retención cortical del marcador y el grado de alteración cognitiva<sup>114,119</sup>, lo que indica que podría relacionarse directamente con la clínica.

Por otra parte, se ha comprobado que el ligando más estudiado, el flortaucipir, no se une a las placas amiloides, ni a otras proteínas o isoformas diferentes de la Tau<sup>120,121</sup>, lo que lo hace específico para esta proteína. Sin embargo, sí se ha demostrado positividad de PET-Tau utilizando flortaucipir en formas atípicas de EA como en la atrofia cortical posterior, variante logopénica y frontal<sup>117,122,123</sup>. Así, aunque es una técnica en desarrollo, el PET-Tau es un método prometedor para explorar los patrones de depósito de Tau en diferentes

## INTRODUCCIÓN

patologías neurológicas y poder hacer un diagnóstico diferencial entre ellas y con la EA.

Por otra parte, como ya hemos visto anteriormente, parece que el PET-amiloide por sí solo no es suficiente para el diagnóstico de EA y no discrimina adecuadamente entre etapas prodrómicas o preclínicas y aquellas más avanzadas. En este aspecto, la combinación de técnicas (PET-amiloide y PET-Tau) tiene gran potencial diagnóstico.

Sin embargo, existen todavía inconvenientes y limitaciones en el uso de PET-Tau. Por una parte, sigue siendo una técnica poco accesible. Por otra, la variedad y complejidad de los depósitos de Tau en las diferentes enfermedades hace difícil la caracterización de los trazadores. La evidencia de captación de algunos trazadores en zonas diferentes de las específicas para la EA como estructuras vasculares y que contienen melanina, el mesencéfalo o ganglios basales sigue siendo una limitación que resta especificidad a la prueba.

Aun así, estos estudios, aunque preliminares, son prometedores y sientan las bases para investigaciones futuras que puedan aumentar la precisión diagnóstica de la EA<sup>121,124</sup>.

Teniendo en cuenta todos los hallazgos anteriormente comentados y la evolución de los diferentes estudios, la clasificación de los biomarcadores ha ido cambiando a lo largo del tiempo. Los llamados biomarcadores de depósito amiloide ( $\beta A_{42}$  en LCR y PET-amiloide) han mostrado ser altamente específicos de la EA<sup>29,94,125</sup>. Algunos estudios han establecido que el PET amiloide es un sustituto válido in vivo de los depósitos  $\beta A$ <sup>94,126-130</sup>, y también es comúnmente aceptado que la  $\beta A_{42}$  en LCR es un indicador válido del estado patológico anormal asociado con el depósito amiloide<sup>131</sup>. De esta manera, en las últimas guías clínicas de la IWG son denominados marcadores diagnósticos y son imprescindibles para el diagnóstico de la EA<sup>18</sup>. Incluso en la última guía de la NIA-AA, sólo la positividad de estos marcadores incluyen al individuo en el continuo de la patología de Alzheimer<sup>132</sup>. Por otra parte, aquellos biomarcadores al inicio denominados de neurodegeneración pasaron a denominarse topográficos, y posteriormente se han ido definiendo como de

## INTRODUCCIÓN

progresión<sup>18</sup> o neurodegeneración<sup>132</sup>, que son los correspondientes a la RM anatómica y funcional y el FDG-PET. Estos últimos no son útiles para el diagnóstico de la enfermedad, aunque pueden indicar la progresión de la misma. Mención aparte merecen los indicadores de taupatia (proteínas tau en LCR) útiles en el diagnóstico de enfermedad en todas las guías recientemente publicadas, pero con algunas diferencias en cuanto a la T-Tau en LCR que, dependiendo de los autores, la incluyen como biomarcador de diagnóstico<sup>18</sup> o de neurodegeneración<sup>132</sup>.

En todo caso, los biomarcadores en EA están todavía en estudio, y las próximas investigaciones arrojarán más luz y nuevos planteamientos al proceso degenerativo de la enfermedad y su diagnóstico.

### 1.2.1.3 CLÍNICA: SINDROME HIPOCAMPAL

Además de la utilidad de los biomarcadores para el diagnóstico y definición de la enfermedad, se ha ido objetivando que la alteración de los dominios cognitivos, en particular el deterioro de la memoria episódica, se relacionaban cada vez más con el desarrollo de la EA.

Como ya se ha comentado previamente, el Deterioro cognitivo leve puede ser el prelude de varias enfermedades, o de ninguna. La observación de que el DCL tipo amnésico progresaba con más frecuencia a demencia<sup>133</sup>, y particularmente a demencia tipo EA<sup>9</sup>, así como la evidencia, por pruebas de imagen, de que regiones relacionadas con la memoria estaban más prematuramente afectadas<sup>134,135</sup>, llevó a pensar que el deterioro de memoria podría ser característico del deterioro cognitivo que posteriormente se convertiría en EA.

Se realizaron numerosos estudios en pacientes con DCL con intención de esclarecer las alteraciones neuropsicológicas que marcan el paso a EA, objetivando que, efectivamente, el deterioro de la memoria puede ser el mejor indicador de progresión a EA<sup>136</sup>. Según Dubois<sup>15</sup>, los cambios neuropatológicos precoces en las regiones temporales mesiales, mucho antes del desarrollo clínico de la demencia, pueden producir un patrón de alteración de la memoria,

## INTRODUCCIÓN

diferenciador de la enfermedad en fases muy iniciales, caracterizado por un deterioro acusado de recuerdo libre y con pistas, intrusiones en los test de recuerdo y falsos reconocimientos. Este tipo de alteración de la memoria episódica, también denominado por Dubois “Síndrome amnésico tipo hipocampal”, es altamente sugestivo de EA y predictor de la misma, incluso años antes del desarrollo de los síntomas de demencia<sup>68,137,138</sup>. En algunos trabajos se ha demostrado mejor indicador de progresión que el MMSE<sup>139</sup> o que la atrofia del lóbulo temporal<sup>136</sup>. En un estudio de 200 personas con DCL examinadas durante 5 años, aquellos con alteración de la memoria episódica tenían un riesgo mayor y más persistente de desarrollar EA, así como un declive cognitivo más rápido<sup>140</sup>.

Sin embargo, el deterioro de la memoria episódica no es la única alteración cognitiva que se ha demostrado que aumenta el riesgo de demencia tipo EA. Varios estudios han demostrado que la existencia de deterioro de varios dominios en el DCL aumenta el riesgo de EA más que la alteración única de memoria episódica<sup>141,142</sup>. Se ha revelado que los déficits de memoria semántica, atención y velocidad mental, habilidad verbal y visuoespacial y función ejecutiva predicen también la conversión a EA<sup>91,143-147</sup>, siendo la memoria episódica y semántica las más relacionadas<sup>148-150</sup> lo que se corresponde con los datos obtenidos en las pruebas de imagen de afectación de hipocampo y lóbulo temporal respectivamente.

Algunas investigaciones prospectivas demostraron que durante los años que preceden al diagnóstico de EA se alteran sucesivamente la memoria semántica, otras capacidades como la de formar los conceptos verbales, la velocidad mental, la habilidad visuoespacial y por último la memoria episódica, a lo que ya luego se añade un déficit global<sup>133,151</sup>. Estos nuevos datos, con afectación de otros dominios cognitivos incluso antes de la afectación de la memoria episódica, podrían ser útiles en el futuro para una mejor comprensión de la fisiopatología cognitiva y un diagnóstico más temprano.

## INTRODUCCIÓN

### 1.2.1.4 FACTORES GENÉTICOS

Conjuntamente con los biomarcadores y el síndrome clínico, las técnicas de investigación fueron demostrando que existen factores genéticos implicados en la EA. Así aunque la enfermedad de Alzheimer suele ser un trastorno esporádico de causa desconocida, se han descrito factores de susceptibilidad genética que suponen un riesgo importante de desarrollar la enfermedad<sup>152-154</sup>. En este estudio de los genes implicados en la EA, la investigación de las formas tempranas familiares ha sido fundamental, logrando el descubrimiento de 3 genes causales: el gen que codifica la proteína precursora del péptido  $\beta$ -amiloide (APP)<sup>155</sup>, el gen de la preselina 1 (PSEN1)<sup>156</sup> y el gen de la preselina 2 (PSEN2)<sup>157</sup>. Estas mutaciones familiares de herencia dominante y penetrancia casi completa conllevan una EA de inicio precoz y genéticamente determinado, de modo que en las guías clínicas se han convertido en el gold estándar del diagnóstico definitivo que antes constituía la histopatología<sup>16</sup>. Sin embargo, estas formas son minoritarias, constituyendo menos del 1%<sup>158</sup>.

La mayor parte de los casos de EA son tardíos y esporádicos, o presentan una limitada agregación familiar. Las causas de esta forma de EA continúan siendo desconocidas. A pesar de ello, existen evidencias de que también hay factores genéticos implicados que confieren susceptibilidad al individuo aunque, a diferencia de los previos, no son determinantes. Desde principios del siglo XXI, las nuevas tecnologías de genotipado de alto rendimiento han revelado la existencia de varios de estos genes relacionados con la EA, como CLU, CR1 y PICALM<sup>159,160</sup>, y han indicado que probablemente exista una heterogeneidad genética importante en la enfermedad. Hasta el momento, el principal gen relacionado de forma consistente con la EA es el que codifica para la apolipoproteína E (APOE)<sup>161-163</sup>.

La apolipoproteína E, implicada en el transporte de lipoproteínas, vitaminas liposolubles y colesterol en el organismo, es producida por astrocitos y microglía en el tejido cerebral, y participa de forma activa en el mecanismo de regeneración cerebral. Tiene tres variantes polimórficas ( $\epsilon 2, \epsilon 3$  y  $\epsilon 4$ ), y el gen que las codifica se encuentra en el cromosoma 19. La variante más frecuente

## INTRODUCCIÓN

en la población caucásica es la  $\epsilon 3$ , sin embargo, las investigaciones señalaron que los enfermos con EA presentaban una frecuencia mucho más elevada del alelo  $\epsilon 4$  que la población general<sup>161,162,164</sup>. Así, se determinó que un portador heterocigoto del alelo  $\epsilon 4$  tiene un riesgo de padecer la enfermedad entre 1,1 y 5,6 veces mayor que la población general, mientras que el riesgo del homocigoto es de entre 2,2 y 33,1 veces mayor<sup>164</sup>. Este aumento de riesgo, que además varía según se trate de un portador heterocigoto u homocigoto (dosaje genético), fue corroborado por otros grandes estudios como el Rotterdam<sup>165</sup> o el Framingham<sup>166</sup>. Las investigaciones posteriores comprobaron que este alelo  $\epsilon 4$  estaba asociado con mayor riesgo en individuos portadores que no tenían antecedentes familiares de demencia, y que se asociaba a casos tanto precoces como tardíos, disminuyendo además la edad de aparición de los síntomas<sup>161</sup>. Farrer et al<sup>167</sup> asoció el la presencia del alelo $\epsilon 4$  a mayor riesgo de EA en todos los grupos de edad, pero el efecto se demostró mayor entre los 60 y 75 años, disminuyendo posteriormente. Este adelanto de la edad de presentación de la demencia y mayor riesgo entre este grupo de edad relacionado con el alelo $\epsilon 4$  ha sido corroborado en otros estudios<sup>168,169,170,171</sup>, siendo el único factor de riesgo genético que ha demostrado este efecto. En algunos estudios se ha asociado diferente influencia del alelo $\epsilon 4$  según el sexo, siendo mayor el riesgo en mujeres<sup>167,172-174</sup>.

Varias investigaciones centraron sus esfuerzos en el estudio del alelo $\epsilon 4$  como factor predictor de desarrollo de EA desde DCL o estadios prodrómicos, siendo los resultados discordantes. Algunos estudios longitudinales no demostraron que el alelo $\epsilon 4$  pudiese predecir EA comparándolo con la evaluación cognitiva, que sí lo hacía<sup>175,176</sup>. Por el contrario en un estudio de Petersen et al demostró ser un fuerte predictor de demencia independiente de los test cognitivos<sup>177</sup>. No obstante, lo que sí parece claro es que, independientemente de que pueda ser un predictor de demencia o adelante la edad de su aparición, una vez aparecen los síntomas, la progresión de la enfermedad no está influida por el alelo APOE $\epsilon 4$ <sup>164,178</sup>.

Por otro lado, ciertos factores tanto genéticos como ambientales han demostrado modificar la susceptibilidad de la presencia de APOE $\epsilon 4$ . Por



## INTRODUCCIÓN

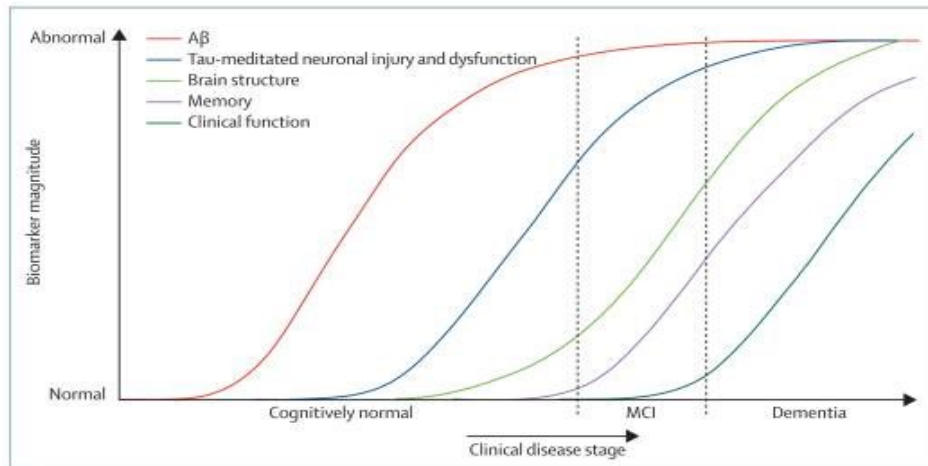
ejemplo existen factores de riesgo vascular pueden aumentar el riesgo en portadores<sup>179</sup>, y el papel protector del alelo  $\epsilon 2$  es bien conocido<sup>180</sup>.

Hasta el momento no se ha encontrado ningún factor genético de susceptibilidad de mayor importancia que el APOE, pero no se debe olvidar que no es un gen determinante de enfermedad ni influye en el ritmo de progresión. Entre el 40 y 50% de los enfermos de Alzheimer no son portadores de APOE $\epsilon 4$  y no todos los portadores sufrirán EA<sup>166</sup>. La presencia de ApoE4 no es ni necesaria ni suficiente para el desarrollo de la enfermedad, su sensibilidad y especificidad son bajas<sup>181,182</sup>, por lo que no puede considerarse una prueba diagnóstica de enfermedad independiente de las pruebas diagnósticas tradicionales<sup>183</sup>. La escasa capacidad predictiva en sujetos asintomáticos o con DCL, junto con el desconocimiento de otros factores de riesgo que puedan influir en él, hacen que su uso para predecir la demencia no esté recomendado.

### 1.2.2 MODELO DINÁMICO DE BIOMARCADORES

La hipótesis de la cascada amiloide, que ordenó cronológicamente los procesos patológicos que conducen a la EA, y la aceptación de que los cambios son graduales, representando la demencia el estadio final, llevaron a pensar que los biomarcadores podrían ser indicadores de estos cambios específicos. De esta manera, no alcanzarían niveles de forma simultánea, sino gradual y ordenadamente, pudiéndose relacionar incluso con los cambios clínicos. De esta manera, Jack et al<sup>25</sup> presentó un modelo hipotético de la dinámica de los biomarcadores en la patogénesis de la EA. El proceso comenzaría con el depósito anormal de fibras  $\beta A$ , que se reflejaría en el descenso de niveles de  $\beta A_{1-42}$  en LCR y el aumento de retención en el córtex del compuesto B de Pittsburg en el PET. Algún tiempo después, el daño neuronal comenzaría a producirse, evidenciado por el aumento de los niveles de proteína Tau en el LCR. Seguiría después una disfunción sináptica, resultando en el descenso de consumo de fluorodeoxiglucosa medido por PET. A medida que progresa la degeneración neuronal, se produce atrofia en ciertas áreas cerebrales, lo que se convierte detectable en la RM (*figura 1.4*).

## INTRODUCCIÓN



**Figura 1.4 Modelo dinámico de biomarcadores**

Posteriormente investigadores como Villemagne et al<sup>184</sup> y Prestia et al<sup>185</sup> corroboraron estos hallazgos mediante estudios longitudinales en pacientes en diferentes estadios.

De estos estudios se extrajeron conclusiones que permitieron el avance posterior en el diagnóstico de todas las fases de la enfermedad. Los biomarcadores preceden a los síntomas clínicos, por lo que puede ser de utilidad en fases preclínicas. El depósito de placas amiloides y por lo tanto la positividad de los marcadores que los reflejan, se alteran en fases muy iniciales, antes que los marcadores de neurodegeneración, sin embargo una vez alterados permanecen estables a lo largo de todas las fases de la enfermedad. Al contrario, los marcadores de neurodegeneración pueden ser útiles para valorar la gravedad. Además, como se puede apreciar en la gráfica, ninguno de los biomarcadores es estático, variando de forma sigmoide a lo largo del tiempo, lo que abre la puerta a pensar que se podría realizar una estadificación exhaustiva de la enfermedad desde las fases más tempranas basada en biomarcadores. Por último, se ha observado que los marcadores de imagen proporcionan una información crucial de las fases de la enfermedad, ya que en un momento dado de la enfermedad diferentes áreas cerebrales se encontrarán en diferentes etapas fisiopatológicas, afectándose en orden anatómico, lo que proporciona mayor información evolutiva.

## INTRODUCCIÓN

Basándose en estos principios, diferentes investigadores han ido evaluando los marcadores y diferentes combinaciones de los mismos para el diagnóstico de la EA y evaluación de su progresión. También de esta manera se han ido clasificando de diversas formas según su naturaleza o utilidad, como se ha comentado brevemente en el apartado previo, dejando de lado la clasificación original de depósito amiloide o de neurodegeneración, incluso llegando a clasificarlos por niveles o como diagnósticos y de progresión, según su utilidad, en las últimas guías como se analizará con más detalle posteriormente.

### 1.3. ENFERMEDAD DE ALZHEIMER

#### 1.3.1. CONCEPTO Y EVOLUCIÓN DE LOS CRITERIOS DIAGNÓSTICOS

Durante la mayor parte de la Historia de la Humanidad se ha utilizado el término demencia para designar a casi cualquier tipo de trastorno cognitivo y de conducta, no siendo hasta finales del siglo XIX y principios del XX cuando se empieza a perfilar con claridad la organicidad de la misma. En aquellos años solo se distinguía entre demencia senil o presenil, según la edad de presentación. En este contexto, Alois Alzheimer describió en 1906 las características clínicopatológicas de la enfermedad, que fue considerada un tipo de demencia presenil durante años<sup>186,187</sup>. Desde entonces hasta nuestros días son muchos los avances que se han logrado en el conocimiento de la enfermedad, patogénesis, biomarcadores y tratamientos. Estos avances han dado lugar también a cambios en la definición del concepto y en el diagnóstico tanto en la práctica clínica como en el campo de la investigación.

Hasta hace pocos años, y durante mucho tiempo, los criterios diagnósticos más consolidados y utilizados fueron los propuestos en 1984 por el grupo del National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke y la Alzheimer's Disease and Related Disorders Association: los llamados NINCDS-ADRDA<sup>188</sup>. Según estos criterios, la definición de EA estaría determinada por un cuadro clínico compatible en ausencia de otras enfermedades que pudieran explicar el cuadro. No existían biomarcadores o técnicas diagnósticas confirmatorias de la enfermedad, excepto la evidencia histopatológica por biopsia postmortem. Así, la enfermedad de Alzheimer se definía como una probabilidad diagnóstica, existiendo criterios para EA probable y EA posible, siendo solo definitiva si se confirmaba por anatomía patológica (*tabla 1.4*).

Para estos autores, los síntomas clínicos y la alteración anatómica eran inseparables y no podían existir el uno sin el otro; son unos criterios basados en un concepto clínico-patológico.

## INTRODUCCIÓN

| CRITERIOS DIAGNOSTICOS NINCDS-ADRDA  |
|--|
| <b>Criterios para diagnóstico clínico de EA probable</b>   |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>- Demencia diagnosticada mediante examen clínico y documentada con el examen minimental de Folstein, la escala de demencia de Blessed o algún examen similar y confirmadas con estudios neuropsicológicos</li> <li>- Deficiencia en dos o más áreas cognitivas</li> <li>- Empeoramiento progresivo de la memoria y de otras funciones cognitivas</li> <li>- Sin presencia de alteración del nivel de consciencia</li> <li>- Comienzo entre los 40 y los 90 años de edad, con mayor frecuencia después de los 65</li> <li>- Ausencia de alteraciones sistémicas u otras enfermedades cerebrales que pudieran producir el deterioro progresivo observado de la memoria y de las otras funciones cognitivas</li> </ul> |
| <b>Criterios que apoyan el diagnóstico de la EA probable</b>   |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>- Deterioro progresivo de alguna función cognitiva específica como el lenguaje (afasia), alteraciones motoras (apraxia) y de la percepción (agnosia)</li> <li>- Deterioro de las actividades de la vida diaria y alteraciones conductuales</li> <li>- Antecedentes familiares de trastorno similar, especialmente si tuvo confirmación histopatológica</li> <li>- Resultados de laboratorio:               <ul style="list-style-type: none"> <li>• LCR normal en las determinaciones estándar</li> <li>• EEG normal o con alteraciones inespecíficas como incremento de la actividad e ondas lentas</li> <li>• Atrofia cerebral en TAC, con progresión en la observación seriada</li> </ul> </li> </ul>            |
| <b>Aspectos clínicos compatibles con el diagnóstico de EA probable tras excluir otras causas de demencia</b>   |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>- Meseta en el curso de progresión de la enfermedad</li> <li>- Síntomas asociados de depresión, insomnio, incontinencia, ideas delirantes, ilusiones, alucinaciones, accesos emocionales, físicos o verbales, alteraciones de la conducta sexual, pérdida de peso.</li> <li>- Otras alteraciones neurológicas en algunos pacientes, especialmente en los que se encuentran en fase avanzada, como hipertonía, mioclonías o alteración de la marcha</li> <li>- Convulsiones en la fase avanzadas de la enfermedad</li> <li>- TAC cerebral normal para la edad del paciente</li> </ul>  |
| <b>Aspectos que convierten el diagnóstico de EA probable en incierto o improbable</b>  |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>- Instauración brusca o muy rápida</li> <li>- Manifestaciones neurológicas focales</li> <li>- Convulsiones o alteraciones de la marcha precoces</li> </ul>  |
| <b>Diagnóstico de EA posible</b>   |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>- Demencia, con ausencia de otras alteraciones sistémicas, psiquiátricas y neurológicas que pueden causar esa demencia, pero con una instauración, manifestaciones o patrón evolutivo que difieren de lo expuesto para el diagnóstico de EA probable.</li> <li>- Presencia de una segunda alteración, cerebral o sistémica, que podría producir demencia pero que no es considerada por el clínico como la causa de esta demencia</li> <li>- En investigación, cuando se produce un deterioro gradual e intenso de una única función cognitiva, en ausencia de otra causa identificable.</li> </ul>   |
| <b>Criterios diagnósticos de EA definitiva</b>   |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>- Criterios clínicos de EA probable junto con</li> <li>- Comprobación histopatológica mediante biopsia o autopsia</li> </ul>  |

**Tabla 1.4 Criterios diagnósticos de EA según la NINCDS-ADRDA**

## INTRODUCCIÓN

La sensibilidad y especificidad de los criterios del NINCDS-ADRDA es de un 81% y 73% frente al diagnóstico histopatológico<sup>189</sup>, variando entre 81-93% de sensibilidad para EA probable o EA posible respectivamente y el 48-70% de especificidad para las mismas entidades<sup>190</sup>.

Estos criterios, aceptados universalmente, fueron empleados durante décadas, resultando extremadamente útiles. Sin embargo, desde su publicación, en 1984, los importantes avances en el conocimiento de la enfermedad pusieron de manifiesto sus limitaciones. Según progresaban las investigaciones, se observó que la alteración patológica caracterizada por depósito amiloide, considerada el gold estándar en el diagnóstico de EA, podía aparecer en individuos sanos<sup>191-193</sup> por lo que el concepto clínico-biológico perdía fiabilidad. Además, las investigaciones realizadas durante los años previos, comenzaban a descubrir nuevos marcadores biológicos que, al aparecer en la progresión de la enfermedad, podrían ser de ayuda en el diagnóstico sin necesidad de biopsia. Continuaron perfilándose nuevos tipos de demencia, claramente diferentes de la EA, como la demencia frontotemporal o la demencia por cuerpos de Lewy, que no se podían diferenciar con los anteriores criterios. De la misma manera, se describieron casos de EA con evoluciones o manifestaciones atípicas, que siendo igualmente EA no podían ser diagnosticadas como tal. Por otro lado, uno de los pilares principales de los criterios NINCDS-ADRA era el diagnóstico clínico basándose en alteraciones cognitivas y afectación de las actividades básicas de la vida diaria. Llegado este momento, la enfermedad ya estaba muy avanzada. A medida que se conocían los mecanismos patogénicos de la enfermedad, y las investigaciones avanzaban, más evidente era la necesidad de un diagnóstico temprano, con intención de poder realizar intervenciones que modificasen el curso de la misma y detuviesen la cascada patogénica antes de que la demencia se manifestara.

Todos estos hallazgos obligaron a la comunidad científica a actualizar los conceptos, dando lugar en los últimos años al desarrollo dos esquemas diagnósticos que han supuesto una actualización del diagnóstico de demencia

## INTRODUCCIÓN

y EA: los criterios propuestos por el International Working Group (IWG) y los denominados criterios NIA-AA.

En 2007 se publicó la primera puesta al día de los criterios NINCDS-ADRDA, llevada a cabo por el International Working Group (IWG), liderado por Dubois et al<sup>16</sup>. Esta primera propuesta presentó unos criterios diagnósticos solo aplicables a la demencia tipo EA, pero que proporcionaron un nuevo marco de referencia debido a la posibilidad de diagnosticar la enfermedad durante la vida y de forma independiente del diagnóstico previo de demencia.

Según esta revisión, el criterio central de diagnóstico es el clínico, que incluye la presencia de un deterioro temprano y significativo de la memoria episódica, de al menos 6 meses de evolución, y que puede estar asociado o no a otros cambios cognitivos. De esta forma, la IWG propone unos criterios aplicables a todos los estadios de enfermedad, pudiendo diagnosticar EA sin necesidad de tener que presentar ya demencia con alteración de la funcionalidad y/o afectación de la vida diaria. A este criterio clínico fundamental ha de sumarse la existencia de biomarcadores, de manera que la EA es probable si los síntomas son compatibles y el paciente tiene alteraciones en la RMN, en el PET o en el LCR que apoyen el diagnóstico; o en caso de ser portador de alguna mutación genética (*tabla 1.5*).

Se puede por fin diagnosticar al paciente antes, durante la vida, ofreciendo una visión clínico-biológica en oposición a la clínico-patológica previa de NINCDS-ADRDA. Según Dubois, sin presencia de biomarcador o mutación genética, no es posible realizar un diagnóstico de EA, suprimiéndose el término EA posible.

Pero los criterios de 2007 todavía dejaban cuestiones sin resolver en cuanto a la definición de EA en ciertos casos. La manera de clasificar a aquellos individuos que no cumplían ambos criterios (clínicos de y de biomarcadores) todavía no estaba determinada, así como sucedía con los casos de presentación atípica, como la afasia no fluente, la afasia logopénica o la atrofia cortical posterior, que tras varios estudios se habían confirmado como parte de la EA<sup>194-196</sup>. Por lo que 3 años más tarde el grupo propuso una nueva revisión.

## INTRODUCCIÓN

|   |
|---|
| <b>CRITERIOS DIAGNOSTICOS DE EA</b>   |
| Probable EA: Criterio A más uno o más de las características de apoyo   |
| <b>CRITERIO CENTRAL DIAGNÓSTICO</b>   |
| <p>A. Presencia de empeoramiento precoz y significativo de memoria episódica que incluye los siguientes rasgos:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Cambio gradual y progresivo de la memoria referida por el paciente o informador durante más de 6 meses</li> <li>2. Evidencia objetiva de alteración significativa de la memoria episódica en la evaluación neuropsicológica</li> <li>3. La alteración de la memoria episódica puede ser aislada o asociada a otras alteraciones cognitivas al inicio de la EA o a medida que ésta avanza.</li> </ol>  |
| <b>CARACTERÍSTICAS DE SOPORTE</b>   |
| <p>B. Presencia de atrofia del lóbulo temporal medial: Pérdida de volumen del hipocampo, córtex entorrinal y amígdala evidenciada en la RMN</p> <p>C. Alteración de biomarcadores del LCR</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Disminución de las concentraciones de los niveles de <math>\beta</math>Amiloide 1-42, aumento de las concentraciones de p-Tau o T-Tau o una combinaciones de los tres.</li> <li>2. Otros marcadores bien validados que se descubran en el futuro</li> </ol> <p>D. Patrón específico de neuroimagen funcional con PET</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Metabolismo de la glucosa reducido en las regiones temporales biaterales</li> <li>2. Otros ligandos bien validados, incluidos los que previsiblemente emergerán como el compuesto B de Pittsburg o el FDDNP</li> </ol> <p>E. Demostración de una mutación autosómica dominante en familiares de primer grado</p> |
| <b>EA DEFINITIVA</b>  |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• Están presentes los criterios clínicos e histopatológicos (biopsia o autopsia)</li> <li>• Están presentes los criterios clínicos y existe una evidencia genética (mutaciones de cromosomas 1,14 o 21)</li> </ul>   |

**Tabla 1.5 Criterios diagnósticos de EA según el IWG 2007**

En una nueva revisión de 2010<sup>17</sup> el grupo de Dubois intenta responder a estas cuestiones, adoptando nuevos términos y definiciones que permiten el diagnóstico de todas las fases de la enfermedad de Alzheimer, desde cuadros presintomáticos y prodrómicos (como se ha comentado en el capítulo 1) hasta fases más avanzadas, y contempla la presencia de casos atípicos (*anexo 4 y tabla 1.6*).



## INTRODUCCIÓN

|  | DIAGNOSTICO DE EA | PRESENCIA DE DETERIORO DE MEMORIA EN LOS TEST | EVIDENCIA DE BIOMARCADORES IN VIVO | REQUERIMIENTOS ADICIONALES                             |
|--|-------------------|---|------------------------------------|--|
| EA TÍPICA                                | SI                | Necesario                                     | Necesario                          | Ninguno  |
| EA ATÍPICA                               | SI                | No necesario                                  | Necesario                          | Presentación clínica específica                        |
| EA PRODRÓMICA                            | SI                | Necesario                                     | Necesario                          | Ausencia de demencia                                   |
| DEMENCIA POR EA                          | SI                | Necesario                                     | Necesario                          | Presencia de demencia                                  |
| EA MIXTA                                 | SI                | Necesario                                     | Necesario                          | Evidencia de trastornos concomitantes                  |
| EA PRECLÍNICA<br>-Asintomático en riesgo | NO                | No presente                                   | Necesario                          | Ausencia de síntomas de EA                             |
| -EA presintomática                       | NO                | No presente                                   | No necesario                       | Ausencia de síntomas de EA y presencia de mutación     |
| DCL                                      | NO                | No necesario                                  | No necesario                       | Ausencia de síntomas o biomarcadores específicos de EA |

**Tabla 1.6 Conceptos de EA según IWG 2010**

Los primeros estadios serían preclínicos, en los que se encontrarían los pacientes asintomáticos con riesgo de EA y la EA presintomática. En el momento que aparecen los primeros síntomas, apoyados por la presencia de biomarcadores, nos encontramos ante EA, que puede ser prodrómica en su estadio inicial, o llegar a la fase de demencia por EA cuando progresa la alteración cognitiva y se afectan las actividades habituales de la vida diaria o la vida social. La demencia por EA puede ser típica, atípica (con manifestaciones menos comunes pero fenotipos bien caracterizados) o mixta (en aquellos casos en que se asocia otra causa de deterioro cognitivo). En todos los casos el diagnóstico irá apoyado por la presencia de un biomarcador.

En este marco, la designación de EA probable o posible ya no es significativa debido al uso de biomarcadores fiables y la designación de formas atípicas. De la misma manera, el concepto de EA probada se reemplaza por el de EA neuropatológicamente verificada cuando el examen postmortem se utiliza para

## INTRODUCCIÓN

verificar el diagnóstico clínico-biológico. Se distingue, además, entre los términos Enfermedad de Alzheimer y Patología de Alzheimer refiriéndose éste último a los cambios patológicos cerebrales característicos de la enfermedad, que pueden darse independientemente de la presentación clínica.

En los criterios de 2010 no hubo cambios sustanciales en el algoritmo diagnóstico de la EA, excepto en la consideración de las formas atípicas. Sin embargo, sí se dividieron los biomarcadores en fisiopatológicos (disminución de concentración de  $\beta$ -amiloide, aumento de tau total y tau fosforilada en líquido cefalorraquídeo y detección de depósito amiloide detectado por PET, resultado de las lesiones histopatológicas cerebrales) y topográficos (atrofia del lóbulo temporal detectada por RMN y disminución del metabolismo de glucosa en regiones temporo-parietales en PET-fluorodesoxiglucosa, resultado de los cambios cerebrales en las regiones más típicamente afectadas por la EA).

La última revisión de los criterios IWG se realiza en 2014<sup>18</sup>, en base al mejor conocimiento de los biomarcadores y de los fenotipos de las manifestaciones atípicas de EA.

Los biomarcadores ya denominados fisiopatológicos en 2010, se mostraron altamente específicos para el diagnóstico de la EA. Como hemos visto en apartados previos, la disminución de la proteína amiloide beta1-42 en LCR es un reflejo de la carga de amiloide cerebral, T-tau se relacionó directamente con la intensidad de degeneración neuronal y P-tau demostró ser un marcador de ovillos neurofibrilares<sup>36</sup>. De esta manera, diversos estudios dedujeron que la combinación de estas tres proteínas permitía predecir con gran certeza una demencia por EA, alcanzando hasta un 90-95% de sensibilidad y 90% de especificidad<sup>197,198</sup>. Así mismo, la detección de depósitos de proteína amiloide por PET se correlacionó fuertemente con la presencia de placas neuríticas y con la progresión de la enfermedad en pacientes con DCL <sup>94,95,99,199-201</sup>. Con estos datos los autores afirman que se puede diagnosticar EA típica en aquellos individuos que presenten un síndrome de amnesia de tipo hipocampal con cambios cognitivos o conductuales, y al menos una de las siguientes alteraciones: reducción de los niveles de amiloide beta1-42 con aumento de los

## INTRODUCCIÓN

de proteína T o P tau en el LCR, o mayor captación del trazador para amiloide en la PET (*tabla 1.7*). Así mismo, se incluyen estos biomarcadores de diagnóstico en los criterios de la EA mixta, redefiniendo la misma en esta revisión (*anexo 6*).

| CRITERIOS DIAGNOSTICOS DE EA TÍPICA   |
|---|
| Probable EA: Criterio A más uno o más de las características de apoyo   |
| CRITERO CENTRAL DIAGNÓSTICO   |
| A. Presencia de empeoramiento precoz y significativo de memoria episódica (aislada o asociada a otros cambios cognitivos y/o conductuales sugestivos de deterioro cognitivo o demencia) que incluye los siguientes rasgos: <ul style="list-style-type: none"><li>• Cambio gradual y progresivo de la memoria referida por el paciente o informador durante más de 6 meses</li><li>• Evidencia objetiva de síndrome amnésico tipo hipocampal en la evaluación neuropsicológica</li></ul> |
| EVIDENCIAS IN VIVO DE PATOLOGÍA DE EA   |
| B. Evidencia de patología de Alzheimer in vivo por uno de los siguientes biomarcadores: <ul style="list-style-type: none"><li>• Disminución de las concentraciones de los niveles de <math>\beta</math>Amiloide 1-42 junto con aumento de las concentraciones de p-Tau o T-Tau en LCR</li><li>• Aumento de captación de amiloide con PET</li><li>• Presencia de mutación genética autosómica dominante en PSEN1, PSEN2, o APP.</li></ul>  |

**Tabla 1.7 Criterios diagnósticos de EA típica IWG-2**

Los biomarcadores topográficos desaparecen de los criterios diagnósticos de EA, teniendo utilidad, según el grupo liderado por Dubois, para caracterizar los diferentes fenotipos de la EA atípica, que por otra parte en esta revisión se definen de forma más precisa, incluyendo la variante posterior, la logopéunica y la frontal (*anexo 7*).

De esta manera, en esta última revisión se redefinen los biomarcadores, dejando atrás la clasificación de fisiopatológicos y topográficos. Apoyándose en el mejor conocimiento de evolución fisiopatológica de la enfermedad y en los

## INTRODUCCIÓN

diversos estudios realizados sobre los diferentes marcadores, los diferencia en biomarcadores de diagnóstico y de progresión. Los primeros serían aquellos que indican la presencia específica de patología amiloide o patología tau, que reflejan la afectación in-vivo. Éstos están presentes en todos los estadios de la enfermedad, incluso en los casos asintomáticos, siendo específicos del diagnóstico de la enfermedad independientemente de la clínica. Los biomarcadores de progresión son la RM anatómica y funcional, y el FDG-PET. Éstos son poco específicos para el diagnóstico, pero indican gravedad y progresión de enfermedad, por lo que pueden no estar presentes en los primeros estadios. Con ello, Dubois también logra simplificar el algoritmo diagnóstico: ya no existen criterios de apoyo y una entidad de EA definitiva; el diagnóstico es certero si se cumple el criterio clínico junto con un marcador diagnóstico, definiendo de forma definitiva a la EA como una entidad clínicobiológica (*tabla 1.7*).

El otro grupo de expertos que durante los últimos años ha realizado una puesta al día de los criterios diagnósticos NINCDS-ADRDA, es el NIA-AA, el trabajo conjunto del National Institute of Aging (NIA) y la Alzheimer's Association (AA)<sup>58</sup>.

La primera propuesta de los mismos se publicó en 2011 y determinaron el diagnóstico de DCL y demencia secundarios a enfermedad de Alzheimer. Los criterios clínicos, que no precisan de pruebas avanzadas y pueden ser evaluados eventualmente por cualquier médico, constituyen el núcleo principal de este esquema, que parte de la confirmación clínica del síndrome demencial por cualquier causa. Estos criterios clínicos se centran en la clínica ya conocida de alteración funcional, alteración cognitiva y deterioro con respecto al estado previo, siendo precisa una verificación entre la historia clínica obtenida por el paciente y un informante cercano y la valoración objetiva del estado mental (*tabla 1.8*). Sin estos criterios el paciente no puede ser diagnosticado de EA.

## INTRODUCCIÓN

### Crterios clínicos centrales para demencia por cualquier causa

Se diagnostica demencia cuando hay síntomas cognitivos o conductuales que:

1. Interfieren con la capacidad de funcionamiento normal en el trabajo o las actividades habituales de la vida diaria
2. Suponen un deterioro con respecto a la capacidad de rendimiento previa.
3. No se pueden explicar por la presencia de un delirium o un trastorno psiquiátrico mayor
4. Se diagnostica por la combinación de la historia clínica obtenida del paciente y de un informante cercano y la valoración objetiva del estado mental, ya sea una evaluación cognitiva a la cabecera del paciente, o una evaluación neuropsicológica formal
5. La alteración cognitiva implica al menos dos de los siguientes aspectos: a) Capacidad alterada de adquirir y recordar nueva información; b) Deterioro en el razonamiento, realización de tareas complejas o capacidad de juicio; c) Deterioro de las habilidades visuoespaciales y perceptivas; d) Deterioro del lenguaje, e) Cambio en la personalidad o el comportamiento.

**Tabla 1.8** Criterios clínicos centrales para demencia por cualquier causa NIA-AA 2011

Una vez diagnosticada la demencia, la NIA-AA, propone diferentes términos en base a la probabilidad de que el cuadro demencial sea debido a EA: Demencia por EA probable, Demencia por EA posible, Demencia por EA probable o posible con evidencia de proceso fisiopatológico de EA, Demencia por EA probada (*tabla 1.10*).

- ENFERMEDAD DE ALZHEIMER PROBABLE: Se utilizará este término cuando el paciente cumpla los criterios de demencia y, además, las características clínicas de EA consideradas núcleo principal (*tabla 1.9*). La demencia debida a EA probable podría considerarse con un 'grado aumentado de certeza' cuando el deterioro cognitivo ha sido documentado a través de evaluaciones sucesivas; sin embargo, esto solo implica que aumenta la certeza de que el paciente presente un proceso patológico, pero no aumenta la certeza de que este proceso sea EA. También podría considerarse con un 'grado aumentado de certeza', en este caso de demencia tipo EA, al 'paciente portador de una mutación genética causante de EA' (genes de las preselinas 1 y 2 y en el gen de la proteína precursora de amiloide).

## INTRODUCCIÓN

### Criterios clínicos centrales para EA probable

Deterioro cognitivo gradual, en meses o años, que no se produce de forma brusca:

- A. Presenta una clínica definida de empeoramiento cognitivo, ya sea referida por paciente o familiar u objetivada
- B. Los principales déficits cognitivos son evidentes mediante la historia y la exploración con las siguientes presentaciones:
  - i. Amnésica. La más común. Los déficits deberían incluir deterioro en el aprendizaje y en el recuerdo de información reciente.
  - ii. No amnésica: presentación con alteración del lenguaje, presentación visuoespacial, disfunción ejecutiva.En ambas presentaciones es imprescindible tener más de un dominio afectado.
- c. El diagnóstico de EA probable quedaría excluido en caso de que existiese evidencia de otro tipo de demencia, enfermedad cerebrovascular, enfermedad neurológica concomitante, así como enfermedades no neurológicas o medicaciones que pudiesen influir en la cognición.

**Tabla 1.9 Criterios clínicos centrales para EA probable NIA-AA 2011**

- ENFERMEDAD DE ALZHEIMER POSIBLE: Se hablará de EA posible en aquellos casos en los que se cumplan parte de los criterios nucleares pero el curso de la enfermedad sea atípico o no esté suficientemente documentado; o en aquellas situaciones de presentación de etiología mixta en que se conoce otro tipo de enfermedad concomitante que pueda influir en la cognición.

Además de estos dos términos, los nuevos criterios NIA-AA permiten la utilización de biomarcadores para el diagnóstico. Los biomarcadores sobre los que los criterios NIA-AA hacen hincapié son aquellos que evidencian depósito de  $\beta$ -amiloide (ya sea por demostrar niveles bajos de proteína  $A\beta_{42}$  en líquido cefalorraquídeo o por imágenes de depósito amiloide en el PET) y aquellos marcadores biológicos de daño neuronal (aumento de proteínas tau en LCR, disminución de fluorodeoxiglucosa en la corteza temporo-parietal demostrada por PET, atrofia desproporcionada de lóbulos temporal y parietal en la RMN) De esta manera, se habla de EA PROBABLE CON EVIDENCIA DE PROCESOS PATOFISIOLÓGICOS cuando un paciente con criterios clínicos de EA probable presenta algún tipo de biomarcador. La presencia de marcadores aumenta la certeza de que el síndrome demencial sea debido a

## INTRODUCCIÓN

EA, siendo alta si presenta ambas categorías e intermedia si solo presenta una de ellas.

Por último, solo se emplea la definición de DEMENCIA DEBIDA A EA PROBADA cuando se cumplen criterios clínicos y anatomopatológicos de EA.

| Categoría diagnóstica                             | Probabilidad de EA debida a biomarcador       | Biomarcadores de depósito $\beta$ amiloide     | Biomarcadores de daño neuronal                 |
|---|---|--|--|
| <b>EA PROBABLE</b>                                |   |  |  |
| Basado en criterios clínicos                      | No informativo                                | Inválido, conflictivo o indeterminado          | Inválido, conflictivo o indeterminado          |
| Con 3 niveles de evidencia fisiopatológica de EA  | Intermedio<br>Intermedio<br>Alto              | Inválido/indeterminado<br>Positivo<br>Positivo | Positivo<br>Inválido/Indeterminado<br>Positivo |
| <b>EA POSIBLE</b>                                 |   |  |  |
| Basado en criterios clínicos                      | No informativo                                | Inválido, conflictivo o indeterminado          | Inválido, conflictivo o indeterminado          |
| Con evidencia de de proceso fisiopatológico de EA | Alto pero sin descartar una segunda etiología | Positivo                                       | Positivo                                       |
| <b>EA POCO PROBABLE</b>                           | Bajo  | Negativo                                       | Negativo                                       |

**Tabla 1.10 Categorías diagnósticas de EA según biomarcadores NIA-AA 2011**

Los criterios NIA-AA siguen siendo principalmente clínicos, para poder acercarse al diagnóstico sin necesidad de instrumentos tecnológicos; sin embargo, presentan cambios sustanciales con respecto a los previos de 1984: se actualizan los términos y se adoptan otros nuevos, contemplando además la posibilidad de análisis de biomarcadores, que se integran en el concepto esperando que aumenten la especificidad del diagnóstico. Se incluyen otro tipo de manifestaciones clínicas y conductuales, además de la presencia del síndrome amnésico, y se intenta dar cabida en la definición a otro tipo de demencias. Se retira de la definición la edad de aparición de los síntomas, pudiendo manifestarse a cualquier edad. Además, los criterios NIA-AA definen el estadio preclínico de la EA y revisan el concepto de DCL, como ya se ha visto en capítulos anteriores (capítulo 1.1.1). En esta revisión la definición de DCL se apoya en el uso de biomarcadores (*anexo 2 y tabla 1.2*) y subraya el continuo de la EA independientemente de que esté en fase de demencia o

## INTRODUCCIÓN

DCL, siendo un cambio fundamental en los criterios de la enfermedad. Éste fue uno de los principales avances en la definición de la EA al considerarla como un proceso nosológico que posee una continuidad desde fases asintomáticas hasta el desarrollo de un cuadro demencial, desde una perspectiva clínico-biológica. De esta manera, existirían estadios asintomáticos, oligo-sintomáticos y pluri-sintomáticos, pero todo formaría parte del mismo proceso patológico

En 2018 el grupo de la NIA-AA presentó una nueva revisión<sup>132</sup> etiquetada como marco investigación NIA-AA. En este trabajo los autores proponen una visión puramente biológica del concepto de EA, en la que la entidad se entiende como una enfermedad caracterizada por cambios neuropatológicos específicos. En esta nueva revisión el deterioro cognitivo es el síntoma de la enfermedad, que puede estar presente o no dependiendo del grado de la misma. Por lo tanto, y por primera vez en la historia de la Neurología, el diagnóstico de EA es independiente de los síntomas clínicos. Con estas pautas los autores equiparan la EA a otras como la HTA, osteoporosis o DM, en las que el diagnóstico se realiza con una serie de marcadores independientemente de la expresión clínica de las mismas y, además, logra dar a la EA una entidad propia y diferente del resto de demencias independientemente de su expresión clínica. Sin embargo, hay que tener en cuenta que esta actualización esta etiquetada como “marco de investigación” por estar destinada a la investigación y no a la atención clínica de rutina o como pauta de diagnóstico clínico.

Como ya hicieran otros autores anteriormente, en la nueva revisión de la NIA-AA se considera la EA como un proceso continuo que comienza antes de los síntomas. Sin embargo, en esta ocasión los biomarcadores no son utilizados como apoyo de un diagnóstico clínico, sino que definen la enfermedad. Para ello la nueva guía se basa en un documento recientemente publicado en el que se reconocen 3 grupos de biomarcadores según la naturaleza del proceso patológico que mide cada uno<sup>202</sup>. En el nivel A se encontrarían los biomarcadores de placas A $\beta$  (PET amilolide y niveles de A $\beta$ 42 en LCR). Este nivel es el principal para el diagnóstico de EA, el que indica realmente el cambio patológico del Alzheimer y sin el cual no es posible diagnosticar la enfermedad. Son los primeros que aparecen en el proceso continuo de la EA.



## INTRODUCCIÓN

En el nivel T se encuentran los biomarcadores de Tau (PET-Tau y aumento de Tau fosforilada en LCR). Estos marcadores por sí solos no pueden explicar ningún cambio neuropatológico definitorio de la EA, pero junto con los previos sí definen la EA, entendida como un estadio más avanzado del denominado cambio patológico del Alzheimer. Es decir, estos marcadores aparecen más tarde en el tiempo que los depósitos amiloides y determinan un antes y un después en el continuo de la enfermedad. Los marcadores de nivel A determinan si una persona está o no en el proceso patológico del Alzheimer, los de nivel T determinan si alguien que está en ese proceso tiene EA. Por último en el nivel C se encontrarían los biomarcadores de neurodegeneración o daño neuronal (RM anatómica, FDG-PET, Tau total en LCR). Estos son utilizados sólo para el estadiaje de la severidad, pero no definen la presencia de EA (*tabla 1.11*)

|  |
|--|
| <b>NIVEL A: AGREGADOS AMILOIDES O ESTADO PATOLÓGICO ASOCIADO</b>                               |
| Concentraciones de $\beta$ Amiloide42 en LCR o radio $A\beta_{42}/A\beta_{40}$<br>PET Amiloide |
| <b>NIVEL T: AGREGADOS TAU (OVILLOS NEUROFIBRILARES) O ESTADO PATOLÓGICO ASOCIADO</b>           |
| Concentraciones de P-Tau en LCR<br>PET-Tau   |
| <b>NIVEL C: NEURODEGENERACIÓN O DAÑO NEURONAL</b>  |
| RM anatómica<br>FDG-PET<br>Concentraciones de Total- tau en LCR                                |

**Tabla 1.11 Grupos de biomarcadores de la A/T/N**

Según la positividad o negatividad de la pruebas para cada uno de los niveles, este esquema de biomarcadores establece 8 perfiles, que definen el continuo de Alzheimer y la EA y que, además, funcionan en todo el espectro de la enfermedad, desde el inicio preclínico hasta el tardío y tanto para las presentaciones típicas como atípicas. En los casos en que se puede demostrar depósito amiloide (nivel A positivo) pero no confirmar la EA con biomarcadores de Tau (nivel T), puede existir daño neuronal (nivel N positivo). A este perfil los autores lo denominan Alzheimer y sospecha concomitante de patología no Alzheimer, lo que en otras revisiones podría denominarse EA mixta (*tabla 1.12*)

## INTRODUCCIÓN

| PERFIL AT(N) | CATEGORÍA DE BIOMARCADOR   |                       |
|--------------|--|-----------------------|
| A-T-(N)-     | Biomarcadores normales de EA   |                       |
| A+T-(N)-     | Cambio patológico de Alzheimer   | Continuo de Alzheimer |
| A+T+(N)-     | Enfermedad de Alzheimer  |                       |
| A+T+(N)+     | Enfermedad de Alzheimer  |                       |
| A+T-(N)+     | Alzheimer y sospecha concomitante de NO cambios patológicos de Alzheimer |                       |
| A-T+(N)-     | Sin cambios patológicos de Alzheimer                                     |                       |
| A-T-(N)+     | Sin cambios patológicos de Alzheimer                                     |                       |
| A-T+(N)+     | Sin cambios patológicos de Alzheimer                                     |                       |

**Tabla 1.12 Perfiles de biomarcadores y categorías de la NIA-AA**

Por otra parte, e independiente de estos perfiles de biomarcadores, la nueva guía NIA-AA, entiende que las manifestaciones clínicas también siguen una progresión continua y propone dos esquemas de clasificación cognitiva. Por una parte una distribución categórica del síndrome cognitivo, utilizando categorías tradicionales: individuo cognitivamente normal, DCL y demencia (leve, moderada o severa) (*anexo 8*). Esta clasificación es puramente clínica, sin apoyo de biomarcadores. Aunque cada una de ellas puede presentar diferentes perfiles de biomarcadores, se establece el principio de que el perfil de biomarcador y la categoría cognitiva representan fuentes independientes de información (*tabla 1.13*). La segunda clasificación es una estadificación numérica, sólo aplicable a individuos dentro del proceso continuo del Alzheimer. Refleja en 6 estadios la evolución desde una etapa inicial en pacientes asintomáticos hasta deterioro cognitivo avanzado. Presenta ciertas similitudes con la escala GDS (*anexo 9*).

Por último, hay que destacar que en esta nueva revisión no se incluye formalmente la genética, ya que se basa específicamente en los cambios neuropatológicos de la enfermedad y no en el riesgo de un individuo de desarrollar dichos cambios, que es lo que representa la genética.

## INTRODUCCIÓN

| PERFIL DE BIOMARCADORES | ESTADO COGNITIVO  |  |   |
|-------------------------|---|--|---|
|                         | SIN DETERIORO COGNITIVO   | DETERIORO COGNITIVO LEVE   | DEMENCIA  |
| A-T-(N)-                | Biomarcadores normales, sin deterioro cognitivo   | Biomarcadores normales con DCL   | Biomarcadores normales con demencia   |
| A+T-(N)-                | Cambios patológicos de Alzheimer preclínico   | Cambios patológicos de Alzheimer con DCL   | Cambios patológicos de Alzheimer con demencia   |
| A+T+(N)-                | Enfermedad de Alzheimer preclínico  | Enfermedad de Alzheimer con DCL (EA prodrómica)                                  | EA con demencia   |
| A+T+(N)+                |   |  |   |
| A+T-(N)+                | Alzheimer y sospecha concomitante de NO cambios patológicos de Alzheimer, sin deterioro cognitivo | Alzheimer y sospecha concomitante de NO cambios patológicos de Alzheimer con DCL | Alzheimer y sospecha concomitante de NO cambios patológicos de Alzheimer con demencia |
| A-T+(N)-                | Sin cambios patológicos de Alzheimer, sin deterioro cognitivo                                     | Sin cambios patológicos de Alzheimer con DCL                                     | Sin cambios patológicos de Alzheimer con demencia                                     |
| A-T-(N)+                |   |  |   |
| A-T+(N)+                |   |  |   |

**Tabla 1.13 Categorías de síndrome cognitivo en combinación con biomarcadores.**

Son muchos los avances realizados en el campo de la EA. Desde los inicios del diagnóstico de la misma, en el que el concepto se definía como una entidad clínico-patológica y en fase de demencia establecida, se ha avanzado en el descubrimiento de los mecanismos patogénicos. Esto ha permitido desarrollar nuevos criterios diagnósticos con mayor sensibilidad y alta especificidad. Aunque con algunas diferencias (*tabla 1.14*), tanto los criterios NIA-AA como los IWG han integrado biomarcadores en el proceso diagnóstico permitiendo una visión clinicobiológica de la enfermedad en sustitución del clásico punto de vista clínico-patológico de los criterios NINCDS-ADRA, y entendiéndola como un proceso continuo que comienza desde estadios preclínicos. Incluso en las nuevas recomendaciones de la NIA-AA se establecen los biomarcadores como el eje diagnóstico de enfermedad, sin necesidad de criterios clínicos.

Es posible que, en los próximos años, los nuevos descubrimientos cambien de nuevo la visión de la enfermedad, pero, el gran avance que han supuesto estos

## INTRODUCCIÓN

dos grupos de criterios en el concepto y en el diagnóstico precoz, nos obliga a tenerlos en cuenta tanto en la práctica clínica como en los trabajos de investigación presentes y futuros.

|   | CRITERIOS NIA-AA | CRITERIOS IGW | MARCO DE INVESTIGACIÓN NIA-AA |
|---|------------------|---------------|-------------------------------|
| Alteración de la memoria (síndrome hipocampal imprescindible)                   | NO               | SI            | NO                            |
| Reconocimiento de la enfermedad como un proceso continuo                        | SI               | SI            | SI                            |
| Reconocimiento de que la enfermedad de Alzheimer comienza antes de los síntomas | SI               | SI            | SI                            |
| Reconocimiento de la EA asintomática  | SI               | SI            | SI                            |
| Mantenimiento del concepto de DCL como paso previo a la EA                      | SI               | NO            | NO                            |
| Reconocimiento de presentaciones atípicas                                       | NO               | SI            | NO                            |
| Requerimiento de criterios clínicos para el diagnóstico                         | SI               | SI            | NO                            |
| Requerimiento de biomarcadores para el diagnóstico                              | NO               | SI            | SI                            |
| Biomarcadores diferenciados de amiloidosis y neurodegeneración                  | SI               | NO            | NO                            |
| Biomarcadores diferenciados de diagnóstico y progresión                         | NO               | SI            | SI                            |

**Tabla 1.14 Diferencias entre criterios NIA-AA y criterios IGW**

### 1.3.2. PREVALENCIA E INCIDENCIA DE LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER

#### - LIMITACIONES EN LA INVESTIGACIÓN EPIDEMIOLÓGICA DE LA EA

Desde que Alois Alzheimer, hace ya más de un siglo, describiese la enfermedad, la importancia epidemiológica de la EA ha ido en aumento debido al incremento de personas afectadas con el progresivo envejecimiento de la población. La investigación al respecto ha experimentado importantes avances, y hoy en día sabemos que son millones las personas que padecen demencia en todo el mundo, en su mayor parte EA. Sin embargo, desde que comenzó a ser estudiada, se han observado diferencias significativas en la prevalencia e incidencia de las mismas. La dificultad y cambios en la definición y criterios diagnósticos ha sido uno de los principales problemas. Como hemos visto en el apartado previo, los criterios clínicos se han ido modificando a lo largo del tiempo, por lo que esta heterogeneidad de criterios diagnósticos y, por tanto, de selección de población a estudio puede influir en las diferencias de resultados. Esto se comprobó en un estudio realizado por Erkinjuntti et al en 1997<sup>203</sup>. En dicho trabajo se examinaron 1879 sujetos que ya formaban parte de un gran estudio canadiense de prevalencia, el *Canadian study of health and aging: study methods and prevalence of dementia*<sup>204</sup>, y se les diagnosticó de demencia según 6 criterios diferentes: the American Psychiatric Association's Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders en su tercera edición, tercera edición revisada y cuarta edición (DSM-III, DSM-III-R, DSM-IV), the World Health Organization's International Classification of Diseases en sus novena y décima ediciones (CIE-9 y CIE-10) y el Cambridge Examination for Mental Disorders of the Elderly (CAMDEX). La proporción de sujetos con demencia variaba del 3.1% utilizando los criterios CIE-10 al 29.1% del DSM-III. Cada sistema de clasificación identificó diferentes grupos de pacientes con demencia, siendo solo 20 los diagnosticados de demencia según los 6 sistemas. Los factores que más influyeron en las diferencias de diagnóstico entre DSM-III y CIE -10 fueron la memoria a largo plazo, la función ejecutiva, las habilidades sociales y la duración de la enfermedad.

## INTRODUCCIÓN

La evolución de los criterios diagnósticos ha ido mejorando la especificidad, de manera que los criterios NINCDS-ADRDA mostraron un aumento de fiabilidad<sup>205</sup> con respecto a criterios previos, y las nuevas propuestas IWG-2 acercan cada vez más el diagnóstico clínico al anatomopatológico. En un estudio catalán reciente<sup>206</sup> se demostró cómo hasta en un 52% de los pacientes los biomarcadores permitieron modificar el grado de certeza del diagnóstico. Sin embargo, a pesar de estos avances siguen existiendo diferencias, en el último caso quizá también debido a la disponibilidad de las diferentes técnicas para el diagnóstico así como el tipo de marcador utilizado y la medida del mismo<sup>207</sup>. Por otra parte, existen otras variables relacionadas con el diseño de los estudios que pueden modificar el resultado final como puede ser la edad<sup>208</sup>, el sexo<sup>208</sup>, el nivel económico o cultural de la población, la geografía<sup>208,209</sup>, el grado de demencia incluido<sup>210</sup> o incluso las profesiones de los entrevistadores<sup>211</sup> o las pérdidas de seguimiento debido a la idiosincrasia de la población estudiada<sup>212</sup>.

Es interesante destacar que, debido a estos problemas, se han desarrollado algunas iniciativas como las recomendaciones propuestas para estudios poblacionales transversales por el proyecto EURODEM<sup>213</sup> o la iniciativa STROBE (*Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology*)<sup>214</sup> para estudios observacionales, que intentan facilitar la publicación de artículos a los investigadores.

### - PREVALENCIA E INCIDENCIA

A pesar de las limitaciones previamente señaladas, y de las diferencias epidemiológicas que puedan surgir de las mismas, la magnitud del problema de la EA es incuestionable. Según el metanálisis publicado en 2013 por M.Prince et al<sup>208</sup> se estimaba que en 2010 existía una cifra de 35.6 millones de personas afectadas de demencia, con una prevalencia global de 4.7% y un incremento sustancial en los próximos años, duplicándose cada 20 años, lo que supondría un total de 65.7 millones en 2030 y de 115.4 en 2050. Entre ellos, la mayor parte serán enfermos de Alzheimer.

## INTRODUCCIÓN

La última revisión sistemática de la epidemiología de la EA a nivel mundial fue un metaanálisis publicado en 2016<sup>215</sup>. Según este trabajo, la prevalencia de la EA en individuos mayores de 60 años en la comunidad es de 40.2 por cada 1000 (IC95%: 29,1-55,6); la incidencia anual de demencia por AD es de 34,1 por 1000 Personas (IC95%: 16,4-70,9) y la tasa de incidencia de 15,8 por 1000 personas-año (IC95%: 12,9-19,4). Los datos varían en función de si los pacientes están institucionalizados, aumentando la prevalencia hasta 226.97 por cada 1000 (IC95%: 88.23-583.87); y la región analizada, tendiendo tanto la prevalencia como la incidencia a ser mayor en Norte-América en comparación con el resto de continentes. También la edad tiene una influencia estadísticamente significativa sobre la prevalencia y la incidencia, aumentando ambas a mayor edad de los sujetos analizados.

Si nos centramos en Europa, los estudios más relevantes han sido los llevados a cabo por los estudios EURODEM, con un primer trabajo que analizó datos de prevalencia entre 1980 y 1990 y una segunda tanda más actualizada que revisó los datos existentes entre 1999 y 2000<sup>216</sup>. Según este último, la prevalencia estandarizada por edad para EA fue de 4.4%, incrementándose progresivamente con la edad. Según esta revisión, la EA es el subtipo más frecuente de demencia en todos los grupos de edad, siendo la incidencia mayor en mujeres. La última revisión de los estudios europeos se ha publicado en 2016<sup>217</sup>. En este metanaanálisis el resultado de la prevalencia de enfermedad de Alzheimer en Europa es del 5,05% (IC del 95%, 4,73-5,39) y la incidencia de 11,08 por 1.000 personas-año (IC del 95%, 10,30-11,89) en personas mayores de 65-70 años. Tanto la prevalencia como la incidencia son mayores en mujeres que en hombres y la tendencia es creciente con el aumento de la edad, datos que son similares a otros estudios. Cuando se comparan las regiones Europeas, dividiéndolas en Norte (Francia, Reino Unido, Suecia y Dinamarca) y Sur (España, Italia y Grecia) la prevalencia fue mayor en estos últimos, sin embargo la incidencia fue mayor en el norte.

En lo que se refiere a los datos sobre EA en España cabe destacar la revisión de De Pedro-Cuesta et al<sup>218</sup> y Virués et al<sup>219</sup>. El primero analizó los estudios de prevalencia desde 1999 a 2008 en España, seleccionando finalmente estudios

## INTRODUCCIÓN

de la parte central y norte del país (lo que le confería una importante desigualdad representativa de la región, y por lo tanto datos difícilmente extrapolables a toda la geografía del país). La EA fue la más frecuente de todas las demencias evaluadas, con una prevalencia variable entre 2.6% en Zaragoza hasta el 7.7% en Cataluña. El número estimado de pacientes con EA fue de 400.000, siendo mayor en mujeres y con un aumento progresivo de prevalencia con la edad, como en anteriores estudios ya se había demostrado. Por su parte, Virués et al actualizó las cifras de demencia en España con un estudio posterior, en el que se analizaron un total de 546 personas mayores de 75 años de varios puntos del país, sometiéndoles a un estudio en dos fases, una primera de cribado y una posterior de diagnóstico. Un total de 49 personas resultaron diagnosticadas de demencia, siendo 35 EA. La prevalencia ajustada a edad y sexo para EA fue de 5.6% (95% CI 3.7–7.5), y los casos estimados a escala nacional de 214,000 (95% CI 141,000–288,000). Estos datos fueron comparables a los de otras poblaciones europeas, y dieron la voz de alarma del alto número de casos no diagnosticados en la comunidad. Un estudio similar, y que cabe destacar, es el estudio DEMINVALL<sup>220</sup>. Centrado en población de nuestra región (provincia de Valladolid), analizó a 2170 individuos con edades comprendidas entre los 65 y los 104 años, de los cuales 184 fueron diagnosticados de demencia, correspondiendo a EA un 77.7%. La prevalencia cruda fue de 6.6% (95% CI: 5.5-7.6). La edad, sexo femenino y bajo nivel de educación fueron factores de riesgo independientes para EA.

### **1.3.3. MANIFESTACIONES CLÍNICAS DE LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER**

Las manifestaciones clínicas más importantes que caracterizan y definen a la EA son las alteraciones cognitivas y funcionales. Añadidas a estas, los síntomas psicológicos y conductuales, a pesar de no formar parte de los criterios diagnósticos, son de gran importancia tanto por su frecuencia como por sus implicaciones en las capacidades de los pacientes y en el entorno social.



## INTRODUCCIÓN

### 1.3.3.1 ALTERACIONES COGNITIVAS

#### - MEMORIA EPISÓDICA

La amnesia episódica de evocación es el síntoma más característico de la enfermedad de Alzheimer y el síntoma inicial más común, siendo un criterio diagnóstico principal de las formas típicas<sup>16,18</sup>. Se caracteriza por una alteración significativa en el recuerdo libre de la información que no mejora con claves semánticas, presentando además numerosas intrusiones y falsos reconocimientos<sup>221</sup>. La alteración en la adquisición de nuevos aprendizajes desde las fases iniciales de la enfermedad ha sido descrita en numerosos trabajos, como en el de Greene, Baddeley and Hodges<sup>222</sup> que encontraron alteraciones en la memoria anterógrada incluso en pacientes con un deterioro cognitivo muy leve (puntuaciones entre 24 y 30 en el MMSE). Este empeoramiento en la memoria episódica refleja la temprana afectación del lóbulo temporal medial, la corteza entorrinal y el hipocampo<sup>134,135</sup> que, como ya hemos analizado en apartados previos, puede reflejarse en pruebas de neuroimagen desde estadios muy iniciales.

En la vida cotidiana la incapacidad de los pacientes de adquirir nueva información se refleja en preguntas constantes sobre los mismos hechos, pérdida de objetos, incumplimiento de citas etc. que pueden influir en el entorno social o capacidades más complejas.

#### - MEMORIA SEMÁNTICA Y ALTERACIONES DEL LENGUAJE

Además de la memoria episódica, desde principios de los 90 se demostró que los pacientes con EA presentaban de manera característica deterioro en la memoria semántica<sup>223,224</sup>, entendiendo como tal el conocimiento conceptual, que incluye hechos, conceptos del mundo que nos rodea e información del lenguaje (significado de las palabras y conceptos).

Desde estadios iniciales, los pacientes con EA tienen dificultades para realizar los test que requieren el uso de la memoria semántica y tienen dificultades significativas en la fluencia verbal y la nominación descriptiva o por confrontación visual<sup>133,225</sup>. En la práctica clínica se observa que el paciente

## INTRODUCCIÓN

presenta dificultades a la hora de nominar y encontrar las palabras precisas, tiene dificultades en la comunicación y las conversaciones, perdiendo el hilo de las mismas o presentando dificultad para la comprensión, puede no recordar nombres de objetos de uso común y el lenguaje se empobrece. Uno de los componentes del conocimiento semántico que parece especialmente afectado en la EA es el conocimiento de las personas, presentando dificultades con los nombres propios, que algunos estudios han observado que se presenta de manera temprana en el curso de la enfermedad<sup>226</sup>.

### - DISFUNCIÓN EJECUTIVA Y DÉFICIT DE ATENCIÓN

Las funciones ejecutivas pueden definirse como un conjunto de funciones que programan, regulan y verifican la adaptación de las actuaciones a la situación con el fin de lograr un objetivo. Incluyen: la habilidad para iniciar conductas, la capacidad de anticipación y establecimiento de metas, la toma de decisiones, la planificación de estrategias y de los pasos necesarios para lograr un objetivo. También la resolución de problemas, la capacidad de inhibir interferencias cuando se requiere centrar la atención y la flexibilidad cognitiva necesaria para cambiar los planes o la conducta de acuerdo con las situaciones externas cambiantes<sup>227,228</sup>. Así, los déficits cognitivos asociados a una disfunción ejecutiva incluyen trastornos de la atención, dificultades para ordenar temporalmente los eventos que afectan la planificación, dificultades para controlar interferencias, para iniciar conductas y ejecutar actividades que requieren una secuencia de pasos sucesivos y déficit de razonamiento lógico y de flexibilidad asociativa.

Estos síntomas son muy frecuentes en el curso de la EA<sup>229-232</sup>. Un estudio realizado en 2004 por Swanberg et al<sup>229</sup> analizó las alteraciones ejecutivas en 137 pacientes con EA, concluyendo que hasta un 64% de los sujetos presentaban síntomas de este tipo, además, estos pacientes presentaban peor rendimiento en los test cognitivos, mayor grado de demencia y mayores alteraciones en las actividades básicas de la vida diaria.

En la historia clínica la familia describe a los pacientes distraídos, con falta de atención, lentos, fácilmente confusos en la realización de tareas que

## INTRODUCCIÓN

previamente para ellos eran rutinarias como cocinar, elegir el vestuario o poner una lavadora; y con incapacidad para realizar varias cosas al mismo tiempo, lo cual puede interferir con sus capacidades funcionales desde estadios tempranos<sup>233</sup>. De hecho, aunque la disfunción ejecutiva se ha descrito típicamente como un síntoma más tardío, aplicándose diferentes herramientas diagnósticas se ha observado que algunos pacientes en estadios tempranos<sup>231,232</sup>, incluso con DCL, ya presentaban dificultades en la atención y habilidades ejecutivas, pudiendo llegar a ser un factor de progresión a EA según algunos autores<sup>91,234</sup>.

### **- DESORIENTACIÓN Y ALTERACIONES VISUOESPACIALES**

Un elemento precoz bien conocido en el desarrollo de la EA es la desorientación temporal, siendo la afectación visuoespacial y la desorientación espacial más tardías, y apareciendo generalmente tras la alteración de la memoria y de los déficits ejecutivos.

Los déficits visuoespaciales aparecen principalmente como dificultades con la lectura, problemas para discriminar forma y color, incapacidad para percibir el contraste, dificultades en la orientación espacial visual y detección de movimiento, y dificultad para desarrollar estrategias visuales<sup>235-237</sup>. En un estudio realizado por Adlington et al<sup>238</sup> se examinaron 41 pacientes con EA utilizando 105 imágenes con una amplia gama de subcategorías, así como escalas de color, grises o dibujos sin color. Mientras que los individuos sanos mejoraron el rendimiento de las pruebas al añadir color o detalles a las imágenes, los individuos con EA no lo hicieron, mostrando además un deterioro significativo de las tareas de funcionamiento visual. De la misma forma, en varios trabajos publicados los pacientes con EA, comparados con individuos sanos de la misma edad, presentan deterioro en las pruebas de percepción del color, sensibilidad de contraste, percepción y razonamiento espacial y reconocimiento de rostros y objetos<sup>239-242</sup>.

Algunos estudios han demostrado que la función visuoespacial en la EA puede verse afectada al comienzo de la enfermedad<sup>243</sup>, disminuyendo gradualmente con la progresión de la enfermedad, y pudiendo servir incluso de marcador de

## INTRODUCCIÓN

progresión<sup>244</sup>, sin embargo, estos resultados han sido refutados por varias investigaciones que siguen manteniendo el inicio más tardío de estos síntomas<sup>245,246</sup>.

Debido a la alteración de la memoria y la desorientación temporal los pacientes olvidan con facilidad la fecha o el año, llegando a no saber la hora del día o no distinguiendo entre día y noche. Posteriormente presentan dificultad para orientarse en lugares, al inicio poco conocidos, posteriormente en sitios habituales, incluso en domicilio. Los pacientes no reconocen objetos, colores o caras, presentando finalmente agnosia visual o prosopagnosia.

### - PROBLEMAS DE RECONOCIMIENTO (AGNOSIAS)

A medida que avanza la enfermedad se observa una pérdida total de memoria episódica, siendo cada vez mayor la pérdida de memoria remota. Los pacientes tienen evidentes problemas de comunicación y lenguaje, así como desorientación temporal y espacial. Pero además pueden darse también agnosias. Entre ellas la prosopagnosia (incapacidad de reconocer caras) y anosognosia (incapacidad de reconocer la enfermedad) son las más frecuentes. De ésta última hablaremos con detalle más adelante.

### 1.3.3.2 MANIFESTACIONES PSICOLÓGICAS Y CONDUCTUALES

Además de los síntomas cognitivos ya descritos previamente, los pacientes con EA pueden presentar alteraciones psiquiátricas diversas. Estas alteraciones han recibido, históricamente, menos atención que los síntomas cognitivos. No considerados en la mayor parte de las ocasiones como síntomas cerebrales propios de la enfermedad y, siendo además de difícil control, no recibían tratamientos adecuados. Tras el consenso de la Interantional Psychogeriatric Association en 1996<sup>247</sup> estos síntomas comenzaron a obtener mayor relevancia. En este consenso se les definió como “*síntomas de alteración de la percepción, del contenido del pensamiento, del estado de ánimo o de la conducta que ocurren frecuentemente en pacientes con demencia*”, y se les denominó formalmente como manifestaciones conductuales y signos y síntomas psicológicos en demencias (Behavioral and psychological signs and

## INTRODUCCIÓN

symptoms in dementias, BPSD, en inglés, o síntomas psicológicos y conductuales en demencias SPCD, en español); y no como alteraciones del comportamiento genéricas como se hacía previamente.

Aunque diversos factores pueden determinar la aparición de los SPCD en la EA (personalidad previa, factores genéticos, factores ambientales, enfermedades intercurrentes...) el factor más importante son las alteraciones neurológicas que causa la propia enfermedad, habiendo estudios que han relacionado diversas alteraciones neuroquímicas<sup>248</sup> o la atrofia de estructuras cerebrales bien definidas<sup>249-252</sup> con el desarrollo de los diferentes síntomas.

Entre los síntomas psicológicos que puede desarrollar un enfermo con EA destacan los delirios, la psicosis (caracterizada por delirios, identificaciones erróneas y alucinaciones), la depresión, la apatía y la ansiedad; entre los síntomas conductuales: las conductas motoras anómalas (destacando el vagabundeo), la agitación o agresividad, la irritabilidad, la euforia, las reacciones catastróficas y las conductas sexuales inapropiadas. Además de los comentados existen otra serie de comorbilidades relacionadas con la conducta que también merecen destacarse como son los trastornos del sueño o de la alimentación.

La prevalencia de los SPCD es elevada, de manera que en algunas series se ha objetivado hasta que hasta casi un 100% de los pacientes presentan al menos un síntoma<sup>253,254</sup>, variando los porcentajes entre 61-100% en pacientes en domicilio<sup>255,256</sup> y llegando hasta el 90% en pacientes institucionalizados<sup>257</sup>. Según un estudio de Garcca-alberca et al<sup>253</sup> realizado sobre 125 pacientes con EA, el 98% de ellos presentaron SPCD, con una media de 5 síntomas por paciente. La frecuencia de presentación fue la siguiente: Apatía (75%), irritabilidad (66%), depresión (60%), agitación (55%), ansiedad (54%), conducta motora anómala (47%), delirio (38%), alteraciones del sueño (36%), desinhibición (29%), alteraciones del apetito e ingesta (28%), alucinaciones (20%) y euforia (4%). Estos datos se corresponden con los de otros estudios<sup>255,256</sup>, siendo la apatía, irritabilidad, depresión y agitación los síntomas más frecuentes.

## INTRODUCCIÓN

Numerosos estudios han demostrado que los síntomas psicológicos y conductuales en demencia aumentan a medida que progresa la enfermedad<sup>253,258</sup>, y que algunos SPCD son más comunes en fases moderadas o severas<sup>259</sup>, por lo que se han llegado a proponer como marcadores de progresión<sup>258,259</sup>. Por otro lado, se ha demostrado la relación entre grado de deterioro cognitivo y la frecuencia o gravedad de los síntomas psicológicos y conductuales<sup>260</sup>. Así, algunos estudios han revelado que los pacientes con algunos SPCD como síntomas psicóticos<sup>261</sup>, alucinaciones<sup>262</sup> o agresividad<sup>263</sup> presentan un deterioro cognitivo más rápido, o que los SPCD, especialmente la depresión o la apatía, pueden ser indicadores de un aumento de deterioro cognitivo, siendo predictores de conversión de DCL a demencia<sup>258,264-266</sup>. Sin embargo, a nivel individual la correlación cognitivo-conductual no es tan clara, ya que algunos pacientes pueden presentar SPCD severos en fases iniciales y al revés<sup>255</sup>.

Los SPCD provocan gran sufrimiento en el paciente y su familia, disminuyendo su calidad de vida<sup>267,268</sup>, aumentando la carga del cuidador<sup>267,269</sup> y la discapacidad funcional<sup>260,264,270</sup>, lo que conlleva mayor institucionalización<sup>263,271-273</sup> y mayores costes económicos<sup>274</sup>, por lo que es imprescindible su diagnóstico y tratamiento tempranos.

### 1.3.3.3 ALTERACIONES FUNCIONALES

Como hemos visto, la EA es una enfermedad de etiología multifactorial con manifestaciones múltiples y diversas, que evidente e irremediamente, traerán como consecuencia una alteración de las capacidades funcionales del paciente y disminución progresiva de su calidad de vida y de su entorno cercano. Se ha visto que las alteraciones funcionales se relacionan invariablemente con el deterioro cognitivo, de manera que la demencia se ha demostrado como uno de los factores más determinantes de discapacidad funcional en ancianos<sup>275</sup>, en relación con los síntomas cognitivos, aunque también con ciertos síntomas psiquiátricos y conductuales<sup>260,263,264,270</sup>.

Las capacidades funcionales se clasifican en tres tipos de actividades de la vida diaria: básicas, instrumentales y avanzadas. Mientras la demencia es leve,

## INTRODUCCIÓN

las actividades afectadas pueden ser únicamente aquellas más complejas o avanzadas, como actividades financieras, recreativas o laborales. En estos estadios iniciales la repercusión funcional será mayor cuanto mayor sea el nivel de exigencia profesional o la actividad social desarrollada por el paciente<sup>276</sup>. Posteriormente se alteran las actividades instrumentales, que son aquellas que permiten al paciente adaptarse al entorno dificultando la utilización de aparatos sencillos de su vida diaria como el teléfono o la lavadora, o la realización de tareas domésticas como la comida o la compra. Éstas están influenciadas por variables como el sexo, nivel económico o entorno cultural<sup>277</sup>. Tanto las actividades avanzadas, incluyendo las relaciones sociales, como las instrumentales pueden verse afectadas en estadios iniciales según las nuevas guías clínicas<sup>58</sup>, sin que la alteración funcional sea tal que signifique entrar en fase de demencia. Teniendo en cuenta esto, varios estudios han llegado a postular que estas alteraciones podrían constituir un factor de riesgo de desarrollo de demencia, y han hecho hincapié en su importancia y utilidad diagnóstica<sup>278,279</sup>.

En estadios avanzados los pacientes presentan alteración de las actividades básicas de la vida diaria, referidas al autocuidado como aseo, vestido, llegando a las fases finales con una incapacidad total que conllevará una alta tasa de complicaciones y una supervivencia muy limitada<sup>280</sup>.

### **1.3.4. INSTRUMENTOS DIAGNÓSTICOS**

Como ya se ha analizado previamente, los criterios diagnósticos de la enfermedad de Alzheimer han ido evolucionando, apoyándose en mayor o menor grado en diferentes biomarcadores. Sin embargo, en la práctica diaria el diagnóstico estaba basado esencialmente en la presentación clínica, siendo una anamnesis detallada y metódica el principal instrumento de evaluación, con una cuidadosa evaluación cognitiva y funcional, respaldadas por un informador fiable, exploración física detallada y una adecuada selección pruebas complementarias.

El clínico, dentro del proceso diagnóstico, debe reconocer en primer lugar el deterioro cognitivo, para posteriormente poder establecer un diagnóstico del

## INTRODUCCIÓN

síndrome demencial y, finalmente, de Alzheimer. Aunque no está demostrada la realización rutinaria de cribado de demencia en población asintomática<sup>20</sup>, sí es necesaria la evaluación de pacientes con síntomas de sospecha, como pérdida de memoria (síntoma inicialmente más reconocido), desorientación, pérdida de objetos, alteración funcional, síntomas psiquiátricos o cambios en la personalidad. Ante alguno de estos síntomas, el clínico debe elaborar una historia clínica que, además de una exploración neuropsicológica completa de los mismos y de su evolución, incluya antecedentes familiares de demencia, epilepsia o enfermedades psiquiátricas, y antecedentes personales de diferentes patologías que puedan influir en el deterioro o ser causantes de una alteración cognitiva de otro origen. También el tratamiento que recibe el paciente puede provocar efectos secundarios a nivel cognitivo y es necesario tenerlo en cuenta.

De la misma manera, la exploración física y neurológica del paciente debe ir orientada al diagnóstico de patologías concomitantes, otro tipo de enfermedades neurológicas o causas secundarias de demencia.

Las pruebas complementarias, además de ser esenciales para la realización del diagnóstico de demencias secundarias, permiten optimizar el diagnóstico diferencial y precoz de las demencias degenerativas. En este sentido, es preciso realizar un análisis de sangre que incluya hormonas tiroideas, perfil nutricional y serologías de causas infecciosas (en los contextos clínicos apropiados). Además, las pruebas de neuroimagen (TAC o RM cerebral) permiten descartar causas potencialmente tratables e identificar patrones específicos de atrofia temporal.

### **1.3.4.1 EXPLORACIÓN NEUROPSICOLÓGICA**

La evaluación neuropsicológica es un proceso que pretende determinar el estado cognitivo y afectivo-conductual de un sujeto<sup>281,282</sup>, empleando como instrumentos para ello los modelos teóricos, test, entrevistas, cuestionarios y escalas, que provienen de diferentes áreas de la psicología y neuropsicología. La exploración neuropsicológica constituye un componente esencial en el



## INTRODUCCIÓN

diagnóstico, pero también en el control evolutivo y la planificación del tratamiento<sup>283</sup>.

Como ya se ha comentado, el primer paso en el proceso diagnóstico es la detección y cribado del deterioro cognitivo. En este momento, la exploración neuropsicológica se basa en test neuropsicológicos breves, que requieran poco tiempo y sean sencillos de realizar, de manera que permitan detectar rápida y objetivamente a aquellas personas que puedan padecer una demencia. Un buen test de cribado debería ser capaz de detectar la mayor parte de los casos (alta sensibilidad) y presentar escasos falsos positivos (alta especificidad). Deben ser bien aceptados por los pacientes, fáciles de puntuar e independientes del lugar o nivel educativo del paciente. Además, el test breve ideal debería cumplir también una serie de requisitos metodológicos: buena consistencia interna, alta fiabilidad intra e interevaluador, buena validez predictiva y de criterio y disponer de normas comparativas. Estos test evalúan distintos ámbitos cognitivos, sin finalidad diagnóstica, aunque sí orientativa, de manera que el clínico podrá realizar una exploración más detallada dependiendo de los resultados de los mismos. Existen decenas de test validados que pueden ser utilizados según el criterio clínico. Pueden ser test breves, minibaterías de test, cuestionarios al informador e incluso test autoadministrados, con diferentes características, dominios evaluados y tiempos de duración (*tabla 1.15*).

## INTRODUCCIÓN

| NOMBRE   | SIGLAS   | ÁREAS EVALUADAS  | SENSIBILIDAD | ESPECIFICIDAD | TIEMPO        |
|--|----------|--|--------------|---------------|---------------|
| <b>Test de Fluidez Verbal Semántica</b>                                  | TFV      | Lenguaje<br>Funciones ejecutivas   | 0,91         | 0,94          | < 5 MINUTOS   |
| <b>Short Portable Mental Status Questionnaire<br/>O Test de Pfeiffer</b> | SPMSQ    | Memoria episódica<br>Memoria semántica<br>Orientación<br>Atención  | 0,86         | 0,79          |               |
| <b>Memory Impairment Screen</b>  | MIS      | Memoria episódica  | 0,8          | 0,96          |               |
| <b>Test del reloj</b>  | TdR      | Funciones ejecutivas<br>Área visuoespacial   | 0,93         | 0,93          |               |
| <b>Test de las fotos o Fototest</b>                                      |          | Memoria episódica<br>Funciones ejecutivas<br>Lenguaje  | 0,93         | 0,8           |               |
| <b>Abreviated Mental test</b>  | AMT      | Memoria episódica<br>Memoria semántica<br>Atención   | 0,91         | 0,53          |               |
| <b>Prueba de detección cognitiva breve</b>                               | Mini-Cog | Memoria episódica<br>Funciones ejecutivas<br>Área visuoespacial  | 0,60         | 0,90          |               |
| <b>Mini-Mental State Examination</b>                                     | MMSE     | Memoria episódica<br>Memoria Semántica<br>Orientación<br>Funciones ejecutivas<br>Lenguaje<br>Atención<br>Áreas visuoespaciales | 0,89         | 0,82          | 5-10 MINUTOS  |
| <b>Eurotest</b>  |          | Memoria episódica<br>Memoria semántica<br>Funciones ejecutivas<br>Cálculo  | 0,91         | 0,82          |               |
| <b>Prueba de alteración de Memoria</b>                                   | T@M      | Memoria episódica<br>Memoria semántica   | 0,87         | 0,82          |               |
| <b>Test de los 7 minutos</b>   | T7M      | Memoria episódica<br>Funciones ejecutivas<br>Lenguaje<br>Área visuoespacial  | 1            | 0,96          | 10-15 MINUTOS |
| <b>Prueba Cognitiva Leganés</b>  | PCL      | Memoria episódica<br>Memoria semántica<br>Orientación<br>Lenguaje<br>Atención  | 0,94         | 0,94          |               |
| <b>Montreal Cognitive Assessment</b>                                     | MoCA     | Memoria episódica<br>Memoria semántica<br>Orientación<br>Funciones ejecutivas<br>Lenguaje<br>Atención<br>Área visuoespacial    | 1            | 0,9           | > 15 MINUTOS  |
| <b>Addenbrooke's Cognitive Examination</b>                               | ACE      | Memoria episódica<br>Memoria semántica<br>Funciones ejecutivas<br>Lenguaje<br>Atención<br>Áreas visuoespaciales                | 0,92         | 0,96          |               |

**Tabla 1.15 Test de cribado**

## INTRODUCCIÓN

Por su importancia y por ser uno de los test más utilizados tanto en la práctica clínica como en los estudios de investigación y ensayos clínicos, incluyendo el presente trabajo, nos detendremos brevemente en el Minimal State Examination.

### - MINIMENTAL STATE EXAMINATION (MMSE)

Este test, creado por Folstein en 1975<sup>284</sup>, es el más conocido y utilizado en la actualidad a nivel mundial. Las referencias al mismo en PubMed superan las 8800, se ha traducido a decenas de idiomas y es un instrumento recomendado en diversas guías de práctica clínica ante una sospecha de alteración cognitiva<sup>20,285-287</sup>.

Inicialmente concebido para evaluar el estado mental de pacientes hospitalizados<sup>284</sup>, su eficacia como test breve hizo que posteriormente trascendiese los usos habituales de estas pruebas y fuera utilizado para evaluar la severidad, seguimiento evolutivo y respuesta al tratamiento<sup>288,289</sup>; y se aplicase a estudios poblacionales y comunitarios o incluso de mortalidad<sup>290</sup>, calidad de vida<sup>291</sup> o sociodemográficos<sup>292</sup>.

El test, que se aplica en unos 5-10 minutos, se limita solo a valorar el rendimiento cognitivo, excluyendo trastornos conductuales o emocionales. Incluye 11 preguntas que evalúan orientación, memoria inmediata, atención y cálculo, memoria episódica, lenguaje y praxis constructiva con un rango de puntuación de 0 a 30 puntos (*anexo 10*). Sin embargo, ha habido multitud de versiones, con cambios en diferentes ítems y puntuaciones. Dentro de todas ellas, en España cabe destacar el Mini-Examen Cognoscitivo (MEC) de Lobo et al<sup>293</sup>, aplicado desde 1979, en cuya versión original la puntuación alcanzaba los 35 puntos. Posteriormente el grupo realizó un estudio de revalidación volviendo a la puntuación de 30 puntos con el fin de facilitar comparaciones<sup>294</sup>. Los puntos de corte varían según las versiones, la edad y el nivel educativo, pero 23/24 y 24/25 son los que han obtenido un mayor rendimiento diagnóstico<sup>295,296</sup>.

## INTRODUCCIÓN

Su extendido uso internacional y su fácil administración, incluso por personal no sanitario, así como su buena especificidad en el cribado de la demencia, ha hecho del MMSE casi una unidad de medida en el diagnóstico y evolución del deterioro cognitivo, lo que facilita las comparaciones en ámbitos variados y diferentes circunstancias. El test es rápido y asegura la valoración de varios dominios cognitivos, proporcionando una evaluación del funcionamiento cognitivo global.

Sin embargo, este cuestionario también presenta ciertas limitaciones, más evidentes a medida que aparecen nuevos estudios y se dispone de nuevos instrumentos diagnósticos y de cribado. En primer lugar, el cuestionario no fue diseñado como instrumento diagnóstico de demencia, por lo que en su estructura solo aparecen 3 ítems de evaluación de memoria episódica, criterio fundamental para el diagnóstico de EA, por lo que no es un buen instrumento diagnóstico<sup>289</sup>. De igual forma, es poco sensible a la disfunción frontal, por la escasa evaluación de las funciones ejecutivas. Así, el test no discrimina entre diferentes tipos de deterioros cognitivos y no es sensible en los casos de deterioro cognitivo leve<sup>297</sup>. Otro problema estructural son las traducciones a los diferentes idiomas, no siempre intercambiables, junto con la falta de estandarización de algunos ítems como el uso de diferentes palabras que se utilizan para el recuerdo diferido, la frase a repetir o el deletreo invertido, que cambia en los diversos test y que pueden modificar la sensibilidad según el idioma, la traducción o la elección del ítem<sup>289</sup>. También la forma de aplicación y de puntuación varía, incluso los puntos de corte pueden oscilar en función de factores como la edad o el nivel educativo<sup>298</sup>.

Uno de los inconvenientes más señalado en la literatura es su dependencia de factores educacionales<sup>298</sup>. Por una parte, no es un instrumento aplicable a personas analfabetas o con barreras idiomáticas, y por otro, varios estudios<sup>299,300</sup> han demostrado una asociación entre mayor nivel educativo y puntuaciones más altas, circunstancia que explica que el Mini-Mental sea poco sensible en sujetos con alto nivel educativo, y poco específico en sujetos con bajo nivel cultural y demencias avanzadas (efecto techo y suelo). Algunos

## INTRODUCCIÓN

autores han propuesto corregir este problema mediante ajuste o corrección de puntuaciones, pero no ha resultado eficaz<sup>301,302</sup>.

A pesar de estas limitaciones, actualmente es el test cognitivo breve más validado para el cribado y valoración de las demencias y ha obtenido óptimos valores de sensibilidad y especificidad<sup>296</sup>, siendo un referente casi obligado en la evaluación cognitiva de los pacientes con sospecha de deterioro cognitivo.

El siguiente paso de la exploración neuropsicológica sería confirmar el diagnóstico de demencia, identificar el tipo y valorar el grado de repercusión. Para ello, el clínico debe elegir una batería neuropsicológica que valore diferentes funciones cognitivas y que sea apropiada y útil para el paciente. También en este caso existen varias baterías validadas, de las que en España cabe destacar el Test de Barcelona y su versión abreviada, la Escala cognitiva de evaluación de la Enfermedad de Alzheimer (Alzheimer's disease Assessment Scale- ADAS-) y el Cambridge Examination for Mental Disorders of the Elderly (CAMDEX), entre otras.

El test de Barcelona Abreviado es un instrumento diseñado para el estudio de las alteraciones cognitivas de un paciente mejorando el tiempo de administración del test completo desde dos horas y media a 30-40 minutos, lo cual es su principal ventaja. Permite establecer un perfil clínico del paciente, tiene una buena correlación con el ADAS y con las alteraciones funcionales<sup>303</sup>. La escala ADAS es una batería neuropsicológica ampliamente utilizada en ensayos clínicos desde su publicación en 1983. Consta de dos escalas que evalúan la función cognitiva (ADAS-Cog) y no cognitiva (ADAS-NoCog). Presenta ventajas en cuanto a su sensibilidad y validez, así como su tiempo de administración (30 minutos). Ninguna de las escalas previas permite un diagnóstico diferencial con la patología neuropsiquiátrica más frecuente en el anciano.

Dado que la valoración cognitiva en la presente investigación se ha llevado a cabo utilizando parte del CAMDEX, se evaluará con mayor detenimiento este último.

## INTRODUCCIÓN

### - CAMBRIDGE EXAMINATION FOR MENTAL DISORDERS OF THE EDERLY (CAMDEX )

El Cambridge examination for mental disorders of the ederly (CAMDEX) es una batería neuropsicológica creada por Roth et al<sup>304</sup>, en 1986, para el diagnóstico y evaluación de la demencia en ancianos.

Se trata de una batería muy completa que consta de 8 secciones, ordenadas alfabéticamente de la A a la H. Las 3 secciones principales son una entrevista clínica estructurada con el paciente para obtener información sobre el estado actual y antecedentes, una serie de ítems cognitivos que constituyen el verdadero examen neuropsicológico y una entrevista al informante con intención de obtener información independiente del paciente. A estas secciones se añaden las que recogen las observaciones del entrevistador, el examen físico, las pruebas analíticas, la medicación habitual del paciente e información adicional. El test cuenta con instrumentos para evaluación de organicidad, demencia vascular y depresión, de manera que tras su finalización no solo se podría realizar un diagnóstico de demencia, si no también facilitar la distinción entre EA, demencia vascular, mixta o secundaria. Estas escalas propias del CAMDEX han demostrado un alto grado de validez, fiabilidad e independencia<sup>304</sup>. Además podría orientar en el diagnóstico de patologías psiquiátricas como una depresión mayor.

La sección de la valoración cognitiva, denominada CAMCOG, consta de 60 ítems que evalúan orientación, lenguaje, memoria, atención y cálculo, praxis, pensamiento abstracto y percepción (*anexo 11*). Incluye subescalas como el MMSE, el test verbal de Roth y Hopkins y la escala de demencia de Blessed, que pueden analizarse de forma independiente. Esta sección ha demostrado una alta sensibilidad y especificidad<sup>304</sup>. Incluye un rango más amplio de ítems y puntuaciones que otros test, lo que elimina en efecto techo que presentan otras pruebas, como el MMSE; y, además, permite evaluar la gravedad de la demencia.

Desde 1990, el test cuenta con una adaptación validada en español por López-Pousa et al<sup>305</sup> y en el 2000 se realizó una revisión del test original, el CAMDEX-

## INTRODUCCIÓN

R<sup>306</sup>, que mejora la posibilidad de diagnóstico de otras formas de demencia como la Demencia por Cuerpos de Lewy o la frontotemporal.

Como desventajas cabe destacar el elevado tiempo que precisa su adecuada realización (aproximadamente 45 minutos) y la necesidad de personal especializado o entrenado para su aplicación.

Además de las evaluaciones hasta el momento descritas, se puede completar la exploración neuropsicológica con exploraciones específicas que evalúen diferentes funciones cognitivas: memoria, atención, praxis, lenguaje...con el fin de explorar de forma exhaustiva una función cognitiva concreta o seleccionando diversos test en función del síndrome clínico objeto de estudio. Esta fase está limitada por el tiempo y el nivel de experiencia requerido, siendo útil en casos seleccionados en consultas especializadas o en trabajos de investigación.

### **1.3.4.2 EVALUACIÓN DE LA GRAVEDAD**

En la evaluación y seguimiento de un paciente con demencia es útil, no solo hacer un diagnóstico correcto de la misma, sino también poder establecer el grado y progresión de la enfermedad. Esto permite una comunicación rápida y eficaz entre profesionales y una correcta toma de decisión sobre las intervenciones necesarias en cada estadio. También es útil para pautar un tratamiento adecuado, así como para establecer un pronóstico y planificar un futuro junto con el paciente y la familia. Por otra parte, en el campo de la investigación es fundamental para homogenizar grupos de pacientes, hacer comparaciones y monitorizar la evolución. Con esta finalidad de catalogar la gravedad de la enfermedad se han desarrollado diversas escalas globales que evalúan dominios cognitivos, psiquiátricos y de funcionalidad, como la escala Global de deterioro de Reisberg (GDS), la Clinical Dementia rating (CDR), la Functional Assessment Staging (FAST), o el propio MMSE.

Sin embargo desde su descripción en 1982, las dos descripciones globales probablemente más detalladas y utilizadas para la progresión de la demencia

## INTRODUCCIÓN

son el GDS y el CDR. Aunque estos dos instrumentos son generalmente compatibles, pueden tener alguna diferencia.

La escala de deterioro global de Reisberg (GDS)<sup>307</sup>, clasifica la progresión del deterioro cognitivo en siete categorías desde GDS 1 (sin déficit cognitivo) hasta GDS 7 (déficit cognitivo muy grave) (*anexo 12*). Esta escala es detallada y específica, incluyendo una etapa (GDS 2) en la que el individuo refiere solo quejas subjetivas de memoria, pudiendo ser éste un paso previo hacia un deterioro cognitivo o no. De la misma manera, en las últimas fases de la enfermedad (GDS 7) se detalla la pérdida de capacidades verbales y psicomotoras básicas que otras escalas no incluyen. Está ampliamente validado<sup>308,309</sup> y se ha demostrado su fiabilidad<sup>310</sup> e incluso se ha propuesto como prueba diagnóstica<sup>311</sup>.

Entre las desventajas de la escala GDS está su inexactitud, ya que su puntuación no es sistemática. Además, con frecuencia la incapacidad funcional y los trastornos psiquiátricos aparecen en estadios más precoces de los que se sugieren en la escala. Sin embargo, tiene la ventaja de su facilidad de aplicación, así como su brevedad y su capacidad de englobar todos los estadios de la enfermedad de forma detallada, lo que hace que sea ampliamente utilizada.

La Clinical Rating Scale (CDR), también publicada en 1982 por Hughes et al<sup>312</sup>, es una escala global de demencia que evalúa cambios cognitivos, determina la presencia de demencia y cuantifica la severidad<sup>312,313</sup>. Es un instrumento de evaluación global ampliamente utilizado en clínica e investigación y se ha traducido a varios idiomas.

El CDR global clasifica al paciente en 5 niveles de gravedad, desde CDR 0 (sin demencia) y CDR 0,5 (deterioro cognitivo ligero) a CDR 3 (demencia grave). Para ello se basa en una entrevista semiestructurada al paciente y al informante, que evalúa 6 dominios. Tres de ellos (memoria, orientación y juicio y resolución de problemas) valoran funciones cognitivas, mientras que el resto evalúan los aspectos funcionales de la vida diaria que pueden verse afectados en el proceso neurodegenerativo (*anexo 13*).



## INTRODUCCIÓN

Tiene la ventaja, como otras escalas globales, de estar menos afectada por el efecto techo y suelo, así como por factores culturales. Su fiabilidad y validez han sido ampliamente demostradas<sup>314,315</sup>, con una alta concordancia interobservador<sup>316</sup>. En la revisión realizada por Marcel et al<sup>316</sup>, en el que se estudiaron 23 artículos que incluían diferentes escalas globales, el CDR demostró tener la mayor validez y una alta fiabilidad interobservador. Su precisión diagnóstica ha sido incluso confirmada en algunos estudios a nivel histológico<sup>317</sup>. Sin embargo, una de sus principales desventajas es que para el cálculo de la puntuación final se precisa la aplicación de un algoritmo que aplica mayor peso al déficit mnésico. Puede encontrarse en la web: <http://www.biostat.wustl.edu/~adrc/cdrpgm//index.html>

Considerando la suma de las puntuaciones en cada uno de los dominios de la escala, en los últimos años se ha propuesto una modificación de ésta, la CDR-Sum of Boxes (CDR-SB) que se ha mostrado muy útil, en especial para establecer la progresión de la enfermedad de Alzheimer en sus fases más leves. Es más detallada y aporta mayor información que el CDR global<sup>318,319</sup>, además de ser más fácil de puntuar. Diversos estudios han demostrado que es preciso en la estadificación de la enfermedad, utilizándose para valorar y predecir evolución de la enfermedad a lo largo del tiempo<sup>320-322</sup>. Esta escala, además, se ha revelado de gran importancia en los últimos años por su capacidad para diagnosticar EA en estadios tempranos y discriminar entre DCL y EA. En 2006 el estudio de Lynch et al<sup>319</sup> demostró que el CDR-SB proporcionaba información adicional al CDR global en casos de enfermedad leve, pudiendo ser un indicador útil en el diagnóstico de demencia en casos de deterioro leve. Posteriormente O'Bryan et al<sup>323</sup> en 2008 demostraron que el CDR-SB podía discriminar, con bastante precisión, a aquellos pacientes con EA temprana de aquellos con DCL, lo cual hasta ahora era imposible con el CDR global. Estos resultados fueron validados posteriormente y fue demostrada su particular utilidad en demencia leve y estadio prodrómico<sup>324,325</sup>. Esto ha supuesto un gran apoyo en la práctica clínica del diagnóstico precoz e incluso como parámetro de progresión en ensayos clínicos.

## INTRODUCCIÓN

### 1.3.4.3 EVALUACIÓN NEUROPSIQUIÁTRICA

Como se ha visto previamente, los síntomas psicológicos y conductuales son muy frecuentes en los pacientes con EA, provocando grave deterioro funcional y repercusiones familiares. En algunos casos aparecen en etapas tempranas de la enfermedad<sup>326</sup> y no están necesariamente relacionados con las alteraciones cognitivas<sup>327</sup>, por lo que es fundamental tenerlos en cuenta desde el inicio y aplicar test diagnósticos adecuados que evalúen su presencia y gravedad. Las baterías generales como el CAMDEX o el ADAS incluyen ítems que evalúan algunos de los síntomas, sin embargo, suele ser necesario aplicar escalas más específicas. La *Neuropsychiatric Inventory*, NPI, es el instrumento más utilizado con este fin, de manera que ha llegado a compararse con el MMSE en la esfera cognitiva.

Cummings et al<sup>328</sup> desarrolló este instrumento para evaluar diferentes alteraciones conductuales que ocurren en pacientes con demencia: delirios, alucinaciones, disforia, ansiedad, agitación/agresividad, euforia, desinhibición, irritabilidad/ labilidad, apatía y actividad motora aberrante. Posteriormente, la escala se amplió y se revalidó añadiéndose la evaluación de alteraciones del sueño y del apetito a los previos, con un total de 12 dominios<sup>329</sup>. La entrevista estructurada es realizada por un clínico junto con un cuidador o informante del paciente que evalúa, no solo la presencia de los síntomas, sino también la frecuencia sobre una escala de 4 puntos, y la gravedad sobre una escala de 3. Además, registra el nivel de estrés que cada uno de los síntomas provoca en el cuidador, correspondiendo el máximo de 5 puntos a afectación extrema.

Según los propios autores, el NPI tiene las ventajas de evaluar una gama más amplia de psicopatología que los instrumentos existentes previamente, siendo exhaustivo pero, a su vez, minimizando el tiempo de administración<sup>328</sup>. Ha demostrado una buena validez y consistencia internas, así como una buena fiabilidad test-retest e interentrevistador, y ha demostrado facilidad de uso y flexibilidad<sup>330</sup>. Cada ítem se evalúa de forma individual según sus características propias, de manera que no se solapan entre sí: los síntomas de depresión no se confunden con los propios de la demencia o la apatía. A su

## INTRODUCCIÓN

vez, el incluir una batería extensa de síntomas psicoconductuales, algunos de los cuales no son frecuentes en EA pero sí en otro tipo de demencias, y no evaluados con otro tipo de escalas, podría ayudar en el diagnóstico diferencial en casos específicos<sup>331</sup>.

La calificación se obtiene multiplicando la frecuencia y la gravedad, lo que provoca algunos inconvenientes de puntuación (que no es continua por no existir múltiplos de 5, 7 y 11) y que pueden ocasionar problemas de precisión<sup>330</sup>. De la misma manera, dado que se valora la frecuencia y la gravedad, las puntuaciones pueden tener gran variación dependiendo del momento de la enfermedad en que se realice, por lo que puede haber problemas en las comparaciones entre estudios<sup>330</sup>. Por otra parte, hay que tener en cuenta que a cada ítem se le da una única puntuación de frecuencia y gravedad, pero es posible que incluya una variedad de síntomas difíciles de evaluar o incluso de identificar dentro de cada dominio. De la misma manera, no se evalúan las causas ni consecuencias de cada síntoma, sin olvidar que, además, la valoración es totalmente dependiente de la percepción del informante. Por último, aunque el grado de estrés en el cuidador nos puede ofrecer una idea general de la sobrecarga del mismo, no se puede establecer una correlación directa entre ésta y las alteraciones neuropsicológicas ya que la sobrecarga del cuidador depende también de otras muchas variables, como se verá más adelante.

A pesar de estos últimos inconvenientes mencionados, la escala NPI es la más utilizada, ha sido traducida a varios idiomas y se han validado diferentes versiones de la misma. Entre ellas cabe destacar la versión abreviada de Kaufer et al<sup>332</sup>, el NPI-Q. En el NPI original se realizan de 7 a 9 preguntas por alteración conductual, a pesar de dar una sola puntuación a cada una, por lo que el test podía llevar más de 30 minutos. Con la nueva versión, el NPI-Q, cada uno de los 12 dominios se evalúa mediante una pregunta de cribado derivada del test original, que cubre las manifestaciones del síntoma central y acorta considerablemente el tiempo de aplicación. Además, se añade una hoja de instrucciones para que el propio cuidador pueda realizar el test de forma autoadministrada. El hecho de que la gravedad del síntoma, más que la

## INTRODUCCIÓN

frecuencia del síntoma, se descubriese más fuertemente relacionada con el estrés del cuidador<sup>333</sup> llevó a retirar la evaluación de la frecuencia. De esta manera la gravedad, puntuada de 0 a 3 puede tener un máximo de 36 puntos y el estrés, evaluado de forma similar al NPI un máximo de 60 puntos (*anexo 14*). En la validación del test abreviado los informantes realizaron el cuestionario en una media de 5 minutos.

La validación de la versión española del NPI-Q se realizó en 2002 por Boada et al<sup>334</sup>, con buenas fiabilidad test-retest y validez convergente con la escala NPI.

### 1.3.4.4 EVALUACIÓN FUNCIONAL

Para poder realizar el diagnóstico del síndrome demencial es preciso confirmar un declive funcional del individuo por lo que su evaluación es imprescindible<sup>335</sup> e independiente de la exploración cognitiva<sup>336</sup>.

Como ya se ha comentado anteriormente, las capacidades funcionales se clasifican en tres tipos de actividades de la vida diaria: básicas, instrumentales y avanzadas<sup>337</sup>. Las básicas hacen referencia a aquellas necesarias para el autocuidado y la movilidad que, generalmente, se afectan en etapas avanzadas de la enfermedad y determinan el grado de dependencia del sujeto, siendo útiles para determinar el grado y la evolución de la demencia. Las instrumentales permiten a la persona adaptarse al entorno y dependen del estado físico del sujeto, pero también del entorno social y cultural. Las principales dentro de nuestro medio son actividades como arreglar la casa, hacer la comida, utilizar el teléfono, utilizar transporte público, manejar la propia medicación, hacer la colada o realizar compras. Estas actividades están influenciadas por la edad, el sexo y el nivel económico, siendo similares y con las mismas influencias en otros países europeos<sup>277</sup>. La evaluación de las actividades avanzadas hacen referencia a la capacidad del paciente llevar a cabo deseos, inquietudes, aficiones.... Tanto las actividades instrumentales, como las avanzadas se alteran al inicio del proceso, por lo que su evaluación tiene gran interés en el diagnóstico precoz.

## INTRODUCCIÓN

Se han desarrollado y validado numerosas escalas para la valoración de las actividades de la vida diaria. Dentro de aquellas validadas en castellano cabe destacar: el Índice de Barthel<sup>338</sup>, la Escala de Lawton y Brody<sup>339</sup>, el Cuestionario de actividad funcional de Pfeffer (Functional Activities Questionnaire, FAQ)<sup>340</sup>, la Escala de Bayer de actividades de la vida diaria (Bayer Activities of daily Living, B-ADL)<sup>341</sup>, la Escala de demencia de Blessed<sup>342</sup>, la Escala para el deterioro de las actividades de la vida diaria en la demencias (Interview for deterioration in Daily living Activities in Dementia, IDDD)<sup>343</sup> y la Escala de Evaluación Rápida de la Discapacidad (RDRS-2)<sup>344</sup>.

Algunas de ellas, como el índice de Barthel, evalúan únicamente las actividades básicas más representativas de la autonomía del paciente, por lo que es muy utilizada en las valoraciones de dependencia<sup>345</sup>. Otras, como las escalas de Lawton y Brody y el Cuestionario de actividad funcional de Pfeffer (Functional Activities Questionnaire, FAQ) son más específicas de actividades instrumentales. Las escalas de Bayer de actividades de la vida diaria (Bayer Activities of daily Living, B-ADL) y la Escala para el deterioro de las actividades de la vida diaria en la demencias (Interview for deterioration in Daily living Activities in Dementia, IDDD) evalúan tanto actividades básicas como instrumentales. Ésta última no se ve influenciada por la edad, educación, sexo o país de procedencia, por lo que se puede usar para la detección de la demencia en población de bajo nivel cultural<sup>346</sup>.

La escala de Blessed es específica de demencia. Evalúa cambios en las actividades de la vida diaria, cambios en los hábitos y cambios en personalidad, intereses e impulsos. Es fácil de administrar y está validada en español para pacientes con EA<sup>347</sup>, mostrando un buen rendimiento, y sin verse influenciada por el nivel cultural ni la edad del paciente.

La Rapid Disability Rating Scale o Escala Rápida de discapacidad (RDRS) fue publicada en 1967 por Linn et al<sup>344</sup> con fines de investigación. Posteriormente, en 1982, los mismos autores revalidaron la escala (RDRS-2)<sup>348</sup>, mejorando los ítems, añadiendo dominios y cambiando la puntuación. De esta manera mejoró la sensibilidad de la escala, así como la fiabilidad y la validez, ampliando sus

## INTRODUCCIÓN

usos potenciales y siendo utilizada posteriormente en numerosos estudios para cuantificar el grado de discapacidad de pacientes con EA, tanto en pacientes institucionalizados como en la comunidad<sup>349-352</sup>.

La RDRS-2 es una escala multidimensional que consta de un total de 18 preguntas clasificadas en 3 apartados. En el primero se evalúan las actividades básicas de la vida diaria, reservando una pregunta para actividades instrumentales o adaptativas. La segunda escala evalúa el grado de discapacidad que conlleva la alteración de la comunicación, audición y visión. Además se evalúa la ayuda que precisa el paciente para realizar determinadas tareas. Por último, en el tercer apartado se evalúan problemas especiales del ámbito psiquiátrico (*anexo 15*). Todos los ítems se puntúan por igual, hecho que ha sido criticado por algunos autores, dada la disparidad de los ítems. Sin embargo, en el estudio de validación realizado por Monllau et al<sup>353</sup> se mostró una gran consistencia interna y los ítems estuvieron altamente relacionados entre sí considerando adecuado la utilización de la puntuación global como suma de los 18 dominios.

La RDRS-2 posee un buen grado de correlación con el deterioro cognitivo cuantificado por ADAS-Cog<sup>353</sup>, MMSE<sup>353</sup> y test de Barcelona abreviado<sup>303</sup>. También tiene buena correlación con otras escalas de discapacidad como la Interview for Deterioration of Daily Living in Dementia (IDDD) y la Blessed Dementia Rating Scale (BDRS)<sup>353</sup>. La puntuación de la escala no se ve afectada por la edad ni la escolaridad<sup>353</sup>.

Esta herramienta de discapacidad fue diseñada para una evaluación rápida de la discapacidad, requiriendo menos de 10 minutos, lo que proporciona una gran ventaja en la práctica clínica. Además es fácil de aplicar y puntuar junto con un cuidador o informante que conozca la situación del paciente. Todas estas cualidades hacen de esta escala un instrumento útil para evaluación de la discapacidad tanto en la clínica como en la investigación.

### 1.3.4.5. OTRAS EVALUACIONES

#### - SOBRECARGA DEL CUIDADOR

La EA es una enfermedad progresiva y degenerativa, que, como hemos visto, compromete la integridad física, mental y social del paciente, exigiendo cada vez mayores cuidados y más complejos. En ocasiones, estos cuidados se proporcionan en instituciones, pero en gran parte de los casos se realizan en el entorno familiar. En estos casos, suele surgir un cuidador principal, que la OMS definió en 1999 como “la persona del entorno de un paciente que asume voluntariamente el papel de responsable del mismo en un amplio sentido, está dispuesto a tomar decisiones por y para el paciente, y a cubrir las necesidades básicas del mismo, de manera directa o indirecta”<sup>354</sup>. Esta responsabilidad suele requerir una adaptación familiar, laboral, económica y social<sup>355</sup> que puede tener consecuencias sobre el cuidador, englobadas hoy en día bajo el término de carga o sobrecarga del cuidador.

La sobrecarga del cuidador representa un riesgo físico y mental para el cuidador<sup>356,357</sup>, que también puede tener consecuencias sobre el propio enfermo e incluso convertirse en un problema social. Se ha visto, además, que se asocia con la institucionalización del paciente<sup>358</sup>. Por todo ello, su estudio y evaluación ha ido tomando cada vez más relevancia y se ha convertido en un aspecto de evaluación casi imprescindible en la EA.

La evolución del concepto, heterogéneo y multidimensional, ha ido modificando también los instrumentos de evaluación. Así, se fueron elaborando diversas escalas y test según las distintas concepciones de carga, según el tipo de pacientes receptores de cuidado o según la finalidad del estudio. Como ejemplos se pueden destacar la Burden Interview o Escala de Zarit<sup>359</sup>, la Caregiver Strain Index (CSI)<sup>360</sup>, el Questionnaire on Resources and Stress (QRS)<sup>361</sup>, la Caregiver Appraisal Scale<sup>362</sup>, la Caregiver Burden Inventory (CBI)<sup>363</sup>, la Revised Memory and Behavior Problems Checklist (RMBPC)<sup>364</sup> y otras, algunas de ellas, más enfocadas a los pacientes con enfermedades no demenciantes<sup>360</sup> o al ámbito de los cuidados paliativos<sup>361</sup>, otras solo aplicables para cuidadores de personas mayores con demencia<sup>364</sup>

## INTRODUCCIÓN

De entre todas ellas la escala de Zarit<sup>359</sup> es, con diferencia, la más utilizado<sup>365,366</sup>. Este cuestionario determina la carga que experimenta el cuidador mediante una puntuación global obtenida de la suma de distintos aspectos. En la versión inicial<sup>359</sup>, se presentaba como una entrevista al cuidador de 29 aspectos de la sobrecarga, que se puntuaban de 0 a 4 puntos. Posteriormente, el mismo Zarit validó una versión de 22 ítems que puede ser aplicada de forma autónoma por el mismo cuidador<sup>367</sup>. A partir de ella se han desarrollado diversas versiones abreviadas que oscilan entre los 4 y 12 ítems<sup>368-371</sup>, ya que la extensión se ha considerado el problema principal del test. Sin embargo, ninguna de estas versiones ha tenido gran aceptación y la versión de 22 preguntas de Zarit sigue siendo la más utilizada. Cada una de estas preguntas se puntúa de 0 a 4 según la frecuencia de los síntomas, obteniendo una puntuación global entre 0 y 88 puntos (*anexo 16*).

La escala de Zarit se ha traducido a diversos idiomas y adaptado para diferentes grupos de población. La versión española fue validada en 1996 por Martín et al<sup>372</sup>. Hay que tener en cuenta que en este trabajo presenta el cuestionario traducido, pero con una escala de frecuencia codificada de 1 a 5, por lo que algunos autores españoles han utilizado puntuaciones totales de 22 a 110 en lugar de la clásica de 0 a 88 puntos. La versión más comúnmente utilizada y la considerada válida por el resto de los países es la que puntúa cada ítem de 0 a 4. Aunque en la versión original no se propuso ningún valor de corte, tras los resultados de esta validación, en España es habitual considerar que con una puntuación menor de 46 (del total de 88) no hay sobrecarga mientras que la sobrecarga sería leve de 47 a 55 puntos e intensa con más de 56.

Ha demostrado su utilidad en la evaluación de la carga en diversos estudios con cuidadores de personas con EA, ayuda a predecir la institucionalización de los pacientes<sup>373</sup> y sus adaptaciones a diversos idiomas y culturas permiten comparar distintas poblaciones. Su sensibilidad y especificidad son altas<sup>374</sup>, así como su consistencia interna y buena fiabilidad test-retest<sup>359,368</sup>



## INTRODUCCIÓN

El concepto de carga ha evolucionado a lo largo del tiempo, convirtiéndose en un concepto heterogéneo que incluye diferentes esferas emocionales y sociales, por lo que algunos autores se han preguntado si este instrumento de evaluación unidimensional puede seguir siendo de utilidad. Crespo et al<sup>375</sup> realizaron una revisión de los diferentes instrumentos de evaluación de la sobrecarga del cuidador, valorando las características de cada uno de ellos. El Zarit se demostró un instrumento adecuado para cuidadores con cualquier tipo de demencia, sugiriendo el uso de las versiones abreviadas para test rápidos.

En todo caso, hay que tener en cuenta que una puntuación global de la carga no ayuda a identificar en qué áreas concretas necesita ayuda el cuidador, por lo que se requiere aplicar test más específicos en caso de necesitar una valoración de algún aspecto concreto o de cara a una intervención o ayuda.

### 1.4. ANOSOGNOSIA

#### 1.4.1 DEFINICIÓN Y ANTECEDENTES HISTÓRICOS

Etimológicamente la palabra anosognosia proviene del griego “nosos” (enfermedad) y “gnosis” (conocimiento), pudiendo traducirse como falta de conocimiento de la enfermedad. Sin embargo, el término hace referencia a un concepto más complejo, heterogéneo y difícil de definir debido a que implica *“aspectos del comportamiento del paciente y su relación con su enfermedad”*<sup>376</sup>. Así, si se realiza una búsqueda de la definición precisa nos encontraremos con múltiples interpretaciones de la misma. De forma global, e intentando hacer referencia a los distintos aspectos del concepto, la anosognosia se podría explicar como la incapacidad o capacidad reducida para reconocer los déficits motores, cognitivos, sensoriales o afectivos propios de una enfermedad, así como su magnitud, progresión y limitaciones que producen en la vida diaria<sup>377,378</sup>

El primer caso conocido en que se pudo sospechar este trastorno fue el referido por Séneca, al describir el caso de una mujer que negaba su propia ceguera, atribuyéndola a la oscuridad de la estancia<sup>376</sup>. Varios siglos después, en 1895, Von Monakow<sup>376</sup> publicó el primer caso de anosognosia, guardando bastante similitud con el comentado por Séneca, ya que se trataba de un paciente que sufría ceguera y era incapaz de distinguir su propio defecto, que también atribuía a la oscuridad ambiental. Posteriormente, fueron varios los casos expuestos por diferentes autores<sup>376</sup>: Anton describió situaciones de ceguera, sordera y hemiplejía, Pick el de un paciente con hemiplejía y dislexia que explícitamente negó los síntomas; Wernicke mencionó a pacientes que no eran conscientes de sus alteraciones del lenguaje y Kraepelin expuso la baja percepción de la demencia y de sus implicaciones que tenían sus pacientes. Sin embargo, el término como tal fue acuñado por Babinski, en una reunión de la Sociedad de Neurología de París en 1914<sup>379</sup>, para describir el trastorno de dos pacientes con hemiplejía izquierda que no reconocían sus déficits.

## INTRODUCCIÓN

Son muchas las publicaciones que detallan el trastorno en el contexto de las hemiplejias, como describió Babinski, pero también en síndromes visuales, síndromes psiquiátricos y síndromes neuroconductuales asociados a las demencias. El término anosognosia se comienza a utilizar en relación con la EA a finales del siglo XX, cuando autores como Reisberg<sup>380</sup> realizaron estudios donde estos pacientes subestimaron su deterioro cognitivo. Desde entonces numerosas investigaciones se han centrado en el estudio de la anosognosia en la EA, intentando comprender sus mecanismos, factores asociados y repercusiones.

### **1.4.2 ANOSOGNOSIA EN LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER**

#### **1.4.2.1 ETIOLOGÍA**

Como ya se ha comentado anteriormente, la anosognosia se puede observar en múltiples trastornos neurológicos. El estudio de la anosognosia en estas diferentes patologías parece indicar que puede ser específica de cada uno de ellos<sup>381</sup>, con mecanismos o áreas afectadas diferentes según la enfermedad. De ahí una de las dificultades del estudio de esta entidad. El caso de la enfermedad de Alzheimer es especialmente importante por la elevada frecuencia de este tipo de demencia en la sociedad, así como de la anosognosia en estos pacientes. Además, hay que tener en cuenta las consecuencias personales, familiares y sociosanitarias que supone (retraso diagnóstico, comportamientos peligrosos, deterioro de la calidad de vida, falta de adherencia al tratamiento, sobrecarga del cuidador...<sup>382-385</sup>). Por todo ello, los esfuerzos de los investigadores se han centrado en tratar de conocer las bases neuropsicológicas de la anosognosia. Sin embargo, los mecanismos siguen sin comprenderse.

#### **- MODELOS CONCEPTUALES**

La anosognosia es un fenómeno multidimensional y complejo que engloba cuestiones neurológicas y psicopatológicas, y que se ha intentado esclarecer a través de diversas teorías a lo largo de los años.

## INTRODUCCIÓN

Una de las hipótesis que se ha postulado para explicar el fenómeno aboga por un aspecto motivacional. Algunos defensores de esta explicación<sup>380,386,387</sup>, también denominada teoría de negación defensiva, aseguran que la anosognosia refleja una defensa psicológica frente a la realidad del sufrimiento de la demencia. Según Weinstein<sup>388</sup>, esta tendencia inherente del ser humano a negar la enfermedad e incapacidad puede, además, verse exacerbada cuando existe un daño cerebral extenso, sobre todo cuando engloba estructuras límbicas, ya que limitaría la capacidad del individuo de interpretar los estímulos. Reisberg<sup>380</sup> apoyó también esta teoría defensiva. En su estudio con pacientes con Enfermedad de Alzheimer éstos subestimaban sus propios déficits pero sí eran capaces de valorar adecuadamente los de sus cónyuges. Sin embargo, esta teoría motivacional no explica por sí misma el mecanismo complejo que implica la pérdida de conciencia del déficit. En primer lugar, es difícil que individuos con importante deterioro cognitivo puedan lograr este mecanismo de defensa hasta fases avanzadas de la enfermedad. Por otro lado, no explicaría los resultados de varias investigaciones en que los pacientes presentan anosognosia de algunas de sus capacidades pero no de otras, por lo que podría deducirse que existen diferentes tipos de anosognosia o de dominios afectados.

En las últimas décadas, se han desarrollado estudios de neuropsicología y neuroimagen que han demostrado que la anosognosia en la Enfermedad de Alzheimer podría reflejar la disfunción de regiones cerebrales particulares. Los modelos teóricos de McGlynn and Sachter<sup>389</sup> en 1989 y de Sachter<sup>390</sup> en 1990 fueron los primeros presentados desde el punto de vista neuropsicológico. Estos autores proponen la existencia del CAS (Conscious Awareness System, o Sistema de Reconocimiento consciente) y del CES (Central Executive System) en los lóbulos parietales y frontales respectivamente. La disfunción del CAS, de forma global o desde módulos individuales, podría resultar en anosognosia global o específica de déficits concretos. Desde este modelo más global, Agnew y Morris<sup>391</sup> desarrollaron un esquema de funcionamiento más complejo, que les permitió explicar diferentes tipos de Anosognosia (*figura 1.5*). Según estos autores, la información llega a

## INTRODUCCIÓN

la memoria episódica, desde donde es enviada al CAS (en principio dependiente de lóbulos frontales), permitiendo que el incidente sea experimentado de forma consciente. A su vez, la información es enviada al CES (dependiente del lóbulo frontal) y comparado con una Base de Datos Personal o Personal Knowledge Base (PBD o PKB). Esta comparación permite a la PBD actualizarse. El producto de esta información renovada se dirige de nuevo al CAS permitiendo una toma de decisiones consciente.

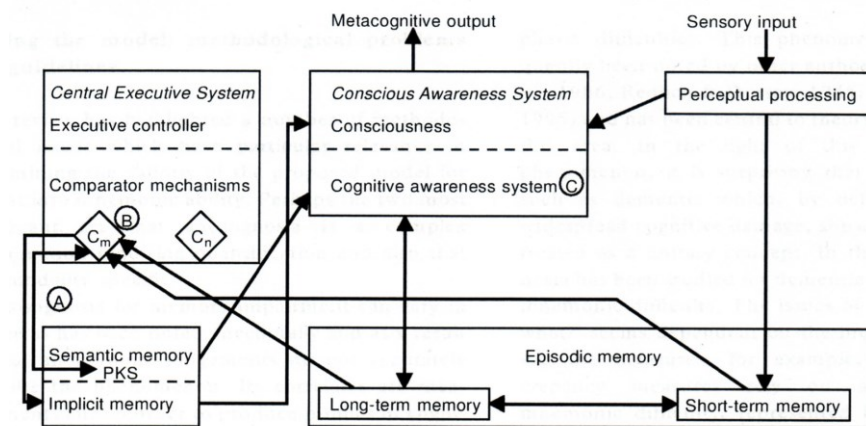


Figura 1.5 Modelo de anosognosia de Agnew y Morris

Según el modelo de Agnew y Morris, dependiendo de dónde se produzca la disfunción se producirá un tipo de alteración de la conciencia u otro, distinguiendo 3 tipos de anosognosia: Mnemónica, Ejecutiva y Primaria.

Este modelo ha sido apoyado y mejorado en diversas publicaciones posteriores alegando, sobre todo, diversas alteraciones en la renovación de la información como posibles explicaciones. En algunos casos también se incluyeron la disfunción de los mecanismos emocionales o las influencias psicosociales y ambientales como partícipes en el mecanismo de la anosognosia. Pese a ser la más fiable y aceptada hasta el momento, esta teoría sigue teniendo carencias o problemas conceptuales. De este modo, cabe preguntarse en qué consisten las representaciones de la PKB o cómo se codifica la información en la misma, cómo funciona el comparador o en qué momento se realizan juicios de valor.

## INTRODUCCIÓN

Se necesitan investigaciones que permitan desarrollar modelos más robustos y fiables.

### - NEUROIMAGEN

Como ya se ha comentado hasta el momento, uno de los problemas fundamentales de la anosognosia es que probablemente no pueda explicarse por un solo mecanismo. En este sentido, los avances en neuroimagen han permitido avanzar en el conocimiento tanto de la EA como de la anosognosia asociada a ella.

En la mayor parte de los trabajos realizados hasta el momento se objetiva que son varias las zonas cerebrales afectadas en la anosognosia. Entre ellas, la más relacionada ha sido la corteza prefrontal. Se trata de un área extensa que incluye la mayor parte de las circunvoluciones frontal superior, media e inferior, las circunvoluciones orbitarias y parte de la circunvolución del cuerpo calloso. Presenta múltiples conexiones con otras áreas de la corteza, el tálamo, hipotálamo, cuerpo estriado, protuberancia y cerebelo. Es un área relacionada con actividades cerebrales superiores y se le considera vinculada a la formación de la personalidad del individuo; regula los sentimientos e influye en la iniciativa y criterio de la persona, por lo que es lógico pensar que pueda contribuir en la anosognosia. Para la realización de estos estudios se han utilizado diversas técnicas de imagen como la Tomografía por emisión de positrones con Flúor-18-fluorodeoxiglucosa (FDG-PET), la Tomografía computarizada por emisión de fotón único (SPECT) o la imagen por Resonancia magnética (RM).

Las investigaciones con FDG-PET o SPECT muestran asociaciones significativas entre anosognosia e hipoperfusión o hipometabolismo en una variedad de regiones cerebrales: el córtex frontal derecho, (implicando la circunvolución dorsal e inferior y regiones orbitofrontales<sup>392-396</sup>), la unión temporo-parietal y temporo-occipital derechas<sup>393,397</sup>, corteza parietal inferior<sup>394</sup>, cíngulo y precuneus<sup>395,398</sup>. Según las zonas afectadas, los investigadores propusieron diferentes mecanismos para explicar la anosognosia. Autores como Reed<sup>399</sup>, Vogel<sup>400</sup> o Starkstein<sup>401</sup>, sugirieron que la anosognosia puede

## INTRODUCCIÓN

deberse a un déficit de autocontrol secundario a la disfunción frontal derecha que observaron en sus estudios. Otros autores basan sus teorías en la premisa de que la anosognosia puede resultar de los déficits de autoevaluación de las habilidades cognitivas, así como déficits de memoria autobiográfica y episódica. Salmon<sup>393</sup> asoció el deterioro de la autoevaluación cognitiva con el hipometabolismo en la corteza orbitofrontal y región parahipocampal y, de acuerdo con esto, propone que la anosognosia podría estar relacionada con la discapacidad para comparar la información actual con el conocimiento personal previo y actualizar el juicio subjetivo sobre las habilidades cognitivas deterioradas. Incluso va más allá, y sugiere que el hipocampo podría funcionar como un comparador de la información actual con el autoconocimiento de las capacidades cognitivas, de modo parecido a lo que proponen los modelos conceptuales de Agnew y Morris. Por otra parte, Salmon objetivó que la discrepancia en las evaluaciones de los pacientes y los cuidadores estaba inversamente relacionada con el metabolismo de la unión temporoparietal y el surco frontal superior. Esto podría reflejar el deterioro del proceso autorreferencial y de la perspectiva en tercera persona que los pacientes con EA pueden tener de sí mismos.

Así mismo, utilizando resonancia magnética funcional (RMf) varios autores han demostrado la disfunción o menor activación de esas mismas áreas cerebrales en la anosognosia<sup>402-405</sup>. Sin embargo, los estudios con RMf son más difíciles de interpretar, debido, en parte, a la singularidad de los métodos empleados para la evaluación de la anosognosia. Por ejemplo, Ruby<sup>406</sup> utilizó test basados en la visión propia del paciente en primera y tercera persona para evaluar la anosognosia del comportamiento y de los cambios de personalidad. Cuando los pacientes evaluaron su propia personalidad, se observó una activación predominante de los surcos intraparietales bilaterales. Estudios anteriores asociaron la activación de esta región con el juicio de familiaridad, que los pacientes con EA podrían utilizar más que la memoria para evaluar la propia personalidad. En las evaluaciones que requerían tomar una perspectiva en tercera persona, es decir evaluarse a sí mismos desde fuera, se activaron las regiones prefrontales, lo que puede sugerir que los pacientes con EA leve se

## INTRODUCCIÓN

basaron más en los procesos de razonamiento que en las imágenes visuales de los recuerdos autobiográficos. Esta estrategia puede ayudar a los pacientes con EA a contrarrestar el deterioro de la memoria episódica. También empleando complejos métodos de evaluación como el “Feeling of knowing,” Consentino<sup>407</sup> encontró asociación entre anosognosia y el menor volumen de la ínsula derecha, hasta entonces no objetivada, sugiriendo un papel de la misma en la detección consciente de los errores.

Tras todos estos estudios, se observa que los diferentes autores obtienen diferentes patrones en las pruebas de imagen, habiendo discrepancias sobre el papel que juega cada región en la autoconciencia, procesamiento de la información, toma de perspectiva o asimilación y comparación de nueva información, imprescindibles en la conciencia de enfermedad. Esta confusión se extiende más allá de las regiones afectadas en la anosognosia, porque, además, es posible que la disfunción afecte no solo a áreas específicas cerebrales, sino también a las conexiones entre ellas. En 2006, Smith et al<sup>408</sup>, demostraron que los procesos de autoevaluación pueden estar favorecidos por las conexiones de diferentes áreas de la corteza prefrontal, entre ellas y con la amígdala, la ínsula, el núcleo accumbens y el hipocampo. Más adelante, en 2012, Ries et al<sup>402</sup> evaluaron a 12 pacientes con DCL y EA, comparándolos con 12 individuos control. Demostraron que aquellos con mayor anosognosia, mostraban una menor conectividad funcional entre diversas áreas de la corteza prefrontal y el hipocampo. En un estudio de 2015, Perrotin et al<sup>403</sup>, estudiaron a 33 pacientes con EA utilizando tanto FDG-PET como RMf. Así, objetivaron que la anosognosia está asociada con un hipometabolismo en la corteza cingulada posterior y media, el precuneus, y la corteza orbitofrontal medial basándose en FDG-PET. Además, utilizó la RMf con intención de demostrar que determinadas conexiones participan en la anosognosia de los pacientes con EA. Los resultados pusieron de manifiesto la implicación de las conexiones entre la corteza orbitofrontal y el córtex cingulado posterior, y de éstas con regiones mediales del lóbulo temporal. En un reciente estudio de 2016 realizado en pacientes con DCL y EA leve, Gulben Senturk y colaboradores<sup>409</sup>, llegaron a afirmar que la anosognosia en pacientes con EA leve no está



## INTRODUCCIÓN

relacionada con estructuras específicas, sino con la conectividad disminuida entre ellas.

Por lo tanto, podemos concluir que existen numerosas áreas y conexiones que pueden estar relacionadas con la patología de la EA y la anosognosia. Además, debe tenerse en cuenta que el patrón de distribución de los depósitos  $\beta$ amiloide y de los ovillos fibrilares en los distintos pacientes no es similar ni homogéneo, lo que podría explicar también las diferentes manifestaciones de la patología en distintos individuos. A este respecto, encontramos un estudio que examinó la correlación entre la anosognosia y el patrón neuropatológico de la enfermedad mediante necropsia<sup>410</sup>. En este estudio el principal hallazgo fue el gran número de ovillos neurofibrilares en el hipocampo derecho en pacientes con anosognosia, con respecto a aquellos con conciencia preservada. Vale la pena destacar que en los últimos años, coincidiendo con la evolución de los biomarcadores de la EA, algunos estudios han analizado esta vinculación de la anosognosia con la fisiopatología de la enfermedad de Alzheimer utilizando técnicas de neuroimagen molecular como el PET-amiloide. Como por ejemplo el estudio de Therriault et al<sup>411</sup> en que los participantes con conciencia alterada tenían una mayor captación de florbetapir [18F] en la corteza cingulada posterior, o el de Hanseeuw<sup>412</sup>, que utilizando el PET-amiloide objetivó que los depósitos  $\beta$ amiloide de la EA están asociados con el deterioro progresivo de la conciencia de enfermedad.

Las diferencias encontradas en los distintos trabajos pueden ser debidas a discrepancias conceptuales de cada uno de los autores, lo que puede conducir a discordancias en cuanto a las causas de anosognosia y mecanismos implicados, pero no se pueden olvidar también la desigualdad de los métodos utilizados para la evaluación de la anosognosia o las diferencias metodológicas entre estudios (número de muestra, criterios de inclusión y exclusión...). Además, la diversidad de técnicas de imagen, así como distintos marcadores radiactivos en los estudios, las diferencias que entre equipos técnicos pudiesen existir, umbrales de significación o métodos estadísticos utilizados también son causas que explican la heterogeneidad de resultados.

## INTRODUCCIÓN

Aun así, y a pesar de todos estos inconvenientes, y disparidad de resultados, hay que tener en cuenta que sigue siendo un hallazgo común en casi todos ellos la asociación con el lóbulo frontal.

### 1.4.2.2. PREVALENCIA

Sabemos que la anosognosia es un fenómeno frecuente en la EA, pero es difícil determinar con exactitud la prevalencia del mismo. Así, existen diferentes estudios que aportan datos muy dispares, variando desde algo más del 5% hasta más del 90% dependiendo de las series<sup>377,399,413-415</sup>, aunque los resultados más frecuentes la sitúan entre el 20 y el 80%. Si nos fijamos en estudios de nuestro entorno, el trabajo de Turró-Garriga, realizado en España, aporta una prevalencia global del 46.7% en EA probable según los criterios NINCDS-ADRDA en hospitales catalanes<sup>413</sup>.

Las discrepancias en la definición del mismo síndrome, o cuantos dominios debe afectar, el tamaño de la muestra o sesgos en la misma, así como la diversidad de métodos de medida, pueden ser parte del problema.

En cuanto a la definición y la terminología utilizada nos podemos encontrar en la literatura expresiones como Negación de los déficits de memoria<sup>387</sup>, Desconocimiento de los déficits<sup>416-418</sup> Anosognosia<sup>377,383-385,399,414,415,419-425</sup>, Desconocimiento del deterioro de la memoria<sup>426</sup>, Percepción alterada<sup>427</sup>, Conciencia de los déficits<sup>428</sup>, Conciencia de enfermedad<sup>429,430</sup>, Autoconciencia<sup>431</sup>, Falta de conciencia<sup>432</sup>, etc. para referirse a este síndrome. En la mayor parte de las ocasiones los autores aluden al mismo concepto, a la alteración de la conciencia de enfermedad, pero en otras no es así, pudiendo dar lugar a diferencias en la evaluación dependiendo de los dominios o áreas analizadas.

En los trabajos en que se muestran los hallazgos de prevalencia de la anosognosia también existe gran disparidad en la selección de pacientes. Por un lado, el tamaño muestral puede variar desde los 22 pacientes analizados por Michon et al<sup>422</sup>, a otros que basaron su análisis de prevalencia en grandes muestras internacionales<sup>426</sup>. Por otra parte, en otros trabajos los pacientes

## INTRODUCCIÓN

seleccionados no presentan únicamente EA, incluyendo otro tipo de demencias lo que puede hacer variar la prevalencia del síndrome<sup>426,432-434</sup>.

De la misma manera, algunos estudios escogen pacientes de centros muy concretos. Esto puede condicionar una serie de características que diferencien a este tipo de pacientes con aquellos que no son derivados, uno de los cuales puede ser el nivel de conciencia de enfermedad o anosognosia, y por lo tanto, influir en la prevalencia. Ejemplo es el trabajo de Harwood et al, en el que se escogieron pacientes de un centro de veteranos de California, lo que condicionó que el 92% de ellos fuesen hombres<sup>427</sup>.

Otro aspecto a tener en cuenta a la hora de evaluar la prevalencia es la progresión de la EA y de la anosognosia con el tiempo. Esta evolución influye en los resultados de los estudios, ya que la prevalencia puede ser diferente según el momento en que se evalúe. De esta manera, puede ser más relevante conocer cuándo tiene lugar la afectación de la conciencia dentro del curso de la enfermedad, o si tiene relación con el curso temporal de la demencia, que la prevalencia en un momento determinado. Sin embargo, para medir estas variables es necesario la realización de estudios longitudinales. Éstos han sido más escasos y, aunque algunos sí han analizado el curso de la anosognosia, en la mayoría de casos estaban diseñados para medir o evaluar otro tipo de variables, y el objetivo no era investigar la epidemiología de la misma. Analizando algunos de estos estudios longitudinales observamos que, en varios de ellos, el grado de anosognosia y el número de pacientes afectados aumenta con el tiempo<sup>425,435,436</sup>. Mientras que en otros casos, la capacidad de reconocimiento de la enfermedad o de algunos déficits se mantiene estable a lo largo del tiempo, o incluso mejora<sup>430,437,438</sup>. En nuestro país, un estudio longitudinal prospectivo realizado por Turró-Garriga et al<sup>414</sup> mostró una prevalencia del 39.5% de anosognosia en pacientes con EA leve y moderada. A los 12 meses, en estos mismos pacientes, la incidencia fue del 38.3%, persistiendo en el 80% de los sujetos que ya la tenían y remitiendo en el otro 20%. Por lo tanto, no solo los resultados de prevalencia en un momento determinado son dispares, también lo son la incidencia y la evolución de la misma.

## INTRODUCCIÓN

Otro factor que puede ser causa de los diferentes resultados obtenidos en cuanto a prevalencia, es el análisis habitual en pacientes con demencia avanzada, ya que hemos visto que la EA se precede de diferentes estadios previos, como la EAp o el DCL. Algunos autores como Starkstein<sup>377</sup> analizaron la prevalencia en DCL (siendo del 10%); pero a este respecto, solo hemos encontrado un estudio longitudinal que haya investigado a pacientes desde antes de presentar enfermedad<sup>439</sup>. En este estudio se incluyeron 239 pacientes sin deterioro cognitivo que durante más de una década desarrollaron demencia. Hubo diferencias individuales, pero finalmente casi todos los afectados exhibieron una pérdida sustancial de conciencia del déficit de memoria, concluyendo que se trata de una característica de la enfermedad casi inevitable. Los individuos no difieren en si presentan anosognosia o no, sino en cuándo, en qué grado y con qué velocidad ocurre.

Así, analizando las diferentes investigaciones al respecto, nos preguntamos si podría ser la gravedad de la demencia uno de los principales determinantes de la aparición de anosognosia. Varios estudios han mostrado que tanto la presencia como la intensidad de la anosognosia aumentan en estadios más avanzados de la enfermedad. Starkstein et al<sup>377</sup> muestran una prevalencia de anosognosia del 10% en pacientes con DCL (CDR 0,5), aumentando progresivamente en pacientes con demencia leve por EA (CDR 1, 30% de pacientes), EA moderada (CDR 2, 50% de pacientes) y EA grave (CDR 3, 57%). Lo mismo muestran otros autores<sup>383,387,426,431,432,436</sup>. El mismo estudio de Turró- Garriga, previamente mencionado<sup>413</sup>, muestra una mayor prevalencia de anosognosia en pacientes con mayor estadio evolutivo, siendo del 28,4% en los pacientes con GDS 4, del 64.6% en pacientes con GDS 5 y del 91.4% en pacientes con GDS 6. En los estudios longitudinales la gravedad de la anosognosia va aumentando con la progresión de la enfermedad<sup>425,432,436</sup>. Incluso Turró<sup>414</sup>, en su estudio longitudinal de un año, llega a comentar que, dada la asociación, la evaluación de la anosognosia podría ayudar a predecir mayor gravedad en la EA. Sin embargo, existen investigaciones que no demuestran esta asociación<sup>399,440</sup>. Reed et al<sup>399</sup>, al contrario que otros trabajos, no encontró asociación entre la gravedad de la demencia y el grado de

## INTRODUCCIÓN

anosognosia; sin embargo, hay que tener en cuenta que en este estudio se incluyeron pacientes con demencia leve y moderada, con una puntuación que no bajaba de 12 en el MMSE. Por tanto, no quedaron incluidos pacientes con MMSE más bajos, con demencias más graves. Este mismo dato, junto con el sistema de medida y categorización de la anosognosia podría explicar, además, la baja prevalencia de anosognosia (en torno al 5%) en este estudio. Clare et al<sup>438</sup> concluyeron, en su estudio longitudinal de pacientes con demencia incipiente, que la conciencia de los déficits de memoria, así como las alteraciones de las actividades de la vida diaria y del funcionamiento social no cambian con el tiempo, a pesar de la progresión de los síntomas y el deterioro cognitivo, indicando que la evolución de la anosognosia no está directamente relacionada con la gravedad de la demencia ni su progresión. Tampoco el estudio retrospectivo de Auchus et al<sup>440</sup> demostró diferencias en la gravedad de enfermedad entre pacientes con y sin anosognosia. Sin embargo, tal como se describirá más adelante, sí supuso una la relación entre la anosognosia y la disfunción del lóbulo frontal, llegando a proponer que las discrepancias de los estudios con relación a la gravedad de la enfermedad y la conciencia de los déficits podrían estar relacionadas con esta disfunción. De esta manera, los pacientes con mayor afectación neuropatológica del lóbulo frontal tendrían mayor anosognosia y, por lo tanto, solicitarían atención médica en estadios más avanzados de la enfermedad. Otros autores atribuyeron estas diferencias a otras causas. Smith et al<sup>441</sup> sugirieron que la relación entre gravedad de demencia y anosognosia podría ser debida a los efectos de confusión que la depresión que presentaban los pacientes pudiera producir.

De esta manera, aunque la alteración de conciencia del déficit sea mayor según avanza la enfermedad, ¿puede la gravedad de la demencia por sí sola explicar la anosognosia de estos pacientes?, ¿y la variabilidad de la misma que se observa desde estadios más tempranos a los más avanzados? Puede que no. Como veremos más adelante, son muchos los factores que durante décadas se han ido asociando a la anosognosia y que puede influir en su aparición y evolución.

## INTRODUCCIÓN

Por último, es posible que la anosognosia no afecte a todos los dominios que pueden verse alterados en la Enfermedad de Alzheimer de igual forma, por lo que según el dominio específico que se estudie, la prevalencia de la anosognosia será diferente. Por ejemplo, en el estudio de Kaszniak et al<sup>442</sup>, las puntuaciones más altas de anosognosia se relacionaron con el deterioro cognitivo y las diferentes funciones cognitivas. Específicamente, la anosognosia fue mayor en los test de memoria remota en relación con aquellos de memoria reciente. Esta relación no se demostró con variables emocionales, para las cuales no parecía haber tanta afectación de falta de conciencia. Gil y colaboradores<sup>431</sup>, objetivaron que la conciencia de los déficits cognitivos, de la alteración juicios morales y de la memoria prospectiva, estaba más deteriorada que la conciencia de identidad o representación mental del cuerpo. Siendo la conciencia de identidad estable a pesar del deterioro cognitivo o gravedad de la enfermedad. Y, en el estudio de Barret<sup>443</sup>, los pacientes presentaban mayor anosognosia para habilidades visuoespaciales antes de someterse a los test cognitivos, y para memoria tras la realización de las pruebas.

Estas, y otras muchas circunstancias pueden influir en la prevalencia y evolución de la anosognosia. Iremos analizando cada una de ellas comenzando por los factores asociados y analizando posteriormente los métodos de evaluación.

### **1.4.2.3. FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS**

Las investigaciones que han estudiado los factores relacionados con la anosognosia son múltiples y han producido asociaciones variables y resultados contradictorios.

#### **- SEXO, EDAD, NIVEL DE ESTUDIOS Y FACTORES CULTURALES**

En cuanto a la edad, diversos autores han demostrado asociación entre edad y anosognosia <sup>383,413,416,432,436</sup>. En general, en estos estudios la alteración de la conciencia es mayor en pacientes de más edad. Kashiwa et al<sup>436</sup> pusieron de manifiesto que la anosognosia puede ser más grave en aquellos pacientes que debutan a más tardíamente. Sin embargo, paradójicamente, existen trabajos

## INTRODUCCIÓN

que hallaron resultados contradictorios. En el estudio de Wilson et al<sup>439</sup> observaron que en los pacientes más jóvenes la anosognosia comenzaba antes; y autores como Clare et al indicaron que los pacientes más jóvenes eran los que con más frecuencia padecían alteración de la conciencia de enfermedad<sup>444</sup>. En el estudio de Wilson se partía de pacientes sin deterioro cognitivo, y se les seguía hasta el desarrollo de la demencia; es posible que esta detección precoz del síntoma explique las diferencias obtenidas. En otros trabajos, sin embargo, no se ha objetivado asociación significativa entre edad y anosognosia<sup>431,435,440</sup>. La misma situación se ha dado al analizar el género o el nivel educacional, siendo los resultados discordantes. Muchos de los trabajos analizados no encontraron asociación entre género y anosognosia<sup>383,413,416,417,428,431,445</sup>, pero otros sí lo hicieron, tanto con el masculino<sup>415,418</sup> como con el femenino<sup>387,432</sup>. De la misma manera, algunas investigaciones objetivaron relación entre escolaridad<sup>426,432</sup> y anosognosia pero otras muchas no la demostraron<sup>377,383,387,413,415,417,418,428,431,436,445,446</sup>.

Además de las variables sociodemográficas comentadas, los factores culturales o geográficos también pueden jugar un papel relevante. A este respecto, un estudio muy interesante es el realizado por Mograbi et al<sup>426</sup>. Este estudio se basó en una gran muestra de más de 15.000 personas de América Latina, China e India, de los cuales 897 fueron diagnosticados de demencia. La frecuencia de la anosognosia se calculó para cada región, siendo diferentes unas de otras, variando del 63% de China al 81% de la India. La anosognosia se asoció a la educación y nivel socioeconómico en pacientes de América Latina pero no en el resto de los países. Mograbi concluye, tras estos resultados, que la frecuencia varía a través de las diferentes regiones del mundo y que podría considerarse no solo como un rasgo neurobiológico de la demencia, sino como un fenómeno influido por factores sociales y culturales.

### - DÉFICITS COGNITIVOS

Como se ha comentado previamente, numerosos estudios concluyen que la anosognosia es mayor en estadios avanzados y aumenta con el progreso de la demencia. De lo que se podría deducir que es una consecuencia del creciente

## INTRODUCCIÓN

deterioro cognitivo que se produce en la Enfermedad de Alzheimer. De acuerdo con esto, varios estudios han demostrado una relación significativa entre anosognosia y déficit cognitivo<sup>377,387,415-418,421,424,432,436,445,447-452</sup>. En el estudio de Kaszniak et al<sup>442</sup>, las puntuaciones más altas de anosognosia se relacionaron con las puntuaciones más bajas del MMSE, posiblemente indicando una relación entre el nivel de deterioro cognitivo y la falta de conciencia de enfermedad. Lo mismo se pudo observar en el estudio de Migliorelli et al<sup>415</sup>. También Kashiwa et al<sup>436</sup> y López et al<sup>417</sup> evidenciaron una relación negativa entre anosognosia y función cognitiva global, medida por MMSE; y Sevush et al plantean en su estudio que la asociación entre negación de los síntomas y el deterioro cognitivo podría ser debida a la afectación de habilidades cognitivas necesarias en el proceso de la conciencia<sup>387</sup>.

Sin embargo, parece que no solo la gravedad de la demencia, con su deterioro cognitivo global correspondiente, puede explicar el fenómeno. Por una parte, varios estudios no han podido relacionar la anosognosia con el déficit cognitivo general<sup>453,416,399,413,422,425,430,431,438,453-457</sup>. En el estudio de Turró<sup>413</sup>, como se ha comentado previamente, se evidenció un aumento de la anosognosia con el mayor estadio evolutivo de la demencia, medido por GDS, pero el deterioro cognitivo medido según la puntuación del MMSE, no fue una variable que se asociase a la presencia de anosognosia en ninguno de los estadios; Starkenstein et al<sup>425</sup> mostraron que algunos de sus pacientes con anosognosia grave se encontraban en estadios iniciales de la demencia, presentando escasa alteración cognitiva a pesar de la gran alteración de la conciencia de enfermedad. Además, observaron el mismo declive cognitivo en pacientes sin anosognosia que en aquellos con anosognosia intensa. En otro trabajo realizado por McGlynn<sup>458</sup>, los pacientes subestimaron sus propios déficits en las diferentes pruebas realizadas, pero no fue así con los de sus cónyuges y cuidadores, que valoraron de forma adecuada. De esta manera, McGlynn defiende que la anosognosia no puede ser debida solo a deterioro cognitivo, ya que éste condicionaría una inadecuada valoración en todos los casos.

Por otra parte, cuando se analizan más detenidamente los test cognitivos realizados en estos estudios, y no solo de forma global, se evidencia que no



## INTRODUCCIÓN

todas las funciones cognitivas se relacionan de igual forma con la anosognosia. Según los diferentes trabajos, las funciones ejecutivas, las habilidades visuoespaciales y las alteraciones mnésicas parecen ser los factores más relacionados con la pérdida de conciencia de déficit<sup>443,459</sup>.

En algunos casos, incluso, se ha llegado a relacionar la anosognosia con una disfunción del lóbulo frontal<sup>417,422,436,460</sup> debido a la significativa relación de la anosognosia con las funciones cognitivas dependientes del mismo. Así, Michon et al<sup>422</sup>, no encontraron relación significativa entre el desconocimiento de los déficits y el funcionamiento intelectual general, pero sí en las puntuaciones del Wisconsin Card Sorting Test (WCST). Starkstein<sup>461</sup> no encontró diferencias en las pruebas de aprendizaje entre pacientes con y sin anosognosia, mientras que sí las halló en el Maze Learning Test y el Wisconsin Card Sorting Test. En el estudio de Kashiwa<sup>436</sup>, solo la parte III del Stroop Test se demostró como predictor de anosognosia, todo ello sugestivo de disfunción frontal. Loebel et al<sup>460</sup> estudiaron la relación de la anosognosia con la fluencia verbal, encontrando una asociación inversa entre ambas. Esto parecía ser una relación específica, no relacionada con los indicadores globales de función, incluyendo MMSE, pruebas de detección de afasia o características demográficas, por lo que propusieron que los pacientes con anosognosia podrían tener mayor afectación del hemisferio derecho. Así mismo, López et al<sup>417</sup> encontraron mayores defectos en las funciones ejecutivas en pacientes con anosognosia. Y tras el estudio de regresión logística, solo la edad y la función ejecutiva se mostraron como predictores de alteración de la conciencia de los déficits. Auchus y colaboradores<sup>440</sup> estudiaron las diferentes funciones cognitivas en pacientes con y sin anosognosia. Los pacientes con anosognosia presentaban similar fluencia verbal, memoria y habilidad lingüística que aquellos que eran conscientes de sus déficits. Sin embargo, el grupo con anosognosia, demostró una significativa disminución de la habilidad visuoespacial en comparación con el otro grupo. Sugieren así una mayor implicación del lóbulo frontal derecho y lóbulos parietales. Estas relaciones funcionales se corresponderían con muchos de los estudios de neuroimagen realizados, comentados previamente.

## INTRODUCCIÓN

En cuanto a la relación con las alteraciones mnésicas, algunos investigadores, estudiaron la asociación específica entre la memoria y la anosognosia<sup>391,462</sup>, en algunos casos proponiendo que la alteración de la memoria podría ser un factor de mantenimiento de la anosognosia. En varios de estos trabajos se demostró una asociación entre anosognosia y memoria de procedimiento. En el estudio de Starkstein et al<sup>461</sup>, los pacientes con anosognosia tuvieron peores resultados en el aprendizaje de procedimientos que aquellos que no tenían conciencia alterada. A la luz de estos resultados los autores propusieron que los déficits de aprendizaje y de memoria procedimental podrían contribuir en el grado de anosognosia, en contraposición con la afectación de memoria episódica que es la más afectada en la EA, lo que explicaría que algunos pacientes con déficit cognitivo severo puedan tener conciencia de sus déficits.

En otro estudio, Reed<sup>399</sup> asoció la anosognosia con el deterioro específico de la memoria de reconocimiento, no correlacionada con deterioro cognitivo global medido por MMSE, siendo de especial importancia el elevado número de falsos reconocimientos, que puede llevar al paciente a experimentar la información no recordada como recordada, alterando el mecanismo de retroalimentación y siendo, por tanto, menos conscientes de sus déficits.

Se deduce de estos estudios que la EA puede inducir un deterioro heterogéneo de la conciencia de los déficits cognitivos.

### - ALTERACIONES DE LA CONDUCTA Y COMPORTAMIENTOS PELIGROSOS

Los pacientes con Enfermedad de Alzheimer suelen presentar, además de alteraciones cognitivas y funcionales, síntomas conductuales tales como depresión, ansiedad, apatía, psicosis, agitación, euforia, conducta motora anómala o irritabilidad<sup>463</sup>. La presencia de estos síntomas no define la enfermedad, pero altera en gran medida la calidad de vida de los pacientes y sus familias. Son distintos en cada sujeto, asociándose a múltiples variables como la personalidad del sujeto o la carga biológica, y según varios autores también a la anosognosia.

## INTRODUCCIÓN

Son numerosos los trabajos en los que se ha asociado la anosognosia a alteraciones del comportamiento y sintomatología psiquiátrica como la agitación<sup>427,464</sup>, manía y risa patológica<sup>415</sup>, desinhibición<sup>383,436</sup>, apatía<sup>416,423,465,466</sup>, irritabilidad, hostilidad y ansiedad<sup>383,427,467,468</sup>, conducta motora aberrante<sup>382,423</sup> y delirios e ilusiones<sup>446,469</sup>.

En varios estudios longitudinales también se ha demostrado esta asociación de la anosognosia con los síntomas conductuales. Vogel<sup>437</sup> siguió a una serie de pacientes durante 36 meses y objetivó que aquellos que desarrollaron más rápidamente anosognosia también obtuvieron mayor puntuación en los tests que evaluaban síntomas psiquiátricos. Conde-sala<sup>382</sup> expuso que los pacientes con anosognosia más intensa presentaban más síntomas de esta esfera. Aalten<sup>432</sup> asoció la mayor falta de conciencia de los déficits con psicosis y apatía al inicio del estudio. Del mismo modo, los individuos con anosognosia tras un año de seguimiento, presentaban mayor ansiedad y depresión. En otro estudio longitudinal, el de Turró<sup>414</sup>, la edad, educación y los delirios fueron variables predictoras de anosognosia, mientras que la educación, la habilidad instrumental y la desinhibición se asociaron con la persistencia de la misma. Y en el estudio de Amanzio et al<sup>470</sup> los resultados indicaron que los síntomas hipomaniacos y una tendencia a la apatía pueden ser indicios de una conciencia reducida de los déficits.

Starkeinstein<sup>385</sup> asoció además la anosognosia con las conductas arriesgadas de los pacientes, asumiendo que no solo el déficit cognitivo o las alteraciones psicoconductuales pueden participar en el comportamiento peligroso. En este estudio, el 16% de los pacientes con anosognosia había presentado algún comportamiento arriesgado en el mes previo al estudio, con respecto al 2% de pacientes sin anosognosia. Estos comportamientos no mostraron una asociación significativa con la depresión mayor o las ideas suicidas.

A pesar de los estudios mencionados, hasta el momento había sido más frecuente el estudio de la anosognosia de los déficits cognitivos, analizando de forma más somera y global los síntomas neuropsiquiátricos. Pero, a raíz de las investigaciones previas, analizando los diferentes dominios de la anosognosia,

## INTRODUCCIÓN

algunos autores propusieron que la anosognosia de los déficits cognitivos y la de las alteraciones conductuales pudieran tener diferentes mecanismos neuropsicológicos y psiquiátricos y, por lo tanto, no tener la misma evolución ni la misma intensidad en diferentes pacientes. Así, Kolter-Cope<sup>457</sup> observó que la anosognosia no es igual para todos los dominios afectados en la enfermedad de Alzheimer. Considerando los dos grandes conjuntos de síntomas: la conciencia de los problemas psiquiátricos y de conducta y de los déficits cognitivos, la primera estaba relativamente conservada en este trabajo en relación con la anosognosia cognitiva, que era mayor. Starkstein<sup>449</sup> analizó los dos dominios de anosognosia por separado, mostrando cada uno de ellos correlaciones clínicas específicas: la anosognosia de los déficits cognitivos se relacionaba significativamente con el mayor declive intelectual, ilusiones y apatía, mientras que aquella anosognosia que afectaba a las alteraciones de la conducta se relacionaba con mayor desinhibición y risa patológica. Estos autores, junto con otros como Migliorelli<sup>415</sup> concluyen que ambos tipos de anosognosia pueden ser diferentes y que la anosognosia conductual puede formar parte de un síndrome de desinhibición caracterizado por conductas inapropiadas, irritabilidad, hiperactividad y emociones inadecuadas. Sugieren que es posible que los mecanismos cerebrales que controlan la inhibición de las conductas puedan ser a la vez áreas activas de la conciencia, de manera que la alteración del sistema pueda resultar a su vez en un síndrome de desinhibición y anosognosia conductual.

De Carolis<sup>433</sup> fue más allá, y exploró los diferentes dominios de la anosognosia por separado. Considerando cada campo de la escala CIR (Clinical Insight Rating Scale), las características clínicas fueron diferentes para cada uno de ellos: la anosognosia de la razón de la visita se relacionó con la escala de función ejecutiva y la agitación nocturna; la anosognosia de los déficits cognitivos se asoció con depresión y alteración de la memoria, la anosognosia de los déficits funcionales mostró relación con el test de memoria, los delirios y la conducta motora aberrante y, por último, la anosognosia de la progresión de la enfermedad se correspondió con la agitación nocturna y las conductas motoras aberrantes. De Carolis afirmó con estos datos, que la anosognosia es

## INTRODUCCIÓN

un fenómeno heterogéneo y multidominio que depende de una extensa red neuronal que engloba estructuras frontales y temporales que juegan diferentes papeles en cada campo específico de la anosognosia.

### - **DEPRESIÓN Y APATÍA**

La relación entre síntomas depresivos y anosognosia ha sido, y es, objeto de debate. Aunque la depresión puede estar presente en la Enfermedad de Alzheimer en muchos casos <sup>471,472</sup> (del 17 al 87% según referencias del estudio de lyskestos<sup>473</sup>), su relación con la anosognosia ofrece resultados discrepantes. Algunos estudios iniciales relacionaban inversamente la depresión y la demencia. De esta manera, a medida que avanzaba la enfermedad y la pérdida de conciencia de los déficits, la depresión disminuía<sup>387,474</sup>. Esta relación llevó a explicar la depresión, según algunas teorías, como una reacción psicológica ante la pérdida cognitiva, por lo que la anosognosia podría ser un mecanismo de defensa ante esta misma pérdida y ante los síntomas depresivos. Esta explicación y resultados están en concordancia con varios estudios en los que se halló una asociación entre el aumento de anosognosia y menor grado de depresión<sup>383,387,425,427,436,466,468</sup>. La relación inversa entre anosognosia y depresión se demostró en algunos casos teniendo en cuenta el grado de disfunción cognitiva, de manera que independientemente de la afectación de la demencia los pacientes con mayor anosognosia presentaban menos depresión<sup>427</sup>.

Sin embargo, otras investigaciones no obtuvieron los mismos resultados. En algunos estudios no se encontró relación entre la depresión y el grado de demencia<sup>472,473</sup>. En otros, tampoco se halló asociación entre mayor anosognosia y menor depresión<sup>399,417,475</sup>. En el estudio de Migliorelli<sup>415</sup> los pacientes sin anosognosia mostraron más distimia, pero no hubo diferencias en cuanto a depresión.

Estas diferencias pueden ser explicadas por factores como el tamaño de la muestra o las herramientas de medida utilizadas para evaluar tanto la anosognosia como la depresión. En cuanto a esta última, los estudios utilizaron escalas tan diversas como la Neuropsychiatric Inventory (NPI)<sup>382</sup>,

## INTRODUCCIÓN

Neurobehavioral Rating Scale<sup>466</sup>, Cornell Scale for Depression in Dementia<sup>475</sup>, el DSM III y IV<sup>399</sup>, Hamilton Rating Scale for Depression (Ham-D)<sup>415,449</sup> o la Geriatric Depression Scale (GDS)<sup>387,436,476</sup>. Algunos de estos métodos incluyen síntomas somáticos o neurovegetativos, otros están más enfocados en la expresión subjetiva de los síntomas. Los que utilizaron escalas en cuyos test se incluyen más síntomas somáticos o neurovegetativos, como la Cornell Scale for Depression in Dementia, no encontraron relación entre anosognosia y depresión; mientras que escalas más orientadas a síntomas psicológicos o expresión subjetiva de los mismos, como la GDS, sí lo hicieron. Troisi<sup>477</sup> desarrolló un estudio al respecto, dividiendo la Ham-D en subescalas: intrapsíquica y somática. Encontró que los síntomas somáticos no estaban relacionados con la anosognosia, mientras que los síntomas psicológicos de depresión eran más intensos en pacientes con conciencia preservada.

Otras particularidades de los métodos utilizados que pueden influir en los resultados es que, algunas escalas, como la GDS, están basadas en la respuesta o percepción del paciente, mientras que otras, como el NPI, lo están en la observación del cuidador. Por lo que en algunos casos habría que tener en cuenta que la depresión en ancianos con EA podría ser difícil de verbalizar; mientras que en otros se podrían dar posibles sesgos en relación con el informante (influencia de la sobrecarga, grado de relación o nivel cultural)

Si separamos la depresión mayor de la distimia, entendidas como procesos diferentes, los resultados también varían, lo que puede explicar en parte las diferencias según las escalas escogidas. Así, en el estudio longitudinal de Starkstein<sup>425</sup>, la distimia aparece de forma más frecuente en estadios leves de anosognosia, disminuyendo significativamente en estadios más avanzados, mientras que la depresión presentaba la misma prevalencia en los diferentes estadios. Esto también se observa en el estudio de Migliorelli<sup>415</sup>. En ninguno de estos dos estudios la depresión mayor se relaciona con la anosognosia. Estos autores defienden que la distimia podría ser la que realmente fuese la respuesta emocional ante la pérdida de déficit, mientras que la depresión sería un estado de ánimo más profundo y global.

## INTRODUCCIÓN

Mención aparte merece la apatía. Entendida como falta de motivación, es un estado de ánimo que se encuentra de forma muy frecuente en pacientes con enfermedad de Alzheimer, pero que puede confundirse en ocasiones con la depresión, o incluso formar parte del síndrome depresivo, lo que también podría ser fruto de confusión y diferentes resultados en los estudios.

Varias investigaciones han encontrado asociación entre el nivel de conciencia y la apatía; en general, ésta última parece encontrar relación con mayor anosognosia<sup>383,416,423,432,465,466</sup>. En el estudio de Starkstein<sup>449</sup>, la anosognosia de los déficits cognitivos se asoció con mayor apatía pero con menor depresión. En un estudio longitudinal español, Turró y colaboradores<sup>414</sup> encontraron un aumento de apatía durante el seguimiento, tanto en casos que ya presentaban anosognosia como en los casos incidentes. Algunos autores atribuyen esta asociación a alteraciones en regiones específicas cerebrales para ambos síntomas. Ott<sup>397</sup> encontró que ambas estaban relacionadas con hipoperfusión temporal derecha, mientras que otros como Marshall<sup>478</sup> encontraron que los pacientes con apatía mostraban alteraciones en la corteza frontal y cingulada anterior, también implicadas en la anosognosia como hemos visto en apartados previos.

Una explicación alternativa es la que sugiere Starkstein et al<sup>424</sup>. En este estudio longitudinal se halló que los pacientes con anosognosia presentaban más apatía y además mayores niveles de la misma con el tiempo, pudiendo ser la anosognosia un predictor de este síntoma. Los autores sugieren que una explicación de estos hallazgos podría ser que los individuos con mayor anosognosia tuvieran mayores dificultades de adaptación a actividades nuevas más acordes con sus carencias cognitivas, y por lo tanto desarrollasen más frustración, pérdida de motivación y finalmente apatía. De esta manera concluyen que la anosognosia puede ser un predictor de apatía en la EA.

### - DÉFICITS FUNCIONALES Y ALTERACIÓN DE LAS ACTIVIDADES BÁSICAS DE LA VIDA DIARIA

De la misma forma que ha ocurrido con otros aspectos de la enfermedad y otros dominios de la anosognosia, algunos autores han estudiado los déficits

## INTRODUCCIÓN

funcionales en los pacientes con EA. En algunos de estos trabajos han detectado asociación entre la anosognosia y un peor estado funcional. Entre ellos, varios estudios españoles cuyos resultados demuestran que la alteración de las actividades básicas de la vida diaria puede ser un factor predictivo de anosognosia. En el trabajo de Conde-Sala<sup>383</sup> los pacientes con anosognosia grave presentaban mayores dificultades para actividades básicas de la vida diaria; y, a su vez, la pobre habilidad funcional se mostró como un factor predictor de anosognosia. En los estudios de Turró<sup>384,413</sup> también se identificó la menor capacidad funcional como variable predictora de anosognosia; mientras que en otro estudio de este mismo autor<sup>414</sup>, la discapacidad instrumental se asoció con la persistencia de la misma.

Por otro lado, algunos autores se han centrado más en la evaluación de la alteración de la conciencia de estas alteraciones específicas de la vida diaria. DeBettignies<sup>455</sup> evaluó la anosognosia basándose y comparando la información del propio paciente y la obtenida por el cuidador y demostró que la anosognosia para actividades básicas de la vida diaria (ABVD) era mayor en pacientes con Enfermedad de Alzheimer que en pacientes con demencia vascular o que en controles sanos. Este tipo de anosognosia no se asoció con la edad, educación o depresión, aunque sí lo hizo con la sobrecarga del cuidador. Sin embargo, estos resultados seguían manteniéndose tras ajustarlos a ésta, de manera que, según los autores, la percepción de la anosognosia que pudieran tener los familiares según la misma no influía en los resultados.

Además, estudiando la anosognosia específica para las dificultades de la vida diaria, algunos autores han demostrado que puede aparecer en estadios iniciales de la enfermedad. Starkstein<sup>377</sup> detectó que la anosognosia para actividades básicas de la vida diaria está presente en estadios muy leves. También Okonkwo<sup>479</sup> demostró que los pacientes con DCL no eran conscientes de sus alteraciones funcionales cuando evaluó su capacidad para manejar el dinero y las finanzas. Es decir, los pacientes con EA presentan dificultades en las ABVD y anosognosia para las mismas de forma temprana, por lo que algunos investigadores se preguntaron si estas condiciones podrían ser predictoras de demencia. Así, Tabert y colaboradores<sup>480</sup> analizaron la



## INTRODUCCIÓN

anosognosia específica para las dificultades de las actividades básicas de la vida diaria en pacientes con DCL. Utilizaron dos herramientas diferentes para la evaluación de la anosognosia, uno basado en la autoevaluación del paciente y otro en la información del cuidador, y se siguió a estos pacientes durante 2 años. Tras el análisis de los datos, objetivaron que los pacientes que finalmente desarrollaron EA, habían presentado mayor anosognosia para ABVD (según el test de los informantes) en la evaluación inicial, concluyendo que podría tratarse de un predictor de demencia.

Aun así, no todos los trabajos que han analizado estas dos variables han demostrado una asociación significativa entre ambas<sup>425,452</sup> por lo que es un aspecto todavía susceptible de estudio.

### - CALIDAD DE VIDA

El impacto perjudicial de la demencia sobre la calidad de vida de pacientes y familiares es bien conocido. Asimismo, la calidad de vida es un concepto extremadamente subjetivo y puede verse afectado por factores diversos de la enfermedad, entre ellos la anosognosia.

Varios estudios han investigado la relación entre anosognosia y percepción de calidad de vida de los pacientes con EA y sus cuidadores. Cabe mencionar los trabajos Conde-Sala y Turró-Garriga en Cataluña<sup>382,383,464,481</sup>. A través de estos estudios, los investigadores catalanes afirman que las mayores puntuaciones en calidad de vida se asociaron con mayor anosognosia, especialmente en estadios avanzados. Todo lo contrario pasa con los cuidadores, que perciben mejor calidad de vida en pacientes sin anosognosia que en aquellos que la padecen, empeorando como es de esperar con el estadio de la enfermedad. Esta diferencia de puntuaciones aumenta con el tiempo en los estudios longitudinales. Demuestran así que el factor más influyente en la discrepancia entre la percepción de la calidad de vida del paciente y el cuidador es la anosognosia.

Estos resultados están en concordancia con otros estudios realizados fuera de España<sup>482,483</sup>. El análisis de Sousa et al<sup>483</sup> demostró que la anosognosia estaba

## INTRODUCCIÓN

relacionada con la calidad de vida reportada por los pacientes. Además, la calidad de vida referida por el paciente y los cuidadores en demencia leve indicó que el deterioro cognitivo no era el factor principal que explicaba las diferencias en las evaluaciones, sugiriendo que los factores no cognitivos, como el conocimiento de la enfermedad y los síntomas depresivos, juega un papel muy importante.

Estos hallazgos deberían tener implicaciones para las intervenciones que se centran en aumentar la conciencia del paciente, y en futuros tratamientos, ya que el deterioro del conocimiento de los déficits parece tener un impacto negativo sobre la calidad de vida.

### - SOBRECARGA DEL CUIDADOR

Ya en los años 60 se hace referencia a este concepto en algunas publicaciones<sup>484</sup> al describir la carga percibida por los familiares responsables de pacientes enfermos. Hoy en día, la sobrecarga del cuidador es un término global que describe las consecuencias físicas, emocionales y económicas derivadas del cuidado del paciente, y depende de múltiples factores derivados tanto de la enfermedad como de las características del cuidador. La presencia de síntomas psicológicos y conductuales, el deterioro cognitivo y la invalidez funcional, son las principales causas de la sobrecarga de los cuidadores<sup>485</sup>.

Varios autores han establecido relación entre anosognosia y sobrecarga del cuidador<sup>354,382,455,467,486,487</sup>, siendo mayor esta última cuanto mayor es la anosognosia del paciente. Sin embargo, también existen trabajos que muestran que algunas características de los cuidadores, entre ellos la sobrecarga, pueden producir variabilidad en sus evaluaciones, realizando un juicio más negativo de los pacientes y su anosognosia<sup>488,489</sup>. Así pues, en estas asociaciones podría haber sesgos, el cuidador con mayor sobrecarga podría sobreestimar la anosognosia del paciente, no siendo real que la menor conciencia de enfermedad se relacione con mayor carga del cuidador. A este respecto, Turró<sup>384</sup> realizó un estudio transversal en pacientes con EA leve y

## INTRODUCCIÓN

moderada y sus cuidadores, con intención de determinar la relación entre la presencia de anosognosia y la sobrecarga, tanto en general como en las distintas dimensiones de la misma. La muestra analizada incluyó a 124 pacientes, de los cuales el 75.8% vivían en su propia casa y el 24.1% en casa de un familiar. El 66.6% de los cuidadores fueron mujeres y un 58.8%, hijos. Tras el análisis de la Experimenter Rating Scale para anosognosia y la Burden Interview para la sobrecarga del cuidador, se observó que las puntuaciones en sobrecarga aumentaban con mayor anosognosia, contribuyendo esta última a un 14.7% de la variabilidad. Analizando las distintas dimensiones de la Burden Interview, la anosognosia se asoció a factores de sobrecarga física y social, estrés y relación de dependencia. Se concluye, pues, que la presencia de anosognosia es un factor independiente que incrementa la carga del cuidador directamente.

Esto está en concordancia con otros estudios realizados, y tiene sentido, dado que consecuencias relevantes de la anosognosia como son los comportamientos peligrosos, el difícil control del enfermo o la falta de adherencia al tratamiento pueden generar estrés, aislamiento social y aumento del tiempo que se debe dedicar a los pacientes.

### **1.4.2.4. HERRAMIENTAS DE EVALUACIÓN**

Tal como se ha descrito hasta el momento, la anosognosia es un concepto heterogéneo, multidimensional y complejo. Nos encontramos obviamente ante una entidad cuya evaluación también es difícil de realizar y estandarizar.

Son varias las estrategias utilizadas para el diagnóstico de la anosognosia. Las más utilizadas hasta el momento son: la entrevista y calificación clínica, la medición de la diferencia entre lo estimado y lo realizado por el propio paciente y la diferencia entre las puntuaciones dadas por el paciente y el cuidador principal. Para ello se utilizan diferentes herramientas como el análisis de la historia clínica, entrevistas clínicas, cuestionarios y métodos basados en el rendimiento del paciente.

#### **- EVALUACIÓN CLÍNICA**

## INTRODUCCIÓN

Se basa en la suposición de que la anosognosia es un síntoma que puede formar parte o no de la enfermedad. Los investigadores utilizan puntuaciones para clasificar el nivel de anosognosia basándose en entrevistas clínicas estructuradas<sup>387</sup> o no estructuradas<sup>399</sup>, o bien en revisiones de las historias clínicas<sup>440</sup>.

La categorización puede ser nominal u ordinal, y varía desde una clasificación dicotómica (anosognosia/no anosognosia)<sup>440</sup> hasta escalas de 3 grados como la de Sevush<sup>387</sup> (marcada negación de los déficits, moderada negación o no negación), de 4 grados como la Anosognosia Rating Scale desarrollada por Reed<sup>399</sup> (conciencia total, conciencia superficial, no conciencia y negación de déficits), o la Clinical Insight Rating Scale (CIR) desarrollada por Ott<sup>490</sup>, en que las puntuaciones van desde 0 (conciencia preservada) a 8 puntos (conciencia ausente). Esta diferencia de calificaciones limita tanto la fiabilidad como la potencia estadística para comparar grupos de pacientes, o correlacionar la anosognosia con otro tipo de variables en diferentes estudios. Algunos autores han criticado estas puntuaciones clínicas por ser excesivamente globales y no lo suficientemente fiables<sup>434,454</sup>, ya que calificación global puede hacer el método rápido y práctico, pero esto también significa que es menos probable que recoja variaciones relacionadas con el dominio de la conciencia.

Otro aspecto relevante en la evaluación clínica es la cuestión de cómo el contexto influye en las respuestas del paciente. Puede ocurrir que un paciente, sabiendo que acude a un estudio de demencia, presente miedo a ser diagnosticado y tenga expectativas de buenos resultados, por lo que es posible que aun siendo consciente de ciertos déficits, los ignore o minimice en la entrevista. De este modo, es posible que por una u otra razón, existan discrepancias entre la aceptación o negación verbal de los déficits y el posterior comportamiento. Así, algunos estudios demostraron que ciertos pacientes que negaron deterioro en las entrevistas habían mostrado conocimiento del mismo en reuniones familiares<sup>491</sup>, habían tomado de forma consciente su medicación para la demencia o acudido voluntariamente a las consultas de seguimiento<sup>456,491</sup>.

## INTRODUCCIÓN

Ciertos factores del investigador (conocimiento previo de la historia del paciente, tiempo de entrevista o personalidad entre otros) podrían influir también en el modo de realizar la entrevista y la interpretación de la misma. Sin olvidar que, cuando se utilizan este tipo de métodos, el juicio estándar es el del clínico, por lo que la valoración de la conciencia está basada en el conocimiento, experiencia y enfoque subjetivo del mismo.

Sin embargo, las entrevistas también pueden tener ventajas sobre otros métodos de evaluación, sobre todo en los casos en que exista alguna dificultad en la comprensión que complica la realización de cuestionarios o test. Además, en las entrevistas menos estructuradas, el clínico puede explorar las respuestas con más detalle o indagar en diferentes aspectos relevantes de los síntomas del paciente, adecuándola también a su nivel cultural o entorno social.

En todo caso, tanto las ventajas como los inconvenientes pueden variar de unas escalas a otras, ya que, como hemos visto, existen numerosos métodos de entrevista clínica diferentes. Esta heterogeneidad hace que en ocasiones sean difícilmente equiparables, tanto con otros pacientes como con otros estudios. En el caso de la investigación las escalas más útiles son aquellas estandarizadas, que permiten una mejor comparación.

Entre todas ellas, la Clinical Insight Rating Scale (CIR) es una de las más empleadas<sup>378,419,433,451,459,490</sup>. Utilizada y validada por Ott<sup>490</sup> en 1992, se realiza al inicio de la entrevista, es breve (se realiza en no más de 10 minutos) y de fácil realización. Incluye diferentes aspectos de la demencia fácilmente identificables mediante entrevista clínica general con el paciente y el cuidador: reconocimiento de la razón de la visita, del déficit cognitivo, de la dificultad para realizar actividades de la vida diaria y de la progresión de la enfermedad. Cada uno de estos ítems se evalúa de 0 a 2, siendo 0 reconocimiento intacto, 1 reconocimiento alterado y 2 reconocimiento ausente. De esta forma, una puntuación total de 0 correspondería a un reconocimiento totalmente preservado de la enfermedad y 8 a la ausencia total de ésta (*anexo 17*).

## INTRODUCCIÓN

En algunos casos, los investigadores utilizan combinaciones de estas herramientas, como Zanetti<sup>451</sup> que utiliza en su trabajo dos escalas semiestructuradas para la evaluación de la anosognosia: la Clinical Insight Rating Scale, ya comentada, y la Guidelines for the Rating of Awareness Deficits (GRAD). Esta última, utilizada anteriormente por Verhey<sup>434</sup> está compuesta por 4 cuestiones dirigidas a averiguar si el paciente expresa específicamente el motivo de la consulta y los problemas de memoria; haciendo hincapié en estos últimos en caso de negación de los síntomas.

En resumen, la evaluación clínica es una herramienta que considera a la anosognosia como un síntoma de fácil valoración y de clasificación fiable tras una entrevista clínica. Es rápido y sencillo; sin embargo, puede presentar problemas de estandarización, así como de fiabilidad y validez.

### - DISCREPANCIAS ENTRE PACIENTE Y CUIDADOR

La anosognosia se valora en este método mediante la discrepancia entre la autoevaluación del paciente sobre sus propias capacidades cognitivas o funcionales y la evaluación de las mismas que realizan sus cuidadores.

Para analizar estas discrepancias se han utilizado un abanico de cuestionarios diferentes que se han centrado en diferentes aspectos de la anosognosia como la memoria<sup>422</sup>, las actividades básicas de la vida diaria<sup>446</sup>, o más frecuentemente en un rango de áreas diferentes<sup>415,449,492</sup>. Mientras algunos autores han utilizado test estandarizados de memoria<sup>456</sup> o de actividades básicas de la vida diaria (como el Instrumental Activities of Daily Living Scale)<sup>446,455</sup> ya desarrolladas anteriormente, otros optaron por diseñar herramientas nuevas. De entre todas ellas merece destacar el Anosognosia Questionnaire-Dementia (AQ-D), validado por Migliorelli<sup>415</sup>, por ser frecuentemente utilizado. Este test consta de 30 cuestiones sobre funcionamiento cognitivo basados en actividades de la vida diaria y cambios en el comportamiento del paciente.

## INTRODUCCIÓN

En la mayor parte de los casos las puntuaciones de discrepancia se calculan por una simple sustracción, aunque ciertos autores abogan por un cálculo razonado o un análisis de clústeres<sup>493</sup>.

En general, los estudios que utilizaron estos cuestionarios concluyeron que las discrepancias entre paciente y cuidador son comunes<sup>415,446,449,455,492</sup>, aunque como hemos visto en apartados anteriores puede variar según los dominios analizados. Las discrepancias mayores parecen ocurrir cuando los informantes califican a los pacientes como más deteriorados, por lo que podría tratarse de cuidadores más sesgados (por ejemplo en un ámbito o entorno de cuidadores más sobrecargados), y, sobre todo, no se puede descartar que no exista influencia del grado de deterioro del paciente<sup>494</sup>. Así, es posible que aquellos dominios para los que no exista discrepancia, y por lo tanto tampoco anosognosia, podrían ser aquellos para los que los individuos están menos afectados<sup>442,492</sup>.

A pesar de ser test heterogéneos en sus preguntas y formatos los estudios basados en cuestionarios tienen la ventaja de ofrecer métodos estandarizados de recogida de información, facilitando el análisis y la comparación de los datos. Además la variabilidad de preguntas permite realizar más fácilmente estudios dominio-específicos. Sin embargo, hay que tener en cuenta que estos métodos siempre basan el análisis en discrepancias, considerando que el informante es capaz de dar una información precisa, objetiva y válida, de manera que cualquier desviación de la evaluación por parte del paciente se considera falta de conciencia de déficit. Esta suposición no siempre es real, de manera que es posible que los cuidadores no sean fiables o no den respuestas exactas de manera consciente o inconsciente, influidos por factores como la sobrecarga del cuidador, la relación con el paciente, la personalidad, los intereses personales...Así mismo, no todos los pacientes sobreestiman sus déficits<sup>422</sup> y también pueden estar influidos por factores como el contexto de la entrevista como hemos señalado previamente.

Los cuestionarios de discrepancia pueden ser una herramienta útil, sobre todo en aquellas situaciones en que es difícil realizar test más complejos. Pueden

## INTRODUCCIÓN

ser apropiados para el estudio de diferentes dominios y permitir análisis y comparaciones mejor que las evaluaciones clínicas, pero conviene aplicar algunas medidas para evaluar y asegurar en la medida de lo posible la fiabilidad de paciente y cuidador.

### - DISCREPANCIAS ENTRE LA PREDICCIÓN Y EL RENDIMIENTO DEL PACIENTE.

En este caso, la anosognosia se evalúa a través de la diferencia entre la estimación que hacen los pacientes de sus funciones, sobre todo cognitivas, y las puntuaciones posteriormente obtenidas en los test. Los estudios que han utilizado este método hasta el momento son más escasos<sup>495</sup>.

La ventaja con respecto a la herramienta previa es que se eliminan las dificultades de fiabilidad y validez anteriormente expuestas, derivadas de las respuestas del cuidador. Sin embargo, esta estrategia tiene problemas tanto conceptuales como metodológicos<sup>494</sup>. Para empezar, se apoya en la suposición de que el paciente es capaz de realizar una autoevaluación válida y un test adecuado a sus déficits, lo cual puede no ser cierto, como se ha señalado anteriormente. En cuanto a la metodología, es difícil saber cómo comparar de forma adecuada ambos test; es posible que el tipo de preguntas sea diferente en la autoevaluación y el test objetivo (con preguntas más relacionadas con su día a día en la autoevaluación y test formales, menos familiares, en los de rendimiento). Además, resulta complicado equiparar ambas puntuaciones y saber si realmente la diferencia entre ambas representa un índice válido de conciencia. Por otra parte, los pacientes ignoran cuál es el desarrollo o respuestas normales de la prueba, por lo que sus respuestas en cuanto a la estimación del déficit pueden no ser sinceras o estar influenciadas por factores como la propia personalidad o creencias del paciente o la actitud del entrevistador.

Otro problema metodológico es que los pacientes pueden presentar conocimiento de sus déficits cognitivos, que son los mayoritariamente evaluados, mientras que no se dan cuenta o niegan sus alteraciones funcionales o del comportamiento.



## INTRODUCCIÓN

Sin embargo, estos métodos podrían resultar útiles empleando escalas sencillas y familiares para los pacientes. Aun así, son métodos poco utilizados y muy diferentes entre sí, por lo que sería necesario un mayor desarrollo y homogeneización de los mismos.

### - OTRAS HERRAMIENTAS

Varios investigadores han utilizado otras herramientas para sus estudios de anosognosia. Algunos de ellos han optado por aplicar más de un método en sus estudios, de forma más habitual una combinación entre métodos de discrepancia predicción-desempeño con discrepancia paciente-cuidador, aunque también se han compaginado clasificaciones clínicas y otros menos comunes.

Uno de los primeros en utilizar diferentes herramientas en el mismo estudio fueron McGlynn y Kaszniak en 1991<sup>458</sup>. Estos autores utilizaron la predicción de paciente y cuidador de su propio desempeño, junto con la discrepancia paciente-cuidador. Con esta combinación de métodos se pudo objetivar que, aunque los pacientes tienden a sobreestimar sus propios déficits, son más precisos a la hora de evaluar los de los cuidadores; dato relevante para el estudio del fenómeno que en múltiples ocasiones hasta ese momento se había atribuido al deterioro cognitivo general del paciente. Esta táctica fue posteriormente utilizada en otros estudios<sup>496,497</sup>

La combinación de herramientas puede proporcionar estudios más completos y nuevos enfoques, sin embargo, las dificultades descritas para los diferentes métodos son igualmente aplicables en estos casos.

Derousneé combinó en su estudio las discrepancias paciente-cuidador con escalas clínicas y evaluación de los cuidadores, apuntando que los resultados de los diferentes métodos de evaluación no están estrechamente relacionados, ya que la anosognosia variaba según el método utilizado<sup>416</sup>. Y apuntando que es necesario que estos métodos sean homogéneos y comparables.

A parte de la combinación de herramientas, un pequeño número de estudios ha comenzado a utilizar investigaciones fenomenológicas, en las que la conciencia

## INTRODUCCIÓN

es explorada también desde el punto de vista social y psicológico. Utilizan diversos métodos como el análisis interpretativo de las entrevistas, el estudio de la comunicación verbal y no verbal a través de la grabación en vídeo, la exposición del paciente a su propio reflejo o la observación de la conducta. El paciente puede ser más partícipe de la investigación, incorporando incluso la experiencia subjetiva al estudio. Son métodos que pueden ser útiles para un estudio más profundo de la anosognosia, pero que todavía tienen problemas de validez y precisan mayor desarrollo.

Como se ha señalado en los apartados previos, todas las herramientas disponibles para la evaluación de la anosognosia presentan inconvenientes. De este modo, a pesar de los esfuerzos que se llevan a cabo para comprender y evaluar la anosognosia, todas las limitaciones descritas pueden hacer que los resultados de los diferentes estudios sean a veces contradictorios.

Hasta el momento no se ha encontrado un método ideal para la evaluación del fenómeno, por lo que en la práctica clínica se determinará por el tipo de estudio o propósito del mismo, teniendo siempre en cuenta las dificultades de cada uno de ellos.

## **2. JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS**



## JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS

La enfermedad de Alzheimer es la causa más frecuente de demencia en nuestro medio, afectando a millones de personas en todo el mundo y con un aumento esperable de la prevalencia en los próximos años. Se estima que en 2010 ya existía una cifra de 35.6 millones de personas afectadas de demencia, número que podría duplicarse cada 20 años, lo que supondría un total de 65.7 millones en 2030 y de 115.4 en 2050. Entre ellos, la mayor parte serán enfermos de Alzheimer. Teniendo en cuenta que la edad tiene una destacada influencia sobre la prevalencia y la incidencia, la demencia tipo EA es un problema de salud pública de primer orden en países desarrollados con altas tasas de envejecimiento poblacional, como el nuestro. En consecuencia, no es difícil pensar que los síntomas de deterioro cognitivo constituyen el segundo motivo más frecuente de consulta en el ámbito neurológico, convirtiéndose en el primero en caso de pacientes mayores de 65 años.

Los pacientes afectados de EA presentan alteraciones cognitivas, funcionales y síntomas conductuales que implican, en último término, una disfunción personal y social del individuo que la padece. Junto con estos síntomas, los individuos con EA pueden presentar incapacidad o alteración en el reconocimiento de los déficits propios de la demencia. La anosognosia es un trastorno complejo, multidimensional y heterogéneo, con un sustrato biológico y una fisiopatología poco conocidos que pueden variar en naturaleza e intensidad entre individuos. Es un síntoma frecuente, pero poco estudiado de la EA. Sin embargo, las consecuencias de la misma en este tipo de pacientes son numerosas tanto en el ámbito personal, como familiar y socio-sanitario. La existencia de anosognosia puede alterar el funcionamiento cotidiano dificultando el ejercicio de actividades esenciales como las tareas domésticas, la conducción de vehículos o el manejo de las finanzas. Además, afecta las habilidades sociales y la calidad de vida, así como la relación con los cuidadores y la sobrecarga de los mismos, incluso en caso de cuidadores profesionales. A su vez, puede condicionar la adherencia al tratamiento, y se ha asociado con un aumento en las conductas de riesgo.

Numerosas investigaciones confirman que la mayor parte de individuos con EA desarrollarán anosognosia en algún momento de la evolución de la

## JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS

enfermedad, sin embargo, siguen sin conocerse las causas que provocan diferencias en el inicio y el curso evolutivo de la misma entre individuos. A este respecto, puede tener un importante interés el estudio de la anosognosia desde el instante en que se tiene conocimiento de la EA en el paciente. Este momento del diagnóstico carece de relevancia desde el punto de vista biológico, sin embargo, esta circunstancia tiene un indudable interés clínico e importantes connotaciones prácticas dado que supone el primer contacto especializado con el paciente y su enfermedad, así como con sus familiares y cuidadores. Identificar a los individuos más vulnerables a la falta de reconocimiento de los síntomas puede ayudar a desarrollar estrategias cognitivas eficaces, y a realizar un adecuado asesoramiento a las familias. En el momento del diagnóstico, se puede realizar una aproximación pronóstica si se detectan factores asociados a una evolución más agresiva o rápida de la enfermedad. Además, puede ser de utilidad saber si el grado de anosognosia puede influir en que los pacientes acudan o no a su médico, por lo que en este aspecto es imprescindible realizar el estudio en el instante en que el paciente sea diagnosticado.

Estos aspectos, justifican, sin duda, la realización de estudios en el momento del diagnóstico. Sin embargo, no se han encontrado trabajos que hayan analizado sujetos en esas circunstancias, lo que hace imprescindible plantear más investigaciones al respecto. Saber si en el momento del diagnóstico los pacientes ya presentan este síntoma, cómo progresará, si está asociado con algún factor de riesgo controlable o si puede estar asociado a la evolución de la EA son cuestiones todavía no aclaradas y que pueden ser de gran importancia en nuestro día a día, el de los pacientes y las familias.

## JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS

### Objetivos:

1. Evaluar la prevalencia de anosognosia en un grupo de pacientes con demencia por enfermedad de Alzheimer, en el momento del diagnóstico.
2. Describir las características de la anosognosia en este grupo de pacientes y su evolución en un periodo de 18 meses tras el diagnóstico.
3. Identificar factores clínicos o sociodemográficos asociados a anosognosia en este grupo de pacientes.
4. Analizar la influencia de la anosognosia sobre la progresión de la demencia por enfermedad de Alzheimer a los 18 meses del diagnóstico.

### Hipótesis:

1. La prevalencia de anosognosia es elevada en el momento del diagnóstico de la demencia
2. La presencia de anosognosia en el momento del diagnóstico constituye un factor de riesgo de progresión inmediata de la demencia.





### **3. METODOLOGÍA**



### **3.1 DISEÑO DEL ESTUDIO**

El presente trabajo forma parte del proyecto de investigación: *Evaluación de la demencia en el momento del diagnóstico (DEMDIAG)*, cuyo objetivo es describir la situación clínica con la que los pacientes con demencia tipo EA acuden a la consulta de neurología en el momento del diagnóstico en nuestra área sanitaria y analizar su influencia en el curso de la enfermedad a los 18 meses.

Se diseñó un estudio epidemiológico observacional, no intervencionista, analítico, de cohorte cerrada, longitudinal, prospectivo, multicéntrico y de base hospitalaria.

Se realizó en las consultas externas de Neurología General del Hospital Universitario Río Hortega de Valladolid y el Complejo Hospitalario de Segovia y se desarrolló en dos evaluaciones. La evaluación basal se efectuó entre octubre del 2009 y marzo del 2011, con un reclutamiento prospectivo de pacientes. La segunda evaluación se hizo a los 18±1 meses de la anterior, entre abril del 2011 y octubre de 2012.

### **3.2 POBLACIÓN DE ESTUDIO**

La población accesible estuvo formada por pacientes que acudieron a la consulta de Neurología General del Hospital Universitario Río Hortega de Valladolid y el Complejo Hospitalario de Segovia por deterioro cognitivo y cuya sospecha diagnóstica por parte del neurólogo examinador fue demencia tipo EA. Los pacientes fueron reclutados de forma prospectiva entre octubre de 2009 y marzo de 2011.

#### **3.2.1 CRITERIOS DE INCLUSIÓN**

Se consideraron candidatos a los pacientes que cumplieran los siguientes criterios de inclusión:

## METODOLOGÍA

- Pacientes de cualquier edad y sexo
- Residentes en la comunidad
- Pacientes que consultaron por primera vez, en el ámbito de atención especializada, por síntomas de deterioro cognitivo en cualquier grado
- Diagnóstico posterior de demencia por EA en el seguimiento en consultas externas de Neurología
- Existencia de un cuidador o informador fiable
- Firma del consentimiento informado

### 3.2.2 CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- Diagnóstico previo de demencia de cualquier tipo.
- Cuando el resultado de las pruebas complementarias, la evaluación neuropsicológica o el seguimiento confirmó la ausencia de demencia o una entidad clínica diferente a la Enfermedad de Alzheimer.
- Cuando el resultado de las pruebas complementarias, la evaluación neuropsicológica o el seguimiento confirmó un deterioro cognitivo leve o una EA en fase prodrómica.

### 3.3 PROTOCOLO DEL ESTUDIO Y VARIABLES ESTUDIADAS

Los pacientes incluidos en el estudio fueron sujetos diagnosticados de demencia por EA por neurólogos expertos basándose en los criterios NINCDS-ADRDA de EA probable<sup>188</sup>.

Durante el estudio los pacientes fueron sometidos a dos evaluaciones: una basal y una segunda a los 18 meses. Entre ambas, se realizó el seguimiento habitual a criterio de los neurólogos responsables, expertos en evaluación y tratamiento de la demencia. De la misma manera, tras el estudio, el seguimiento fue el habitual en una consulta externa de neurología a criterio del médico responsable.

### **3.3.1 EQUIPO INVESTIGADOR**

Tras la evaluación neurológica inicial y diagnóstica, los neurólogos responsables se ponían en contacto con el equipo investigador para proporcionar los datos de los candidatos del estudio DEMDIAG. Este equipo investigador estuvo integrado por tres médicos en el Hospital Universitario Río Hortega (un especialista en Medicina de Familia y Comunitaria y dos Médicos Internistas) y dos investigadores especialistas en Neurología en el Complejo Hospitalario de Segovia.

El equipo investigador citó a los pacientes incluidos, junto con los cuidadores responsables, en las consultas externas de Neurología del hospital correspondiente, realizó las evaluaciones y registró los datos en un cuaderno de recogida de datos que posteriormente se incluyó en la historia clínica del paciente, con intención de proporcionar la máxima información clínica del mismo a su neurólogo responsable.

### **3.3.2 PRIMERA EVALUACIÓN**

En la evaluación basal el equipo investigador realizó una entrevista estructurada que incluía datos de filiación, criterios de diagnósticos de EA y cuestiones sobre la detección de la demencia, fechas de evaluaciones y datos epidemiológicos. Además, se recopilaron antecedentes personales y tratamientos médicos completos. Se recogieron los resultados de las pruebas analíticas y genéticas realizadas en consulta. En todos los casos se habían realizado pruebas de neuroimagen previas, de forma preferente una RM cerebral y, cuando no fue posible, una tomografía computarizada cerebral, por el neurólogo responsable como parte del estudio de demencia.

Por último el equipo investigador realizaba la evaluación neurológica, funcional y neuropsicológica completa.

Todas estas variables epidemiológicas y clínicas y los resultados de las evaluaciones se plasmaron en un cuaderno de recogida de datos (*anexo 18*).

## METODOLOGÍA

Las variables analizadas fueron las siguientes (*Tabla 3.1*):

- Variables sociodemográficas: edad, sexo, estado civil, años de escolaridad, grado académico, profesión, ocupación, tipo de convivencia y ámbito de residencia
- Variables clínicas: antecedentes familiares de demencia, antecedentes personales, factores de riesgo cardiovascular, consumo de alcohol y/o tabaco, ejercicio físico y tratamiento farmacológico completo.
- Evaluación de detección de la demencia: fecha de los primeros síntomas, fechas de primera consulta en atención primaria y neurología, con cálculo de retraso en el diagnóstico y posibles motivos del retraso. Se valoran los síntomas al inicio y el síntoma principal que motiva la consulta a neurología.
- Datos del acompañante y su relación con el paciente.
- Variables analíticas: hemograma, bioquímica, proteínas, vitamina B12, 25 OH Vitamina D, hormonas tiroideas y genotipo Apo E.
- Evaluación de la anosognosia
- Evaluación cognitiva
- Evaluación de la gravedad de la demencia
- Evaluación neuropsiquiátrica
- Evaluación funcional
- Evaluación de la sobrecarga del cuidador

### 3.3.2.1 VARIABLES SOCIODEMOGRÁFICAS

- EDAD, SEXO Y ESTADO CIVIL: Obtenidos de la historia y entrevista clínica, teniendo en cuenta los años cumplidos en la fecha de inicio del estudio.

- AÑOS DE ESCOLARIDAD: Se contabilizó como la edad en la que el paciente abandonó los estudios. El grado de escolaridad se estableció restando 6 años a la edad de finalización de los estudios.

- MÁXIMO GRADO ACADÉMICO ALCANZADO: Los pacientes podían ser catalogados como: iletrados, con estudios primarios incompletos (con capacidad para leer y escribir) o completos, estudios secundarios, estudios

## METODOLOGÍA

universitarios de grado medio o grado superior y grado de doctor. Para el análisis estadístico se categorizaron en: sin estudios (estudios menores que primarios), estudios primarios y estudios secundarios o de mayor nivel.

- PROFESIÓN Y OCUPACIÓN: Se clasificaron las profesiones según la Clasificación Nacional de Ocupaciones 1994 CON-94<sup>498</sup>, contemplando las siguientes posibilidades: Directivo, Profesional especializado, Técnico/Diplomado, Técnicos y profesionales de apoyo, Administrativos, Sector servicios, Seguridad, Agricultura, Trabajo especializado, Operador de maquinaria, Trabajo no especializado (peón) y Militar. A estas posibilidades, se añadió Labores del Hogar, no incluida en ninguna de las clasificaciones oficiales, pero de gran importancia en nuestro ámbito, sobre todo teniendo en cuenta la edad de los pacientes y la mayor prevalencia de EA en mujeres. Para poder realizar una correcta clasificación de las profesiones, el equipo investigador contó con una hoja aclarativa de ayuda (*anexo 18*). Se registró tanto la ocupación laboral principal desarrollada por el individuo durante su vida laboral, como la actividad u ocupación actual, que se clasificó en: activo en su profesión o en otras ocupaciones, jubilado sin actividad y labores del hogar.

Para un mejor análisis de los datos, se simplificó la clasificación en una versión reducida. La actividad laboral principal se redujo a las categorías de cuello blanco, cuello azul y sector servicios. Se consideró profesiones de cuello blanco a directivos, profesionales especializados, técnicos/diplomados, técnicos y profesionales de apoyo y administrativos. Dentro de la categoría de cuello azul se encontrarían los profesionales de la seguridad, agricultura, trabajo especializado y no especializado, operadores de maquinaria y militares.

- TIPO DE CONVIVENCIA: Se documentó si el paciente vivía solo, con cónyuge o pareja, con hijos o dentro de toda la unidad familiar. Se añadió además la posibilidad de régimen rotatorio, común en pacientes ancianos en nuestro medio, y la institucionalización. Para el análisis de los datos se redujeron las categorías a vivir solo o acompañado.

- ÁMBITO DE RESIDENCIA: Se consideró el ámbito principal aquella residencia en la que el paciente pasaba más de 6 meses al año. Utilizando la

## METODOLOGÍA

definición de ruralidad de la *Ley 45/2007 de 13 diciembre, para el Desarrollo Sostenible del Medio Rural*, se entendió como ámbito rural aquellas poblaciones de menos de 5.000 habitantes.

| EDAD  |  |  |
|---|--|--|
| SEXO  |  |  |
| ESTADO CIVIL  |  |  |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• Soltero</li> <li>• Pareja de hecho</li> <li>• Separado/Divorciado</li> <li>• Casado</li> <li>• Viudo</li> </ul>  |  |  |
| GRADO DE ESCOLARIDAD  |  |  |
| Edad a la que se abandonaron los estudios   | Máximo grado académico alcanzado: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Iltrado</li> <li>• Estudios primarios incompletos (leer y escribir)</li> <li>• Estudios primarios</li> <li>• Estudios secundarios</li> <li>• Estudios universitarios (grado medio)</li> <li>• Estudios universitarios (grado superior)</li> <li>• Doctor</li> </ul>   | Categorías <ul style="list-style-type: none"> <li>• Sin estudios (menos que primarios)</li> <li>• Estudios primarios</li> <li>• Estudios secundarios o de mayor nivel</li> </ul> |
| PROFESIÓN   |  |  |
| <b>CLASIFICACIÓN DE LAS PROFESIONES</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Nunca trabajó</li> <li>• Labores del hogar</li> <li>• Jefe/Directivo</li> <li>• Profesional especializado</li> <li>• Técnico/Diplomado</li> <li>• Técnico y profesional de apoyo</li> <li>• Administrativo</li> <li>• Sector servicios</li> <li>• Seguridad</li> <li>• Agricultura</li> <li>• Trabajo especializado</li> <li>• Operario de maquinaria</li> <li>• Trabajo no especializado (peón)</li> <li>• Militar</li> </ul> | <b>CLASIFICACIÓN REDUCIDA</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Trabajador de cuello blanco (directivos, profesionales especializados, técnicos/diplomados, técnicos y profesionales de apoyo y administrativos)</li> <li>• Trabajador de cuello azul (profesionales de la seguridad, agricultura, trabajo especializado y no especializado (peones), operadores de maquinaria y militares)</li> <li>• Sector servicios.</li> </ul> |  |
| OCUPACIÓN   |  |  |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• Activo en su profesión</li> <li>• Labores del hogar</li> <li>• Jubilado sin actividad</li> <li>• Activo en otras ocupaciones</li> </ul>  |  |  |
| TIPO DE CONVIVENCIA   |  |  |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• Solo</li> <li>• Con familia</li> <li>• Con hijos</li> <li>• Institucionalizado</li> </ul>  |  | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Con cónyuge/pareja</li> <li>• Rotatorio</li> <li>• Otros</li> <li>• NS/NC</li> </ul>  |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• Solo</li> <li>• Acompañado</li> </ul>  |  |  |
| ÁMBITO DE RESIDENCIA  |  |  |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• Rural (&lt;5000 habitantes)</li> <li>• Urbano</li> </ul>   |  |  |

**Tabla 3.1 Variables sociodemográficas**



## METODOLOGÍA

### 3.3.2.2 VARIABLES CLÍNICAS

- ANTECEDENTES FAMILIARES DE DEMENCIA: En el estudio se tuvo en cuenta el número de familiares de primer grado del paciente que hubiesen padecido demencia.

- CONSUMO DE ALCOHOL: El equipo investigador utilizó la definición de la Organización Mundial de la Salud<sup>499</sup>, según la cual, se considera individuo abstemio a aquel que no ha consumido alcohol en los últimos 12 meses. Se clasificó como bebedor activo en caso de cualquier ingesta de alcohol habitual. Según la OMS, un bebedor es de bajo riesgo si consume entre 1-39 g/día en hombres y entre 1-23 g/día en mujeres, siendo de alto riesgo si la cantidad es mayor. Teniendo en cuenta estas consideraciones se contabilizó el número de cervezas, copas de vino y combinados que cada paciente tomaba a la semana. Para poder utilizar de forma correcta los datos y simplificar los resultados, se utilizó la Unidad Estándar de Bebida (UBE) para medir la cantidad de alcohol ingerido. La UBE es un concepto utilizado para determinar de forma simplificada la cantidad de alcohol puro presente en una bebida determinada<sup>500,501</sup>. En España se considera que una UBE equivale a 10 gramos de alcohol puro<sup>502</sup>. Teniendo en cuenta que una copa de vino o una cerveza contienen aproximadamente 10 gr de alcohol y una bebida destilada o combinado unos 20 gr, se puede calcular la cantidad expresada en UBE (*Figura 3.2*).

| TIPO DE BEBIDA | VOLUMEN              | Nº DE UNIDADES DE BEBIDA ESTÁNDAR (UBE) |
|----------------|----------------------|---|
| VINO           | 1 VASO               | 1                                       |
|                | 1 LITRO              | 10                                      |
| CERVEZA        | 1 CAÑA               | 1                                       |
| COPAS          | 1 CARAJILLO (25cc)   | 1                                       |
|                | 1 COPA O 1 COMBINADO | 2                                       |
| GENEROSOS      | 1 COPA               | 1                                       |
|                | 1 VERMUT             | 2                                       |

**Tabla 3.2 Equivalencias de tipo y cantidad de bebida a UBE del Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad.**

## METODOLOGÍA

En el caso de pacientes exbebedores, se registró el tiempo de abstinencia tras abandonar el hábito, catalogándolo en más de 5 años, más de 10 años, más de 15 y más de 20 años.

- CONSUMO DE TABACO: Se considera fumador al individuo que ha fumado al menos 1 cigarro diario en los 6 meses previos, incluyendo el último mes. En el caso de los fumadores se utilizó el consumo en número de cigarros diarios, clasificando el hábito en: consumo de 1 a 10 cigarros diarios, consumo de 10 a 20 cigarros diarios o más de 20 cigarros al día.

En el caso de los exfumadores (aquel que abandonó el hábito hace al menos un mes), como se hizo con el consumo de alcohol, se registró si el participante había dejado de fumar hace menos de 10 años, más de 10, más 20 o más de 30 años.

- ANTECEDENTES PERSONALES: Se documentó si el paciente presentaba antecedentes de enfermedad tiroidea, cardiopatía isquémica, hipertensión arterial (HTA), diabetes mellitus (DM) e ictus.

En el caso de la HTA conocida se tuvo en cuenta el grado de control de la misma, considerando buen control TA <135/80 con factores de riesgo cardiovascular o TA <140/90 en pacientes sin factores de riesgo cardiovascular<sup>503</sup>. Además, se registró el tratamiento antihipertensivo activo del paciente en el momento de la entrevista, en caso de tenerlo.

En los casos en que los pacientes desconocían sus cifras de tensión arterial y que no tenían controles recientes por parte de su médico de Atención Primaria, se realizaron dos tomas de TA en la consulta, separadas 2 minutos entre ellas, estando el paciente sentado y en reposo. Las cifras se reflejaron en el cuaderno de recogida.

En los casos de DM se documentó el tipo de DM (tipo1 o tipo2), el tiempo de evolución, el control de la misma y el tratamiento activo en el momento de la entrevista. Se consideró DM bien controlada en aquellos pacientes con hemoglobina glicosilada menor de 7%<sup>504</sup>.

## METODOLOGÍA

- EJERCICIO FÍSICO: El ejercicio físico realizado por los pacientes se consideró cuantificable cuando la actividad se practicaba al menos de 30 minutos al día, registrando posteriormente el promedio de días a la semana durante el último año en que el participante había realizado dicha actividad. La intensidad se catalogó en más que andar, igual que andar o menos que andar.

Todas las variables clínicas se han recogido en la tabla 3.4.

- TRATAMIENTO COMPLETO: Se registraron todos los tratamientos activos del paciente en el momento de inclusión en el estudio, especialmente tratamientos habituales en pacientes ancianos y con potenciales efectos secundarios sobre la capacidad cognitiva: Antidepresivos, Benzodiazepinas, Neurolépticos, Antiepilépticos y Analgésicos mayores (*Tabla 3.3*).

En cuanto al tratamiento dirigido a la EA, se registró el tipo de medicamento, las dosis y la fecha de inicio y fin de cada uno de ellos (*Tabla 3.3*). Además, se documentó la dosis de mantenimiento, en caso de haberla, y se estableció si la misma correspondía a una dosis eficaz o no según las siguientes pautas:

- Donepecilo: 5mg/día
- Rivastigmina oral: 6mg/día
- Rivastigmina parche transdérmico: 4.6mg/día
- Galantamina: 16 mg/día
- Memantina: 20 mg/día

| TRATAMIENTO COMPLETO   |
|--|
| <ul style="list-style-type: none"><li>• <b>ANTICOLENÉSTARÁSICOS</b><ul style="list-style-type: none"><li>○ Dosis de mantenimiento    ¿Dosis eficaz?<ul style="list-style-type: none"><li>▪ Tipo de anticolinesterásico: •Donepecilo •Rivastigmina •Galantamina</li></ul></li><li>○ Fecha de inicio y fin de cada uno de ellos</li></ul></li><li>• <b>MEMANTINA</b><ul style="list-style-type: none"><li>○ Dosis de mantenimiento    ¿Dosis eficaz?</li><li>○ Fecha de inicio y fin</li></ul></li><li>• <b>OTROS MEDICAMENTOS:</b> • Benzodiazepinas<ul style="list-style-type: none"><li>• Neurolépticos</li><li>• Antiepilépticos</li><li>• Analgésicos mayores</li></ul></li><li>• <b>Otras medicaciones</b></li></ul> |

Tabla 3.3 Variables de tratamientos

## METODOLOGÍA

| ANTECEDENTES FAMILIARES DE PRIMER GRAO CON DEMENCIA  |   |  |
|--|---|--|
| CONSUMO DE ALCOHOL   |   |  |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• Abstemio</li> <li>• Bebedor activo</li> <li>• Exbebedor &gt; 5 años</li> <li>• Exbebedor &gt;10 años</li> <li>• Exbebedor &gt;15 años</li> <li>• Exbebedor &gt; 20 años</li> <li>• NS/NC</li> </ul> | <b>EN CASO DE BEBEDOR ACTIVO:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Número de cervezas semanales</li> <li>• Número de copas de vino a la semana</li> <li>• Número de copas o combinados a la semana</li> </ul>   |  |
| CONSUMO DE TABACO  |   |  |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• Nunca ha fumado</li> <li>• Fumador de 0-10 cigarros diarios</li> <li>• Fumador de 10-20 cigarros diarios</li> <li>• Fumador de &gt; 20 cigarros diarios</li> <li>• NS/NC</li> </ul>                 | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Exfumador &lt;10 años</li> <li>• Exfumador de &gt;10 años</li> <li>• Exfumador de &gt;20 años</li> <li>• Exfumador de &gt; 30 años</li> </ul>  |  |
| ENFERMEDAD TIROIDEA  |   |  |
| CARDIOPATÍA ISQUÉMICA  |   |  |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• Antecedentes de Infarto Agudo de Miocardio</li> <li>• Antecedentes de enfermedad coronaria (cateterismo/revascularización)</li> <li>• Síntomas recientes de angina</li> <li>• NS/NC</li> </ul>      |   |  |
| HIPERTENSIÓN ARTERIAL  |   |  |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• No HTA</li> <li>• HTA conocida</li> <li>• HTA no conocida (tras tomas de TA)</li> </ul>   | <b>EN CASO DE HTA:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Grado de control</li> <li>• Tiempo de evolución</li> <li>• Tratamiento:                             <ul style="list-style-type: none"> <li>- IECA</li> <li>- Diurético</li> <li>- Alfabloqueante</li> <li>- Betabloqueante</li> </ul> </li> <li>- Inhibidor de renina</li> <li>- Antagonista del calcio</li> <li>- ARA-2</li> </ul> | <b>SI NO CONOCE SU PA:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• DOS TOMAS DE TENSION ARTERIAL</li> </ul> |
| DIABETES MELLITUS  |   |  |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• Sí</li> <li>• NO</li> <li>• NS/NC</li> </ul>  | <b>EN CASO DE DM</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• TIPO: DM Tipo 1/Tipo 2</li> <li>• Tiempo de evolución</li> <li>• Grado de control</li> <li>• Tratamiento:                             <ul style="list-style-type: none"> <li>- Solo dieta</li> <li>- Insulina</li> <li>- ADO</li> <li>- ADO junto con insulina</li> </ul> </li> </ul>   |  |
| ACCIDENTES ISQUÉMICO TRANSITORIO   |   |  |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• Infarto cerebral o hemorragia</li> <li>• Accidente isquémico transitorio</li> </ul>   |   |  |
|  |   | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ninguno</li> <li>• NS/NC</li> </ul>                                 |
| EJERCICIO FÍSICO   |   |  |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• Promedio de días a la semana en el último año</li> <li>• Intensidad: Más que andar -Igual que andar - Menos que andar</li> </ul>  |   |  |

**Tabla 3.4 Variables clínicas**

## METODOLOGÍA

### 3.3.2.3 EVALUACIÓN DE LA DETECCIÓN DE LA DEMENCIA

Dado que el proyecto estaba especialmente dirigido a pacientes con un diagnóstico reciente de EA se tuvieron en cuenta diferentes variables de la detección de la misma: fecha aproximada en que los pacientes o los cuidadores acompañantes percibieron los primeros síntomas de la enfermedad, fecha en que acudió por primera vez a la consulta de Atención Primaria, y posteriormente a la consulta de Neurología, y se calculó el retraso desde los primeros síntomas y la consulta de Neurología, expresándolo en meses.

Se preguntó el motivo por el que paciente y/o cuidador no habían consultado antes, cuáles eran los síntomas al inicio de la enfermedad y cual podía considerarse el síntoma principal de consulta a Neurólogo (*Tabla 3.5*)

|  |
|--|
| <b>FECHA DE INICIO DE LOS PRIMEROS SÍNTOMAS</b>  |
| <b>FECHA DE PRIMERA CONSULTA EN ATENCIÓN PRIMARIA</b>  |
| <b>FECHA DE PRIMERA CONSULTA A NEUROLOGÍA</b>  |
| <b>RETRASO DIAGNÓSTICO EN MESES DESDE LOS PRIMEROS SÍNTOMAS</b>  |
| <b>MOTIVO POR EL QUE NO CONSULTAN ANTES</b>  |
| <ul style="list-style-type: none"><li>• Piensan que es normal por la edad</li><li>• Han consultado al médico de familia pero no lo dio importancia</li><li>• No conocen bien los síntomas</li><li>• Otros motivos: especificar</li></ul>   |
| <b>SÍNTOMAS AL INICIO</b>  |
| <ul style="list-style-type: none"><li>• Pérdida de memoria</li><li>• Desorientación temporal o espacial</li><li>• Trastornos del lenguaje (anomia, disfasia)</li><li>• Alteraciones en la percepción</li><li>• Dificultad para tareas familiares (apraxias)</li><li>• Alteraciones de la conducta o personalidad</li><li>• Cambios en el humor</li><li>• Juicio pobre o reducido</li><li>• Pérdida de iniciativa</li><li>• Alteraciones en el sueño</li><li>• Alteraciones en el pensamiento abstracto</li></ul> |
| <b>SÍNTOMA PRINCIPAL QUE MOTIVA LA CONSULTA A NEUROLOGÍA (ÚNICO)</b>   |
| <ul style="list-style-type: none"><li>• Pérdida de memoria grave</li><li>• Desorientación grave</li><li>• Síndrome confusional agudo, delirium</li><li>• Alteraciones graves de la conducta</li><li>• Alteraciones graves del humor</li><li>• Alteraciones graves del sueño</li><li>• Detección de la demencia de forma ocasional por otro médico</li><li>• Detección de la demencia por parte del neurólogo a consultar por otro motivo</li><li>• Toxicidad de un fármaco</li></ul>                             |

**Tabla 3.5 Evaluación de la demencia**

## METODOLOGÍA

### 3.3.2.4 VARIABLES ANALÍTICAS

Se realizó un sistemático de sangre (registrando la hemoglobina y el volumen corpuscular medio), un análisis bioquímico (registrando glucosa, perfil completo lipídico, creatinina, calcio y fósforo) y análisis de proteínas (proteínas totales, albúmina, prealbúmina y transferrina). Se analizaron también los niveles de vitamina B12, 25 OH vitamina D y TSH. Por último, se realizó el genotipo ApoE, registrando el genotipo completo y especificando, en caso de ApoE4+, si el individuo era portador homocigoto o heterocigoto (*Tabla 3.6*).

|  |
|--|
| <b>SISTEMÁTICO DE SANGRE</b>   |
| <ul style="list-style-type: none"><li>• Hemoglobina</li><li>• Volumen corpuscular medio</li></ul>  |
| <b>BIOQUÍMICA</b>  |
| <ul style="list-style-type: none"><li>• Glucosa</li><li>• Colesterol total</li><li>• HDL colesterol</li><li>• LDL colesterol</li><li>• Triglicéridos</li><li>• Creatinina</li><li>• Calcio</li><li>• Fósforo</li></ul> |
| <b>PROTEÍNAS</b>   |
| <ul style="list-style-type: none"><li>• Proteínas totales</li><li>• Albúmina</li><li>• Prealbúmina</li><li>• Transferrina</li></ul>  |
| <b>VITAMINA B<sub>12</sub></b>   |
| <b>25-OH VITAMINA D</b>  |
| <b>TSH</b>   |
| <b>APOE</b>  |
| <ul style="list-style-type: none"><li>• Homocigótico E4</li><li>• Portador heterocigótico E4</li></ul>   |

**Tabla 3.6** Variables analíticas

### 3.3.3 SEGUNDA EVALUACIÓN

La segunda evaluación se realizó a los 18±1 meses de la primera entrevista y evaluación basal, por el mismo equipo investigador que la primera. Esta fase se llevó a cabo entre abril del 2011 y octubre del 2012.

## METODOLOGÍA

En esta evaluación se realizaron de nuevo las evaluaciones cognitivas, de la anosognosia, neuropsiquiátrica, funcional, de sobrecarga del cuidador y de gravedad de la demencia, utilizando los mismos instrumentos diagnósticos para poder realizar comparaciones precisas.

Todos los datos se recogieron, al igual que en la evaluación basal, en un cuaderno de recogida de datos (*anexo 18*).

### 3.3.4 PÉRDIDA DE SEGUIMIENTO

Las pérdidas de seguimiento entre la primera y la segunda evaluación se registraron en el cuaderno de recogida de datos (*anexo 18*), indicando las causas del mismo:

- Exclusión por ausencia de deterioro
- Exclusión por presentar deterioro cognitivo leve o enfermedad de Alzheimer prodrómica
- Exclusión por presentar otro tipo de demencia
- Exclusión por presentar pseudodemencia depresiva
- Exclusión por enfermedad grave (no evaluable)
- Abandono o pérdida de seguimiento indicando la causa
- Éxito, indicando la causa del mismo.
- Otras causas, especificando las mismas.

## 3.4 INSTRUMENTOS DE MEDIDA

### 3.4.1 EVALUACIÓN DE LA ANOSOGNOSIA

La anosognosia se valoró a través de evaluación clínica con entrevista semiestructurada: la *Clinical Insight Rating Scale* (CIR)<sup>490</sup>

La escala CIR es una de las más empleadas<sup>378,419,433,451,459,490</sup>. Incluye cuatro aspectos diferentes de la demencia, preguntando al paciente específicamente por el reconocimiento de cada uno de ellos: 1. Razón y circunstancias de la visita a la consulta; 2. Reconocimiento específico de problemas de memoria u otros déficits cognitivos; 3. Reconocimiento específico de dificultades para

## METODOLOGÍA

realizar actividades de la vida diaria; 4. Reconocimiento específico de progresión de la enfermedad. Cada uno de estos aspectos se evalúa de 0 a 2, siendo 0 reconocimiento intacto, 1 reconocimiento alterado y 2 reconocimiento ausente, de forma que una puntuación de 0 correspondería a un reconocimiento totalmente preservado de la enfermedad y 8 a la ausencia total de ésta (*anexo 17*).

La escala se realizó en los 10 primeros minutos de la entrevista, con intención de que la realización de las escalas cognitivas y el curso de la entrevista no condicionara las respuestas del paciente. Además, se advirtió al cuidador para que no hiciese ningún comentario que pudiese influir en las respuestas del paciente, explicándole que la intención era evaluar la anosognosia y no el grado de enfermedad.

Para evitar influencias del cuestionario previo se emplearon dos hojas diferentes en cada una de las escalas al realizar la segunda evaluación (inter o intraobservador)

### **3.4.2 EVALUACIÓN COGNITIVA**

Para la evaluación del estado cognitivo se empleó la versión española del Cambridge Cognitive Examination-Revised (CAMCOG-R), subescala del CAMDEX<sup>306</sup> que incluye la puntuación del Mini-Mental State Examination (MMSE) de Folstein (*anexo 10*).

El CAMCOG-R es un test de 59 preguntas que evalúan la orientación, lenguaje, memoria, atención y cálculo, praxis, pensamiento abstracto y percepción. La suma de las diferentes puntuaciones de cada apartado resulta en un total de 105 puntos, siendo el punto de corte 69/70. Además, aunque de forma independiente a esta puntuación de 105 puntos, evalúa la función ejecutiva sobre 28 puntos (*anexo 11*).

Se registraron, en las dos evaluaciones, tanto la puntuación total, como la de cada una de las áreas del CAMCOG-R, la puntuación de la función ejecutiva y del MMSE con una puntuación máxima de 30 puntos.



### 3.4.3 EVALUACIÓN DE LA GRAVEDAD DE LA DEMENCIA

Como medida global de la gravedad de la demencia se emplearon la escala de deterioro global (GDS)<sup>307</sup> y la Clinical Dementia Rating (CDR)<sup>312</sup>

La escala GDS clasifica la intensidad de la demencia en 7 categorías desde GDS 1 (sin déficit cognitivo) hasta GDS 7 (deterioro cognitivo muy grave). Esta escala describe de manera detallada las características cognitivas y funcionales, con las alteraciones que pueden ser observadas en las actividades básicas de la vida diaria, de cada uno de los estadios, de manera que el entrevistador clínico valora en qué puntuación es la adecuada para el paciente en cada una de las evaluaciones (*anexo 12*).

La Clinical Rating Scale (CDR) se utilizó tanto como escala global, como utilizando la suma de las calificaciones de cada uno de los dominios, CDR-SB. En ambos casos la evaluación se basa en una entrevista semi-estructurada al paciente y al informante, valorando 6 dominios, tanto de funciones cognitivas: memoria, orientación, juicio y resolución de problemas, como de aspectos funcionales: vida social, hogar y aficiones y cuidado personal. Cada uno de los dominios se puntúa de 0 a 3 siendo CDR 0 sano, CDR 0.5 cuestionable, CDR 1 alteración leve, CDR 2 alteración moderada y CDR 3 afectación grave (*anexo 13*).

En el caso de la puntuación CDR global, el entrevistador utilizó la página: <http://www.biostat.wustl.edu/~adrc/cdrpgm//index.html> para calcular la puntuación global.

En caso de CDR-SB, se sumaron las puntuaciones de cada una de las funciones evaluadas.

Se estableció como criterio de progresión de demencia el incremento en la CDR-SB propuesta en los últimos años como medida de progresión en ensayos clínicos<sup>322,505,506</sup>. En estos se observó que la tasa anual de incremento de CDR-SB es lineal, siendo de 1.43 en pacientes con CDR 0.5 y de 1.91 en los casos de CDR 1<sup>321</sup>. Teniendo en cuenta estos datos, empleamos el

## METODOLOGÍA

incremento en la puntuación CDR-SB mayor de 2.5 puntos entre las dos evaluaciones como criterio de progresión.

Dada la fiabilidad, validez y alta concordancia interobservador<sup>314-316</sup>, así como la posibilidad de calcular el CDR-SOB y establecer un criterio de progresión, para el análisis estadístico del estudio se tuvieron en cuenta los resultados del CDR y CDR-SOB, sin utilizar la escala GDS. Los resultados de la escala CDR se estratificaron en 3 categorías: CDR 1, CDR 2 y CDR 3, ya que los pacientes con CDR 0.5, considerados deterioro cognitivo leve, se excluyeron del estudio.

### 3.4.4 EVALUACIÓN NEUROPSIQUIÁTRICA

Para la evaluación de los síntomas neuropsiquiátricos se utilizó el *Neuropsychiatric Inventory Questionnaire* (NPI-Q)<sup>329</sup>. El cuestionario fue realizado por el cuidador participante en el estudio, junto con la ayuda del investigador. El cuestionario recoge, además, el tipo de relación que el cuidador tiene con el paciente (hijo, cónyuge...), la edad del mismo y el grado de escolaridad.

Se utilizaron dos cuestionarios independientes para las dos evaluaciones para evitar influencias del cuestionario previo. En las dos evaluaciones el cuidador pudo contestar el cuestionario en una sala separada del paciente, pudiendo aclarar sus dudas sin estar en presencia del mismo.

El NPI-Q consta de 12 ítems correspondientes a 12 alteraciones neuropsiquiátricas que los pacientes con EA pueden padecer (*anexo 14*). Los acompañantes pueden identificar cada uno de los síntomas a través de las preguntas del cuestionario, que suele contener ejemplos típicos de manifestaciones propias de cada afectación. En caso de que el paciente haya experimentado alguno de estos síntomas, basado en cambios ocurridos desde que presenta deterioro cognitivo, se puntúa la gravedad y el estrés. La gravedad hace referencia a cómo los síntomas afectan al paciente:

- Leve (puntuación de 1): cambio evidente, pero no significativo y de fácil manejo

## METODOLOGÍA

- Moderada (puntuación de 2): cambio significativo, no drástico, con mayor dificultad para controlar la situación
- Grave (puntuación de 3): cambio drástico que no se puede manejar.

El estrés tiene intención de valorar cómo cada uno de los síntomas afecta emocionalmente al cuidador principal. Se puntúa de 0 a 5:

- 0: No existe afectación
- 1: Afectación mínima, no representa un problema
- 2: Leve: sin demasiada afectación, el cuidador puede manejarse
- 3: Moderada: Bastante afectación, el cuidador no puede manejar la situación en todas las ocasiones
- 4: Grave: Mucha afectación, con dificultades de manejo
- 5: Muy grave: Afectación extrema, el problema es insuperable para el cuidador.

Las puntuaciones totales de gravedad y estrés se obtuvieron de la suma de las puntuaciones referidas para cada síntoma. En este trabajo, se estudiaron ambas variables por separado, sin obtener una puntuación total del NPI-Q multiplicando ambas, evitando, de esta manera, los problemas de precisión que pudieran ocasionarse y obteniendo, además, información más detallada.

### **3.4.5 EVALUACIÓN FUNCIONAL**

Para la evaluación funcional se utilizó la Escala de Evaluación Rápida de la Discapacidad (RDRS-2)<sup>344</sup>, una escala multidimensional de 18 preguntas clasificadas en 3 apartados. En el primero se evalúa la ayuda en las capacidades de la vida diaria a través de 8 aspectos de la misma: comer, andar, movilidad, bañarse, vestirse, lavarse, arreglarse y tareas adaptativas. En el segundo se evalúa el grado de incapacidad a través de la comunicación, oído, vista, dieta, si está encamado durante el día, grado de incontinencia y medicación. En el último apartado se evalúan los problemas especiales: confusión mental, falta de cooperación y depresión. Cada una de las preguntas se calificó de 1 a 4 según la discapacidad sea inexistente (1) o total (4) (*anexo 15*).

## METODOLOGÍA

El test se realizó de forma autónoma por el cuidador principal, con la ayuda del investigador presente en ese momento y sin presencia del paciente. En la segunda evaluación se utilizó un nuevo test para que las respuestas previas no influyesen en el cuidador.

En el cuaderno de recogida se registró tanto la puntuación total (de un mínimo de 18 puntos a un máximo de 72), como la puntuación de cada uno de los apartados. El punto de corte de la puntuación global se estableció en 21, siendo una puntuación mayor de 29 sugestiva de EA.

### **3.4.6 EVALUACIÓN DE SOBRECARGA DEL CUIDADOR**

La escala de Zarit<sup>359</sup> es la más utilizada para la evaluación de la sobrecarga del cuidador<sup>365,366</sup> y la utilizada en el presente trabajo. Se trata de un cuestionario de 22 preguntas, realizada de forma autónoma por el cuidador con ayuda del investigador. Como en el caso del NPI-Q y el RDRS-2, el cuestionario fue realizado de forma autónoma y sin presencia del paciente.

En nuestro trabajo utilizamos el sistema de puntuación universal en el que cada una de las 22 preguntas se puntúa de 0 a 4 según la frecuencia con la que cada uno de los síntomas es experimentado por el cuidador, siendo 0 nunca y 4 casi siempre. La puntuación máxima es 88, considerando una puntuación inferior a 46 no indicativa de sobrecarga y una puntuación mayor de 56 sugestiva de sobrecarga intensa (*anexo 16*).

## **3.5 ANÁLISIS ESTADÍSTICO**

### **3.5.1 GESTIÓN DE DATOS**

Todos los datos recogidos en el estudio se incluyeron en la aplicación DEMDIAG basada en Microsoft Access 2007. Se realizaron procesos de validación de los datos clínicos a través de filtros informáticos que identificaron valores perdidos o datos incongruentes.

El acceso a los datos estaba restringido al equipo investigador.

### 3.5.2 ANÁLISIS DE DATOS

El análisis estadístico se realizó utilizando el programa SPSS v22.0 (IBM Corp, Armonk, Nueva York, EE.UU). En nivel de significación empleado fue  $p < 0,05$ .

- ANÁLISIS DESCRIPTIVO

Las características clínicas y sociodemográficas fueron analizadas mediante frecuencias absolutas y relativas en el caso de variables cualitativas y con medidas de tendencia central y dispersión para las variables cuantitativas. Se evaluó el ajuste a la curva normal de las variables mediante el test de Kolmogorov-Smirnov previo a la elección de test paramétricos o no paramétricos.

En el análisis de prevalencia se consideró anosognosia una puntuación CIR igual o mayor de 3.

- ANÁLISIS BIVARIABLE

La comparación entre proporciones se realizó con el test de la  $\chi^2$ . En las pruebas de contraste de hipótesis, para las variables normales se emplearon la prueba de t de Student (para datos independientes o relacionados) y ANOVA de un factor. Para las variables cuantitativas ordinales o cuantitativas no normales, se emplearon la U de Mann-Whitney o la H de Kruskal-Wallis en el caso de variables independientes y la prueba de los signos de Wilcoxon para datos pareados. En el análisis de correlaciones bivariadas, se empleó el coeficiente de correlación de Spearman.

El criterio de progresión de la enfermedad empleado entre las dos evaluaciones fue el incremento en la puntuación CDR-SOB mayor de 2,5 puntos.

- ANÁLISIS DE REGRESIÓN LOGÍSTICA

En el análisis de variables predictoras de anosognosia se categorizó la puntuación del CIR según el valor basal fuera menor, igual o superior a la mediana (variable dependiente  $CIR \geq 5$ ) y se realizó un estudio de regresión logística multivariable con el método de pasos hacia delante. Se categorizaron

## METODOLOGÍA

todas las variables cuantitativas incluidas en el modelo según el valor de su mediana en la evaluación basal. Se calcularon las *odds ratio* (OR) ajustadas con intervalos de confianza (IC) del 95%.

- VALIDACIÓN DE LA ESCALA CIR

Previo a la realización del estudio, se realizó un estudio de fiabilidad de la escala CIR en 35 pacientes con demencia por EA en seguimiento en las consultas de neurología del Hospital Río Hortega. La concordancia interobservador mostró un coeficiente de correlación intraclase (CCI) de 0.93; IC del 95%, 0,87-0,96,  $p < 0,01$ , con un índice kappa de 0,6. La fiabilidad test-retest (concordancia intraobservador) mostró un CCI de 0,89, IC del 95%, 0,77-0,95,  $p < 0,01$ , con un índice kappa de 0,43.

Para todos los análisis se categorizó la puntuación del CIR en conciencia preservada (puntuación 0-2), conciencia alterada (puntuación 3-6) y anosognosia (puntuaciones 7 y 8).

### 3.6 CONSIDERACIONES ÉTICAS

El estudio (como parte del proyecto DEMDIAG) fue aprobado por los Comités de Ética e Investigación Clínica del Hospital Universitario Río Hortega de Valladolid y el Complejo Hospitalario de Segovia (*anexo 19*).

Los pacientes fueron informados del proyecto tanto por su neurólogo responsable, en primer lugar, como por el equipo investigador posteriormente. Se les explicó el objetivo del estudio y el procedimiento, así como de su total voluntariedad, resolviendo las posibles dudas al respecto. Se aclaró que los fines del estudio eran exclusivamente de investigación, sin repercusión en su seguimiento clínico.

Se les entregó una hoja informativa del proyecto y un consentimiento informado en la primera evaluación, solicitando la firma del participante o del representante legal y garantizando la confidencialidad de datos (*anexo 20*).

## METODOLOGÍA

En ningún caso la inclusión en el estudio supuso una pérdida de seguimiento o modificación de tratamiento en las consultas habituales de Neurología ni se contempló riesgo alguno por la participación en la investigación.

La información clínica se incluyó en su historia clínica con el fin de ayudar al correcto seguimiento y tratamiento del paciente. El tratamiento de los datos se desarrolló conforme a la legislación española vigente sobre protección de datos, lo que implicó el respeto a la confidencialidad de los datos del paciente, siendo únicamente accesible a personal debidamente autorizado.





## **4. RESULTADOS**



### 4.1 CURSO DEL ESTUDIO

La población inicial fue de 204 sujetos al inicio del estudio. Fueron reclutados entre octubre de 2009 y marzo de 2011 desde las consultas externas de Neurología del Hospital Universitario Río Hortega de Valladolid y del Complejo Asistencial de Segovia. De este conjunto de sujetos, derivados por presentar síntomas de posible deterioro cognitivo, y siguiendo los criterios NINDCS-ADRDA<sup>188</sup> y de Dubois IGW1<sup>16</sup>, un total de 77 (41.43%) fueron excluidos por no cumplir los criterios de inclusión. De estos, 50 pacientes presentaban EAp y 27 no cumplían el resto de criterios. Finalmente, solo los 127 pacientes con criterios de demencia por EA se incluyeron en el análisis y estudio completo.

La segunda evaluación se llevó a cabo 18 meses tras la primera, entre abril de 2011 y octubre de 2012, participando 94 sujetos en la misma (un 74% de los 127 pacientes con EA que participaron en la evaluación basal). La pérdida entre la primera y la segunda evaluación fue de 33 sujetos; 21 de ellos lo hizo por pérdida de seguimiento, 3 por causa de enfermedad grave y 9 fueron éxitus en ese periodo (Figura 4.1).

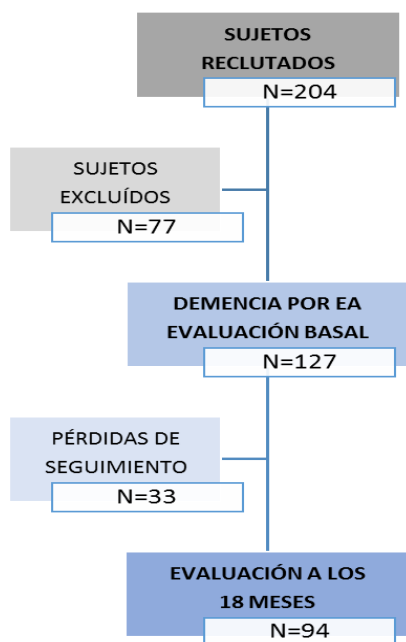


Figura 4.1 Curso del estudio

## 4.2 CARACTERÍSTICAS SOCIODEMOGRÁFICAS Y ANTECEDENTES DE LA POBLACIÓN ESTUDIADA

Las características clínicas y sociodemográficas fueron analizadas mediante frecuencias absolutas y relativas en el caso de variables cualitativas, y con medidas de tendencia central y dispersión para las variables cuantitativas. Se evaluó el ajuste a la curva normal de las variables mediante el test de Kolmogorov-Smirnov previo a la elección de test paramétricos o no paramétricos con los siguientes resultados: las variables que no siguieron una distribución normal fueron: años de escolaridad, NPI-Q gravedad, NPI-Q estrés, CDR total, CDR-SOB, CIR, retraso diagnóstico, variación RDRS-2, variación NPI-Q gravedad, variación NPI-Q estrés, variación CDR, variación CDR-SOB y variación CIR, el resto siguió una distribución normal (*Tabla 4.1*). Se eligió como nivel de significación estadística el valor de  $p < 0.05$ .

| Variable                 | Z de Kolmogorov-Smirnov | Significación    |
|--------------------------|-------------------------|------------------|
| Edad                     | 0.835                   | 0.489            |
| Años de escolaridad      | 2.611                   | <b>&lt;0.001</b> |
| MMSE                     | 1.223                   | 0.101            |
| CAMCOG-R                 | 1.070                   | 0.202            |
| NPI-Q gravedad           | 1.722                   | <b>0.005</b>     |
| NPI-Q estrés             | 1.751                   | <b>0.004</b>     |
| Zarit                    | 1.049                   | 0.221            |
| RDRS-2                   | 1.219                   | 0.102            |
| CDR total                | 5.225                   | <b>&lt;0.001</b> |
| CDR-SOB                  | 2.073                   | <b>&lt;0.001</b> |
| CIR                      | 1.673                   | <b>0.007</b>     |
| Retraso diagnóstico      | 1.394                   | <b>0.041</b>     |
| Variación MMSE           | 1.214                   | 0.105            |
| Variación CAMCOG-R       | 1.057                   | 0.214            |
| Variación RDRS-2         | 1.404                   | <b>0.039</b>     |
| Variación NPI-Q gravedad | 1.454                   | <b>0.029</b>     |
| Variación NPI-Q estrés   | 1.491                   | <b>0.024</b>     |
| Variación Zarit          | 1.117                   | 0.165            |
| Variación CDR            | 3.780                   | <b>&lt;0.001</b> |
| Variación CDR-SOB        | 1.666                   | <b>0.008</b>     |
| Variación CIR            | 1.956                   | <b>0.001</b>     |

Tabla 4.1 Pruebas de normalidad de las variables

## RESULTADOS

### 4.2.1 CARACTERÍSTICAS SOCIODEMOGRÁFICAS Y ANTECEDENTES DE LA POBLACIÓN ESTUDIADA EN LA EVALUACIÓN BASAL

- SEXO: La mayor parte de los participantes de la primera evaluación fueron mujeres: 72.4% (92 casos) frente a un 27.6% de hombres (35 casos).
- EDAD: La edad media de la evaluación basal se situó en 80 años, con una desviación estándar de  $\pm 5.9$  años y un rango de entre 55.5 y 91 años.
- ÁMBITO DE RESIDENCIA: En nuestra muestra la mayor parte de los sujetos vivían en la ciudad. De los 127 analizados, 79 (que representan un 62.2%) procedían de ámbito urbano y 48 (37.8%) del rural.
- ESTADO CIVIL: 67 pacientes estaban casados en el momento de la primera evaluación, 52 estaban viudos y solo 8 solteros o separados. Expresados en porcentaje estos datos se corresponden con un 52.8% de casados, 40.9% de viudos y 6.3% de solteros o separados.
- AÑOS DE ESCOLARIDAD Y NIVEL DE ESTUDIOS: La media de años que los pacientes analizados estuvieron escolarizados fue de  $6.9 \pm 2.9$ , con una mediana de 8 años, y un rango entre 0 y 17 años. Estos años se correspondieron, en su mayor parte, con un escaso nivel de estudios, de manera que en 74 individuos, un 58.3%, se consideró que los estudios eran prácticamente nulos, con un nivel menor que primaria. Del resto de participantes, 41 (32.2%) tenían estudios primarios y 12 (9.4%) tenían un nivel que se correspondía con estudios secundarios o más altos.
- CONVIVENCIA: La mayor parte de la muestra de sujetos de la primera evaluación vivía acompañada por cónyuge, familia o hijos, siendo solo un 19.7% (25 pacientes) los que vivían solos. En un solo caso se especificó que los pacientes tenían un régimen rotatorio de convivencia con diferentes hijos y 6 estaban institucionalizados (4.7% de la muestra).
- ACTIVIDAD LABORAL PRINCIPAL: Como ya se comentó en el apartado de material y métodos, se clasificaron las profesiones en relación con la Clasificación Nacional de Ocupaciones como de cuello blanco, cuello azul y

## RESULTADOS

sector servicios. La distribución de la muestra fue la siguiente: un 77.2% se dedicó a profesiones de cuello azul, lo que se corresponde a 98 sujetos, un 8.7% a profesiones de cuello blanco y un 14.2% al sector servicios. Los grupos profesionales principales fueron labores del hogar (46.5% de los participantes), agricultura (16.5%) y sector servicios (14.2%).

- ACTIVIDAD ACTUAL: La mayor parte de los sujetos se distribuyeron en jubilados sin actividad y labores del hogar. Solo 3 pacientes, que representaron un 2.4% del grupo, estaba activo en su profesión en el momento de la primera evaluación. En cuanto a los dos primeros, un 49.6% fueron jubilados sin actividad y un 48% se dedicaba a tareas del hogar.

- ANTECEDENTES MÉDICOS: Entre los 127 sujetos de la evaluación basal, 66 (52%) tenían antecedentes de HTA. De estos sólo 7 tenían mal control de la misma y todos excepto 4 tenían pautado algún tipo de fármaco antihipertensivo.

En relación a la DM, 27 sujetos (21.3%) padecían DM tipo 2 en el momento de la primera evaluación, y excepto 3 de ellos que únicamente recibía tratamiento dietético, el resto tomaba antidiabéticos orales y/o insulina. Aún con estas medidas, 7 pacientes tenía mal control de la DM. En 3 casos se desconocía este parámetro. Un 3.9% (5 pacientes) habían padecido cardiopatía isquémica y un 9.4% (12) un ictus.

- HÁBITOS: Un 16.5% de los sujetos (un total de 21) se consideró bebedor activo, con un consumo medio de 13.3 UBE semanales, y 9 exbebedores. El resto, 97 pacientes que representaron un 76.3% de la muestra, se consideraron abstemios.

En consideración al hábito tabáquico, sólo 2 se consideraron fumadores activos en el momento de la evaluación basal, ambos con un consumo de menos de 10 cigarros diarios. En cuanto a exfumadores, fueron un total de 22, representando un 17.3% de la muestra. De ellos, 12 sujetos habían dejado el hábito hace menos de 10 años, 7 hace 20 años o menos y 3 pacientes hace 30 años.

## RESULTADOS

Gran parte de la muestra llevaba una vida sedentaria, ascendiendo a un total de 20.5%, y del resto, solo 6 hacían ejercicio de mayor intensidad que caminar.

- ANTECEDENTES FAMILIARES: 44 pacientes (34.6%) refirieron tener antecedentes de demencia en la familia de primer grado, mientras que el resto no lo tenía o no disponía del datos.

Todos los datos correspondientes a las características sociodemográficas y clínicas de muestra basal se han recogido en la tabla 4.3.

- INFORMANTE O CUIDADOR: Los pacientes acudieron a la consulta acompañados por el cuidador principal. En el 70.1% de los casos este informante fue un hijo y en el 17.3% se trataba del cónyuge. El resto de los informantes o cuidadores se repartieron entre hermanos (5 casos, 3.9%), 1 nieto, 1 cuñado u otras relaciones (9 casos, 7.1% del total) (*Tabla 4.2*).

| INFORMANTE | N  | %    |
|------------|----|------|
| HIJO       | 89 | 70.1 |
| CÓNYUGE    | 22 | 17.3 |
| HERMANO    | 5  | 3.9  |
| NIETO      | 1  | 0.8  |
| CUÑADO     | 1  | 0.8  |
| OTROS      | 9  | 7.1  |

**Tabla 4.2 Características de los informantes o cuidadores en la evaluación basal**

## RESULTADOS

| <b>Demencia por EA (N=127)</b>                           |                        |
|--|------------------------|
| <b>Sexo (n,%)</b>  |                        |
| Hombres  | 35, 27.6               |
| Mujeres  | 92, 72.4               |
| Edad de evaluación basal (media±DE;rango)                | 80.0 ± 5.9; 55.5-91    |
| <b>Ámbito de residencia (n,%)</b>                        |                        |
| Urbano   | 79, 62.2               |
| Rural  | 48, 37.8               |
| <b>Estado civil (n,%)</b>                                |                        |
| Casados  | 67, 52.8               |
| Viudos   | 52, 40.9               |
| Solteros o separados                                     | 8, 6.3                 |
| Años de escolaridad (media±DE;mediana, [Q1-Q3]; [rango]) | 6.9±2.9;8,[6-8];[0-17] |
| <b>Nivel de estudios (n,%)</b>                           |                        |
| Sin estudios (menos de primaria)                         | 74, 58.3               |
| Primarios  | 41, 32.2               |
| Secundarios o más  | 12, 9.4                |
| <b>Viven solos (n,%)</b>                                 |                        |
|  | 25, 19.7               |
| <b>Actividad laboral principal (n,%)</b>                 |                        |
| Cuello blanco  | 11, 8.7                |
| Cuello azul  | 98, 77.16              |
| Servicios  | 18, 14.2               |
| <b>Actividad actual (n,%)</b>                            |                        |
| Jubilado sin actividad                                   | 63, 49.6               |
| Tareas del hogar   | 61, 48                 |
| Activo en su profesión                                   | 3, 2.4                 |
| <b>Antecedentes médicos y hábitos (n,%)</b>              |                        |
| HTA  | 66, 52                 |
| Cardiopatía isquémica                                    | 5, 3.9                 |
| DM   | 27, 21.3               |
| Cardiopatía isquémica                                    | 5, 3.9                 |
| Ictus  | 12, 9.4                |
| Bebedor activo   | 21, 16.5               |
| Tabaquismo actual o previo                               | 24, 18.9               |
| Sedentarios  | 26, 20.5               |
| Antecedentes familiares de demencia                      | 44, 34.6               |

**Tabla 4.3 Características sociodemográficas y antecedentes en la evaluación basal**



#### **4.2.2 CARACTERÍSTICAS SOCIODEMOGRÁFICAS Y ANTECEDENTES DE LA COHORTE QUE REALIZÓ LAS DOS EVALUACIONES (COHORTE BASAL)**

Todos los pacientes fueron citados para hacer la segunda evaluación tras 18 meses de haber terminado la evaluación basal. De ellos, acudieron y realizaron la segunda evaluación completa 94 sujetos. Las características sociodemográficas y patologías médicas de los mismos en la evaluación basal fueron las siguientes:

- SEXO: El porcentaje de mujeres con respecto al de hombres fue también mayor en esta segunda evaluación, siendo, sin embargo, menor en ésta con respecto a la evaluación basal : 72.4% vs 67%. El número total de mujeres fue 63, y el de hombres 31 (un 33%).
- EDAD: La edad media de la evaluación basal fue también más alta con respecto a la segunda: mientras que en la evaluación basal los pacientes tenían una edad  $80.0 \pm 5.9$  años, el grupo de pacientes que realizó las dos evaluaciones presentaba una media de  $79.4 \pm 6.3$ .

En el resto de aspecto sociodemográficos y antecedentes no existieron diferencias significativas:

- ÁMBITO DE RESIDENCIA: 35 de los 94 pacientes que realizaron la segunda evaluación procedían de ámbito rural. Este número total representó un 37.2% de los sujetos que completaron las 2 evaluaciones, similar al porcentaje de la evaluación basal (un 37.8%).
- ESTADO CIVIL. En la segunda evaluación 54 sujetos estaban casados, 5 solteros y 35 viudos. Estos números totales expresados en porcentajes se tradujeron en 57.4% de casados, 37.2% viudos y 5.3% solteros. Si comparamos las cifras con las de la primera evaluación (52.8% casados, 6.3% solteros y 40.9% viudos) observamos que las cifras son comparables.
- AÑOS DE ESCOLARIDAD Y NIVEL DE ESTUDIOS: La mediana de años de escolaridad de los pacientes que realizaron la primera y segunda evaluación

## RESULTADOS

fue semejante, siendo de 8 años en las dos ocasiones: 8 [6-8] vs 8 [Q<sub>1</sub>-Q<sub>3</sub>:5,75-8].

En cuanto al nivel de estudios tampoco hubo desigualdades: 54 pacientes no tenían estudios (un 57.4% vs un 58.3% de la primera evaluación), 32 habían cursado estudios primarios (34% vs 32.3%) y 8 había estudiado niveles de secundaria o mayores (8.5% vs 9.4%).

- CONVIVENCIA: La mayor parte de la muestra de sujetos de la segunda evaluación vivía acompañada, siendo un 14.9% (14 pacientes) los que vivían solos. En la primera evaluación la proporción de sujetos que vivían solos fue de un 19.4%; no se encontraron diferencias significativas entre los dos porcentajes

- ACTIVIDAD LABORAL PRINCIPAL: La distribución de la muestra en la segunda evaluación fue la siguiente: un 75.5% se dedicó a profesiones de cuello azul, lo que se corresponde a 71 sujetos, un 9.6% a profesiones de cuello blanco y un 14.9% al sector servicios. Estos porcentajes son similares a los obtenidos en la evaluación basal (77.2%, 8.7% y 14.2% respectivamente). También la distribución por grupos profesionales principales fue similar con un porcentaje de labores del hogar del 42,5% (vs 46.5% de la primera evaluación), un 17% de agricultura (vs 16.5%) y un 14.9% sector servicios (vs 14.2%).

- ACTIVIDAD ACTUAL: Al igual que en la primera evaluación, la mayor parte de los sujetos se distribuyeron en jubilados sin actividad y tareas el hogar. Solo 3 pacientes, los mismos que al inicio del estudio, estaba activo en su profesión, representando en este caso un 3.2%. En el caso de la segunda evaluación 47 participantes fueron jubilados sin actividad (un 50% vs un 49.6% en la primera evaluación) y 44 se dedicaba a tareas del hogar (46.8% vs 48%).

- ANTECEDENTES MÉDICOS: En la segunda evaluación un 53.2% de los pacientes presentaban antecedentes de HTA y un 17% de DM, frente a un 52% y 21.3%, respectivamente, al inicio. En ambas evaluaciones 5 pacientes habían presentado un evento isquémico cardíaco previo, lo que se traduce en un 3.9% de pacientes en la primera evaluación y un 5.3% en la segunda. En cuanto al antecedente de ictus, 7 pacientes de la segunda evaluación tenían

## RESULTADOS

antecedentes de haber sufrido dicha patología, con respecto a 12 de la primera evaluación (7.4% pacientes en la segunda evaluación con respecto a un 9.4% de la primera).

- **HÁBITOS:** El porcentaje de bebedores y fumadores fue ligeramente mayor en la segunda evaluación con respecto a la primera (bebedores 19.1% vs 16.5%; fumadores 22.3% vs 18.9%) sin que hubiese diferencias significativas. En el caso del sedentarismo la proporción fue al revés, siendo menos sedentarios los pacientes que realizaron la segunda evaluación (17 sujetos, 18.1% en la segunda evaluación; 26, pacientes, 20.5%, en la primera).

- **ANTECEDENTES FAMILIARES:** De los 94 pacientes que acudieron a la segunda evaluación, 30 refirieron tener antecedentes familiares de primer grado con demencia, lo que supuso un 31.9%. En la primera evaluación un 34.6% de los pacientes comentaron antecedentes familiares, por lo que no se observaron diferencias significativas.

Todos los datos correspondientes a las características sociodemográficas y clínicas de la cohorte basal se han recogido en la tabla 4.5.

- **INFORMANTE O CUIDADOR.** De los 94 sujetos que realizaron las dos evaluaciones, la mayoría, un 68% (64 pacientes) acudieron acompañados de sus hijos y un 22.3% (21) lo hicieron de sus cónyuges. Estas proporciones fueron similares a las de la primera evaluación (70.1% hijos, 17.3% cónyuges). El resto de los acompañantes fueron hermanos (2 casos), nieto (1), cuñado (1) y otras relaciones (5). También estas proporciones son similares (*Tabla 4.4*).

| INFORMANTE | PRIMERA EVALUACIÓN |      | SEGUNDA EVALUACIÓN |      |
|------------|--------------------|------|--------------------|------|
|            | N                  | %    | N                  | %    |
| HIJO       | 89                 | 70.1 | 64                 | 68   |
| CÓNYUGE    | 22                 | 17.3 | 21                 | 22.3 |
| HERMANO    | 5                  | 3.9  | 2                  | 2.1  |
| NIETO      | 1                  | 0.8  | 1                  | 1    |
| CUÑADO     | 1                  | 0.8  | 1                  | 1    |
| OTROS      | 9                  | 7.1  | 5                  | 5.3  |

**Tabla 4.4** Características de los informantes o cuidadores en las dos evaluaciones

## RESULTADOS

|   | Evaluación basal<br>(N=127) | Evaluación<br>Prospectiva (N=94) |
|---|-----------------------------|----------------------------------|
| <b>Sexo (n,%)</b>                           |                             |                                  |
| Hombres                                     | 35, 27.6                    | 31,33                            |
| Mujeres                                     | 92, 72.4                    | 63,67                            |
| Edad de evaluación basal                    | 80.0 ± 5.9; 55.5-91         | 79.4±6.3; 55.5-91                |
| <b>Ámbito de residencia (n,%)</b>           |                             |                                  |
| Urbano                                      | 79, 62.2                    | 59, 62.8                         |
| Rural                                       | 48, 37.8                    | 35, 37.2                         |
| <b>Estado civil (n,%)</b>                   |                             |                                  |
| Casados                                     | 67, 52.8                    | 54, 57.4                         |
| Viudos                                      | 52, 40.9                    | 35, 37.2                         |
| Solteros o separados                        | 8, 6.3                      | 5, 5.3                           |
| Años de escolaridad (mediana, [Q1-Q3])      | 8,[6-8]                     | 8, [5.75-8]                      |
| <b>Nivel de estudios (n,%)</b>              |                             |                                  |
| Sin estudios (menos de primaria)            | 74, 58.3                    | 54, 57.4                         |
| Primarios                                   | 41, 32.2                    | 32, 34                           |
| Secundarios o más                           | 12, 9.4                     | 8, 8.5                           |
| <b>Viven solos (n,%)</b>                    |                             |                                  |
|   | 25, 19.7                    | 14, 14.9                         |
| <b>Actividad laboral principal (n,%)</b>    |                             |                                  |
| Cuello blanco                               | 11, 8.7                     | 9, 9.6                           |
| Cuello azul                                 | 98, 77.2                    | 71, 75.5                         |
| Servicios                                   | 18, 14.2                    | 14, 14.9                         |
| <b>Actividad actual (n,%)</b>               |                             |                                  |
| Jubilado sin actividad                      | 63, 49.6                    | 47, 50                           |
| Tareas del hogar                            | 61, 48                      | 44, 46.8                         |
| Activo en su profesión                      | 3, 2.4                      | 3, 3.2                           |
| <b>Antecedentes médicos y hábitos (n,%)</b> |                             |                                  |
| HTA   | 66, 52                      | 50, 53.2                         |
| Cardiopatía isquémica                       | 5, 3.9                      | 5, 5.3                           |
| DM  | 27, 21.3                    | 16, 17                           |
| Ictus                                       | 12, 9.4                     | 7, 7.4                           |
| Bebedor activo                              | 21, 16.5                    | 18, 19.1                         |
| Tabaquismo actual o previo                  | 24, 18.9                    | 21, 22.3                         |
| Sedentarios                                 | 26, 20.5                    | 17, 18.1                         |
| Antecedentes familiares de demencia         | 44, 34.6                    | 30, 31.9                         |

**Tabla 4.5 Características sociodemográficas y antecedentes en la evaluación a los 18 meses**

## **4.3 CARACTERÍSTICAS DE LA DEMENCIA EN LA POBLACIÓN ESTUDIADA**

### **4.3.1 CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DE LA DEMENCIA EN LA EVALUACIÓN BASAL Y LA COHORTE BASAL**

#### **- DETECCIÓN Y DIAGNÓSTICO**

En la primera valoración el equipo examinador investigó sobre la detección de la demencia, el retraso en el diagnóstico y las causas del mismo. Tras estas evaluaciones se observó que los primeros síntomas aparecieron a una edad media de  $77.7 \pm 5.9$  años, siendo similar en la cohorte de 94 pacientes que realizaron las dos evaluaciones ( $77.1 \pm 6.1$ ). Sin embargo, cuando se evaluó el momento del diagnóstico se objetivó que los pacientes no fueron diagnosticados hasta más de dos años más tarde. Esta demora en el diagnóstico fue debida tanto al retraso en acudir a su médico de Atención Primaria como en llegar posteriormente a la consulta especializada de Neurología. La mediana del tiempo transcurrido desde la aparición de los primeros síntomas hasta la consulta de Atención Primaria fue de 4 meses [Q1-Q3:0-15], siendo de 18 meses el retraso hasta la primera visita a Neurología [Q1-Q3:9-34]; por lo que desde los primeros síntomas hasta el diagnóstico en la consulta especializada se contabilizó una mediana de 25 meses [Q1-Q3:13-36]. En cuanto a las causas del retraso en un 36.2% de los casos tanto participantes como familiares admitieron que consideraron los síntomas normales para la edad del paciente, por lo que no consultaron antes. En 33 sujetos, un 26% de los casos, pudo ser debido a que el médico de Atención Primaria aplazó la consulta con Neurología, según los familiares por no conceder importancia a los síntomas durante un tiempo. En el resto de los casos o familia y pacientes no reconocieron bien los síntomas (7.9%), o se debió a otras causas (19.7%) como casos de depresión o duelos familiares que hicieron difícil identificar las manifestaciones de la demencia, sujetos con patologías concomitantes a las que se otorgó más importancia o casos en que los propios pacientes se negaron a acudir a las consultas.

## RESULTADOS

Si tenemos en cuenta solo la cohorte de 94 pacientes que realizó las dos evaluaciones, el retraso fue similar, con una mediana de 25 [Q1-Q3: 12.8-36; rango 1-98].

El síntoma inicial de la mayor parte de los pacientes fue la pérdida de memoria (105 pacientes, 82.7% de la muestra), siendo solo un 17.3% los que comentaron otra clínica diferente como debut, como desorientación grave en 4 casos, alteraciones de la conducta en 3 o cambios de humor en 2 sujetos. En el caso de la muestra que realizó las dos evaluaciones 79 sujetos (84%) refirieron la pérdida de memoria como síntoma principal. En el resto de los casos se comentaron otras alteraciones como desorientación grave (3 pacientes), alteraciones de la conducta (2 casos), cambios de humor o alteraciones del sueño (2 sujetos en cada caso).

Todos estos datos se recogen en la siguiente tabla:

|   | Evaluación basal<br>(N=127) | Cohorte basal<br>(N=94) |
|---|-----------------------------|-------------------------|
| <b>Sexo (n,%)</b>   |                             |                         |
| Hombres   | 35, 27.6                    | 31, 33                  |
| Mujeres   | 92, 72.4                    | 63, 67                  |
| <b>Detección y diagnóstico</b>                                    |                             |                         |
| Edad primeros síntomas, años (media ± DE)                         | 77.7±5.9                    | 77.1±6.1                |
| Retraso primeros síntomas-A. Primaria (mediana, [Q1-Q3]; [rango]) | 4, [0-15];[0-99]            |                         |
| Retraso primeros síntomas-Neurología (mediana, [Q1-Q3]; [rango])  | 18, [9-34];[0-101]          |                         |
| Retraso diagnóstico, meses (mediana, [Q1-Q3]; [rango])            | 25, [13-36];[1-102]         | 25, [12.8-36];[1-98]    |
| <b>Síntoma principal (n,%)</b>                                    |                             |                         |
| Pérdida de memoria  | 105, 82.7                   | 79, 84                  |

**Tabla 4.6 Características de la detección y diagnóstico de la demencia en la primera evaluación**

### - EVALUACIÓN CLÍNICA

En cuanto a la evaluación clínica, los pacientes de la evaluación basal obtuvieron una puntuación media en el MMSE de 19±4.2 puntos, y de 52.6±13.1 en el CAMCOG. Si tenemos en cuenta solo la cohorte de pacientes

## RESULTADOS

que acudieron a las dos evaluaciones, la puntuación inicial fue similar ( $19.3\pm 3.8$  y  $57.2\pm 11.9$  respectivamente), sin existir diferencias significativas.

La evaluación funcional medida a través de la escala RDRS-2 obtuvo una puntuación media en los sujetos de la primera entrevista de  $29\pm 8.3$ . En el caso de tener en cuenta solo a aquellos sujetos que acudieron a las dos evaluaciones ( $n=94$ ) la puntuación del RDRS-2 fue de  $28.3\pm 7.7$ , muy similar a la previa.

Las puntuaciones de la encuesta NPI-Q, de síntomas psiquiátricos y conductuales también fueron similares en la evaluación basal de 127 sujetos con respecto a aquellos que participaron en las dos evaluaciones. En este caso se dividió la escala en NPI-Q gravedad de los síntomas y en estrés del cuidador. La mediana de las puntuaciones para NPI-Q gravedad fueron de 7 y 6.5 en la evaluación basal y cohorte basal respectivamente. En cuanto a la puntuación de estrés del cuidador fue de 8 en los dos casos.

El Zarit obtuvo una puntuación no considerada de sobrecarga en las dos muestras consideradas:  $31\pm 17.3$  en la evaluación inicial de 127 pacientes y de  $30.5\pm 16.4$  en la de los 94 pacientes que realizaron las dos evaluaciones.

La Clinical Rating Scale se utilizó tanto como escala global como con la suma de las calificaciones de cada uno de los dominios. Utilizando la escala global en la evaluación basal un 76.4% de los sujetos se clasificaron como CDR1 (alteración leve), un 20.5% como CDR2 (alteración moderada) y un 3.1% como CDR3 (afectación grave). Los pacientes que realizaron las dos evaluaciones obtuvieron calificaciones parecidas: 78.7% fueron CDR1, 20.2% CDR2 y 1.1% CDR3. Teniendo en cuenta el CDR-SOB en ambas cohortes la puntuación fue de 6 [Q<sub>1</sub>-Q<sub>3</sub>:5-9].

El genotipo ApoE se determinó en 115 pacientes de la evaluación basal, que supuso un total de 90 sujetos en la cohorte prospectiva. De los 115 iniciales 55 eran portadores del alelo ApoE  $\epsilon 4+$ , en caso de los pacientes que completaron las dos evaluaciones fueron 40. Esto supuso un 43.3% y 44.4% respectivamente.

## RESULTADOS

El 80.3% de los pacientes de la primera evaluación tenían tratamiento con Inhibidores de la acetilcolinesterasa (IACE) y un 30% tomaban memantina (habitualmente en combinación con IACE). Sólo un 19.7% de los participantes no recibían ningún tipo de tratamiento en ese momento. En la cohorte prospectiva, este porcentaje subió a 84% en el caso del tratamiento con IACE y a 30.9% en el de la memantina, manteniendo porcentajes bastante similares.

Todos los datos correspondientes a la evaluación clínica se recogen en la siguiente tabla:

|  | Evaluación basal<br>(N=127) | Cohorte<br>basal (N=94) |
|--|-----------------------------|-------------------------|
| Sexo (n,%)                                     |                             |                         |
| Mujeres  | 92, 72.4                    | 63, 67                  |
| CIR (mediana, [Q1-Q3])                         | 5, [1-7]                    | 4, [1-7]                |
| Evaluación clínica                             |                             |                         |
| MMSE inicial; (media $\pm$ DE)                 | 19 $\pm$ 4.2                | 19.3 $\pm$ 3.8          |
| CAMCOG-R inicial; (media $\pm$ DE)             | 56.2 $\pm$ 13.1             | 57.2 $\pm$ 11.9         |
| RDRS-2; (media $\pm$ DE)                       | 29.0 $\pm$ 8.3              | 28.3 $\pm$ 7.7          |
| NPI-Q gravedad; (mediana, [Q1-Q3])             | 7, [3-11]                   | 6.5, [3-11]             |
| NPI-Q estrés de cuidador; (mediana, [Q1-Q3])   | 8, [4-14]                   | 8, [4-13.3]             |
| Zarit; (media $\pm$ DE)                        | 31 $\pm$ 17.3               | 30.5 $\pm$ 16.4         |
| CDR (n,%)                                      |                             |                         |
| CDR 1  | 97, 76.4                    | 74, 78.7                |
| CDR 2  | 26, 20.5                    | 19, 20.2                |
| CDR 3  | 4, 3.1                      | 1, 1.1                  |
| CDR-SOB (mediana, [Q1-Q3])                     | 6, [5-9]                    | 6, [5-9]                |
| Genotipo ApoE $\epsilon$ 4+ (n, %; n evaluada) | 55, 43.3; 115               | 40, 44.4; 90            |
| Tratamiento IACEs (n,%)                        | 102, 80.3                   | 79, 84                  |

Tabla 4.7 Características clínicas de la demencia en la evaluación basal

### 4.3.2 CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DE LA DEMENCIA EN LA SEGUNDA EVALUACIÓN

Como ya se ha comentado previamente, de los 127 sujetos iniciales, 94 realizaron la segunda evaluación a los 18 meses, siendo 33 las pérdidas entre ambas; datos que se analizarán con detenimiento más adelante.



## RESULTADOS

Las puntuaciones de todas las escalas clínicas de la demencia empeoraron de forma significativa en la segunda evaluación, como era lo esperado (*Tabla 4.8*).

La puntuación del MMSE bajó de una media de  $19.3 \pm 3.8$  a  $16.8 \pm 5.5$  a los 18 meses. De la misma manera la puntuación del CAMCOG-R lo hizo hasta  $48.7 \pm 16.7$  desde una media de  $57.2 \pm 11.9$ .

También las capacidades funcionales de los pacientes a los 18 meses fueron peores que al inicio del estudio, siendo la puntuación media en la segunda evaluación de  $33.5 \pm 9.5$ .

El NPI-Q empeoró ligeramente tanto en la gravedad de los síntomas (mediana de 8, [Q<sub>1</sub>-Q<sub>3</sub>:4-12] como de estrés del cuidador (mediana 9, [Q<sub>1</sub>-Q<sub>3</sub>:4.8-16.3]).

La sobrecarga del cuidador aumentó de forma considerable entre la primera evaluación y la segunda a los 18 meses, aumentando la puntuación de  $30.5 \pm 16.4$  a  $37.2 \pm 17.2$ .

La demencia empeoró de manera global en los 18 meses entre la primera y segunda entrevista: los 74 pacientes con afectación leve, CDR1, en la primera evaluación pasaron a ser 47, un 50%. Así mismo, aumentaron los pacientes con afectación moderada y grave. Al inicio 19 sujetos presentaban una calificación de CDR2, y solo 1 CDR 3, siendo posteriormente 33 (35.1%) y 14 (14.9%) respectivamente. En la escala por suma de calificaciones (CDR-SOB) la puntuación empeoró de una mediana de 6 puntos al inicio a 10, [Q<sub>1</sub>-Q<sub>3</sub>:6-12.3] en la segunda.

El número de pacientes tratados con inhibidores de la acetilcolinesterasa fue el mismo al inicio que en la segunda evaluación: 79 individuos que representaron el 84% de los sujetos evaluados.

## RESULTADOS

|  | Evaluación basal<br>(N=127) | Evaluación Prospectiva<br>(N=94) | Cohorte 18 m<br>(N=94) | P (basal vs 18 m)<br>N=94 |
|--|-----------------------------|----------------------------------|------------------------|---------------------------|
| Sexo (n,%)                                   |                             |                                  |                        |                           |
| Mujeres                                      | 92, 72.4                    | 63, 67                           | 63, 67                 |                           |
| Evaluación clínica                           |                             |                                  |                        |                           |
| MMSE (media ± DE)                            | 19±4.2                      | 19.3±3.8                         | 16.8±5.5               | <0.001 <sup>2</sup>       |
| CAMCOG-R (media ± DE)                        | 56.2±13.1                   | 57.2±11.9                        | 48.7±16.7              | <0.001 <sup>2</sup>       |
| RDRS-2 (media ± DE)                          | 29±8.3                      | 28.3±7.7                         | 33.5±9.5               | <0.001 <sup>2</sup>       |
| NPI-Q gravedad; (mediana, [Q1-Q3])           | 7, [3-11]                   | 6.5, [3-11]                      | 8, [4-12]              | <0.001 <sup>1</sup>       |
| NPI-Q estrés de cuidador; (mediana, [Q1-Q3]) | 8, [4-14]                   | 8, [4-13.3]                      | 9, [4.8-16.3]          | <0.001 <sup>1</sup>       |
| Zarit; (media ± DE)                          | 31±17.3                     | 30.5±16.4                        | 37.2±17.2              | <0.001 <sup>2</sup>       |
| CDR (n,%)                                    |                             |                                  |                        |                           |
| CDR 1  | 97, 76.4                    | 74, 78.7                         | 47, 50                 | <0.05 <sup>3</sup>        |
| CDR 2  | 26, 20.5                    | 19, 20.2                         | 33, 35.1               | <0.05 <sup>3</sup>        |
| CDR 3  | 4, 3.1                      | 1, 1.1                           | 14, 14.9               | <0.001 <sup>3</sup>       |
| CDR-SOB (mediana, [Q1-Q3])                   | 6, [5-9]                    | 6, [5-9]                         | 10, [6-12.3]           | <0.001 <sup>1</sup>       |
| Tratamiento IACEs (n,%)                      | 102, 80.3                   | 79, 84                           | 79, 84                 | 1                         |

<sup>1</sup> Prueba de rango con signo de Wilcoxon <sup>2</sup> t de Student <sup>3</sup> Chi cuadrado

Tabla 4.8 Características clínicas de la demencia en la evaluación a los 18 meses

### 4.3.3 PUNTUACIONES BASALES SEGÚN EVOLUCIÓN. RELACIÓN DE LAS CARACTERÍSTICAS BASALES CON EL GRADO DE EMPEORAMIENTO DE LA DEMENCIA

Una vez realizadas las dos evaluaciones, se determinó si alguna característica basal, sociodemográfica y/o clínica estaba asociada con el empeoramiento de la demencia. Para ello, se tuvo en cuenta como criterio de progresión de enfermedad el CDR-SB, siendo considerado empeoramiento un aumento de puntuación mayor de 2.5 en esta escala. Así, se dividió al conjunto de sujetos en aquellos que empeoraron (cuya puntuación aumentó más de 2.5 puntos) y aquellos que no lo hicieron (aumento de puntuación igual o menor de 2.5 puntos, es decir, menos de 3 puntos). Los primeros fueron un total de 58, mientras que fueron 36 los pacientes que se consideró que habían progresado.

## RESULTADOS

Ninguna de las características basales demostró asociación significativa con el empeoramiento de la demencia. Es decir, la edad en la primera evaluación, el sexo, el nivel de estudios o años de escolaridad, las puntuaciones en las escalas cognitivas, psiquiátricas, funcionales o de sobrecarga del cuidador, así como el alelo Apoε4+, e incluso el tratamiento con IACEs no se asociaron con un mayor empeoramiento de la demencia medido por CDR-SOB (Tabla 4.9).

|  | CDR-SOB<br>empeora<3<br>(N=58) | CDR-SOB<br>empeora<br>>2.5 (N=36) | P                  |
|--|--------------------------------|-----------------------------------|--------------------|
| Edad (media ± DE)                            | 78.9±5.9                       | 80.1±6.9                          | 0.357 <sup>2</sup> |
| Sexo femenino (n, %)                         | 36, 62.1                       | 27, 75                            | 0.195 <sup>3</sup> |
| Años de escolaridad (mediana, [Q1-Q3])       | 8, [4.8-8]                     | 8, [6-8]                          | 0.593 <sup>2</sup> |
| Sin estudios (n, %)                          | 35, 60.3                       | 19, 52.8                          | 0.471 <sup>3</sup> |
| Tratamiento con IACEs (n, %)                 | 50, 86.2                       | 29, 80.6                          | 0.467 <sup>3</sup> |
| MMSE inicial; (media ± DE)                   | 19.3±4.3                       | 19.3±2.9                          | 0.989 <sup>2</sup> |
| CAMCOG-R; (media ± DE)                       | 58.3±13.5                      | 55.4±8.5                          | 0.246 <sup>2</sup> |
| RDRS-2; (media ± DE)                         | 28.4±8.1                       | 28.17±7.3                         | 0.873 <sup>2</sup> |
| NPI-Q gravedad; (mediana, [Q1-Q3])           | 6, [3-10.3]                    | 7, [4-11]                         | 0.283 <sup>2</sup> |
| NPI-Q estrés de cuidador; (mediana, [Q1-Q3]) | 7.5, [3-14]                    | 9.5, [4-13]                       | 0.729 <sup>2</sup> |
| Zarit; (media ± DE)                          | 29.7±17.4                      | 31.9±14.9                         | 0.518 <sup>2</sup> |
| CDR basal (mediana, [Q1-Q3])                 | 1, [1-1]                       | 1, [1-1]                          | 0.705 <sup>2</sup> |
| CDR-SOB (mediana, [Q1-Q3])                   | 6, [5-9]                       | 6.8, [5-8]                        | 0.707 <sup>2</sup> |
| Genotipo ApoEε4+ (n,%; muestra evaluada)     | 25, 45.5                       | 15, 42.9                          | 0.809 <sup>3</sup> |

<sup>1</sup> U de Mann-Whitney <sup>2</sup> t de Student <sup>3</sup> Chi cuadrado

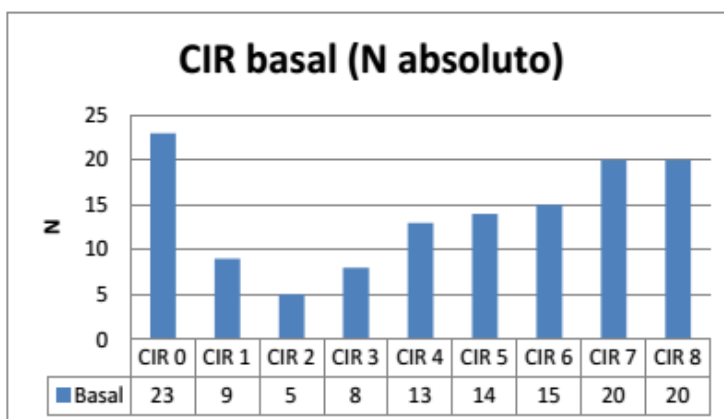
**Tabla 4.9** Relación de las características basales con el grado de empeoramiento de la demencia

## 4.4 ANOSOGNOSIA EN LA POBLACIÓN ESTUDIADA

### 4.4.1 RESULTADOS DE ANOSOGNOSIA EN LA EVALUACIÓN BASAL

Se evaluó la anosognosia en los 127 sujetos seleccionados en la primera evaluación utilizando la escala CIR. Como ya se ha comentado previamente, esta escala incluye 4 aspectos diferentes de la demencia que se califican de 0 a 2, de forma que una puntuación de 0 correspondería a un reconocimiento totalmente preservado de la enfermedad y 8 a la ausencia total de ésta.

La distribución de las puntuaciones del CIR en la primera evaluación se puede apreciar en la siguiente gráfica:

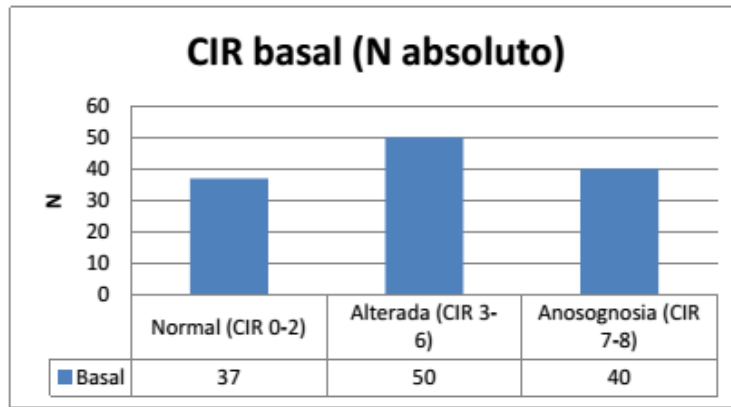


**Figura 4.2** Resultados de la anosognosia en la evaluación basal según la escala CIR en números absolutos.

La distribución fue bimodal, con mayor representación de la puntuación más baja y la más alta de la escala (23 sujetos obtuvieron puntuación CIR 0, y 20 CIR 7 y CIR 8; mientras que solo 9, 5 y 8 pacientes obtuvieron CIR 1, CIR 2 y CIR 3 respectivamente). La mediana del CIR en este grupo fue 5 [Q<sub>1</sub>-Q<sub>3</sub>: 1-7].

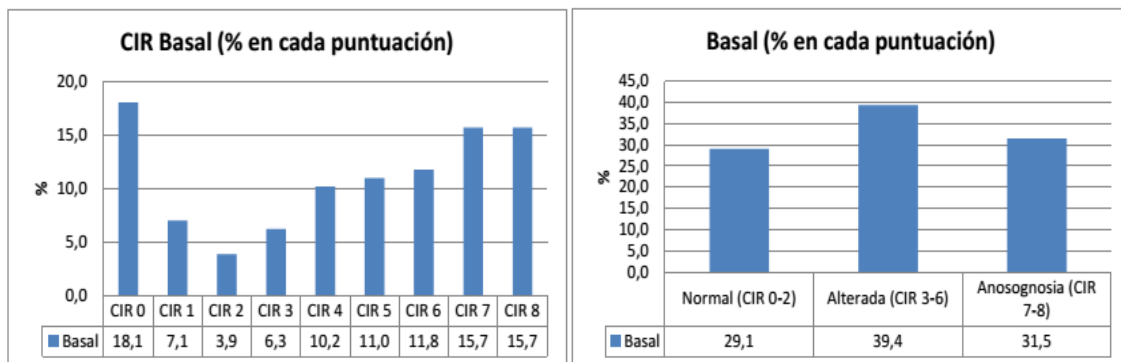
Si categorizamos la muestra en 3 grupos: CIR 0-2 (conciencia preservada), CIR 3-6 (conciencia alterada), CIR 7-8 (ausencia de conciencia de enfermedad), la distribución sería la siguiente: 37 sujetos tuvieron conciencia preservada, 50 conciencia alterada y 40 ausencia de conciencia de enfermedad (*Figura 4.3*). Es decir, un total de 90 sujetos tenían anosognosia al inicio del estudio.

## RESULTADOS



**Figura 4.3 Resultados de la anosognosia en la evaluación basal según la escala CIR categorizada**

En el análisis por porcentajes el 18.1% de los sujetos presentó una puntuación de 0 y 15.7% una puntuación de 7 y 8. Solo un 7.1%, un 3.9% y un 6.3% se clasificaron como CIR 1, CIR 2 y CIR 3, respectivamente. En cuanto a la distribución por categorías un 29.1% tenía una conciencia preservada de la enfermedad al inicio del estudio, un 39.4% una conciencia alterada y un 31.5% ausencia total de la misma (*Figura 4.4*). El total de pacientes con cualquier grado de anosognosia fue de 70.9%.



**Figura 4.4 Resultados de la anosognosia en la evaluación basal según la escala CIR en porcentajes**

## RESULTADOS

### 4.4.2 RESULTADOS DE LA ANOSOGNOSIA EN LA COHORTE QUE REALIZÓ LAS DOS EVALUACIONES (COHORTE BASAL)

#### 4.4.2.1 RESULTADOS DE LA COHORTE BASAL EN LA PRIMERA EVALUACIÓN

De los 127 pacientes analizados en la primera evaluación, 94 realizaron la segunda, a los 18 meses. Las puntuaciones en la escala CIR en estos pacientes al inicio del estudio fueron las siguientes:

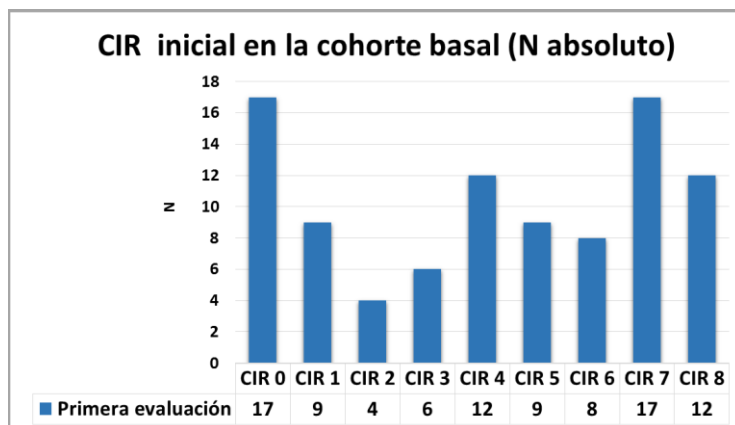


Figura 4.5 Resultados de la anosognosia en la cohorte basal según la escala CIR en números absolutos

Al igual que sucedía con la muestra inicial de 127 pacientes, la distribución fue bimodal, con mayor representación de la puntuación más alta y más baja de la escala. En este caso, la mediana fue de 4 [Q<sub>1</sub>-Q<sub>3</sub>: 1-7].

Cuando analizamos la muestra por categorías (CIR 0-2: conciencia preservada; CIR 3-6: conciencia alterada; CIR 7-8: ausencia de conciencia de enfermedad) la distribución fue la siguiente: 30 sujetos tuvieron conciencia preservada, 35 conciencia alterada y 29 ausencia de conciencia de enfermedad (*Figura 4.6*).

En el análisis por porcentajes el 18.1% de los sujetos presentó una puntuación de 0 y 7, mientras que un 12.8% obtuvo CIR 8. Solo un 9.6%, un 4.3% y un 6.4% se clasificaron como CIR 1, CIR 2 y CIR 3, respectivamente. En cuanto a la distribución por categorías un 31.9% tenía una conciencia preservada de la enfermedad al inicio del estudio, un 37.2% una conciencia alterada y un 30.9%

## RESULTADOS

ausencia total de la misma (un total de 68.1% de prevalencia de anosognosia de cualquier grado) (Figura 4.7).

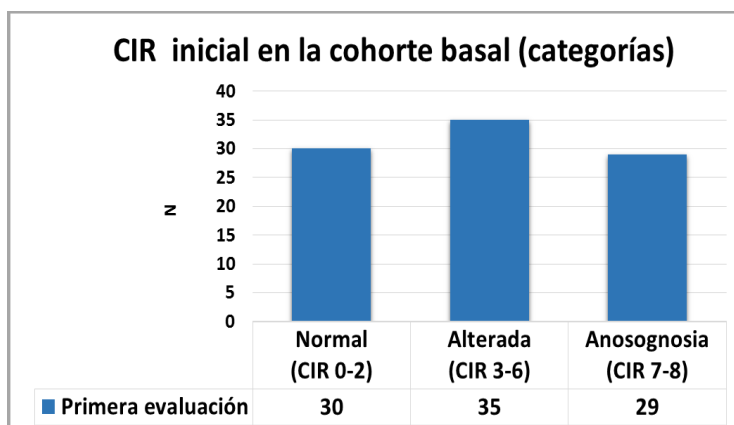


Figura 4.6 Resultados de la anosognosia en la cohorte basal según la escala CIR categorizada

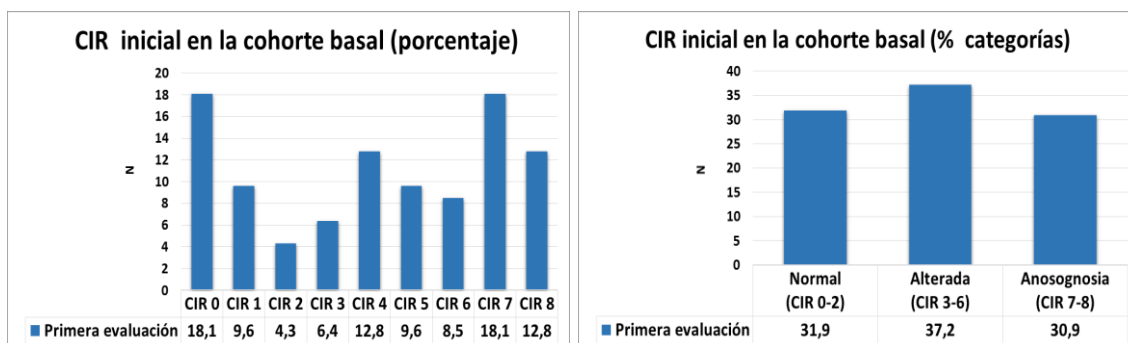


Figura 4.7 Resultados de la anosognosia en la cohorte basal según la escala CIR en porcentajes

Además de la puntuación total, se analizaron cada uno de los componentes de la escala CIR: Razón y circunstancias de la visita a la consulta; Reconocimiento específico de problemas de memoria u otros déficits cognitivos; Reconocimiento específico de dificultades para realizar actividades de la vida diaria; Reconocimiento específico de progresión de la enfermedad. De esta manera, en aquellos pacientes con puntuación mayor a 0 (77 individuos), se calculó la media del porcentaje de contribución de la puntuación de cada componente a la puntuación total de la escala. Con este cálculo, se objetivó que los cuatro componentes contribuyen de forma similar a la puntuación de la escala, con ligero predominio de la falta de percepción de progresión de la enfermedad sobre los otros, aunque sin diferencias significativas entre ellos (Figura 4.8).

## RESULTADOS

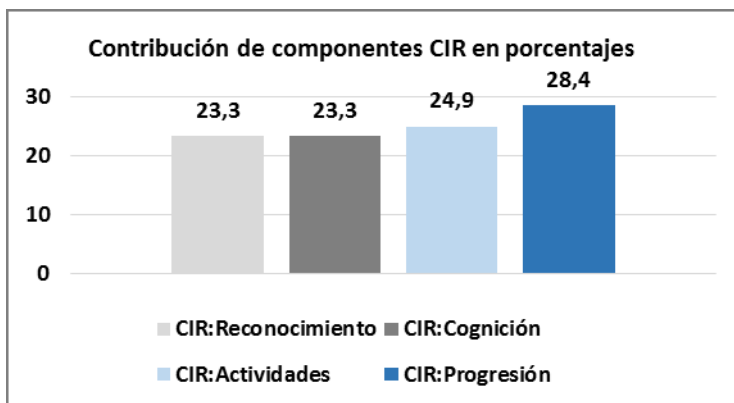


Figura 4.8 Resultados de la anosognosia en la cohorte basal: contribución de los componentes de la escala CIR

### 4.4.2.2 RESULTADOS DE LA COHORTE BASAL EN LA SEGUNDA EVALUACIÓN

De los 127 pacientes analizados en la primera evaluación 94 realizaron la segunda, a los 18 meses. Las puntuaciones en la escala CIR en estos pacientes fueron las siguientes:

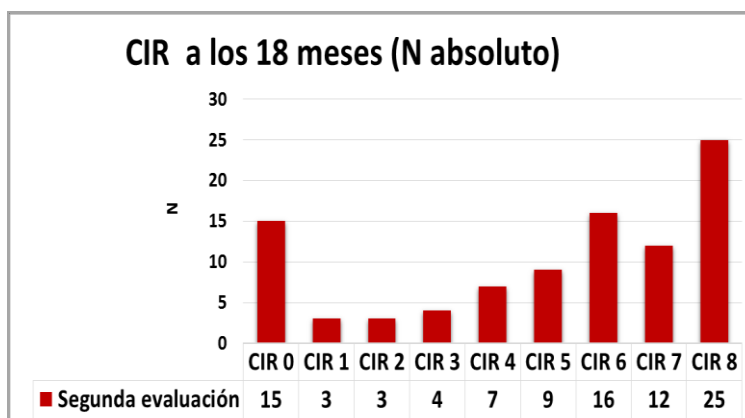


Figura 4.9 . Resultados de la anosognosia en la evaluación a los 18 meses según la escala CIR categorizada en números absolutos

De manera similar a lo que sucedió en la primera evaluación, la mayor parte de los sujetos tuvieron una puntuación de 0 (17 sujetos) o puntuaciones altas en el CIR: CIR 6, CIR 7 o CIR 8 (16, 12 y 25 respectivamente). Así mismo, la distribución por categorías fue similar a la evaluación basal (Figura 4.10). La mediana fue de 6 [Q<sub>1</sub>-Q<sub>3</sub>: 3-8].



## RESULTADOS

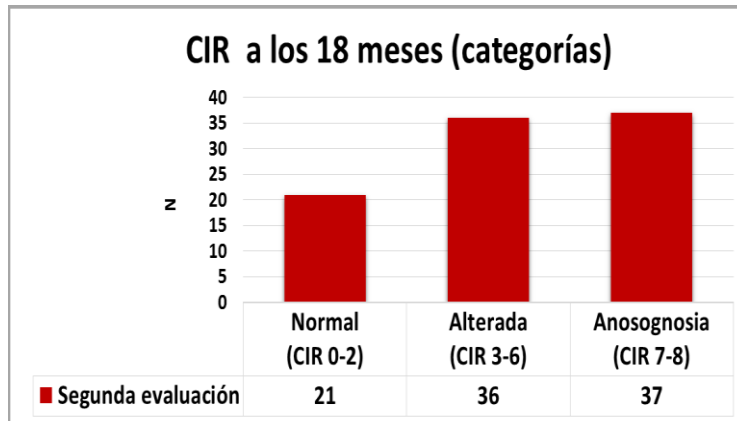


Figura 4.10 . Resultados de la anosognosia en la evaluación a los 18 meses según la escala CIR en números absolutos

La distribución por porcentajes mostró una prevalencia de anosognosia de cualquier grado del 77.6%, con la siguiente distribución:

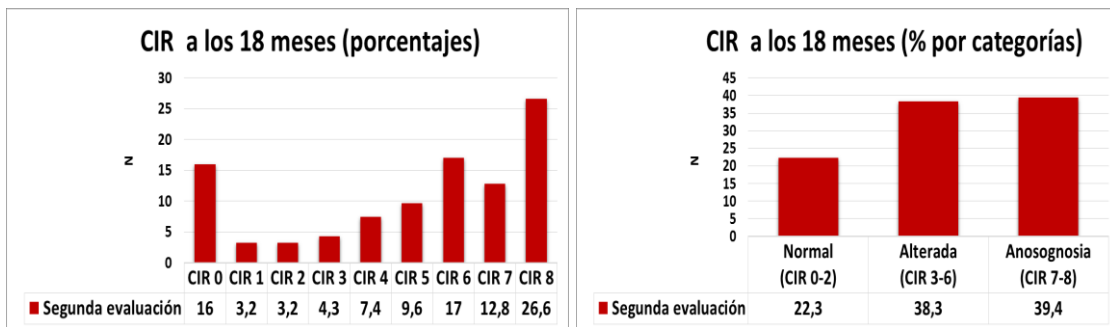


Figura 4.11 Resultados de la anosognosia en la evaluación a los 18 meses según la escala CIR en porcentajes

La comparación de las evaluaciones se puede ver en las siguientes gráficas:

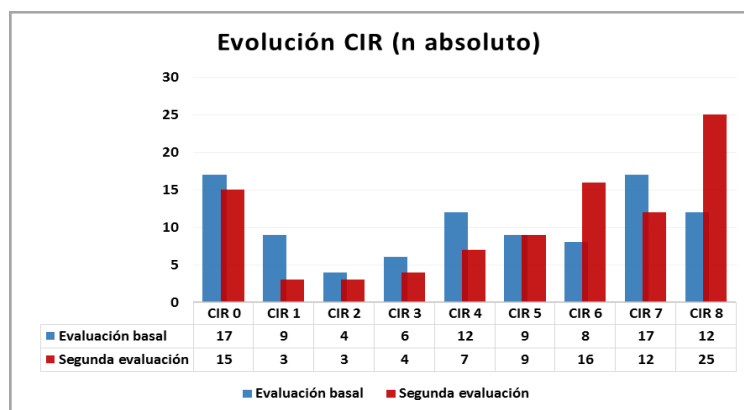


Figura 4.12 Resultados de la anosognosia en la evaluación a los 18 meses según la escala CIR en porcentajes

## RESULTADOS

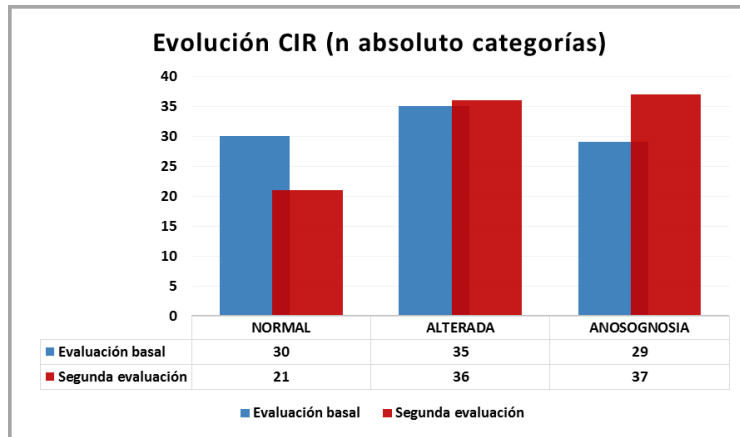


Figura 4.13 Comparación de los resultados de la escala CIR categorizadas en las dos evaluaciones en números absolutos

En cuanto a los porcentajes, las tablas que reflejan los resultados descritos serían las siguientes:

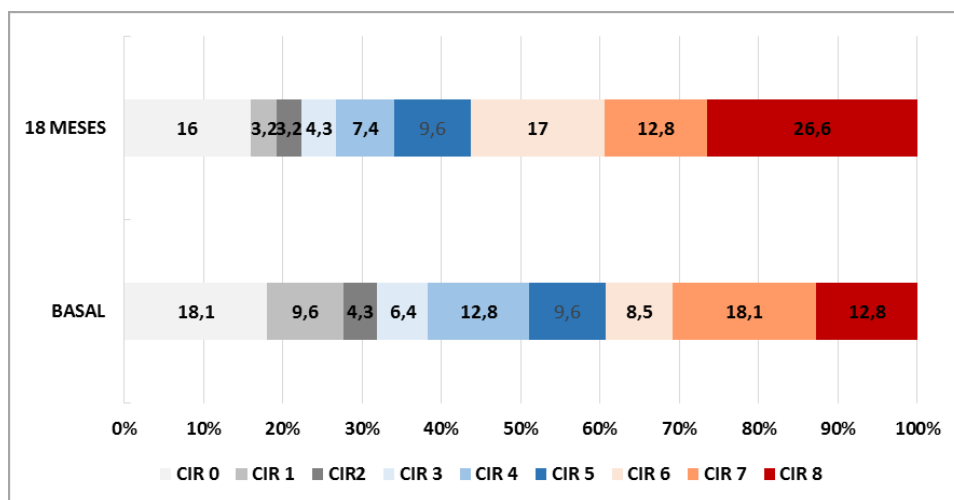
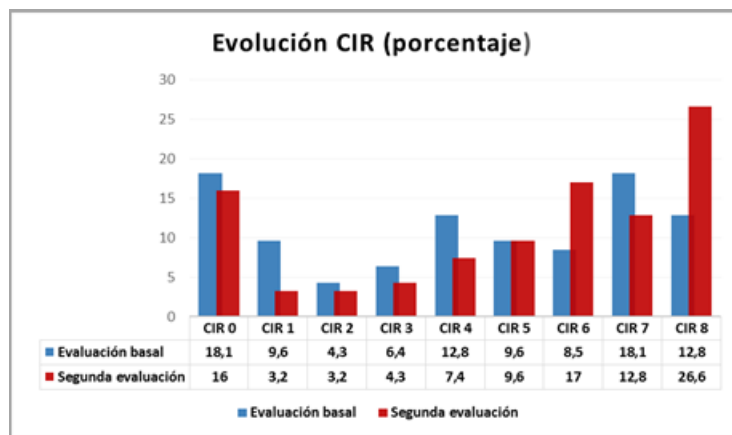


Figura 4.14 Comparación de los resultados de la escala CIR en las dos evaluaciones en porcentajes

## RESULTADOS

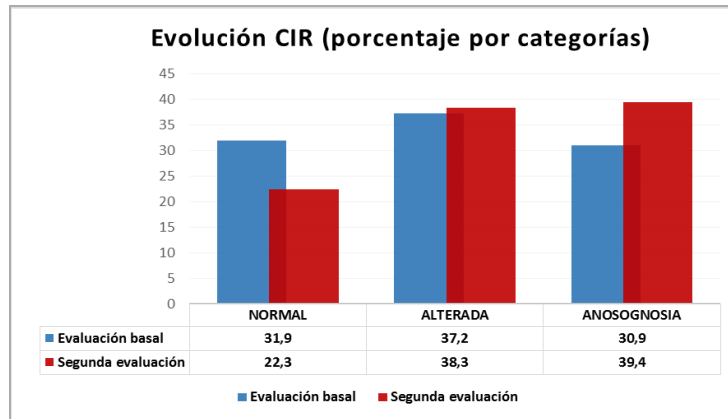


Figura 4.15 Comparación de los resultados de la escala CIR categorizadas en las dos evaluaciones

Analizando la contribución media a la puntuación del CIR de cada componente de la escala en la primera y segunda evaluación observamos que tampoco en la segunda evaluación hubo diferencias entre los cuatro componentes, como se puede observar en la siguiente figura.

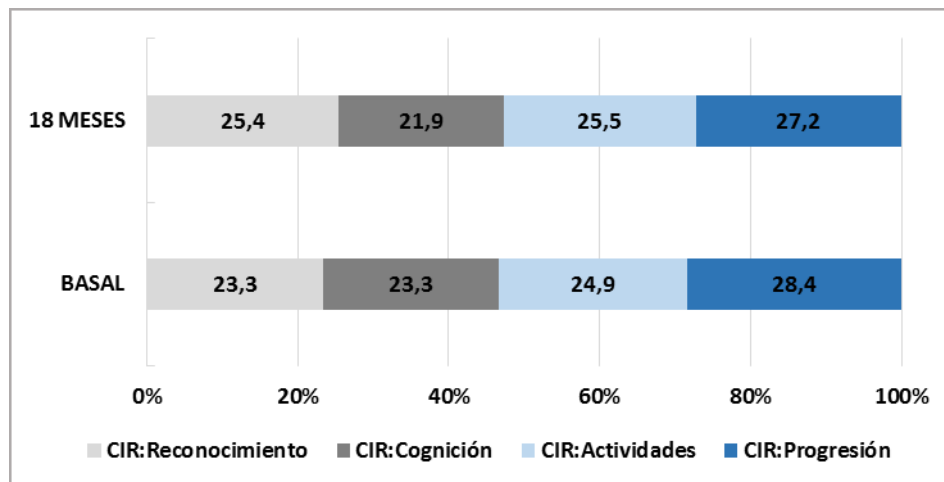


Figura 4.16 Comparación de la contribución de los componentes de la escala CIR en las dos evaluaciones

## 4.5 ASOCIACIÓN DE LOS FACTORES SOCIODEMOGRÁFICOS Y CLÍNICOS CON LA ANOSOGNOSIA

Analizamos cada una de las características sociodemográficas y clínicas valoradas en la evaluación basal (n=127) en relación con las categorías de anosognosia: conciencia preservada (puntuación CIR 0-2), alterada (CIR 3-6) o nula (CIR 7-8) (*Tabla 4.10*).

La edad, sexo, nivel de estudios y años de escolaridad no se relacionaron significativamente con el grado de anosognosia. Tampoco lo hicieron el ApoEε4+ ni el grado de demencia.

En cuanto a los diferentes aspectos de la evaluación clínica, un mayor deterioro cognitivo determinado en el MMSE y el CAMCOG-R se asoció a una menor conciencia de enfermedad. En pacientes con conciencia preservada el MMSE inicial fue de  $20.7 \pm 3.8$  y el CAMCOG-R obtuvo una puntuación de  $62 \pm 12$ ; en el caso de los sujetos con una puntuación en el CIR entre 3 y 6, el MMSE inicial fue de  $18.7 \pm 3.8$  y el CAMCOG-R de  $54.4 \pm 11.3$ ; los pacientes con ausencia de conciencia de enfermedad y puntuaciones más altas en el CIR presentaron valores más bajos en el MMSE y el CAMCOG-R:  $17.8 \pm 4.6$  y  $53 \pm 14.7$  respectivamente.

El grado de dependencia funcional, los síntomas psiquiátricos y conductuales, la sobrecarga del cuidador y la gravedad de la demencia a pesar de presentar cierto aumento en los sujetos con mayor puntuación en el CIR, no fue suficiente para relacionarse de forma significativa con el grado de anosognosia.

De la misma manera, cuando correlacionamos la puntuación basal del CIR con otras variables, solo el mayor deterioro cognitivo basal evaluado con el MMSE y el CAMCOG-R se correlacionan de manera significativa con mayor anosognosia ( $p < 0.007$  y  $< 0.001$  respectivamente). Ni la edad basal, la edad a la que el paciente presentó los primeros síntomas, el retraso de consulta tanto a primaria como a neurología o en el propio diagnóstico se relacionaron con la puntuación CIR en la evaluación basal. Tampoco lo hicieron la escala NPI-Q de síntomas psiquiátricos y conductuales, el deterioro funcional medido por la

## RESULTADOS

RDRS-2, la sobrecarga del cuidador o la gravedad de la demencia al inicio (Tabla 4.11).

Debido a que la escala CIR no presentaba una distribución que siguiese una curva normal todas las correlaciones se realizaron utilizando rho de Spearman.

|   | CONCIENCIA PRESERVADA<br>CIR 0-2 (N=37) | CONCIENCIA ALTERADA<br>CIR 3-6 (N=50) | CONCIENCIA NULA<br>CIR 7-8 (N=40) | P                        |
|---|---|---------------------------------------|-----------------------------------|--------------------------|
| <b>FACTORES SOCIODEMOGRÁFICOS</b>                 |   |                                       |                                   |                          |
| Edad de evaluación basal, años (media±DE)         | 79.8 ± 6.2                              | 79.2 ± 5.6                            | 81.1 ± 6.1                        | 0.335 <sup>1</sup>       |
| Sexo femenino (n,%)                               | 30, 81.1                                | 35, 70                                | 27, 67.5                          | 0.364 <sup>3</sup>       |
| Sin estudios (n, %)                               | 19, 51.4                                | 29, 58                                | 26, 65                            | 0.478 <sup>3</sup>       |
| Años de escolaridad (mediana, [Q1-Q3];[rango])    | 8, [6-8]; [2-13]                        | 8, [6-8]; [0-17]                      | 7, [4-8]; [0-16]                  | 0.189 <sup>2</sup>       |
| <b>GENOTIPO ApoE ε4+</b> (n, %; muestra evaluada) | 20, 57.1; 35                            | 24, 52.2; 46                          | 11, 32.4; 34                      | 0.089 <sup>3</sup>       |
| <b>EVALUACIÓN CLÍNICA (media±DE)</b>              |   |                                       |                                   |                          |
| <b>MMSE inicial</b>                               | <b>20.7 ± 3.8</b>                       | <b>18.7 ± 3.8</b>                     | <b>17.8 ± 4.6</b>                 | <b>0.009<sup>1</sup></b> |
| <b>CAMCOG-R inicial</b>                           | <b>62 ± 12</b>                          | <b>54.4 ± 11.3</b>                    | <b>53 ± 14.7</b>                  | <b>0.004<sup>1</sup></b> |
| RDRS-2 (mediana, [Q1-Q3]; [rango])                | 26.9 ± 6.3                              | 30.0 ± 9.0                            | 29.9 ± 8.7                        | 0.164 <sup>1</sup>       |
| NPI-Q gravedad (mediana, [Q1-Q3]; [rango])        | 5, [2.5-9]                              | 7, [3.8-10]                           | 9, [4-11]                         | 0.100 <sup>2</sup>       |
| NPI-Q estrés cuidador (mediana, [Q1-Q3]; [rango]) | 7, [3-11.5]                             | 8.5, [4-13]                           | 9.5, [5-15.8]                     | 0.283 <sup>2</sup>       |
| Zarit (rango 0-88)                                | 30.3 ± 16.8                             | 32.8 ± 15                             | 29.5 ± 20.4                       | 0.635 <sup>1</sup>       |
| <b>CDR (n, %)</b>                                 |   |                                       |                                   |                          |
| CDR 1   | 30, 81.1                                | 36, 72                                | 31, 77.5                          | 0.649 <sup>3</sup>       |
| CDR 2   | 7, 18.9                                 | 12, 24                                | 7, 17.5                           |                          |
| CDR 3   | 0, 0                                    | 2, 4                                  | 2, 5                              |                          |
| <b>CDR-SOB</b> , (mediana, [Q1-Q3])               | 6, [4.5-8]                              | 6.5, [5-10]                           | 7.25, [5.5-9.75]                  | 0.137 <sup>2</sup>       |

<sup>1</sup>ANOVA de 1 factor

<sup>2</sup> Prueba de Kruskal-Wallis

<sup>3</sup> Chi cuadrado

**Tabla 4.10 Relación de las características evaluadas según la anosognosia en la evaluación basal**

## RESULTADOS

| VARIABLE                      | r             | P                |
|-------------------------------|---------------|------------------|
| Edad basal                    | 0.147         | 0.099            |
| <b>MMSE basal</b>             | <b>-0.239</b> | <b>0.007</b>     |
| <b>CAMCOG-R basal</b>         | <b>-0.286</b> | <b>&lt;0.001</b> |
| NPI-gravedad                  | 0.158         | 0.075            |
| NPI-estrés                    | 0.107         | 0.230            |
| Zarit                         | -0.005        | 0.955            |
| RDRS-2                        | 0.131         | 0.143            |
| CDR algoritmo                 | 0.054         | 0.549            |
| CDR SOB                       | 0.173         | 0.052            |
| Edad primeros síntomas        | 0.137         | 0.125            |
| Retraso consulta a primaria   | -0.074        | 0.407            |
| Retraso consulta a neurología | -0.013        | 0.882            |
| Retraso en el diagnóstico     | 0.009         | 0.918            |

**Tabla 4.11** Correlación de la puntuación basal de la anosognosia con otras variables en la evaluación basal

Cuando analizamos los datos en función de la mediana del CIR y las relacionamos con distintas variables categóricas en la evaluación basal observamos una asociación significativa con el genotipo ApoE, de manera que la mediana del CIR fue significativamente mayor en los pacientes con genotipo ApoE  $\epsilon$ 4 negativos respecto a los individuos que presentaban genotipo ApoE  $\epsilon$ 4 positivos (5 [Q<sub>1</sub>-Q<sub>3</sub>: 2.6-7] vs 4 [Q<sub>1</sub>-Q<sub>3</sub>: 1-6];  $p < 0.05$ ). Teniendo en cuenta que las puntuaciones basales en las pruebas cognitivas fueron similares entre los grupos con genotipo ApoE  $\epsilon$ 4 positivos y los ApoE  $\epsilon$ 4 negativos (MMSE 19 y 19.1 respectivamente con  $p = 0.93$ ; CAMCOG-R 57.5 y 55.2, respectivamente;  $p = 0.35$ ), estas diferencias no pueden ser debidas a diferencias en el grado de deterioro cognitivo (*Tabla 4.12*).

No hubo diferencias en la mediana del CIR por sexos (hombres 5 [Q<sub>1</sub>-Q<sub>3</sub>: 3-7]; mujeres 5 [Q<sub>1</sub>-Q<sub>3</sub>: 1-7];  $p = 0,33$ ), nivel de estudios (sin estudios 5 [Q<sub>1</sub>-Q<sub>3</sub>: 2-7], primarios o más 4 [Q<sub>1</sub>-Q<sub>3</sub>: 1-6];  $p = 0.21$ ) o CDR basal (CDR1 5 [Q<sub>1</sub>-Q<sub>3</sub>: 1-7], CDR2 4 [Q<sub>1</sub>-Q<sub>3</sub>: 1.5-6], CDR3 7 [Q<sub>1</sub>-Q<sub>3</sub>: 6-8];  $p = 0.15$ ) (*Tabla 4.12*).

## RESULTADOS

| VARIABLE                         | CIR mediana<br>[Q <sub>1</sub> -Q <sub>3</sub> ] | P                        |
|----------------------------------|--|--------------------------|
| <b>SEXO</b>                      |  |                          |
| Hombres                          | 5, [3-7]   | 0.334 <sup>1</sup>       |
| Mujeres                          | 5, [1-7]   |                          |
| <b>GENOTIPO APOE ε4+ (N=115)</b> |  |                          |
| ApoE ε4-                         | 5, [2.25-7]                                      | <b>0.039<sup>1</sup></b> |
| ApoE ε4+                         | 4, [1-6]   |                          |
| <b>NIVEL DE ESTUDIOS</b>         |  |                          |
| Sin estudios                     | 5, [2-7]   | 0.210 <sup>1</sup>       |
| Primarios o más                  | 4, [1-6]   |                          |
| <b>CDR BASAL</b>                 |  |                          |
| CDR1                             | 5, [1-7]   | 0.150 <sup>2</sup>       |
| CDR2                             | 4, [1.5-6]                                       |                          |
| CDR3                             | 7, [6-8]   |                          |

<sup>1</sup> U de Mann-Whitney

<sup>2</sup> Prueba de Kruskal-Wallis

**Tabla 4.12** Correlación de la mediana del CIR con otras variables categóricas en la evaluación basal.

### 4.6 ASOCIACIÓN DE VARIABLES CON LA EVOLUCIÓN DE LA ANOSOGNOSIA

Con los datos obtenidos se analizó también la situación inversa a la previa, es decir si la evolución de la anosognosia entre las dos evaluaciones podría tener relación con la evolución del resto de variables. Así, se demostró que el cambio en la puntuación del CIR a los 18 meses mostraba una correlación negativa significativa con el cambio de la puntuación de MMSE ( $r=-0.43$ ;  $p<0.001$ ), CAMCOG-R ( $r=0.34$ ;  $p<0.001$ ) y positiva con el cambio en CDR ( $r=0.28$ ;  $p<0.01$ ) y CDR-SOB ( $r=0.25$ ;  $p<0.05$ ) (Tabla 4.13).

Es decir, con este estudio podemos observar que el CIR como medida de grado de anosognosia empeora de forma paralela al estado cognitivo (MMSE y CAMCOG-R) y al global de la demencia (CDR y CDR-SOB), teniendo en cuenta que en este último parámetro el peso del estado cognitivo es considerable. Sin embargo, el empeoramiento de la anosognosia no se asocia con la evolución del estado funcional, la conducta o la carga del cuidador (Tabla 4.13).

## RESULTADOS

| VARIABLE                       | r             | P                |
|--------------------------------|---------------|------------------|
| <b>Cambio en MMSE</b>          | <b>-0.425</b> | <b>&lt;0.001</b> |
| <b>Cambio en CAMCOG-R</b>      | <b>-0.343</b> | <b>&lt;0.001</b> |
| Cambio en NPI-gravedad         | -0.045        | 0.666            |
| Cambio en NPI-estrés           | -0.001        | 0.991            |
| Cambio en Zarit                | 0.080         | 0.444            |
| Cambio en RDRS-2               | 0.022         | 0.833            |
| <b>Cambio en CDR algoritmo</b> | <b>0.281</b>  | <b>0.006</b>     |
| <b>Cambio en CDR SOB</b>       | <b>0.252</b>  | <b>0.014</b>     |

**Tabla 4.13 Asociación del cambio de variables con la evolución de la anosognosia**

Sin embargo, cuando realizamos el mismo análisis de las diferencias evolutivas en este caso relacionándolas con las diferentes categorías del CIR no se aprecian asociaciones significativas, por lo que la relación del estado cognitivo y grado de demencia no está relacionado con un grado determinado de anosognosia, si no con la propia evolución y aumento global de la misma con el avance de la enfermedad.

|  | CONCIENCIA PRESERVADA<br>CIR 0-2 (N=30) | CONCIENCIA ALTERADA<br>CIR 3-6 (N=35) | CONCIENCIA NULA<br>CIR 7-8 (N=29) | P                  |
|--|---|---------------------------------------|-----------------------------------|--------------------|
| CDR-SOB>2.5 a los 18 meses (n, %)                          | 9,30                                    | 17,48.6                               | 10,34.5                           | 0.270 <sup>3</sup> |
| Cambio CDR a los 18 meses (mediana, [Q1-Q3])               | 0, [0-1]                                | 0, [0-1]                              | 0, [0-1]                          | 0.175 <sup>1</sup> |
| Cambio CDR-SOB a los 18 meses (mediana, [Q1-Q3])           | 1.25, [0-3.25]                          | 2, [1-5]                              | 1, [0-4]                          | 0.109 <sup>1</sup> |
| Cambio en MMSE a los 18 meses (media±DE)                   | -2.6 ± 4.4                              | -3.1 ± 4.5                            | -1.8 ± 4.2                        | 0.480 <sup>2</sup> |
| Cambio en CAMCOG-R a los 18 meses (media±DE)               | -7.6± 12.8                              | -8.1 ± 12.4                           | -9.8 ± 12.5                       | 0.770 <sup>2</sup> |
| Cambio en RDRS-2 (mediana, [Q1-Q3])                        | 5.7 ± 8.3                               | 5.6 ± 6.7                             | 5.3 ± 6.0                         | 0.978 <sup>2</sup> |
| Cambio en NPI-Q gravedad a los 18 meses (mediana, [Q1-Q3]) | 1, [0-4.25]                             | 1, [0-5]                              | 1, [-1.5-3]                       | 0.437 <sup>1</sup> |
| Cambio en NPI-Q estrés a los 18 meses (mediana, [Q1-Q3])   | 1, [0-3.25]                             | 1, [-1-6]                             | 1, [-2-5.5]                       | 0.897 <sup>1</sup> |
| Cambio en Zarit a los 18 meses (media±DE)                  | 4.8± 15.6                               | 8.3 ± 12.5                            | 6.5 ± 13.6                        | 0.595 <sup>2</sup> |
| Tratamiento con IACEs (n, %)                               | 26, 86.7                                | 30, 85.7                              | 23, 79.3                          | 0.701 <sup>3</sup> |

<sup>1</sup> U de Mann-Whitney

<sup>2</sup> t de Student

<sup>3</sup> Chi cuadrado

**Tabla 4.14 Análisis del cambio de variables con las diferentes categorías de anosognosia**



#### 4.7 RELACIÓN DE LA ANOSOGNOSIA BASAL CON EL GRADO DE EMPEORAMIENTO DE LA DEMENCIA

De la misma manera que se hizo con las características basales sociodemográficas y clínicas, se intentó determinar, una vez realizadas las dos evaluaciones, si el grado de anosognosia basal estaba asociada con el empeoramiento de la demencia. Para ello se utilizó como ya se ha comentado previamente, un aumento de puntuación mayor de 2.5 en la escala CDR-SOB.

Como sucedió con el resto de variables, el grado de anosognosia al inicio del estudio no se relacionó de forma estadísticamente significativa con el empeoramiento de la demencia (*Tabla 4.15*).

|                              | CDR-SOB empeora <3<br>(N=58) | CDR-SOB empeora >2.5<br>(N=36) | P                  |
|------------------------------|------------------------------|--------------------------------|--------------------|
| CIR basal (mediana, [Q1-Q3]) | 4.5, [1-7]                   | 4, [2.3-7]                     | 0.829 <sup>1</sup> |

<sup>1</sup> *t de Student*

Tabla 4.15 Relación de la anosognosia basal con el grado de empeoramiento de la demencia

#### 4.8 ANÁLISIS MULTIVARIANTE: REGRESIÓN LOGÍSTICA

Para el análisis de regresión logística se generaron variables dicotómicas con la mediana de la puntuación del valor basal de las escalas, con los siguientes resultados:

| Variable            | Mediana |
|---------------------|---------|
| Edad                | 80.3    |
| Años de escolaridad | 8       |
| MMSE                | 20      |
| CAMCOG-R            | 57      |
| NPI-Q gravedad      | 7       |
| NPI-Q estrés        | 8       |
| Zarit               | 29      |
| RDRS-2              | 28      |
| CDR total           | 1       |
| CDR-SOB             | 6.0     |
| CIR basal           | 5       |

Tabla 4.16 Medianas de la puntuación basal de las diferentes escalas

## RESULTADOS

De esta manera, en el estudio de los factores asociados a la anosognosia en la población evaluada, se analizaron las variables independientes sociodemográficas y clínicas, así como el genotipo ApoE, utilizando como variable dependiente CIR >5.

Las tres variables que en el estudio univariable se relacionaron con el grado de anosognosia fueron la edad, los años de escolaridad y los síntomas conductuales, excluyendo el genotipo ApoE. En el modelo final, con el análisis de regresión logística multivariable, se identificó como factores de riesgo independientes para anosognosia (CIR>5): la edad (OR 2.43; IC 95%:1.14-5.19); p 0.021), los años de escolaridad (OR 2.15; IC 95%:1.01-4.58; p 0.048) y el NPI-Q gravedad (OR 2.66; IC 95%:1.23-5.74; p 0.013). El resto de las variables no se asociaron como factores de riesgo (*Tabla 4.17*).

| Variable independiente             | OR CRUDAS (IC 95%)      | P            | OR AJUSTADAS (IC 95%)   | P            |
|------------------------------------|-------------------------|--------------|-------------------------|--------------|
| <b>Edad (&gt;80.3)</b>             | <b>2.19 (1.06-4.49)</b> | <b>0.032</b> | <b>2.43 (1.14-5.19)</b> | <b>0.021</b> |
| <b>Años de escolaridad (&lt;8)</b> | <b>2.43 (1.04-5.67)</b> | <b>0.038</b> | <b>2.15 (1.01-4.58)</b> | <b>0.048</b> |
| Sin estudios formales              | 1.38 (0.59-3.21)        | 0.0456       |                         |              |
| Sexo femenino                      | 0.70 (0.29-1.67)        | 0.419        |                         |              |
| MMSE (<20)                         | 1.50 (0.74-3.04)        | 0.259        |                         |              |
| CAMCOG-R (<57)                     | 1.37 (0.68-2.78)        | 0.379        |                         |              |
| <b>NPI-Q gravedad (&gt;7)</b>      | <b>2.12 (1.04-4.35)</b> | <b>0.038</b> | <b>2.66 (1.23-5.74)</b> | <b>0.013</b> |
| NPI-Q estrés cuidador (>8)         | 1.39 (0.69-2.82)        | 0.355        |                         |              |
| Zarit (>29)                        | 0.85 (0.42-1.71)        | 0.646        |                         |              |
| RDRS-2 (>28)                       | 1.54 (0.76-3.12)        | 0.233        |                         |              |
| CDR total (>1)                     | 0.79 (0.28-2.21)        | 0.653        |                         |              |
| CDR-SOB (>6)                       | 1.32 (0.65-2.66)        | 0.441        |                         |              |
| *Genotipo ApoEε4+                  | 0.61 (0.26-1.46)        | 0.266        |                         |              |

\* Genotipo ApoEε4+: muestra n=115 para CIR>5

**Tabla 4.17 Análisis de regresión logística multivariable**

De la misma manera, se quiso averiguar si la anosognosia podría ser un factor de riesgo asociado a progresión de la EA. Utilizando como variable dependiente el criterio de empeoramiento CDR-SOB>2.5, se realizó el análisis univariable para CIR basal >5, sin resultados significativos (*Tabla 4.18*). Tras

## RESULTADOS

estos resultados no se llevaron a cabo análisis de regresión multivariable, concluyendo, que en nuestro estudio, la anosognosia no es un factor de riesgo asociado a una progresión más rápida de la enfermedad.

| EMPEORAMIENTO CDR-SOB> 2.5 |                    |       |
|----------------------------|--------------------|-------|
|                            | OR CRUDAS (IC 95%) | P     |
| CIR basal>5                | 0.80 (0.34-1.89)   | 0.611 |

Tabla 4.18 Análisis univariable para CIR basal >5

### 4.9 ANÁLISIS DE LAS PÉRDIDAS

Las pérdidas de seguimiento entre la primera y la segunda evaluación fueron 33 sujetos. De ellos, 21 lo hizo por pérdida de seguimiento, 3 por causa de enfermedad grave y 9 fueron éxitus en ese periodo.

Por características sociodemográficas y clínicas, el análisis de las pérdidas fue el siguiente:

- SEXO: Un 87.9% de los pacientes que no acudieron a la segunda entrevista fueron mujeres, es decir 29 de los 33 pacientes (*Figura 4.17*). Esto supone que el grupo de pérdidas estuvo formado por mayor número de mujeres con respecto al grupo de la cohorte basal, diferencia que se demostró significativa: 87.9% en el grupo de pérdidas vs 67% de la cohorte basal;  $p < 0.05$  (*Tabla 4.19*)

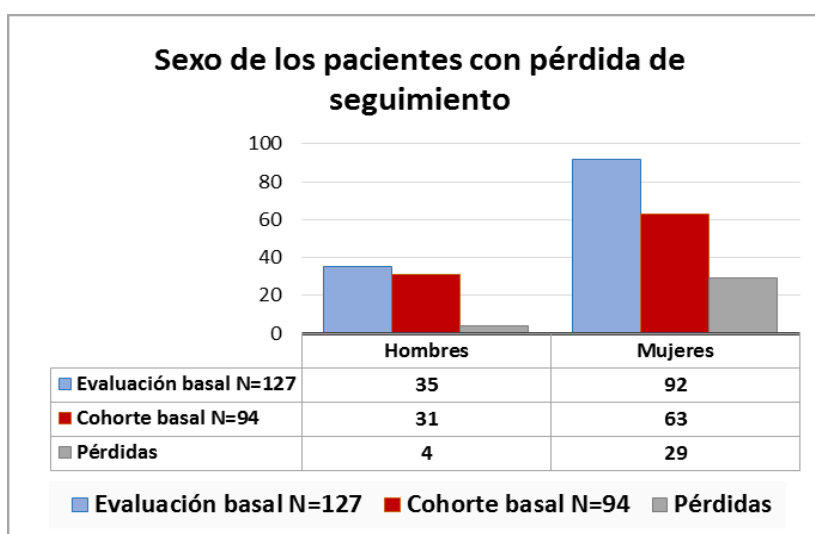


Figura 4.17. Sexo de los pacientes con pérdida de seguimiento

## RESULTADOS

- EDAD: La edad fue mayor en el grupo de la evaluación basal que en la cohorte basal, estando esta diferencia al límite de la significación estadística: 81.7 en las pérdidas vs 79.4 en la cohorte basal,  $p=0.06$  (Figura 4.18). Es decir, el grupo de pérdidas fue más longevo con respecto al resto de pacientes.

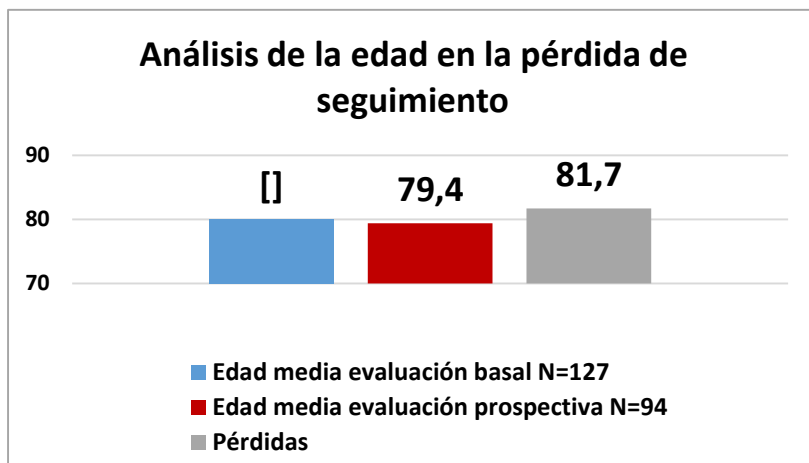


Figura 4.18 Edad de los pacientes con pérdida de seguimiento

- DETECCIÓN Y DIAGNÓSTICO: En el grupo de pérdidas la edad de inicio de los síntomas fue de  $79.4 \pm 4.9$  años con respecto a los 77.13 de la cohorte basal (Figura 4.19). El tiempo de retraso desde el comienzo de la clínica hasta el diagnóstico fue ligeramente menor (mediana de 24 [Q<sub>1</sub>-Q<sub>3</sub>:13.5-38] en las pérdidas vs 25 meses [Q<sub>1</sub>-Q<sub>3</sub>:12.8-36] en la cohorte basal) (Tabla 4.19).

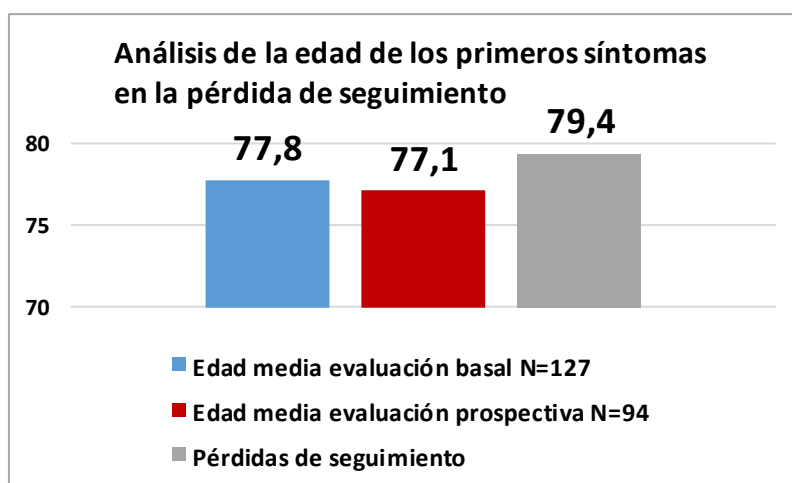
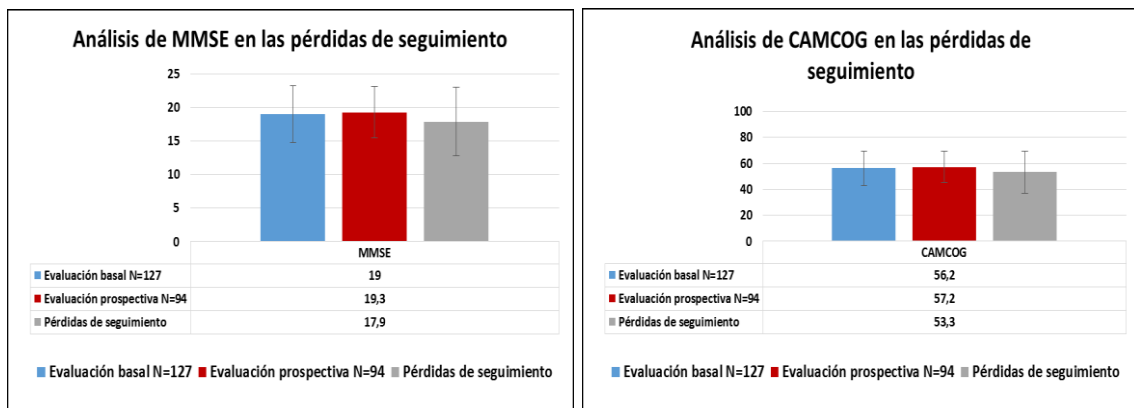


Figura 4.19 Edad en los primeros síntomas de demencia en los pacientes con pérdida de seguimiento

## RESULTADOS

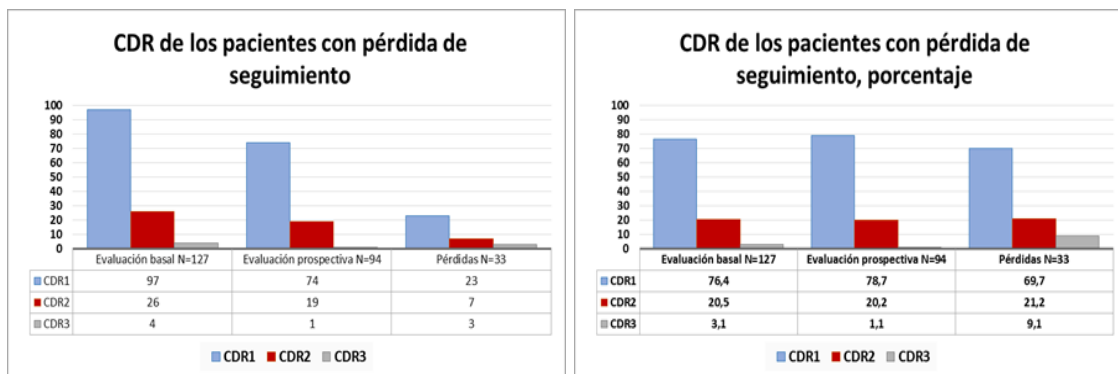
Las diferencias no se demostraron estadísticamente significativas en el análisis comparativo de ambos grupos (*Tabla 4.19*).

- **CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS:** Las características clínicas de la demencia en el grupo de pérdidas fueron las siguientes: en el MMSE la puntuación fue de  $17.9 \pm 5.1$ , ligeramente menor que en el grupo basal, aunque sin diferencias significativas. La puntuación en el CAMCOG fue de  $53.3 \pm 16.1$ , también ligeramente menor, sin significación (*Figura 4.20 y Tabla 4.19*).



**Figura 4.20** Características clínicas de la demencia (MMSE y CAMCOG) en pacientes con pérdida de seguimiento.

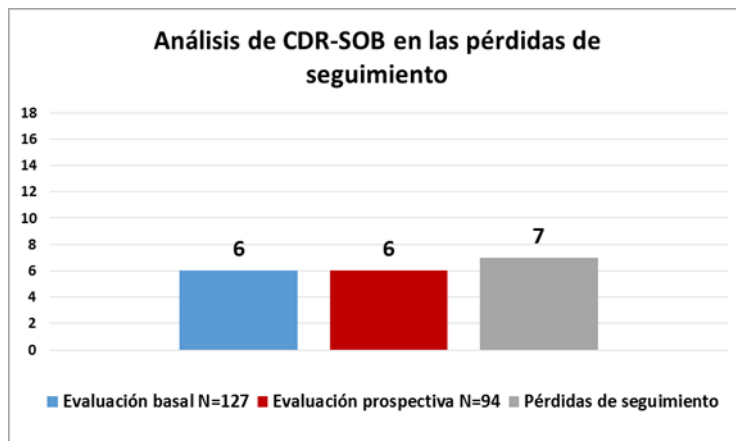
En la evaluación global de la demencia con la escala CDR, el número de pacientes CDR 1 en el grupo de pérdidas fue de 23 (69.7%), 7 (21.1%) se clasificaron como CDR 2 y un 9.1% como CDR 3 (3 pacientes). El porcentaje de pacientes con CDR 3 en el grupo de pérdidas fue mayor, siendo significativo (9.1% vs 1.1%;  $p < 0.05$ ). No sucedió lo mismo con los pacientes clasificados como CDR 1 y CDR 2 (*Figura 4.21 y Tabla 4.19*).



**Figura 4.21** Características clínicas: CDR en los pacientes con pérdida de seguimiento

## RESULTADOS

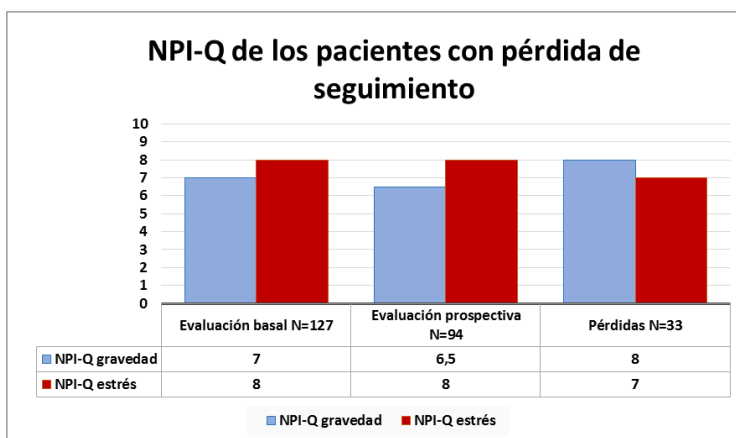
De la misma manera, aunque el CDR-SOB fue ligeramente mayor con respecto a la basal de la población que completó el estudio (7, [Q<sub>1</sub>-Q<sub>3</sub>:5-10.5] en las pérdidas vs 6, [Q<sub>1</sub>-Q<sub>3</sub>:5-9] basal), la diferencia no fue estadísticamente significativa (*Figura 4.22 y Tabla 4.19*).



**Figura 4.22** Características clínicas: CDR-SOB en los pacientes con pérdida de seguimiento

La evaluación funcional obtuvo una calificación de  $31.1 \pm 9.4$ ., parecida a la de la cohorte basal ( $28.3 \pm 7.7$ ) sin existir diferencias significativas (*Tabla 4.19*).

Los síntomas neuropsiquiátricos, tanto en gravedad como en estrés del cuidador, fueron similares en ambos grupos: NPI-Q gravedad basal 6.5,[3-11] vs 8,[3-14.5]; NPI-Q estrés del cuidador 8,[4-13.25] vs 7,[3-19.5] (*Tabla 4.19*).

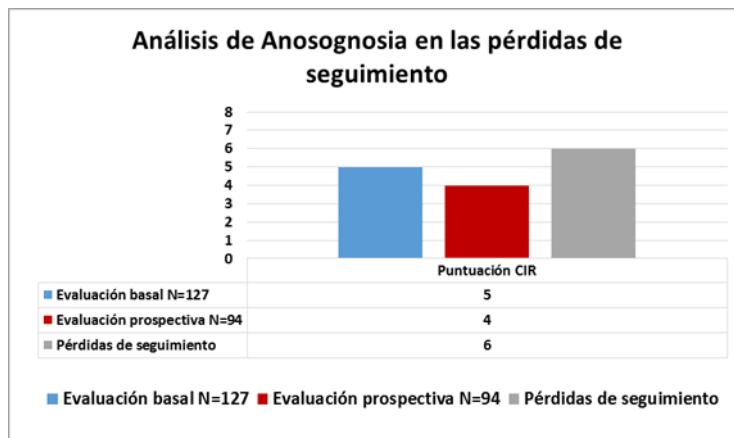


**Figura 4.23** Síntomas neuropsiquiátricos (NPI-Q) en pacientes con pérdida de seguimiento

También fue parecida la puntuación de sobrecarga del cuidador, con unas puntuaciones en el Zarit de  $30.5 \pm 16.4$  basal vs  $32.5 \pm 19.7$  en las pérdidas).

## RESULTADOS

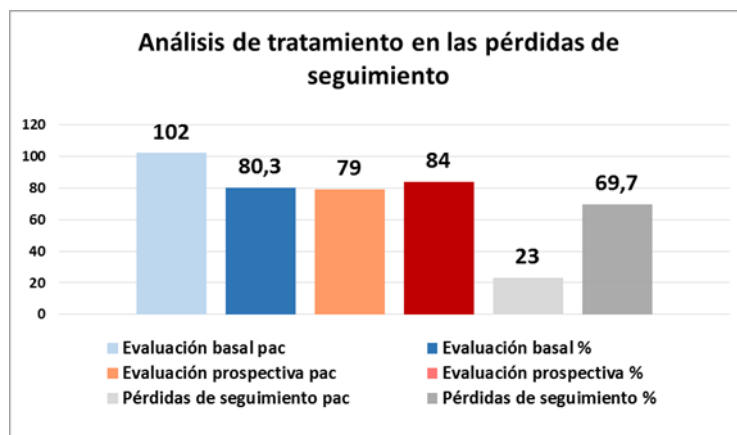
- ANOSOGNOSIA: No hubo diferencias significativas en la mediana del CIR entre las pérdidas (6,[Q<sub>1</sub>-Q<sub>3</sub>:3-7]) y la cohorte basal (4,[Q<sub>1</sub>-Q<sub>3</sub>:1-7]) (*Tabla 4.19*).



**Figura 4.24** Análisis de la anosognosia en los pacientes con pérdida de seguimiento

- GENOTIPO APOE: El número de pacientes en los que se realizó el genotipo ApoE dentro del grupo de pérdidas fue de 25 de 33 totales, de los cuales 15 (45.5%) portaban el genotipo ApoEε4+. Esta proporción no mostró diferencias significativas con respecto al grupo que completó el estudio (*Tabla 4.19*).

- TRATAMIENTO: Por último, comentar que 23 pacientes (un 69.7%) del grupo de pérdidas tenían tratamiento con inhibidores de la acetilcolinesterasa, una proporción comparable a la cohorte basal (*Figura 4.25 y Tabla 4.19*)



**Figura 4.25** Análisis de tratamiento en los pacientes con pérdida de seguimiento

## RESULTADOS

|   | Evaluación basal<br>Todos los sujetos<br>N=127 | Evaluación<br>Pacientes que<br>realizaron 2<br>evaluaciones<br>(N=94) | Pérdidas de<br>seguimiento<br>(N=33) | P<br>(completos<br>vs<br>pérdidas) |
|---|--|---|--------------------------------------|------------------------------------|
| <b>Sexo (n,%)</b>   |  |   |                                      |                                    |
| Mujeres   | 92, 72.4                                       | 63, 67  | 29, 87.9                             | <b>0.021<sup>3</sup></b>           |
| <b>Detección y diagnóstico</b>                            |  |   |                                      |                                    |
| Edad primeros síntomas,<br>años (media ± DE)              | 77.7±5.9                                       | 77.13±6.1   | 79.4±4.9                             | 0.06 <sup>2</sup>                  |
| Retraso diagnóstico, meses<br>(mediana, [Q1-Q3]; [rango]) | 25, [13-36];<br>[1-102]                        | 25, [12.75-36];<br>[1-98]   | 24, [13.5-38];<br>[3-102]            | 0.871 <sup>1</sup>                 |
| <b>Anosognosia</b>  |  |   |                                      |                                    |
| CIR (mediana, [Q1-Q3])                                    | 5, [1-7]                                       | 4, [1-7]  | 6, [3-7]                             | 0.165 <sup>1</sup>                 |
| <b>Evaluación clínica</b>                                 |  |   |                                      |                                    |
| MMSE inicial; (media ± DE)                                | 19.0±4.2                                       | 19.3±3.8  | 17.9±5.1                             | 0.098 <sup>2</sup>                 |
| CAMCOG-R inicial;<br>(media ± DE)                         | 56.2±13.1                                      | 57.2±11.9   | 53.3±16.1                            | 0.146 <sup>2</sup>                 |
| RDRS-2; (media ± DE)                                      | 29.0±8.3                                       | 28.3±7.7  | 31.1±9.4                             | 0.103 <sup>2</sup>                 |
| NPI-Q gravedad;<br>(mediana, [Q1-Q3])                     | 7, [3-11]                                      | 6.5, [3-11]   | 8, [3-14.5]                          | 0.369 <sup>1</sup>                 |
| NPI-Q estrés de cuidador;<br>(mediana, [Q1-Q3])           | 8, [4-14]                                      | 8, [4-13.3]   | 7, [3-19.5]                          | 0.688 <sup>1</sup>                 |
| Zarit; (media ± DE)                                       | 31±17.3  | 30.5±16.4   | 32.5±19.7                            | 0.587 <sup>2</sup>                 |
| <b>Progresión de la demencia</b>                          |  |   |                                      |                                    |
| <b>CDR (n,%)</b>  |  |   |                                      |                                    |
| CDR 1   | 97, 76.4                                       | 74, 78.7  | 23, 69.7                             | 0.293 <sup>3</sup>                 |
| CDR 2   | 26, 20.5                                       | 19, 20.2  | 7, 21.2                              | 0.904 <sup>3</sup>                 |
| CDR 3   | 4, 3.1   | 1, 1.1  | 3, 9.1                               | <b>0.023<sup>3</sup></b>           |
| CDR-SOB (mediana,<br>[Q1-Q3])                             | 6, [5-9]                                       | 6, [5-9]  | 7, [5-10.5]                          | 0.565 <sup>1</sup>                 |
| Genotipo ApoEε4+<br>(n, %; n evaluada)                    | 55, 43.3; 115                                  | 40, 44.4; 90  | 15, 45.5; 25                         | 0.168 <sup>3</sup>                 |
| Tratamiento IACEs (n,%)                                   | 102, 80.3                                      | 79, 84  | 23, 69.7                             | 0.075 <sup>3</sup>                 |

<sup>1</sup> U de Mann-Whitney

<sup>2</sup> t de Student

<sup>3</sup> Chi cuadrado

**Tabla 4.19 Análisis de las pérdidas**



#### 4.10. RESUMEN DE RESULTADOS

- El porcentaje de mujeres con respecto al de hombres fue mayor en las dos evaluaciones (72.4% en la primera y 67% en la segunda)
- La edad media de la evaluación basal fue de  $80\pm 5.9$  años.
- La mediana de años de escolaridad de los pacientes tanto en la evaluación basal como en la cohorte basal fue de 8.
- La mediana de tiempo transcurrido desde la aparición de los primeros síntomas hasta la consulta de Atención Primaria fue de 4 meses [Q<sub>1</sub>-Q<sub>3</sub>: 0-15], siendo de 18 meses el retraso hasta la primera visita a Neurología [Q<sub>1</sub>-Q<sub>3</sub>: 9-34], por lo que desde los primeros síntomas hasta el diagnóstico en la consulta especializada se contabilizó una mediana de 25 meses [Q<sub>1</sub>-Q<sub>3</sub>: 13-36].
- Todas las puntuaciones de las escalas de demencia de los pacientes que completaron las dos evaluaciones empeoraron de forma significativa entre la primera y la segunda evaluación.
- Ninguna característica basal sociodemográfica y/o clínica de la demencia estuvo asociada con el empeoramiento de la demencia (medido como aumento de CDR-SOB más de 2.5 puntos).
- La anosognosia en la EA en el momento del diagnóstico es muy frecuente. La prevalencia de anosognosia en cualquier grado en una serie de pacientes con demencia por EA en el momento del diagnóstico fue del 70.9%. Un total de 29.1% presentaba conciencia preservada de enfermedad, un 39.4% una conciencia alterada y un 31.5% ausencia total de la misma.
- La mediana de la puntuación en la escala CIR de anosognosia en la evaluación basal fue de 5 [Q<sub>1</sub>-Q<sub>3</sub>: 1-7], en la cohorte basal fue 4 [Q<sub>1</sub>-Q<sub>3</sub>: 1-7] y en la segunda evaluación de 6 [Q<sub>1</sub>-Q<sub>3</sub>: 3-8]

## RESULTADOS

- La distribución del grado de anosognosia fue bimodal en todas las evaluaciones, con representaciones máximas de las puntuaciones más bajas en la escala CIR (0-2) y las más altas (7-8), es decir de pacientes con conciencia conservada y anosognosia grave.
- La falta de conciencia de progresión de la enfermedad fue el dominio que más contribuyó a la puntuación global de la escala CIR, aunque sin diferencias significativas, por lo que podemos decir que los distintos componentes de la escala CIR contribuyen de forma similar a la puntuación total en ambas evaluaciones.
- En el análisis bivariable se apreció una asociación significativa entre una mayor afectación cognitiva medida por MMSE y CAMCOG y anosognosia más grave en la evaluación basal.
- Analizando los datos con la mediana del CIR basal se observa una asociación significativa con los pacientes con genotipo ApoE $\epsilon$ 4 positivo, que no se confirma posteriormente en el análisis de regresión logística multivariable.
- No se observaron asociaciones significativas de la edad, sexo, nivel de estudios, ni con las escalas funcional, neuropsiquiátrica o de sobrecarga del cuidador con la anosognosia en la evaluación basal en el análisis bivariable
- La anosognosia empeoró de forma significativa entre la primera y la segunda y la evaluación. En los pacientes que completaron los 18 meses de seguimiento se comprobó un aumento significativo de la prevalencia de cualquier grado de anosognosia (del 68 al 77.6%) y de su gravedad (mediana en puntuación CIR de 4 [1-7] a 6 [3-8])
- El cambio en la puntuación de la escala CIR a los 18 meses mostró una correlación negativa significativa con los cambios en MMSE y CAMCOG-R y positiva con el cambio en CDR y CDR-SOB

## RESULTADOS

- Sin embargo cuando realizamos el análisis de las diferencias evolutivas en relación con las diferentes categorías del CIR, no se aprecian asociaciones significativas.
- No se observó influencia de la edad, el sexo, el nivel de estudios, la frecuencia del alelo ApoE $\epsilon$ 4 o las puntuaciones basales en las escalas cognitivas, funcional, neuropsiquiátrica, de sobrecarga del cuidador y escalas globales entre los sujetos que cumplieron el criterio de progresión clínica a los 18 meses y los que permanecieron estables.
- En el análisis de regresión logística, se identificó como factores de riesgo independientes para anosognosia (CIR $\geq$ 5) una edad mayor de 80 años (OR 2.43; IC 95%:1.14-5.19), escolaridad menor de 8 años (OR 2.15; IC 95%:1.01-4.58) y una puntuación en la escala NPI-Q de gravedad de síntomas psiquiátricos mayor de 7 (OR 2.66; IC 95%: 1.23-5.74).
- No se observaron diferencias en las puntuaciones basales en la escala de anosognosia entre los sujetos que cumplieron el criterio de progresión clínica a los 18 meses y los que permanecieron estables, por lo que la presencia de anosognosia no parece influir en la progresión en ese periodo de observación.



## **5. DISCUSIÓN**



## 5.1 CARACTERÍSTICAS DE LA DEMENCIA

### 5.1.1 CARACTERÍSTICAS SOCIODEMOGRÁFICAS

#### 5.1.1.1 SEXO

En nuestro estudio, la mayoría de participantes fueron mujeres (72.4%). Estos resultados coinciden con la práctica totalidad de trabajos realizados en pacientes con EA, que muestran una prevalencia e incidencia superiores en este género<sup>217,219,220,377,382-385,413,414,416,418,419,421,424,425,430,432,434,438,445,451,464,476,507-512.</sup>

Existen escasos trabajos que se hayan centrado en el estudio de los pacientes en el momento del diagnóstico y con los que podamos comparar nuestra muestra. Entre la literatura revisada, hemos encontrado algunos ejemplos con semejantes resultados. El estudio EACE, es el que presenta mayor similitud metodológica con el nuestro, ya que se realizó en Consultas de Atención Especializada en España. En éste el 65% de los participantes fueron mujeres. También podemos señalar los trabajos de Verhúlsdonk et al<sup>513</sup> y Droogsma et al<sup>514</sup>. En el primero, un 62.7% fueron mujeres, mientras que en el Droogsma se trató de un 61.9%. Como podemos observar, aunque en la mayor parte de los estudios la prevalencia de mujeres es mayor que en hombres, también es cierto que en los realizados en el momento del diagnóstico la prevalencia de mujeres fue ligeramente menor que en nuestra muestra. Esto puede ser debido a las características de la población en cada región. Según la oficina estadística de la unión Europea, Eurostat, España es un país más envejecido que otros como Alemania u Holanda, y con una esperanza de vida para las mujeres también mayor<sup>515</sup>. Teniendo en cuenta que fue en estos países en los que se realizaron los estudios Verhúlsdonk et al<sup>513</sup> y Droogsma et al<sup>514</sup>, previamente mencionados, estos datos quizá podrían justificar que en nuestro entorno exista un mayor número de mujeres susceptibles de entrar en el estudio. Por otra parte, según el INE (Instituto Nacional de Estadística), la población de Castilla y León está especialmente envejecida dentro del territorio español, sólo superada por Asturias. Este dato es aún más significativo en el caso de las mujeres, con esperanza de vida mayor<sup>516</sup>. Estos datos podrían

## DISCUSIÓN

explicar el mayor número de mujeres en nuestro trabajo en relación con el EACE que reclutó pacientes de varias zonas del país. En este aspecto, podemos comparar nuestros resultados con los del estudio poblacional DEMINVALL, realizado en nuestra región<sup>220</sup>. Este estudio es poblacional y refleja mejor la “realidad” de la enfermedad que una muestra hospitalaria. En el trabajo DEMINVALL, vemos que el 75% de los participantes son mujeres, dato incluso mayor que el nuestro, por lo que, aunque existen diferencias entre ambos, quizá parte de esta elevada prevalencia en mujeres esté en relación con las características de la población.

En todo caso, las razones por las que las mujeres pueden presentar mayor riesgo de desarrollar EA son aún desconocidas. Quizá la mayor supervivencia o la circunstancia poblacional puedan explicar en parte esta observación, pero podrían existir otros factores como hormonales o genéticos que expliquen este fenómeno.

### 5.1.1.2 EDAD

Existen controversias en cuanto a si la EA es dependiente de la edad o sólo está relacionada con ella<sup>512,517</sup>. No obstante, independientemente de este debate, lo que está claro es que la edad es el principal factor de riesgo para la presentación de EA. Numerosos estudios muestran que el número de casos diagnosticados de EA aumenta con la edad<sup>217,218,518-520</sup>. Sin embargo, pocos estudios se han centrado en el momento de diagnóstico para evaluar la edad y otros factores en ese momento, tratándose en general de investigaciones epidemiológicas de prevalencia e incidencia.

Nuestro trabajo mostró una edad media de  $80 \pm 5.9$  años en el momento del diagnóstico. En el estudio EACE la edad media fue de  $78.2 \pm 7$  años, en el estudio de Verhülsdonk et al  $77.1 \pm 6.5$  y en el Droogsma et al  $77.6 \pm 5.7$ . Como ya se ha comentado en el apartado previo, la edad media de nuestra comunidad es mayor que la de otras poblaciones, por lo que es previsible que la edad en el momento del diagnóstico sea ligeramente mayor en nuestro trabajo. Además, en el estudio realizado por Verhülsdonk et al, los autores seleccionaron pacientes con un MMSE mayor de 20, es decir EA leve, por lo



## DISCUSIÓN

que aquellos enfermos con deterioro más grave, y por lo tanto, presumiblemente de mayor edad, quedaron excluidos. En todo caso, las cifras no se alejan mucho en ninguno de los trabajos. Un estudio interesante con el que podemos comparar nuestros resultados es el de Wilson et al<sup>439</sup>. Este grupo de investigadores siguió a un total de 2092 sujetos durante más de 10 años desde antes del inicio de la demencia, con objeto de estudiar tanto la incidencia de la misma y como la anosognosia. De todos ellos, un total de 239 desarrollaron EA, y lo hicieron a una media de edad de 79.2 años. Estos resultados también coinciden con los de los estudios comentados previamente.

### 5.1.1.3. AÑOS DE ESCOLARIDAD Y NIVEL DE ESTUDIOS

En nuestro trabajo la media de años de escolaridad de los participantes fue de  $6.9 \pm 2.9$  años. Esto se corresponde con un escaso nivel de estudios: en un 58.3% de los casos el nivel fue menor que primaria, un 32.3% tenían estudios primarios y solo un 9.4% secundarios o superiores. En el EACE, un 40% de los pacientes presentaban estudios menores que primarios, un 50.4% primarios y 10% secundarios o superiores<sup>521</sup>. Es decir, en este último estudio los pacientes tenían un nivel de escolaridad ligeramente mayor. Ambos realizaron el proceso de selección de los pacientes en el año 2009, por lo que no parece que sólo este dato temporal pueda influir en los resultados. Por otra parte, en nuestro trabajo la edad media fue ligeramente mayor que en el estudio EACE ( $80 \pm 5.9$  vs  $78.2 \pm 7$ ). Teniendo en cuenta que en nuestro país, la porcentaje de escolarización de la población se situó en torno al 60% durante toda la primera mitad del siglo XX<sup>522</sup>, esta diferencia de edad tampoco parece justificar diferencias en la escolarización. Es probable que ambas poblaciones vivieran similares hechos históricos y situación socio-cultural que no explicarían las diferencias, aunque también hay que tener en cuenta que pueden existir discrepancias debido a otros factores como culturales y geográficos. Si analizamos los niveles de analfabetismo en España en el año 2009, vemos que la geografía de la alfabetización era desigual, variando entre el 4.8 o 4.2% de analfabetos en Extremadura o Andalucía al 0.5% de Cantabria y Navarra<sup>516,523</sup>. Teniendo en cuenta estos factores, y que el estudio EACE se realizó a nivel nacional, las diferencias entre ambos estudios puede ser explicada por estos

## DISCUSIÓN

factores, sobre todo cuando, según los propios autores, la población de Andalucía está infrarrepresentada y es, como acabamos de ver, una de las que más población analfabeta albergaba en 2009.

También podría haber diferencias entre ambos trabajos si la distribución de la población rural o urbana fuese diferente. En este caso, la comparación de ambos estudios no puede ser exacta, ya que en nuestro caso se distinguió a la población rural (menos de 5000 habitantes) y en el estudio EACE no se discriminaron poblaciones por debajo de 100.000 habitantes.

El índice de baja escolaridad es alto en nuestro estudio, pero no es el trabajo que mayor proporción de población con estudios bajos haya demostrado. Un extenso trabajo realizado en nuestra provincia, también en 2009, aportó un 11.1% de iletrados y un 44.4% de sujetos con estudios primarios incompletos, siendo solo un 3.7% los que tenían estudios secundarios o mayores, es decir un nivel escolar incluso menor que el nuestro<sup>524</sup>. Un par de características de este estudio quizá puedan explicar estos índices tan elevados. Por un lado, se trató de un estudio de cribado, por lo que la mayor parte de los pacientes, aun teniendo demencia, no habían consultado por este motivo y no estaban aún diagnosticados. Por otro lado, la población pertenecía a zonas rurales. Estos dos hechos pueden hacer que los individuos con menor escolarización estuviesen más representados.

En cuanto al otro estudio realizado en pacientes en el momento del diagnóstico que haya analizado el nivel de estudios, el estudio de Verhülsdonk et al, la población analizada tenía un nivel de estudios mayor que en el nuestro, con una media de  $11.6 \pm 2.7$  años de escolarización<sup>513</sup>. Con respecto a estos resultados, cabe hacer hincapié en algunas diferencias con nuestro trabajo. Para empezar, la población analizada en este trabajo es Alemana, cuyas características sociales, culturales y educativas son sensiblemente diferentes a las nuestras<sup>522</sup>. Además, los autores del trabajo alemán sólo aceptaron como población a estudio aquella con un MMSE mayor de 20. Teniendo en cuenta la influencia de la educación en el desarrollo de este test<sup>298,525</sup>, es posible que

## DISCUSIÓN

hubiera una sobrerrepresentación de individuos con mayor nivel educativo en este estudio.

Por último, nos planteamos si los altos porcentajes de individuos sin estudios e iletrados tanto de nuestro estudio como del EACE, además de poder explicarse por las características de la población estudiada, puedan ser debidos a la relación del nivel educativo con la demencia. Aunque los resultados no son unánimes<sup>526</sup>, sí son múltiples los estudios que consideran la baja escolaridad como factor de riesgo de demencia<sup>220,527-529</sup>. Entre ellos, cabe destacar el estudio DEMINVALL, realizado en nuestra región, que demostró que tanto la edad avanzada, como el sexo femenino y el bajo nivel de escolaridad están fuertemente relacionados con la EA<sup>220</sup>. Varios autores han explicado esta asociación a través de la hipótesis de la reserva cognitiva y sus diferentes modelos explicativos, postulando que la existencia previa de un grado más elevado de reserva cognitiva actúa como factor protector frente a la demencia y/o mecanismos de compensación cerebral ante el daño neurológico<sup>530,531</sup>. Esta teoría presenta limitaciones, como el posible sesgo de selección que puede surgir en los estudios, ya que al diagnosticarse más tarde a los pacientes con altos niveles cognitivos podrían ser menos seleccionados para los mismos<sup>529,532</sup>. Sin embargo, sí podría explicar los resultados de los múltiples trabajos que relacionan educación y EA, y la alta proporción de sujetos con bajos niveles de educación en nuestro estudio.

### **5.1.2 CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DE LA DEMENCIA**

#### **5.1.2.1 DETECCIÓN Y DIAGNÓSTICO**

La detección de los primeros síntomas se realizó a una edad de  $77.7 \pm 5.9$  años en nuestro trabajo, similar a la de estudios previos<sup>513,514,521</sup>. Y mostró una mediana de retraso desde los primeros síntomas hasta el diagnóstico en la consulta especializada de 25 meses. Este último dato también es comparable, y similar, a los obtenidos en el estudio Europeo de Bond et al<sup>533</sup> y en el estudio español EACE<sup>521</sup>. El estudio EACE, como ya se ha comentado, es un trabajo realizado en España con objetivo de describir el estadio evolutivo en el que acuden los sujetos con EA a la consulta especializada en el momento del

## DISCUSIÓN

diagnóstico. Los autores de este trabajo observaron que los pacientes presentan un tiempo medio de retraso desde el inicio de los primeros síntomas a la consulta de Atención Especializada de 28.4 meses, bastante similar a la hallada en nuestro trabajo. Sin embargo, si analizamos las causas del retraso sí existen diferencias. Mientras que en el trabajo de Alom Poveda et al los pacientes se demoraron una media de 10.9 meses desde el inicio de los primeros síntomas a la primera consulta de Atención Primaria, en nuestro caso esta demora mostró una mediana de 4 meses. Así, en nuestro estudio la mayor parte del retraso (mediana de 18 meses) se debió al tiempo transcurrido desde la consulta de Atención Primaria a la consulta especializada. Las diferencias en los resultados pueden tener varias explicaciones. El hecho de que nuestro estudio se haya llevado a cabo en dos hospitales concretos refleja el funcionamiento y las listas de espera de los mismos, mientras que en el estudio EACE, en el que participan todas las comunidades autónomas, las diferencias entre los sistemas sanitarios se diluyen. Por otra parte, sería importante conocer el papel de los profesionales en el proceso, lo que ayudaría a entender si la demora puede deberse al escaso reconocimiento de los síntomas por parte de los mismos o a las listas de espera de la Atención Especializada. En este sentido, el estudio de Bond et al, realizado en Europa con el fin de evaluar el conocimiento y actitudes ante la EA, mostró que una proporción considerable de profesionales, tanto de Atención Primaria como de Atención Especializada, reconocía dificultad para identificar los síntomas tempranos de la enfermedad<sup>533</sup>.

Por otro lado, es posible que los familiares y los pacientes no hayan sido exactos a la hora de valorar el inicio de los síntomas. A este respecto, el mismo estudio de Bond et al objetivó que más del 80% de la población no podría reconocer los síntomas iniciales de la EA<sup>533</sup>. Además, es probable que la valoración retrospectiva realizada por familiares y pacientes en la evaluación basal no sea exacta. En todo caso, esta característica es difícil de evaluar y puede dar lugar a resultados discrepantes entre estudios.

En cuanto al síntoma principal de consulta, en la mayor parte de los casos de nuestro trabajo, fue la alteración de la memoria (en 112 pacientes, el 88.2% de

## DISCUSIÓN

la muestra). Esto coincide con el resto de estudios que han evaluado este parámetro<sup>521</sup>. Esto es lógico por varios motivos. La alteración de la memoria es el síntoma inicial y fundamental de la enfermedad, que incluso se ha llegado a definirse como imprescindible en algunos criterios diagnósticos de EA<sup>16,18</sup>. Además, este síntoma es, sin duda, el más reconocido por la sociedad, y muy asociado a enfermedad de Alzheimer por la población.

### 5.1.2.2. EVALUACIÓN CLINICA

La población reclutada para nuestro trabajo fueron aquellos pacientes recién diagnosticados de demencia por EA, por lo que los parámetros de alteración cognitiva, conductual o funcional, así como la sobrecarga del cuidador, deberían ser acordes a esta situación, y lo más adecuado sería comparar nuestros resultados con estudios de las mismas características, aunque éstos son muy escasos.

En cuanto a la afectación cognitiva, los pacientes de nuestra muestra presentaron una puntuación media en el MMSE de  $19.0 \pm 4.2$  y de  $52.6 \pm 13.1$  en el CAMCOG. En este aspecto, no se puede comparar con el trabajo de Verhülsdonk et al ya que los autores, como ya se ha comentado, sólo incluyeron pacientes con MMSE mayor de 20<sup>513</sup>. En el estudio de Droogsma et al, realizado en el momento del diagnóstico, aunque más enfocado a la valoración nutricional, los pacientes tuvieron un MMSE de  $20.6 \pm 3.8$ <sup>514</sup>. En cuanto al estudio EACE, con características de la muestra más parecidas al nuestro, el MMSE fue de  $17.6 \pm 4.8$ <sup>521</sup>. Los autores no realizaron una evaluación cognitiva más extensa con otro tipo de test, por lo que el CAMCOG no es comparable. La alteración cognitiva, parece, por lo tanto, parecida en los escasos estudios en los que se analizan pacientes en el momento del diagnóstico. Vale la pena destacar que, en todos los casos, e independientemente de las características culturales o regionales, el diagnóstico de la EA se realiza en estadios evolucionados, con una alteración cognitiva generalmente en un estadio moderado. Estos resultados se confirman cuando se analiza el grado de demencia. En nuestro estudio utilizamos la Clinical Dementia Rating Scale, tanto como escala global como con la suma de

## DISCUSIÓN

las calificaciones de cada uno de los dominios (CDR-SOB). Utilizando la escala global, un 76.4% de los sujetos se clasificaron como CDR 1 (alteración leve), un 20.5% como CDR 2 (alteración moderada) y un 3.1% como CDR 3 (afectación grave). La mediana de la suma de las calificaciones en la CDR-SOB fue de 6. Puede comprobarse que, aunque la mayor parte de los pacientes se encontraban todavía en un estadio leve (esperable en el momento del diagnóstico), una proporción nada desdeñable ya presentaban estadios más avanzados. Esto se hace aún más patente en el estudio EACE, en el que 18% de sujetos tenían CDR 0.5, un 52% un CDR 1, hasta un 25% presentaban ya demencia moderada con CDR 2 y un 4% tenían CDR 3<sup>521</sup>. En el estudio Droogsma este parámetro no se evaluó<sup>514</sup>. Como se acaba de comentar, las características cognitivas y de gravedad de la demencia en nuestro estudio son similares a los de estudios con metodología comparable, preocupando el estadio en que se diagnostica a la población en nuestro entorno.

En cuanto a los síntomas neuropsiquiátricos, tanto en nuestro estudio como en el caso del EACE, nos encontramos con pacientes con afectación considerable en esta esfera, dato esperable teniendo en cuenta las puntuaciones del MMSE, CAMCOG y CDR. Numerosos estudios han demostrado que los síntomas psicológicos y conductuales en la demencia aumentan a medida que progresa la enfermedad<sup>253,258</sup>, y que algunos síntomas son más comunes en fases moderadas o severas<sup>259</sup>, incluso se han llegado a proponer como marcadores de progresión<sup>258,259</sup>. Por otro lado, se ha demostrado que existe relación entre grado de deterioro cognitivo y la frecuencia o gravedad de los síntomas psicológicos y conductuales<sup>260</sup>.

Utilizando la escala NPI la media de la puntuación total de la escala fue de  $12 \pm 13.2$  en el trabajo EACE. En nuestro caso, utilizamos la versión breve, el NPI-Q, y tuvimos en cuenta la división de la escala en gravedad de los síntomas y en estrés del cuidador. La mediana de las puntuaciones para NPI-Q gravedad fue de 7 y la de estrés del cuidador de 8. Aunque la versión breve tiene una buena fiabilidad test-retest y una alta correlación de todas las subescalas con el NPI<sup>334</sup>, los resultados de ambos estudios no son comparables, ya que están expresados con diferentes parámetros. Tampoco

## DISCUSIÓN

tenemos conocimiento de otros trabajos en la literatura que especifiquen las puntuaciones de gravedad y estrés de la escala NPI-Q. En cualquier caso, como se acaba de comentar, la afectación psiquiátrica y conductual en ambos estudios es significativa y consecuente con el grado de enfermedad y alteración cognitiva.

En relación con la dependencia funcional, los pacientes en nuestro estudio presentaban afectación, tal como se corresponde con la demencia, pero ésta fue leve. Las puntuaciones en el RDRS-2 tuvieron una puntuación media de  $29 \pm 8.3$  (punto de corte de discapacidad para EA 29). Escasos trabajos han analizado este parámetro en población recién diagnosticada. Entre ellos, podemos destacar el estudio de Droogsma et al, que analizó la dependencia funcional con el índice de Barthel y con la IDDD<sup>514</sup>. El índice de Barthel evalúa únicamente las actividades más representativas de la autonomía del paciente, por lo que no es comparable con la RDRS-2, que es multidimensional y se extiende a actividades instrumentales o adaptativas. En el caso de la IDDD no es exactamente comparable con la RDRS-2, pero también evalúa actividades instrumentales y ambas poseen un buen grado de correlación<sup>353</sup>. En el estudio de Droogsma et al se obtuvo una mediana de 40 en esta escala, cuyo punto de corte para discapacidad es 36. El que la alteración funcional sea leve en estos estudios es esperable, dado que los pacientes están recién diagnosticados. Por otro lado, las escalas de evaluación suelen basarse en las respuestas del cuidador, por lo que el mismo hecho de que los pacientes hayan tenido un diagnóstico reciente puede también influir en la percepción que los cuidadores tienen de la incapacidad del paciente en esa etapa, que podría ser menor que la real dado que la supervisión o la atención quizá no haya sido tan intensa hasta ese momento.

Lo mismo puede argumentarse con la sobrecarga del cuidador, que es esperable que no sea intensa en los momentos iniciales de la enfermedad. Esto ha sido corroborado por algunos autores<sup>534,535</sup>, que manifiestan que las funciones del cuidador dependen del grado de discapacidad del paciente y están ligadas al curso evolutivo de la demencia. Por otro lado, el que los pacientes acaben de ser diagnosticados en nuestro estudio puede implicar que

## DISCUSIÓN

los cuidadores estén todavía asumiendo dicho diagnóstico, y que hasta ese momento tengan menos estrés en relación con la enfermedad o no hayan asumido la responsabilidad del cuidado como una carga.

En nuestro caso, utilizando la escala Zarit, la puntuación estuvo por debajo de la considerada sobrecarga (puntuación media de nuestro estudio  $31 \pm 17.3$ , considerando punto de corte una puntuación de 46 y sobrecarga intensa superior a 56). No hemos encontrado ningún estudio que, en el momento del diagnóstico, evalúe la sobrecarga del cuidador.

### 5.1.3 GENOTIPO APOE

Como ya se comentó en la introducción, la presencia del alelo ApoE $\epsilon$ 4 es el marcador genético más potente de EA<sup>161,162,164</sup>. El riesgo padecer la enfermedad de un portador heterocigoto es entre 1.1 y 5.6 veces mayor que en la población general, siendo en un homocigoto entre 2.2 y 33.1 veces mayor<sup>164,165,166</sup>. Estudios como el de Saunders et al<sup>162</sup> han demostrado que la prevalencia de alelo  $\epsilon$ 4 del gen ApoE en EA está entre el 36 y el 52%, mientras que en el resto de la población es del 11 al 16%. En nuestro trabajo, la población seleccionada presentó una frecuencia del genotipo ApoE $\epsilon$ 4 del 43.3%. Estas cifras, similares a los estudios mencionados, reflejan un adecuado proceso de selección de pacientes, reduciendo la posibilidad de haber incluido pacientes con otro tipo de demencias, y aportando validez y fiabilidad a nuestro trabajo. Excepto las investigaciones genéticas o de prevalencia comentadas anteriormente, escasos trabajos han analizado el genotipo ApoE en estudios similares al nuestro, no encontrando ninguno que lo haya hecho en pacientes recién diagnosticados.



## 5.2 ANOSOGNOSIA

### 5.2.1 PREVALENCIA DE LA ANOSOGNOSIA

Se conoce que la anosognosia es un fenómeno frecuente en la EA, sin embargo, la prevalencia exacta de la misma es muy difícil de cuantificar. Esto se ha traducido en tasas de la misma muy dispares, que pueden variar entre el 5 y el 90% según las series y el grado de demencia<sup>377,387,399,413-415,417,426,510</sup>. Aunque la mayor parte de los trabajos la sitúan entre algo más del 20% y casi el 80%<sup>377</sup>. Esta diversidad de resultados se deriva de la dificultad ocasionada por las discrepancias en la definición del síndrome, la gravedad de la demencia en el momento de la evaluación o por cuestiones metodológicas como la variación del tamaño de la muestra, los sesgos de selección o la diversidad de los métodos de evaluación.

En nuestro estudio la alteración de conciencia de enfermedad en el momento del diagnóstico fue muy frecuente, objetivándose en un 70.9% de los sujetos que acudieron a la evaluación basal (un 39.4% con conciencia alterada de enfermedad y un 31.5% con anosognosia grave). Dada la gran variabilidad de resultados, estos datos se sitúan dentro del rango amplio de prevalencia general, coincidiendo con varios de los estudios realizados hasta el momento<sup>317,387,399,418,419,426,429,431</sup>, aunque con una prevalencia relativamente alta si se tienen en cuenta la mayor parte de los estudios realizados (*tabla 5.1*)

Resultados similares a los nuestros se han hallado en trabajos como el de Mograbi que estudió la prevalencia de la anosognosia a nivel mundial en una gran muestra internacional<sup>426</sup>. En este trabajo, las tasas de prevalencia de anosognosia se situaron en 63% en la población china y hasta en el 81% en la india. Sin embargo, en este estudio se analizan pacientes con demencia, sin especificar el tipo, por lo que no es posible comparar los hallazgos. Lo mismo sucede en otros estudios como el de Aalten et al<sup>432</sup> o Verhey et al<sup>434</sup> con una prevalencia muy alta (82.9% y 93% respectivamente), pero con un porcentaje elevado de pacientes con demencias diferentes a EA. En el estudio de De Carolis, cuya prevalencia de anosognosia en al menos un dominio fue del

## DISCUSIÓN

80%, de los 108 participantes 20 presentaban otros tipos de demencia como demencia vascular o frontotemporal. Además, 55 de ellos solo tenían deterioro cognitivo leve <sup>433</sup>. También los trabajos de Reed et al<sup>399</sup>, Derouesne et al<sup>416</sup>, Sevush et al<sup>387</sup> y Verhülsdonk et al<sup>513</sup> obtuvieron una prevalencia de anosognosia mayor del 70%. Aunque de los dos primeros hay que tener en cuenta que se realizaron con muestras muy pequeñas (57 y 22 sujetos respectivamente). Más parecido al nuestro es el estudio de Sevush, con un tamaño de la muestra similar (128 pacientes) y con un método de análisis de anosognosia de entrevista estructurada<sup>387</sup>. No obstante, en este último los autores se centran en el análisis de la negación del déficit de memoria (utilizando este término en lugar de anosognosia), que aunque es la principal característica de la EA, sabemos que no es la única. En nuestro caso, la escala CIR evalúa también el reconocimiento específico de dificultades de la vida diaria o de progresión de la demencia. Si volvemos la vista atrás, fijándonos en los resultados de nuestro trabajo, el análisis de cada componente de la anosognosia tiene el mismo peso en el resultado global. Quizá, si el reconocimiento específico de problemas de memoria tuviese un peso significativamente mayor sobre el resto, los resultados de ambos estudios, por otra parte parecidos, podrían ser más comparables. Este mismo problema se objetiva en los trabajos de Harwood et al<sup>427</sup> y Donoso et al<sup>420</sup>, que también presentan prevalencias altísimas pero en el que la anosognosia se evalúa únicamente en base a una pregunta de déficit cognitivo.

En el otro extremo se encuentran trabajos como los de Migliorelli et al<sup>415</sup>, Gambina et al<sup>428</sup>, Turró et al<sup>384,414</sup>, Sousa et al<sup>430</sup>, Starkstein et al<sup>377,424,425</sup> o López et al<sup>417</sup> que situaron las tasas entre el 20 y menos del 50%, todas menores que las obtenidas en nuestro estudio. En algunas revisiones sobre el tema, se pone como ejemplo de prevalencia baja (de hasta un 10%) el de Starkstein et al<sup>377</sup>. En este estudio la prevalencia del síntoma se tuvo en cuenta según el grado de demencia. De este modo, la prevalencia es solo del 10% si tenemos en cuenta sólo casos de EA muy leve, pero aumenta al 31% en estadios algo más avanzados, llega al 50% en EA moderada y es del 57% en EA severa. Igualmente, estudios centrados solo en EA leve pueden tener cifras

## DISCUSIÓN

de prevalencia no comparables con nuestro estudio, como el 47% objetivado en el estudio de Spalleta et al<sup>423</sup>, el 35% en el de Amazio et al<sup>470</sup> o el 45.5% de Sousa et al<sup>430</sup>, centrados en estadios iniciales. En el trabajo de Gambina et al, en el que los pacientes presentaban un nivel cognitivo sustancialmente mejor que los pacientes de nuestro estudio, la prevalencia de anosognosia fue del 34%<sup>428</sup>. En todos estos trabajos las prevalencias son menores que en nuestro estudio, que incluye fases más avanzadas. Así, el grado de demencia que presente la muestra de pacientes seleccionada puede influir en los diferentes resultados, pero hay que tener en cuenta que no es solo ésta la que marca la diferencia en la prevalencia de la enfermedad. Como ejemplo puede ponerse en estudio de prevalencia de Turró et al, en el que sucede lo contrario que en los trabajos previamente mencionados. En éste la gravedad de la demencia era mayor que en nuestra muestra pero la prevalencia considerablemente menor (46.7%)<sup>413</sup>.

Llama la atención la baja prevalencia de estudios como el de López et al<sup>417</sup>, o Migliorelli et al<sup>415</sup> en los que solo un 24% y un 20% de la muestra, respectivamente, presenta anosognosia. Si nos detenemos a examinar el primero, el trabajo de López et al<sup>417</sup>, observamos que los pacientes considerados con anosognosia son aquellos que presentan deterioro de conciencia de los déficits en una doble evaluación: una primera entrevista clínica y una segunda valoración tras la realización de las pruebas cognitivas<sup>417</sup>. Así, aquellos sujetos que niegan sus síntomas en uno solo de los test, no son considerados con anosognosia, aunque un paciente que sobreestima sus capacidades cognitivas en algún momento pueda hacernos dudar del diagnóstico. Por otra parte, en el estudio de Migliorelli et al, los puntos de corte para seleccionar a pacientes con y sin anosognosia excluyeron al 30% de los pacientes que no tenían puntuación suficiente para considerar que padecían anosognosia, pero tampoco tan baja como para incluirlos en el grupo de conciencia preservada de enfermedad<sup>415</sup>. En consecuencia, la prevalencia de anosognosia en el estudio se situó en un 20%, sin saber si el 30% de los pacientes excluidos hubiesen sido clasificados como con alteración de conciencia de la enfermedad en otro estudio o según otra clasificación. Lo

## DISCUSIÓN

mismo sucede en el estudio de Turró, realizado en nuestro país. El autor y sus colaboradores investigaron la anosognosia asociada a la sobrecarga del cuidador, mostrando una prevalencia del 24.2%<sup>384</sup>. En este estudio, se consideró como tal a aquellos pacientes que negaban totalmente sus déficits, excluyendo a los que presentaban ciertas dificultades para ello, lo que podría ser calificado como anosognosia moderada o leve según otros autores.

La variabilidad de los trabajos es enorme, tanto en el tamaño de la muestra, como en la selección de los pacientes, la definición del síndrome, los dominios evaluados, el objetivo del estudio o el método de evaluación (*tabla 5.1*)

En relación con el tamaño de la muestra, si nos fijamos en la tabla comparativa de estudios, observamos que algunos autores trabajan con un número insuficiente de sujetos como para poder comparar los resultados con el nuestro: Michon et al<sup>422</sup> y Gillen et al<sup>536</sup> solo analizaron 22 y 27 pacientes respectivamente. Autores como Mak et al<sup>421</sup>, Orfei<sup>537</sup> Chen<sup>418</sup>, Gil<sup>431</sup>, Belfort<sup>429</sup> o Reed<sup>399</sup> y respectivos colaboradores se sitúan en tamaños de entre 36 y 57 pacientes. En nuestro trabajo la muestra es de 107 pacientes con EA, comparable con gran parte de los estudios<sup>383-385,387,414-417,419,420,423-425,432,434</sup> y con una potencia estadística superior a los previos.

En cuanto a la selección de los pacientes, como ya hemos comentado previamente, hay diferencias en cuanto a que algunos estudios no se limitan solo a pacientes con EA, incluyendo pacientes con otro tipo de demencias, lo que puede hacer variar la prevalencia del síndrome<sup>426,432-434</sup>. Por ello, estos estudios pueden ser difícilmente comparables con el nuestro o con aquellos que se centran específicamente en la EA. Por otro lado, como ya se ha expuesto, muchos estudios se centran en la EA leve<sup>416,423,430,470,537</sup>, en los primeros estadios, sin tener en cuenta la demencia más avanzada, que también nosotros analizamos.

Algunos estudios escogen pacientes de centros muy concretos, lo que en alguna ocasión ha supuesto una diferencia en alguna de las características de la muestra. En el trabajo de Harwood et al se escogieron pacientes de un centro de veteranos de California, lo que condicionó que el 92% de ellos fuesen

## DISCUSIÓN

hombres<sup>427</sup>. Aunque este es un ejemplo muy particular y no extrapolable al resto de investigaciones, lo que sí es cierto es que la gran mayoría de los estudios analizados escogen pacientes remitidos a centros especializados. Esta característica puede condicionar una serie de rasgos que diferencien a este tipo de pacientes con aquellos que no son derivados, entre los cuales podría encontrarse el nivel de conciencia de enfermedad o anosognosia. Una de las fortalezas de nuestro estudio es que la muestra está formada por pacientes que acuden a un hospital de referencia, a las consultas generales de Neurología, como toda la población de la zona en caso de síntomas de demencia, sin ser pacientes de unidades especiales, o con características determinadas. Esto reduce los sesgos propios de unidades especializadas que pueden tener mayor dedicación a pacientes más jóvenes o de mayor complejidad. Un caso especial es la anosognosia evaluada en el estudio epidemiológico DEMINVALL, de Tola et al<sup>538</sup>. En este trabajo se valoraron 103 pacientes con demencia leve-moderada, de los que un 65% presentaban demencia no detectada en la comunidad, es decir, pacientes que hasta el momento no estaban diagnosticados. En este caso, la prevalencia fue del 81%. Sin embargo, hay que tener siempre presente que el que estos pacientes no estuvieran diagnosticados puede deberse, entre otros factores, a que la falta de conciencia de enfermedad retrasase la solicitud de cita médica, contribuyendo a tasas más elevadas de anosognosia en este grupo.

También existen diferencias en la terminología empleada para definir el concepto de anosognosia según diferentes autores, pudiendo referirse a este síndrome como: Negación de los déficits de memoria<sup>387</sup>, Desconocimiento de los déficits<sup>416-418</sup>, Anosognosia<sup>377,383-385,399,414,415,419-425</sup>, Desconocimiento del deterioro de la memoria<sup>426</sup>, Percepción alterada<sup>427</sup>, Conciencia de los déficits<sup>428</sup>, Conciencia de enfermedad<sup>429,430</sup>, Autoconciencia<sup>431</sup> o Falta de conciencia<sup>432</sup>, entre otros. Aunque en muchas ocasiones los autores se refieren al mismo concepto, en otras no es así, pudiendo dar lugar a diferencias en la evaluación del síndrome. Esto sucede, por ejemplo, en el trabajo de Gil et al en el que los autores analizan la autoconciencia, refiriéndose a esta como la conciencia del propio cuerpo y las percepciones, de la autobiografía, de los

## DISCUSIÓN

propios proyectos y los juicios morales<sup>431</sup>. Se trata, así, de un concepto mucho más amplio, que evalúan con una escala de 14 preguntas sobre el conocimiento de las alteraciones cognitivas pero también de la identidad, estado afectivo, representación corporal, introspección, anticipación y juicios morales, denominando anosognosia solo a aquella que implica alteración de conciencia del déficit cognitivo. En nuestro caso, nos basamos en la evaluación global de la conciencia de enfermedad, utilizando el término anosognosia, la expresión y concepto más utilizado en la mayor parte de los trabajos, como hemos visto, y comparable en ese aspecto.

No obstante, la dificultad o los problemas quizá no estriben tanto en la definición, concepto o forma de nombrar el síndrome, sino en el consenso de cuan grave debe ser para considerarse como tal o cuantos dominios debe afectar. Así, por ejemplo, en el estudio de Harwood et al solo un 2.2% de los pacientes presentaban una conciencia totalmente preservada de enfermedad, por lo que en términos estrictos la anosognosia podría ser del 97.8%<sup>427</sup>. No obstante, en un 9.9% y 15.4% de los casos los síntomas fueron muy leves o leves, casos que en otros estudios quizá estuviesen clasificados como de conciencia preservada. Lo mismo sucede en otros trabajos como el de Reed et al en que la conciencia total de enfermedad se encontraba en un 24.6% de los pacientes, siendo el resto considerados con anosognosia<sup>399</sup>. Dentro de estos últimos quizá algunos casos en otros estudios, o con otros métodos de medida, se hubiesen clasificado dentro del grupo sin anosognosia. En el otro extremo están estudios como el de Conde-Sala, en el que, como hemos visto anteriormente, clasifica a los pacientes con síntomas leves en el grupo de conciencia preservada. Este autor considera para el análisis solo aquellos pacientes con síntomas graves, mostrando una prevalencia global del 57.9% que podría ser mayor según el grado considerado<sup>383</sup>. A este respecto, debemos tener en cuenta que en nuestro trabajo, para el análisis de prevalencia, se consideró paciente con anosognosia aquel con puntuación de CIR mayor de 3. Es decir, se consideró a los pacientes con puntuaciones entre 3 y 6 (conciencia alterada de la enfermedad) pacientes sintomáticos y por lo tanto prevalentes. Si, como en otros trabajos, hubiésemos sido más rígidos y solo

## DISCUSIÓN

hubiésemos considerado como prevalentes aquellos individuos con ausencia total de conciencia de enfermedad, con puntuaciones CIR 7-8, la prevalencia basal sería solo del 31.5%, y por lo tanto parecida a los estudios con criterios igualmente estrictos como los considerados previamente.

En cuanto a los dominios afectados tampoco existe consenso. Por ejemplo, en el estudio de De Carolis et al<sup>433</sup> se considera suficiente la alteración de la conciencia en un dominio para considerar que el paciente tiene anosognosia, y en otros como el de Sevush et al<sup>387</sup> se realiza una valoración global puntuando únicamente de 0 a 2, de manera que aquellos individuos con puntuación de 1 ya presentan alteración de conciencia del déficit. Es posible que aquellos estudios que consideran anosognosia con puntuaciones más bajas o con menos dominios, presenten una prevalencia mayor. En nuestro caso consideramos anosognosia, para el análisis de prevalencia, aquella con una puntuación en la escala CIR mayor de 3. Esto implica necesariamente alteración de la conciencia de déficit en más de un dominio, siendo por lo tanto una definición algo más completa que los trabajos mencionados.

Por otra parte, algunos autores entienden la anosognosia en un sentido global, mientras que otras investigaciones se centran en los diferentes dominios de la misma. El más estudiado es el cognitivo<sup>387,399,426,427,452,508,539</sup>, pero también existen otros como la anosognosia de funcionalidad, que evalúa la conciencia de la alteración de las actividades básicas o instrumentales de la vida diaria<sup>377</sup>, la conciencia de alteración del funcionamiento social o estado emocional<sup>429</sup>, o más comúnmente, de los síntomas psiquiátricos y del comportamiento<sup>418</sup>. Si nos centramos en la prevalencia de un solo dominio de la anosognosia la prevalencia global puede estar distorsionada o sesgada. E incluso puede ser diferente en unos dominios que en otros. Sirva como ejemplo el estudio de Gillen et al en que la prevalencia de anosognosia global medida por entrevista clínica fue del 63%, sin embargo, el déficit de conciencia de problemas de conducta medido por discrepancia paciente-cuidador fue casi del 100%<sup>536</sup>. O el trabajo de Howorth en el que un 78% de los pacientes presentaron alteración de la conciencia de enfermedad evaluada por entrevista clínica, pero solo lo hicieron un 68% y un 43.7% en relación con la funcionalidad o la memoria,

## DISCUSIÓN

respectivamente, medidos por diferentes test de discrepancia<sup>540</sup>. En nuestro caso la escala CIR nos permite evaluar no solo la alteración de la percepción de los problemas de memoria, sino también la razón de la visita, las actividades de la vida diaria y la progresión de la enfermedad, evaluando el síndrome de una manera más global y no guiándonos solo por la alteración de la memoria.

Una característica habitual en los estudios realizados en torno a la anosognosia es que en su mayor parte no se han dirigido a estudiar la prevalencia del síndrome sino otras características del mismo. Esto sucede en multitud de trabajos, como en el previamente mencionado de Reed et al<sup>399</sup> o en los de Sevush et al<sup>387</sup>, Migliorelli et al<sup>415</sup>. En casi todos ellos la prevalencia es variable. No obstante, hay que tener en cuenta que la metodología y objetivo no están destinados al estudio epidemiológico, lo que puede limitar la comparabilidad de los hallazgos. Esto puede influir en el método de selección de los pacientes en relación a la anosognosia. Ejemplo de ello puede ser el ya comentado estudio de Migliorelli et al, en el que los puntos de corte para seleccionar a los pacientes con y sin anosognosia excluyeron al 30% de la muestra, que no tenía puntuación suficiente para considerarse anosognosia, pero tampoco tan baja como para incluirlos en el grupo que no la presentaba<sup>415</sup>. Este método permitió dividir a pacientes con y sin síntomas, y así evaluar de forma más eficaz su relación con otros factores como depresión o síntomas psiquiátricos, que era el objetivo principal del estudio, pero no acaba de ser fiable para poder determinar la prevalencia. Además, los estudios en los que el objetivo de la investigación no es la prevalencia, pueden describir los diferentes grados de anosognosia, el rango de puntuaciones obtenidas en las evaluaciones de la conciencia o su asociación con diferentes factores, pero no establecer un criterio de qué valores se consideran anosognosia o cuales no, y por lo tanto, no proporcionar una prevalencia específica del síndrome<sup>383,436,441,446,541</sup>.

Una de las fortalezas de nuestro estudio es que la prevalencia se estableció como un objetivo principal. Se prestó especial atención al número de pacientes que integraban cada puntuación CIR, observando su distribución (bimodal) y pudiendo clasificarla en tres categorías según estos resultados, pero también



## DISCUSIÓN

estableciendo un punto de corte (CIR mayor o igual a 3) para conciencia alterada de enfermedad o anosognosia.

A este respecto, si nos centramos en los trabajos destinados específicamente a estudiar la prevalencia de la anosognosia, uno de los más relevantes es el realizado por Turró et al<sup>413</sup>. En él, el resultado de la prevalencia global fue del 46.7% de los pacientes, francamente menor que en nuestro caso. Si comparamos los estudios, las características sociodemográficas de los pacientes en ambos casos son bastante parecidas. La edad media en el estudio de Turró fue de  $78.4 \pm 7$ , con un porcentaje de mujeres del 64.9%; en el nuestro la edad fue  $80.0 \pm 5.9$ , con un 72.4% de mujeres. En el estudio de Turró un 52.3% no tenía estudios primarios, mientras que nuestro estudio este porcentaje fue del 58.3%. Aunque en nuestro trabajo la prevalencia de mujeres fue algo mayor, considerando estos datos en su conjunto, no parece que la gran diferencia en la prevalencia de anosognosia sea debida a estos factores sociodemográficos, independientemente de su relación con la misma. Algunos autores aseguran que existe asociación de anosognosia con la gravedad de la demencia, por lo que nos planteamos si una diferencia en este aspecto podría variar las cifras de tal modo. En el estudio de Turró la puntuación media del MMSE fue de  $17.6 \pm 5.1$ , en el nuestro de  $19.0 \pm 4.2$ . En cuanto a la gravedad de la EA en el estudio de Turró fue valorada por escala GDS, siendo un 57.1% de los casos leves, el 32.8% moderados y un 10.1% graves. En nuestro caso, la gravedad de la demencia se evaluó mediante la escala CDR. Ambas escalas están validadas y son comparables<sup>542,543</sup>. El porcentaje de pacientes con demencia leve según la escala CDR fue de 76.4%, siendo un 20.5% de los casos moderados y solo un 3.1% graves. Por lo tanto es evidente que la gravedad de la demencia es mayor en el estudio de Turró. Como se discutirá más adelante, algunas investigaciones han demostrado que la anosognosia aumenta con la gravedad de la demencia<sup>377,436,544</sup>, pero, tal como postulan algunos autores<sup>399,425</sup>, es posible que solo la gravedad de la enfermedad no sea suficiente para explicar la gran variabilidad de los datos de prevalencia, ni la diferencia entre el estudio de Turró y el nuestro. Aun así, y dando por supuesta una relación entre la gravedad de la demencia y la anosognosia,

## DISCUSIÓN

sería esperable que estudios de individuos con estadio más avanzado pudiesen presentar mayor prevalencia de alteración de la conciencia. No obstante, en este caso se demuestra lo contrario.

Por otra parte, el hecho de que la prevalencia sea alta en nuestro estudio puede estar asociado con otras características, como el método de evaluación. La utilización de diferentes herramientas para diagnosticar y valorar la anosognosia en los distintos estudios puede ser también un elemento que produzca variaciones en los resultados. El hecho de que no exista una herramienta estandarizada dificulta en gran parte la homogeneización y comparación de los mismos.

Los métodos más utilizados para evaluar la anosognosia son el juicio clínico a partir de entrevistas, la discrepancia entre las puntuaciones dadas por el paciente y el cuidador principal y la medición de la diferencia entre lo estimado y lo realizado por el propio paciente. Como ya se ha comentado anteriormente, cada uno de ellos tiene ventajas e inconvenientes.

Algunos autores han realizado investigaciones con el objetivo de comparar las diferentes herramientas. En el trabajo de Leicht et al los autores evalúan la anosognosia utilizando tres herramientas: juicio clínico, discrepancias entre paciente y cuidador y discrepancias entre valoración y rendimiento del propio paciente<sup>447</sup>. Los resultados de este trabajo indicaron que la evaluación de la anosognosia a través de la entrevista clínica, utilizando la misma escala Clinical Insight Rating Scale (CIR) empleada por nosotros, y los hallazgos obtenidos con los cuestionarios de discrepancia entre paciente y cuidador están estrechamente relacionados, y por lo tanto son comparables. Con ambos métodos se obtuvo una tasa de prevalencia del 65.6%, cercana a nuestros resultados. Sin embargo, no fue así al utilizar herramientas de discrepancia entre rendimiento y autovaloración del paciente. Esta diferencia de resultados con los métodos de rendimiento del paciente ha sido corroborada en otros trabajos<sup>508,545,546</sup>. Lo cual, unido a las dificultades propias de la técnica<sup>494</sup>, hace que este último método sea menos utilizado, y que la mayor parte de los estudios utilicen las entrevistas clínicas y los cuestionarios de discrepancia con

## DISCUSIÓN

los cuidadores. La correlación entre estos dos métodos se ha verificado en varios trabajos<sup>510,540</sup>, pero no lo ha hecho en otros<sup>416</sup>. E incluso estando correlacionados, quizá la utilización de uno u otro también podría variar los resultados, dependiendo de diferentes variables como los dominios analizados o la gravedad de la enfermedad<sup>510,540</sup>. En el estudio de Derouesne et al, realizado en pacientes con EA leve según criterios NINCDS-ADRDA, se sometió a los pacientes a tres métodos de evaluación de anosognosia diferentes: discrepancia paciente-cuidador, entrevista clínica estructurada y entrevista al cuidador únicamente sobre aspectos del comportamiento del paciente<sup>416</sup>. Los resultados de los cuestionarios de discrepancia y la entrevista al cuidador proporcionaron una prevalencia de algún tipo de anosognosia en torno a un 75%, siendo considerablemente menor en el caso de utilización de la entrevista clínica, que además no aportaba ningún caso de anosognosia grave. También en el estudio de Turró se mostró que la prevalencia de la anosognosia es ligeramente inferior cuando se evalúa mediante entrevista clínica respecto al análisis de discrepancia paciente-cuidador<sup>510</sup>.

El que la prevalencia sea mayor en aquellos métodos en los que participa el cuidador principal pone de manifiesto la importancia que puede tener en la evaluación. La relación que tenga con los pacientes, el estado de ánimo, el estrés, la sobrecarga del mismo o incluso el nivel socioeconómico pueden tener gran influencia en el resultado<sup>444,446,455</sup>. De igual modo, pero con distintos matices, se hace patente la importancia de las condiciones del cuidador en el estudio de Mograbi et al<sup>508</sup>. El investigador en este caso seleccionó una muestra a nivel mundial de pacientes con demencia, someténdolos a test de discrepancia rendimiento-criterio del paciente y rendimiento-criterio del cuidador. En el caso concreto de la India los resultados de ambos test fueron muy diferentes, con puntuaciones en este caso menores si se tenía en cuenta la evaluación del cuidador. El resultado fue atribuido por el autor a las características culturales propias del país como la expectativa que los cuidadores tienen de la capacidad cognitiva de una persona a determinada edad, la escasa conciencia de la demencia o la vergüenza o el temor a la misma. Es evidente que las diferencias culturales, sanitarias y sociales de

## DISCUSIÓN

nuestro país con la India son enormes, pero no cuesta imaginar que circunstancias similares a las descritas previamente puedan darse en los cuidadores de nuestro entorno, alterando igualmente las evaluaciones de anosognosia. De igual modo, habrá cuidadores que ante una persona mayor con cierto deterioro cognitivo normalicen la situación, considerándolo como propio de un envejecimiento normal, mientras en otros casos se entienda como una enfermedad en mayor o menor grado. Es decir, también la personalidad, las diferencias de contexto cultural o educación de los cuidadores pueden hacer variar los resultados<sup>418</sup>.

En nuestro trabajo utilizamos la Clinical Insight Rating Scale como método de evaluación de anosognosia<sup>490</sup>. Tal como se comentó en el apartado de material y métodos, la puntuación está basada en la información proporcionada durante la entrevista clínica por el propio paciente y su cuidador, e incluye 4 aspectos diferentes de la demencia: Razón y circunstancias de la visita; Reconocimiento específico de los problemas de memoria u otros déficits cognitivos; Reconocimiento específico de dificultades para realizar actividades de la vida diaria; Reconocimiento específico de progresión de la enfermedad (*anexo 17*). Cada uno de estos aspectos se puntúa clasificando el reconocimiento del síntoma en intacto, alterado o ausente. Esta escala está validada y es una de las más empleadas para la evaluación de la conciencia de los déficits<sup>378,419,433,447,451,459,490</sup>. Es rápida y sencilla de realizar. Además, el método de entrevista clínica evita en gran medida los sesgos o la influencia del cuidador. Como desventajas del método, esta clasificación puede ser excesivamente global e incapaz de capturar grados más sutiles de comprensión o análisis de déficits específicos. Esto la convierte en una escala poco útil para estudios de dominios específicos, aunque sí es válida para estudios de prevalencia. Por otra parte, el que las preguntas sean globales y escasas también puede proporcionar ventajas en la entrevista clínica, ya que se puede realizar con el paciente en breve tiempo y captar expresiones, reacciones o dificultades en la comprensión. El investigador puede explicar las preguntas o adaptarlas al entendimiento del paciente, pudiendo, quizá, indagar más en profundidad, tarea más difícil en cuestionarios más largos y complejos.

## DISCUSIÓN

Está claro que el aspecto subjetivo del clínico también puede influir, tal como se ha señalado en apartados anteriores. El hecho de que las preguntas sean formuladas por el entrevistador y no leídas en un papel puede hacer que la expresión, el estado de ánimo, la interpretación o incluso condiciones ambientales o personales del entrevistador puedan modificar los resultados. A pesar de ello, este tipo de evaluación nos permite eliminar los sesgos que puedan estar asociados al cuestionario del cuidador, siendo inevitablemente más objetivos<sup>418,436</sup>.

El cuestionario CIR se realiza en los diez primeros minutos de entrevista, lo que favorece que las respuestas, tanto de paciente como de informante, no estén influidas por la realización de los test cognitivos posteriores<sup>547</sup>. A pesar de lo cual, esto también puede favorecer otros sesgos. El paciente podría negar sus déficits de manera consciente debido al miedo a la entrevista y al posible diagnóstico, que además puede suponerse mayor en los primeros minutos. Esto puede hacer que se esfuerce el máximo al inicio por aparentar buena capacidad cognitiva. Por otra parte, también debe tenerse en consideración lo difícil que puede llegar a ser admitir abiertamente las propias dificultades en general, y particularmente en los primeros minutos de entrevista. En el estudio de Howorth et al, el análisis de las entrevistas identificó varios factores que podían contribuir a la evaluación de la conciencia de los déficits como frustración o angustia a corto plazo, descontento continuo, preocupación y ansiedad, actitud defensiva o dar prioridad a otros problemas<sup>540</sup>. Y, de hecho, en algunos estudios realizados con controles, incluso una parte de los pacientes libres de enfermedad mostraron sobreestimación de sus capacidades, que en el caso de pacientes con demencia se hubiese definido como anosognosia<sup>467,471,480</sup>. En todo caso, la anosognosia es un síntoma muy difícil de explorar, que siempre debe tener en cuenta las respuestas del paciente y, por lo tanto, va a estar inevitablemente asociado a la subjetividad del mismo.

Considerando globalmente todos los estudios revisados, no parece que la diferencia de cifras de prevalencia de nuestro estudio con otros, sea debida a la utilización de entrevista clínica en comparación con otros métodos de

## DISCUSIÓN

evaluación como el análisis de discrepancia paciente-cuidador, aunque otras circunstancias como las limitaciones propias de la escala clínica o de la propia evaluación de la anosognosia sí pueden hacer variar estos resultados.

Para finalizar, no podemos olvidar que la principal característica, diferenciadora, de nuestro estudio es que está ligado al momento en que se realiza el diagnóstico de la EA. Uno de los objetivos del estudio era poder establecer en qué momento se puede manifestar la anosognosia en nuestros pacientes, valorando si cuando los diagnosticamos ya presentan dicho síntoma, y en qué grado. Por lo que nos preguntamos si el que los pacientes se evalúen en el momento del diagnóstico puede ser una causa asociada a las cifras de prevalencia halladas en nuestro trabajo. Desde luego, si lo comparamos con el estudio dedicado a la prevalencia de Turró et al, observamos que los pacientes se reclutaron de dos bases de datos de diferentes hospitales catalanes, de pacientes ya diagnosticados, sin especificar cuanto tiempo de evolución de la enfermedad tenían o cuando se realizó dicho diagnóstico<sup>413</sup>. El que los pacientes sean reclutados de clínicas especializadas, siendo ya diagnosticados, es una característica común en todos los estudios examinados, siendo muy escasos los trabajos que se hayan centrado en el análisis de la EA en el momento de diagnóstico. En nuestro medio, cabe destacar el estudio EACE<sup>521</sup>. Pero en éste no se evaluó la anosognosia, por lo que no es posible comparar nuestros datos. El único estudio encontrado en la literatura que hace referencia a la anosognosia en el momento del diagnóstico es el realizado por Verhúlsdonk et al<sup>513</sup>. En este trabajo, un total de 79.8% de pacientes presentaron anosognosia, es decir, una prevalencia muy similar a la nuestra. No obstante, hay que apuntar que se escogió a pacientes con un MMSE mayor de 20 y EA leve. Varios estudios han demostrado la existencia de la anosognosia en fases muy incipientes o incluso en el DCL. Un estudio interesante al respecto es el de Wilson et al<sup>439</sup>. En él se siguió a los pacientes durante una media de más de 10 años, desde que eran individuos sanos hasta las fases finales de la enfermedad. Los autores encontraron que la anosognosia comenzó a manifestarse 2.6 años antes del diagnóstico de la demencia, declinando considerablemente en ese punto, de forma que comienza a hacerse evidente

## DISCUSIÓN

casi simultáneamente al diagnóstico. Lo mismo sucede en un estudio reciente de 2019 realizado en sujetos que desde un estado cognitivo normal evolucionaron a EA. En éstos se observó anosognosia 3.2 años antes de la progresión clínica a demencia<sup>412</sup>. Estos resultados explicarían que la prevalencia ya fuese elevada en ese momento, como sucede en nuestro estudio.

La evaluación de la anosognosia es compleja y con resultados muy diversos por gran número de dificultades. Todo lo expuesto, está claro, puede influir no solo en la prevalencia de la anosognosia, sino también en su evaluación en general, pudiendo variar igualmente tanto sus características como los resultados de las asociaciones con diferentes factores. Así, una mejor definición del concepto, la unificación de criterios diagnósticos y pautas de evaluación con medidas estandarizadas constituye un reto para el futuro. Esto permitiría una mejor comparación de estudios y avance en investigaciones venideras que arrojen luz sobre este síntoma en gran parte desconocido y escasamente valorado, pero de gran importancia para los pacientes y sus familias.

## DISCUSIÓN

| AUTOR                            | TÉRMINO UTILIZADO                | MUESTRA  | MÉTODO UTILIZADO  | DOMINIOS ESTUDIADOS  | PREVALENCIA   |
|----------------------------------|----------------------------------|--|---|--|---|
| Migliorelli et al <sup>415</sup> | Anosognosia                      | 103 EA   | Discrepancia paciente-cuidador AQ-D                       | Global   | 20%   |
| Spalleta et al <sup>423</sup>    | Anosognosia                      | 103 EA leve<br>52 DCL-a<br>54 DCL-multidominio | Discrepancia paciente-cuidador AQ-D                       | Global   | EA leve 47%   |
| Starkstein et al <sup>385</sup>  | Anosognosia                      | 278 EA<br>45 Controles                         | Discrepancia paciente-cuidador AQ-D                       | Global   | 59%   |
| Chen et al <sup>418</sup>        | Unawareness of deficits          | 55 EA  | Entrevista clínica  | Cognitiva y del comportamiento   | A.cognitiva 57.2%<br>A.comportamiento:49.1%<br>Total 65.45% |
| Gambina et al <sup>428</sup>     | Awareness of deficits            | 79 EA  | Discrepancia paciente-cuidador AQ-D                       | Global   | 34%   |
| Conde-Sala et al <sup>383</sup>  | Anosognosia                      | 164 EA   | Discrepancia paciente-cuidador AQ-D                       | Global   | 57.9%   |
| Michon et al <sup>422</sup>      | Anosognosia                      | 22 EA  | Discrepancia paciente-cuidador                            | Cognitiva  | 72%   |
| Mograbi et al <sup>426</sup>     | Unawareness of memory impairment | 897 demencia                                   | Entrevista clínica  | Cognitiva  | 63.5% china<br>81.2% India<br>72% latino américa            |
| López et al <sup>417</sup>       | Unawareness of deficits          | 181 EA   | Entrevista clínica<br>Y<br>Discrepancia paciente-cuidador | Cognitiva  | 23.7%   |
| Gil et al <sup>431</sup>         | Self-consciousness               | 45 EA  | Entrevista clínica  | Global   | 69%   |
| Sevush et al <sup>387</sup>      | Denial of memory deficit         | 128 EA   | Entrevista clínica  | Cognitivo  | 80%   |
| Turró et al <sup>384</sup>       | Anosognosia                      | 124 EA   | Entrevista clínica  | Global   | 24.2%   |
| Belfort et al <sup>429</sup>     | Awareness of disease             | 50 EA  | Discrepancia paciente-cuidador                            | Global incluyendo anosognosia del estado emocional y funcionamiento social | 82%   |
| Starkstein et al <sup>377</sup>  | Anosognosia                      | 750 EA<br>32 controles                         | Discrepancia paciente-cuidador AQ-D                       | Global y de las ABVD y AIVD  | 39.4%   |
| Reed et al <sup>399</sup>        | Anosognosia                      | 57 EA  | Entrevista clínica  | Cognitiva  | 75.43%  |
| De Carolis et al <sup>433</sup>  | Anosognosia                      | 33 EA<br>11 DV<br>5 DFT                        | Entrevista clínica CIR                                    | Global   | 80%   |



## DISCUSIÓN

|                                  |  |                                       |   |                                   |  |
|----------------------------------|--|---------------------------------------|---|-----------------------------------|--|
|                                  |  | 55 DCL<br>4 otras D                   |   |                                   |  |
| Harwood et al <sup>427</sup>     | Impaired insight   | 91 EA                                 | Entrevista clínica (sólo un ítem de una escala)   | Cognitiva                         | 87.9%  |
| Verhey et al <sup>434</sup>      | Lack of insight  | 103 EA<br>43 DV<br>24 otras demencias | Entrevista clínica  | Cognitiva                         | 93%  |
| Donoso et al <sup>420</sup>      | Anosognosia  | 71 EA                                 | Entrevista clínica  | Cognitiva                         | 82.9%  |
| Mak et al <sup>421</sup>         | Anosognosia  | 36 EA<br>20 DCL                       | Discrepancia paciente-cuidador  | Global                            | 83%  |
| Gillen et al <sup>536</sup>      | Awareness of Illness<br>Awareness of memory deficits<br>Awareness of functioning | 27 EA                                 | Entrevista clínica (enfermedad)<br>Discrepancia paciente-performance (memoria)<br>Discrepancia paciente-cuidador (conductual) | Global<br>Cognitivo<br>Conductual | 63% en la global<br>Casi del 100% en los dominios cognitivo y conductual |
| Verhúlsdonk et al <sup>513</sup> | Anosognosia  | 54 EA                                 | Discrepancia paciente-cuidador  | Global                            | 79.6%  |
| Turró et al <sup>510</sup>       | Anosognosia  | 124 EA                                | Entrevista clínica<br>Discrepancia paciente-cuidador  | Global                            | Entrevista: 24,2%<br>Discrepancia: 30.6%                                 |
| Orfei et al <sup>537</sup>       | Anosognosia  | 38 EA leve                            | Discrepancia paciente-cuidador  | Global                            | 42%  |
| Turró et al <sup>413</sup>       | Anosognosia  | 345 EA                                | Discrepancia paciente-cuidador  | Global                            | 46.7%  |
| Turró et al <sup>414</sup>       | Anosognosia  | 177EA                                 | Discrepancia paciente-cuidador AQ-D   | Global                            | 39.5%  |
| Aalten et al <sup>432</sup>      | Lack of Awareness  | 146 EA<br>32 DV<br>2DCW<br>19 otras   | Entrevista clínica  | Global                            | 82.9%  |
| Sousa et al <sup>430</sup>       | Awareness of disease   | 69 EA leve                            | Discrepancia paciente-cuidador  | Global                            | 45.5%  |
| Starkstein et al <sup>424</sup>  | Anosognosia  | 213 EA                                | Discrepancia paciente-cuidador AQ-D   | Global                            | 43%  |
| Starkstein et al <sup>425</sup>  | Anosognosia  | 116 EA                                | Discrepancia paciente-cuidador AQ-D   | Global                            | 38.7%  |
| Derouesné et al <sup>416</sup>   | Unawareness of deficits  | 88 EA leve                            | Discrepancia paciente-cuidador<br>Entrevista clínica  | Cognitivo y del comportamiento    | Discrepancia: 76%<br>Entrevista 23%                                      |

**Tabla 5.1 Comparativa de estudios en los que se ha determinado la prevalencia de la anosognosia**

### 5.2.2 CARACTERÍSTICAS DE LA ANOSOGNOSIA

#### 5.2.2.1 CARACTERÍSTICAS DE LA ANOSOGNOSIA EN LA EVALUACIÓN BASAL

Una característica de la anosognosia en nuestro estudio es la distribución bimodal de las puntuaciones en la escala CIR. Invariablemente, en todos los estudios analizados, la prevalencia de la anosognosia es mayor en puntuaciones intermedias, presentando una distribución normal<sup>387,416,421,432,513</sup>, o que va aumentando o disminuyendo con la gravedad<sup>425,430</sup>. Sin embargo, la prevalencia en nuestro estudio es mayor en casos de conciencia totalmente preservada y en aquellos más graves de anosognosia, siendo menor en estadios intermedios. Casi un 50% de la muestra tenía puntuaciones en el CIR de 0 o de 7-8, llegando a más del 60% en la categorización por grupos. Como veremos más adelante, la anosognosia al inicio del estudio no se relacionó ni con el retraso en acudir a la consulta ni con la gravedad de la demencia evaluada por CDR, por lo que no parece que esta distribución sea debida a estos factores. Dado que es una de las características principales de nuestro trabajo, nos planteamos que quizá el hecho de que la muestra estuviera formada por pacientes recién diagnosticados, y que por lo tanto habían solicitado atención médica recientemente, pueda influir en tal distribución. Es decir, puede que durante el curso de la enfermedad, la mayor parte de los pacientes desarrollen anosognosia<sup>439</sup>, pero el carácter bimodal de la misma en el momento del diagnóstico nos podría mostrar que la diferencia esté realmente en cuándo y en qué grado lo hacen, y si este grado, en realidad, puede condicionar el momento en que paciente o familia soliciten atención médica. ¿Es posible que los pacientes que más atención médica reclaman por sospecha de demencia sean aquellos más conscientes de sus déficits, junto con aquellos cuya anosognosia es más grave y por lo tanto ha podido alarmar a los cuidadores principales? Si lo comparamos con el estudio de Tola et al<sup>538</sup>, en el que se analiza el caso contrario, pacientes que en su mayoría no han acudido al médico por presentar síntomas de demencia, observamos que, aunque la prevalencia de anosognosia es mayor que en nuestro estudio, los porcentajes de pacientes con conciencia conservada y anosognosia grave son menores. Es decir, la prevalencia de anosognosia es muy alta entre los

## DISCUSIÓN

pacientes con demencia que no solicitan atención médica pero, en su mayor parte, la alteración de la conciencia es solo moderada. Estos datos apoyarían la propuesta previa: es posible que el grado de anosognosia influya en que los pacientes acudan o no a su médico, de manera que solicitan más ayuda aquellos con mayor conciencia de enfermedad y los que muestran anosognosia grave, y es más frecuente que los pacientes que no acuden al médico por síntomas de demencia tengan solo alteración moderada. En el caso del trabajo de Verhulsdonk et al<sup>513</sup>, realizado en pacientes con EA leve pero igualmente recién diagnosticados, se observa un porcentaje ligeramente mayor de pacientes con conciencia totalmente preservada que en aquellos con alteración leve, para volver a aumentar en grados intermedios. Esto dibuja también una distribución bimodal en esa parte de la tabla. No obstante, lo cierto es que el mayor porcentaje de pacientes se encuentra en grados intermedios, siendo menor el de casos graves (por lo que teniendo en cuenta todos los grados de anosognosia tampoco la distribución es bimodal). Quizá el hecho de que se trate de pacientes en estadios muy iniciales de la enfermedad pueda influir en estos resultados.

En todo caso, hay que tener en cuenta que ningún otro trabajo se ha centrado en el análisis de la anosognosia en pacientes que acuden por primera vez a la consulta del Neurólogo, por lo que los resultados no se pueden comparar con otros. Solo con estos datos, no es posible sacar conclusiones fiables, y podrían analizarse con mayor profundidad en sucesivas investigaciones.

Otra característica de la anosognosia en nuestro estudio es que los distintos componentes de la escala CIR contribuyen de forma similar a la puntuación total. Aunque algunos trabajos sí han analizado las asociaciones de los componentes de la conciencia con diversas alteraciones cognitivas, funcionales o psiquiátricas, como veremos más adelante, existen muy pocos estudios que hayan considerado la contribución de cada componente de la escala en la valoración total de anosognosia. Entre ellos, Dourado et al, en el que utilizando la escala ASPIDD (Assessment Scale of Psychosocial Impact of the Diagnosis of Dementia), sugirió que el factor de la conciencia del deterioro de actividades de la vida diaria contribuía en mayor medida a la anosognosia, seguido de la

## DISCUSIÓN

conciencia del deterioro cognitivo<sup>548</sup>. En este caso, la conciencia del estado emocional y la de la alteración del funcionamiento social tuvieron menos peso. Los autores manifestaron que la conciencia es esencialmente un fenómeno relacionado con la cognición y las actividades básicas de la vida diaria.

En otros trabajos parece que el componente de conciencia de los déficits cognitivos tiene mayor relevancia<sup>421,423,537</sup>. En la mayor parte de dichos trabajos los métodos de evaluación utilizados son de discrepancia entre paciente y cuidador, en concreto la escala AQ-D. Esta escala presenta mayor número de ítems de evaluación cognitiva, por lo que es posible que este peso se vea posteriormente reflejado en la puntuación final. La escala CIR es una herramienta global, con escasas preguntas, por lo que seguramente no sea la idónea para evaluar el peso de cada dominio en la anosognosia global, y por lo tanto estos resultados haya que tomarlos con precaución. En todo caso, en el único estudio encontrado que, utilizando la escala CIR, analizó los componentes de la misma, obtuvo resultados similares, con una contribución parecida de los cuatro ítems a la puntuación total<sup>419</sup>. No hemos encontrado ningún otro trabajo que, utilizando esta escala, haya analizado estos datos, por lo que no podemos establecer comparaciones más precisas.

### **5.2.2.2 CARACTERÍSTICAS DE LA ANOSOGNOSIA A LOS 18 MESES**

La anosognosia empeoró de forma significativa entre la primera y la segunda y la evaluación, aumentando la proporción de pacientes con anosognosia grave. Este dato coincide con casi todos los estudios previos<sup>414,416,424,425,430,432,435,439</sup>. A pesar de ello, como sucede con el resto de características de la misma, existen discrepancias, y hay estudios en los que este aumento no se ha objetivado<sup>382,387,438,454,476</sup>.

Aunque el aumento de la anosognosia con el tiempo puede ser muy variable entre individuos y no ser lineal como afirman algunos autores<sup>430,439,451,462</sup>, es razonable pensar que, como el resto de síntomas de la demencia, la anosognosia aumente progresivamente, tal como sucede con nuestra muestra de pacientes. Además, factores como el tiempo de evolución analizado, las características de los pacientes o los métodos de evaluación, como en otras

## DISCUSIÓN

ocasiones, pueden variar los resultados. Así, por ejemplo, es importante subrayar que en los estudios de Clare los pacientes se encuentran en estadios iniciales de diferentes tipos de demencia (no solo EA)<sup>438,454</sup> y que el estudio de Sevush<sup>445</sup> utilizó un método de evaluación de anosognosia particular y poco empleado, combinando juicio clínico y discrepancia. En ambos estudios, la anosognosia no aumentó con el tiempo, aunque es posible que estas diferencias no sean suficientes para explicar totalmente la discrepancia en la evolución de la anosognosia.

En cuanto al periodo de seguimiento, la mayor parte de los artículos analizados, incluyendo nuestro trabajo, se sitúan entre 12 y 24 meses<sup>382,387,414,416,425,430,432,435,438,454,476</sup>. Esto permite confrontar resultados, pero es posible que estos tramos temporales puedan resultar escasos teniendo en cuenta la duración habitual de la enfermedad. El análisis en un corte de tiempo determinado u otro, o el estudio de periodos más largos podría hacer variar los análisis y aportar nuevos datos. Esto se hace patente en estudios de mayor duración, como el de Arkin y Mahendra<sup>453</sup>. En este trabajo, los autores observan que la conciencia de enfermedad disminuye de forma significativa en el primer año, siendo comparable con los resultados de nuestro trabajo y gran parte de estudios, pero no lo hace tras tres años de seguimiento. Es más, los resultados son diferentes según el método de evaluación analizado, a pesar de tratarse en ambos casos de escalas de juicio clínico, de manera que utilizando una de ellas la anosognosia no varía con el tiempo.

Además, debemos analizar los resultados de los trabajos de forma cuidadosa, ya que en la mayor parte de ellos el objetivo principal del mismo no es el estudio de la prevalencia o las características de la anosognosia, por lo que las variaciones en el análisis estadístico pueden ofrecer datos contradictorios. Esto se observa, por ejemplo, en los estudios de Conde-Sala<sup>382,464</sup>, Perales<sup>489</sup> o Portellano-Ortiz<sup>476</sup> que utilizan la misma muestra de pacientes para analizar diferentes aspectos en relación con la anosognosia en sus investigaciones longitudinales. De este modo, dependiendo del análisis realizado, en algunos estudios la pérdida de conciencia de la enfermedad aumenta con el tiempo de

## DISCUSIÓN

manera significativa<sup>464,489</sup>, mientras que en otros no lo hace<sup>382,476</sup>, incluso utilizando el mismo método de evaluación de la anosognosia.

Vale la pena destacar que una fortaleza de nuestro trabajo es el porcentaje de seguimiento: un 74 % de los pacientes realizaron la segunda evaluación a los 18 meses. En comparación, algunos estudios tienen un porcentaje relativamente bajo: aquellos con una duración mayor de 12 meses presentan seguimientos entre el 51 y el 64%<sup>382,416,425,432,438,445,453,489</sup> y solo los que realizan un seguimiento menor obtienen un porcentaje similar al nuestro<sup>424,430,476</sup>. Si nos centramos únicamente en las publicaciones realizadas en un periodo de observación de 18 meses, semejante a nuestro trabajo, como son las de Aalten<sup>549</sup> y Sevush<sup>445</sup>, observamos que los resultados de seguimiento son de un 63% y un 52% respectivamente. La variabilidad en el seguimiento o adherencias muy bajas, sobre todo en casos de pequeño tamaño de la muestra, pueden alterar significativamente los resultados de la evolución de la anosognosia.

En nuestro estudio la distribución de los grados de alteración de la conciencia sigue siendo bimodal en la segunda evaluación. Esta distribución es particular, como ya hemos analizado en el apartado previo. Existen muy pocos estudios longitudinales que hayan analizado esta característica, sin que ninguno de ellos muestre esta particularidad en el seguimiento. Lo que sí es cierto, es que todos ellos mantienen en las sucesivas evaluaciones la misma distribución (habitualmente normal) que mostraron en la evaluación basal, tal como sucede en nuestro trabajo. En el estudio de Aalten, utilizando la escala de anosognosia GRAD, la distribución fue normal al inicio y en cada una de las evaluaciones a los 6, 12 y 18 meses, aunque aumentando el número de pacientes con anosognosia grave a lo largo de la evolución<sup>432</sup>. De la misma forma, trabajos como los de Sousa<sup>430</sup>, Derousnee<sup>416</sup> o Starkstein<sup>425</sup> mantienen las mismas distribuciones al inicio que tras varios meses de evolución. Es posible que los factores que influyen en esta disposición se mantengan durante un periodo de tiempo y sean necesarios periodos más largos de seguimiento para poder observar diferencias. Por consiguiente, las particularidades que expliquen la

## DISCUSIÓN

bimodalidad de nuestra muestra en la evaluación basal podrán ser las mismas que influyan en la distribución 18 meses más tarde.

Al igual que en la evaluación basal, en el seguimiento los distintos componentes de la escala CIR contribuyen de forma similar a la puntuación total. De forma similar que con características previas, son escasos los trabajos que han estudiado este aspecto durante la evolución de la enfermedad, pudiendo sólo desatacar alguno en que los resultados son diferentes a los nuestros. En el estudio de Arkin y Mahendra los ítems que evaluaban la conciencia de alteración de la memoria tenían mayor puntuación en el primer año de seguimiento<sup>453</sup>. En los años posteriores, las alteraciones en la vida diaria fueron las menos reconocidas, aunque el escaso número de pacientes incluidos en el estudio (20) y el escaso seguimiento en el tercer año no permite sacar conclusiones definitivas. En el trabajo de Clare et al, realizado en pacientes con diferentes tipos de demencia en estadio inicial, los niveles de anosognosia no aumentan durante la evolución, teniendo mayor peso en las dos evaluaciones la alteración de la conciencia de los déficits en actividades de la vida diaria sobre otras<sup>438</sup>. Como hemos visto, estos estudios presentan varias diferencias con el nuestro, por lo que las comparaciones son limitadas. Por otra parte, el escaso número de trabajos que han analizado estas características, junto con la escasa especificidad de las preguntas en la escala CIR utilizada no nos permite obtener conclusiones fiables.

### **5.2.3 FACTORES ASOCIADOS A LA ANOSOGNOSIA**

La variabilidad de los resultados en torno a los factores asociados a la anosognosia es enorme y contradictoria, probablemente por los mismos problemas referidos en el análisis de la prevalencia. En nuestro estudio, solo un mayor deterioro cognitivo determinado por MMSE y CAMCOG se asoció a una menor conciencia de enfermedad en el análisis bivariado. Sin embargo, en el análisis de regresión logística se identificaron como variables predictoras de anosognosia una edad más avanzada, un menor grado de escolaridad y una mayor afectación en la esfera de la conducta. El resto de las variables tanto

## DISCUSIÓN

sociodemográficas como clínicas o la sobrecarga del cuidador no se relacionaron significativamente con el grado de anosognosia.

### 5.2.3.1 FACTORES SOCIODEMOGRÁFICOS: EDAD, SEXO, NIVEL DE ESTUDIOS

Si nos centramos en el examen de variables sociodemográficas como el sexo, la edad y los años de escolaridad, encontramos en nuestro estudio que, aunque en el análisis bivariable no se aprecian asociaciones, en el de regresión logística la edad y los años de escolaridad sí se relacionaron con el grado de anosognosia.

La disparidad y heterogeneidad de los resultados al respecto son considerables, encontrando que algunas de las variables se han visto relacionadas con la anosognosia en varios estudios, pero no en otros. Así, muchos de los trabajos analizados no encontraron asociación entre género y anosognosia<sup>383,413,416,417,428,431,445</sup>, pero otros sí lo hicieron, tanto con el masculino<sup>415,418</sup> como con el femenino<sup>387,432</sup>. De la misma manera, aunque muchos autores asociaron la edad de los pacientes con la anosognosia<sup>413,377,383,416,418,432,434,436</sup> otros no hallaron tal relación<sup>387,415,417,427,428,431,445,446,452</sup>. Los resultados son tan variables que, aunque en los trabajos previamente señalados se encontró que los pacientes de mayor edad presentaban mayor anosognosia, autores como Clare et al indicaron que eran, contrariamente a los previos, los pacientes más jóvenes los que con más frecuencia la manifestaban<sup>444</sup>. Aunque estos resultados hay que analizarlos con precaución tanto por el escaso número de pacientes analizados en este trabajo, como por el estadio temprano de la enfermedad que mostraban.

En cuanto a la escolaridad, los resultados son más homogéneos, siendo mayoría los estudios que no relacionan escolaridad y anosognosia<sup>377,383,387,413,415,417,418,428,431,436,445,446</sup>, aunque algunos trabajos como el de Aalten et al<sup>432</sup> y el de Mograbi et al<sup>426</sup> si lo hicieron. Al estudiar la escolaridad hay que tener en cuenta que el nivel educativo y socioeconómico de la población puede ser diferente en cada estudio e influir en los resultados. Esto se puso de manifiesto en el trabajo de Mograbi et al<sup>426</sup>. En él se analizaron



## DISCUSIÓN

pacientes de América Latina, China e India, obteniendo no solo prevalencias de anosognosia diferentes, sino también asociaciones diferentes. En los pacientes de América Latina la anosognosia se asoció con la educación y el nivel socioeconómico, pero no lo hizo en la muestra de otras regiones geográficas, concluyendo los autores que el fenómeno y sus factores asociados pueden estar influidos por circunstancias sociales y culturales. También en el estudio de Aalten et al el estatus socioeconómico se relacionó con la anosognosia<sup>432</sup>. Es posible que parte de las discrepancias entre estos estudios, y con nuestro trabajo, se deban a las diferentes características socioeconómicas, geográficas y culturales en el momento del diagnóstico. Teniendo en cuenta esto, la muestra de pacientes que más se puede acercar a la nuestra es la del estudio EACE<sup>521</sup>. En este trabajo los pacientes son de regiones españolas, con menores diferencias culturales y sociales con los nuestros que en otros estudios, y los autores investigaron a los pacientes con EA que acudían primera vez a la consulta de Neurología. Comparando ambos vemos que la proporción de mujeres en nuestro caso fue algo mayor (65% vs 72.4%), sin embargo la edad y los años de escolaridad fueron similares (78.2 vs 80 años y 6.4 vs 6.9 años, respectivamente). En este estudio, los autores no evaluaron la anosognosia, pero estas características sí pueden respaldar la similitud de las muestras, apoyando la validez de las características sociodemográficas en nuestros pacientes recién diagnosticados. Basándonos igualmente en que la muestra de individuos analizados tenga características culturales similares, y disminuir los posibles sesgos asociados, podemos comparar nuestra investigación con las realizadas en nuestro entorno. Para ello debemos tener siempre en cuenta que los pacientes de otros estudios no son aquellos que acuden por primera vez a consulta, característica empleada solo en nuestro trabajo. De todos los realizados en España, en su mayor parte en Cataluña, podemos destacar dos de ellos por su semejanza en las características sociodemográficas de las muestras con la nuestra. En el trabajo de prevalencia de Turró, la anosognosia no se relacionó con el género ni la escolaridad, pero sí lo hizo con la edad de los pacientes<sup>413</sup>. La edad media en este estudio fue de 78.4 años, las mujeres representaron el 65% de la muestra, y las proporciones de pacientes con diferentes niveles de estudios fueron muy parecidas a las

## DISCUSIÓN

obtenidas en nuestro trabajo. Los resultados en cuanto a edad y género son similares a los nuestros, pero existen discrepancias en cuanto a la relación de la anosognosia con la escolaridad, a pesar de la gran similitud entre pacientes. Exactamente lo mismo sucede con el estudio de Conde-Sala et al, con características similares y con asociación significativa de la edad con la anosognosia, pero no con el sexo o la escolaridad<sup>464</sup>. Por consiguiente, podemos concluir que, ni las diferencias culturales, ni características como la edad, género o escolaridad de los pacientes evaluados son suficientes para explicar las discrepancias en los resultados.

Centrándonos en el aspecto del diagnóstico reciente, solo podemos comparar nuestro trabajo con el de Verhülsdonk et al<sup>513</sup> que también evaluó a los pacientes en ese momento. En este trabajo, la anosognosia se relacionó con el alto nivel de estudios, sin embargo no lo hizo con el sexo ni la edad. Aunque hay que tener en cuenta que el autor solo analiza a pacientes con una puntuación en el MMSE superior a 20. Por otra parte, los pacientes del estudio de Verhülsdonk tenían una educación superior a la que tenían en nuestro trabajo ( $11.55 \pm 2.74$  vs  $6.9 \pm 2.9$  años de escolaridad), lo que puede influir en la diferencia de asociaciones con la educación. Sin embargo, esto no sucede con la edad, que es bastante similar ( $77.06 \pm 6.53$  vs  $80 \pm 5.9$  años) por lo que en esta discrepancia no parece que ese dato sea el que marque la diferencia.

Otras causas, como el método empleado de evaluación de la anosognosia, podrían ser las que explicasen esta variabilidad de resultados. Como ya hemos señalado, gran parte de los estudios han utilizado herramientas de discrepancia entre paciente y cuidador, y nos planteamos si, quizá, aquellos estudios que emplearon métodos más parecidos a la entrevista clínica empleada en nuestro trabajo pudieran tener resultados similares. Analizando sólo estudios que utilizaron escalas de entrevista clínica como evaluación de la anosognosia, vemos que hay algunas similitudes significativas. Como en el trabajo de Aalten et al, uno de los pocos que asoció anosognosia y educación, y que también lo hizo con la edad, con unos resultados similares a los nuestros<sup>432</sup>. Algunos otros demostraron igualmente asociación con la edad<sup>419,432,434,536</sup>. Al igual que en nuestro estudio, en el de López et al la anosognosia no se relacionó con la

## DISCUSIÓN

edad, sexo ni educación, sin embargo en el análisis de regresión logística, sí lo hizo con la edad, que junto con la función ejecutiva, se mostró como factor predictor de anosognosia <sup>417</sup>. El resto de los trabajos no mostró asociaciones similares<sup>387,399,417,418,510,537</sup>, por lo que esta única variable de evaluación de la anosognosia no parece explicar del todo las discrepancias.

Por otra parte, algunos autores han estudiado los diferentes dominios o aspectos de la anosognosia por separado, pudiendo encontrarse asociaciones diferentes entre ellos. En el trabajo de Gilleen et al la conciencia de enfermedad y de las alteraciones del comportamiento se asociaron con la edad media de los pacientes en el estudio y la edad de los mismos al aparecer los primeros síntomas, mientras que la conciencia de los déficits de memoria no se asoció con la edad pero sí lo hizo con el nivel educativo de los pacientes<sup>536</sup>. En nuestro caso, no se estudiaron los diferentes dominios de la anosognosia, por lo que no es posible establecer comparaciones, ni saber si las relaciones hubiesen sido diferentes de haberlo hecho.

De este modo, hay muy pocos estudios que hayan obtenido resultados similares con el nuestro en todas las asociaciones de la anosognosia con la edad, sexo y educación. Pero también es cierto que existen muy pocos trabajos cuyas características y resultados sean similares entre sí.

### **5.2.3.2. RETRASO EN ACUDIR A LA CONSULTA**

En nuestro estudio el retraso en acudir a la consulta no se asoció con la anosognosia. No existe ningún trabajo en la literatura que haya estudiado esta relación y con el que podamos comparar nuestros resultados, aunque sí sabemos que el tiempo de retraso desde los primeros síntomas hasta el diagnóstico es similar a artículos previos, como ya se ha comentado previamente<sup>521,533</sup>. A pesar de ello, si analizamos las causas del retraso, sí existen diferencias. Mientras que en el estudio español EACE<sup>521</sup> los pacientes se demoraron una media de 10.9 meses desde el inicio de los primeros síntomas a la primera consulta de Atención Primaria, en nuestro caso la demora tuvo una mediana de 4 meses. Así, en nuestro estudio la mayor parte del retraso se debió a la demora desde la consulta de Atención Primaria a la

## DISCUSIÓN

Consulta Especializada. Dada la prevalencia de la anosognosia en nuestro estudio, hubiese sido esperable que el retraso fuese mayor desde los primeros síntomas a la consulta de Atención Primaria, por la propia dificultad de los pacientes para reconocer los síntomas de la enfermedad y por lo tanto de solicitar atención médica. A la hora de medir el retraso en acudir a la consulta hay que tener en cuenta varias dificultades. Por un lado, los pacientes con anosognosia no acuden a consulta por no reconocer los síntomas de la enfermedad, pero este mismo motivo es el que puede impedir que, retrospectivamente, sepan cuando comenzaron a presentar alteraciones y por lo tanto este inicio no se pueda medir. En estos casos se da por supuesto que será la familia o el cuidador el que solicite atención médica, y lo hará cuando sea consciente de los síntomas del paciente. Este momento se marcará en nuestra entrevista como inicio de los primeros síntomas, aunque el paciente presente alteraciones con anterioridad. Por lo tanto, es muy difícil medir realmente este momento concreto en los pacientes con demencia por EA, precisando estudios prospectivos muy específicos y controlados. En este aspecto, el estudio de Wilson, realizado en pacientes sanos con seguimiento durante más de 10 años, aportó datos interesantes<sup>439</sup>. Según estos autores, la conciencia de enfermedad comienza a empeorar de forma pronunciada 2.6 años antes del inicio de la demencia, comentando que probablemente se haga evidente alrededor del tiempo de diagnóstico de la enfermedad. Otro estudio reciente, que también evaluó a pacientes que desde estadio cognitivo normal evolucionaron a EA, observó que la anosognosia aparecía 3.1 años antes de la progresión a demencia<sup>412</sup>. Estos datos justificarían la elevada prevalencia que puede alcanzar la anosognosia en el momento del diagnóstico. Pero estos pacientes no tuvieron la necesidad de consultar con su médico, por lo que tampoco somos capaces de saber si la anosognosia hubiese podido retrasar el diagnóstico en condiciones reales.

Por otro lado, desde el punto de vista de la epidemiología de la anosognosia, el caso contrario, es decir que sólo hayan participado en el estudio aquellos pacientes que habían contactado con los dispositivos de salud, puede ser una limitación ya que no analiza aquellos pacientes que no solicitan ayuda médica,

## DISCUSIÓN

quizá precisamente por no ser conscientes de su enfermedad. Si tenemos en cuenta esta premisa, una medida indirecta podría haber sido, por ejemplo, analizar la relación de la anosognosia con la gravedad de la demencia en la primera evaluación, asumiendo que los pacientes con mayor anosognosia acuden más tarde y por lo tanto con una gravedad mayor. Sin embargo, esta relación de la gravedad de la EA y la anosognosia no se observó en nuestro estudio, y como veremos más adelante, es objeto de debate.

Por otra parte, hay que tener en cuenta que no solo la alteración de conciencia de enfermedad del paciente influye a la hora de buscar atención médica. Los propios familiares y cuidadores en muchas ocasiones no son capaces de reconocer los síntomas de la enfermedad. A este respecto, el estudio realizado por Bond et al en Europa objetivó que más del 80% de la población no podría reconocer los síntomas tempranos de la EA<sup>533</sup>. Además, es posible que la valoración retrospectiva realizada por familiares y pacientes en la evaluación basal no sea exacta y subestimasen este periodo.

Así, aunque es esperable que la anosognosia retrase el diagnóstico en la EA, esta relación es muy difícil de medir y no se ha podido establecer en nuestro estudio. En cualquier caso, estimar el inicio de los primeros síntomas de la demencia es un aspecto extremadamente complejo; no solo para el paciente, sino también para su entorno. Por este motivo, cualquier aspecto relacionado con esta valoración está sujeto a grandes sesgos.

### 5.2.3.3 GENOTIPO APO E

Un hallazgo interesante en nuestro trabajo fue la obtención de una puntuación CIR significativamente mayor en pacientes no portadores del alelo  $\epsilon 4$  del genotipo ApoE respecto a los individuos portadores del mismo. Es decir, presentaban menor conciencia de enfermedad aquellos individuos con ApoE $\epsilon 4+$ . Este resultado se mostró en el análisis bivariable, sin embargo no mostró relación en el análisis de regresión logística.

No existen referencias de estudios, hasta el momento, que hayan evaluado la relación de la anosognosia con el genotipo ApoE en pacientes con EA. En los

## DISCUSIÓN

escasos trabajos en los que se han valorado ambas variables el objetivo era el análisis en pacientes con DCL, sin encontrar diferencias significativas en el polimorfismo ApoE en pacientes con y sin anosognosia<sup>411,550</sup>.

En nuestro trabajo se evaluó el genotipo ApoE en 115 pacientes en la evaluación basal y en 90 de la cohorte prospectiva. El 43.3% de los primeros y un 44.4% de los segundos fue portador del alelo ApoE $\epsilon$ 4+.

La menor proporción de portadores de ApoE $\epsilon$ 4+ en los pacientes con anosognosia podría hacernos pensar en la posibilidad de haber incluido en ese grupo pacientes con otro tipo de demencia no EA. Sin embargo, como ya se comentó en la introducción, este gen no es determinante del proceso. La presencia de ApoE4 no es ni necesaria ni suficiente para el desarrollo de la enfermedad. Su sensibilidad y especificidad son bajas y variables<sup>181,182</sup>, y no puede considerarse una prueba diagnóstica de enfermedad independiente del resto de pruebas tradicionales<sup>183</sup>, que sí fueron realizadas en este estudio como método de selección. Por otra parte, no hay que olvidar que a pesar de ser la proporción menor en pacientes con anosognosia, sigue siendo similar o incluso mayor que las proporciones obtenidas en otros estudios<sup>162,166,167</sup>. Es decir, la asociación de ApoE con la anosognosia no parece verse sesgada por la diferente prevalencia en las muestras. Además, aleja la idea de haber incluido pacientes con otras demencias y refleja un adecuado proceso de selección de pacientes.

Del mismo modo, podemos pensar en la influencia de la edad en la relación entre anosognosia y ApoE. Varias investigaciones han demostrado un adelanto de la edad de presentación de la demencia relacionado con el alelo $\epsilon$ 4<sup>161,168,169,170,171</sup>. Si tenemos en cuenta este dato, los pacientes portadores de ApoE $\epsilon$ 4+ serían más jóvenes que aquellos no portadores. Como hemos visto anteriormente, en nuestro estudio la anosognosia se relaciona con mayor edad, así, pacientes más jóvenes mostrarían un grado menor de anosognosia y, a su vez, podrían ser portadores con mayor frecuencia del alelo E $\epsilon$ 4+. Estos datos podrían explicar la relación en el análisis bivariable entre ApoE y anosognosia en el análisis bivariable, que, efectivamente, no se verifica

## DISCUSIÓN

posteriormente en el análisis de regresión logística, en el que se confirma como factor de riesgo la edad, pero excluyendo la genética. Sin embargo, debe tenerse presente que el efecto de la genética, ligada al polimorfismo ApoE sobre la edad es mayor entre los 60 y 75 años<sup>167</sup>. Este grupo de edad fue minoritario en nuestra muestra (un 19% de la evaluación basal) en la que la edad media fue de  $80 \pm 5.9$  años, por lo que la influencia del genotipo sobre la edad en nuestro estudio quizá no sea tan evidente.

Así pues, no es posible saber, con los datos disponibles hasta el momento, el origen de la relación entre genotipo ApoE y anosognosia en nuestro trabajo. No se puede comparar con ninguna otra publicación al respecto y cualquier explicación sería mera especulación.

### 5.2.3.4 AFECTACIÓN COGNITIVA

Los resultados de nuestro estudio mostraron, en el análisis bivariable, una asociación significativa entre mayor afectación cognitiva, medida por MMSE y CAMCOG, y anosognosia más grave en la evaluación basal. Sin embargo, esta relación no se confirmó en el análisis de regresión logística.

Hasta el momento, los diferentes trabajos han aportado datos contradictorios, demostrando asociación entre anosognosia y alteración cognitiva en muchos estudios<sup>377,387,415-418,421,424,432,436,445,447-452</sup>; pero resultados negativos en algunos otros<sup>399,413,422,425,430,431,438,453-457</sup>.

Las relaciones con el MMSE son controvertidas. Por una parte, varios estudios utilizan el MMSE como indicador de la gravedad de la demencia<sup>387,399,416,438,440,458,536,551</sup>. De esta forma, cuando se encuentra relación entre esta escala y la anosognosia los autores concluyen que la falta de conocimiento del deterioro se relaciona con la gravedad de la enfermedad, y no solo con el deterioro cognitivo que ésta conlleva. Sin embargo, ambos conceptos no son similares, y pueden tener asociaciones diferentes. Así, por ejemplo, en el trabajo de Turró, la anosognosia no se relacionó con la puntuación en el MMSE, pero sí lo hizo con la gravedad de la enfermedad evaluada con la escala GDS<sup>413</sup>. Y en otro estudio del mismo autor la

## DISCUSIÓN

anosognosia no se relacionó con el deterioro cognitivo general medido por CAMCOG, pero sí con la gravedad de la EA (según la escala CDR)<sup>510</sup>. Algo similar sucedió en el estudio de Smith et al, en el que la anosognosia no se relacionó con el MMSE pero sí lo hizo con el GDS<sup>441</sup>. Aunque hay que aclarar que, en este trabajo, sin embargo, sí hubo asociación tras realizarse el análisis controlando los síntomas depresivos, por lo que los autores indicaron que la depresión puede ser un factor de confusión en dicha asociación. A pesar de que no hemos encontrado estos mismos resultados en otros estudios, sí es cierto que en nuestro trabajo no se analizó el factor de depresión, que como ya se ha visto en la introducción podría estar asociado a la anosognosia. Quizá este análisis hubiese variado los resultados. En todo caso, lo que sí realizamos fue un análisis separado de la alteración cognitiva medida por MMSE y CAMCOG y de la gravedad de enfermedad por CDR, obteniendo de hecho, diferentes resultados en el análisis bivariable como en los estudios mencionados.

Por otra parte, los estudios que se basaron en pacientes con puntuaciones de MMSE altas o diferentes tipos de demencia pudieron obtener resultados diferentes en su relación con el MMSE, y dar lugar a sesgos o resultados no comparables con nuestro trabajo<sup>432,438,454</sup>.

Además, como en la prevalencia, hay que tener en cuenta que los diferentes métodos de evaluación pueden condicionar resultados diferentes. Por ejemplo, en el trabajo de Leicht et al la anosognosia medida por entrevista clínica y por escala de discrepancia entre paciente y cuidador sí se relacionó significativamente con el MMSE, mientras que al utilizar la escala de discrepancia entre respuestas del paciente y el resultado de los test, no se demostró esta asociación<sup>447</sup>. En el estudio de Orfei et al la anosognosia medida con la escala AQ-D se relacionó con el MMSE y la escala CIR de juicio clínico no lo hizo<sup>537</sup>. Llama la atención que varios trabajos que han utilizado escalas de entrevista clínica similares a las nuestras tampoco han encontrado relación entre el MMSE y anosognosia. Ejemplo de ello es el trabajo mencionado de Donata Orfei et al<sup>537</sup>, pero también los de Gilleen et al<sup>536</sup>, Reed et al<sup>399</sup> o Arkin et al<sup>453</sup>. Sin embargo, no sucedió lo mismo en algunos otros<sup>418,432,433,451,552</sup>. Por



## DISCUSIÓN

lo que, aunque la herramienta utilizada para la evaluación de la anosognosia pueda influir, no justifica del todo las diferencias en los resultados.

A parte de lo expuesto, en el estudio la asociación de anosognosia con los test neuropsicológicos hay que tener en cuenta dos aspectos que también podrían ser de importancia. Primero, los diferentes dominios de la anosognosia pueden presentar comportamientos diferentes. Esto se hace evidente sobre todo en el caso de la anosognosia cognitiva y del comportamiento<sup>377,415,449</sup>. En el estudio de Gilleen et al, la anosognosia global no se relacionó con el MMSE, pero la anosognosia específica de déficits de memoria sí lo hizo con test específicos dirigidos a la evaluación de la misma<sup>536</sup>. Esto también sucede en el estudio de Starkstein, en el que la anosognosia cognitiva se relaciona con los test cognitivos, mientras que la anosognosia de las alteraciones de conducta no lo hace<sup>449</sup>. Por lo tanto, si el método de evaluación de la anosognosia se centra en el aspecto cognitivo, puede tener una relación diferente con los test neuropsicológicos que en el caso de evaluarse la conciencia de los síntomas psiquiátricos, el deterioro funcional o la anosognosia global. Es decir, a la hora de comparar resultados habría que tener en cuenta qué tipo de anosognosia se está evaluando ya que quizá los resultados no sean comparables.

En segundo lugar, en gran parte de los estudios que intentan valorar la relación específica de la anosognosia con los déficits cognitivos, los autores no toman como medida las escalas genéricas como el MMSE, el CAMCOG o el ADAS-Cog. En estos casos, los autores evalúan por separado cada función cognitiva específica, en el empeño de averiguar cuáles son las alteraciones cognitivas causantes de la alteración de la conciencia en la EA y sus mecanismos subyacentes. De modo que algunos estudios no encontraron relación entre anosognosia y funcionamiento cognitivo general evaluado por MMSE pero sí con test neuropsicológicos específicos como el Wisconsin Card Sorting Test (WCST)<sup>461</sup>, el Maze Learning test<sup>461</sup>, el Stroop Test<sup>436</sup>, la fluencia verbal<sup>460</sup>, las alteraciones específicas de memoria de reconocimiento<sup>399</sup> o la disfunción ejecutiva<sup>417,470</sup>. Autores como Michon<sup>422</sup> o Amanzio<sup>553</sup> no encontraron asociación entre anosognosia y MMSE, pero sí con los test específicos de función ejecutiva, entendiendo que las estructuras implicadas pueden jugar un

## DISCUSIÓN

papel importante en la conciencia de los déficits. Igualmente, puede objetivarse el caso contrario, una asociación entre MMSE y anosognosia que luego varíe al estudiar test más específicos. Esto sucedió el estudio de Sevush et al<sup>445</sup>. En éste la anosognosia se relacionó con MMSE pero, al valorar la asociación con test cognitivos más específicos, los dirigidos a la evaluación de la memoria mantuvieron la asociación, mientras que los dirigidos a la evaluación del lenguaje no lo hicieron. Por lo tanto, los resultados pueden ser diferentes si se estudia el MMSE u otros test más específicos, y, aunque la relación de la anosognosia con las alteraciones cognitivas pueda demostrarse, sigue siendo conflictivo saber si la relación se establece con el deterioro global o específicamente con la memoria, con las funciones ejecutivas, con la fluencia verbal o con otras esferas cognitivas. Así, es posible que la única asociación con el MMSE no aporte datos suficientes que verifiquen o apoyen la asociación de la conciencia de enfermedad con el trastorno cognitivo. Una de las limitaciones de nuestro trabajo es la falta de un análisis más profundo de las escalas o la de utilización de herramientas más específicas, así como la carencia de análisis por dominios, ya comentado.

En el caso concreto del CAMCOG, la relación es difícil de analizar ya que, a pesar de ser una escala neurocognitiva empleada en nuestro país, solo hemos encontrado un trabajo dedicado a la anosognosia en la EA que utilice esta herramienta<sup>510</sup>. En dicho estudio el objetivo principal fue comparar dos métodos de evaluación de anosognosia, y aunque hubo discrepancias entre ellos, ya comentadas, ninguna de las dos medidas de anosognosia (juicio clínico y discrepancia con el cuidador) se asoció en el análisis bivariable con el CAMCOG. Estos resultados son discrepantes con los nuestros. Aunque no se realizó el análisis de regresión logística con estas variables y la comparación puede ser incompleta, teniendo en cuenta que en el posterior análisis de regresión logística de nuestro trabajo tampoco se estableció dicha asociación.

Por último, siempre hay que tener en cuenta la característica principal de nuestro estudio: el análisis en el momento del diagnóstico. En el único caso de estudio de los pacientes en el momento de diagnóstico de Verhúlsdonk et al<sup>513</sup>, los autores solo midieron la asociación con diferentes test dirigidos a dominios

## DISCUSIÓN

específicos (Trail-Making-Test, fluencia semántica, memoria verbal...) pero no incluyeron el MMSE como indicador global. Por otro lado, se escogieron pacientes con puntuaciones en el MMSE elevadas, por lo que no es posible comparar los resultados de nuestro trabajo con estudios similares.

Aparte de los aspectos y diferencias entre estudios comentados anteriormente, que hacen difícil la comparación de nuestro trabajo con muchos otros, cabe destacar que la relación del deterioro cognitivo evaluada por MMSE y CAMCOG en el análisis bivariable en nuestro trabajo, no se mantiene posteriormente en el de regresión logística. Una posible explicación de nuestros resultados podría ser la influencia que la educación pueda tener en la relación entre MMSE y CAMCOG y anosognosia. En este sentido, la asociación bivariable entre anosognosia y MMSE podría haber sido resultado de que la educación previa del paciente hubiese podido modificar el desempeño de los test cognitivos. Esto explicaría los resultados en el análisis de regresión logística en el que la anosognosia no se relaciona con el MMSE ni con el CAMCOG pero sí con la educación del paciente.

En todo caso, varios trabajos han concluido que la anosognosia puede estar relacionada con el deterioro cognitivo, pero no explicarse únicamente por el mismo<sup>399,457,536</sup>, corroborando nuestros resultados en el análisis de regresión logística. Sousa et al afirman en su trabajo que la conciencia y la función cognitiva son independientes<sup>430</sup>. En el estudio realizado por McGlynn<sup>458</sup>, los pacientes subestimaron sus propios déficits en las diferentes pruebas realizadas, pero no fue así con los de sus esposas y cuidadores, que sí evaluaron de forma adecuada, por lo que el autor defiende que la anosognosia no puede ser debida solo a deterioro cognitivo, ya que éste condicionaría una inadecuada valoración en todos los casos. Y autores como Orfei<sup>537</sup>, Starkestein<sup>449</sup>, Vogel<sup>475</sup>, Kashiwa<sup>436</sup>, Aalten<sup>432</sup>, Migliorelli<sup>415</sup>, entre otros, afirman que existen otros factores, como los síntomas psiquiátricos, que pueden jugar un papel fundamental en la conciencia de la enfermedad más allá del deterioro cognitivo, apoyando así el resultado de nuestro trabajo.

## DISCUSIÓN

### 5.2.3.5 GRAVEDAD DE LA DEMENCIA

La asociación entre la anosognosia y la gravedad de la demencia siempre ha sido objeto de debate. Las causas de que los autores hayan mostrado discordancias en sus trabajos pueden ser varias. Entre ellas, los diferentes métodos de evaluación, como sucede con otras variables, que pueden influir en la asociación entre anosognosia y gravedad. En caso de utilizar escalas de discrepancia entre las respuestas del paciente y la realización de pruebas, la gravedad de la demencia influye directamente en los resultados de los test, tanto cognitivos como de funcionalidad o psiquiátricos. Si se utilizan evaluaciones de discrepancia entre paciente y cuidador, es posible que la gravedad del paciente influya de manera indirecta en las respuestas del cuidador, que además, estarán siempre sometidas a la subjetividad del mismo. La utilización de la entrevista clínica también podría estar sujeta a sesgos en relación con la gravedad en caso de que el clínico incorpore o modifique las puntuaciones según los resultados del paciente en los test de evaluación de la demencia. En el caso de nuestro trabajo este problema se atajó realizando el test de anosognosia en los diez primeros minutos de la entrevista, de manera que el evaluador no pudo verse influido por los resultados de los test posteriores.

Por otra parte, puede contribuir lo ya comentado previamente: muchos trabajos han utilizado el MMSE como medida de gravedad de la EA. Sin embargo, está claro que la gravedad de la demencia va más allá de la mera evaluación del deterioro cognitivo. Si nos centramos en trabajos que han evaluado la gravedad en relación con la anosognosia, utilizando escalas diseñadas para ello, encontramos numerosos estudios que muestran asociación entre ambas variables<sup>377,383,413,414,432,434,436,446,448,451,492,510</sup>. Estos resultados discrepan con los obtenidos en nuestro estudio, en el que no se halló asociación de anosognosia con la gravedad de la enfermedad, ni en el análisis lineal ni en el de regresión logística. En el estudio de McDaniel et al<sup>448</sup> incluido en el proyecto CERAD, se analizaron 670 pacientes, utilizando entrevista clínica para la valoración de la anosognosia y el Short Blessed Test, Blessed Dementia Rating Scale (BDRS) y la Clinical Dementia Rating Scale (CDR) como escalas de la gravedad de la

## DISCUSIÓN

demencia. Todas las escalas de gravedad de la demencia se asociaron con la anosognosia, siendo significativa en el caso de la BDRS. En los estudios longitudinales de Turró et al<sup>414</sup> y Aalten et al<sup>432</sup> la anosognosia en la evaluación basal se asoció con la gravedad de la demencia evaluada por GDS. Y en el trabajo de Turró et al<sup>510</sup> en el que el objetivo principal era comparar dos métodos de evaluación de anosognosia, ninguna de las dos medidas de anosognosia se asoció con el CAMCOG pero si con la gravedad medida por CDR.

Sin embargo, en otros casos, los resultados se asemejan a los nuestros<sup>425,430,435,438,453,476,491,497</sup>. Así, por ejemplo, Sousa et al<sup>430</sup> no encontraron relación entre anosognosia y gravedad de la enfermedad; y Starkstein et al<sup>425</sup> concluyeron que la anosognosia no está influida por el deterioro cognitivo tanto por no encontrar asociación entre las variables, como por el descubrimiento de anosognosia severa en algunos pacientes en estadios iniciales de la enfermedad. Estos resultados también se observaron en los trabajos de Derousneé et al<sup>416</sup> en el que algunos individuos en estadios leves de EA mostraron tener pobre conciencia de sus déficits, o en el de Spitznagel et al<sup>554</sup> en que en pacientes con EA muy leve la anosognosia ya estaba presente, aún antes de que se mostrase un deterioro en las actividades de la vida diaria. Incluso varios estudios han demostrado la presencia de anosognosia en DCL y estadios preclínicos y prodrómicos de EA<sup>452,555,556,541</sup>. Por otro lado, también se ha demostrado, en alguna ocasión, el caso contrario. En trabajos como el de Kiyak et al<sup>557</sup> se afirmaba que existen pacientes parcialmente conscientes de sus déficits incluso cuando la enfermedad progresa, y en el de Kolter-Cope hubo pacientes que mantuvieron conciencia de afectación psiquiátrica preservada en estadios más avanzados<sup>457</sup>.

Estos hallazgos son congruentes con varios trabajos que han proporcionado evidencias de que la anosognosia, el deterioro cognitivo y la gravedad de la enfermedad no presentan una asociación lineal. Avondino comunicó un efecto meseta en la demencia leve y moderada, con puntuaciones de anosognosia parecidas a pesar de existir diferencias en la gravedad de la enfermedad<sup>462</sup>. Por su parte, en el trabajo de Wilson<sup>439</sup> la conciencia de enfermedad estuvo

## DISCUSIÓN

estable hasta 2.6 años antes del inicio de la demencia, para posteriormente disminuir de forma brusca. Y en el posterior de Hanseeuw<sup>412</sup> apareció 3.1 años antes de la progresión a EA, por lo que parece existir en estadios prodrómicos. Todos estos datos apoyan los resultados de nuestro trabajo, en el que no se observa relación entre gravedad de demencia y anosognosia, respaldando la idea de que no solo el grado de demencia puede explicar el fenómeno de la conciencia de enfermedad. Además, si tenemos en cuenta estas relaciones longitudinales, nos damos cuenta de que en estudios transversales, el momento en que se realiza el estudio podría variar la relación de las variables, y por lo tanto dar lugar a confusión en el análisis de los resultados y en la comparación de los mismos.

El que la relación con la gravedad no sea uniforme se hace extensivo a la diferencia que se puede apreciar según los dominios estudiados. Según el estudio de Kolter-Cope et al<sup>457</sup> la conciencia de las alteraciones psiquiátricas puede permanecer intacta hasta estadios finales, mientras que la de los déficits cognitivos empeora antes, de manera que las relaciones de las mismas con la gravedad no serán similares, ni lineales. En el trabajo de Kiyak et al<sup>557</sup> los pacientes reconocieron el deterioro en las ADL a lo largo del tiempo, a pesar de empeorar progresivamente la capacidad cognitiva, indicando que la conciencia del deterioro funcional se conserva parcialmente en pacientes con enfermedad de Alzheimer en estadios moderados. Aunque este resultado se contrapone con estudios como los de Sousa et al<sup>430</sup> y Clare et al<sup>438</sup> que afirman que en la EA leve la anosognosia se manifiesta predominantemente en la alteración de las actividades de la vida diaria, siendo menor la cognitiva y todavía menos representativa la del funcionamiento socio-emocional. Es decir, los diferentes dominios de la anosognosia evolucionan de forma diferente y se relacionan de manera diversa con la gravedad de la demencia, por lo que el momento de la demencia que evaluemos y el dominio de anosognosia que analicemos influirán en los resultados. Como ya se ha comentado en otras ocasiones, nuestro análisis no incluyó el estudio de los diferentes dominios de la anosognosia, no pudiendo compararse con estudios tan específicos.

## DISCUSIÓN

Así, parece que aunque la anosognosia es una característica que aumenta con el grado de enfermedad, esta gravedad no es suficiente para explicar la presencia de la misma, la variabilidad en su inicio y en su tasa de progresión. Como ya se ha comentado previamente, factores como los sociodemográficos o los síntomas psicológicos y conductuales pueden presentar una importante influencia en la presencia de anosognosia en el momento en que los pacientes son diagnosticados.

### 5.2.3.6 SÍNTOMAS PSIQUIÁTRICOS Y ALTERACIÓN CONDUCTUAL

En nuestro trabajo los síntomas conductuales se relacionaron con el grado de anosognosia en el análisis de regresión logística, en el que se identificó la escala NPI-Q gravedad como factor de riesgo independiente para anosognosia. Estos resultados se corresponden con la mayor parte de los estudios que han analizado la asociación entre las dos variables<sup>383,414,418,419,423,427,436</sup>. Además, numerosas investigaciones han asociado la anosognosia con diversas alteraciones del comportamiento y sintomatología psiquiátrica como la agitación<sup>427,464</sup>, manía y risa patológica<sup>415</sup>, desinhibición<sup>383,436,558</sup>, apatía<sup>416,423,465,466,558</sup>, irritabilidad, hostilidad y ansiedad<sup>383,427,467,468</sup>, conducta motora aberrante<sup>382,423</sup>, psicosis<sup>425</sup> y delirios e ilusiones<sup>446,469</sup>.

Si tenemos en cuenta los métodos de evaluación, tanto de los síntomas psiquiátricos como de la anosognosia, nuestro estudio se puede comparar con trabajos como el de De Carolis et al<sup>419</sup> o el de Aalten et al<sup>432</sup>. En el primero, los autores utilizan la escala CIR para evaluación de la anosognosia y la NPI-Q para los síntomas psiquiátricos, las mismas herramientas que utilizamos en nuestra investigación; y también hallaron una correlación positiva entre el NPI-Q y la anosognosia global. En el caso de Aalten et al, realizaron un estudio longitudinal en el que la medida de anosognosia fue una entrevista basada en juicio clínico (GRAD), utilizando de la misma manera la NPI-Q para los síntomas psiquiátricos<sup>432</sup>. El análisis bivariable y de regresión logística de la evaluación basal mostraron una asociación significativa con el NPI-Q total. Tanto los métodos de evaluación como los resultados son similares a nuestro estudio. En otro trabajo, en esta ocasión llevado a cabo por Turró, en el que el

## DISCUSIÓN

objetivo principal fue comparar dos métodos de evaluación de anosognosia, tanto la escala de juicio clínico, más parecida a la utilizada en nuestro trabajo, como la de discrepancia paciente-cuidador se asociaron con la escala NPI-Q<sup>510</sup>. Igualmente, en el estudio de Vogel et al los síntomas psiquiátricos, estimados también con la escala NPI-Q, son significativamente mayores en pacientes con anosognosia, tanto en la evaluada con escala de juicio clínico como en la obtenida con la escala de discrepancia paciente-cuidador<sup>552</sup>.

Dada la relación de los síntomas psiquiátricos con la anosognosia, diversos autores han planteado que podrían existir mecanismos neuropsicológicos compartidos<sup>415,449,469,552,559</sup>. A raíz de varias investigaciones al respecto, se sugirió, además, que las estructuras cerebrales implicadas podrían desempeñar papeles diferentes según el aspecto de anosognosia estudiado. Autores como Kolter-Cope<sup>457</sup>, Starkstein<sup>449</sup>, Spalleta<sup>423</sup> o Chen<sup>418</sup> observaron que la anosognosia no era igual para todos los dominios afectados, existiendo dos aspectos claramente diferenciados: conciencia de los problemas psiquiátricos y anosognosia de los déficits cognitivos. La anosognosia de los problemas de conducta en estos trabajos se presentaba de forma diferente y con correlaciones clínicas distintas a la anosognosia cognitiva, pudiendo formar parte, según los autores, de un síndrome de desinhibición. Éste, tendría mecanismos cerebrales comunes que podrían controlar las conductas y participar activamente en la conciencia. Así, en estos trabajos la anosognosia conductual se relacionaba con los síntomas psiquiátricos, pero no con los déficits cognitivos, la gravedad de la enfermedad ni la duración de la misma, al contrario que sucedía con la anosognosia cognitiva. Si analizamos con más detalle otros artículos vemos que, aunque con algunas diferencias, las asociaciones pueden parecerse. Por ejemplo en el estudio de Harwood et al la anosognosia que se analiza es únicamente cognitiva y se asocia con deterioro cognitivo y síntomas depresivos pero no con edad ni síntomas psiquiátricos como psicosis y hostilidad<sup>427</sup>. En la investigación de De Carolis los autores utilizaron la escala CIR como herramienta de evaluación de la anosognosia, pero cuando evaluaron las cuatro preguntas de la escala por separado, la que valoraba la anosognosia de los déficits cognitivos se asoció con los test de



## DISCUSIÓN

memoria y depresión, y aquella dirigida a la conciencia de progresión de enfermedad lo hizo con las conductas motoras aberrantes y agitación nocturna<sup>419</sup>. El hecho de que en los escasos trabajos en los que no se muestra relación de la anosognosia con los síntomas psiquiátricos se evalúe únicamente la anosognosia cognitiva apoya esta hipótesis<sup>417,427</sup>. Si observamos detenidamente estos trabajos, vemos que muchas asociaciones descritas con la anosognosia de comportamiento coinciden con las halladas en nuestro trabajo, en el que la conciencia de enfermedad se relaciona con los síntomas psiquiátricos pero no con las escalas cognitivas MMSE y CAMCOG, con la gravedad ni con la duración de la enfermedad desde los primeros síntomas en el análisis de regresión logística. En nuestro caso, la anosognosia evaluada es la de reconocimiento de enfermedad a través de una escala breve de juicio clínico. En esta escala no hay ítems que profundicen en el empeoramiento cognitivo, psiquiátrico o funcional, siendo más bien una escala global en la que el clínico evalúa en qué grado en el paciente es consciente de que padece una enfermedad, y no dominios concretos de la misma. No son muy numerosos los trabajos en los que éste haya sido el método utilizado o el dominio evaluado, y en menos aún en los que se hayan estudiado asociaciones con los síntomas psiquiátricos. Como hemos visto en apartados previos, nuestro trabajo presenta diferencias con la mayor parte de los estudios analizados en cuanto a la asociación con los déficits cognitivos o la gravedad, la alteración funcional o la sobrecarga y, nos preguntamos, si estas diferentes asociaciones podrían estar relacionadas con este aspecto. Es decir, si esta conciencia de enfermedad y de su progresión evaluada de forma global con una escala breve de juicio clínico podría formar parte del mismo síndrome de desinhibición y conducta descrito por Starkstein y, por lo tanto, relacionarse con alteraciones psiquiátricas pero en menor medida cognitivas. Los escasos trabajos que han estudiado los síntomas psiquiátricos y la anosognosia utilizando estas mismas escalas para la misma tienen ciertas semejanzas con nuestro estudio. Presentan similar asociación con los síntomas psiquiátricos<sup>419,432,510,552</sup>, y de algunos incluso con la edad<sup>419,432</sup> y educación<sup>432</sup> como en nuestro estudio. Además no muestran asociación con la gravedad de la demencia<sup>510</sup>, con el CAMCOG<sup>510</sup> ni el MMSE. Aunque en los estudios de Aalten et al<sup>432</sup> y De Carolis et al<sup>419</sup> sí se objetivó una

## DISCUSIÓN

asociación con el deterioro cognitivo, hay que tener en cuenta que estos son los estudios que incluyeron pacientes con otras demencias diferentes a EA. En el estudio de Gilleen et al los autores estudiaron la anosognosia global evaluada por juicio clínico, así como la cognitiva y la de comportamiento<sup>536</sup>. La anosognosia global de enfermedad se asoció con la edad y con el ánimo, pero no con la gravedad de la demencia ni con la sobrecarga del cuidador, que sí lo hicieron con la anosognosia cognitiva. Estos resultados son similares a los obtenidos en nuestro trabajo.

Si nos fijamos en trabajos en los que la anosognosia se mide con otras escalas más detalladas, con más ítems y/o con discrepancias de paciente-cuidador las similitudes no son tan claras. Así, por ejemplo, en el estudio de Spalleta et al los autores estudiaron la anosognosia cognitiva, la del comportamiento y la global medida por discrepancia paciente-cuidador<sup>423</sup>. La diferencia de asociaciones por dominios fue similar a las ya comentadas, con relación de la anosognosia de la conducta con los síntomas psiquiátricos que no se halla en la cognitiva, y del MMSE con esta última pero no con la conciencia de las alteraciones de la conducta. Sin embargo, la anosognosia global siguió asociándose a MMSE. De la misma manera, en el estudio de Orfei et al<sup>537</sup> la anosognosia medida con la escala AQ-D se relacionó con la funcionalidad y el MMSE y la escala CIR de juicio clínico no lo hizo, aunque en este trabajo no se evaluaron los síntomas psiquiátricos.

La escala más utilizada en los estudios de anosognosia es la AQ-D de discrepancia paciente-cuidador en la que 22 de los 30 ítems hacen referencia a funciones cognitivas<sup>415</sup>, por lo que podría ser que la relación con el deterioro cognitivo que se observa en muchos trabajos y que no se verifica con escalas de juicio clínico tenga que ver con este hecho.

En base a las relaciones mencionadas podríamos sospechar que la anosognosia global de enfermedad, evaluada como juicio clínico, puede estar relacionada o formar parte del mismo síndrome de desinhibición que la anosognosia conductual, y corroborar nuestros resultados. Aunque hay que tener en cuenta que no todos los estudios coinciden con las relaciones

## DISCUSIÓN

previamente descritas, como algunos trabajos ya comentados que utilizando escalas de juicio clínico sí mostraron relación con las alteraciones cognitivas<sup>418,432,433,451,552</sup>.

### 5.2.3.7 DEPENDENCIA FUNCIONAL

La relación de la discapacidad y la dependencia funcional con la anosognosia ha sido poco estudiada hasta el momento. La mayor parte de los trabajos que se han centrado en la evaluación de estos síntomas han enfocado el estudio en la anosognosia de los mismos. Algunos de ellos han verificado que los pacientes con EA en diferentes estadios, incluso en DCL, pueden no ser conscientes del deterioro de sus déficits en las capacidades en la vida cotidiana<sup>377,455,479,480</sup>. Sin embargo, la relación de la discapacidad con la alteración de conciencia de la propia enfermedad ha sido poco evaluada.

En nuestro estudio la puntuación basal de la anosognosia no se relacionó con la puntuación RDRS-2 de discapacidad funcional, ni el análisis bivariable ni en el de regresión logística. Estos resultados concuerdan con otros estudios como el de Lehrner et al, en el que la anosognosia no se vinculó con el deterioro funcional en pacientes con EA<sup>452</sup>. Tampoco en el trabajo de Starkstein la asociación fue significativa<sup>425</sup>. Sin embargo, en otros estudios sí se encontró relación entre las dos variables<sup>383,414-416,425,430,510</sup>. Incluso en un estudio de Conde-Sala las pobres habilidades funcionales se mostraron predictoras de anosognosia<sup>383</sup>.

Es difícil saber el porqué de estas diferencias de nuestro estudio con otros, aunque las dificultades de evaluación y comparación son múltiples. Como se ha comentado en el resto de los apartados, los métodos de evaluación varían entre estudios. Los trabajos mencionados difieren con respecto al nuestro, tanto en la valoración de la anosognosia como en la de la dependencia funcional. En la mayor parte de ellos, la anosognosia se evaluó por métodos de discrepancia paciente-cuidador, método diferente al utilizado en nuestro estudio. Sin embargo, en un trabajo de Turró en que los autores utilizaron un método de entrevista clínica, de características similares a la nuestra, para la evaluación de la anosognosia, ambas variables siguieron mostrando

## DISCUSIÓN

relación<sup>384</sup>; y en otro trabajo de los mismos autores en el que el objetivo principal era comparar dos métodos de evaluación de anosognosia, las dos medidas de la misma (juicio clínico y discrepancia paciente-cuidador) se asociaron con la escala de dependencia funcional<sup>510</sup>. Es decir, aunque la evaluación de la anosognosia pueda mostrar diferencias según el método utilizado, parece que solo este factor no puede explicar por completo las distintas asociaciones. Aun así, es interesante destacar que, en este último estudio de Turró, se apreció que la discapacidad funcional fue la característica que mayor influencia tuvo en la diferencia de prevalencia de anosognosia con los dos métodos de evaluación. Esto puede llevar a pensar que el propio deterioro funcional influyese en la evaluación de la anosognosia tanto por los cuidadores como por los clínicos entrevistadores, y que pudiesen, así, sobrestimar la anosognosia de los pacientes con mayores dificultades en las actividades diarias. Esta circunstancia no puede darse en nuestro caso al realizarse la entrevista por un clínico al inicio de la consulta.

Si centramos la atención en el método utilizado para evaluar la dependencia, también existen numerosas diferencias. Investigaciones como las de Derousné et al<sup>416</sup> y Sousa et al<sup>430</sup> analizaron la funcionalidad con las escalas de Lawton y Brody y la escala de Pfeffer, respectivamente, que se centran en las actividades instrumentales de la vida diaria. Con estas escalas se dejan sin analizar actividades básicas u otros síntomas, por lo que la evaluación es parcial y muy diferente a la nuestra. En la escala RDRS-2 se reflejan actividades de la vida diaria, grado de incapacidad y problemas como alteración del ánimo o confusión mental. Estas diferencias, fundamentales en la evaluación de los pacientes con EA, hacen que los resultados no puedan ser equiparables.

Por otra parte, aunque las escalas sean diferentes y la comparación no sea exacta, gran parte de los autores parecen arrojar resultados de discapacidad mayores que los nuestros<sup>384,415,510</sup>. A esto ha podido contribuir el hecho de que en nuestro análisis los pacientes están recién diagnosticados, por lo que cabría esperar que tuviesen menor dificultad para las actividades básicas de la vida diaria. Por otro lado, no hay que olvidar que la escala de discapacidad se basa

## DISCUSIÓN

en las respuestas del cuidador, y por lo tanto, están sometidas a subjetividad. El hecho de que los pacientes hayan tenido un diagnóstico reciente puede también influir en la percepción que los cuidadores tienen de la incapacidad del paciente en ese momento, que podría ser menor que la real, dado que la supervisión quizá no haya sido tan intensa como la esperada tras conocer el diagnóstico de demencia.

Adicionalmente, nos podemos preguntar si la diferencia de resultados puede ser debida a la diferencia de gravedad de la EA en los pacientes de cada estudio, ya que la pérdida de capacidades tanto instrumentales como de la vida diaria es esperable que empeore con el avance de la enfermedad. Así, por ejemplo, el estudio de prevalencia de Turró se realizó con una muestra de pacientes con mayor gravedad de EA que en nuestro estudio. En este mismo trabajo, el hecho de que la discapacidad funcional no se asociara en los casos leves, a pesar de hacerlo en la muestra global, apoya esta suposición<sup>413</sup>. Sin embargo, esto no sucede en otros trabajos, realizados en demencia leve, estadios iniciales, e incluso el DCL en los que si se mostró asociación con la funcionalidad<sup>383,416,430,452</sup>. En el estudio de Conde-Sala, incluso se objetivó una asociación contraria. La relación de la funcionalidad con la anosognosia fue significativa en pacientes con puntuación GDS de 4, perdiendo relevancia y significación con el incremento de gravedad de la demencia; sin ser significativa en los grupos con GDS 5 y 6<sup>383</sup>. Estos resultados podrían ser relevantes, ya que es posible que en las demencias moderadas la asociación de la funcionalidad con la anosognosia sea dudosa, resultados que se aproximarían más a los hallados en nuestro trabajo.

### **5.2.3.8 SOBRECARGA DEL CUIDADOR**

En nuestro estudio la sobrecarga del cuidador medida con la escala Zarit no se relacionó con la anosognosia, ni en el análisis bivariable ni en el de regresión logística. Aunque algunos autores han presentado resultados similares<sup>430</sup>, en la mayor parte de los trabajos se ha demostrado una asociación negativa entre ambas<sup>383,384,414,455,467,486,487,509</sup>, por lo que estos resultados pueden resultar sorprendentes o inesperados.

## DISCUSIÓN

Si analizamos las diferencias con los estudios expuestos, una de las principales es la escala de evaluación de la anosognosia, basada en casi los casos mencionados en la discrepancia paciente-cuidador. A este respecto, existen dos estudios que analizaron la variabilidad de la puntuación de anosognosia dada por los cuidadores en relación con la sobrecarga del mismo<sup>488,489</sup>. Los resultados verificaron que cuidadores más sobrecargados podrían evaluar de forma más negativa a los pacientes, llevando a puntuaciones de discrepancia mayores que resulten en mayor anosognosia, de esta forma podría llegar a establecerse una relación entre ambas variables. En nuestro caso este factor no puede darse ya que se evaluó la anosognosia a través de una escala de juicio clínico, por lo que las puntuaciones del cuidador no tuvieron tanto peso.

Por otra parte, la sobrecarga del cuidador es un fenómeno multidimensional e influenciado por múltiples factores que podrían suponer un sesgo en la evaluación del mismo. Algunos estudios como el de Seltzer et al<sup>487</sup> no tuvieron en cuenta la alteración del comportamiento y los síntomas psiquiátricos cuya contribución a la sobrecarga se ha reflejado en varios trabajos<sup>485,488,509</sup>. En este aspecto nuestro estudio sí analizó los síntomas psiquiátricos, como hemos visto anteriormente. A pesar de lo cual presenta limitaciones, ya que no se valoraron ciertas características que podrían influir en la evaluación de la sobrecarga, como la depresión de los cuidadores, la edad o la relación de los mismos con los pacientes que, según algunos trabajos, sí pueden repercutir en dicha evaluación<sup>485,489</sup>. Otra limitación importante de nuestro estudio es que en ocasiones los cuidadores de la primera y segunda evaluación no fueron los mismos, debido, en su mayor parte, a problemas para acudir a la cita. Esto puede haber tenido implicaciones en los resultados de sobrecarga obtenidos en la segunda evaluación.

También hay que tener en cuenta que en nuestro análisis evaluamos la conciencia global de enfermedad pero, si se analiza la anosognosia por dominios, las asociaciones pueden ser diferentes, tal como se ha explicado previamente. Así por ejemplo, en el trabajo de Seltzer et al<sup>487</sup> la sobrecarga del cuidador se relaciona con la anosognosia cognitiva pero no con la de los déficits en actividades de la vida diaria, ni con la de alteración del

## DISCUSIÓN

comportamiento. Rymer et al<sup>509</sup> demostró asociación con la anosognosia cognitiva y del comportamiento en el estudio bivariable pero solo con la del comportamiento en el análisis de regresión logística. En el estudio de Gilleen et al, la sobrecarga del cuidador tampoco se relacionó con la anosognosia global medida por entrevista clínica, tal como en nuestro trabajo, pero sí lo hizo con la incapacidad de los pacientes de reconocer los síntomas psiquiátricos y conductuales<sup>536</sup>. Es posible que si hubiésemos analizado la anosognosia por dominios se hubiesen podido establecer relaciones diferentes, orientando mejor la asociación entre ambas variables.

En el estudio de la anosognosia y la sobrecarga del cuidador cabe destacar el trabajo de Turró et al, realizado a 124 pacientes de nuestro país y sus respectivos cuidadores<sup>384</sup>. En este trabajo, los autores utilizan una escala clínica para la evaluación de la anosognosia y la Zarit para la sobrecarga del cuidador, por lo que los métodos de evaluación son bastante parecidos a los nuestros. También el número de participantes y sus características sociodemográficas fueron similares. Sin embargo, la media de puntuación de la escala de sobrecarga fue de 43.6 puntos, mientras que la media en nuestra primera evaluación fue de  $31 \pm 17.3$ , considerablemente más bajo. Los resultados de este estudio confirmaron que las puntuaciones de sobrecarga del cuidador aumentaban con mayor grado de anosognosia, contribuyendo hasta en el 14.7% de la variabilidad, y que la presencia de anosognosia en la EA es un factor independiente que incrementa la sobrecarga del cuidador aumentando el desgaste físico, el aislamiento social, la dependencia y el estrés relacionado con el cuidado. Hay varias diferencias en los estudios que hay que analizar y que, quizá, puedan ser en parte la explicación de los diferentes resultados. Por una parte, en el estudio de Turró, los autores utilizan la escala española validada del cuestionario Zarit de Martín et al<sup>372</sup>. En este trabajo se presenta el cuestionario traducido, pero con una escala de frecuencia codificada de 1 a 5 y por lo tanto puntuando de forma global de 22 a 110 puntos. Sin embargo, la valoración con una escala de 0 a 4 (con puntuaciones de 0 a 88) es la que se sigue en las versiones del cuestionario en todos los idiomas, la más utilizada y la que empleamos en nuestro trabajo<sup>359</sup>. La

## DISCUSIÓN

utilización de una puntuación diferente en el estudio de Turró deriva en que los resultados no se puedan comparar de forma directa con los de nuestro estudio, ya que puede presentar puntuaciones de sobrecarga artificialmente altas. Por otra parte, es muy importante destacar, una vez más, que la característica principal de nuestro trabajo es que los pacientes acaban de ser diagnosticados, por lo que es esperable que la familia y los cuidadores hayan experimentado menos sobrecarga que la evaluada en el trabajo de Turró. En concreto, en este último, los pacientes presentan una media de 3.8 años de evolución de la enfermedad en el momento del estudio, mientras que, en nuestro caso, los primeros síntomas de la enfermedad se manifestaron una media de 25 meses antes del diagnóstico. Esta característica de nuestro trabajo puede establecer diferencias, no solo con el estudio de Turró, sino también con los previamente mencionados. Algunos autores<sup>534,535</sup> manifiestan que las funciones del cuidador dependen del grado de discapacidad del paciente y están ligadas al curso evolutivo de la enfermedad. Según Berwig et al<sup>534</sup> la situación del cuidador, las necesidades y la sobrecarga cambian a lo largo del curso de la enfermedad. En la primera etapa el cuidador debe asumir el diagnóstico de la enfermedad y adquirir la responsabilidad del cuidado del paciente, para posteriormente centrarse paulatinamente en el control y manejo del enfermo, hasta las fases finales en las que la sobrecarga es mayor y el apoyo externo es más importante. El que los pacientes acaben de ser diagnosticados en nuestro estudio puede implicar que los cuidadores estén todavía asumiendo dicho diagnóstico, y que hasta ese momento tengan menos estrés en relación con la enfermedad o no hayan asumido la responsabilidad del cuidado como una carga. Sin embargo, hasta el momento no se han encontrado trabajos que hayan analizado la sobrecarga del cuidador en el momento del diagnóstico de la EA.

### **5.4 FACTORES ASOCIADOS A LA EVOLUCIÓN**

#### **5.4.1 EVOLUCIÓN DE FACTORES ASOCIADOS A LA ANOSOGNOSIA**

Según nuestros análisis, el grado de anosognosia entre las dos evaluaciones empeoró de forma paralela al MMSE, el CAMCOG-R y el CDR. Sin embargo,



## DISCUSIÓN

cuando realizamos el análisis de las diferencias evolutivas en relación con las diferentes categorías del CIR (conciencia preservada, alterada o nula) en la segunda evaluación, no se aprecian asociaciones significativas. Es decir, la disminución progresiva de la conciencia de enfermedad puede ser inherente al avance de la demencia, que conlleva también empeoramiento de las funciones superiores, pero no ser este aumento del deterioro cognitivo, ni el de la gravedad de la demencia, lo que condiciona en nuestra muestra una peor conciencia de la enfermedad a los 18 meses. Tampoco los son la evolución del estado funcional, de las alteraciones de la conducta o la carga del cuidador.

En cuanto a la gravedad de la demencia y el deterioro cognitivo sabemos que la EA es un trastorno neurodegenerativo progresivo, por lo que es lógico pensar que a medida que avanza la enfermedad, mayor es la alteración cognitiva, funcional o incluso de la falta de conciencia de la misma. Sin embargo, los estudios longitudinales al respecto han arrojado hallazgos discrepantes. Se han publicado artículos de investigaciones longitudinales en los que la anosognosia aumenta con la demencia<sup>414,435,439,507</sup> y otros que consideran que no existe relación entre ambas<sup>425,430,437,438,445,454</sup>.

En referencia a los estudios en los que la anosognosia se asocia con evolución de la demencia destaca el trabajo de Akai et al<sup>507</sup>. En éste, los autores clasificaron a los pacientes como demencia estable o en progresión según si empeoraban 4 puntos o más en el MMSE. Los hallazgos de este estudio demostraron que los pacientes cuya demencia había progresado presentaban un deterioro más pronunciado de conciencia de enfermedad. Sin embargo, hay que tomar con precaución estos resultados, ya que solo formaron parte del estudio aquellos con MMSE basal mayor de 20 y CDR de 1, por lo que es posible que la evolución no sea similar a la de nuestra muestra. También podemos comentar el estudio longitudinal de McDaniel et al<sup>448</sup>, realizado a 670 pacientes durante 2 años. Los autores encontraron asociación entre el deterioro del grado de conciencia de enfermedad y la progresión de la gravedad de demencia evaluada por MMSE, BDRS y CDR. Sin embargo, la asociación solo fue significativa con la escala BDRS (Blessed Dementia Rating Scale), que está más orientada a la evaluación funcional de los pacientes con

## DISCUSIÓN

demencia. Es decir, los resultados en cuanto al MMSE y el CDR son similares a los nuestros. Si analizamos los resultados del estudio longitudinal español de Turró<sup>414</sup>, los autores también describen que aquellos pacientes que desarrollan anosognosia durante la evolución presentan un empeoramiento cognitivo y funcional más pronunciado. En este caso, una diferencia fundamental con nuestro estudio es la clasificación de anosognosia como variable dicotómica, de manera que no se puede comparar el grado de conciencia de enfermedad, sino solo la incidencia, persistencia o remisión de la misma.

Por el contrario, son varios los estudios que no relacionan la evolución de la demencia con el empeoramiento de la anosognosia, coincidiendo con nuestros hallazgos. Así, por ejemplo, en el estudio de Portellano-Ortiz, a pesar de que la anosognosia se relacionó con la gravedad de la demencia en el momento de las evaluaciones, no hubo relaciones significativas en la evolución de la anosognosia con el GDS, resultados similares a los nuestros<sup>476</sup>. En los estudios de Clare et al<sup>438</sup> y Sevush et al<sup>445</sup> la conciencia de enfermedad se mantuvo estable a pesar del declive cognitivo medido por MMSE, y por lo tanto en ninguno se estableció relación entre ambas progresiones. Sin embargo, sí debemos matizar que el estudio de Clare se realizó en pacientes con demencia leve, tanto EA como vascular o mixta, por lo que los resultados pueden no ser equiparables a los nuestros. Lo mismo sucede en el trabajo realizado por Sousa et al, también llevado a cabo con pacientes con demencia por EA leve<sup>430</sup>. En el mismo se objetivó, igualmente, que aunque existía declive cognitivo (medido por MMSE), de gravedad de la demencia (CDR) y de la anosognosia en la segunda evaluación, no había asociación longitudinal entre las variables. En el estudio de Kiyak et al los pacientes reconocieron el deterioro de las ABVD a lo largo del tiempo, a pesar del empeoramiento progresivo de la capacidad cognitiva, hasta en pacientes con EA moderada, demostrando conciencia de los déficits en estadios avanzados<sup>557</sup>. En el trabajo longitudinal de Starkstein et al<sup>425</sup> la anosognosia aumenta con el seguimiento; pero ni la anosognosia basal ni el aumento de la misma están influidos por el deterioro cognitivo, observando el mismo declive cognitivo en pacientes sin anosognosia que en aquellos con anosognosia grave, de manera similar a

## DISCUSIÓN

nuestro trabajo. Concluyen los autores que, aunque la anosognosia tiende a desarrollarse junto con la progresión de la demencia, la conciencia de enfermedad no es simplemente una consecuencia del deterioro cognitivo progresivo. Dicha suposición se refuerza, también, por el hecho de que algunos pacientes con anosognosia severa se encontraban en estadios iniciales de la enfermedad. Esta hipótesis confirmaría los hallazgos de nuestro trabajo.

Si analizamos con mayor profundidad las asociaciones longitudinales entre gravedad y anosognosia nos damos cuenta que en diversos estudios como el de Sevush et al<sup>445</sup>, Derousnee et al<sup>416</sup>, Sousa et al<sup>430</sup> o incluso Aalten et al<sup>432</sup> (que sí afirma que existe relación de la anosognosia con la demencia), la asociación con el deterioro cognitivo disminuye (como en nuestro caso) o desaparece con el tiempo. Incluso, como ya hemos visto anteriormente, existen estudios que hallaron que la anosognosia disminuía con la evolución<sup>416,432,453</sup>, y por lo tanto la progresión de la misma no podría estar influida por el deterioro cognitivo progresivo. Esta ausencia de asociación lineal entre deterioro cognitivo y anosognosia se ve apoyada, además, por varios trabajos como el de Zanetti<sup>451</sup> que sugería una relación trilinear entre ambas variables; Avondino que comentaba un efecto meseta en la demencia leve y moderada; o Wilson<sup>439</sup> refería que el deterioro de la conciencia era estable hasta 2.6 años tras el inicio de los síntomas para progresar posteriormente de manera brusca. Por lo tanto, teniendo en cuenta estos datos, al analizar los estudios longitudinales deberíamos tener en cuenta dos factores. Por un lado es importante el momento dentro del proceso de la demencia en que se comience a estudiar la anosognosia; en pacientes con demencia leve<sup>416,430,438,507</sup>, la evolución de la alteración cognitiva y la gravedad, así como su relación con la conciencia de enfermedad en un periodo corto de tiempo pueden ser diferentes a las que se produzcan en demencias moderadas o más avanzadas. Por otro lado, la duración de la observación realizada en el estudio puede ser importante. En general el tiempo analizado en los trabajos es escaso y, además, diferente entre ellos, pudiendo ser variables los resultados por esta causa. En este aspecto, nuestro estudio presenta limitaciones, al poder considerarse el tiempo de evolución corto dentro de la evolución de la enfermedad, y es posible que si

## DISCUSIÓN

hubiésemos realizado un estudio longitudinal más extenso las relaciones hubiesen cambiado. En todo caso, la mayor parte de las investigaciones se realizaron durante un periodo comprendido entre 12 y 24 meses, por lo que nuestro estudio sí puede compararse en este aspecto con otros publicados.

Además del deterioro cognitivo y gravedad de la demencia, evaluamos también la evolución de otros factores como los síntomas psiquiátricos, sobrecarga del cuidador o funcionalidad en relación con la conciencia de enfermedad, sin encontrar asociación de ninguno de ellos con la evolución de la anosognosia.

Respecto a la evolución de los síntomas psiquiátricos y de conducta existen escasos trabajos que hayan analizado estas variables. Uno de ellos es el ya mencionado de Aalten<sup>432</sup>. En este trabajo la conciencia de enfermedad se asoció solo con la evolución de la ansiedad y la depresión, de manera que menor anosognosia se mostró predictor de mayor ansiedad y depresión al año de evolución. No se encontró otra relación longitudinal con otros síntomas psiquiátricos ni con la puntuación en escala NPI global. En nuestra investigación no realizamos análisis de los síntomas individualmente, ni de la depresión en particular, por lo que no podemos comparar estos datos. Sin embargo, como en el nuestro, no se encontró asociación en la evolución de los síntomas psiquiátricos evaluados por NPI-Q. Como ya se ha comentado previamente, Aalten et al realizaron un estudio longitudinal en el que los métodos de evaluación tanto de la anosognosia como de los síntomas psiquiátricos fueron similares al nuestro, y, de la misma manera, el análisis de regresión logística mostró una asociación significativa de la evaluación basal con el NPI-Q total.

En el estudio longitudinal de Turró<sup>414</sup>, sin embargo, los autores sí observaron un aumento de los síntomas psiquiátricos en relación con la evolución de la anosognosia, siendo mayor la relación con los delirios y la desinhibición y la apatía. A diferencia de nuestro trabajo, los autores evaluaron la anosognosia mediante una escala de discrepancia paciente-cuidador y catalogaron la anosognosia como una variable dicotómica, midiendo por lo tanto la evaluación como persistencia o incidencia de la misma. En nuestro caso catalogamos la

## DISCUSIÓN

conciencia de enfermedad en tres grupos, según la gravedad, describiendo el empeoramiento de la misma. Es posible que estas variables puedan explicar, en parte, las diferencias en las asociaciones evolutivas con nuestro trabajo.

En cuanto a la dependencia funcional, tampoco encontramos asociación entre la evolución de la anosognosia y la progresión del deterioro. Estos resultados coinciden con los objetivos en el trabajo longitudinal de Starkstein<sup>425</sup>, aunque no con otros como el de McDaniel<sup>448</sup>, Turró<sup>414</sup>, Derousnee<sup>416</sup> o Sousa<sup>430</sup>. En el estudio de Turró la evolución de la anosognosia sí se relacionó con el deterioro funcional, aunque no con la escala global, sino con la subescala de actividades instrumentales. Por otra parte, hay que tener en cuenta que algunos los autores analizan la asociación de la anosognosia con la dependencia funcional en la segunda evaluación<sup>416</sup>, o bien el empeoramiento de la conciencia en relación con la funcionalidad al inicio, buscando más bien un factor predictor de anosognosia, como es el caso de Sousa<sup>430</sup>. En estos trabajos no se analizan los resultados en función del cambio o deterioro de ambas variables, como fue nuestro caso. Sí lo hizo, en cambio, el estudio De McDaniel, que demostró asociación significativa entre el empeoramiento de la conciencia de enfermedad y la progresión del deterioro funcional evaluado con la escala BDRS<sup>448</sup>. Aun así, en este caso hay que considerar que, en la escala BDRS 11 de los 22 ítems evaluados hacen referencia a cambios en la personalidad, intereses o impulsos, es decir, síntomas psiquiátricos y conductuales que podrían influir en la asociación con la valoración funcional.

En todo caso, estos resultados de nuestro trabajo se correlacionan con los ya analizados de la evaluación basal, en que gran parte de los estudios mostraban asociación de la conciencia de enfermedad con la disfunción funcional, a diferencia del nuestro. Como ya se analizó anteriormente, estas diferencias, quizá puedan tener origen en variables como los diferentes métodos de evaluación, la subjetividad del cuidador o la gravedad de la demencia. Sin olvidar el momento en que fue realizado nuestro estudio, el momento del diagnóstico de enfermedad, característica diferenciadora del estudio.

## DISCUSIÓN

Por último, en nuestro trabajo no se halló asociación entre la evolución de la anosognosia y la sobrecarga del cuidador. Existen pocos estudios longitudinales que hayan estudiado estas variables. Uno de ellos es el estudio longitudinal ya comentado de Turró<sup>414</sup>, en el que los autores hallaron los mismos resultados, sin encontrar asociación entre la evolución de las dos variables, teniendo en cuenta que la anosognosia se evaluó como incidencia de la misma y no como aumento de la gravedad.

Otro estudio realizado por Perales et al<sup>489</sup> sí encontró relación entre la evolución de la anosognosia y la sobrecarga del cuidador. Según los propios autores, estos resultados estaban en clara relación con el aumento de puntuaciones dadas por los cuidadores con mayor sobrecarga, hecho que aumenta la anosognosia establecida con la discrepancia paciente-cuidador. Esta cuestión, llevó a los autores a sugerir que la carga relacionada con el cuidado lleva a los propios cuidadores a dar evaluaciones más negativas de la salud de los pacientes que aumentan falsamente la anosognosia. Por ello, ponen en duda la verdadera relación entre ambas variables y el aumento de las mismas con el tiempo. Otros estudios han encontrado las mismas relaciones<sup>488</sup>, aunque quizá habría que realizar estudios más dirigidos y detallados, así como tener en cuenta estas posibles limitaciones en la utilización de métodos de evaluación de discrepancia. No se ha encontrado ningún estudio longitudinal que, utilizando escalas de juicio clínico, estudie la relación de la evolución de estas variables.

### **5.4.2. ANOSOGNOSIA COMO FACTOR DE RIESGO DE PROGRESIÓN DE DEMENCIA**

En nuestro estudio, el grado de conocimiento de la enfermedad (determinado como la mediana del CIR basal) no se asoció con empeoramiento de la demencia (CDR-SB > 2.5). Tampoco la anosognosia (definida como CIR>5) se mostró como un factor de riesgo independiente asociado a una progresión más rápida de la enfermedad.

Existen trabajos que han estudiado la posibilidad de que la anosognosia sea un factor de riesgo de progresión desde DCL a demencia con resultados dispares.

## DISCUSIÓN

Algunos estudios han propuesto que la anosognosia en pacientes con DCL puede predecir mayor conversión a EA y ser un marcador específico de transición de DCL a EA<sup>411,480,539,560,561</sup>, mientras que otros no están de acuerdo con estos resultados<sup>550,562,563</sup>. Algunos de estos trabajos han propuesto que, en realidad, los pacientes con anosognosia pueden ser individuos que se hallen en un punto más cercano a la progresión a EA o sean aquellos con mayor riesgo de progresión en un corto periodo de tiempo. Esto ha sido justificado, en parte, por las dudas que surgen entorno al momento de aparición de la anosognosia ya que, aunque es posible que aparezca en el DCL, es más frecuente en estadios más avanzados. Por lo tanto, aquellos pacientes que se encontraban, en el momento del estudio, en una fase más cercana al declive cognitivo que supone la EA habrían tenido más posibilidades de desarrollar anosognosia, y por lo tanto aparecer ésta como factor de riesgo de progresión de EA<sup>550,561</sup>. Por otra parte, algunos de los estudios no mostraron cambios significativos en el nivel de conciencia de enfermedad, sugiriendo que el cambio en estas variables en estadios tempranos puede precisar periodos más largos<sup>561,563</sup>. En todo caso, como se puede observar, los resultados de estos trabajos están supeditados al hecho de que los pacientes presentan DCL y no demencia por EA, por lo que las conclusiones no se pueden extrapolar ni comparar con las de nuestro estudio.

Existen muy pocos estudios longitudinales que hayan realizado los mismos análisis en demencia ya establecida. Turró y colaboradores realizaron un estudio longitudinal, ya comentado, en pacientes con demencia establecida, cuyo objetivo fue determinar los factores determinantes del curso de anosognosia<sup>414</sup>. Sin embargo, aunque no se centraron en la influencia de la misma en la progresión de la demencia, sí es cierto que en el análisis evolutivo el empeoramiento de la gravedad de demencia, medida por GDS, en la segunda evaluación, no se relacionó con la evolución de la anosognosia, coincidiendo con el resultado de nuestro estudio. En el estudio de Portellano-Ortiz la anosognosia se incrementó con la gravedad de la demencia, sin diferencias significativas entre la evaluación basal y a los 12 meses<sup>476</sup>. La evolución de la anosognosia en este periodo de tiempo no se relacionó con el

## DISCUSIÓN

estadio GDS del paciente, y, por lo tanto, con la gravedad de la enfermedad. De igual modo, en el estudio de Starkstein et al se observó que, mientras la gravedad de la anosognosia aumenta durante el seguimiento, la misma no influye en la progresión del deterioro cognitivo o ABVD<sup>425</sup>. Sin embargo, en este estudio la progresión del deterioro cognitivo se evalúa únicamente por la puntuación en el MMSE.

Aunque en estos trabajos los resultados parecen coincidir con los nuestros, hay que tener en cuenta que en estos estudios no se analizó exactamente la anosognosia en relación con el empeoramiento de la demencia, sino más bien la relación de la anosognosia con el GDS o MMSE en las diferentes evaluaciones durante la evolución, y en ninguno de ellos se fijó un criterio de progresión de empeoramiento de la demencia. Este último dato, junto con el momento de la evaluación en el momento del diagnóstico, caracteriza nuestro estudio, dando validez a la relación de la anosognosia con el empeoramiento de la enfermedad, pero limitando su comparación con el resto de trabajos.

El único estudio encontrado que ha utilizado un criterio de progresión de demencia es el realizado por Akai et al<sup>507</sup>. En este, los autores clasificaron a los pacientes como demencia estable o en progresión según si empeoraban 4 puntos o más en el MMSE. Los hallazgos de este estudio demostraron que los pacientes cuya demencia había progresado presentaban un deterioro más pronunciado de conciencia de enfermedad. Sin embargo, hay que tomar con precaución estos resultados, ya que los pacientes analizados presentaban EA con MMSE basal mayor de 20 y CDR de 1, por lo que es posible que la evolución no sea similar que en nuestra muestra. Por otra parte, como criterio de progresión, en nuestra investigación empleamos el aumento en la puntuación de la escala CDR-SB. Esta medida muestra una mayor sensibilidad al cambio, y ha sido propuesta en los últimos años como medida de progresión en ensayos clínicos<sup>321,322,505,506</sup>

Por otra parte, una de las limitaciones de nuestro estudio es el periodo de tiempo analizado. Algunos trabajos demostraron que el tiempo necesario para evolucionar de una categoría CDR 0.5 a otra mayor es de 3.75 años y de 2.98



## DISCUSIÓN

en los casos de pacientes con CDR 1<sup>321</sup>. Los trabajos que relacionan la progresión desde DCL a demencia previamente comentados analizaron a los pacientes en un periodo de tiempo entre 21 y 24 meses. Así, aunque los tiempos de progresión se hayan analizado solo en estadios iniciales, y los estudios longitudinales realizados en EA establecida sí se realicen en su mayor parte entre 12 y 24 meses, es posible que el seguimiento de 18 meses sea escaso para observar relaciones significativas en el grado de empeoramiento de la demencia.

En todo caso, no hay estudios que hayan dedicado su investigación a la relación de la anosognosia con la progresión de la demencia establecida similares al nuestro, por lo que las comparaciones son difíciles.

### **5.5. ANOSOGNOSIA EN EL MOMENTO DEL DIAGNÓSTICO**

Finalmente, no podemos concluir la discusión de este trabajo sin señalar de nuevo uno de los aspectos más importantes y diferenciadores de nuestro estudio, y es que está ligado intrínsecamente al momento en el que se realiza el diagnóstico de la EA. Esta referencia temporal es intrascendente desde el punto de vista biológico, pero su interés práctico es innegable dado que representa el primer contacto con el paciente y su proceso. En este aspecto hay que destacar, aunque no sea objetivo del estudio, que la mayor parte de los pacientes con EA de nuestro entorno son diagnosticados en un estadio moderado. Aun siendo similares a otros trabajos de nuestro entorno<sup>514,521</sup>, esta cuestión es obviamente mejorable. Esta circunstancia retrasa el inicio de tratamiento precoz que puede optimizar los beneficios terapéuticos y retrasar el deterioro cognitivo<sup>564</sup>. El momento del diagnóstico marca el inicio de la toma de decisiones terapéuticas, que, evidentemente, se realiza en nuestro entorno en un estadio ya moderado, y de la información sobre el pronóstico de la enfermedad, aspecto generalmente demandado por pacientes y familiares.

Por otro lado, conocer si en el momento del diagnóstico, los pacientes ya presentan anosognosia o como progresará puede ser de gran importancia en nuestro día a día, el de los pacientes y las familias. Según nuestros resultados,

## DISCUSIÓN

la prevalencia de la anosognosia en cualquier grado en el momento del diagnóstico es elevada. Las consecuencias de la misma en este tipo de pacientes pueden alterar la actividad diaria, la adherencia al tratamiento, el desarrollo social y la calidad de vida, así como la relación con los cuidadores y la sobrecarga de los mismos, incluso en caso de cuidadores profesionales<sup>382-385,565</sup>. Por lo tanto, identificar a estos individuos vulnerables a la falta de reconocimiento de los síntomas desde el momento del diagnóstico, puede ayudar a desarrollar estrategias cognitivas eficaces, y sugerencias de manejo para la vida diaria. Respecto a los cuidadores, en este aspecto, sería conveniente el desarrollo de intervenciones que les ayudasen a reducir la carga emocional y les facilitaran la comprensión de todas las variables relacionadas con la demencia del paciente, promoviendo una valoración más objetiva y positiva de la calidad de vida. Incluso desarrollar actividades preventivas en una fase en que la sobrecarga es esperable que no sea intensa como es el momento del diagnóstico de la EA.

Además, puede ser de utilidad saber si el grado de anosognosia puede influir en que los pacientes acudan o no a su médico, por lo que en este aspecto es imprescindible realizar el estudio en el instante en que el paciente sea diagnosticado de EA. El carácter bimodal de nuestra muestra, con mayor representación de las puntuaciones más bajas y más altas de la escala de anosognosia puede hacernos pensar que solicitan más ayuda aquellos con mayor conciencia de enfermedad y los que muestran una anosognosia grave, siendo más frecuente que los pacientes que no acuden al médico por síntomas de demencia tengan solo alteración moderada. Es decir, es posible que los pacientes que más atención médica reclaman por sospecha de demencia sean aquellos más conscientes de sus déficits, junto con aquellos cuya anosognosia es más grave y por lo tanto ha podido alarmar a los cuidadores principales. Son necesarios más estudios al respecto, pero en este aspecto, podría ser de utilidad una mejora de la información y divulgación tanto de los síntomas de EA como de la anosognosia en particular.

Por otro lado, la identificación de la anosognosia en el momento del diagnóstico de la EA puede, además, contribuir a un mayor control de la misma si se

## DISCUSIÓN

encuentran factores de riesgo controlables, como es en nuestro caso, la afectación neuropsiquiátrica. Y además, puede ser una primera aproximación pronóstica si se identificase la anosognosia como factor asociado a una evolución más agresiva de la enfermedad, aunque en este trabajo no se confirmó tal hipótesis.

En resumen, una mejor atención a este síntoma tan frecuente desde el momento del diagnóstico de la demencia por EA podría mejorar la vida diaria de los pacientes y cuidadores.

## DISCUSIÓN

## 5.6 FORTALEZAS Y LIMITACIONES

### 5.6.1 FORTALEZAS

- El estudio considera el momento del diagnóstico como la referencia temporal inicial para evaluar diferentes factores clínicos, demográficos y sociales ligados a la demencia. El momento carece de relevancia desde el punto de vista biológico pero, al ser el primer contacto con el paciente así como con sus familiares y cuidadores, presenta un indudable interés clínico e importantes connotaciones prácticas. Esta característica es de especial importancia tanto para el estudio de la anosognosia en ese momento como de factores asociados a la misma o a una progresión más acelerada de la enfermedad.

-El estudio tiene un carácter multicéntrico, longitudinal y prospectivo, incluyendo un seguimiento de 18 meses tras el diagnóstico. Estas características permiten estudiar la evolución de la anosognosia y de diferentes factores entre la evaluación basal y la de seguimiento, así como su asociación con la progresión de la enfermedad.

- El estudio tuvo un elevado seguimiento en comparación con otros trabajos, y la pérdida de pacientes en los 18 meses fue limitada.

- El reclutamiento de pacientes se realizó en consultas externas de neurología general, lo que redujo los sesgos propios de unidades especializadas que tienen especial dedicación a pacientes jóvenes o de mayor complejidad.

- El estudio de la prevalencia de anosognosia se estableció como un objetivo principal del estudio, de forma que no se obtuvo de manera indirecta al evaluar otras características de la demencia.

- El análisis de la anosognosia se realizó en una doble perspectiva: cuantitativa según la puntuación de la escala CIR, y categórica como conciencia preservada, conciencia alterada o anosognosia. Por lo que se pudo realizar un estudio de la gravedad, características y evolución de la anosognosia pero también utilizarla como variable dicotómica para análisis multivariantes.

## DISCUSIÓN

- La evaluación de la anosognosia se realizó en los primeros minutos de la entrevista clínica, reduciendo así los posibles sesgos en la interpretación de los resultados de las pruebas, tanto en el paciente como en la familia y entrevistadores.
- Se estableció como criterio de progresión de la demencia a los 18 meses el incremento en la puntuación de la escala CDR-SB, propuesta en los últimos años como medida de progresión en ensayos clínicos.
- El estudio incluyó la determinación del polimorfismo ApoE. La frecuencia del alelo ApoE $\epsilon$ 4 fue la esperada para una población de pacientes con EA, lo que indica que la selección de sujetos del estudio fue adecuada.

### **5.6.2. LIMITACIONES**

- La dificultad de definición del concepto de anosognosia o grados de la misma resulta una limitación en todos los estudios que analizan este aspecto, incluyendo el nuestro. Lo mismo sucede con la evaluación que se realiza de la misma debido a la existencia de escalas clínicas que hasta el momento son diversas, escasamente validadas y sin medidas estandarizadas.
- El cuidador o responsable del paciente entre las dos evaluaciones realizadas en el periodo de 18 meses no fue necesariamente el mismo. Esto pudo producir sesgos en la valoración de algunas escalas clínicas, fundamentalmente la de Zarit. Por otra parte, tampoco se estudiaron características de los acompañantes como la edad, sexo o nivel cultural, que también pueden alterar o producir sesgos en los resultados de algunos test realizados por los mismos.
- El análisis de fiabilidad de la escala CIR, aunque fue adecuado, no fue óptimo, especialmente en la concordancia intra-observador (test-retest).
- La escala CIR es una herramienta rápida y sencilla pero no valora de forma adecuada las diferentes dimensiones que puede tener la anosognosia.

## DISCUSIÓN

- El número de pacientes incluidos pudo resultar insuficiente para los análisis de asociación con diferentes variables.
- No se estudiaron las diferentes capacidades cognitivas de los pacientes en relación con la anosognosia, dando solo una idea de la cognición global en relación con la conciencia del déficit, sin averiguar si quizá las diferentes alteraciones cognitivas pueden influir en mayor o menor grado en la conciencia de enfermedad. Igualmente, en el análisis de asociación entre el grado de anosognosia y el deterioro funcional o neuropsiquiátrico, se evaluó la afectación global de estos aspectos según la puntuación de sus escalas clínicas, sin indagar en los diferentes dominios.
- En nuestro estudio no se evaluó la depresión en los pacientes, factor que quizá hubiese aportado mayor información dada su relación con la anosognosia según algunos estudios.
- Los pacientes que accedieron al estudio lo hicieron de forma voluntaria, por lo que cabría pensar que aquellos que no quisieron participar podrían ser menos conscientes de su enfermedad. Sin embargo, hay que señalar que el grado de participación fue muy alto.
- El periodo de seguimiento de 18 meses pudo resultar insuficiente para detectar cambios en las evaluaciones teniendo en cuenta la edad media en la evaluación basal y la frecuencia del alelo ApoEε4.
- A pesar de que el seguimiento fue alto, no pudieron evitarse pérdidas de seguimiento durante el estudio, por diferentes motivos, en especial de mujeres y pacientes con edad más avanzada, lo que pudo producir sesgos en los resultados.
- La menor proporción de portadores del alelo ApoEε4 en el grupo de pacientes con anosognosia plantea la presumible inclusión de sujetos con demencia no Alzheimer en este grupo.





## **6. CONCLUSIONES**



## CONCLUSIONES

- LA PREVALENCIA DE ANOSOGNOSIA EN CUALQUIER GRADO EN LA POBLACIÓN ANALIZADA CON DEMENCIA POR ENFERMEDAD DE ALZHEIMER EN EL MOMENTO DEL DIAGNÓSTICO FUE DEL 70.9%.
- EL 29.1% DE LA POBLACIÓN ANALIZADA PRESENTÓ CONCIENCIA CONSERVADA DE LA ENFERMEDAD, EL 39.4% CONCIENCIA ALTERADA Y UN 31.5% ANOSOGNOSIA GRAVE.
- LA MEDIANA DE LA PUNTUACIÓN EN LA ESCALA CIR FUE DE 4 [Q<sub>1</sub>-Q<sub>3</sub>: 1-7]. LA DISTRIBUCIÓN DE LAS PUNTUACIONES FUE BIMODAL, CON UNA MAYOR REPRESENTACIÓN DE LAS PUNTUACIONES 0 CORRESPONDIENTES CON AUSENCIA DE ANOSOGNOSIA, Y DE LAS 7-8 DE ANOSOGNOSIA GRAVE.
- LA FALTA DE CONCIENCIA DE PROGRESIÓN DE LA ENFERMEDAD FUE EL DOMINIO QUE MÁS CONTRIBUYÓ A LA PUNTUACIÓN GLOBAL DE LA ESCALA CIR, AUNQUE SIN DIFERENCIAS SIGNIFICATIVAS CON LOS OTROS DOMINIOS DE LA ESCALA.
- EN LOS PACIENTES QUE COMPLETARON LAS DOS EVALUACIONES SE COMPROBÓ UN AUMENTO SIGNIFICATIVO DE LA PREVALENCIA DE ANOSOGNOSIA EN CUALQUIER GRADO (DEL 68.1% AL 77.7%), Y DE SU GRAVEDAD, CON UN INCREMENTO EN LA MEDIANA DEL CIR DE 4 A 6 PUNTOS.
- EN EL ANÁLISIS BIVARIABLE, UNA MAYOR AFECTACIÓN COGNITIVA DETERMINADA POR LAS PUNTUACIONES EN EL MMSE Y EL CAMCOG, ASÍ COMO LA AUSENCIA DE ALELO APOE $\epsilon$ 4, SE ASOCIARON CON MENOR CONCIENCIA DE ENFERMEDAD EN LA EVALUACIÓN BASAL. NO SE OBSERVARON ASOCIACIONES CON LA EDAD, SEXO, NIVEL DE ESTUDIOS, NI CON LAS ESCALAS DE AFECTACIÓN NEUROPSIQUIÁTRICA, FUNCIONAL O SOBRECARGA DEL CUIDADOR.
- EN EL ANÁLISIS MULTIVARIABLE, SE IDENTIFICARON COMO FACTORES DE RIESGO INDEPENDIENTES PARA ANOSOGNOSIA UNA

## CONCLUSIONES

**EDAD MAYOR DE 80 AÑOS, UNA ESCOLARIDAD MENOR DE 8 AÑOS Y MAYOR AFECTACIÓN NEUROPSIQUIÁTRICA, CON PUNTUACIONES EN LA ESCALA NPI-Q GRAVEDAD MAYORES DE 7.**

**-EL CAMBIO EN LA PUNTUACIÓN DE LA ESCALA CIR PARA ANOSOGNOSIA A LOS 18 MESES MOSTRÓ UNA CORRELACIÓN NEGATIVA SIGNIFICATIVA CON LOS CAMBIOS EN LAS ESCALAS MMSE Y CAMCOG, Y POSITIVA CON EL CAMBIO DEL CDR Y CDR-SOB, LO QUE SUGIERE UN EMPEORAMIENTO DE LA ANOSOGNOISA PARALELO AL DETERIORO COGNITIVO Y GLOBAL DE LA DEMENCIA.**

**- NO SE OBSERVÓ ASOCIACIÓN SIGNIFICATIVA DE LA EDAD, SEXO, ESCOLARIDAD, FRECUENCIA DEL ALELO APOE $\epsilon$ 4 O LAS PUNTUACIONES BASALES EN LAS ESCALAS COGNITIVAS, FUNCIONAL, NEUROPSQUIÁTRICA O DE SOBRECARGA DEL CUIDADOR CON LA PROGRESIÓN CLÍNICA DE LA DEMENCIA A LOS 18 MESES.**

**- LA PRESENCIA DE ANOSOGNOSIA NO SE IDENTIFICÓ COMO UN FACTOR DE RIESGO ASOCIADO A PROGRESIÓN DE ENFERMEDAD DE ALZHEIMER A LOS 18 MESES EN LA POBLACIÓN ESTUDIADA.**

# BIBLIOGRAFÍA



## BIBLIOGRAFÍA

### BIBLIOGRAFÍA

1. Kral VA. Senescent forgetfulness: benign and malignant. *Can Med Assoc J.* Feb 10 1962;86:257-260.
2. DeCarli C. Mild cognitive impairment: prevalence, prognosis, aetiology, and treatment. *Lancet Neurol.* Jan 2003;2(1):15-21.
3. Flicker C, Ferris SH, Reisberg B. Mild cognitive impairment in the elderly: predictors of dementia. *Neurology.* Jul 1991;41(7):1006-1009.
4. Petersen RC, Smith GE, Waring SC, Ivnik RJ, Tangalos EG, Kokmen E. Mild cognitive impairment: Clinical characterization and outcome. *Arch Neurol.* 1999;56(3):303-308.
5. Winblad B, Palmer K, Kivipelto M, et al. Mild cognitive impairment – beyond controversies, towards a consensus: report of the International Working Group on Mild Cognitive Impairment. *Journal of Internal Medicine.* 2004;256(3):240-246.
6. Petersen RC. Mild cognitive impairment as a diagnostic entity. *J Intern Med.* 2004;256(3):183-194.
7. Petersen RC, Doody R, Kurz A, et al. Current concepts in mild cognitive impairment. *Archives of Neurology.* 2001;58(12):1985-1992.
8. Bäckman L, Jones S, Berger AK, Laukka EJ, Small BJ. Multiple cognitive deficits during the transition to Alzheimer's disease. *Journal of Internal Medicine.* 2004;256(3):195-204.
9. Busse A, Hensel A, Guhne U, Angermeyer MC, Riedel-Heller SG. Mild cognitive impairment: long-term course of four clinical subtypes. *Neurology.* Dec 26 2006;67(12):2176-2185.
10. Fischer P, Jungwirth S, Zehetmayer S, et al. Conversion from subtypes of mild cognitive impairment to Alzheimer dementia. *Neurology.* Jan 23 2007;68(4):288-291.
11. Jicha GA, Parisi JE, Dickson DW, et al. Neuropathologic outcome of mild cognitive impairment following progression to clinical dementia. *Archives of Neurology.* 2006;63(5):674-681.
12. Gauthier S, Reisberg B, Zaudig M, et al. Mild cognitive impairment. *The Lancet.* //;367(9518):1262-1270.
13. Albert MS, DeKosky ST, Dickson D, et al. The diagnosis of mild cognitive impairment due to Alzheimer's disease: Recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimer's & Dementia.* 2011;7(3):270-279.

## BIBLIOGRAFÍA

14. Dubois B. 'Prodromal Alzheimer's disease': a more useful concept than mild cognitive impairment? *Curr. opin. neurol.* 2000;13(4):367-369.
15. Dubois B, Albert ML. Amnesic MCI or prodromal Alzheimer's disease? *The Lancet Neurology.* 2004;3(4):246-248.
16. Dubois B, Feldman HH, Jacova C, et al. Research criteria for the diagnosis of Alzheimer's disease: revising the NINCDS-ADRDA criteria. *The Lancet Neurology.* 2007;6(8):734-746.
17. Dubois B, Feldman HH, Jacova C, et al. Revising the definition of Alzheimer's disease: a new lexicon. *The Lancet Neurology.* 2010;9(11):1118-1127.
18. Dubois B, Feldman HH, Jacova C, et al. Advancing research diagnostic criteria for Alzheimer's disease: the IWG-2 criteria. *The Lancet Neurology.* 2014;13(6):614-629.
19. Bouwman FH, Verwey NA, Klein M, et al. New research criteria for the diagnosis of Alzheimer's disease applied in a memory clinic population. *Dement Geriatr Cogn Disord.* 2010;30(1):1-7.
20. Petersen RC, Stevens JC, Ganguli M, Tangalos EG, Cummings JL, DeKosky ST. Practice parameter: early detection of dementia: mild cognitive impairment (an evidence-based review). Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology.* May 8 2001;56(9):1133-1142.
21. Roberts JS, Karlawish JH, Uhlmann WR, Petersen RC, Green RC. Mild cognitive impairment in clinical care: a survey of American Academy of Neurology members. *Neurology.* Aug 3 2010;75(5):425-431.
22. Hardy J, Selkoe DJ. The amyloid hypothesis of Alzheimer's disease: progress and problems on the road to therapeutics. *Science (New York, N.Y.).* Jul 19 2002;297(5580):353-356.
23. Selkoe DJ. The molecular pathology of Alzheimer's disease. *Neuron.* Apr 1991;6(4):487-498.
24. Shaw LM, Korecka M, Clark CM, Lee VM, Trojanowski JQ. Biomarkers of neurodegeneration for diagnosis and monitoring therapeutics. *Nature reviews. Drug discovery.* Apr 2007;6(4):295-303.
25. Jack CR, Jr., Knopman DS, Jagust WJ, et al. Hypothetical model of dynamic biomarkers of the Alzheimer's pathological cascade. *Lancet Neurol.* Jan 2010;9(1):119-128.
26. Motter n, Vigo-Pelfrey C, Kholodenko D, et al. Reduction of  $\beta$ -amyloid peptide42 in the cerebrospinal fluid of patients with Alzheimer's disease. *Annals of neurology.* 1995;38(4):643-648.



## BIBLIOGRAFÍA

27. Sunderland T, Linker G, Mirza N, et al. Decreased beta-amyloid1-42 and increased tau levels in cerebrospinal fluid of patients with Alzheimer disease. *Jama*. Apr 23-30 2003;289(16):2094-2103.
28. Andreasen N, Minthon L, Davidsson P, et al. Evaluation of CSF-tau and CSF-Abeta42 as diagnostic markers for Alzheimer disease in clinical practice. *Arch Neurol*. Mar 2001;58(3):373-379.
29. Shaw LM, Vanderstichele H, Knapik-Czajka M, et al. Cerebrospinal fluid biomarker signature in Alzheimer's disease neuroimaging initiative subjects. *Annals of neurology*. Apr 2009;65(4):403-413.
30. Fagan AM, Head D, Shah AR, et al. Decreased cerebrospinal fluid Abeta(42) correlates with brain atrophy in cognitively normal elderly. *Annals of neurology*. Feb 2009;65(2):176-183.
31. Bouwman FH, Schoonenboom NS, Verwey NA, et al. CSF biomarker levels in early and late onset Alzheimer's disease. *Neurobiology of aging*. Dec 2009;30(12):1895-1901.
32. Peskind ER, Li G, Shofer J, et al. Age and apolipoprotein E\*4 allele effects on cerebrospinal fluid beta-amyloid 42 in adults with normal cognition. *Arch Neurol*. Jul 2006;63(7):936-939.
33. Gustafson DR, Skoog I, Rosengren L, Zetterberg H, Blennow K. Cerebrospinal fluid beta-amyloid 1-42 concentration may predict cognitive decline in older women. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. May 2007;78(5):461-464.
34. Monge-Argiles JA, Sanchez-Paya J, Munoz-Ruiz C, et al. [Patients with mild cognitive impairment and a reduced CSF Abeta(1)(-)(4)(2) protein progress rapidly to Alzheimer's disease]. *Neurologia (Barcelona, Spain)*. Jan 2012;27(1):28-33.
35. Holtzman DM. CSF biomarkers for Alzheimer's disease: current utility and potential future use. *Neurobiology of aging*. Dec 2011;32 Suppl 1:S4-9.
36. Blennow K, Hampel H, Weiner M, Zetterberg H. Cerebrospinal fluid and plasma biomarkers in Alzheimer disease. *Nature reviews. Neurology*. Mar 2010;6(3):131-144.
37. Buerger K, Ewers M, Pirtila T, et al. CSF phosphorylated tau protein correlates with neocortical neurofibrillary pathology in Alzheimer's disease. *Brain*. Nov 2006;129(Pt 11):3035-3041.
38. Blennow K, Wallin A, Ågren H, Spenger C, Siegfried J, Vanmechelen E. Tau protein in cerebrospinal fluid. *Molecular and Chemical Neuropathology*. 1995;26(3):231-245.
39. Gordon BA, Friedrichsen K, Brier M, et al. The relationship between cerebrospinal fluid markers of Alzheimer pathology and positron emission tomography tau imaging. *Brain*. 2016;139(8):2249-2260.

## BIBLIOGRAFÍA

40. Vos SJ, Gordon BA, Su Y, et al. NIA-AA staging of preclinical Alzheimer disease: discordance and concordance of CSF and imaging biomarkers. *Neurobiology of aging*. 2016;44:1-8.
41. Kapaki E, Kilidireas K, Paraskevas G, Michalopoulou M, Patsouris E. Highly increased CSF tau protein and decreased  $\beta$ -amyloid (1–42) in sporadic CJD: a discrimination from Alzheimer's disease? *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*. 2001;71(3):401-403.
42. Öst M, Nylen K, Csajbok L, et al. Initial CSF total tau correlates with 1-year outcome in patients with traumatic brain injury. *Neurology*. 2006;67(9):1600-1604.
43. Hesse C, Rosengren L, Andreasen N, et al. Transient increase in total tau but not phospho-tau in human cerebrospinal fluid after acute stroke. *Neuroscience letters*. 2001;297(3):187-190.
44. Hulstaert F, Blennow K, Ivanoiu A, et al. Improved discrimination of AD patients using  $\beta$ -amyloid (1-42) and tau levels in CSF. *Neurology*. 1999;52(8):1555-1555.
45. Arai H. Elevated cerebrospinal fluid tau protein level as a predictor of dementia in memory-impaired individuals. *Alzheimer Res*. 1997;3:211-213.
46. Hampel H, Mitchell A, Blennow K, et al. Core biological marker candidates of Alzheimer's disease - perspectives for diagnosis, prediction of outcome and reflection of biological activity. *Journal of neural transmission (Vienna, Austria : 1996)*. Mar 2004;111(3):247-272.
47. Mitchell AJ. CSF phosphorylated tau in the diagnosis and prognosis of mild cognitive impairment and Alzheimer's disease: a meta-analysis of 51 studies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. Sep 2009;80(9):966-975.
48. Koopman K, Le Bastard N, Martin JJ, Nagels G, De Deyn PP, Engelborghs S. Improved discrimination of autopsy-confirmed Alzheimer's disease (AD) from non-AD dementias using CSF P-tau(181P). *Neurochemistry international*. Sep 2009;55(4):214-218.
49. Blom ES, Giedraitis V, Zetterberg H, et al. Rapid progression from mild cognitive impairment to Alzheimer's disease in subjects with elevated levels of tau in cerebrospinal fluid and the APOE epsilon4/epsilon4 genotype. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2009;27(5):458-464.
50. Brys M, Pirraglia E, Rich K, et al. Prediction and longitudinal study of CSF biomarkers in mild cognitive impairment. *Neurobiology of aging*. May 2009;30(5):682-690.
51. Andreasen N, Minthon L, Clarberg A, et al. Sensitivity, specificity, and stability of CSF-tau in AD in a community-based patient sample. *Neurology*. Oct 22 1999;53(7):1488-1494.

## BIBLIOGRAFÍA

52. Hulstaert F, Blennow K, Ivanoiu A, et al. Improved discrimination of AD patients using beta-amyloid(1-42) and tau levels in CSF. *Neurology*. May 12 1999;52(8):1555-1562.
53. Welge V, Fiege O, Lewczuk P, et al. Combined CSF tau, p-tau181 and amyloid-beta 38/40/42 for diagnosing Alzheimer's disease. *Journal of neural transmission (Vienna, Austria : 1996)*. Feb 2009;116(2):203-212.
54. Stomrud E, Hansson O, Blennow K, Minthon L, Londos E. Cerebrospinal fluid biomarkers predict decline in subjective cognitive function over 3 years in healthy elderly. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2007;24(2):118-124.
55. Andreasen N, Blennow K. CSF biomarkers for mild cognitive impairment and early Alzheimer's disease. *Clinical neurology and neurosurgery*. Apr 2005;107(3):165-173.
56. Li G, Sokal I, Quinn JF, et al. CSF tau/Abeta42 ratio for increased risk of mild cognitive impairment: a follow-up study. *Neurology*. Aug 14 2007;69(7):631-639.
57. Hansson O, Zetterberg H, Buchhave P, Londos E, Blennow K, Minthon L. Association between CSF biomarkers and incipient Alzheimer's disease in patients with mild cognitive impairment: a follow-up study. *Lancet Neurol*. Mar 2006;5(3):228-234.
58. McKhann GM, Knopman DS, Chertkow H, et al. The diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimer's & dementia : the journal of the Alzheimer's Association*. May 2011;7(3):263-269.
59. Dickerson BC, Bakkour A, Salat DH, et al. The cortical signature of Alzheimer's disease: regionally specific cortical thinning relates to symptom severity in very mild to mild AD dementia and is detectable in asymptomatic amyloid-positive individuals. *Cerebral cortex (New York, N.Y. : 1991)*. Mar 2009;19(3):497-510.
60. Du AT, Schuff N, Amend D, et al. Magnetic resonance imaging of the entorhinal cortex and hippocampus in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. Oct 2001;71(4):441-447.
61. Zhou M, Zhang F, Zhao L, Qian J, Dong C. Entorhinal cortex: a good biomarker of mild cognitive impairment and mild Alzheimer's disease. *Reviews in the neurosciences*. Feb 2016;27(2):185-195.
62. Ishii K, Kawachi T, Sasaki H, et al. Voxel-based morphometric comparison between early- and late-onset mild Alzheimer's disease and assessment of diagnostic performance of z score images. *AJNR. American journal of neuroradiology*. Feb 2005;26(2):333-340.

## BIBLIOGRAFÍA

63. Thompson PM, Mega MS, Woods RP, et al. Cortical change in Alzheimer's disease detected with a disease-specific population-based brain atlas. *Cerebral cortex (New York, N.Y. : 1991)*. Jan 2001;11(1):1-16.
64. Becker JT, Davis SW, Hayashi KM, et al. Three-dimensional patterns of hippocampal atrophy in mild cognitive impairment. *Arch Neurol*. Jan 2006;63(1):97-101.
65. Bell-McGinty S, Lopez OL, Meltzer CC, et al. Differential cortical atrophy in subgroups of mild cognitive impairment. *Arch Neurol*. Sep 2005;62(9):1393-1397.
66. Li JQ, Tan L, Wang HF, et al. Risk factors for predicting progression from mild cognitive impairment to Alzheimer's disease: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. May 2016;87(5):476-484.
67. Korf ES, Wahlund LO, Visser PJ, Scheltens P. Medial temporal lobe atrophy on MRI predicts dementia in patients with mild cognitive impairment. *Neurology*. Jul 13 2004;63(1):94-100.
68. Orgogozo J-M, Fabrigoule C, Rouch I, Amieva H, Dartigues J-F. Prediction and early diagnosis of Alzheimer's disease with simple neuropsychological tests. *International Journal of Geriatric Psychopharmacology*. 2000;2(2):60-67.
69. Schott JM, Fox NC, Frost C, et al. Assessing the onset of structural change in familial Alzheimer's disease. *Annals of neurology*. Feb 2003;53(2):181-188.
70. Fox NC, Warrington EK, Rossor MN. Serial magnetic resonance imaging of cerebral atrophy in preclinical Alzheimer's disease. *Lancet (London, England)*. Jun 19 1999;353(9170):2125.
71. Minhas S, Khanum A, Riaz F, Khan S, Alvi A. Predicting Progression from Mild Cognitive Impairment to Alzheimer's Disease using Autoregressive Modelling of Longitudinal and Multimodal Biomarkers. *IEEE journal of biomedical and health informatics*. May 16 2017.
72. Risacher SL, Saykin AJ, West JD, Shen L, Firpi HA, McDonald BC. Baseline MRI predictors of conversion from MCI to probable AD in the ADNI cohort. *Current Alzheimer research*. Aug 2009;6(4):347-361.
73. Raji CA, Lee C, Lopez OL, et al. Initial experience in using continuous arterial spin-labeled MR imaging for early detection of Alzheimer disease. *AJNR. American journal of neuroradiology*. May 2010;31(5):847-855.
74. de Souza LC, Chupin M, Bertoux M, et al. Is hippocampal volume a good marker to differentiate Alzheimer's disease from frontotemporal dementia? *Journal of Alzheimer's disease : JAD*. 2013;36(1):57-66.
75. Jack CR, Jr., Petersen RC, Xu Y, et al. Rate of medial temporal lobe atrophy in typical aging and Alzheimer's disease. *Neurology*. Oct 1998;51(4):993-999.

## BIBLIOGRAFÍA

76. Resnick SM, Pham DL, Kraut MA, Zonderman AB, Davatzikos C. Longitudinal magnetic resonance imaging studies of older adults: a shrinking brain. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*. Apr 15 2003;23(8):3295-3301.
77. Dickerson BC, Sperling RA. Large-scale functional brain network abnormalities in Alzheimer's disease: insights from functional neuroimaging. *Behavioural neurology*. 2009;21(1):63-75.
78. Farid K, Volpe-Gillot L, Caillat-Vigneron N. [Perfusion brain SPECT and Alzheimer disease]. *Presse medicale (Paris, France : 1983)*. Nov 2010;39(11):1127-1131.
79. Ishii K, Willoch F, Minoshima S, et al. Statistical brain mapping of 18F-FDG PET in Alzheimer's disease: validation of anatomic standardization for atrophied brains. *Journal of nuclear medicine : official publication, Society of Nuclear Medicine*. Apr 2001;42(4):548-557.
80. Silverman DH, Small GW, Chang CY, et al. Positron emission tomography in evaluation of dementia: Regional brain metabolism and long-term outcome. *Jama*. Nov 07 2001;286(17):2120-2127.
81. Morbelli S, Drzezga A, Pernecky R, et al. Resting metabolic connectivity in prodromal Alzheimer's disease. A European Alzheimer Disease Consortium (EADC) project. *Neurobiology of aging*. Nov 2012;33(11):2533-2550.
82. Kantarci K, Senjem ML, Lowe VJ, et al. Effects of age on the glucose metabolic changes in mild cognitive impairment. *AJNR. American journal of neuroradiology*. Aug 2010;31(7):1247-1253.
83. Mosconi L, Tsui WH, Herholz K, et al. Multicenter standardized 18F-FDG PET diagnosis of mild cognitive impairment, Alzheimer's disease, and other dementias. *Journal of nuclear medicine : official publication, Society of Nuclear Medicine*. Mar 2008;49(3):390-398.
84. Minoshima S, Giordani B, Berent S, Frey KA, Foster NL, Kuhl DE. Metabolic reduction in the posterior cingulate cortex in very early Alzheimer's disease. *Annals of neurology*. Jul 1997;42(1):85-94.
85. Yakushev I, Hammers A, Fellgiebel A, et al. SPM-based count normalization provides excellent discrimination of mild Alzheimer's disease and amnesic mild cognitive impairment from healthy aging. *NeuroImage*. Jan 01 2009;44(1):43-50.
86. Morinaga A, Ono K, Ikeda T, et al. A comparison of the diagnostic sensitivity of MRI, CBF-SPECT, FDG-PET and cerebrospinal fluid biomarkers for detecting Alzheimer's disease in a memory clinic. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2010;30(4):285-292.

## BIBLIOGRAFÍA

87. Patwardhan MB, McCrory DC, Matchar DB, Samsa GP, Rutschmann OT. Alzheimer disease: operating characteristics of PET--a meta-analysis. *Radiology*. Apr 2004;231(1):73-80.
88. Galluzzi S, Geroldi C, Amicucci G, et al. Supporting evidence for using biomarkers in the diagnosis of MCI due to AD. *J Neurol*. Feb 2013;260(2):640-650.
89. Landau SM, Harvey D, Madison CM, et al. Comparing predictors of conversion and decline in mild cognitive impairment. *Neurology*. Jul 20 2010;75(3):230-238.
90. Chen K, Ayutyanont N, Langbaum JB, et al. Characterizing Alzheimer's disease using a hypometabolic convergence index. *NeuroImage*. May 01 2011;56(1):52-60.
91. Kim SH, Seo SW, Yoon DS, et al. Comparison of neuropsychological and FDG-PET findings between early- versus late-onset mild cognitive impairment: A five-year longitudinal study. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2010;29(3):213-223.
92. Pagani M, Dessi B, Morbelli S, et al. MCI patients declining and not-declining at mid-term follow-up: FDG-PET findings. *Current Alzheimer research*. Jun 2010;7(4):287-294.
93. Morbelli S, Piccardo A, Villavecchia G, et al. Mapping brain morphological and functional conversion patterns in amnesic MCI: a voxel-based MRI and FDG-PET study. *European journal of nuclear medicine and molecular imaging*. Jan 2010;37(1):36-45.
94. Clark CM, Schneider JA, Bedell BJ, et al. Use of florbetapir-PET for imaging beta-amyloid pathology. *Jama*. Jan 19 2011;305(3):275-283.
95. Ikonomic MD, Klunk WE, Abrahamson EE, et al. Post-mortem correlates of in vivo PiB-PET amyloid imaging in a typical case of Alzheimer's disease. *Brain*. Jun 2008;131(Pt 6):1630-1645.
96. Fagan AM, Mintun MA, Mach RH, et al. Inverse relation between in vivo amyloid imaging load and cerebrospinal fluid Abeta42 in humans. *Annals of neurology*. Mar 2006;59(3):512-519.
97. Forsberg A, Almkvist O, Engler H, Wall A, Langstrom B, Nordberg A. High PIB retention in Alzheimer's disease is an early event with complex relationship with CSF biomarkers and functional parameters. *Current Alzheimer research*. Feb 2010;7(1):56-66.
98. Frisoni GB, Bocchetta M, Chetelat G, et al. Imaging markers for Alzheimer disease: which vs how. *Neurology*. Jul 30 2013;81(5):487-500.
99. Wolk DA, Price JC, Saxton JA, et al. Amyloid imaging in mild cognitive impairment subtypes. *Annals of neurology*. May 2009;65(5):557-568.

## BIBLIOGRAFÍA

100. Ossenkoppele R, Prins ND, Pijnenburg YA, et al. Impact of molecular imaging on the diagnostic process in a memory clinic. *Alzheimer's & dementia : the journal of the Alzheimer's Association*. Jul 2013;9(4):414-421.
101. Okello A, Koivunen J, Edison P, et al. Conversion of amyloid positive and negative MCI to AD over 3 years: an 11C-PIB PET study. *Neurology*. Sep 08 2009;73(10):754-760.
102. Zhang S, Han D, Tan X, Feng J, Guo Y, Ding Y. Diagnostic accuracy of 18 F-FDG and 11 C-PIB-PET for prediction of short-term conversion to Alzheimer's disease in subjects with mild cognitive impairment. *International journal of clinical practice*. Feb 2012;66(2):185-198.
103. Aizenstein HJ, Nebes RD, Saxton JA, et al. Frequent amyloid deposition without significant cognitive impairment among the elderly. *Arch Neurol*. Nov 2008;65(11):1509-1517.
104. Rowe CC, Ng S, Ackermann U, et al. Imaging beta-amyloid burden in aging and dementia. *Neurology*. May 15 2007;68(20):1718-1725.
105. Morris JC, Price JL. Pathologic correlates of nondemented aging, mild cognitive impairment, and early-stage Alzheimer's disease. *J Mol Neurosci*. Oct 2001;17(2):101-118.
106. Newberg AB, Arnold SE, Wintering N, Rovner BW, Alavi A. Initial clinical comparison of 18F-florbetapir and 18F-FDG PET in patients with Alzheimer disease and controls. *Journal of nuclear medicine : official publication, Society of Nuclear Medicine*. Jun 2012;53(6):902-907.
107. Braak H, Braak E. Neuropathological staging of Alzheimer-related changes. *Acta neuropathologica*. 1991;82(4):239-259.
108. Fodero-Tavoletti MT, Okamura N, Furumoto S, et al. 18F-THK523: a novel in vivo tau imaging ligand for Alzheimer's disease. *Brain*. 2011;134(4):1089-1100.
109. Holt DP, Ravert HT, Dannals RF. Synthesis and quality control of [18F] T807 for tau PET imaging. *Journal of Labelled Compounds and Radiopharmaceuticals*. 2016;59(10):411-415.
110. Xia C-F, Arteaga J, Chen G, et al. [18F] T807, a novel tau positron emission tomography imaging agent for Alzheimer's disease. *Alzheimer's & Dementia*. 2013;9(6):666-676.
111. Wang M, Gao M, Xu Z, Zheng Q-H. Synthesis of a PET tau tracer [11C] PBB3 for imaging of Alzheimer's disease. *Bioorganic & medicinal chemistry letters*. 2015;25(20):4587-4592.
112. Hashimoto H, Kawamura K, Igarashi N, et al. Radiosynthesis, photoisomerization, biodistribution, and metabolite analysis of 11C-PBB3 as a clinically useful PET

## BIBLIOGRAFÍA

- probe for imaging of tau pathology. *Journal of Nuclear Medicine*. 2014;55(9):1532-1538.
113. Marquié M, Chong MST, Antón-Fernández A, et al. [F-18]-AV-1451 binding correlates with postmortem neurofibrillary tangle Braak staging. *Acta neuropathologica*. 2017;134(4):619-628.
  114. Cho H, Choi JY, Hwang MS, et al. In vivo cortical spreading pattern of tau and amyloid in the Alzheimer disease spectrum. *Annals of neurology*. 2016;80(2):247-258.
  115. Johnson KA, Schultz A, Betensky RA, et al. Tau positron emission tomographic imaging in aging and early Alzheimer disease. *Annals of neurology*. 2016;79(1):110-119.
  116. Lockhart SN, Baker SL, Okamura N, et al. Dynamic PET measures of tau accumulation in cognitively normal older adults and Alzheimer's disease patients measured using [18F] THK-5351. *PLoS One*. 2016;11(6):e0158460.
  117. Ossenkoppele R, Schonhaut DR, Schöll M, et al. Tau PET patterns mirror clinical and neuroanatomical variability in Alzheimer's disease. *Brain*. 2016;139(5):1551-1567.
  118. Chiotis K, Saint-Aubert L, Savitcheva I, et al. Imaging in-vivo tau pathology in Alzheimer's disease with THK5317 PET in a multimodal paradigm. *European journal of nuclear medicine and molecular imaging*. 2016;43(9):1686-1699.
  119. Okamura N, Harada R, Furumoto S, Arai H, Yanai K, Kudo Y. Tau PET imaging in Alzheimer's disease. *Current neurology and neuroscience reports*. 2014;14(11):500.
  120. Marquié M, Normandin MD, Vanderburg CR, et al. Validating novel tau positron emission tomography tracer [F-18]-AV-1451 (T807) on postmortem brain tissue. *Annals of neurology*. 2015;78(5):787-800.
  121. Lowe VJ, Curran G, Fang P, et al. An autoradiographic evaluation of AV-1451 Tau PET in dementia. *Acta neuropathologica communications*. 2016;4(1):58.
  122. Dronse J, Fliessbach K, Bischof GN, et al. In vivo patterns of tau pathology, amyloid- $\beta$  burden, and neuronal dysfunction in clinical variants of Alzheimer's disease. *Journal of Alzheimer's Disease*. 2017;55(2):465-471.
  123. Ossenkoppele R, Schonhaut DR, Baker SL, et al. Tau, amyloid, and hypometabolism in a patient with posterior cortical atrophy. *Annals of neurology*. 2015;77(2):338-342.
  124. Saint-Aubert L, Lemoine L, Chiotis K, Leuzy A, Rodriguez-Vieitez E, Nordberg A. Tau PET imaging: present and future directions. *Molecular neurodegeneration*. 2017;12(1):19.



## BIBLIOGRAFÍA

125. Stroyk D, Blennow K, White L, Launer L. CSF A $\beta$  42 levels correlate with amyloid-neuropathology in a population-based autopsy study. *Neurology*. 2003;60(4):652-656.
126. Clark CM, Pontecorvo MJ, Beach TG, et al. Cerebral PET with florbetapir compared with neuropathology at autopsy for detection of neuritic amyloid- $\beta$  plaques: a prospective cohort study. *The Lancet Neurology*. 2012;11(8):669-678.
127. Ikonomic MD, Klunk WE, Abrahamson EE, et al. Post-mortem correlates of in vivo PiB-PET amyloid imaging in a typical case of Alzheimer's disease. *Brain*. 2008;131(6):1630-1645.
128. Murray ME, Lowe VJ, Graff-Radford NR, et al. Clinicopathologic and 11C-Pittsburgh compound B implications of Thal amyloid phase across the Alzheimer's disease spectrum. *Brain*. 2015;138(5):1370-1381.
129. Seo SW, Ayakta N, Grinberg LT, et al. Regional correlations between [11C] PIB PET and post-mortem burden of amyloid-beta pathology in a diverse neuropathological cohort. *NeuroImage: Clinical*. 2017;13:130-137.
130. Thal DR, Beach TG, Zanninge M, et al. [18F] flutemetamol amyloid positron emission tomography in preclinical and symptomatic Alzheimer's disease: specific detection of advanced phases of amyloid- $\beta$  pathology. *Alzheimer's & Dementia*. 2015;11(8):975-985.
131. Blennow K, Mattsson N, Schöll M, Hansson O, Zetterberg H. Amyloid biomarkers in Alzheimer's disease. *Trends in pharmacological sciences*. 2015;36(5):297-309.
132. Jack Jr CR, Bennett DA, Blennow K, et al. NIA-AA Research Framework: Toward a biological definition of Alzheimer's disease. *Alzheimer's & Dementia*. 2018;14(4):535-562.
133. Wilson RS, Leurgans SE, Boyle PA, Bennett DA. Cognitive decline in prodromal Alzheimer disease and mild cognitive impairment. *Arch Neurol*. Mar 2011;68(3):351-356.
134. Braak H, Braak E. Neuropathological staging of Alzheimer-related changes. *Acta neuropathologica*. 1991;82(4):239-259.
135. Braak H, Braak E. Staging of Alzheimer's disease-related neurofibrillary changes. *Neurobiology of aging*. May-Jun 1995;16(3):271-278; discussion 278-284.
136. Visser PJ, Scheltens P, Verhey FR, et al. Medial temporal lobe atrophy and memory dysfunction as predictors for dementia in subjects with mild cognitive impairment. *Journal of neurology*. 1999;246(6):477-485.
137. Grober E, Lipton RB, Hall C, Crystal H. Memory impairment on free and cued selective reminding predicts dementia. *Neurology*. Feb 22 2000;54(4):827-832.

## BIBLIOGRAFÍA

138. Rubin EH, Storandt M, Miller JP, et al. A prospective study of cognitive function and onset of dementia in cognitively healthy elders. *Arch Neurol.* Mar 1998;55(3):395-401.
139. Chen P, Ratcliff G, Belle SH, Cauley JA, DeKosky ST, Ganguli M. Cognitive tests that best discriminate between presymptomatic AD and those who remain nondemented. *Neurology.* Dec 26 2000;55(12):1847-1853.
140. Aggarwal NT, Wilson RS, Beck TL, Bienias JL, Bennett DA. Mild cognitive impairment in different functional domains and incident Alzheimer's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* Nov 2005;76(11):1479-1484.
141. Tabert MH, Manly JJ, Liu X, et al. Neuropsychological prediction of conversion to Alzheimer disease in patients with mild cognitive impairment. *Archives of general psychiatry.* Aug 2006;63(8):916-924.
142. Korolev IO, Symonds LL, Bozoki AC. Predicting Progression from Mild Cognitive Impairment to Alzheimer's Dementia Using Clinical, MRI, and Plasma Biomarkers via Probabilistic Pattern Classification. *PLoS One.* 2016;11(2):e0138866.
143. Jacobs DM, Sano M, Dooneief G, Marder K, Bell KL, Stern Y. Neuropsychological detection and characterization of preclinical Alzheimer's disease. *Neurology.* May 1995;45(5):957-962.
144. Linn RT, Wolf PA, Bachman DL, et al. The 'preclinical phase' of probable Alzheimer's disease. A 13-year prospective study of the Framingham cohort. *Arch Neurol.* May 1995;52(5):485-490.
145. Blacker D, Lee H, Muzikansky A, et al. Neuropsychological measures in normal individuals that predict subsequent cognitive decline. *Arch Neurol.* Jun 2007;64(6):862-871.
146. Small BJ, Herlitz A, Fratiglioni L, Almkvist O, Backman L. Cognitive predictors of incident Alzheimer's disease: a prospective longitudinal study. *Neuropsychology.* Jul 1997;11(3):413-420.
147. Chang HT, Chiu MJ, Chen TF, Cheng TW, Hua MS. Distinct Patterns and Clinical Implications of Semantic Memory Deterioration Among Patients With MCI. *Alzheimer Dis Assoc Disord.* Apr-Jun 2015;29(2):124-134.
148. Nilsson L-G. Memory processes, aging, cognitive decline, and neurodegenerative diseases. *European psychologist.* 2006;11(4):304-311.
149. Molinuevo JL, Gomez-Anson B, Monte GC, Bosch B, Sanchez-Valle R, Rami L. Neuropsychological profile of prodromal Alzheimer's disease (Prd-AD) and their radiological correlates. *Archives of gerontology and geriatrics.* Mar-Apr 2011;52(2):190-196.

## BIBLIOGRAFÍA

150. Sarazin M, Berr C, De Rotrou J, et al. Amnesic syndrome of the medial temporal type identifies prodromal AD: a longitudinal study. *Neurology*. Nov 6 2007;69(19):1859-1867.
151. Amieva H, Le Goff M, Millet X, et al. Prodromal Alzheimer's disease: Successive emergence of the clinical symptoms. *Annals of neurology*. 2008;64(5):492-498.
152. Lautenschlager NT, Cupples LA, Rao VS, et al. Risk of dementia among relatives of Alzheimer's disease patients in the MIRAGE study: What is in store for the oldest old? *Neurology*. Mar 1996;46(3):641-650.
153. Gatz M, Reynolds CA, Fratiglioni L, et al. Role of genes and environments for explaining Alzheimer disease. *Archives of general psychiatry*. Feb 2006;63(2):168-174.
154. van Duijn CM, Hofman A. Risk factors for Alzheimer's disease: the EURODEM collaborative re-analysis of case-control studies. *Neuroepidemiology*. 1992;11 Suppl 1:106-113.
155. Goate A, Chartier-Harlin MC, Mullan M, et al. Segregation of a missense mutation in the amyloid precursor protein gene with familial Alzheimer's disease. *Nature*. Feb 21 1991;349(6311):704-706.
156. Sherrington R, Rogaev EI, Liang Y, et al. Cloning of a gene bearing missense mutations in early-onset familial Alzheimer's disease. *Nature*. Jun 29 1995;375(6534):754-760.
157. Levy-Lahad E, Wijsman EM, Nemens E, et al. A familial Alzheimer's disease locus on chromosome 1. *Science (New York, N.Y.)*. Aug 18 1995;269(5226):970-973.
158. Champion D, Dumanchin C, Hannequin D, et al. Early-onset autosomal dominant Alzheimer disease: prevalence, genetic heterogeneity, and mutation spectrum. *American journal of human genetics*. Sep 1999;65(3):664-670.
159. Harold D, Abraham R, Hollingworth P, et al. Genome-wide association study identifies variants at CLU and PICALM associated with Alzheimer's disease. *Nature genetics*. Oct 2009;41(10):1088-1093.
160. Lambert JC, Heath S, Even G, et al. Genome-wide association study identifies variants at CLU and CR1 associated with Alzheimer's disease. *Nature genetics*. Oct 2009;41(10):1094-1099.
161. Corder EH, Saunders AM, Strittmatter WJ, et al. Gene dose of apolipoprotein E type 4 allele and the risk of Alzheimer's disease in late onset families. *Science (New York, N.Y.)*. Aug 13 1993;261(5123):921-923.
162. Saunders AM, Strittmatter WJ, Schmechel D, et al. Association of apolipoprotein E allele epsilon 4 with late-onset familial and sporadic Alzheimer's disease. *Neurology*. Aug 1993;43(8):1467-1472.

## BIBLIOGRAFÍA

163. Contois JH, Anamani DE, Tsongalis GJ. The underlying molecular mechanism of apolipoprotein E polymorphism: relationships to lipid disorders, cardiovascular disease, and Alzheimer's disease. *Clinics in laboratory medicine*. Mar 1996;16(1):105-123.
164. Gomez-Isla T, West HL, Rebeck GW, et al. Clinical and pathological correlates of apolipoprotein E epsilon 4 in Alzheimer's disease. *Annals of neurology*. Jan 1996;39(1):62-70.
165. Slooter AJ, Cruts M, Hofman A, et al. The impact of APOE on myocardial infarction, stroke, and dementia: the Rotterdam Study. *Neurology*. Apr 13 2004;62(7):1196-1198.
166. Myers RH, Schaefer EJ, Wilson PW, et al. Apolipoprotein E epsilon4 association with dementia in a population-based study: The Framingham study. *Neurology*. Mar 1996;46(3):673-677.
167. Farrer LA, Cupples LA, Haines JL, et al. Effects of age, sex, and ethnicity on the association between apolipoprotein E genotype and Alzheimer disease. A meta-analysis. APOE and Alzheimer Disease Meta Analysis Consortium. *Jama*. Oct 22-29 1997;278(16):1349-1356.
168. Murman DL, Foster NL, Kilgore SP, McDonagh CA, Fink JK. Apolipoprotein E and Alzheimer's disease: strength of association is related to age at onset. *Dementia (Basel, Switzerland)*. Sep-Oct 1996;7(5):251-255.
169. Blacker D, Haines JL, Rodes L, et al. ApoE-4 and age at onset of Alzheimer's disease: the NIMH genetics initiative. *Neurology*. Jan 1997;48(1):139-147.
170. Hsiung GY, Sadovnick AD, Feldman H. Apolipoprotein E epsilon4 genotype as a risk factor for cognitive decline and dementia: data from the Canadian Study of Health and Aging. *CMAJ : Canadian Medical Association journal = journal de l'Association medicale canadienne*. Oct 12 2004;171(8):863-867.
171. Naj AC, Jun G, Reitz C, et al. Effects of multiple genetic loci on age at onset in late-onset Alzheimer disease: a genome-wide association study. *JAMA neurology*. Nov 2014;71(11):1394-1404.
172. Altmann A, Tian L, Henderson VW, Greicius MD. Sex modifies the APOE-related risk of developing Alzheimer disease. *Annals of neurology*. Apr 2014;75(4):563-573.
173. Bretsky PM, Buckwalter JG, Seeman TE, et al. Evidence for an interaction between apolipoprotein E genotype, gender, and Alzheimer disease. *Alzheimer Dis Assoc Disord*. Oct-Dec 1999;13(4):216-221.
174. Corder EH, Saunders AM, Strittmatter WJ, et al. The apolipoprotein E E4 allele and sex-specific risk of Alzheimer's disease. *Jama*. Feb 1 1995;273(5):373-374.

## BIBLIOGRAFÍA

175. Cervilla J, Prince M, Joels S, Lovestone S, Mann A. Premorbid cognitive testing predicts the onset of dementia and Alzheimer's disease better than and independently of APOE genotype. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. Aug 2004;75(8):1100-1106.
176. Lee DY, Youn JC, Choo IH, et al. Combination of clinical and neuropsychologic information as a better predictor of the progression to Alzheimer disease in questionable dementia individuals. *The American journal of geriatric psychiatry : official journal of the American Association for Geriatric Psychiatry*. Feb 2006;14(2):130-138.
177. Petersen RC, Smith GE, Ivnik RJ, et al. Apolipoprotein E status as a predictor of the development of Alzheimer's disease in memory-impaired individuals. *Jama*. Apr 26 1995;273(16):1274-1278.
178. Corder EH, Saunders AM, Strittmatter WJ, et al. Apolipoprotein E, survival in Alzheimer's disease patients, and the competing risks of death and Alzheimer's disease. *Neurology*. Jul 1995;45(7):1323-1328.
179. Caselli RJ, Dueck AC, Locke DE, et al. Cerebrovascular risk factors and preclinical memory decline in healthy APOE epsilon4 homozygotes. *Neurology*. Mar 22 2011;76(12):1078-1084.
180. Lippa CF, Smith TW, Saunders AM, Hulette C, Pulaski-Salo D, Roses AD. Apolipoprotein E-epsilon 2 and Alzheimer's disease: genotype influences pathologic phenotype. *Neurology*. Feb 1997;48(2):515-519.
181. Mayeux R, Saunders AM, Shea S, et al. Utility of the apolipoprotein E genotype in the diagnosis of Alzheimer's disease. Alzheimer's Disease Centers Consortium on Apolipoprotein E and Alzheimer's Disease. *The New England journal of medicine*. Feb 19 1998;338(8):506-511.
182. Tsuang D, Larson EB, Bowen J, et al. The utility of apolipoprotein E genotyping in the diagnosis of Alzheimer disease in a community-based case series. *Arch Neurol*. Dec 1999;56(12):1489-1495.
183. Farrer LA, Brin MF, Elsas L, et al. Statement on use of apolipoprotein E testing for Alzheimer disease. *JAMA*. 1995;274(20):1627-1629.
184. Villemagne VL, Burnham S, Bourgeat P, et al. Amyloid  $\beta$  deposition, neurodegeneration, and cognitive decline in sporadic Alzheimer's disease: a prospective cohort study. *The Lancet Neurology*. 2013;12(4):357-367.
185. Prestia A, Caroli A, Van Der Flier WM, et al. Prediction of dementia in MCI patients based on core diagnostic markers for Alzheimer disease. *Neurology*. 2013;80(11):1048-1056.
186. Alzheimer A. Ueber den Abbau des Nervengewebes. *Allg. Ztschr. f. Psychiat*. 1906;63:568.

## BIBLIOGRAFÍA

187. Hippus H, Neundörfer G. The discovery of Alzheimer's disease. *Dialogues in clinical neuroscience*. Mar 2003;5(1):101-108.
188. 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(7):939-939.
189. Blacker D, Albert MS, Bassett SS, Go RC, Harrell LE, Folstein MF. Reliability and validity of NINCDS-ADRDA criteria for Alzheimer's disease. The National Institute of Mental Health Genetics Initiative. *Arch Neurol*. Dec 1994;51(12):1198-1204.
190. Knopman DS, DeKosky ST, Cummings JL, et al. Practice parameter: Diagnosis of dementia (an evidence-based review): Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*. May 8, 2001 2001;56(9):1143-1153.
191. Bennett DA, Schneider JA, Arvanitakis Z, et al. Neuropathology of older persons without cognitive impairment from two community-based studies. *Neurology*. Jun 27 2006;66(12):1837-1844.
192. Knopman DS, Parisi JE, Salviati A, et al. Neuropathology of cognitively normal elderly. *Journal of neuropathology and experimental neurology*. Nov 2003;62(11):1087-1095.
193. Davis DG, Schmitt FA, Wekstein DR, Markesbery WR. Alzheimer neuropathologic alterations in aged cognitively normal subjects. *Journal of neuropathology and experimental neurology*. Apr 1999;58(4):376-388.
194. Alladi S, Xuereb J, Bak T, et al. Focal cortical presentations of Alzheimer's disease. *Brain*. Oct 2007;130(Pt 10):2636-2645.
195. Cummings J. Primary progressive aphasia and the growing role of biomarkers in neurological diagnosis. *Annals of neurology*. Oct 2008;64(4):361-364.
196. Deramecourt V, Lebert F, Debachy B, et al. Prediction of pathology in primary progressive language and speech disorders. *Neurology*. 2010;74(1):42-49.
197. de Souza LC, Lamari F, Belliard S, et al. Cerebrospinal fluid biomarkers in the differential diagnosis of Alzheimer's disease from other cortical dementias. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. Mar 2011;82(3):240-246.
198. Snider BJ, Fagan AM, Roe C, et al. Cerebrospinal fluid biomarkers and rate of cognitive decline in very mild dementia of the Alzheimer type. *Arch Neurol*. May 2009;66(5):638-645.
199. Wolk DA, Grachev ID, Buckley C, et al. Association between in vivo fluorine 18-labeled flutemetamol amyloid positron emission tomography imaging and in vivo cerebral cortical histopathology. *Arch Neurol*. Nov 2011;68(11):1398-1403.

## BIBLIOGRAFÍA

200. Koivunen J, Scheinin N, Virta JR, et al. Amyloid PET imaging in patients with mild cognitive impairment: a 2-year follow-up study. *Neurology*. Mar 22 2011;76(12):1085-1090.
201. Visser PJ, Knopman DS. Amyloid imaging in the prediction of Alzheimer-type dementia in subjects with amnesic MCI. *Neurology*. Sep 08 2009;73(10):744-745.
202. Jack CR, Bennett DA, Blennow K, et al. A/T/N: an unbiased descriptive classification scheme for Alzheimer disease biomarkers. *Neurology*. 2016;87(5):539-547.
203. Erkinjuntti T, Ostbye T, Steenhuis R, Hachinski V. The effect of different diagnostic criteria on the prevalence of dementia. *The New England journal of medicine*. Dec 04 1997;337(23):1667-1674.
204. Canadian study of health and aging: study methods and prevalence of dementia. *CMAJ : Canadian Medical Association journal = journal de l'Association medicale canadienne*. Mar 15 1994;150(6):899-913.
205. Lopez OL, Litvan I, Catt KE, et al. Accuracy of four clinical diagnostic criteria for the diagnosis of neurodegenerative dementias. *Neurology*. Oct 12 1999;53(6):1292-1299.
206. Piñol-Ripoll G, López Ortega R, Arias Pastor A, et al. Utilidad de los nuevos criterios diagnósticos y la introducción de los biomarcadores en el continuum de la enfermedad de Alzheimer. *Alzheimer (Barc., Internet)*. 2015:14-20.
207. Frisoni GB, Bocchetta M, Chételat G, et al. Imaging markers for Alzheimer disease Which vs how. *Neurology*. 2013;81(5):487-500.
208. Prince M, Bryce R, Albanese E, Wimo A, Ribeiro W, Ferri CP. The global prevalence of dementia: a systematic review and metaanalysis. *Alzheimer's & dementia : the journal of the Alzheimer's Association*. Jan 2013;9(1):63-75.e62.
209. Russ TC, Batty GD, Hearnshaw GF, Fenton C, Starr JM. Geographical variation in dementia: systematic review with meta-analysis. *International journal of epidemiology*. Aug 2012;41(4):1012-1032.
210. Hy LX, Keller DM. Prevalence of AD among whites: a summary by levels of severity. *Neurology*. Jul 25 2000;55(2):198-204.
211. Llinas Regla J, Vilalta Franch J, Lopez Pousa S, Davalos Errando A. [Epidemiology of dementias: methodologic considerations]. *Actas luso-espanolas de neurologia, psiquiatria y ciencias afines*. Mar-Apr 1989;17(2):103-110.
212. Di Bari M, Williamson J, Pahor M. Missing-data in epidemiological studies of age-associated cognitive decline. *J Am Geriatr Soc*. Nov 1999;47(11):1380-1381.

## BIBLIOGRAFÍA

213. Hofman A, Grobbee DE, de Jong PT, van den Ouweland FA. Determinants of disease and disability in the elderly: the Rotterdam Elderly Study. *European journal of epidemiology*. Jul 1991;7(4):403-422.
214. von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gotsche PC, Vandenbroucke JP. Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. *BMJ (Clinical research ed.)*. Oct 20 2007;335(7624):806-808.
215. Fiest KM, Roberts JI, Maxwell CJ, et al. The Prevalence and Incidence of Dementia Due to Alzheimer's Disease: a Systematic Review and Meta-Analysis. *The Canadian journal of neurological sciences. Le journal canadien des sciences neurologiques*. Apr 2016;43 Suppl 1:S51-82.
216. Lobo A, Launer LJ, Fratiglioni L, et al. Prevalence of dementia and major subtypes in Europe: A collaborative study of population-based cohorts. Neurologic Diseases in the Elderly Research Group. *Neurology*. 2000;54(11 Suppl 5):S4-9.
217. Niu H, Alvarez-Alvarez I, Guillen-Grima F, Aguinaga-Ontoso I. Prevalence and incidence of Alzheimer's disease in Europe: A meta-analysis. *Neurologia (Barcelona, Spain)*. Apr 26 2016.
218. de Pedro-Cuesta J, Virues-Ortega J, Vega S, et al. Prevalence of dementia and major dementia subtypes in Spanish populations: a reanalysis of dementia prevalence surveys, 1990-2008. *BMC neurology*. Oct 19 2009;9:55.
219. Virués-Ortega J, de Pedro-Cuesta J, Vega S, et al. Prevalence and European comparison of dementia in a  $\geq 75$ -year-old composite population in Spain. *Acta neurologica Scandinavica*. 2011;123(5):316-324.
220. Tola-Arribas MA, Yugueros MI, Garea MJ, et al. Prevalence of dementia and subtypes in Valladolid, northwestern Spain: the DEMINVALL study. *PloS one*. 2013;8(10):e77688.
221. Lekeu F, Van der Linden M, Chicherio C, et al. Brain correlates of performance in a free/cued recall task with semantic encoding in Alzheimer disease. *Alzheimer Dis Assoc Disord*. Jan-Mar 2003;17(1):35-45.
222. Greene JD, Baddeley AD, Hodges JR. Analysis of the episodic memory deficit in early Alzheimer's disease: evidence from the doors and people test. *Neuropsychologia*. Jun 1996;34(6):537-551.
223. Chertkow H, Bub D. Semantic memory loss in dementia of Alzheimer's type. What do various measures measure? *Brain*. Apr 1990;113 ( Pt 2):397-417.
224. Hodges JR, Salmon DP, Butters N. Semantic memory impairment in Alzheimer's disease: failure of access or degraded knowledge? *Neuropsychologia*. Apr 1992;30(4):301-314.



## BIBLIOGRAFÍA

225. Hodges JR, Patterson K. Is semantic memory consistently impaired early in the course of Alzheimer's disease? Neuroanatomical and diagnostic implications. *Neuropsychologia*. Apr 1995;33(4):441-459.
226. Thompson SA, Graham KS, Patterson K, Sahakian BJ, Hodges JR. Is knowledge of famous people disproportionately impaired in patients with early and questionable Alzheimer's disease? *Neuropsychology*. Jul 2002;16(3):344-358.
227. Lezak MD. The problem of assessing executive functions. *International journal of Psychology*. 1982;17(1-4):281-297.
228. Stuss DT, Alexander MP. Executive functions and the frontal lobes: a conceptual view. *Psychological research*. 2000;63(3):289-298.
229. Swanberg MM, Tractenberg RE, Mohs R, Thal LJ, Cummings JL. Executive dysfunction in Alzheimer disease. *Arch Neurol*. Apr 2004;61(4):556-560.
230. Collette F, Van der Linden M, Salmon E. Executive dysfunction in Alzheimer's disease. *Cortex; a journal devoted to the study of the nervous system and behavior*. Feb 1999;35(1):57-72.
231. Sgaramella TM, Borgo F, Mondini S, Pasini M, Toso V, Semenza C. Executive deficits appearing in the initial stage of Alzheimer's disease. *Brain and cognition*. Jun-Jul 2001;46(1-2):264-268.
232. Binetti G, Magni E, Padovani A, Cappa SF, Bianchetti A, Trabucchi M. Executive dysfunction in early Alzheimer's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. Jan 1996;60(1):91-93.
233. Perry RJ, Hodges JR. Attention and executive deficits in Alzheimer's disease A critical review. *Brain*. 1999;122(3):383-404.
234. Kirova AM, Bays RB, Lagalwar S. Working memory and executive function decline across normal aging, mild cognitive impairment, and Alzheimer's disease. *BioMed research international*. 2015;2015:748212.
235. Adlington RL, Laws KR, Gale TM. Visual processing in Alzheimer's disease: Surface detail and colour fail to aid object identification. *Neuropsychologia*. 2009;47(12):2574-2583.
236. Mendez MF, Mendez MA, Martin R, Smyth KA, Whitehouse PJ. Complex visual disturbances in Alzheimer's disease. *Neurology*. Mar 1990;40(3 Pt 1):439-443.
237. Cronin-Golomb A, Rizzo JF, Corkin S, Growdon JH. Visual function in Alzheimer's disease and normal aging. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 1991;640:28-35.
238. Adlington RL, Laws KR, Gale TM. Visual processing in Alzheimer's disease: surface detail and colour fail to aid object identification. *Neuropsychologia*. Oct 2009;47(12):2574-2583.

## BIBLIOGRAFÍA

239. Cronin-Golomb A, Gilmore GC, Nearing S, Morrison SR, Laudate TM. Enhanced stimulus strength improves visual cognition in aging and Alzheimer's disease. *Cortex; a journal devoted to the study of the nervous system and behavior*. Oct 2007;43(7):952-966.
240. Cronin-Golomb A, Sugiura R, Corkin S, Growdon JH. Incomplete achromatopsia in Alzheimer's disease. *Neurobiology of aging*. Sep-Oct 1993;14(5):471-477.
241. Gilmore GC, Cronin-Golomb A, Nearing SA, Morrison SR. Enhanced stimulus contrast normalizes visual processing of rapidly presented letters in Alzheimer's disease. *Vision research*. Apr 2005;45(8):1013-1020.
242. Gilmore GC, Groth KE, Thomas CW. Stimulus contrast and word reading speed in Alzheimer's disease. *Experimental aging research*. Jan-Mar 2005;31(1):15-33.
243. Quental NB, Brucki SM, Bueno OF. Visuospatial function in early Alzheimer's disease--the use of the Visual Object and Space Perception (VOSP) battery. *PLoS One*. 2013;8(7):e68398.
244. Paxton JL, Peavy GM, Jenkins C, Rice VA, Heindel WC, Salmon DP. Deterioration of visual-perceptual organization ability in Alzheimer's disease. *Cortex; a journal devoted to the study of the nervous system and behavior*. Oct 2007;43(7):967-975.
245. Binetti G, Cappa SF, Magni E, Padovani A, Bianchetti A, Trabucchi M. Visual and spatial perception in the early phase of Alzheimer's disease. *Neuropsychology*. Jan 1998;12(1):29-33.
246. Perry RJ, Watson P, Hodges JR. The nature and staging of attention dysfunction in early (minimal and mild) Alzheimer's disease: relationship to episodic and semantic memory impairment. *Neuropsychologia*. 2000;38(3):252-271.
247. Finkel SI, Costa e Silva J, Cohen G, Miller S, Sartorius N. Behavioral and psychological signs and symptoms of dementia: a consensus statement on current knowledge and implications for research and treatment. *Int Psychogeriatr*. 1996;8 Suppl 3:497-500.
248. Vermeiren Y, Van Dam D, Aerts T, Engelborghs S, De Deyn PP. Brain region-specific monoaminergic correlates of neuropsychiatric symptoms in Alzheimer's disease. *Journal of Alzheimer's disease : JAD*. 2014;41(3):819-833.
249. Bruen PD, McGeown WJ, Shanks MF, Venneri A. Neuroanatomical correlates of neuropsychiatric symptoms in Alzheimer's disease. *Brain*. Sep 2008;131(Pt 9):2455-2463.
250. McLachlan E, Bousfield J, Howard R, Reeves S. Reduced parahippocampal volume and psychosis symptoms in Alzheimer's disease. *International journal of geriatric psychiatry*. Jul 25 2017.

## BIBLIOGRAFÍA

251. Mega MS, Lee L, Dinov ID, Mishkin F, Toga AW, Cummings JL. Cerebral correlates of psychotic symptoms in Alzheimer's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. Aug 2000;69(2):167-171.
252. Rosen HJ, Allison SC, Schauer GF, Gorno-Tempini ML, Weiner MW, Miller BL. Neuroanatomical correlates of behavioural disorders in dementia. *Brain*. Nov 2005;128(Pt 11):2612-2625.
253. Garcia-Alberca JM, Pablo Lara J, Gonzalez-Baron S, Barbancho MA, Porta D, Berthier M. [Prevalence and comorbidity of neuropsychiatric symptoms in Alzheimer's disease]. *Actas espanolas de psiquiatria*. Sep-Oct 2008;36(5):265-270.
254. Cipriani G, Lucetti C, Danti S, Nuti A. Apathy and dementia. Nosology, assessment and management. *The Journal of nervous and mental disease*. Oct 2014;202(10):718-724.
255. Mega MS, Cummings JL, Fiorello T, Gornbein J. The spectrum of behavioral changes in Alzheimer's disease. *Neurology*. Jan 1996;46(1):130-135.
256. Lyketsos CG, Steinberg M, Tschanz JT, Norton MC, Steffens DC, Breitner JC. Mental and behavioral disturbances in dementia: findings from the Cache County Study on Memory in Aging. *The American journal of psychiatry*. May 2000;157(5):708-714.
257. Brodaty H, Draper B, Saab D, et al. Psychosis, depression and behavioural disturbances in Sydney nursing home residents: prevalence and predictors. *International journal of geriatric psychiatry*. May 2001;16(5):504-512.
258. García-Alberca J, Muñoz JL, Torres MB. Sintomatología neuropsiquiátrica y conductual en la enfermedad de Alzheimer. *Actas espanolas de psiquiatria*. 2010;38(4):212-222.
259. Piccininni M, Di Carlo A, Baldereschi M, Zaccara G, Inzitari D. Behavioral and psychological symptoms in Alzheimer's disease: frequency and relationship with duration and severity of the disease. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2005;19(5-6):276-281.
260. Harwood DG, Barker WW, Ownby RL, Duara R. Relationship of behavioral and psychological symptoms to cognitive impairment and functional status in Alzheimer's disease. *International journal of geriatric psychiatry*. May 2000;15(5):393-400.
261. Lopez OL, Brenner RP, Becker JT, Ulrich RF, Boller F, DeKosky ST. EEG spectral abnormalities and psychosis as predictors of cognitive and functional decline in probable Alzheimer's disease. *Neurology*. Jun 1997;48(6):1521-1525.
262. Wilson RS, Gilley DW, Bennett DA, Beckett LA, Evans DA. Hallucinations, delusions, and cognitive decline in Alzheimer's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. Aug 2000;69(2):172-177.

## BIBLIOGRAFÍA

263. Mortimer JA, Ebbitt B, Jun SP, Finch MD. Predictors of cognitive and functional progression in patients with probable Alzheimer's disease. *Neurology*. Sep 1992;42(9):1689-1696.
264. Palmer K, Lupo F, Perri R, et al. Predicting disease progression in Alzheimer's disease: the role of neuropsychiatric syndromes on functional and cognitive decline. *Journal of Alzheimer's disease : JAD*. 2011;24(1):35-45.
265. Pocnet C, Rossier J, Antonietti JP, von Gunten A. Personality traits and behavioral and psychological symptoms in patients at an early stage of Alzheimer's disease. *International journal of geriatric psychiatry*. Mar 2013;28(3):276-283.
266. Teng E, Lu PH, Cummings JL. Neuropsychiatric symptoms are associated with progression from mild cognitive impairment to Alzheimer's disease. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2007;24(4):253-259.
267. Deimling GT, Bass DM. Symptoms of mental impairment among elderly adults and their effects on family caregivers. *Journal of gerontology*. Nov 1986;41(6):778-784.
268. Rabins PV, Mace NL, Lucas MJ. The impact of dementia on the family. *Jama*. Jul 16 1982;248(3):333-335.
269. Gonzalez-Salvador MT, Arango C, Lyketsos CG, Barba AC. The stress and psychological morbidity of the Alzheimer patient caregiver. *International journal of geriatric psychiatry*. Sep 1999;14(9):701-710.
270. Norton LE, Malloy PF, Salloway S. The impact of behavioral symptoms on activities of daily living in patients with dementia. *The American journal of geriatric psychiatry : official journal of the American Association for Geriatric Psychiatry*. Winter 2001;9(1):41-48.
271. Colerick EJ, George LK. Predictors of institutionalization among caregivers of patients with Alzheimer's disease. *J Am Geriatr Soc*. Jul 1986;34(7):493-498.
272. de Vugt ME, Stevens F, Aalten P, Lousberg R, Jaspers N, Verhey FR. A prospective study of the effects of behavioral symptoms on the institutionalization of patients with dementia. *Int Psychogeriatr*. Dec 2005;17(4):577-589.
273. O'Donnell BF, Drachman DA, Barnes HJ, Peterson KE, Swearer JM, Lew RA. Incontinence and troublesome behaviors predict institutionalization in dementia. *Journal of geriatric psychiatry and neurology*. Jan-Mar 1992;5(1):45-52.
274. Herrmann N, Lanctot KL, Sambrook R, et al. The contribution of neuropsychiatric symptoms to the cost of dementia care. *International journal of geriatric psychiatry*. Oct 2006;21(10):972-976.
275. Agüero-Torres H, Fratiglioni L, Guo Z, Viitanen M, von Strauss E, Winblad B. Dementia is the major cause of functional dependence in the elderly: 3-year

## BIBLIOGRAFÍA

- follow-up data from a population-based study. *Am J Public Health*. Oct 1998;88(10):1452-1456.
276. Pascual Barlés G. Trastornos conductuales en la demencia tipo Alzheimer y su tratamiento: necesidades y control. *Geriátrika: Revista Iberoamericana de Geriatria y Gerontología*. 2003;19(5):10-16.
277. Nikula S, Jylhä M, Bardage C, et al. Are IADLs comparable across countries? Sociodemographic associates of harmonized IADL measures. *Aging Clinical and Experimental Research*. 2003;15(6):451-459.
278. Cromwell DA, Eagar K, Poulos RG. The performance of instrumental activities of daily living scale in screening for cognitive impairment in elderly community residents. *Journal of clinical epidemiology*. Feb 2003;56(2):131-137.
279. Hsiung GY, Alipour S, Jacova C, et al. Transition from cognitively impaired not demented to Alzheimer's disease: an analysis of changes in functional abilities in a dementia clinic cohort. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2008;25(6):483-490.
280. Mitchell SL, Teno JM, Kiely DK, et al. The clinical course of advanced dementia. *The New England journal of medicine*. Oct 15 2009;361(16):1529-1538.
281. Evans JJ. Basic concepts and principles of neuropsychological assessment. *Handbook of clinical neuropsychology*. 2003:15-26.
282. Qizilbash N, Schneider LS, Brodaty H, et al. *Evidence-based dementia practice*: Blackwell Science Oxford, England; 2002.
283. Lezak MD. *Neuropsychological assessment*: Oxford University Press, USA; 2004.
284. Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. "Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *Journal of psychiatric research*. Nov 1975;12(3):189-198.
285. Guía de Práctica Clínica sobre la atención integral a las personas con enfermedad de Alzheimer y otras demencias. 2010.
286. Feldman HH, Jacova C, Robillard A, et al. Diagnosis and treatment of dementia: 2. Diagnosis. *CMAJ : Canadian Medical Association journal = journal de l'Association medicale canadienne*. Mar 25 2008;178(7):825-836.
287. Health NCCfM. Dementia: A NICE-SCIE guideline on supporting people with dementia and their carers in health and social care2007.
288. Han L, Cole M, Bellavance F, McCusker J, Primeau F. Tracking cognitive decline in Alzheimer's disease using the mini-mental state examination: a meta-analysis. *Int Psychogeriatr*. Jun 2000;12(2):231-247.
289. Tombaugh TN, McIntyre NJ. The mini-mental state examination: a comprehensive review. *J Am Geriatr Soc*. Sep 1992;40(9):922-935.

## BIBLIOGRAFÍA

290. Su YP, Chang CK, Hayes RD, et al. Mini-mental state examination as a predictor of mortality among older people referred to secondary mental healthcare. *PLoS One*. 2014;9(9):e105312.
291. Wlodarczyk JH, Brodaty H, Hawthorne G. The relationship between quality of life, Mini-Mental State Examination, and the Instrumental Activities of Daily Living in patients with Alzheimer's disease. *Archives of gerontology and geriatrics*. Jul-Aug 2004;39(1):25-33.
292. Yang L, Martikainen P, Silventoinen K, Konttinen H. Association of socioeconomic status and cognitive functioning change among elderly Chinese people. *Age and ageing*. Sep 2016;45(5):674-680.
293. Lobo A, Ezquerra J, Escolar V, Sala J, Seva A. El minixamen cognoscitivo: un test simple y práctico para detectar defectos cognitivos. *Comunicación Psiquiátrica*. 1979;3:73-93.
294. Lobo A, Saz P, Marcos G, et al. Revalidación y normalización del Mini-Examen Cognoscitivo (primera versión en castellano del Mini-Mental Status Examination) en la población general geriátrica. *Medicina clinica*. 1999;112(20):767-774.
295. Blesa R, Pujol M, Aguilar M, et al. Clinical validity of the 'mini-mental state' for Spanish speaking communities. *Neuropsychologia*. 2001;39(11):1150-1157.
296. Moyer VA. Screening for cognitive impairment in older adults: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement. *Annals of internal medicine*. Jun 3 2014;160(11):791-797.
297. 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*. Jan 2009;43(4):411-431.
298. Ostrosky-Solís F, López-Arango G, Ardila A. Influencias de la edad y de la escolaridad en el examen breve del estado mental (Mini-mental State Examination) en una población hispano-hablante. *Salud mental*. 1999;22(3):20-26.
299. O'Bryant SE, Humphreys JD, Smith GE, et al. Detecting dementia with the mini-mental state examination in highly educated individuals. *Arch Neurol*. Jul 2008;65(7):963-967.
300. Shiroky JS, Schipper HM, Bergman H, Chertkow H. Can you have dementia with an MMSE score of 30? *American journal of Alzheimer's disease and other dementias*. Oct-Nov 2007;22(5):406-415.
301. Kraemer HC, Moritz DJ, Yesavage J. Adjusting Mini-Mental State Examination scores for age and educational level to screen for dementia: correcting bias or reducing validity? *Int Psychogeriatr*. Mar 1998;10(1):43-51.
302. Carnero Pardo C, Cruz Orduña I, Espejo Martínez B, Cárdenas Viedma S, Torrero García P, Olazarán Rodríguez J. Efectividad del Mini-Mental en la detección del

## BIBLIOGRAFÍA

- deterioro cognitivo en Atención Primaria. *Atención Primaria*. 2013/10/01/2013;45(8):426-433.
303. Barberà MA, Sol J, Hernández G. Correlación cognitivo-funcional en la demencia tipo Alzheimer: a propósito del Test Barcelona Abreviado. *Neurologia (Barcelona, Spain)*. 2005;20(1):4-8.
304. Roth M, Tym E, Mountjoy CQ, et al. CAMDEX. A standardised instrument for the diagnosis of mental disorder in the elderly with special reference to the early detection of dementia. *Br J Psychiatry*. Dec 1986;149:698-709.
305. Lopez Pousa S, Llinas J, Amiel J, Vidal C, Vilalta J. [CAMDEX: a new psychogeriatric interview]. *Actas luso-espanolas de neurologia, psiquiatria y ciencias afines*. Sep-Oct 1990;18(5):290-295.
306. Lozano Gallego M, Llinas Regla J, Lopez-Pousa S, Vilalta Franch J. [CAMDEX-R in the clinical evaluation of dementias]. *Actas espanolas de psiquiatria*. Mar-Apr 2000;28(2):125-129.
307. Reisberg B, Ferris SH, de Leon MJ, Crook T. The Global Deterioration Scale for assessment of primary degenerative dementia. *The American journal of psychiatry*. Sep 1982;139(9):1136-1139.
308. Overall JE, Scott J, Rhoades HM, Lesser J. Empirical scaling of the stages of cognitive decline in senile dementia. *Journal of geriatric psychiatry and neurology*. Oct-Dec 1990;3(4):212-220.
309. Reisberg B, Ferris SH, de Leon MJ, et al. Stage-specific behavioral, cognitive, and in vivo changes in community residing subjects with age-associated memory impairment and primary degenerative dementia of the Alzheimer type. *Drug Development Research*. 1988;15(2-3):101-114.
310. Foster JR, Sclan S, Welkowitz J, Boksay I, Seeland I. Psychiatric assessment in medical long-term care facilities: Reliability of commonly used rating scales. *International journal of geriatric psychiatry*. 1988;3(3):229-233.
311. Choi YJ, Won CW, Kim S, et al. Five items differentiate mild to severe dementia from normal to minimal cognitive impairment—Using the Global Deterioration Scale. *Journal of Clinical Gerontology and Geriatrics*. 2016;7(1):1-5.
312. Hughes CP, Berg L, Danziger WL, Coben LA, Martin RL. A new clinical scale for the staging of dementia. *Br J Psychiatry*. Jun 1982;140:566-572.
313. Morris JC. The Clinical Dementia Rating (CDR): current version and scoring rules. *Neurology*. Nov 1993;43(11):2412-2414.
314. Morris JC. Clinical dementia rating: a reliable and valid diagnostic and staging measure for dementia of the Alzheimer type. *Int Psychogeriatr*. 1997;9 Suppl 1:173-176; discussion 177-178.

## BIBLIOGRAFÍA

315. Burke WJ, Miller JP, Rubin EH, et al. Reliability of the Washington University Clinical Dementia Rating. *Arch Neurol*. Jan 1988;45(1):31-32.
316. Rikkert MGMO, Tona KD, Janssen L, et al. Validity, Reliability, and Feasibility of Clinical Staging Scales in Dementia: A Systematic Review. *American Journal of Alzheimer's Disease & Other Dementias*. 2011;26(5):357-365.
317. Berg L, McKeel DW, Jr., Miller JP, et al. Clinicopathologic studies in cognitively healthy aging and Alzheimer's disease: relation of histologic markers to dementia severity, age, sex, and apolipoprotein E genotype. *Arch Neurol*. Mar 1998;55(3):326-335.
318. Berg L, Miller JP, Baty J, Rubin EH, Morris JC, Figiel G. Mild senile dementia of the Alzheimer type. 4. Evaluation of intervention. *Annals of neurology*. Mar 1992;31(3):242-249.
319. Lynch CA, Walsh C, Blanco A, et al. The clinical dementia rating sum of box score in mild dementia. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2006;21(1):40-43.
320. Ito K, Hutmacher MM. Predicting the time to clinically worsening in mild cognitive impairment patients and its utility in clinical trial design by modeling a longitudinal clinical dementia rating sum of boxes from the ADNI database. *Journal of Alzheimer's disease : JAD*. 2014;40(4):967-979.
321. Williams MM, Storandt M, Roe CM, Morris JC. Progression of Alzheimer's disease as measured by Clinical Dementia Rating Sum of Boxes scores. *Alzheimer's & dementia : the journal of the Alzheimer's Association*. Feb 2013;9(1 Suppl):S39-44.
322. Samtani MN, Raghavan N, Novak G, Nandy P, Narayan VA. Disease progression model for Clinical Dementia Rating-Sum of Boxes in mild cognitive impairment and Alzheimer's subjects from the Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. *Neuropsychiatric disease and treatment*. 2014;10:929-952.
323. O'Bryant SE, Waring SC, Cullum C, et al. Staging dementia using clinical dementia rating scale sum of boxes scores: A texas alzheimer's research consortium study. *Archives of Neurology*. 2008;65(8):1091-1095.
324. O'Bryant SE, Lacritz LH, Hall J, et al. Validation of the new interpretive guidelines for the clinical dementia rating scale sum of boxes score in the national Alzheimer's coordinating center database. *Arch Neurol*. Jun 2010;67(6):746-749.
325. Cedarbaum JM, Jaros M, Hernandez C, et al. Rationale for use of the Clinical Dementia Rating Sum of Boxes as a primary outcome measure for Alzheimer's disease clinical trials. *Alzheimer's & dementia : the journal of the Alzheimer's Association*. Feb 2013;9(1 Suppl):S45-55.
326. Apostolova LG, Cummings JL. Neuropsychiatric manifestations in mild cognitive impairment: a systematic review of the literature. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2008;25(2):115-126.



## BIBLIOGRAFÍA

327. Spalletta G, Baldinetti F, Buccione I, et al. Cognition and behaviour are independent and heterogeneous dimensions in Alzheimer's disease. *J Neurol*. Jun 2004;251(6):688-695.
328. Cummings JL, Mega M, Gray K, Rosenberg-Thompson S, Carusi DA, Gornbein J. The Neuropsychiatric Inventory: comprehensive assessment of psychopathology in dementia. *Neurology*. Dec 1994;44(12):2308-2314.
329. Cummings JL. The Neuropsychiatric Inventory: assessing psychopathology in dementia patients. *Neurology*. May 1997;48(5 Suppl 6):S10-16.
330. Lai CK. The merits and problems of Neuropsychiatric Inventory as an assessment tool in people with dementia and other neurological disorders. *Clinical interventions in aging*. 2014;9:1051-1061.
331. Liu W, Miller BL, Kramer JH, et al. Behavioral disorders in the frontal and temporal variants of frontotemporal dementia. *Neurology*. Mar 9 2004;62(5):742-748.
332. Kaufer DI, Cummings JL, Ketchel P, et al. Validation of the NPI-Q, a brief clinical form of the Neuropsychiatric Inventory. *The Journal of neuropsychiatry and clinical neurosciences*. Spring 2000;12(2):233-239.
333. Kaufer DI, Cummings JL, Christine D, et al. Assessing the impact of neuropsychiatric symptoms in Alzheimer's disease: the Neuropsychiatric Inventory Caregiver Distress Scale. *J Am Geriatr Soc*. Feb 1998;46(2):210-215.
334. Boada M, Cejudo JC, Tarraga L, Lopez OL, Kaufer D. [Neuropsychiatric inventory questionnaire (NPI-Q): Spanish validation of an abridged form of the Neuropsychiatric Inventory (NPI)]. *Neurologia (Barcelona, Spain)*. Jun-Jul 2002;17(6):317-323.
335. Sorbi S, Hort J, Erkinjuntti T, et al. EFNS-ENS Guidelines on the diagnosis and management of disorders associated with dementia. *European journal of neurology*. Sep 2012;19(9):1159-1179.
336. Marson D, Hebert KR. Functional assessment. *Geriatric neuropsychology: Assessment and intervention*. 2006:158-197.
337. Baztán J, González J, Del Ser T. Escalas de actividades de la vida diaria. *T. Del Ser y J. Peña-Casanova: Evaluación neuropsicológica y funcional de la demencia*. Barcelona: JR Prous Editores. 1994:137-164.
338. Mahoney FI, Barthel DW. FUNCTIONAL EVALUATION: THE BARTHEL INDEX. *Maryland state medical journal*. Feb 1965;14:61-65.
339. Lawton MP, Brody EM. Assessment of older people: self-maintaining and instrumental activities of daily living. *Gerontologist*. Autumn 1969;9(3):179-186.

## BIBLIOGRAFÍA

340. Pfeffer RI, Kurosaki TT, Harrah CH, Jr., Chance JM, Filos S. Measurement of functional activities in older adults in the community. *Journal of gerontology*. May 1982;37(3):323-329.
341. Hindmarch I, Lehfeld H, de Jongh P, Erzigkeit H. The Bayer Activities of Daily Living Scale (B-ADL). *Dement Geriatr Cogn Disord*. 1998;9 Suppl 2:20-26.
342. Blessed G, Tomlinson BE, Roth M. The association between quantitative measures of dementia and of senile change in the cerebral grey matter of elderly subjects. *Br J Psychiatry*. Jul 1968;114(512):797-811.
343. Teunisse S, Derix MM, van Crevel H. Assessing the severity of dementia. Patient and caregiver. *Arch Neurol*. Mar 1991;48(3):274-277.
344. Linn MW. A rapid disability rating scale. *J Am Geriatr Soc*. Feb 1967;15(2):211-214.
345. Solís CLB, Arrijoja SG, Manzano AO. Índice de Barthel (IB): Un instrumento esencial para la evaluación funcional y la rehabilitación. *Plasticidad y restauración neurológica*. 2005;4(1-2):81-85.
346. Erzigkeit H, Lehfeld H, Peña-Casanova J, et al. The Bayer-Activities of Daily Living Scale (B-ADL): results from a validation study in three European countries. *Dementia and geriatric cognitive disorders*. 2001;12(5):348-358.
347. Pena-Casanova J, Monllau A, Bohm P, et al. [Diagnostic value and test-retest reliability of the Blessed Dementia Rating Scale for Alzheimer's disease: data from the NORMACODEM project]. *Neurologia (Barcelona, Spain)*. Sep 2005;20(7):349-355.
348. Linn MW, Linn BS. The rapid disability rating scale-2. *J Am Geriatr Soc*. Jun 1982;30(6):378-382.
349. Lopez-Pousa S, Garre-Olmo J, Turon-Estrada A, et al. [Cost relation between severity of Alzheimer's disease and cognitive and functional impairment]. *Medicina clinica*. May 29 2004;122(20):767-772.
350. Vilalta-Franch J, Lopez-Pousa S, Garre-Olmo J, Turon-Estrada A, Pericot-Nierga I. [Clinical heterogeneity of Alzheimer's disease according to the age of onset]. *Revista de neurologia*. Jul 16-31 2007;45(2):67-72.
351. Boada M, Pena-Casanova J, Bermejo F, et al. [Costs of health care resources of ambulatory-care patients diagnosed with Alzheimer's disease in Spain]. *Medicina clinica*. Nov 27 1999;113(18):690-695.
352. Cohen-Mansfield J, Marx MS, Rosenthal AS. Dementia and agitation in nursing home residents: how are they related? *Psychology and aging*. 1990;5(1):3.

## BIBLIOGRAFÍA

353. Monllau A, Aguilar M, Pena-Casanova J, et al. [Rapid Disability Rating Scale-2 in Alzheimer's disease: NORMACODEM project data]. *Neurologia (Barcelona, Spain)*. Jul-Aug 2006;21(6):282-288.
354. Salud OMdl. *Hacia un consenso internacional sobre los programas de cuidados de larga duración para las personas mayores*: División de Información de la Organización Mundial de la Salud.
355. Pearlin LI, Mullan JT, Semple SJ, Skaff MM. Caregiving and the stress process: an overview of concepts and their measures. *Gerontologist*. Oct 1990;30(5):583-594.
356. Pinquart M, Sorensen S. Associations of stressors and uplifts of caregiving with caregiver burden and depressive mood: a meta-analysis. *The journals of gerontology. Series B, Psychological sciences and social sciences*. Mar 2003;58(2):P112-128.
357. Schulz R, Martire LM. Family caregiving of persons with dementia: prevalence, health effects, and support strategies. *The American journal of geriatric psychiatry : official journal of the American Association for Geriatric Psychiatry*. May-Jun 2004;12(3):240-249.
358. Dunkin JJ, Anderson-Hanley C. Dementia caregiver burden: a review of the literature and guidelines for assessment and intervention. *Neurology*. Jul 1998;51(1 Suppl 1):S53-60; discussion S65-57.
359. Zarit SH, Reever KE, Bach-Peterson J. Relatives of the impaired elderly: correlates of feelings of burden. *Gerontologist*. Dec 1980;20(6):649-655.
360. Robinson BC. Validation of a Caregiver Strain Index. *Journal of gerontology*. May 1983;38(3):344-348.
361. Holroyd J. *Questionnaire on Resources and Stress: For Families with Chronically Ill Or Handicapped Members:[QRS]*: Clinical Psychology Publishing Company; 1987.
362. Lawton MP, Kleban MH, Moss M, Rovine M, Glicksman A. Measuring Caregiving Appraisal. *Journal of gerontology*. 1989;44(3):P61-P71.
363. Novak M, Guest C. Application of a Multidimensional Caregiver Burden Inventory1. *The Gerontologist*. 1989;29(6):798-803.
364. Teri L, Truax P, Logsdon R, Uomoto J, Zarit S, Vitaliano PP. Assessment of behavioral problems in dementia: the revised memory and behavior problems checklist. *Psychology and aging*. 1992;7(4):622.
365. Vitaliano PP, Young HM, Russo J. Burden: a review of measures used among caregivers of individuals with dementia. *Gerontologist*. Feb 1991;31(1):67-75.
366. Knight BG, Fox LS, Chou C-P. Factor structure of the Burden Interview. *Journal of Clinical Geropsychology*. 2000;6(4):249-258.

## BIBLIOGRAFÍA

367. Zarit SH, Zarit JM. *The memory and behavior problems checklist and the burden interview*: Gerontology Center, The Pennsylvania State University; 1990.
368. Arai Y, Tamiya N, Yano E. The short version of the Japanese version of the Zarit Caregiver Burden Interview (J-ZBI\_8): its reliability and validity. *Nihon Ronen Igakkai zasshi. Japanese journal of geriatrics*. 2003;40(5):497-503.
369. Bédard M, Molloy DW, Squire L, Dubois S, Lever JA, O'Donnell M. The Zarit Burden Interview A New Short Version and Screening Version. *The Gerontologist*. 2001;41(5):652-657.
370. Gort AM, March J, Gómez X, de Miguel M, Mazarico S, Ballesté J. Escala de Zarit reducida en cuidados paliativos. *Medicina clinica*. 2005/05/01/2005;124(17):651-653.
371. Gort AM, Mingot M, March J, Gomez X, Soler T, Nicolas F. [Short Zarit scale in dementias]. *Medicina clinica*. Oct 2 2010;135(10):447-449.
372. Marín M. Adaptación para nuestro medio de la Escala de Sobrecarga del Cuidador de Zarit. *Revista multidisciplinar de gerontología*. 1996;6(4):338.
373. Brown LJ, Potter JF, Foster BG. Caregiver burden should be evaluated during geriatric assessment. *J Am Geriatr Soc*. Apr 1990;38(4):455-460.
374. Ballesteros Rodríguez J, Ibarra Gandiaga N, Loizaga Arnaiz C, et al. Sobrecarga del cuidador de pacientes con enfermedad de Alzheimer y distrés psíquico. Una asociación relegada en la valoración de las demencias. *Actas españolas de psiquiatria*. 2002;30(4):201-206.
375. Crespo M, Rivas M. La evaluación de la carga del cuidador: una revisión más allá de la escala de Zarit. *Clínica y Salud*. 2015;26(1):9-15.
376. Bisiach E, Geminiani G. Anosognosia related to hemiplegia and hemianopia. *Awareness of deficit after brain injury*. 1991:17-39.
377. Starkstein SE, Jorge R, Mizrahi R, Robinson RG. A diagnostic formulation for anosognosia in Alzheimer's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. Jun 2006;77(6):719-725.
378. Castrillo Sanz A, Andres Calvo M, Repiso Gento I, et al. Anosognosia in Alzheimer disease: Prevalence, associated factors, and influence on disease progression. *Neurologia (Barcelona, Spain)*. Jun 2016;31(5):296-304.
379. Babinski J. Contribution to the study of mental disorders in organic cerebral hemiplegia (anosognosia). *Rev Neurol (Paris)*. 1914;27:845-848.
380. Reisberg B, Gordon B, McCarthy M, Ferris SH. Clinical symptoms accompanying progressive cognitive decline and Alzheimer's disease. *Alzheimer's dementia: Springer*; 1985:19-39.

## BIBLIOGRAFÍA

381. Peña Casanova J. Anosognosia. In: Panamericana, ed. *Neurología de la conducta y Neuropsicología*. Vol 1. España 2007.
382. Conde-Sala JL, Turro-Garriga O, Pinan-Hernandez S, et al. Effects of anosognosia and neuropsychiatric symptoms on the quality of life of patients with Alzheimer's disease: a 24-month follow-up study. *International journal of geriatric psychiatry*. Feb 2016;31(2):109-119.
383. Conde-Sala JL, Rene-Ramirez R, Turro-Garriga O, et al. Clinical differences in patients with Alzheimer's disease according to the presence or absence of anosognosia: implications for perceived quality of life. *Journal of Alzheimer's disease : JAD*. 2013;33(4):1105-1116.
384. Turro-Garriga O, Garre-Olmo J, Vilalta-Franch J, Conde-Sala JL, de Gracia Blanco M, Lopez-Pousa S. Burden associated with the presence of anosognosia in Alzheimer's disease. *International journal of geriatric psychiatry*. Mar 2013;28(3):291-297.
385. Starkstein SE, Jorge R, Mizrahi R, Adrian J, Robinson RG. Insight and danger in Alzheimer's disease. *European journal of neurology*. Apr 2007;14(4):455-460.
386. Weinstein EA, Kahn RL. Denial of illness: Symbolic and physiological aspects. 1955.
387. Sevush S, Leve N. Denial of memory deficit in Alzheimer's disease. *The American journal of psychiatry*. May 1993;150(5):748-751.
388. Weinstein EA. Anosognosia and denial of illness. *Awareness of deficit after brain injury: Clinical and theoretical issues*. 1991:240-257.
389. McGlynn SM, Schacter DL. Unawareness of deficits in neuropsychological syndromes. *Journal of clinical and experimental neuropsychology*. Mar 1989;11(2):143-205.
390. Schacter DL. Toward a cognitive neuropsychology of awareness: Implicit knowledge and anosognosia. *Journal of clinical and experimental neuropsychology*. 1990;12(1):155-178.
391. Agnew SK, Morris RG. The heterogeneity of anosognosia for memory impairment in Alzheimer's disease: A review of the literature and a proposed model. *Aging & Mental Health*. 1998/02/01 1998;2(1):7-19.
392. Harwood DG, Sultzer DL, Feil D, Monserratt L, Freedman E, Mandelkern MA. Frontal lobe hypometabolism and impaired insight in Alzheimer disease. *The American journal of geriatric psychiatry : official journal of the American Association for Geriatric Psychiatry*. Nov 2005;13(11):934-941.
393. Salmon E, Perani D, Herholz K, et al. Neural correlates of anosognosia for cognitive impairment in Alzheimer's disease. *Human brain mapping*. Jul 2006;27(7):588-597.

## BIBLIOGRAFÍA

394. Sedaghat F, Dedousi E, Baloyannis I, et al. Brain SPECT findings of anosognosia in Alzheimer's disease. *Journal of Alzheimer's disease : JAD*. 2010;21(2):641-647.
395. Hanyu H, Sato T, Akai T, et al. Neuroanatomical correlates of unawareness of memory deficits in early Alzheimer's disease. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2008;25(4):347-353.
396. Shibata K, Narumoto J, Kitabayashi Y, Ushijima Y, Fukui K. Correlation between anosognosia and regional cerebral blood flow in Alzheimer's disease. *Neuroscience letters*. Apr 11 2008;435(1):7-10.
397. Ott BR, Noto RB, Fogel BS. Apathy and loss of insight in Alzheimer's disease: a SPECT imaging study. *The Journal of neuropsychiatry and clinical neurosciences*. Winter 1996;8(1):41-46.
398. Mimura M, Yano M. Memory impairment and awareness of memory deficits in early-stage Alzheimer's disease. *Reviews in the neurosciences*. 2006;17(1-2):253-266.
399. Reed BR, Jagust WJ, Coulter L. Anosognosia in Alzheimer's disease: relationships to depression, cognitive function, and cerebral perfusion. *Journal of clinical and experimental neuropsychology*. Mar 1993;15(2):231-244.
400. Vogel A, Hasselbalch SG, Gade A, Ziebell M, Waldemar G. Cognitive and functional neuroimaging correlate for anosognosia in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *International journal of geriatric psychiatry*. Mar 2005;20(3):238-246.
401. Starkstein SE, Vazquez S, Migliorelli R, Teson A, Sabe L, Leiguarda R. A single-photon emission computed tomographic study of anosognosia in Alzheimer's disease. *Arch Neurol*. Apr 1995;52(4):415-420.
402. Ries ML, McLaren DG, Bendlin BB, et al. Medial prefrontal functional connectivity--relation to memory self-appraisal accuracy in older adults with and without memory disorders. *Neuropsychologia*. Apr 2012;50(5):603-611.
403. Perrotin A, Desgranges B, Landeau B, et al. Anosognosia in Alzheimer disease: Disconnection between memory and self-related brain networks. *Annals of neurology*. Sep 2015;78(3):477-486.
404. Zamboni G, Drazich E, McCulloch E, et al. Neuroanatomy of impaired self-awareness in Alzheimer's disease and mild cognitive impairment. *Cortex; a journal devoted to the study of the nervous system and behavior*. Mar 2013;49(3):668-678.
405. Jedidi H, Feyers D, Collette F, et al. Dorsomedial prefrontal metabolism and unawareness of current characteristics of personality traits in Alzheimer's disease. *Social cognitive and affective neuroscience*. Oct 2014;9(10):1458-1463.

## BIBLIOGRAFÍA

406. Ruby P, Collette F, D'Argembeau A, et al. Perspective taking to assess self-personality: what's modified in Alzheimer's disease? *Neurobiology of aging*. Oct 2009;30(10):1637-1651.
407. Cosentino S, Brickman AM, Griffith E, et al. The right insula contributes to memory awareness in cognitively diverse older adults. *Neuropsychologia*. Aug 2015;75:163-169.
408. Schmitz TW, Johnson SC. Self-appraisal decisions evoke dissociated dorsal-ventral aMPFC networks. *NeuroImage*. Apr 15 2006;30(3):1050-1058.
409. Senturk G, Bilgic B, Arslan AB, et al. Cognitive and anatomical correlates of anosognosia in amnesic mild cognitive impairment and early-stage Alzheimer's disease. *Int Psychogeriatr*. Feb 2017;29(2):293-302.
410. Marshall GA, Kaufer DI, Lopez OL, Rao GR, Hamilton RL, DeKosky ST. Right prosubiculum amyloid plaque density correlates with anosognosia in Alzheimer's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. Oct 2004;75(10):1396-1400.
411. Theriault J, Ng KP, Pascoal TA, et al. Anosognosia predicts default mode network hypometabolism and clinical progression to dementia. *Neurology*. 2018;90(11):e932-e939.
412. Hanseeuw BJ, Scott MR, Sikkes S, et al. Evolution of anosognosia in Alzheimer's disease and its relationship to amyloid. *Annals of neurology*.
413. Turro-Garriga O, Conde-Sala JL, Rene-Ramirez R, Lopez-Pousa S, Gascon-Bayarri J, Garre-Olmo J. [Prevalence of anosognosia in Alzheimer's disease]. *Medicina clinica*. Jul 07 2014;143(1):13-19.
414. Turro-Garriga O, Garre-Olmo J, Calvo-Perxas L, Rene-Ramirez R, Gascon-Bayarri J, Conde-Sala JL. Course and Determinants of Anosognosia in Alzheimer's Disease: A 12-Month Follow-up. *Journal of Alzheimer's disease : JAD*. 2016;51(2):357-366.
415. Migliorelli R, Teson A, Sabe L, et al. Anosognosia in Alzheimer's disease: a study of associated factors. *The Journal of neuropsychiatry and clinical neurosciences*. Summer 1995;7(3):338-344.
416. Derouesne C, Thibault S, Lagha-Pierucci S, Baudouin-Madec V, Ancrì D, Lacomblez L. Decreased awareness of cognitive deficits in patients with mild dementia of the Alzheimer type. *International journal of geriatric psychiatry*. Dec 1999;14(12):1019-1030.
417. Lopez OL, Becker JT, Somsak D, Dew MA, DeKosky ST. Awareness of cognitive deficits and anosognosia in probable Alzheimer's disease. *European neurology*. 1994;34(5):277-282.
418. Chen YL, Chen HM, Huang MF, Yeh YC, Yen CF, Chen CS. Clinical correlates of unawareness of deficits among patients with dementia due to Alzheimer's

## BIBLIOGRAFÍA

- disease. *American journal of Alzheimer's disease and other dementias*. Sep 2014;29(6):533-539.
419. DeCarolis A, Corigliano V, Comparelli A, et al. Neuropsychological patterns underlying anosognosia in people with cognitive impairment. *Dementia and geriatric cognitive disorders*. 2012;34(3-4):216-223.
420. Donoso A, Quiroz M, Yulis J. [Alzheimer-type dementia: clinical experience in 71 cases]. *Revista medica de Chile*. Feb 1990;118(2):139-145.
421. Mak E, Chin R, Ng L, Yeo D, Hameed S. Clinical associations of anosognosia in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *International journal of geriatric psychiatry*. 2015;30(12):1207-1214.
422. Michon A, Deweer B, Pillon B, Agid Y, Dubois B. Relation of anosognosia to frontal lobe dysfunction in Alzheimer's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. Jul 1994;57(7):805-809.
423. Spalletta G, Girardi P, Caltagirone C, Orfei MD. Anosognosia and neuropsychiatric symptoms and disorders in mild Alzheimer disease and mild cognitive impairment. *Journal of Alzheimer's disease : JAD*. 2012;29(4):761-772.
424. Starkstein SE, Brockman S, Bruce D, Petracca G. Anosognosia is a significant predictor of apathy in Alzheimer's disease. *The Journal of neuropsychiatry and clinical neurosciences*. Fall 2010;22(4):378-383.
425. Starkstein SE, Chemerinski E, Sabe L, et al. Prospective longitudinal study of depression and anosognosia in Alzheimer's disease. *Br J Psychiatry*. Jul 1997;171:47-52.
426. Mograbi DC, Ferri CP, Sosa AL, et al. Unawareness of memory impairment in dementia: a population-based study. *Int Psychogeriatr*. Jun 2012;24(6):931-939.
427. Harwood DG, Sultzer DL, Wheatley MV. Impaired insight in Alzheimer disease: association with cognitive deficits, psychiatric symptoms, and behavioral disturbances. *Neuropsychiatry, neuropsychology, and behavioral neurology*. Apr 2000;13(2):83-88.
428. Gambina G, Bonazzi A, Valbusa V, et al. Awareness of cognitive deficits and clinical competence in mild to moderate Alzheimer's disease: their relevance in clinical practice. *Neurological sciences : official journal of the Italian Neurological Society and of the Italian Society of Clinical Neurophysiology*. Mar 2014;35(3):385-390.
429. Belfort T, Simoes P, de Sousa MFB, et al. The Relationship Between Social Cognition and Awareness in Alzheimer Disease. *Journal of geriatric psychiatry and neurology*. Jan 2018;31(1):27-33.



## BIBLIOGRAFÍA

430. Sousa MF, Santos RL, Nogueira ML, et al. Awareness of disease is different for cognitive and functional aspects in mild Alzheimer's disease: a one-year observation study. *Journal of Alzheimer's disease : JAD*. 2015;43(3):905-913.
431. Gil R, Arroyo-Anllo EM, Ingrand P, et al. Self-consciousness and Alzheimer's disease. *Acta neurologica Scandinavica*. Nov 2001;104(5):296-300.
432. Aalten P, van Valen E, de Vugt ME, Lousberg R, Jolles J, Verhey FR. Awareness and behavioral problems in dementia patients: a prospective study. *Int Psychogeriatr*. Mar 2006;18(1):3-17.
433. De Carolis A, Cipollini V, Corigliano V, et al. Anosognosia in people with cognitive impairment: association with cognitive deficits and behavioral disturbances. *Dementia and geriatric cognitive disorders extra*. 2015;5(1):42-50.
434. Verhey FRJ, Rozendaal N, Ponds RWHM, Jolles J. Dementia, awareness and depression. *International journal of geriatric psychiatry*. 1993;8(10):851-856.
435. Vasterling JJ, Seltzer B, Watrous WE. Longitudinal assessment of deficit unawareness in Alzheimer's disease. *Neuropsychiatry, neuropsychology, and behavioral neurology*. Jul 1997;10(3):197-202.
436. Kashiwa Y, Kitabayashi Y, Narumoto J, Nakamura K, Ueda H, Fukui K. Anosognosia in Alzheimer's disease: association with patient characteristics, psychiatric symptoms and cognitive deficits. *Psychiatry Clin Neurosci*. Dec 2005;59(6):697-704.
437. Vogel A, Waldorff FB, Waldemar G. Longitudinal changes in awareness over 36 months in patients with mild Alzheimer's disease. *Int Psychogeriatr*. Jan 2015;27(1):95-102.
438. Clare L, Nelis SM, Martyr A, et al. Longitudinal trajectories of awareness in early-stage dementia. *Alzheimer Dis Assoc Disord*. Apr-Jun 2012;26(2):140-147.
439. Wilson RS, Boyle PA, Yu L, et al. Temporal course and pathologic basis of unawareness of memory loss in dementia. *Neurology*. Sep 15 2015;85(11):984-991.
440. Auchus AP, Goldstein FC, Green J, Green RC. Unawareness of Cognitive Impairments in Alzheimer's Disease. *Cognitive and Behavioral Neurology*. 1994;7(1):25-29.
441. Smith CA, Henderson VW, McCleary CA, Murdock GA, Buckwalter JG. Anosognosia and Alzheimer's disease: the role of depressive symptoms in mediating impaired insight. *Journal of clinical and experimental neuropsychology*. Aug 2000;22(4):437-444.
442. Kaszniak AW, DiTraglia, G., and Trosset, M. W. Self-awareness of cognitive deficit in patients with probable Alzheimer's disease. *J. Clin. Exp. Neuropsychol*. 15, 30. 1993.

## BIBLIOGRAFÍA

443. Barrett AM, Eslinger PJ, Ballentine NH, Heilman KM. Unawareness of cognitive deficit (cognitive anosognosia) in probable AD and control subjects. *Neurology*. Feb 22 2005;64(4):693-699.
444. Clare L, Nelis SM, Martyr A, et al. The influence of psychological, social and contextual factors on the expression and measurement of awareness in early-stage dementia: testing a biopsychosocial model. *International journal of geriatric psychiatry*. Feb 2012;27(2):167-177.
445. Sevush S. Relationship between denial of memory deficit and dementia severity in Alzheimer disease. *Neuropsychiatry, neuropsychology, and behavioral neurology*. 1999;12(2):88-94.
446. Mangone CA, Hier DB, Gorelick PB, et al. Impaired insight in Alzheimer's disease. *Journal of geriatric psychiatry and neurology*. Oct-Dec 1991;4(4):189-193.
447. Leicht H, Berwig M, Gertz HJ. Anosognosia in Alzheimer's disease: the role of impairment levels in assessment of insight across domains. *Journal of the International Neuropsychological Society : JINS*. May 2010;16(3):463-473.
448. McDaniel KD, Edland SD, Heyman A. Relationship Between Level of Insight and Severity of Dementia in Alzheimer Disease. *Alzheimer Disease & Associated Disorders*. 1995;9(2):101-104.
449. Starkstein SE, Sabe L, Chemerinski E, Jason L, Leiguarda R. Two domains of anosognosia in Alzheimer's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. Nov 1996;61(5):485-490.
450. Stewart G, McGeown WJ, Shanks MF, Venneri A. Anosognosia for memory impairment in Alzheimer's disease. *Acta neuropsychiatrica*. Aug 2010;22(4):180-187.
451. Zanetti O, Vallotti B, Frisoni GB, et al. Insight in dementia: when does it occur? Evidence for a nonlinear relationship between insight and cognitive status. *The journals of gerontology. Series B, Psychological sciences and social sciences*. Mar 1999;54(2):P100-106.
452. Lehrner J, Kogler S, Lamm C, et al. Awareness of memory deficits in subjective cognitive decline, mild cognitive impairment, Alzheimer's disease and Parkinson's disease. *International Psychogeriatrics*. 2015;27(3):357-366.
453. Arkin S, Mahendra N. Insight in Alzheimer's patients: results of a longitudinal study using three assessment methods. *American journal of Alzheimer's disease and other dementias*. Jul-Aug 2001;16(4):211-224.
454. Clare L, Wilson BA. Longitudinal assessment of awareness in early-stage Alzheimer's disease using comparable questionnaire-based and performance-based measures: a prospective one-year follow-up study. *Aging Ment Health*. Mar 2006;10(2):156-165.

## BIBLIOGRAFÍA

455. DeBettignies BH, Mahurin RK, Pirozzolo FJ. Insight for impairment in independent living skills in Alzheimer's disease and multi-infarct dementia. *Journal of clinical and experimental neuropsychology*. Mar 1990;12(2):355-363.
456. Feher EP, Mahurin RK, Inbody SB, Crook TH, Pirozzolo FJ. Anosognosia in Alzheimer's disease. *Cognitive and Behavioral Neurology*. 1991;4(2):136-146.
457. Kotler-Cope S, Camp CJ. Anosognosia in Alzheimer disease. *Alzheimer Dis Assoc Disord*. Spring 1995;9(1):52-56.
458. McGlynn SM, Kaszniak AW. When metacognition fails: impaired awareness of deficit in Alzheimer's disease. *Journal of cognitive neuroscience*. Spring 1991;3(2):183-187.
459. Ott BR, Lafleche G, Whelihan WM, Buongiorno GW, Albert MS, Fogel BS. Impaired awareness of deficits in Alzheimer disease. *Alzheimer Dis Assoc Disord*. Summer 1996;10(2):68-76.
460. Loebel JP, Dager SR, Berg G, Hyde TS. Fluency of speech and self-awareness of memory deficit in alzheimer's disease. *International journal of geriatric psychiatry*. 1990;5(1):41-45.
461. Starkstein SE, Sabe L, Cuerva AG, Kuzis G, Leiguarda R. Anosognosia and procedural learning in Alzheimer's disease. *Neuropsychiatry, neuropsychology, and behavioral neurology*. Apr 1997;10(2):96-101.
462. Avondino E, Antoine P. Heterogeneity of Cognitive Anosognosia and its Variation with the Severity of Dementia in Patients with Alzheimer's Disease. *Journal of Alzheimer's disease : JAD*. 2016;50(1):89-99.
463. Roman Alberca L-P. *Enfermedad de Alzheimer y otras demencias*: Editorial Médica Panamericana.; 2010.
464. Conde-Sala JL, Turro-Garriga O, Portellano-Ortiz C, Vinas-Diez V, Gascon-Bayarri J, Rene-Ramirez R. Self-Perceived Quality of Life Among Patients with Alzheimer's Disease: Two Longitudinal Models of Analysis. *Journal of Alzheimer's disease : JAD*. Apr 12 2016;52(3):999-1012.
465. Robert PH, Claret S, Benoit M, et al. The apathy inventory: assessment of apathy and awareness in Alzheimer's disease, Parkinson's disease and mild cognitive impairment. *International journal of geriatric psychiatry*. Dec 2002;17(12):1099-1105.
466. Horning SM, Melrose R, Sultzer D. Insight in Alzheimer's disease and its relation to psychiatric and behavioral disturbances. *International journal of geriatric psychiatry*. Jan 2014;29(1):77-84.
467. Kelleher M, Tolea MI, Galvin JE. Anosognosia increases caregiver burden in mild cognitive impairment. *International journal of geriatric psychiatry*. Jul 2016;31(7):799-808.

## BIBLIOGRAFÍA

468. Seltzer B, Vasterling JJ, Hale MA, Khurana R. Unawareness of Memory Deficit in Alzheimer's Disease: Relation to Mood and Other Disease Variables. *Cognitive and Behavioral Neurology*. 1995;8(3):176-181.
469. Migliorelli R, Petracca G, Teson A, Sabe L, Leiguarda R, Starkstein S. Neuropsychiatric and neuropsychological correlates of delusions in Alzheimer's disease. *Psychological medicine*. 1995;25(03):505-513.
470. Amanzio M, Vase L, Leotta D, Miceli R, Palermo S, Geminiani G. Impaired awareness of deficits in Alzheimer's disease: the role of everyday executive dysfunction. *Journal of the International Neuropsychological Society : JINS*. Jan 2013;19(1):63-72.
471. Migliorelli R, Teson A, Sabe L, Petracchi M, Leiguarda R, Starkstein SE. Prevalence and correlates of dysthymia and major depression among patients with Alzheimer's disease. *The American journal of psychiatry*. Jan 1995;152(1):37-44.
472. Starkstein SE, Jorge R, Mizrahi R, Robinson RG. The construct of minor and major depression in Alzheimer's disease. *The American journal of psychiatry*. Nov 2005;162(11):2086-2093.
473. Lyketsos CG, Steele C, Baker L, et al. Major and minor depression in Alzheimer's disease: prevalence and impact. *The Journal of neuropsychiatry and clinical neurosciences*. Fall 1997;9(4):556-561.
474. Wragg RE, Jeste DV. Overview of depression and psychosis in Alzheimer's disease. *The American journal of psychiatry*. May 1989;146(5):577-587.
475. Vogel A, Waldorff FB, Waldemar G. Impaired awareness of deficits and neuropsychiatric symptoms in early Alzheimer's disease: the Danish Alzheimer Intervention Study (DAISY). *The Journal of neuropsychiatry and clinical neurosciences*. Winter 2010;22(1):93-99.
476. Portellano-Ortiz C, Turro-Garriga O, Gascon-Bayarri J, et al. [The influence of anosognosia and depression on the perceived quality of life of patients with Alzheimer's disease: a 12 months follow-up]. *Revista de neurologia*. Sep 1 2014;59(5):193-204.
477. Troisi A, Pasini A, Gori G, Sorbi T, Baroni A, Ciani N. Clinical predictors of somatic and psychological symptoms of depression in Alzheimer's disease. *International journal of geriatric psychiatry*. 1996;11(1):23-27.
478. Marshall GA, Monserratt L, Harwood D, Mandelkern M, Cummings JL, Sultzer DL. Positron emission tomography metabolic correlates of apathy in Alzheimer disease. *Arch Neurol*. Jul 2007;64(7):1015-1020.
479. Okonkwo OC, Wadley VG, Griffith HR, et al. Awareness of deficits in financial abilities in patients with mild cognitive impairment: going beyond self-informant discrepancy. *The American journal of geriatric psychiatry : official journal of the American Association for Geriatric Psychiatry*. Aug 2008;16(8):650-659.

## BIBLIOGRAFÍA

480. Tabert MH, Albert SM, Borukhova-Milov L, et al. Functional deficits in patients with mild cognitive impairment: prediction of AD. *Neurology*. Mar 12 2002;58(5):758-764.
481. Conde-Sala JL, Turro-Garriga O, Garre-Olmo J, Vilalta-Franch J, Lopez-Pousa S. Discrepancies regarding the quality of life of patients with Alzheimer's disease: a three-year longitudinal study. *Journal of Alzheimer's disease : JAD*. 2014;39(3):511-525.
482. Hurt CS, Banerjee S, Tunnard C, et al. Insight, cognition and quality of life in Alzheimer's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. Mar 2010;81(3):331-336.
483. Sousa MF, Santos RL, Arcoverde C, et al. Quality of life in dementia: the role of non-cognitive factors in the ratings of people with dementia and family caregivers. *Int Psychogeriatr*. Jul 2013;25(7):1097-1105.
484. Grad J, Sainsbury P. MENTAL ILLNESS AND THE FAMILY. *The Lancet*. 1963/03/09 1963;281(7280):544-547.
485. Turró-Garriga O, Soler-Cors O, Garre-Olmo J, López-Pousa S, Vilalta-Franch J, Monserrat-Vila S. Distribución factorial de la carga en cuidadores de pacientes con enfermedad de Alzheimer. 2015.
486. Verhulsdonk S, Supprian T, Hoft B. [Geriatric psychiatric home counseling for people with dementia and anosognosia : Results of a model project]. *Zeitschrift fur Gerontologie und Geriatrie*. Jan 15 2016.
487. Seltzer B, Vasterling JJ, Yoder J, Thompson KA. Awareness of deficit in Alzheimer's disease: relation to caregiver burden. *The Gerontologist*. 1997;37(1):20-24.
488. Conde-Sala JL, Rene-Ramirez R, Turro-Garriga O, et al. Factors associated with the variability in caregiver assessments of the capacities of patients with Alzheimer disease. *Journal of geriatric psychiatry and neurology*. Jun 2013;26(2):86-94.
489. Perales J, Turro-Garriga O, Gascon-Bayarri J, Rene-Ramirez R, Conde-Sala JL. The Longitudinal Association Between a Discrepancy Measure of Anosognosia in Patients with Dementia, Caregiver Burden and Depression. *Journal of Alzheimer's disease : JAD*. May 31 2016;53(3):1133-1143.
490. Ott BR, Fogel BS. Measurement of depression in dementia: self vs clinician rating. *International journal of geriatric psychiatry*. 1992;7(12):899-904.
491. Weinstein EA, Friedland RP, Wagner EE. Denial/unawareness of impairment and symbolic behavior in Alzheimer's disease. *Cognitive and Behavioral Neurology*. 1994;7(3):176-184.
492. Vasterling JJ, Seltzer B, Foss MW, Vanderbrook V. Unawareness of Deficit in Alzheimer's Disease: Domain-Specific Differences and Disease Correlates. *Cognitive and Behavioral Neurology*. 1995;8(1):26-32.

## BIBLIOGRAFÍA

493. Clare L, Markova I, Verhey F, Kenny G. Awareness in dementia: A review of assessment methods and measures. *Aging Ment Health*. Sep 2005;9(5):394-413.
494. Clare L. Awareness in early-stage Alzheimer's disease: a review of methods and evidence. *The British journal of clinical psychology*. Jun 2004;43(Pt 2):177-196.
495. Dalla Barba G, Parlato V, Iavarone A, Boller F. Anosognosia, intrusions and 'frontal' functions in Alzheimer's disease and depression. *Neuropsychologia*. Feb 1995;33(2):247-259.
496. Trosset MW, Kaszniak AW. Measures of deficit unawareness for predicted performance experiments. *Journal of the International Neuropsychological Society : JINS*. Jul 1996;2(4):315-322.
497. Green J, Goldstein FC, Sirockman BE, Green RC. Variable awareness of deficits in Alzheimer's disease. *Cognitive and Behavioral Neurology*. 1993;6(3):159-165.
498. Estadística INd. *Clasificación nacional de ocupaciones 1994 (CNO-94)*: Instituto Nacional de Estadística; 1994.
499. Organization WH. International guide for monitoring alcohol consumption and related harm. 2000.
500. Babor TF, Higgins-Biddle JC, Saunders JB, Monteiro MG, Organization WH. AUDIT: The alcohol use disorders identification test: Guidelines for use in primary health care. 2001.
501. Saunders JB, Aasland OG, Babor TF, De la Fuente JR, Grant M. Development of the alcohol use disorders identification test (AUDIT): WHO collaborative project on early detection of persons with harmful alcohol consumption-II. *Addiction*. 1993;88(6):791-804.
502. Llácer JL, Solé AG, Dauer AR-M. Registro del consumo de bebidas alcohólicas mediante la unidad de bebida estándar. Diferencias geográficas. *Adicciones*. 2000;12(1):11-19.
503. Mancia G, Backer GD, Dominiczak A, et al. Guías de práctica clínica para el tratamiento de la hipertensión arterial 2007. *Revista Española de cardiología*. 2007;60(09):968-960.
504. Association AD. Standards of medical care in diabetes—2009. *Diabetes care*. 2009;32(Suppl 1):S13.
505. Morris JC, Storandt M, Miller JP, et al. Mild cognitive impairment represents early-stage Alzheimer disease. *Archives of neurology*. 2001;58(3):397-405.
506. Storandt M, Grant EA, Miller JP, Morris JC. Longitudinal course and neuropathologic outcomes in original vs revised MCI and in pre-MCI. *Neurology*. 2006;67(3):467-473.

## BIBLIOGRAFÍA

507. Akai T, Hanyu H, Sakurai H, Sato T, Iwamoto T. Longitudinal patterns of unawareness of memory deficits in mild Alzheimer's disease. *Geriatrics & gerontology international*. 2009;9(1):16-20.
508. Mograbi DC, Ferri CP, Stewart R, et al. Neuropsychological and behavioral disturbance correlates of unawareness of memory impairment in dementia: a population-based study. *Journal of geriatric psychiatry and neurology*. Mar 2015;28(1):3-11.
509. Rymer S, Salloway S, Norton L, Malloy P, Correia S, Monast D. Impaired awareness, behavior disturbance, and caregiver burden in Alzheimer disease. *Alzheimer Dis Assoc Disord*. Oct-Dec 2002;16(4):248-253.
510. Turro-Garriga O, Lopez-Pousa S, Vilalta-Franch J, Garre-Olmo J. [Evaluation of anosognosia in Alzheimer's disease]. *Revista de neurologia*. Feb 16 2012;54(4):193-198.
511. Fratiglioni L, Launer L, Andersen K, et al. Incidence of dementia and major subtypes in Europe: A collaborative study of population-based cohorts. Neurologic Diseases in the Elderly Research Group. *Neurology*. 2000;54(11 Suppl 5):S10-15.
512. Gao S, Hendrie HC, Hall KS, Hui S. The relationships between age, sex, and the incidence of dementia and Alzheimer disease: a meta-analysis. *Archives of general psychiatry*. 1998;55(9):809-815.
513. Verhulsdonk S, Lange-Asschenfeldt C, Hoft B, et al. Repressive Coping Does Not Contribute to Anosognosia in First-Diagnosis Patients With Alzheimer Disease. *Alzheimer Dis Assoc Disord*. Jul-Sep 2017;31(3):249-255.
514. Droogsma E, Van Asselt D, Scholzel-Dorenbos C, Van Steijn J, Van Walderveen P, Van der Hooft C. Nutritional status of community-dwelling elderly with newly diagnosed Alzheimer's disease: prevalence of malnutrition and the relation of various factors to nutritional status. *The journal of nutrition, health & aging*. 2013;17(7):606-610.
515. <https://ec.europa.eu>.
516. <https://www.ine.es>.
517. Ritchie K, Kildea D. Is senile dementia "age-related" or "ageing-related"?—evidence from meta-analysis of dementia prevalence in the oldest old. *The Lancet*. 1995;346(8980):931-934.
518. Corrada MM, Brookmeyer R, Paganini-Hill A, Berlau D, Kawas CH. Dementia incidence continues to increase with age in the oldest old: the 90+ study. *Annals of neurology*. 2010;67(1):114-121.
519. Fiest KM, Roberts JI, Maxwell CJ, et al. The prevalence and incidence of dementia due to Alzheimer's disease: a systematic review and meta-analysis. *Canadian Journal of Neurological Sciences*. 2016;43(S1):S51-S82.

## BIBLIOGRAFÍA

520. James BD, Schneider JA. Increasing incidence of dementia in the oldest old: evidence and implications. *Alzheimer's research & therapy*. 2010;2(3):9.
521. Alom Poveda J, Baquero M, Gonzalez-Adalid Guerreiro M. [Clinical stages of patients with Alzheimer disease treated in specialist clinics in Spain. The EACE study]. *Neurologia (Barcelona, Spain)*. Oct 2013;28(8):477-487.
522. Viñao A. La alfabetización en España: un proceso cambiante de un mundo multiforme. *Perspectivas históricas de la educación de personas adultas*. 2009;3(1).
523. <http://www.educacionyfp.gob.es>.
524. San José Gallegos A. Prevalencia de la demencia y sus subtipos en una zona rural de la provincia de Valladolid *Tesis Doctoral. Universidad de Valladolid*. 2013.
525. Freitas S, Simoes MR, Alves L, Santana I. The Relevance of Sociodemographic and Health Variables on MMSE Normative Data. *Applied neuropsychology. Adult*. 2015;22(4):311-319.
526. Zahodne LB, Glymour MM, Sparks C, et al. Education does not slow cognitive decline with aging: 12-year evidence from the Victoria Longitudinal Study. *Journal of the International Neuropsychological Society*. 2011;17(6):1039-1046.
527. Beydoun MA, Beydoun HA, Gamaldo AA, Teel A, Zonderman AB, Wang Y. Epidemiologic studies of modifiable factors associated with cognition and dementia: systematic review and meta-analysis. *BMC public health*. 2014;14(1):643.
528. Caamaño-Isorna F, Corral M, Montes-Martínez A, Takkouche B. Education and dementia: a meta-analytic study. *Neuroepidemiology*. 2006;26(4):226-232.
529. Karp A, Kåreholt I, Qiu C, Bellander T, Winblad B, Fratiglioni L. Relation of education and occupation-based socioeconomic status to incident Alzheimer's disease. *American journal of epidemiology*. 2004;159(2):175-183.
530. Stern Y. What is cognitive reserve? Theory and research application of the reserve concept. *Journal of the International Neuropsychological Society : JINS*. Mar 2002;8(3):448-460.
531. Stern Y. Cognitive reserve and Alzheimer disease. *Alzheimer Dis Assoc Disord*. Apr-Jun 2006;20(2):112-117.
532. Qiu C, Bäckman L, Winblad B, Agüero-Torres H, Fratiglioni L. The influence of education on clinically diagnosed dementia incidence and mortality data from the Kungsholmen Project. *Archives of neurology*. 2001;58(12):2034-2039.
533. Bond J, Stave C, Sganga A, Vincenzino O, O'connell B, Stanley R. Inequalities in dementia care across Europe: key findings of the Facing Dementia Survey. *International journal of clinical practice*. 2005;59:8-14.



## BIBLIOGRAFÍA

534. Berwig M, Leicht H, Gertz H. Critical evaluation of self-rated quality of life in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease—further evidence for the impact of anosognosia and global cognitive impairment. *JNHA-The Journal of Nutrition, Health and Aging*. 2009;13(3):226-230.
535. Turró Garriga O, Tobeña Pallarès A. L'anosognòsia en la malaltia d'Alzheimer. 2015.
536. Gilleen J, Greenwood K, Archer N, Lovestone S, David AS. The role of premorbid personality and cognitive factors in awareness of illness, memory, and behavioural functioning in Alzheimer's disease. *Cognitive neuropsychiatry*. May 2012;17(3):227-245.
537. Orfei MD, Varsi AE, Blundo C, et al. Anosognosia in mild cognitive impairment and mild Alzheimer's disease: frequency and neuropsychological correlates. *The American journal of geriatric psychiatry : official journal of the American Association for Geriatric Psychiatry*. Dec 2010;18(12):1133-1140.
538. Tola-Arribas MA OVF, Yugueros Fernández MI, Garea García-Malvar MJ, Cerón Fernández A, Fernández-Malvido B, Iglesias Rodríguez V, Botrán Velicia A, Díaz-Gómez B, San José Gallegos A, González Touya M, por el Grupo de Estudio DEMINVALL. *Evaluación de la anosognosia en la Enfermedad de Alzheimer leve a moderada: datos del estudio poblacional DEMINVALL: LXIII Reunión anual de la SEN*; 2011.
539. Galeone F, Pappalardo S, Chieffi S, Iavarone A, Carlomagno S. Anosognosia for memory deficit in amnesic mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *International journal of geriatric psychiatry*. Jul 2011;26(7):695-701.
540. Howorth P, Saper J. The dimensions of insight in people with dementia. *Aging Ment Health*. Mar 2003;7(2):113-122.
541. Lindau M, Bjork R. Anosognosia and anosodiaphoria in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Dementia and geriatric cognitive disorders extra*. 2014;4(3):465-480.
542. Choi SH, Lee BH, Kim S, et al. Interchanging scores between clinical dementia rating scale and global deterioration scale. *Alzheimer Disease & Associated Disorders*. 2003;17(2):98-105.
543. Custodio N, Becerra-Becerra Y, Alva-Diaz C, et al. Validación y precisión de la escala de deterioro global (GDS) para establecer severidad de demencia en una población de Lima. *Ces Medicina*. 2017;31(1):14-26.
544. Antoine C, Antoine P, Guermonprez P, Frigard B. [Awareness of deficits and anosognosia in Alzheimer's disease]. *L'Encephale*. Nov-Dec 2004;30(6):570-577.
545. Hannesdottir K, Morris RG. Primary and secondary anosognosia for memory impairment in patients with Alzheimer's disease. *Cortex; a journal devoted to the study of the nervous system and behavior*. Oct 2007;43(7):1020-1030.

## BIBLIOGRAFÍA

546. Duke LM, Seltzer B, Seltzer JE, Vasterling JJ. Cognitive components of deficit awareness in Alzheimer's disease. *Neuropsychology*. Jul 2002;16(3):359-369.
547. Bertrand E, Dourado MC, Laks J, Morris RG, Landeira-Fernandez J, Mograbi DC. Mood-congruent recollection and anosognosia in Alzheimer's disease. *Cortex; a journal devoted to the study of the nervous system and behavior*. 2016;84:55-62.
548. Dourado M, Marinho V, Soares C, Engelhardt E, Laks J. Awareness of disease in dementia: development of a multidimensional rating scale. *Dementia & Neuropsychologia*. 2007;1(1):74-80.
549. Aalten P, van Valen E, Clare L, Kenny G, Verhey F. Awareness in dementia: a review of clinical correlates. *Aging Ment Health*. Sep 2005;9(5):414-422.
550. Cova I, Grande G, Cucumo V, et al. Self-Awareness for Memory Impairment in Amnesic Mild Cognitive Impairment: A Longitudinal Study. *American Journal of Alzheimer's Disease & Other Dementias*®. 2017;32(7):401-407.
551. Feher E, Larrabee G, Crook T. Memory self-report in Alzheimer's disease. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*. 1992;14:18.
552. Vogel A, Waldorff FB, Waldemar G. Impaired awareness of deficits and neuropsychiatric symptoms in early Alzheimer's disease: the Danish Alzheimer Intervention Study (DAISY). *The Journal of neuropsychiatry and clinical neurosciences*. 2010;22(1):93-99.
553. Amanzio M, Vase L, Leotta D, Miceli R, Palermo S, Geminiani G. Impaired awareness of deficits in Alzheimer's disease: the role of everyday executive dysfunction. *Journal of the International Neuropsychological Society*. 2013;19(1):63-72.
554. Spitznagel MB, Tremont G. Cognitive reserve and anosognosia in questionable and mild dementia. *Archives of Clinical Neuropsychology*. 2005;20(4):505-515.
555. Lin F, Wharton W, Dowling NM, et al. Awareness of memory abilities in community-dwelling older adults with suspected dementia and mild cognitive impairment. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2010;30(1):83-92.
556. Vannini P, Amariglio R, Hanseeuw B, et al. Memory self-awareness in the preclinical and prodromal stages of Alzheimer's disease. *Neuropsychologia*. May 2017;99:343-349.
557. Kiyak HA, Teri L, Borson S. Physical and functional health assessment in normal aging and in Alzheimer's disease: self-reports vs family reports. *The Gerontologist*. 1994;34(3):324-331.
558. Amanzio M, Torta DM, Sacco K, et al. Unawareness of deficits in Alzheimer's disease: role of the cingulate cortex. *Brain*. Apr 2011;134(Pt 4):1061-1076.

## BIBLIOGRAFÍA

559. Starkstein SE, Mayberg HS, Berthier ML, et al. Mania after brain injury: neuroradiological and metabolic findings. *Annals of neurology*. 1990;27(6):652-659.
560. Scherling CS, Wilkins SE, Zakrezewski J, et al. Decreased self-appraisal accuracy on cognitive tests of executive functioning is a predictor of decline in mild cognitive impairment. *Frontiers in aging neuroscience*. 2016;8:120.
561. Munro CE, Donovan NJ, Amariglio RE, et al. The Impact of Awareness of and Concern About Memory Performance on the Prediction of Progression From Mild Cognitive Impairment to Alzheimer Disease Dementia. *The American Journal of Geriatric Psychiatry*. 2018;26(8):896-904.
562. Kalbe E, Salmon E, Perani D, et al. Anosognosia in very mild Alzheimer's disease but not in mild cognitive impairment. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2005;19(5-6):349-356.
563. Silva MR, Moser D, Pflüger M, et al. Self-reported and informant-reported memory functioning and awareness in patients with mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *neuropsychiatrie*. 2016;30(2):103-112.
564. Gauthier S. Alzheimer's disease: the benefits of early treatment. *European journal of neurology*. 2005;12:11-16.
565. Al-Aloucy M, Cotteret R, Thomas P, Volteau M, Benmaou I, Dalla Barba G. Unawareness of memory impairment and behavioral abnormalities in patients with Alzheimer's disease: relation to professional health care burden. *The journal of nutrition, health & aging*. 2011;15(5):356.



# ANEXOS



## ANEXOS

### ANEXO 1: RECOMENDACIONES PARA LOS CRITERIOS GENERALES DE DETERIORO COGNITIVO LEVE SEGÚN EL INTERNATIONAL GROUP ON MILD COGNITIVE IMPAIRMENT

#### CRITERIOS GENERALES PARA DCL

- ESTADO COGNITIVO ALTERADO, NO NORMAL PERO QUE NO CUMPLA CRITERIOS DE DEMENCIA
- DECLIVE COGNITIVO
  - DETERIORO REFERIDO POR EL PACIENTE O EL INFORMANTE Y OBJETIVADO MEDIANTE TEST COGNITIVOS

Y/O

  - EVIDENCIA DE DECLIVE EN EL TIEMPO MEDIANTE TEST COGNITIVOS OBJETIVOS
- ACTIVIDADES BÁSICAS DE LA VIDA DIARIA PRESERVADAS O CON MÍNIMO DETERIORO DE LAS FUNCIONES INSTRUMENTALES COMPLEJAS

## ANEXOS

### **ANEXO 2: DIAGNÓSTICO DE DETERIORO COGNITIVO LEVE DEBIDO A EA: RECOMENDACIONES DEL NATIONAL INSTITUTE ON AGING y ALZHEIMER'S ASSOCIATION WORKGROUPS (NIA-AA)**

|   |
|---|
| <b>EVALUACIÓN CLÍNICA Y COGNITIVA PARA DCL DEBIDA A EA</b>  |
| <b>- ESTABLECER CRITERIOS CLINICOS Y COGNITIVOS</b>   |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• Preocupación cognitiva que refleja un cambio cognitivo referido por el paciente, informante o clínico (evidencia observada o en la historia clínica de deterioro en el tiempo)</li> <li>• Evidencia objetiva de deterioro en uno o más dominios cognitivos, incluyendo el de la memoria</li> <li>• Preservación de la independencia en habilidades funcionales</li> <li>• No demencia</li> </ul> |
| <b>- EXAMINAR LA ETIOLOGÍA DE DCL COMPATIBLE CON EL PROCESO FISIOPATOLÓGICO DE EA</b>   |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• Descartar causas vasculares, traumáticas, médicas como posibles causas de demencia</li> <li>• Evidencia de disminución longitudinal de la cognición cuando sea factible</li> <li>• Historial de factores genéticos asociados a EA, cuando sea relevante</li> </ul>   |

- **DIAGNÓSTICO DE DCL DEBIDO A EA: RECOMENDACIONES DEL NATIONAL INSTITUTE ON AGING y ALZHEIMER'S ASSOCIATION WORKGROUPS (NIA-AA): BIOMARCADORES**

|   |
|---|
| <b>BIOMARCADORES DE DEPÓSITO AMIOLIDE</b>   |
| Concentraciones de $\beta$ Amiolide42 en LCR<br>Evidencias de depósito amiloide en el PET   |
| <b>BIOMARCADORES DE DAÑO NEURONAL</b>   |
| Concentraciones de P-Tau y T-Tau en LCR<br>Volumen en hipocampo o atrofia temporal medial mediante medidas volumétricas o calificación visual<br>Medida de atrofia cerebral<br>Imagen de FDG-PET<br>Imagen de perfusión SPECT<br>Biomarcadores menos validados: estudios de activación de RMNf, RMNf..... |
| <b>CAMBIOS BIOMECÁNICOS ASOCIADOS</b>   |
| Marcadores de inflamación (citoquinas)<br>Estrés oxidativo<br>Otros marcadores de daño sináptico y neurodegeneración como muerte celular  |



**ANEXO 3: CRITERIOS DIAGNÓSTICOS DE EA Y EAP SEGÚN IGW-1**

- **GLOSARIO DE TÉRMINOS**

|   |
|---|
| <b>DETERIORO COGNITIVO LEVE</b>   |
| Definición variable que incluye síntomas subjetivos de alteración de la memoria o cognitivos, que generalmente no afecta a las actividades básicas de la vida diaria, que no cumplen criterios de demencia o criterios diagnósticos de EA   |
| <b>DETERIORO COGNITIVO AMNÉSICO</b>   |
| Término más específico que describe un subtipo de DCL según el cual existe alteración subjetiva de memoria, con el resto de dominios cognitivos intactos y sin alteración de las actividades básicas de la vida diaria, en personas sin criterios de demencia ni criterios diagnósticos de EA |
| <b>EA PRECLÍNICA</b>  |
| Largo periodo asintomático entre las primeras lesiones cerebrales y la aparición de los primeros síntomas en pacientes sanos que posteriormente desarrollarán EA  |
| <b>EA PRODRÓMICA</b>  |
| Fase predemencial de EA, sintomática, generalmente incluida dentro de la categoría de DCL. Caracterizada por síntomas leves, no suficientemente severos como para cumplir criterios diagnósticos de EA  |
| <b>DEMENCIA DE ALZHEIMER</b>  |
| Fase de EA en la que los síntomas son suficientemente severos para cumplir criterios diagnósticos de demencia de Alzheimer.   |

## ANEXO 4: CRITERIOS DIAGNÓSTICOS DE LA REVISIÓN DE 2010 DE LOS CRITERIOS IGW

- GLOSARIO DE TÉRMINOS

|  |
|--|
| <b>ENFERMEDAD DE ALZHEIMER</b>   |
| Diagnóstico restringido a la alteración clínica que comienza con los primeros síntomas clínicos de la enfermedad, incluyendo la fase de predemencia. Se refiere a todo el espectro de la fase clínica de la enfermedad, sin estar restringida a la fase de demencia. El diagnóstico ahora se establece in vivo como una entidad dual clínicobiológica que requiere la evidencia de cambios específicos de memoria junto con marcadores de patología de EA in vivo que incluyen: Bamiloide en LCR, total tau y p-tau, captación de PET amiloide, atrofia de lóbulo temporal en RM y/o hipometabolismo temporal/parietal en FDG-PET. El fenotipo clínico puede ser típico o atípico. Adicionalmente puede hacer referencia a dos estadios: fase predemencial o demencial |
| <b>ENFERMEDA DE ALZHEIMER PRODRÓMICA O PREDEMENCIA DE ALZHEIMER</b>  |
| Este término hace referencia a la fase de primeros síntomas, la de predemencia, cuyos síntomas clínicos incluyen pérdida de memoria episódica de tipo hipocampal (caracterizada por deterioro de recuerdo libre en los test que no se normaliza con pistas) pero no son suficientemente severos para afectar a las actividades instrumentales de la vida diaria y que n cumple criterios de demencia y en la cual la evidencia de biomarcadores en LCR o los marcadores de imagen apoyan la presencia de cambios patológicos de EA. Esta fase esta incluída ahora en la definición de EA.  |
| <b>DEMENCIA DE ALZHEIMER</b>   |
| El término hace referencia a la fase de EA en la cual los síntomas cognitivos son los suficientemente severos para interferir con el funcionamiento social y actividades instrumentales de la vida diaria, características que suponen el umbral para definir la demencia en asociación con cambios en la memoria episódica y, al menos, en otro dominio cognitivo.  |
| <b>DEMENCIA DE ALZHEIMER TÍPICA</b>  |
| El término hace referencia al fenotipo clínico más común de la EA, que se caracteriza por un temprano y significativo deterioro de la memoria episódica que se mantiene dominante en los siguientes estadios de la enfermedad y que es seguido o se asocia con otras alteraciones cognitivas (disfunción ejecutiva, lenguaje, praxis..) y cambios neuropsicológicos. El diagnóstico puede ser apoyado por la evidencia de uno o más biomarcadores indicadores de patología de Alzheimer  |
| <b>DEMENCIA DE ALZHEIMER ATÍPICA</b>   |
| Término que hace referencia a los fenotipos menos típicos y bien caracterizados de la enfermedad de Alzheimer. Estos síndromes clínicos incluyen la afasia primaria progresiva no fluente, la afasia logopénica , la variante frontal de EA y la atrofia cortical posterior. En presencia de uno de estas presentaciones clínicas, el diagnóstico de EA está apoyado por la evidencia de amiloidosis en el cerebro o en el LCR   |
| <b>EA MIXTA</b>  |
| El termino hace referencia a pacientes que cumple criterios de EA típica y adicionalmente presentan evidencia clínica, biológica o de imagen de otras enfermedades concomitantes como enfermedad cerebrovascular   |

## ANEXOS

|   |
|---|
| <b>ESTADIOS PRECLÍNICOS</b>   |
| <p>Fase larga asintomática entre las primeras evidencias patogénicas o lesiones cerebrales de EA y los aparición de los primeros cambios cognitivos específicos. Tradicionalmente la fase preclínica o asintomática era reconocida postmortem mediante la evidencia histopatológica típica de la patología de la EA en individuos considerados como cognitivamente normales previo a su fallecimiento</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Asintomático en riesgo de EA: Estado que puede ser identificado durante la vida mediante evidencia de amilodosis cerebral (captación de PET-amiolide) o en LCR (cambios en las concentraciones de bamilide o tau). En ausencia del conocimiento sobre que valores de biomarcadores puedan predecir el desarrollo futuro la fase asintomática, este estadio puede ser nombrada como en riesgo de EA</li><li>• EA Presintomático: Término aplicado a individuos que desarrollarán EA. Esto puede ser asegurado solo en familias afectadas por mutaciones autosómicas dominantes (AD genética)</li></ul> |
| <b>PATOLOGÍA DE ALZHEIMER</b>   |
| <p>Cambios neurobiológicos suyacentes responsables de la EA que abarcan los eventos patológicos tempranos cerebrales e incluyen lesiones específicas neuronales (placas neuríticas seniles y ovillos neurofibrilares), pérdida sináptica y depósitos vasculares amiloides en la corteza cerebral. El término puede ser aplicado independientemente de la existencia de manifestaciones clínicas.</p>  |
| <b>DETERIORO COGNITIVO LEVE</b>   |
| <p>Individuos con DCL medible en ausencia de efecto significativo en las actividades instrumentales de la vida diaria. La etiqueta diagnóstica se aplica si no hay enfermedad a la ue atribuir el DCL. Permanece como término de exclusión para individuos que son sospechosos pero no cumplen los criterios propuestos para EA y aquellos que se desvían del fenotipo clinicobiologico de EAp porque presentan síntomas de alteración de la memoria que no son característicos de EA o porque presentan biomarcadores negativos.</p>   |

## ANEXOS

- **CUADRO COMPARATIVO DE TÉRMINOS Y CONDICIONES DE LOS MISMOS**

|                         | DIAGNOSTICO DE EA | PRESENCIA DE DETERIORO DE MEMORIA EN LOS TEST | EVIDENCIA DE BIOMARCADORES IN VIVO | REQUERIMIENTOS ADICIONALES                             |
|-------------------------|-------------------|---|------------------------------------|--|
| EA TÍPICA               | SI                | Necesario                                     | Necesario                          | Ninguno  |
| EA ATÍPICA              | SI                | No necesario                                  | Necesario                          | Presentación clínica específica                        |
| EA PRODRÓMICA           | SI                | Necesario                                     | Necesario                          | Ausencia de demencia                                   |
| DEMENCIA POR EA         | SI                | Necesario                                     | Necesario                          | Presencia de demencia                                  |
| EA MIXTA                | SI                | Necesario                                     | Necesario                          | Evidencia de trastornos concomitantes                  |
| EA PRECLÍNICA           |                   |   |                                    |  |
| -Asintomático en riesgo | NO                | No presente                                   | Necesario                          | Ausencia de síntomas de EA                             |
| -EA presintomática      | NO                | No presente                                   | No necesario                       | Ausencia de síntomas de EA y presencia de mutación     |
| DCL                     | NO                | No necesario                                  | No necesario                       | Ausencia de síntomas o biomarcadores específicos de EA |

## ANEXOS

### ANEXO 5: CRITERIOS IGW-2: CRITERIOS DE EA PRECLÍNICA

|  |
|--|
| Criterios IWG-2 para los estados preclínicos de la EA  |
| <b>Pacientes asintomáticos con riesgo de EA (A+B)</b>  |
| <b>A.</b> Ausencia de un fenotipo clínico específico (se exigen los siguientes criterios) <ul style="list-style-type: none"><li>▪ Ausencia d síndrome amnésico hipocampal</li><li>▪ Ausencia de fenotipo atípico de EA</li></ul>   |
| <b>B.</b> Evidencia in vivo de EA (se exige uno de los siguientes criterios) <ul style="list-style-type: none"><li>▪ Disminución de los niveles de A<math>\beta</math>42 e incremento de p-tau o p-tau en LCR</li><li>▪ PET con trazador de amiloide con aumento de la captación</li></ul> |
| <b>Pacientes presintomáticos (A+B)</b>   |
| <b>A.</b> Ausencia de un fenotipo clínico específico (se exigen los siguientes criterios) <ul style="list-style-type: none"><li>▪ Ausencia d síndrome amnésico hipocampal</li><li>▪ Ausencia de fenotipo atípico de EA</li></ul>   |
| <b>B.</b> Mutación autosómica dominante reconocida para EA (PSEN1, PSEN2 o APP) u otros genes probados (incluyendo la trisomía 21)   |

**ANEXO 6: CRITERIOS IGW-2 PARA EA MIXTA**

| Criterios IWG-2 para EA mixta (A+B) |  |
|-------------------------------------|--|
| A.                                  | Evidencia clínica y positividad de los biomarcadores de EA (ambos necesarios)  |
|                                     | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Síndrome amnésico hipocampal o uno de los fenotipos de EA atípica</li> <li>• Descenso de los niveles de A<math>\beta</math>42 junto con incremento de p-tau o p-tau en LCR o PET con aumento de la captación de trazador de amiloide</li> </ul>   |
| B.                                  | Evidencia clínica y positividad de los biomarcadores para patología mixta  |
|                                     | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Para enfermedad cerebrovascular se requieren los dos siguientes criterios: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Antecedente documentado de ACV, focalidad neurológica o ambos</li> <li>▪ Evidencia en RMN de una o más de las siguientes lesiones: vasculares, pequeño vaso , infartos lacunares hemorragia cerebral</li> </ul> </li> <li>• Para enfermedad por cuerpos de Lewy se requieren los dos siguientes: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Uno de estos síntomas: signos extrapiramidales, aparición precoz de alucinaciones y fluctuación cognitiva</li> <li>▪ PET-TAC que muestra alteraciones en el metabolismo de la dopamina</li> </ul> </li> </ul> |

**ANEXO 7: CRITERIOS IWG-2 PARA EA ATÍPICA**

| Criterios IWG-2 para EA atípica (A+B en cualquier fase)  |  |
|--|--|
| <b>A. Fenotipo clínico específico</b>  |  |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• Variante posterior de EA que incluye: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Variante occipitotemporal : definida por la presencia precoz y predominante de un deterioro progresivo de la función visuoperceptiva y el reconocimiento de los objetos, símbolos, palabras y caras</li> <li>▪ Variante bitemporal: definida por la presencia precoz y predominante de un deterioro progresivo de la función visuoespacial con características del síndrome de Gertsmann, Balint apraxia de los miembros o negligencia</li> </ul> </li> <li>• Variante logopéica de EA: definida por la presencia precoz y predominante de un deterioro progresivo de la memoria de evocación de palabras y repetición de frases en el contexto de un campo conservado semántico, sintáctico y habilidades motoras para le lenguaje conservados</li> <li>• Variante frontal de la EA: definida por la presencia precoz y predominante de un deterioro progresivo de alteraciones del comportamiento que incluye la asociación de apatía primaria, desinhibición y predominio de una disfunción ejecutiva y respuestas en los test cognitivos</li> <li>• Síndrome de Down variante de la EA: definido por la presencia de demencia caracterizada por alteraciones precoces del comportamiento y disfunción ejecutiva en pacientes con síndrome de Down</li> </ul> |  |
| <b>B. Evidencia in vivo de patología EA (uno de los siguientes)</b>  |  |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• Disminución de los niveles de A<math>\beta</math>42 o incremento de p-tau o p-tau en LCR</li> <li>• PET con trazador de amiloide con aumento de la captación</li> <li>• Mutación autosómica dominante reconocida para EA (PSEN1, PSEN2 o APP)</li> </ul>  |  |
| Criterios de exclusión para EA atípica   |  |
| <p>Inicio súbito</p> <p>Aparición temprana de trastorno de la memoria</p> <p>Depresión mayor</p> <p>Enfermedad cerebrovascular</p> <p>Enfermedades inflamatorias, metabólicas o de origen tóxico que haya que descartar por sospecha</p>   |  |

**ANEXO 8: CATEGORÍAS CLÍNICAS NIA-AA: DISTRIBUCIÓN SINDRÓMICA**

| DISTRIBUCIÓN DEL SÍNDROME COGNITIVO POR CATEGORÍAS CLÍNICAS   |
|---|
| <p><b>SIN ALTERACIÓN COGNITIVA</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Desempeño cognitivo intacto dentro del rango esperado para ese individuo basado en toda la información disponible. Esto puede basarse en el juicio clínico y/o en el rendimiento de las pruebas cognitivas (que puede o no basarse en la comparación con datos estándar, con o sin ajustes por edad, educación, sexo, etc.)</li> <li>- El rendimiento cognitivo puede estar deteriorado basándose en los estándares de población pero ser normal dentro del rango esperado para ese individuo.</li> <li>- Un subconjunto de individuos cognitivamente intactos puede referir un declive cognitivo subjetivo y/o demostrar un deterioro sutil en las pruebas cognitivas.</li> </ul>  |
| <p><b>DETERIORO COGNITIVO LEVE</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Rendimiento cognitivo por debajo del rango esperado para ese individuo basado en toda la información disponible. Esto puede basarse en el juicio clínico y/o en el rendimiento de las pruebas cognitivas (que puede o no basarse en la comparación con datos estándar, con o sin ajustes por edad, educación, sexo, etc.)</li> <li>- El rendimiento cognitivo se encuentra generalmente deteriorado basándose en los estándares de población pero esto no es necesario siempre que el rendimiento esté por debajo del esperado para ese individuo.</li> <li>- Además de la evidencia de deterioro cognitivo también debe estar presente la evidencia de disminución del rendimiento cognitivo con respecto al estado previo, que puede ser referido por el individuo o por un informante, u observado por el deterioro del rendimiento en las evaluaciones cognitivas o conductuales sucesivas, o por una combinación de los mismos.</li> <li>- Puede caracterizarse por presentaciones cognitivas no amnésicas principalmente</li> <li>- Aunque el deterioro cognitivo es el criterio clínico central, la alteración neuroconductual puede ser una característica destacada de la presentación clínica.</li> <li>- Realización de las actividades de la vida diaria de forma independiente, aunque la dificultad cognitiva pueda tener un impacto funcional detectable pero leve en las actividades más complejas de la vida diaria, ya sea referidas por el propio paciente o por un informante.</li> </ul> |
| <p><b>DEMENCIA</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Deterioro cognitivo progresivo sustancial que afecta a varios dominios y/o síntomas neuroconductuales. Pueden ser referidas por el propio paciente , por un informante o por deterioro en las pruebas cognitivas</li> <li>- El deterioro cognitivo y/o los síntomas conductuales producen un impacto funcional evidente en la vida diaria. Esta es la característica principal que diferencia a la demencia del DCL</li> <li>- Puede subdividirse en leve, moderada y severa.</li> </ul>  |



**ANEXO 9: CATEGORÍAS CLÍNICAS NIA-AA: CLASIFICACIÓN NUMÉRICA**

| CLASIFICACIÓN CLÍNICA NUMÉRICA: Aplicable sólo a individuos en el contínuo de Alzheimer |  |
|---|--|
| ESTADIO 1   | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Rendimiento dentro del rango esperado en pruebas cognitivas objetivas. El rendimiento de las pruebas cognitivas puede compararse con los estándares elegidos por los investigadores (que puede o no basarse en la comparación con datos estándar, con o sin ajustes por edad, educación, sexo, etc.</li> <li>- El individuo no refiere una disminución reciente del rendimiento cognitivo o un inicio de síntomas conductuales recientes preocupantes</li> <li>- No evidencia de deterioro cognitivo reciente o inicio de síntomas conductuales recientes preocupantes referidos por un informante o por test cognitivos si están disponibles.</li> </ul>   |
| ESTADIO 2   | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Rendimiento cognitivo normal dentro del rango esperado en los test cognitivos</li> <li>- Disminución cognitiva de transición: Deterioro cognitivo con respecto al previo, que puede involucrar cualquier dominio cognitivo (no exclusivamente la memoria). Puede documentarse a través de un informe subjetivo de deterioro cognitivo. Representa un cambio con respecto a 1-3 años previos, y es persistente desde al menos los 6 meses previos. Puede ser corroborado por un informante pero no es obligatorio. Puede ser documentado por deterioro en las pruebas cognitivas pero no es obligatorio. Puede ser documentado por informe subjetivo junto con deterioro en las pruebas cognitivas.</li> <li>- Aunque la cognición es la característica principal, pueden coexistir cambios leves de comportamiento (por ejemplo cambio de humor, ansiedad o motivación). En algunos individuos, los síntomas iniciales pueden ser conductuales antes que cognitivos. Los síntomas conductuales deben tener un inicio reciente claramente identificado, persistente y que no puede justificarse por otras causas.</li> <li>- No debe haber alteraciones en las actividades de la vida diaria.</li> </ul> |
| ESTADIO 3   | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Rendimiento cognitivo deteriorado o alterado en los test cognitivos objetivos</li> <li>- Evidencia de declive cognitivo en comparación con la situación basal previa, documentada por el individuo o por un informante o por el cambio en las pruebas cognitivas o test neuroconductuales sucesivas</li> <li>- Puede presentarse con alteraciones cognitivas no principalmente amnesicas.</li> <li>- Realización independiente de las actividades de la vida diaria pero la dificultad cognitiva puede resultar en un impacto funcional detectable pero leve en las actividades más complejas de la vida diaria, es decir, pueden llevar más tiempo o el individuo ser menos eficiente, pero aún pueden completarse. Puede ser referido por el propio individuo o por un informante.</li> </ul>   |

## ANEXOS

### ANEXO 9: CATEGORÍAS CLÍNICAS NIA-AA: CLASIFICACIÓN NUMÉRICA

|   |
|---|
| ESTADIO 4   |
| <ul style="list-style-type: none"><li>- Demencia leve</li><li>- Deterioro cognitivo progresivo sustancial que afecta varios dominios y/o trastornos del comportamiento. Puede ser referido por el propio individuo, un informante o cambio en las pruebas cognitivas o test neuroconductales sucesivas</li><li>- Impacto funcional claro en las actividades de la vida diaria, afectando las principales actividades instrumentales. El individuo no es totalmente independiente/ requiere asistencia ocasional en las actividades de la vida diaria.</li></ul> |
| ESTADIO 5   |
| <ul style="list-style-type: none"><li>- Demencia moderada</li><li>- Deterioro cognitivo progresivo o cambios en el comportamiento. Amplio impacto funcional en la vida diaria con alteración en las actividades básicas. El individuo ya no es independiente y requiere asistencia frecuente en las actividades de la vida diaria.</li></ul>  |
| ESTADIO 6   |
| <ul style="list-style-type: none"><li>- Demencia severa</li><li>- Deterioro progresivo cognitivo o cambios conductuales. La entrevista clínica puede no ser posible</li><li>- Dependencia completa debido al impacto funcional severo en la vida diaria, con incapacidad para actividades básicas, incluido el autocuidado básico.</li></ul>  |

ANEXOS

**ANEXO 10: MINIMENTAL STATE EXAMINATION**

**MINI MENTAL STATE EXAMINATION  
(MMSE)**

*Basado en Folstein et al. (1975), Lobo et al. (1979)*

Nombre: \_\_\_\_\_ Varón [ ] Mujer [ ]  
 Fecha: \_\_\_\_\_ F. nacimiento: \_\_\_\_\_ Edad: \_\_\_\_\_  
 Estudios/Profesión: \_\_\_\_\_ N. Hª: \_\_\_\_\_  
 Observaciones: \_\_\_\_\_

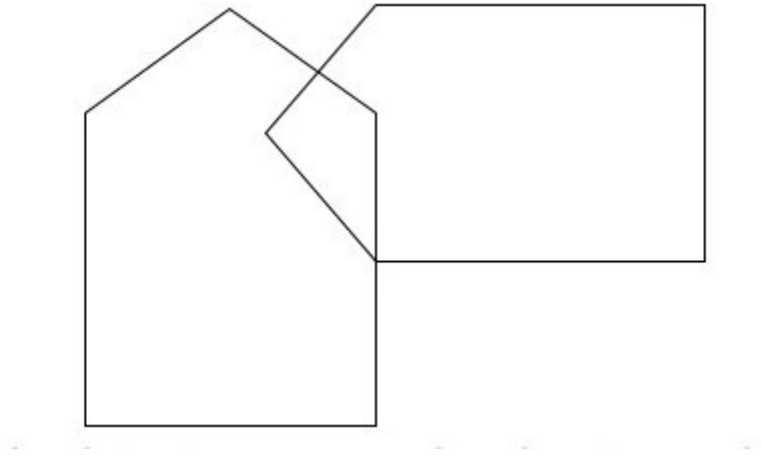
|   |  |  |
|---|--|--|
| ¿En qué año estamos? 0-1<br>¿En qué estación? 0-1<br>¿En qué día (fecha)? 0-1<br>¿En qué mes? 0-1<br>¿En qué día de la semana? 0-1  | <b>ORIENTACIÓN<br/>TEMPORAL (Máx.5)</b>  |  |
| ¿En qué hospital (o lugar) estamos? 0-1<br>¿En qué piso (o planta, sala, servicio)? 0-1<br>¿En qué pueblo (ciudad)? 0-1<br>¿En qué provincia estamos? 0-1<br>¿En qué país (o nación, autonomía)? 0-1  | <b>ORIENTACIÓN<br/>ESPACIAL (Máx.5)</b>  |  |
| Nombre tres palabras Peseta-Caballo-Manzana (o Balón-Bandera-Arbol) a razón de 1 por segundo. Luego se pide al paciente que las repita. Esta primera repetición otorga la puntuación. Otorgue 1 punto por cada palabra correcta, pero continúe diciéndolas hasta que el sujeto repita las 3, hasta un máximo de 6 veces.<br>Peseta 0-1 Caballo 0-1 Manzana 0-1<br>(Balón 0-1 Bandera 0-1 Árbol 0-1)   | <b>Nº de repeticiones<br/>necesarias</b><br><br><b>FIJACIÓN-Recuerdo<br/>Inmediato (Máx.3)</b> |  |
| Si tiene 30 pesetas y me va dando de tres en tres, ¿Cuántas le van quedando?. Detenga la prueba tras 5 sustracciones. Si el sujeto no puede realizar esta prueba, pídale que deletree la palabra MUNDO al revés.<br>30 0-1 27 0-1 24 0-1 21 0-1 18 0-1<br>(O 0-1 D 0-1 N 0-1 U 0-1 M0-1)  | <b>ATENCIÓN-<br/>CÁLCULO (Máx.5)</b>   |  |
| Preguntar por las tres palabras mencionadas anteriormente.<br>Peseta 0-1 Caballo 0-1 Manzana 0-1<br>(Balón 0-1 Bandera 0-1 Árbol 0-1)   | <b>RECUERDO diferido<br/>(Máx.3)</b>   |  |
| .DENOMINACIÓN. Mostrarle un lápiz o un bolígrafo y preguntar ¿qué es esto?. Hacer lo mismo con un reloj de pulsera. Lápiz 0-1 Reloj 0-1<br>.REPETICIÓN. Pedirle que repita la frase: "ni sí, ni no, ni pero" (o "En un trigal había 5 perros") 0-1<br>.ÓRDENES. Pedirle que siga la orden: "coja un papel con la mano derecha, dóblelo por la mitad, y póngalo en el suelo".<br>Coje con mano d. 0-1 dobla por mitad 0-1 pone en suelo 0-1<br>.LECTURA. Escriba legiblemente en un papel "Cierre los ojos". Pídale que lo lea y haga lo que dice la frase 0-1<br>.ESCRITURA. Que escriba una frase (con sujeto y predicado) 0-1<br>.COPIA. Dibuje 2 pentágonos intersectados y pida al sujeto que los copie tal cual. Para otorgar un punto deben estar presentes los 10 ángulos y la intersección. 0-1 | <b>LENGUAJE (Máx.9)</b>  |  |
| Puntuaciones de referencia 27 ó más: normal<br>24 ó menos: sospecha patológica 12-24: deterioro<br>9-12: demencia   | <b>Puntuación Total<br/>(Máx.: 30 puntos)</b>  |  |

a.e.g.(1999)

ANEXOS

ANEXO 10: MINIMENTAL STATE EXAMINATION

FIGURA



FRASE DE LECTURA

**CIERRE LOS OJOS**

**ANEXO 11: CAMDEX-R: SECCIÓN CAMCOG**

**SECCIÓN B. EXAMEN COGNITIVO CAMCOG**

**NOTAS:**

- 1ª) La mayoría de los ítems de esta sección se valoran cuantitativamente. Por ello, debe anotarse la puntuación en la casilla que figura en el margen derecho. En esta sección, las respuestas correctas se puntúan como uno y las incorrectas como cero. En otro caso, el valor de la respuesta se indica en cada casilla.
- 2ª) A partir de los ítems de esta sección se calculan las puntuaciones totales en:
- el MMSE= Suma de los valores que aparezcan en las casillas ;
  - el CAMCOG=Suma de los valores de las casillas  más las  no precedidas de asterisco.
- 3ª) No se ha previsto casilla para la puntuación de las preguntas «añadidas» en la adaptación española con el fin de no alterar los criterios de puntuación final de las pruebas.

**ORIENTACIÓN**

**Puntuación**

- Tiempo**
139. Día de la semana
140. Día del mes
141. Mes
142. Año
143. Estación del año
- Lugar**
144. País (CC.AA.)
145. Provincia(Comarca)
146. Ciudad
147. Piso del edificio
148. Nombre del lugar

**LENGUAJE**

**Puntuación**

- Comprensión: respuesta motora**
149. Cabeza hacia delante
150. Tocar oreja derecha
151. Mirar al techo antes que al suelo
152. Tocar hombros con dos dedos
- Comprensión: respuesta verbal**
153. ¿Es esto un hotel?
154. Pueblos mayores que ciudades
155. Radio antes que TV en el país

**DENOMINACIÓN**

**Puntuación**

156. Mostrar lápiz
- \_\_\_ Lápiz \_\_\_ Reloj **Total \***   
Máx.=2
157. Nombrar objetos
- \_\_\_ Zapato / sandalia
- \_\_\_ Máquina de escribir
- \_\_\_ Báscula
- \_\_\_ Maleta
- \_\_\_ Barómetro
- \_\_\_ Lámpara **Total**   
Máx.=6

**EXPRESIÓN: FLUIDEZ**

**Puntuación**

158. Nº animales en 1 minuto
- Anotar: \_\_\_\_\_
- \_\_\_\_\_
- \_\_\_\_\_
- \_\_\_\_\_
- \_\_\_\_\_
- \_\_\_\_\_
- Total según tabla**   
Máx.=6

**Tabla de puntuación:**

|               |              |
|---------------|--------------|
| 0 = 0;        | 1 a 4 = 1;   |
| 5 a 9 = 2;    | 10 a 14 = 3; |
| 15 a 19 = 4;  | 20 a 24 = 5  |
| Más de 25 = 6 |              |



**EXPRESIÓN: DEFINICIONES**

159. Acción con martillo
160. Compra de medicinas
161. Puente  Máx.=2
162. Qué es una opinión  Máx.=2

**EXPRESIÓN: REPETICIÓN**

163. «En un trigal...»
- 163a. «Ni sí ni no...»

**MEMORIA**

**Recuerdo**

164. Recuerdo de objetos
- Zapato / sandalia
  - Máquina de escribir
  - Báscula
  - Maleta
  - Barómetro
  - Lámpara
- Total  Máx.=6

**Reconocimiento**

165. Imágenes anteriores
- Zapato / sandalia
  - Máquina de escribir
  - Báscula
  - Maleta
  - Barómetro
  - Lámpara
- Total  Máx.=6

**Recuerdo de información remota**

*Nacidos antes de 1940*

166. Inicio I Guerra M. (± 1año)
167. Inicio G. Civil Esp. (± 1año)
168. Líder de los alemanes
169. Jefe de Estado español (fin GCE)
170. Antonio Machín
171. Famoso trasatlántico hundido

*Nacidos después de 1940*

- 166a. Presidente asesinado en Texas
- 167a. Grupo musical británico
- 168a. Pintor de "El Guernica"
- 169a. Lola Flores
- 170a. Presidente después de Franco
- 171a. Partido de Santiago Carrillo

**Puntuación**

**Puntuación**

**Puntuación**

**Puntuación**

**Recuerdo información reciente**

172. Nombre del rey actual
173. Sucesor
174. Presidente del Gobierno
175. Noticias recientes

**Fijación**

176. Tres objetos:
- \_\_ Pelota \_\_ Caballo \_\_ Manzana
- Total \*  Máx.=3

177. N° de repeticiones: \_\_\_\_\_

**ATENCIÓN/CONCENTRACIÓN**

178. Contar hacia atrás a partir de 20
- 0 \_\_ Dos o más errores
- 1 \_\_ Un error
- 2 \_\_ Correcto  Máx.=2
179. Restar 7 a partir de 100 (1 punto por cada diferencia de 7)  Máx.=5
- 179a. Restar 3 a partir de 30 \_\_\_\_\_
- 179b. Repetir 5 - 9 - 2 \_\_\_\_\_

**MEMORIA: RECUERDO**

180. Objetos a recordar
- \_\_ Pelota \_\_ Caballo \_\_ Manzana
- Total \*  Máx.=3

**LENGUAJE: lectura comprensiva**

181. Cierre los ojos
- \_\_ Analfabeto
182. Manos detrás de la cabeza
- \_\_ Analfabeto

**PRAXIS**

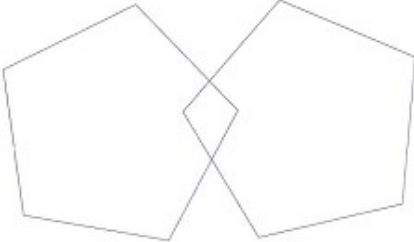

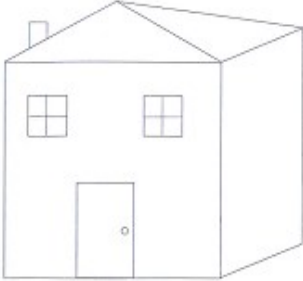
**Copiar y dibujar**

183. Copiar pentágono
184. Copiar espiral
185. Copiar casa
186. Dibujar reloj
- Círculo (o cuadrado)
  - Números en posición correcta
  - Hora correcta
- Total  Máx.=3

**Escritura: espontánea**

187. Escritura de frase  \*
- \_\_ Analfabeto

ANEXOS

|   |  |
|---|--|
| <p><b>Pentágono</b></p>  | <p><b>Espiral</b></p>  |
| <p><b>Casa</b></p>     | <p><b>Reloj</b></p>  |
| <p><b>Frase</b></p>   |  |

**Praxis: ideacional**

188. Doblado de papel  
 \_\_\_ Mano derecha  
 \_\_\_ Dobla  
 \_\_\_ Sobre rodilla  
 Total \*  Máx.=3

189. Meter hoja en sobre

**Escribir al dictado**

190. Escribir dirección  
 0 \_\_\_ Incorrecto 1 \_\_\_ Aceptable  
 2 \_\_\_ Correcto \_\_\_ Analfabeto   
 Máx.=2

**Praxis: Ideomotora**

191. Decir adiós con la mano

192. Cortar con tijeras  
 0 \_\_\_ Incorrecto 1 \_\_\_ Aceptable  
 2 \_\_\_ Correcto   
 Máx.=2

193. Cepillar dientes  
 0 \_\_\_ Incorrecto 1 \_\_\_ Aceptable  
 2 \_\_\_ Correcto   
 Máx.=2

**CÁLCULO**

Puntuación

194. Dinero \_\_\_\_\_   
 195. Cambio \_\_\_\_\_

**MEMORIA: REPETICIÓN**

Puntuación

196. Repetir dirección  
 \_\_\_ Juan \_\_\_ Planas \_\_\_ C/ Norte  
 \_\_\_ 42 \_\_\_ Palamós  
 Total   
 Máx.=5

**FUNCIÓN EJECUTIVA**

Puntuación

**Pensamiento abstracto**

197. Semejanza "Perro-gato"  Máx.=2  
 197a. Semejanza "rojo-verde" \_\_\_\_\_  
 198. Semejanza "Camisa-vestido"  Máx.=2  
 199. Semejanza "Mesa-silla"  Máx.=2  
 200. Semejanza "Planta-animal"  Máx.=2

**Fluidez ideacional**

- 200a. Uso de objetos  
 Respuestas: \_\_\_\_\_  
 \_\_\_\_\_  
 \_\_\_\_\_  
 \_\_\_\_\_  
 \_\_\_\_\_  
 \_\_\_\_\_  
 \_\_\_\_\_  
 \_\_\_\_\_  
 \_\_\_\_\_  
 \_\_\_\_\_

Nº (Más de 8 correctas= 8) \_\_\_\_\_

Nº de perseveraciones \_\_\_\_\_

**Razonamiento visual**

- 200b. 1. \_\_\_ C 2. \_\_\_ A 3. \_\_\_ E  
 4. \_\_\_ D 5. \_\_\_ F 6. \_\_\_ B

Total \_\_\_\_\_

**PERCEPCIÓN VISUAL**

Puntuación

**Personajes conocidos**

201. ¿Quién es?  
 \_\_\_ Rey  
 \_\_\_ Papa, Arzobispo, obispo   
 Máx.=2

**Reconocimiento de objetos**

202. Objetos desde angulos inusuales  
 \_\_\_ Gafas \_\_\_ Zapato \_\_\_ Monedero  
 \_\_\_ Taza \_\_\_ Teléfono \_\_\_ Pipa  
 Total   
 Máx.=6

**Reconocimiento de persona/función**

203. Quién es o qué hace

**CURSO DEL TIEMPO**

204. Estimación de la hora actual: \_\_\_\_\_  
 205. Duración estimada entrevista: \_\_\_\_\_  
 206. Duración real entrevista: \_\_\_\_\_



ANEXOS

ANEXO 11: CAMCOG: IMÁGENES PARA RECORDAR



ANEXOS



ANEXOS

ANEXO 11: CAMCOG: IMÁGENES PARA RECONOCIMIENTO



ANEXOS



ANEXOS



**ANEXO 11: CAMCOG: LECTURA COMPENSIVA**

**Cierre sus ojos**

**Si tiene más de 50 años, ponga  
sus manos detrás de su cabeza**



ANEXOS

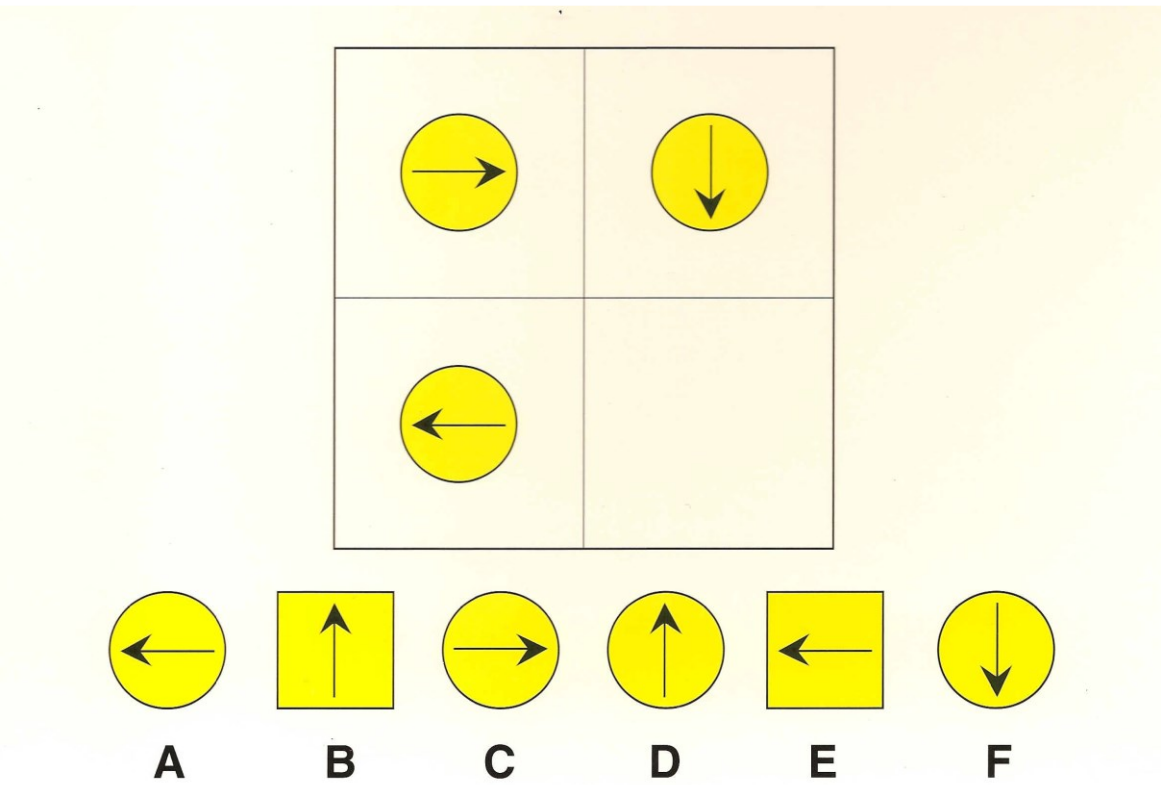
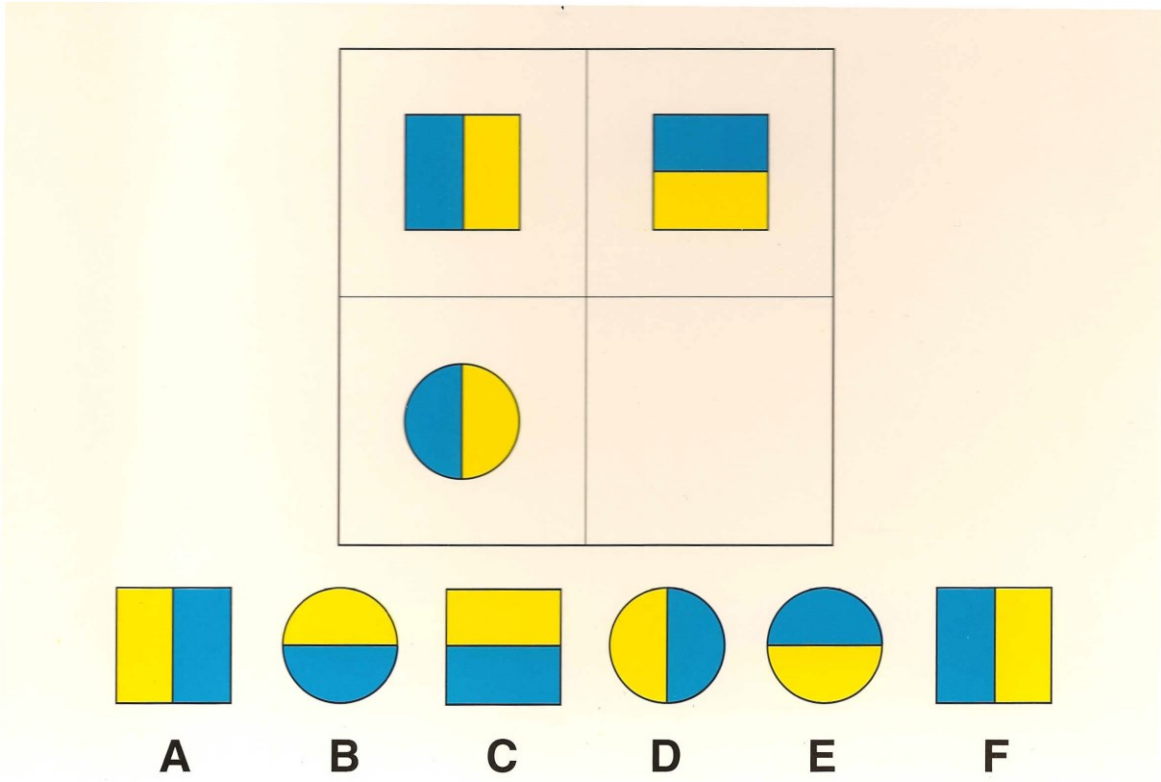
ANEXO 11: CAMCOG: RAZONAMIENTO VISUAL

The image displays two visual reasoning puzzles. Each puzzle consists of a 2x2 grid with three shapes and one empty space, followed by six options labeled A through F.

**Puzzle 1 (Top):** The grid contains a yellow circle in the top-left, a blue circle in the top-right, and a yellow circle in the bottom-left. The bottom-right cell is empty. The options are: A (yellow circle), B (yellow square), C (blue circle), D (blue square), E (small yellow circle), and F (small blue circle).

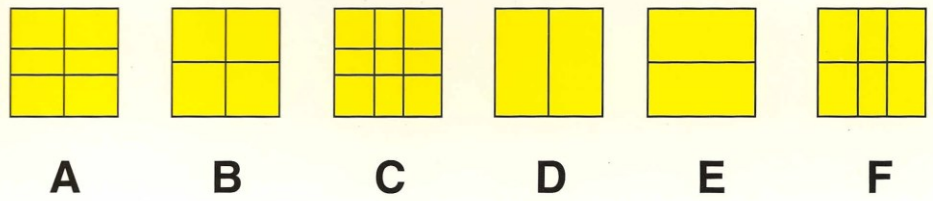
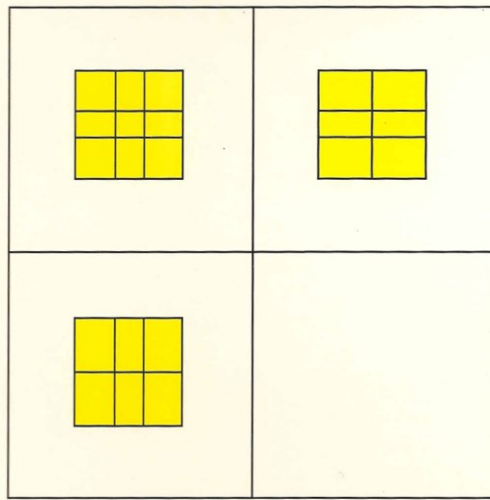
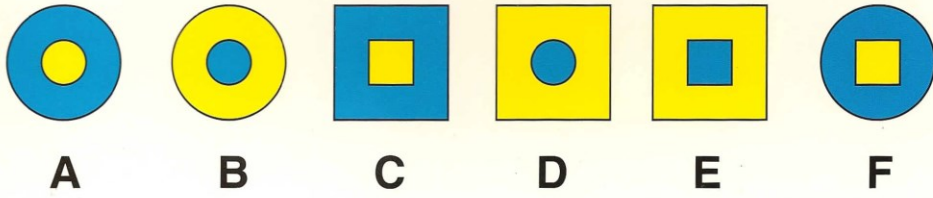
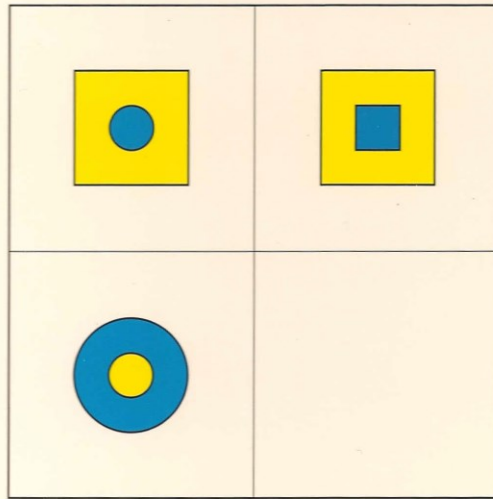
**Puzzle 2 (Bottom):** The grid contains a blue circle in the top-left, a blue square in the top-right, and a yellow circle in the bottom-left. The bottom-right cell is empty. The options are: A (yellow square), B (blue square), C (yellow circle), D (blue circle), E (small yellow circle), and F (yellow square).

ANEXOS





ANEXOS

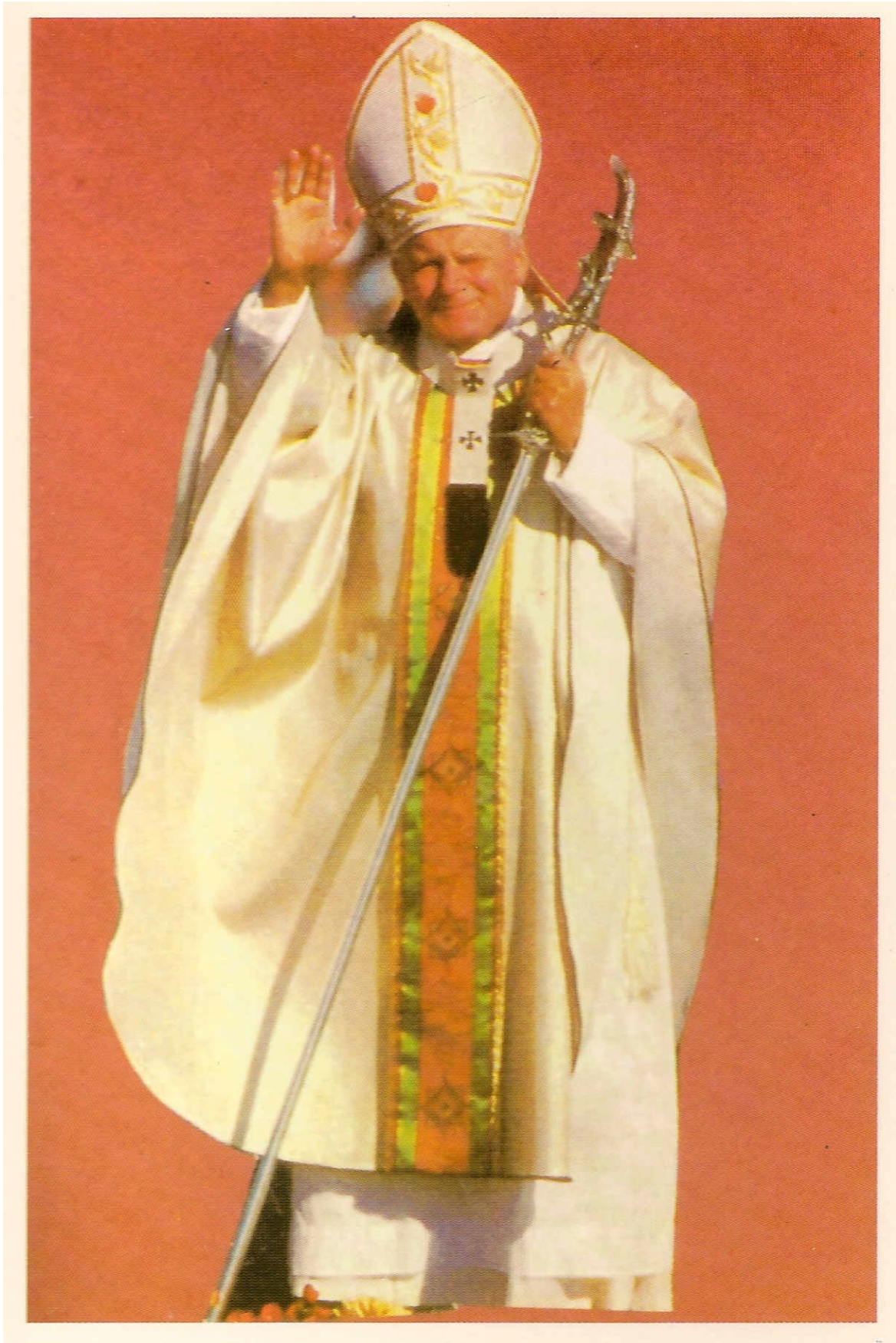


ANEXOS

**ANEXO 11: CAMCOG: RECONOCIMIENTO DE PERSONAJES FAMOSOS**

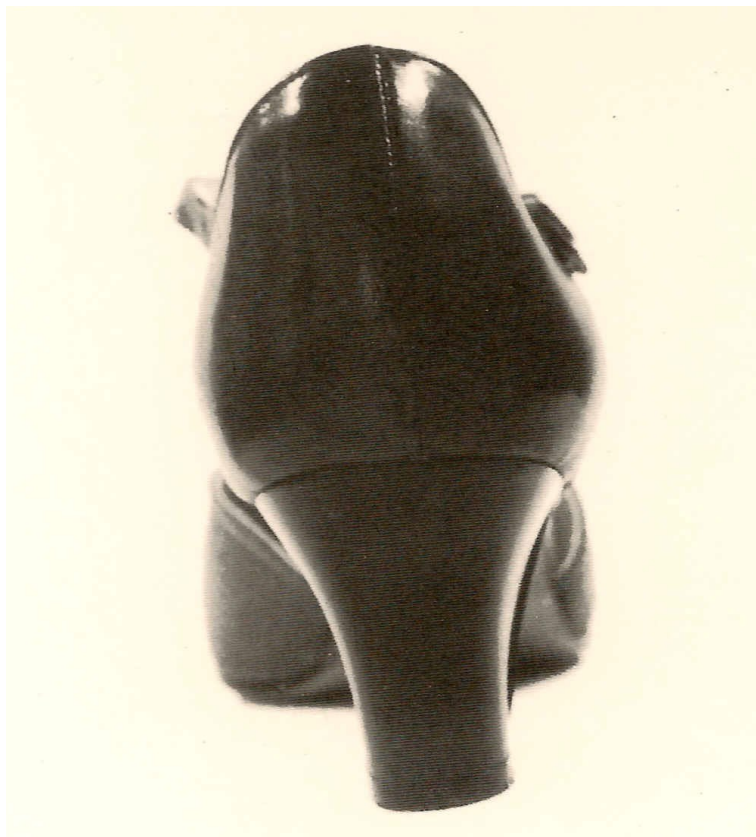
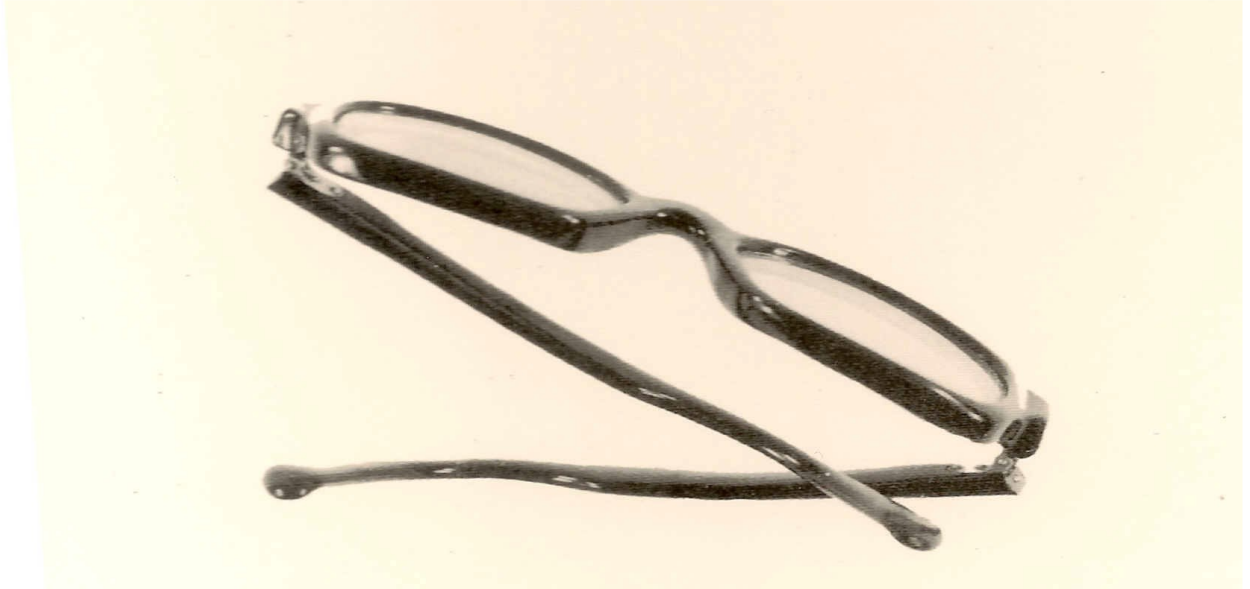






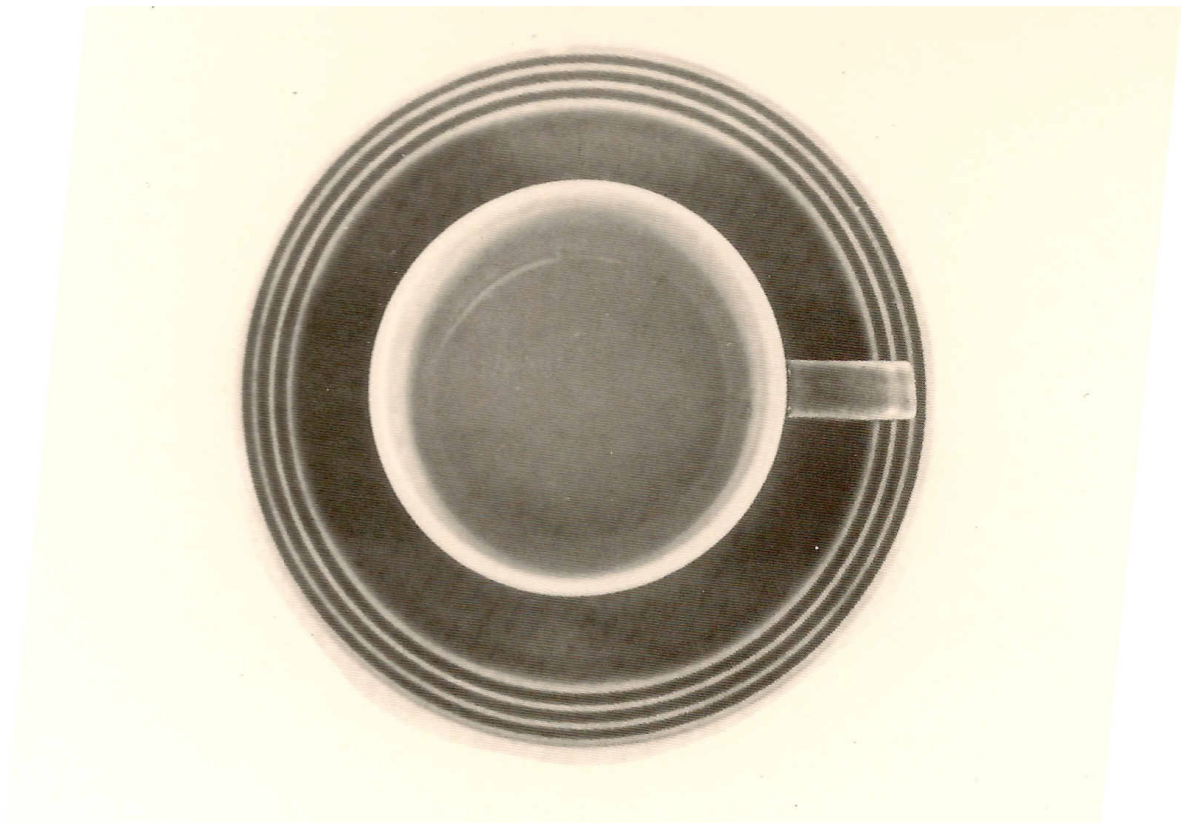
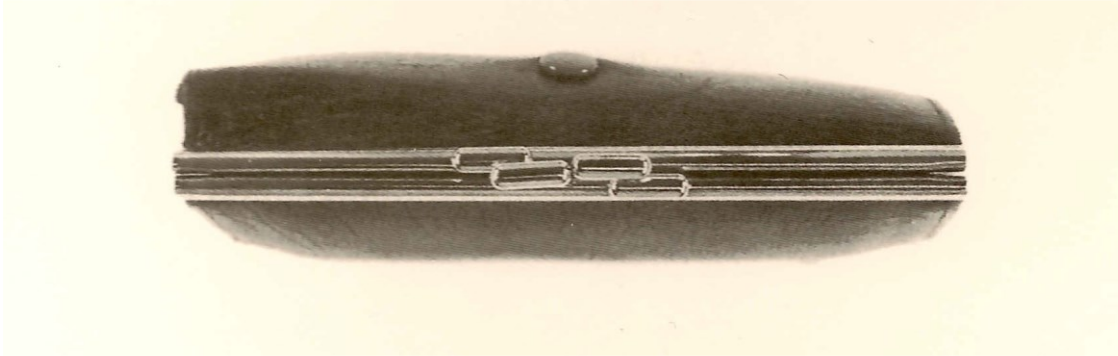
ANEXOS

ANEXO 11: CAMCOG: RECONOCIMIENTO DE OBJETOS DESDE ÁNGULOS INUSUALES

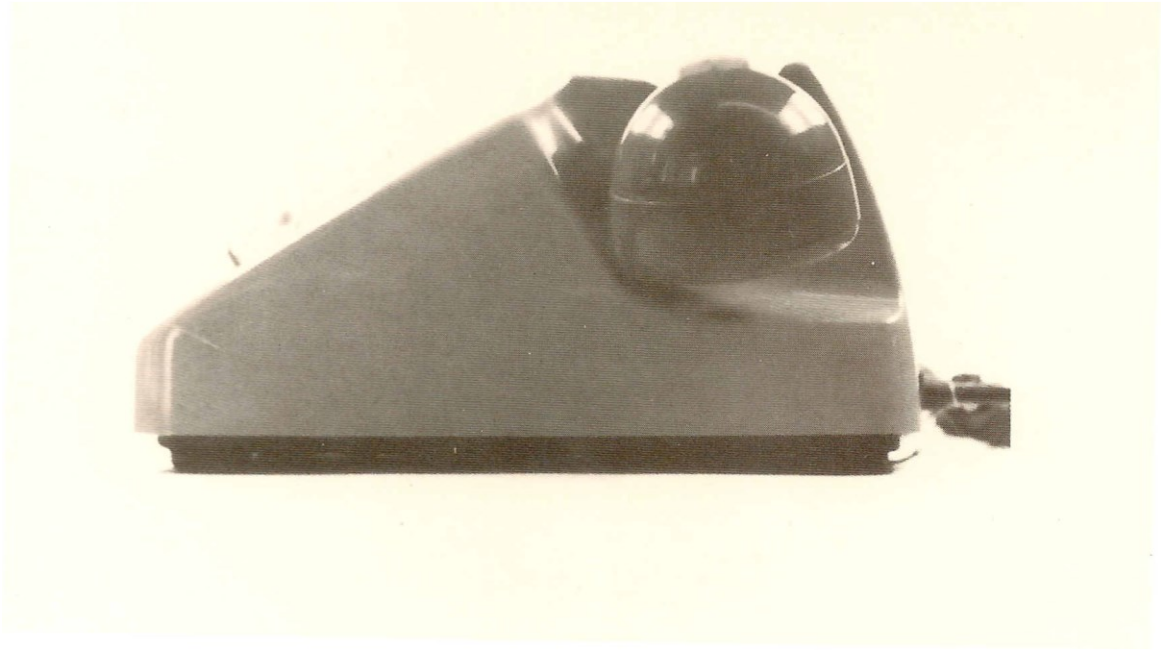




ANEXOS



ANEXOS



**ANEXO 12: ESCALA GDS**

|   |
|---|
| <b>GDS-1: Ausencia de alteración cognitiva</b>  |
| Ausencia de quejas subjetivas. Ausencia de trastornos evidentes de memoria en la entrevista clínica   |
| <b>GDS-2: Disminución cognitiva muy leve</b>  |
| <p>Quejas subjetivas de defectos de memoria, sobre todo en:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Olvido de dónde ha colocado objetos familiares.</li> <li>• Olvido de nombres previamente bien conocidos</li> </ul> <p>No hay evidencia objetiva de defectos de memoria en el examen clínico.<br/>No hay defectos objetivos en el trabajo o en situaciones sociales.<br/>Hay pleno conocimiento y valoración de los síntomas.</p>   |
| <b>GDS-3: Defecto cognitivo leve</b>  |
| <p>Primeros defectos claros. Manifestaciones en una o más de estas áreas:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• El paciente puede haberse perdido en un lugar no familiar.</li> <li>• Los compañeros detectan poco rendimiento laboral.</li> <li>• Las personas más cercanas aprecian defectos en la evocación de palabras y nombres.</li> <li>• Al leer un párrafo de un libro retiene muy poco material.</li> <li>• Puede mostrar una capacidad muy disminuida en el recuerdo de las personas nuevas que ha conocido.</li> <li>• Puede haber perdido o colocado en un lugar erróneo un objeto de valor.</li> <li>• En la exploración clínica puede hacerse evidente un defecto de concentración.</li> </ul> <p>Un defecto objetivo de memoria únicamente se observa con una entrevista intensiva.<br/>Aparece un decremento de los rendimientos en situaciones laborales o sociales exigentes.<br/>La negación de los defectos se hace manifiesta en el paciente.<br/>Los síntomas se acompañan de ansiedad discreta-moderada.</p> |
| <b>GDS-4: Defecto cognitivo moderado</b>  |
| <p>Defectos claramente definidos en una entrevista clínica cuidadosa en las áreas siguientes:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Conocimiento disminuido de los acontecimientos actuales y recientes.</li> <li>• El paciente puede presentar cierto déficit en el recuerdo de su historia personal.</li> <li>• Defecto de concentración puesto de manifiesto en la sustracción seriada de siete.</li> <li>• Capacidad disminuida para viajes, finanzas, etc.</li> </ul> <p>Frecuentemente no hay defectos en las áreas siguientes:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Orientación en tiempo y persona.</li> <li>• Reconocimiento en personas y caras familiares.</li> <li>• Capacidad en desplazarse a lugares familiares.</li> </ul> <p>Incapacidad para realizar tareas complejas.<br/>La negación es el mecanismo de defensa dominante.<br/>Disminución del afecto y abandono en las situaciones más exigentes.</p> <p style="text-align: right;"><i>Continúa....</i></p>  |

**GDS-5: Defecto cognitivo moderado-grave**

El paciente no puede sobrevivir mucho tiempo sin alguna asistencia.  
 No recuerda datos relevantes de su vida actual: su dirección o teléfono de muchos años, los nombres de familiares próximos (como los nietos), el nombre de la escuela, etc.  
 Es frecuente cierta desorientación en el tiempo (fecha, día de la semana, estación, etc.) o en el espacio (lugar).  
 Una persona con educación normal puede tener dificultad contando hacia atrás desde 40 de 4 en 4, o desde 20 de 2 en 2.  
 Mantiene el conocimiento de muchos de los hechos de mayor interés concernientes a sí mismo y a otros.  
 Invariablemente sabe su nombre y generalmente el de su esposa e hijos.  
 No requiere asistencia ni en el aseo ni en la comida, pero puede tener cierta dificultad en la elección de los vestidos adecuados

**GDS-6: Defecto cognitivo grave**

Ocasionalmente puede olvidar el nombre de la pareja, de la cual, por otra parte, depende totalmente para sobrevivir.  
 Desconoce los acontecimientos y experiencias recientes de su vida.  
 Mantiene cierto conocimiento de su vida pasada pero muy fragmentario.  
 Generalmente desconoce su entorno, el año, la estación, etc.  
 Puede ser incapaz de contar desde diez hacia atrás y a veces hacia delante.  
 Requiere cierta asistencia en las actividades cotidianas. Puede tener incontinencia o requerir ayuda para desplazarse, pero puede ir a lugares familiares.  
 El ritmo diurno está frecuentemente alterado.  
 Casi siempre recuerda su nombre.  
 Frecuentemente sigue siendo capaz de distinguir entre las personas familiares y no familiares de su entorno.  
 Cambios emocionales y de personalidad bastante variables, como:

- Conducta delirante: puede acusar de impostora a su esposa, hablar con personas inexistentes o con su imagen en el espejo.
- Síntomas obsesivos, como actividades repetidas de limpieza.
- Síntomas de ansiedad, agitación e incluso conducta violenta previamente inexistente.
- Abulia cognitiva, pérdida de deseos, falta de elaboración de un pensamiento para determinar un curso de acción propositivo.

**GDS-7: Defecto cognitivo muy grave**

Pérdida de origen de las capacidades verbales. Inicialmente se pueden verbalizar palabras y frases muy circunscritas: en las últimas fases no hay lenguaje, únicamente gruñidos.  
 Incontinencia orina. Requiere asistencia en el aseo y en la alimentación.  
 Se van perdiendo las habilidades psicomotoras básicas como la deambulación.  
 El cerebro no transmite al cuerpo lo que ha de hacer. Frecuentemente aparecen signos y síntomas neurológicos generalizados y corticales.



ANEXOS

**ANEXO13: ESCALA CDR**

| Área                                    | Sanos (CDR 0)   | Cuestionable (CDR 0,5)   | Leve (CDR 1)  | Moderada (CDR 2)  | Grave (CDR 3)  |
|---|---|--|---|---|--|
| <b>Memoria</b>                          | Sin pérdida de memoria. Olvidos de poca importancia.  | Olvidos consistentes leves: recuerdo parcial de acontecimientos. Olvidos "benignos".                 | Pérdida de memoria moderada, más marcada para acontecimientos recientes; el defecto interfiere con actividades diarias.                       | Grave pérdida de memoria; retención exclusiva de material muy importante; pérdida rápida de material nuevo. | Grave pérdida de memoria, solo quedan fragmentos.                      |
| <b>Orientación</b>                      | Completamente orientado.  | Completamente orientado  | Algunas dificultades con relaciones temporales; orientados por lugar y persona durante la prueba pero puede haber desorientación geográfica.  | Habitualmente desorientación temporal, a menudo de lugar.   | Orientación solo respecto a personas.                                  |
| <b>Juicio y resolución de problemas</b> | Resuelve bien problemas cotidianos; juicio bueno en relación al rendimiento pasado.   | Solo deterioro dudoso en la resolución de problemas. Similitudes/ diferencias                        | Dificultad moderada para manejar problemas complejos; juicio social suele mantenerse.   | Manejo de problemas gravemente deteriorado. Similitudes/diferencias; juicio social suele estar deteriorado. | Incapaz de intentar juicios o resolver problemas.                      |
| <b>Vida social</b>                      | Función independiente en nivel habitual de trabajo, compras, negocios y asuntos financieros, grupos sociales y voluntarios. | Deterioro dudoso o leve si es que existe, en estas actividades.                                      | Incapaz de funcionar independientemente en estas actividades aunque todavía puede realizar algunas; puede aparecer normal en contacto casual. | Ninguna pretensión de funcionamiento independiente fuera del hogar.   | Ninguna pretensión de funcionamiento independiente fuera del hogar.    |
| <b>El hogar y las aficiones</b>         | Vida doméstica, aficiones, intereses intelectuales se mantienen bien.   | Vida doméstica, aficiones, intereses intelectuales se mantienen bien, solo ligeramente deteriorados. | Leve pero definitivo deterioro de función doméstica; se abandonan las tareas más difíciles; se abandonan aficiones e intereses más complejos. | Solo se conservan las tareas más sencillas; intereses muy limitados. Mantenimiento pobre.                   | Ninguna función doméstica significativa fuera de la habitación propia. |
| <b>Cuidado personal</b>                 | Totalmente capaz de cuidarse de sí mismo.   | Totalmente capaz de cuidarse de sí mismo.  | Necesita estimulación ocasional.  | Necesita asistencia para vestirse, lavarse y cuidar de sus efectos personales.                              | Requiere mucha ayuda para el cuidado personal; a menudo incontinente   |

*Puntuación total según algoritmo de Morris (<http://www.biostat.wustl.edu/~adrc/cdrpgm/index.html>)*

## ANEXOS

### ANEXO 14: ESCALA NPI-Q

|   |  |
|---|--|
| <b>FUNDACIÓ ACE. BARCELONA</b><br><b>UNITAT DE DIAGNÒSTIC</b>   | <b>NPI-Q</b><br>KAUFER, D,<br>CUMMINGS. JL, 2000 |
| Nom ..... Cognoms .....   | <b>TOTAL GRAVETAT:</b>                           |
| Data ..... Num. Historia ..... Escolaritat .....  | <b>TOTAL ESTRÉS:</b>                             |
| INFORMADOR <input type="checkbox"/> Pareja <input type="checkbox"/> Hijo/a <input type="checkbox"/> Otro:..... Edad..... Escolaridad..... |  |

Responda el siguiente cuestionario basado en cambios ocurridos desde que él/ella empezó a experimentar problemas de memoria:

Marque “**No**” sólo si los síntomas **no** ocurren en la actualidad

Marque “**Sí**” sólo si los síntomas ocurren en la actualidad

**Para cada ítem marcado con “Sí”:**

- a) Relación de **GRAVEDAD** con el síntoma o síntomas (cómo afecta al paciente):
- 1: **Leve** (cambio evidente, pero no es significativo, fácil manejo de la situación)
  - 2: **Moderada** (cambio significativo, pero no drástico, se hace más difícil controlar la situación)
  - 3: **Grave** (cambio drástico, muy marcado, no se puede manejar la situación)
- b) Relación de su **ESTRÉS** con el síntoma/s (cómo le afectan emocionalmente a Usted los síntomas):
- 0: **No existe afectación**
  - 1: **Mínima** (poca afectación, no me representa un problema)
  - 2: **Leve** (sin demasiada afectación, me las arreglo fácilmente)
  - 3: **Moderada** (bastante afectación, no siempre puedo arreglármelas)
  - 4: **Grave** (mucha afectación, dificultades para arreglármelas)
  - 5: **Muy Grave** (afectación extrema, el problema me vence)

**Consulte si tiene alguna duda o precisa ayuda**

- c) **Delirios** ¿Cree el paciente en cosas que no son ciertas como por ejemplo que otras personas quieren robarle o quieren hacerle daño? ¿Dice que miembros de su familia no son quien dicen ser, o que su casa no es su casa?

Sí    No                    **GRAVEDAD:** 1   2   3    **ESTRÉS:** 0   1   2   3   4   5

- Alucinaciones** ¿El paciente ve cosas o personas inexistentes o dice que escucha voces o ruidos inexistentes? ¿Habla con personas que no están realmente presentes?

Sí    No                    **GRAVEDAD:** 1   2   3    **ESTRÉS:** 0   1   2   3   4   5

- Agitación / Agresión** ¿El paciente insulta o se molesta con su cuidador con facilidad? ¿Se niega a cooperar o recibir ayuda en actividades como por ejemplo bañarse o vestirse?

Sí    No                    **GRAVEDAD:** 1   2   3    **ESTRÉS:** 0   1   2   3   4   5

- Depresión / Disforia**                    ¿El paciente está triste o bajo de moral? ¿Llora?

Sí    No                    **GRAVEDAD:** 1   2   3    **ESTRÉS:** 0   1   2   3   4   5

- Ansiedad**                    ¿El paciente está nervioso, inquieto, no puede relajarse, o está excesivamente tenso? ¿Dice que tiene como un nudo en el estómago, o se inquieta cuando se separa de usted?

Sí    No                    **GRAVEDAD:** 1   2   3    **ESTRÉS:** 0   1   2   3   4   5

*Continúa en la página siguiente*

Ref. Bibliográfica: Boada M, Cejudo JC, Tàrraga L, López, OI, Kaufér D *Neuropsychiatric Inventory Questionnaire (NPI-Q): validación española de una forma abreviada del Neuropsychiatric Inventory (NPI)*, Neurología 2002;17(6):3173-23

## ANEXOS

### GRAVEDAD

- 1: Leve (evidente, pero no un cambio significativo)
- 2: Moderada (significante, pero no un cambio drástico)
- 3: Severa (cambio drástico, muy marcado)

### ESTRÉS

- 0: No existe afectación
- 1: Mínima (poca afectación, no me representa un problema)
- 2: Leve (sin demasiada afectación, me las arreglo fácilmente)
- 3: Moderada (bastante afectación, no siempre puedo arreglármelas)
- 4: Grave (mucho afectación, dificultades para arreglármelas)
- 5: Muy Grave (afectación extrema, el problema me vence)

---

**Exaltación / Euforia** ¿Parece el paciente estar demasiado alegre? se refiere a una alegría anormal, excesiva, diferente a cómo ha sido siempre

Sí No GRAVEDAD: 1 2 3 ESTRÉS: 0 1 2 3 4 5

---

**Apatía / Indiferencia** ¿El paciente parece poco interesado, poco motivado para hacer cosas, menos activado que de costumbre, incluso habla menos?

Sí No GRAVEDAD: 1 2 3 ESTRÉS: 0 1 2 3 4 5

---

**Desinhibición** ¿El paciente actúa impulsivamente, dice cosas que normalmente no se dicen o se hacen en público?. Cosas que incluso pueden hacerle sentir "vergüenza"

Sí No GRAVEDAD: 1 2 3 ESTRÉS: 0 1 2 3 4 5

---

**Irritabilidad /Labilidad** ¿Está irritable o se molesta con facilidad? ¿Tiene "arranques" repentinos de mal Humor o ira que no corresponden a su carácter habitual? ¿Se muestra impaciente?

Sí No GRAVEDAD: 1 2 3 ESTRÉS: 0 1 2 3 4 5

---

**Conducta motora anómala** ¿El paciente se dedica a repetir actos como dar vueltas por la casa, abrir cajones o armarios, o hacer otras cosas repetitivamente con la ropa, con los dedos o con otros objetos?

Sí No GRAVEDAD: 1 2 3 ESTRÉS: 0 1 2 3 4 5

---

**Sueño** ¿Tiene dificultad para conciliar el sueño?, ¿se despierta durante la noche? (no tener en cuenta si se levanta para ir al baño y vuelve a dormir), ¿se levanta demasiado temprano? ¿Esto le lleva a dormir excesivamente durante el día?

Sí No GRAVEDAD: 1 2 3 ESTRÉS: 0 1 2 3 4 5

---

**Apetito / Alimentación** ¿El paciente ha perdido o ganado apetito y/o peso, o ha cambiado de gustos en las comidas?

Sí No GRAVEDAD: 1 2 3 ESTRÉS: 0 1 2 3 4 5

---

**TOTAL GRAVEDAD NPI-Q**

**TOTAL ESTRÉS NPI-Q**

Ref. Bibliográfica: Boada M, Cejudo JC, Tárraga L, López, OI, Kaufner D *Neuropsychiatric Inventory Questionnaire (NPI-Q): validación española de una forma abreviada del Neuropsychiatric Inventory (NPI)*, Neurología 2002;17(6):3173-23

## ANEXOS

### ANEXO 15: ESCALA RDRS-2

#### EVALUACION DE LA DISCAPACIDAD. RDRS-2

| 1. No necesita ayuda 2. Necesita ayuda mínima 3. Le tienen que ayudar bastante 4. Es totalmente dependiente                     | 1    | 2       | 3     | 4: especificaciones                        |
|---|------|---------|-------|--|
| <b>Ayuda en las capacidades de la vida cotidiana</b>  |      |         |       |  |
| 1. Comer  | Nada | Un poco | Mucho | Alimentado con cuchara o iv                |
| 2. Andar (con bastón o andador si usa)  | Nada | Un poco | Mucho | No camina                                  |
| 3. Movilidad (salir de casa o ir de un lado a otro, en silla de ruedas si la usa)   | Nada | Un poco | Mucho | No puede salir de casa                     |
| 4. Bañarse (incluye obtener lo necesario, supervisarlo)   | Nada | Un poco | Mucho | Hay que bañarlo                            |
| 5. Vestirse (incluye ayuda en la selección del vestuario)   | Nada | Un poco | Mucho | Hay que vestirlo                           |
| 6. Lavarse (incluye ayuda con la ropa, limpieza o ayuda con la ostomía o el catéter si los usa)                                 | Nada | Un poco | Mucho | Emplea cuña                                |
| 7. Arreglarse (afeitado en el hombre, peinado en la mujer, cuidado de las uñas y los dientes)                                   | Nada | Un poco | Mucho | Hay que arreglarlo                         |
| 8. Tareas adaptativas (gestión de dinero, objetos personales, llamar por teléfono, comprar el periódico, artículos de tocador). | Nada | Un poco | Mucho | No es capaz de actuar solo                 |
| <b>Grado de incapacidad</b>   |      |         |       |  |
| 9. Comunicación (expresarse)  | Nada | Un poco | Mucho | No se comunica                             |
| 10. Oído (con prótesis si la usa)   | Nada | Un poco | Mucho | Parece que no oye                          |
| 11. Vista (con gafas si las usa)  | Nada | Un poco | Mucho | No ve                                      |
| 12. Dieta (desviación de la norma)  | Nada | Un poco | Mucho | Alimentación iv                            |
| 13. Encamado durante el día (siguiendo órdenes o voluntariamente)   | Nada | Un poco | Mucho | La mayor parte del tiempo o todo el tiempo |
| 14. Incontinencia (orina, heces, con catéter, o prótesis si los usa)  | Nada | Un poco | Mucho | No tiene control                           |
| 15. Medicación  | Nada | Un poco | Mucho | A diario inyección y vo si usa             |
| <b>Grado de problemas especiales</b>  |      |         |       |  |
| 16. Confusión mental  | Nada | Un poco | Mucho | Extrema                                    |
| 17. Falta de cooperación  | Nada | Un poco | Mucho | Extrema                                    |
| 18. Depresión   | Nada | Un poco | Mucho | Extrema                                    |

#### **PUNTUACION (18-72):**

**Punto de corte 21. Controles: 19. Deterioro cognitivo leve: 21 EA: 29.**

## ANEXOS

### ANEXO 16: ESCALA ZARIT

| Ítem | Pregunta a realizar  | Puntuación |
|------|--|------------|
| 1    | ¿Siente que su familiar solicita más ayuda de la que realmente necesita?   |            |
| 2    | ¿Siente que debido al tiempo que dedica a su familiar ya no dispone de tiempo suficiente para usted?             |            |
| 3    | ¿Se siente tenso cuando tiene que cuidar a su familiar y atender además otras responsabilidades?                 |            |
| 4    | ¿Se siente avergonzado por la conducta de su familiar?   |            |
| 5    | ¿Se siente enfadado cuando está cerca de su familiar?  |            |
| 6    | ¿Cree que la situación actual afecta de manera negativa a su relación con amigos y otros miembros de su familia? |            |
| 7    | ¿Siente temor por el futuro que le espera a su familiar?   |            |
| 8    | ¿Siente que su familiar depende de usted?  |            |
| 9    | ¿Se siente agobiado cuando tiene que estar junto a su familiar?  |            |
| 10   | ¿Siente que su salud se ha resentido por cuidar a su familiar?   |            |
| 11   | ¿Siente que no tiene la vida privada que desearía debido a su familiar?  |            |
| 12   | ¿Cree que su vida social se ha visto afectada por tener que cuidar de su familiar?                               |            |
| 13   | ¿Se siente incómodo para invitar amigos a casa, a causa de su familiar?  |            |
| 14   | ¿Cree que su familiar espera que usted le cuide, como si fuera la única persona con la que puede contar?         |            |
| 15   | ¿Cree que no dispone de dinero suficiente para cuidar a su familiar además de sus otros gastos?                  |            |
| 16   | ¿Siente que será incapaz de cuidar a su familiar por mucho más tiempo?   |            |
| 17   | ¿Siente que ha perdido el control sobre su vida desde que la enfermedad de su familiar se manifestó?             |            |
| 18   | ¿Desearía poder encargar el cuidado de su familiar a otras personas?   |            |
| 19   | ¿Se siente inseguro acerca de lo que debe hacer con su familiar?   |            |
| 20   | ¿Siente que debería hacer más de lo que hace por su familiar?  |            |
| 21   | ¿Cree que podría cuidar de su familiar mejor de lo que lo hace?  |            |
| 22   | En general: ¿Se siente muy sobrecargado por tener que cuidar de su familiar?                                     |            |

## ANEXOS

Puntuación de cada ítem (sumar todos para el resultado):

| <b>Frecuencia</b> | <b>Puntuación</b> |
|-------------------|-------------------|
| Nunca             | 0                 |
| Casi nunca        | 1                 |
| A veces           | 2                 |
| Bastantes veces   | 3                 |
| Casi siempre      | 4                 |

**Puntuación máxima de 88 puntos. No existen normas ni puntos de corte establecidos. Sin embargo, suele considerarse indicativa de "no sobrecarga" una puntuación inferior a 46, y de "sobrecarga intensa" una puntuación superior a 56.**

**ANEXO 17: CLINICAL INSIGHT RATING SCALE (CIR)**

Escala Clínica para evaluar el Reconocimiento de Enfermedad

*Esta escala debe ser puntuada por un médico clínico basándose en su juicio con respecto al grado de reconocimiento de enfermedad del paciente para cada apartado tras haber realizado una entrevista al paciente y al cuidador.*

|   | <i>Test</i>              |
|---|--------------------------|
| <p><b>1. Reconocimiento de la situación:<br/>Razón y circunstancias de la visita a la consulta</b></p>  | <input type="checkbox"/> |
| <p><b>2. Reconocimiento específico de problemas de memoria u otros déficits cognitivos</b></p>          | <input type="checkbox"/> |
| <p><b>3. Reconocimiento específico de dificultades para realizar actividades de la vida diaria.</b></p> | <input type="checkbox"/> |
| <p><b>4. Reconocimiento específico de progresión de la enfermedad.</b></p>                              | <input type="checkbox"/> |
| <p><b>TOTAL</b></p>   | <input type="checkbox"/> |

Cada apartado se evalúa de 0 a 2.

La puntuación total es de 0 (reconocimiento de enfermedad preservado) a 8 (ausencia total de reconocimiento de enfermedad).

**Puntuación para cada apartado:**

- Puntuación 0: reconocimiento **intacto**.
- Puntuación 1: reconocimiento **alterado**.
- Puntuación 2: reconocimiento **ausente**

ANEXOS

**ANEXO 18: CUADERNILLO DE RECOGIDA DE DATOS**

EVALUACIÓN CLÍNICA DE LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER EN EL MOMENTO DEL DIAGNÓSTICO Y SU INFLUENCIA EN EL CURSO DE LA ENFERMEDAD A LOS 18 MESES

**DATOS DE FILIACIÓN**

HC HURH  
HC HGS

1. APELLIDOS \_\_\_\_\_
2. NOMBRE \_\_\_\_\_
3. FECHA NACIMIENTO \_\_\_\_\_
4. DOMICILIO \_\_\_\_\_
5. TELÉFONOS DE CONTACTO \_\_\_\_\_
6. INFORMADOR \_\_\_\_\_ RELACION \_\_\_\_\_
7. NEURÓLOGO RESPONSABLE \_\_\_\_\_
8. INVESTIGADOR \_\_\_\_\_

**CONFIRMACIÓN DEL DIAGNÓSTICO**

- Pendiente de completar evaluación
- Diagnóstico CONFIRMADO Fecha \_\_\_\_\_
  - a. Criterios NINCDS-ADRDA
  - b. Criterios Dubois
- EXCLUIDO (especificar motivo al final)

FECHA PRIMERA VISITA NEURÓLOGO

MMS BASAL \_\_\_\_/30

FECHA DE PRIMERA EVALUACIÓN

FECHA DE SEGUNDA EVALUACIÓN

NOTAS

COMORBILIDADES IMPORTANTES (sobre todo si afectan significativamente estado nutricional)



## ANEXOS

EVALUACIÓN CLÍNICA DE LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER EN EL MOMENTO DEL DIAGNÓSTICO Y SU INFLUENCIA EN EL CURSO DE LA ENFERMEDAD A LOS 18 MESES

---

### DATOS SOCIODEMOGRÁFICOS

#### 1. ESTADO CIVIL

Soltero  Casado  Pareja de hecho   
Separado/divorciado  Viudo  NS/NC

#### 2. AÑOS DE ESCOLARIDAD

Edad a la que abandonó los estudios \_\_\_\_\_

#### 3. MÁXIMO GRADO ACADÉMICO ALCANZADO

Iletrado  Primarios incompletos (lee y escribe)  Primarios   
Secundarios  Universitarios (grado medio)   
Universitarios (grado superior)  Doctor  NS/NC

#### 4. PROFESIÓN

Nunca trabajó  Labores del hogar  Jefe/Directivo   
Profesional especializado  Técnico/Diplomado   
Técnicos y profesionales de apoyo  Administrativo   
Sector servicios  Seguridad  Agricultura   
Trabajo especializado  Operador de maquinaria   
Trabajo no especializado (peón)  Militar  NS/NC

#### 5. OCUPACIÓN

Activo en su profesión  Jubilado sin actividad   
Activo en otras ocupaciones  Labores del hogar  NS/NC

#### 6. TIPO DE CONVIVENCIA

Solo  Con Familia  Con Hijos  Institucionalizado   
Con cónyuge/pareja  Rotatorio  Otros  NS/NC

#### 7. ÁMBITO DE RESIDENCIA (residencia más de 6 meses al año)

Rural (<5.000 hab)  Urbano

## ANEXOS

EVALUACIÓN CLÍNICA DE LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER EN EL MOMENTO DEL DIAGNÓSTICO Y SU INFLUENCIA EN EL CURSO DE LA ENFERMEDAD A LOS 18 MESES

---

### ANTECEDENTES MÉDICOS

#### 1. AF DE DEMENCIA EN PRIMER GRADO

Sí  No  NS/NC

Número de familiares en primer grado con demencia \_\_\_\_\_

#### 2. CONSUMO DE ALCOHOL

Abstemio  Bebedor activo  Exbebedor >5 años

Exbebedor >10 años  Exbebedor >15 años  Exbebedor >20 años

NS/NC

- Número de cervezas semanales (1 cerveza=1 lata de 330 cc o 2 cañas) \_\_\_\_\_
- Número de copas de vino a la semana \_\_\_\_\_
- Número de copas o combinados a la semana \_\_\_\_\_

#### 3. CONSUMO DE TABACO

Nunca ha fumado  0-10 cig/día  10-20 cig/día

>20 cig/día  Exfumador <10 años  Exfumador >10 años

Exfumador >20 años  Exfumador >30 años  NS/NC

#### 4. AP ENFERMEDAD TIROIDEA

Sí  No  NS/NC

#### 5. AP CARDIOPATÍA ISQUÉMICA

AP de IAM  AP de enfermedad coronaria (cateterismo-revascularización)

Síntomas recientes de angina  No  NS/NC

#### 6. AP HTA (buen control <135/80 con factores de riesgo vascular o <140/90 sin ellos)

No tiene HTA  HTA conocida  HTA no conocida (tras tomas de PA)

- En caso de HTA, grado de control: Bueno (controlada)  Malo (no controlada)

- En caso de HTA, tiempo de evolución en años: \_\_\_\_\_

Tratamiento de la HTA si lo tiene (opción de respuesta múltiple):

IECA  Diurético  Betabloqueante  ARA-2

Inhibidor renina  Antagonista del calcio  Alfabloqueante

## ANEXOS

### EVALUACIÓN CLÍNICA DE LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER EN EL MOMENTO DEL DIAGNÓSTICO Y SU INFLUENCIA EN EL CURSO DE LA ENFERMEDAD A LOS 18 MESES

---

Si no conoce su PA:

- Toma número 1: PAS \_\_\_\_\_ PAD \_\_\_\_\_
- Toma número 2: PAS \_\_\_\_\_ PAD \_\_\_\_\_

#### 7. AP DM

Sí  No  NS/NC

- Tipo: DM Tipo 1  DM tipo 2
- Tiempo evolución en años: \_\_\_\_\_
- Control: Bueno  Malo  Desconocido  (Bueno HbA1c<7)
- Tratamiento: Solo dieta  ADO  Insulina  ADO+insulina

#### 8. AP ICTUS

AP de infarto cerebral o hemorragia (ictus)  AP de AIT  Ninguno  NS/NC

#### 9. EJERCICIO FÍSICO

Ejercicio durante más de 30 minutos al día:

- Promedio de días a la semana en el último año (entre 0 y 7): \_\_\_\_\_
- Intensidad: Más que andar  Igual que andar  Menos que andar

#### TRATAMIENTO COMPLETO

- Anticolinesterásicos: Dosis de mantenimiento: \_\_\_\_\_mg/día ¿Dosis eficaz? 
  - Donepecilo  Fecha de inicio: \_\_\_\_\_ Fecha fin: \_\_\_\_\_
  - Rivastigmina  Fecha de inicio: \_\_\_\_\_ Fecha fin: \_\_\_\_\_
  - Galantamina  Fecha de inicio: \_\_\_\_\_ Fecha fin: \_\_\_\_\_
- Memantina  Fecha de inicio: \_\_\_\_\_ Fecha fin: \_\_\_\_\_
  - Dosis de mantenimiento: \_\_\_\_\_mg/día ¿Dosis eficaz?
- Antidepresivos
- Benzodiazepinas
- Neurolépticos
- Antiepilépticos
- Analgésicos mayores

Incluir toda la medicación que toma:

## ANEXOS

### EVALUACIÓN CLÍNICA DE LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER EN EL MOMENTO DEL DIAGNÓSTICO Y SU INFLUENCIA EN EL CURSO DE LA ENFERMEDAD A LOS 18 MESES

#### DETECCIÓN DE LA DEMENCIA

- Fecha de los primeros síntomas (mes y año)
- Fecha de primera consulta atención primaria (mes y año)
- Fecha de primera consulta a neurología (basal) (día, mes y año)
- Retraso en el diagnóstico en meses (primeros síntomas-neurología)
- Motivo por el que no consultan antes
  - Piensan que es normal por la edad
  - Han consultado al médico de familia pero no lo dio importancia
  - No conocen bien los síntomas
  - Otros motivos. Especificar: \_\_\_\_\_
- Síntomas al inicio

|  | SI                       | NO                       |
|--|--------------------------|--------------------------|
| ○ Pérdida de memoria   | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| ○ Desorientación temporal o espacial   | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| ○ Trastornos del lenguaje (anomia, disfasia)   | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| ○ Alteraciones de la percepción (agnosias), p. ej. reconocimiento de caras familiares      | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| ○ Dificultad para tareas familiares (apraxias), p. ej. del vestido, conducción, cocinar    | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| ○ Alteraciones de conducta o personalidad  | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| ○ Cambios en el humor (euforia, depresión)   | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| ○ Juicio pobre o reducido (p. ej. saber la ropa que se tiene que poner)                    | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| ○ Pérdida de iniciativa  | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| ○ Alteraciones en el sueño   | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| ○ Alteraciones en el pensamiento abstracto (resolución de problemas, tareas organizativas) | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
- Síntoma principal que motiva la consulta a neurología (único)

|   |                          |
|---|--------------------------|
| ○ Pérdida de memoria grave  | <input type="checkbox"/> |
| ○ Desorientación grave  | <input type="checkbox"/> |
| ○ Síndrome confusional agudo, delirium  | <input type="checkbox"/> |
| ○ Alteraciones graves de conducta, agitación, agresividad                       | <input type="checkbox"/> |
| ○ Alteraciones graves del sueño   | <input type="checkbox"/> |
| ○ Alteraciones graves del humor   | <input type="checkbox"/> |
| ○ Detección de la demencia de forma ocasional por otro médico                   | <input type="checkbox"/> |
| ○ Detección de la demencia por parte del neurólogo al consultar por otro motivo | <input type="checkbox"/> |
| ○ Toxicidad de un fármaco   | <input type="checkbox"/> |
| ○ Otros. Especificar _____  | <input type="checkbox"/> |

## ANEXOS

### EVALUACIÓN CLÍNICA DE LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER EN EL MOMENTO DEL DIAGNÓSTICO Y SU INFLUENCIA EN EL CURSO DE LA ENFERMEDAD A LOS 18 MESES

EVALUACIÓN DE LA PRIMERA VISITA

FECHA

#### 1. INSIGHT

- GRAD
- CIR

#### 2. CAMCOG-R /105

- Orientación  /10
- Lenguaje  /30
- Memoria  /27
- Atención y cálculo  /9
- Praxis  /12
- Pensamiento abstracto  /8
- Percepción  /9
- Función ejecutiva:  /28 No contribuye a la suma de 105

#### 3. NPI-Q

- Gravedad  /36
- Estrés del cuidador  /60

#### 4. ZARIT /88

#### 5. RDRS-2 /72

- Vida cotidiana  /32
- Incapacidad  /28
- Problemas especiales  /12

#### 6. GDS /7

#### 7. CDR Total según algoritmo /3

#### 8. CDR-SB /18

Memoria  Orientación  Juicio  Vida Social  Hogar  Cuidado

#### 9. MNA /30

- Cribaje  /14 Normal ( $\geq 12$  en cribado)
- Evaluación  /16 Riesgo de malnutrición (17-23.5)
- IMC  Malnutrición ( $< 17$ )
- IMC estimado hace 3 años  Peso estimado hace 3 años

#### 10. MMS: /30 Se extrae del CAMCOG-R

## ANEXOS

EVALUACIÓN CLÍNICA DE LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER EN EL MOMENTO DEL DIAGNÓSTICO Y SU INFLUENCIA EN EL CURSO DE LA ENFERMEDAD A LOS 18 MESES

---

### RESULTADOS DE PRUEBAS COMPLEMENTARIAS AL INICIO

Fecha de analítica

#### Sistemático de sangre:

- Hb: \_\_\_\_\_
- VCM: \_\_\_\_\_

#### Bioquímica:

- Glucosa: \_\_\_\_\_
- Colesterol total: \_\_\_\_\_
- HDL Colesterol: \_\_\_\_\_
- LDL Colesterol: \_\_\_\_\_
- Triglicéridos: \_\_\_\_\_
- Creatinina: \_\_\_\_\_
- Calcio \_\_\_\_\_
- Fosforo \_\_\_\_\_

#### Proteínas

- Proteínas totales: \_\_\_\_\_
- Albúmina: \_\_\_\_\_
- Prealbúmina: \_\_\_\_\_
- Transferrina: \_\_\_\_\_

Vitamina B<sub>12</sub>: \_\_\_\_\_

25 OH Vitamina D: \_\_\_\_\_

TSH: \_\_\_\_\_

#### Apo E:

E\_\_\_\_/E\_\_\_\_

- Homocigótico E4
- Portador heterocigótico E4

ANEXOS

EVALUACIÓN CLÍNICA DE LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER EN EL MOMENTO DEL DIAGNÓSTICO Y SU INFLUENCIA EN EL CURSO DE LA ENFERMEDAD A LOS 18 MESES

EVALUACIÓN 18 MESES

FECHA

1. INSIGHT

- GRAD
- CIR

2. CAMCOG-R  /105

- Orientación  /10
- Lenguaje  /30
- Memoria  /27
- Atención y cálculo  /9
- Praxis  /12
- Pensamiento abstracto  /8
- Percepción  /9
- Función ejecutiva:  /28 No contribuye a la suma de 105

3. NPI-Q

- Gravedad  /36
- Estrés del cuidador  /60

4. ZARIT  /88

5. RDRS-2  /72

- Vida cotidiana  /32
- Incapacidad  /28
- Problemas especiales  /12

6. GDS  /7

7. CDR Total según algoritmo  /3

8. CDR-SB  /18 Memoria  Orientación  Juicio  Vida Social  Hogar  Cuidado

9. MNA  /30

- Cribaje  /14 Normal ( $\geq 12$  en cribado)
- Evaluación  /16 Riesgo de malnutrición (17-23.5)
- IMC  Malnutrición (<17)
- IMC estimado hace 3 años  Peso estimado hace 3 años

10. MMS:  /30 Se extrae del CAMCOG-R

## ANEXOS

### EVALUACIÓN CLÍNICA DE LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER EN EL MOMENTO DEL DIAGNÓSTICO Y SU INFLUENCIA EN EL CURSO DE LA ENFERMEDAD A LOS 18 MESES

#### RESULTADOS DE PRUEBAS COMPLEMENTARIAS 18 MESES

Fecha de analítica

##### Sistemático de sangre:

- Hb: \_\_\_\_\_
- VCM: \_\_\_\_\_

##### Bioquímica:

- Glucosa: \_\_\_\_\_
- Colesterol total: \_\_\_\_\_
- HDL Colesterol: \_\_\_\_\_
- LDL Colesterol: \_\_\_\_\_
- Triglicéridos: \_\_\_\_\_
- Creatinina: \_\_\_\_\_
- Calcio \_\_\_\_\_
- Fosforo \_\_\_\_\_

##### Proteínas

- Proteínas totales: \_\_\_\_\_
- Albúmina: \_\_\_\_\_
- Prealbúmina: \_\_\_\_\_
- Transferrina: \_\_\_\_\_

Vitamina B<sub>12</sub>: \_\_\_\_\_

25 OH Vitamina D: \_\_\_\_\_

#### TRATAMIENTO ACTUALIZADO

- Anticolinesterásicos: Dosis de mantenimiento: \_\_\_\_\_ mg/día ¿Dosis eficaz? 
  - Donepecilo  Fecha de inicio: \_\_\_\_\_ Fecha fin: \_\_\_\_\_
  - Rivastigmina  Fecha de inicio: \_\_\_\_\_ Fecha fin: \_\_\_\_\_
  - Galantamina  Fecha de inicio: \_\_\_\_\_ Fecha fin: \_\_\_\_\_
- Memantina  Fecha de inicio: \_\_\_\_\_ Fecha fin: \_\_\_\_\_
  - Dosis de mantenimiento: \_\_\_\_\_ mg/día ¿Dosis eficaz?
- Antidepresivos
- Benzodiazepinas
- Neurolépticos
- Antiepilépticos
- Analgésicos mayores

Incluir toda la medicación que toma:



## ANEXOS

### EVALUACIÓN CLÍNICA DE LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER EN EL MOMENTO DEL DIAGNÓSTICO Y SU INFLUENCIA EN EL CURSO DE LA ENFERMEDAD A LOS 18 MESES

#### MOTIVOS DE PÉRDIDA DEL SEGUIMIENTO

- Exclusión por ausencia de deterioro
- Exclusión por deterioro cognitivo leve  (No cumple Criterios Dubois)
- Exclusión por otro tipo de demencia
- Exclusión por pseudodemencia depresiva
- Exclusión por enfermedad grave (no evaluable)
- Abandono o pérdida del seguimiento

Causa \_\_\_\_\_

- Exitus  Causa de exitus \_\_\_\_\_
- Otros  Especificar \_\_\_\_\_

#### Dosis mínimas eficaces

- Donepecilo: 5 mg/día
- Rivastigmina oral: 6 mg/día
- Rivastigmina parche: 4.6 mg/día
- Galantamina: 16 mg/día
- Memantina: 20 mg/día

#### AYUDA PROFESIONES

**Directivos.** Dirección de empresas públicas o privadas (independiente del número de asalariados). Jefes de departamento, servicio etc. Puede haber directivos sin apenas estudios (por eso hay que preguntar las dos cosas).

**Profesional especializado.** Asociadas a titulaciones de 2º y 3º ciclo universitario: físicos, químicos, informáticos, matemáticos, estadísticos, ingenieros, arquitectos, abogados, biólogos, veterinarios, farmacéuticos, jueces, fiscales, procuradores, registradores, notarios, economistas, psicólogos, sociólogos, biólogos, meteorólogos, bibliotecarios y...médicos.

**Técnico/diplomado.** Asociados a titulaciones de primer ciclo universitario: todas las carreras técnicas de grado medio o "peritos". Ingeniero, arquitecto, informático, ATS, profesores de enseñanza infantil o primaria, contables, graduados sociales, sacerdotes.

**Técnicos y profesionales de apoyo.** Técnicos de electrónica, mecánica, física, operadores de robot, profesionales de navegación, controladores de tráfico, técnicos de sanidad (laboratorio, rayos, AP), ópticos, fisioterapeutas, logopedas, agentes inmobiliarios, de viaje o de seguros, deportistas, músicos, locutores y...payasos.

**Administrativo.** Todo lo relacionado con trabajo auxiliar de oficina.

**Sector servicios.** Trabajadores de los servicios de restauración (cocineros, camareros), cuidadores (auxiliares de enfermería, asistentes a domicilio), azafatas, guías, peluqueros, mayordomos, empleados de funeraria. Incluimos aquí dependientes de comercio aunque en el INE tiene apartado propio.

**Seguridad.** Aquí se incluyen policías, guardias civiles, bomberos, socorristas, funcionario de prisiones y guardas jurados.

**Trabajadores cualificados de agricultura** (en el INE incluye también pesca...pero estamos en Castilla). Trabajos que requieren algún tipo de cualificación en agricultura, ganadería, industria agropecuaria o forestal.

**Trabajado especializado o cualificado.** Hace referencia sobre todo a la construcción (exceptuando operadores de maquinaria con apartado propio). Jefes de obra, de equipo, de taller, enfoscadores, fontaneros, electricistas, pintores, escayolistas, electricistas, barnizadores, cristaleros, carpinteros etc.

**Operador de maquinaria fija o móvil.** Moldeadores, soldadores, capataces de minería, herreros, buzos, mecánicos de aviones, forjadores, montadores de estructuras metálicas, chapistas, zapateros industria textil... Mecánicos especializados en general. Se incluyen además conductores, maquinistas de tren, taxistas y marineros.

**Trabajadores no cualificados y peones.** Empleados del hogar, vendedores ambulantes, personal de limpieza, conserjes, ordenanzas, vigilantes (no jurados), mozos, barrenderos y peones de agricultura, pesca, construcción, industrias manufactureras o transportes.

**ALGORITMO DE MORRIS (CDR):** <http://www.biostat.wustl.edu/~adrc/cdrpgm/index.html>

**ANEXO 19: INFORME DEL COMITÉ DE ÉTICA**



HOSPITAL UNIVERSITARIO  
RÍO HORTEGA



**INFORME DEL COMITÉ ÉTICO DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA**

D. FLORENTINO PINACHO PELAEZ, Secretario del Comité Ético de Investigación Clínica del Centro Hospitalario: Hospital Universitario "del Río Hortega" de Valladolid,

CERTIFICA:

Que este Comité ha evaluado, en su reunión del día 3 de noviembre de 2009, el Estudio Clínico Titulado: **“Evaluación clínica de la Demencia tipo Alzheimer en el momento del diagnóstico y su influencia en el curso de la enfermedad a los 18 meses”**, y considera que:

Se cumplen los requisitos necesarios de idoneidad del protocolo en relación con los objetivos del estudio y están justificados los riesgos y molestias previsibles para el sujeto.

La capacidad del investigador y los medios disponibles son apropiados para llevar a cabo el estudio.

Y que este Comité acepta que dicho Estudio sea realizado en el Hospital del Río Hortega de Valladolid, como Investigador Principal Dr. Miguel Angel Tola Arribas.

Lo que firmo en Valladolid, a 4 de noviembre de 2009.

Fdo. D. Florentino Pinacho Pelaez  
Secretario CEIC

**ANEXO 20: CONSENTIMIENTO INFORMADO**

**CONSENTIMIENTO INFORMADO**

**TITULO DEL PROYECTO**

Evaluación clínica de la Demencia tipo Alzheimer en el momento del diagnóstico y su influencia en el curso de la enfermedad a los 18 meses.

Nombre del sujeto de estudio:

Yo.....

Con DNI (opcional).....

He sido informado verbalmente por parte del investigador del estudio que se está realizando.

1. He recibido suficiente información sobre el estudio.
2. He podido hacer preguntas sobre el estudio.
3. He recibido respuestas satisfactorias a mis preguntas.
4. Comprendo que puedo retirarme del estudio:
  - Cuando quiera.
  - Sin tener que dar explicaciones.
  - Sin que esto repercuta en mis cuidados sanitarios.

Presto libremente mi conformidad para participar en el estudio.

Firma

Firma del representante legal en su caso

Investigador: .....

Firma:

Fecha: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

