

Turró-Garriga O, Conde-Sala JL, Reñé-Ramírez R, López-Pousa S, Gascón-Bayarri J, Garre-Olmo J. Prevalencia de la anosognosia en la enfermedad de Alzheimer. *Medicina Clínica*, 2013. doi: 10.1016/j.medcli.2013.04.043

Prevalencia de la anosognosia en la enfermedad de Alzheimer

Prevalence of anosognosia in Alzheimer's disease

Oriol Turró-Garriga ^a, Josep Lluís Conde-Sala ^{b,*}, Ramón Reñé-Ramírez ^c, Secundino López-Pousa ^{a,d}, Jordi Gascón-Bayarri ^c y Josep Garre-Olmo ^{a,e}

^a Unidad de Investigación, Institut d'Assistència Sanitària, Salt, España

^b Facultad de Psicología, Universitat de Barcelona, España

^c Unidad funcional de Demencias, Hospital Universitari de Bellvitge, Hospitalet de Llobregat, España.

^d Unidad de Valoración de la Memoria y las Demencias, Hospital Santa Caterina, Institut d'Assistència Sanitària, Salt, España.

^e Departamento de Psicología. Universitat de Girona, España.

Este trabajo forma parte del proyecto de tesis doctoral del primer firmante dentro del programa de doctorado del Departamento de Psiquiatría y medicina legal de la Universidad Autònoma de Barcelona.

***Autor para la Correspondencia:**

Josep Lluís Conde-Sala

Facultad de Psicología, Universitat de Barcelona

Passeig Vall d'Hebron, 171 -08035 Barcelona

e-mail: jllconde@ub.edu

Palabras en el resumen: 250; en el texto: 3.760; Referencias: 35; Tablas 4

RESUMEN

Fundamento y objetivo: La presencia de anosognosia es un trastorno que afecta a la presentación clínica de la enfermedad de Alzheimer (EA), incrementándose su frecuencia con la evolución de la EA. El objetivo fue determinar la prevalencia de anosognosia y analizar los factores asociados y predictores.

Pacientes y método: Estudio multicéntrico transversal, observacional y analítico de 345 pacientes con EA. La anosognosia se evaluó mediante la Anosognosia Questionnaire in Dementia (AQ-D) y el estadio evolutivo con la Global Deterioration Scale (GDS). Se utilizaron los tests MMSE, DAD y NPI para valorar la cognición, el estado funcional y los síntomas neuropsiquiátricos, respectivamente. Se ajustaron modelos de regresión lineal para determinar las variables asociadas y de regresión logística binaria (RLog) para analizar los factores predictores de la anosognosia.

Resultados: La prevalencia global de la anosognosia fue del 46,7% (intervalo de confianza del 95% [IC 95%] 41,3–52,1). La prevalencia en los estadios fue de 28,4% (GDS 4), 64,6% (GDS 5) y 91,4% (GDS 6). La RLog identificó como variables predictoras la mayor edad (*odds ratio* [OR] 1,04; IC 95% 1,01-1,09), la menor capacidad funcional (OR 0,96; IC 95% 0,93-0,98), el menor nivel cognitivo (OR 0,9; IC 95% 0,88-0,99), y la mayor apatía (OR 1,1; IC 95% 1,03-1,18), desinhibición (OR 1,2; IC 95% 1,09-1,50), irritabilidad (OR 1,1; IC 95% 1,09-1,50) y trastornos motores (OR 1,2; IC 95% 1,09-1,50).

Conclusiones: La anosognosia se incrementa con el mayor deterioro. En los pacientes en fase leve las variables predictoras fueron la apatía, la desinhibición y los trastornos motores.

Palabras clave: Enfermedad de Alzheimer, Anosognosia, Prevalencia, Estudio multicéntrico

ABSTRACT

Background and objective: The presence of anosognosia is a disorder that affects the clinical presentation of Alzheimer's disease (AD), increasing in frequency with the evolution of AD. The objective was to determine the prevalence of anosognosia and analyze the associated factors and predictors.

Patient and Method: Multicenter transversal and observational study of 345 AD patients. Anosognosia was assessed by Anosognosia Questionnaire in Dementia (AQ-D) and the evolutionary stage with the Global Deterioration Scale (GDS). Tests were used MMSE, DAD and NPI to assess cognition, functional status and neuropsychiatric symptoms, respectively. We adjusted linear regression models to determine the associated variables and binary logistic regression (RLog) to identify predictors of anosognosia.

Results: The overall prevalence of anosognosia was 46.7% (confidence interval 95% [95% CI] 41.3 to 52.1). The prevalence in stages was 28.4% (GDS 4), 64.6% (GDS 5) and 91.4% (GDS 6). The RLog identified as predictors older age (*odds ratio* [OR] 1.04; IC 95% 1.01-1.09), lower functional capacity (OR 0.96; IC 95% 0.93-0.98), lower cognitive level (OR 0.9; IC 95% 0.88-0.99), and greater apathy (OR 1.1; IC 95% 1.03-1.18), disinhibition (OR 1.2; IC 95% 1.09-1.50), irritability (OR 1.1; IC 95% 1.09-1.50) and motor disorders (OR 1.2; IC 95% 1.09-1.50).

Conclusions: Anosognosia increases with further deterioration. In patients undergoing mild predictor variables were apathy, disinhibition and motor disorders.

Key words: Alzheimer's disease, Awareness, Prevalence, Multicenter study

Introducción

El concepto de anosognosia hace referencia a la ausencia de conciencia del paciente acerca de los déficits característicos de una enfermedad y de sus implicaciones ¹. Es un síntoma clínico que no presenta claros correlatos bioquímicos, de neuroimagen o neuropsicológicos aunque si presenta una clara expresión clínica y es frecuente en pacientes con hemiplejía contra-lateral post-ictus, en pacientes con esquizofrenia y también en pacientes con demencia, sobretodo en las demencias fronto-temporales (DFT) y en la enfermedad de Alzheimer (EA) ²⁻⁵. Durante los últimos años los estudios han delimitando de forma más precisa las áreas cerebrales afectadas y las funciones cognitivas implicadas en su desarrollo, sobre todo a partir de los estudios con emisión de positrones ⁶⁻⁷ y de las exploraciones neuropsicológicas con baterías amplias ⁸.

La prevalencia en la EA, oscila entre el 15 y el 68% y está estrechamente relacionada con la gravedad de la demencia ⁹⁻¹¹. No obstante, algunos autores han evidenciado discordancias entre el grado de anosognosia y la puntuación del Mini-Mental State Examination (MMSE) ⁹⁻¹¹. Debe mencionarse también, que la metodología utilizada para evaluar la presencia de anosognosia es muy diversa ¹²⁻¹³. Las características de cada metodología y los factores asociados a las discrepancias en la valoración de la anosognosia han sido abordadas en estudios previos ¹⁴⁻¹⁵.

Aunque la capacidad de juicio de uno mismo es una de las características que se deterioran con el mayor declive cognitivo, la gravedad de la enfermedad no explica suficientemente la presencia de anosognosia en los pacientes con demencia ni su implicación en la evolución clínica del paciente. Factores como los síntomas psicológicos y conductuales asociados a la demencia (SPCD) presentan una importante relación con la presencia de anosognosia y su incremento ¹⁶, especialmente con la apatía, desinhibición, delirios y/o irritabilidad. Se ha demostrado, en estudios anatómico-funcionales, que estos trastornos están

relacionados con alteraciones del lóbulo frontal y de las funciones ejecutivas^{5-7,17}, siendo la anosognosia en la DFT una característica diagnóstica relevante³.

Estudios previos han demostrado también que la presencia de anosognosia en la EA repercute en la expresión clínica de ésta, alterando el desarrollo social, la relación con los cuidadores y la adherencia a los tratamientos¹⁷. La anosognosia está asociada a una mayor presencia de trastornos de conducta, a un mayor número de conductas de riesgo del paciente, así como a una mayor carga de los cuidadores^{11,17}.

El objetivo principal de este estudio fue determinar la prevalencia de anosognosia en pacientes con EA, de forma global y según la gravedad de la demencia, y analizar las características clínicas y sociodemográficas asociadas a estas diferencias.

Pacientes y métodos

Diseño

Estudio multicéntrico, transversal, observacional y analítico, en pacientes con de EA según criterios diagnóstico de EA probable del *National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke - Alzheimer's Disease and Related Disorders Association* (NINCDS-ADRDA)¹⁸.

Muestra

La muestra global estuvo formada de la unión de las bases de datos de dos estudios en curso desarrollados en paralelo. Un grupo procedía del estudio “CUIDA’L” acerca de la calidad de vida del paciente, en pacientes diagnosticados en la Unidad de Demencias del Hospital Universitari de Bellvitge (HUB), Hospitalet de Llobregat. El segundo grupo procedía del estudio de evaluación de la anosognosia, en pacientes diagnosticados en la Unidad de

Valoración de la Memoria y las Demencias del Hospital Santa Caterina (HSC), Salt-Girona. Ambos estudios son observacionales y prospectivos e incluyen la recogida de datos clínicos y sociodemográficos mediante instrumentos estandarizados que son administrados a pacientes y a sus cuidadores. Se definió al cuidador principal como la persona con la responsabilidad de ayudar al paciente en las AVD (Actividades de la vida diaria) de forma continua. Los criterios de inclusión en ambos estudios fueron el diagnóstico de EA probable según los criterios del NINCDS-ADRDA y presencia de un cuidador próximo, fiable y capaz de responder a las preguntas auto-administradas. Los criterios de exclusión en ambos estudios fueron la presencia de episodios vasculares, la dependencia al alcohol u otras sustancias y los graves problemas de comunicación que no permitiera responder adecuadamente a las preguntas. Los estudios fueron aprobados por los respectivos Comités Éticos de Investigación Clínica.

Instrumentos

Datos socio-demográficos. Se registraron de forma estandarizada los datos referentes a las características sociodemográficas de pacientes y cuidadores (edad, sexo, escolaridad, estado civil y lugar de residencia).

Anosognosia. La presencia de anosognosia fue determinada mediante la Anosognosia Questionnaire-Dementia (AQ-D). Es una escala formada por 30 ítems de respuesta tipo Likert con 4 opciones de respuesta (nunca, a veces, habitualmente, siempre) y un rango de puntuación de 0 a 90 puntos. El grado de anosognosia se obtiene a partir de la diferencia entre las dos puntuaciones (cuidador - paciente). Se considera que el paciente presenta anosognosia clínicamente significativa a partir de una discrepancia positiva mayor de 32 puntos. Presenta una alta consistencia interna $\alpha = 0,91$ y una buena correlación inter-examinadores $r = 0,90$ ¹⁰.

Cognición. La capacidad cognitiva fue evaluada mediante el Mini-Mental State Examination (MMSE). Es una prueba de cribaje de deterioro cognitivo que evalúa

orientación, memoria, atención y cálculo, lenguaje, y praxis. El rango de puntuación es de 0 a 30 puntos, a menor puntuación mayor deterioro cognitivo y el punto de corte entre presencia/ausencia de alteración cognitiva se sitúa en los 23/24 puntos ¹⁹.

Estado funcional. La capacidad funcional fue valorada con la Disability Assessment in Dementia (DAD). Es una escala de valoración funcional específica para pacientes con demencia y que se administra al cuidador. Está compuesta por 40 ítems de respuesta dicotómica si/no que valoran la capacidad de ejecución de 17 de actividades básicas de la vida diaria y 23 instrumentales, tiene un rango de puntuación de 0 a 40 puntos y a menor puntuación mayor discapacidad funcional ²⁰.

Síntomas psicológicos y conductuales de la demencia. La presencia de SPCD se evaluó con el Neuropsychiatric Inventory (NPI) que se administra al cuidador. Consta de 12 subescalas en las que se evalúa la frecuencia y gravedad de los delirios, las alucinaciones, la agitación/agresividad, la depresión, la ansiedad, la euforia, la apatía, la desinhibición, la irritabilidad/susceptibilidad, la deambulación, las alteraciones del sueño y los trastornos en la alimentación. La puntuación es el producto de la frecuencia (rango = 1-4) y la gravedad (rango = 1-3) y el rango total oscila de 0 y 144 puntos ²¹.

Gravedad de la demencia. Los criterios aplicados para determinar la gravedad de la demencia fueron los de la Global Deterioration Scale (GDS). Es una escala de evaluación clínica que tiene como objetivo determinar la gravedad de la demencia ²². Se consideró gravedad leve la puntuación GDS 4, moderada GDS 5 y grave GDS 6.

Procedimiento

Los neurólogos de las Unidades de Demencias reclutaron los pacientes que cumplieron los criterios de inclusión e identificaron el estadio evolutivo en la escala GDS. Previamente a la entrevista basal se explicaron los objetivos del estudio a pacientes y cuidadores y se recogió

el consentimiento informado de todos los participantes. Los pacientes y sus cuidadores fueron entrevistados por separado por los equipos de neuropsicólogos entrenados en la administración de las pruebas e instrumentos.

Análisis estadístico

Se realizó un estudio descriptivo de la muestra mediante medidas de tendencia central y dispersión para las variables cuantitativas y de frecuencias absolutas y relativas para las variables cualitativas.

Se determinó la prevalencia de anosognosia, de forma global y según gravedad. Para determinar las variables asociadas a la presencia de anosognosia se determinó el grado de asociación de la puntuación de la AQ-D y otras variables cuantitativas mediante el coeficiente de correlación de Pearson [r] o Spearman [rho] según la distribución de normalidad de las variables.

Para determinar las variables asociadas a la presencia de anosognosia se realizó un análisis de regresión lineal multivariante con la puntuación de la AQ-D en la muestra global y según su centro de origen como variable dependiente. El método utilizado fue la introducción de todas las variables en un solo paso. Se calculó el coeficiente de contribución (CC%) de cada variable según la solución sugerida por Guilford y Fruchter: coeficiente Beta x coeficiente de correlación con la variable dependiente²³.

Finalmente, se ajustó un modelo de regresión logística binaria con las variables significativas en los modelos anteriores como variables independientes y usando la variable presencia / ausencia de anosognosia como variable dependiente. Se repitió el análisis sólo para los casos con demencia en estadio leve de la enfermedad por su mayor relevancia clínica.

Todos los cálculos se realizaron mediante el paquete estadístico SPSS v 17.0 para Windows con una significación estadística inferior al 0,05 y los intervalos de confianza al 95%.

Resultados

Descriptivo de las características sociodemográficas y clínicas

La muestra estuvo formada por 345 pacientes con EA y sus cuidadores; 142 pacientes procedían del HSC y 203 del HUB.

En relación a los datos sociodemográficos de los pacientes, la media de edad fue de 78,4 años (DE = 7,0), con un porcentaje de mujeres del 64,9%. El 64,1% estaba casado o vivía con pareja estable, el 33,3% era viudo/a y 9 eran solteros o estaban separados (2,6%). El 52,3% no habían finalizado los estudios básicos (9% analfabetos, 21,2 % analfabetos funcionales sin escolarización y 22,1% primarios incompletos); el 36,5 % tenía estudios primarios y el 11,3% había realizado estudios medios o superiores (> 8 años). El 82,6% vivía en su domicilio. Respecto a los datos sociodemográficos de los cuidadores, el 69,0% fueron mujeres y la media de edad fue de 61,8 años (13,6). El porcentaje de mujeres cuidadoras frente a los hombres se incrementó dependiendo del vínculo familiar ($\chi^2 = 11,3$; gl = 2; p = 0,004), desde un 60,4% en las parejas, a un 74,4% en los hijos y a un 93,8% en el resto de familiares. Los datos sociodemográficos de los dos centros presentaron algunas diferencias. Los pacientes del HUB tenían un nivel educativo menor, el porcentaje de casados era mayor, así como los que vivían en el propio domicilio. No hubo diferencias en relación al género y la edad.

En los datos clínicos de los pacientes, la puntuación media en el MMSE fue de 17,6 (5,1), en la DAD fue de 59,4 (11,5) y en el NPI de 21,8 (19,7). La apatía fue el trastorno más prevalente junto a la irritabilidad y la depresión (62,6%, 49,2% y 44,3% respectivamente). El 57,1% de los casos (n = 197) fueron leves, el 32,8 % (n = 113) moderados (GDS 5) y un 10,1% (n = 35) graves. Los datos clínicos los pacientes del HUB presentaron un mayor nivel cognitivo, aunque menor capacidad funcional y mayores síntomas neuropsiquiátricos. Asimismo presentaron un nivel mayor de deterioro y mayor anosognosia.

En la tabla 1 se presentan las características sociodemográficas de pacientes y cuidadores de forma global y según el centro de origen.

Prevalencia de anosognosia en la muestra global y según estadio evolutivo

La puntuación media de los pacientes en la AQ-D fue de 16,4 puntos (DE = 12,4; rango = 0-62) y la de los cuidadores de 46,1 (DE = 17,3; rango = 0-90). La puntuación media de la diferencia fue de 29,4 puntos (DE = -19,0 a 88,0). La prevalencia global de anosognosia clínica (diferencia cuidadores - pacientes AQ-D >32 puntos) fue del 46,7% de los pacientes (intervalo de confianza [IC 95%] 41,3-52,1). La prevalencia de pacientes con anosognosia aumentó con el mayor estadio evolutivo, siendo del 28,4% (IC 95% 21,8-35,0) en los pacientes con GDS 4, del 64,6% (IC 95% 55,3-73,8) en el GDS 5 y del 91,4% en el GDS 6 (IC 95% 76,9-98,2), siendo estas diferencias significativas.

En la tabla 2 se presentan las correlaciones de la AQ-D con las características clínicas de los pacientes según el estadio evolutivo. Puede observarse que el deterioro cognitivo (MMSE) no es una variable que se asocie a la presencia de anosognosia en ninguno de los estadios mientras que los SPCD como la agresividad, la desinhibición o los trastornos alimentarios si lo hacen en cada uno de ellos.

Características asociadas a la presencia de anosognosia

La prevalencia de anosognosia varió entre los dos centros de referencia (29,6% vs. 58,6%; $\chi^2 = 28,3$; gl = 1; $p < 0,001$) y la distribución de los pacientes en función del estadio evolutivo de la enfermedad también ($\chi^2 = 45,3$; gl = 2; $p < 0,001$). Los casos procedentes del HSC fueron principalmente GDS 4 (76,1%) y los 35 pacientes con GDS 6 fueron íntegramente procedentes del HUB. En el grupo de pacientes en fase inicial no se observaron diferencias en la prevalencia de anosognosia entre el HSC y el HUB (26,9% y 30,3%; $\chi^2 = 0,2$; gl = 1; $p = 0,589$).

En la tabla 3 se presenta el modelo de regresión lineal ajustado con las características clínicas y sociodemográficas asociadas significativamente a la presencia de anosognosia en el conjunto de la muestra y por centros de referencia. La gravedad de la demencia estratificada en estadio GDS ($\beta = 0,17$; $p = 0,002$) con un coeficiente de correlación de 9,0 fue la principal variable asociada a la presencia de anosognosia. Además, observamos que los síntomas neuropsiquiátricos de apatía (β estandarizada = 0,17; $p < 0,001$), deambulación ($\beta = 0,15$; $p < 0,001$) y la irritabilidad ($\beta = 0,14$; $p = 0,002$) también presentaron asociación.

Diferencias asociadas al centro de referencia

Las principales diferencias entre los dos centros respecto a la anosognosia ($\beta = 0,14$; $p = 0,003$) tuvieron relación con las diferentes características clínicas y sociodemográficas de la muestra. En primer lugar, respecto a la mayor gravedad de la demencia (estadios GDS) de los pacientes procedentes del HUB (Chi-cuadrado = 45,3; $gl = 2$; $p < 0,001$), asociada a mayor anosognosia (HSC. Kruskal-Wallis = 2,7; $gl = 1$; $p = 0,099$ vs. HUB. Kruskal-Wallis = 74,0; $gl = 2$; $p < 0,001$). En segundo lugar en aquellas características asociadas a mayor anosognosia, síntomas neuropsiquiátricos (HSC. $\rho = 0,47$; $p < 0,001$ vs. HUB. $\rho = 0,63$; $p < 0,001$), capacidad funcional (HSC. $\rho = -0,09$; $p = 0,255$ vs. HUB. $\rho = -0,65$; $p < 0,001$), la mayor edad (HSC. $\rho = 0,15$; $p = 0,063$ vs. HUB. $\rho = 0,18$; $p = 0,008$), y a la menor puntuación en el MMSE (HSC. $\rho = -0,22$; $p = 0,006$ vs. HUB. $\rho = -0,29$; $p < 0,001$).

En el análisis bivalente observamos también diferencias en la escolaridad, siendo los pacientes del HUB con menor nivel educativo. El análisis de comparación de medias de la AQ-D según el grado de escolaridad nos determinó diferencias significativas en las puntuaciones de los pacientes (Kruskal-Wallis = 10,7; $gl = 2$; $p = 0,005$), siendo estas puntuaciones menores (más anosognosia) a mayor escolaridad, 13,6 puntos (DE = 11,8) para los pacientes con estudios medios y superiores, 14,5 puntos (DE = 11,7) para los pacientes con estudios primarios completados y 18,8 puntos (DE = 12,8) en los pacientes analfabetos o

con nociones de lecto-escritura básica. Esta diferencia se mantuvo en los casos leves (Kruskal-Wallis = 8,6; $gl = 2$; $p = 0,013$) pero no en los moderados (U Mann Whitney = 1011,0; $p = 0,252$) ni en los graves (U Mann Whitney = 111,0; $p = 0,721$) en los que se realizó la comparación sólo entre los caso con baja escolaridad y estudios primarios a falta de casos suficientes de escolaridad media o superior ($n = 7$ y $n = 2$ respectivamente).

Características predictoras de anosognosia

Finalmente, a partir de las variables asociadas a la anosognosia en el estudio bivalente y en los modelos de regresión lineal, se ajustó un modelo de regresión logística binaria para determinar el riesgo asociado a la presencia de cada una de ellas. En la tabla 4 se presentan las variables con significación para el conjunto de los casos y de forma específica para el subconjunto de casos con GDS 4.

Entre el global de casos y los casos leves se observaron diferencias en el riesgo asociado. La edad, la discapacidad cognitiva y funcional y la irritabilidad no fueron predictoras de anosognosia en los casos leves. En estos casos se conservaron como significativas las subescalas del NPI, apatía, trastornos motores y desinhibición.

Discusión

Este estudio aporta datos actualizados, y con una muestra amplia, de los índices de prevalencia de anosognosia en pacientes con EA según la gravedad de la enfermedad. La prevalencia de la anosognosia utilizando la AQ-D abarcó a casi la mitad de los casos, llegando a una práctica totalidad en los casos graves. En los casos leves un tercio presentó déficits en el reconocimiento de las limitaciones propias de la EA.

Estudios previos han aportado datos de prevalencia de anosognosia, con gran oscilación¹⁰⁻¹², que algunos autores han atribuido a la propia descripción del trastorno y otros a la

metodología de evaluación utilizada ¹⁴. La metodología de la AQ-D presenta la virtud de permitir al propio paciente valorarse y establece el grado de consciencia en comparación con la evaluación de su cuidador, que es la persona que mayor implicación tiene con el paciente ²⁰. No obstante, los datos resultantes sugieren que la evaluación en estadios más avanzados mediante la AQ-D presenta limitaciones en la capacidad para discriminar la presencia de anosognosia. Aún así, los resultados obtenidos en las fases leves y moderadas son congruentes con los encontrados por otros autores ^{12,13}.

Las perturbaciones de la presencia de anosognosia en los pacientes con EA tienen una gran repercusión en el inicio de la enfermedad y, en algunos pacientes, es una de las principales manifestaciones asociadas al fenotipo de la EA inicial ²⁴. En estos casos, la presencia de anosognosia y los cambios de conducta pueden tener mayor repercusión para el paciente y el entorno que la propia pérdida de memoria o la discapacidad funcional ²⁵. Por ello en este estudio se han analizado de forma específica las características predictoras en el estadio GDS 4. En estos casos, la presencia de anosognosia se asoció principalmente con la desinhibición, la apatía y los trastornos motores ^{9,26}.

En un estudio previo, realizado con la muestra del HUB se observó una asociación entre la presencia de anosognosia y depresión²⁷. Es un resultado contrastado con múltiples investigaciones ^{16, 27-29}, aunque algunos autores no encontraron esta relación ^{25,26} y otros autores consideraron que los síntomas depresivos podían confundir la relación entre la anosognosia y la gravedad de la demencia, poniendo el acento en la relación entre anosognosia y declive cognitivo ³⁰.

Por otra parte, en distintos estudios ^{10,27}, la edad, el sexo, la escolaridad o las variables de convivencia con el cuidador han presentado datos divergentes respecto a la presencia de anosognosia. En el estudio de Clare, et al. ³¹ se observan diferencias entre el clúster de pacientes con menor edad y mayor anosognosia, aunque el tamaño de este grupo de pacientes

es muy reducido (n = 11), respecto a los otros clústeres de pacientes. Por otro lado, en el estudio longitudinal de Aalten, et al.³² se obtuvieron resultados que asociaban la mayor edad con mayor anosognosia, resultados similares a los obtenidos en nuestro estudio. Una de las principales diferencias entre los estudios es la escolaridad, siendo baja en el de Aalten y el presente, en relación a la muestra del estudio de Clare, et al.³¹. La escolaridad no es una variable que se asociara a la presencia de anosognosia aunque, y en base a los resultados obtenidos, podemos determinar como apuntan algunos autores³³, que existe una relación entre la anosognosia y la reserva cognitiva del paciente, pero a diferencia de la interpretación de Spitznagel³³, a igualdad de gravedad de la demencia, la mayor reserva cognitiva implica una mayor evolución de la enfermedad, aspecto que sí hemos visto se asocia a la presencia de anosognosia.

Recientemente hemos podido comprobar cómo la presencia de anosognosia afecta a pacientes y cuidadores. La presencia de altos niveles de sobrecarga en el cuidador asociada a la presencia de anosognosia puede influir en la valoración objetiva de las capacidades de los pacientes e incrementar la discrepancia entre paciente y cuidador^{34,35}. La valoración de la calidad de vida, un factor importante en la evaluación de tratamientos, también presenta alteraciones asociadas a la presencia de anosognosia^{27,28}. Por ello, en este trabajo profundizamos el estudio en pacientes con fase inicial, por la dificultad de evaluar en fases más avanzadas, aunque también por la relevancia que puede tener en el tratamiento de la enfermedad a lo largo de su evolución, por el mayor impacto que supone para el entorno del paciente y por el apoyo al diagnóstico que puede suponer el mayor conocimiento de este trastorno.

Este estudio ha sido realizado a partir de la unión de los datos de dos estudios paralelos, un aspecto que ha permitido extraer datos de una muestra amplia de pacientes con EA residentes en la comunidad. No obstante, esta unión también ha comportado una limitación en

la comparación de los casos debido a las relevantes diferencias en las características clínicas y sociodemográficas. Las diferencias más significativas entre las dos muestras de procedencia fueron la menor escolaridad y el mayor deterioro de los pacientes procedentes del HUB, sin que estas diferencias obedecieran a criterios de inclusión o de exclusión distintos. Respecto a estas dos variables y a su relación con la anosognosia, subrayar que la que se mostró como más relevante fue el mayor deterioro de los pacientes.

Es importante señalar también que la evaluación de la anosognosia mediante la AQ-D presentó algunas limitaciones. Como ya hemos comentado anteriormente, la AQ-D es una de las escala de mayor uso para la evaluación de la anosognosia y analiza las capacidades del paciente de forma amplia pero en los casos con deterioro cognitivo avanzado la presencia de anosognosia posiblemente se sobre-represente por las dificultades de comprensión de los ítems por parte de los pacientes.

Este trabajo muestra que la presencia de anosognosia en los pacientes con EA es frecuente y tiene unas características clínicas específicas, como la mayor frecuencia de síntomas neuropsiquiátricos asociados. Estudios anteriores han demostrado que su presencia influye en la presentación clínica, en el manejo y en la repercusión sobre los cuidadores de los enfermos con demencia. Una mayor detección durante en el proceso diagnóstico y/o en el seguimiento conllevaría una mayor garantía de adherencia al tratamiento e incrementaría la supervisión de los cuidadores en relación a las posibles conductas de riesgo. Su diagnóstico podría facilitar también el ajuste del apoyo y de los recursos a las necesidades de los pacientes y sus cuidadores.

Una línea de investigación a desarrollar es la relación entre la anosognosia y la depresión, especialmente en los pacientes en un estadio leve de la EA, con resultados divergentes en estudios precedentes. Asimismo sería conveniente desarrollar instrumentos más breves para la evaluación de la anosognosia que permitiesen una más fácil aplicación en el ámbito clínico.

Financiación

Los datos del Hospital Universitari de Bellvitge proceden del proyecto "Evaluación de la percepción de la calidad de vida del paciente, en pacientes con la enfermedad de Alzheimer y en sus familiares cuidadores, a lo largo de un período de 2 años", financiado por el Ministerio de Economía y Competitividad del Gobierno de España, con referencia PSI2010-19014.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Agradecimientos

A las psicólogas Laura Moreno-Cordón y Vanesa Viñas-Diez por su colaboración en las entrevistas a los participantes y recogida de datos del presente estudio.

Bibliografia

1. Clare L. The construction of awareness in early-stage Alzheimer's disease: a review of concepts and models. *Br J Clin Psychol.* 2004;43:155-75.
2. Starkstein SE, Jorge R, Mizrahi R, Robinson RG. A diagnostic formulation for anosognosia in Alzheimer's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2006;77:719-25.
3. Eslinger PJ, Dennis K, Moore P, Antani S, Hauck R, Grossman M. Metacognitive deficits in frontotemporal dementia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2005;76:1630-5.
4. Jenkinson PM, Preston C, Ellis SJ. Unawareness after stroke: a review and practical guide to understanding, assessing, and managing anosognosia for hemiplegia. *J Clin Exp Neuropsychol.* 2011;33:1079-93.
5. Medalia A, Thysen J. Insight Into Neurocognitive Dysfunction in Schizophrenia. *Schizophr Bull.* 2008;34:1221-30.
6. 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. *Int J Geriatr Psychiatry.* 2005;20:238-46.
7. Amanzio M, Torta DM, Sacco K, Cauda F, D'Agata F, Duca S, et al. Unawareness of deficits in Alzheimer's disease: role of the cingulate cortex. *Brain.* 2011;134:1061-76.
8. Antoine C, Antoine P, Guermonprez P, Frigard B. Awareness of deficits and anosognosia in Alzheimer's disease. *Encephale.* 2004;30:570-7.
9. Ecklund-Johnson E, Torres I. Unawareness of deficits in Alzheimer's disease and other dementias: operational definitions and empirical findings. *Neuropsychol Rev.* 2005;15:147-66.
10. Migliorelli R, Tesón A, Sabe L, Petracca G, Petracchi M, Leiguarda R, et al. Anosognosia in Alzheimer's disease: a study of associated factors. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci.* 1995;7:338-44.

11. Leicht H, Berwig M, Gertz HJ. Anosognosia in Alzheimer's disease: The role of impairment levels in assessment of insight across domains. *J Int Neuropsychol Soc.* 2010;16:463-47.
12. Clare L. Awareness in early stage of Alzheimer's disease: A review of methods and evidence. *Br J Clin Psychol.* 2004;43:177-96.
13. Hannesdottir K, Morris RG. Primary and secondary anosognosia for memory impairment in patients with Alzheimer's disease. *Cortex.* 2007;43:1020-30.
14. Turró-Garriga O, López-Pousa S, Vilalta-Franch J, López-Pousa S. Evaluación de la anosognosia en la enfermedad de Alzheimer. *Rev Neurol.* 2012;54:193-8.
15. Starkstein SE, Brockman S, Bruce D, Petracca G. Anosognosia is a significant predictor of apathy in Alzheimer's disease. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci.* 2010;22:378-83.
16. 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.* 2005;59:697-704.
17. Starkstein SE, Jorge R, Mizrahi R, Adrian J, Robinson RG. Insight and danger in Alzheimer disease. *Eur J Neurol.* 2007;14:455-60.
18. McKhann G, Drachman D, Folstein M, Katzman R, Price D, Stadlan EM. Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: report of the NINCDS-ADRDA Work Group under the auspices of Department of Health and Human Services Task Force on Alzheimer's Disease. *Neurology.* 1984;34: 939-44.
19. Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. "Mini Mental State". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res.* 1975;12:189-98.
20. Gelinas I, Gauthier L, McIntyre M, Gauthier S. Development of a functional measure for persons with Alzheimer's disease: the disability assessment for dementia. *Am J Occup Ther.* 1999;53:471-81.

21. Vilalta-Franch J, Lozano-Gallego M, Hernandez-Ferrandiz M, Llinàs-Regla J, López-Pousa S, López OL. The Neuropsychiatric Inventory. Propiedades psicométricas de su adaptación al español. *Rev Neurol*. 1999;29:15-9.
22. Reisberg B, Ferris SH, De Leon MJ, Crook T. The Global Deterioration Scale for assessment of primary degenerative dementia. *Am J Psychiatry*. 1982;139:1136-9.
23. Guilford JP, Fruchter B. *Fundamental statistics in psychology and education* (5th ed.). New York: McGraw- Hill; 1973.
24. 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*. 1994; 57:805-9.
25. Reed BR, Jagust WJ, Coulter L. Anosognosia in Alzheimer's disease: relationships to depression, cognitive function, and cerebral perfusion. *J Clin Exp Neuropsychol*. 1993;15:231-44.
26. López O, Becker JT, Somsak D, Dew MA, DeKosky ST. Awareness of cognitive deficits and anosognosia in probable Alzheimer's disease. *Eur Neurol*. 1994;34:277-82.
27. Conde-Sala JL, Reñé-Ramírez R, Turró-Garriga O, Gascón-Bayarri J, Juncadella-Puig M, Moreno-Cordón L, et al. Clinical differences in patients with Alzheimer's disease according to the presence or absence of anosognosia: implications for perceived quality of life. *J Alzheimers Dis*. 2013;33:1105-16.
28. Conde-Sala JL, Reñé-Ramírez R, Turró-Garriga O, Gascón-Bayarri J, Campdelacreu-Fumadó J, Juncadella-Puig M, et al. Severity of dementia, anosognosia and depression in relation to the quality of life of patients with Alzheimer's disease: discrepancies between patients and caregivers. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2013. doi: 10.1016/j.jagp.2012.07.001.
29. Sevush S, Leve N. Denial of memory deficit in Alzheimer's disease. *Am J Psychiatry*. 1993;150:748-51.

30. Smith CA, Henderson VW, McCleary CA, Murdock GA, Buckwalter JG. Anosognosia and Alzheimer's disease: the role of depressive symptoms in mediating impaired insight. *J Clin Exp Neuropsychol.* 2000;22:437-44.
31. Clare L, Whitaker CJ, Nelis SM, Martyr A, Markova IS, Roth I, et al. Multidimensional Assessment of Awareness in Early-Stage Dementia: A Cluster Analytic Approach. *Dement Geriatr Cogn Disord.* 2011;31:317-27.
32. Aalten P, van Valen E, de Vugt ME, Lousberg R, Jolles J, Verhey FRJ. Awareness and behavioral problems in dementia patients: a prospective study. *Int Psychogeriatr.* 2006;18:3-17.
33. Spitznagel MB, Tremont G. Cognitive reserve and anosognosia in questionable and mild dementia. *Arch Clin Neuropsychol.* 2005;20:505-15.
34. Turró-Garriga O, Garre-Olmo J, Vilalta-Franch J, Conde-Sala JL, De Gracia-Blanco M, López-Pousa S. Burden associated with the presence of anosognosia in Alzheimer's disease. *Int J Geriatr Psychiatr.* 2013;28:291-7.
35. Seltzer B, Vasterling JJ, Yoder J, Thompson KA. Awareness of deficit in Alzheimer's disease: relation to caregiver burden. *Gerontologist.* 1997;38:20-4.

Tabla 1

Características clínicas y sociodemográficas de pacientes según centro de procedencia

	<u>Todos los casos</u> N = 345	<u>HSC (1)</u> (n = 142)	<u>HUB (2)</u> (n = 203)	<u>Dif. (1/2)</u> p
Edad, media (DE)	78,4 (7,0)	79,2 (6,6)	77,9 (7,4)	0,092 ^a
Sexo, mujer	224 (64,9)	98 (69,0)	126 (62,1)	0,183 ^b
Estado civil				0,009^b
Casado	221 (64,1)	84 (59,2)	137 (67,5)	
Viudo	115 (33,3)	55 (38,7)	60 (29,6)	
Otro	9 (2,6)	3 (2,1)	6 (3,0)	
Escolaridad				< 0,001^b
Analfabeto	31 (9,0)	8 (5,7)	23 (11,7)	
E. primarios incompletos	149 (43,2)	47 (33,1)	102 (50,2)	
E. primarios	126 (36,5)	67 (47,2)	59 (29,1)	
E. medios y superiores	39 (11,3)	20 (14,0)	19 (9,4)	
Domicilio				0,002^b
Propio	285 (82,6)	109 (76,8)	176 (86,7)	
Familiar	55 (15,9)	33 (23,2)	27 (13,3)	
Estadios GDS				0,009^b
4	197 (57,1)	108 (76,1)	89 (43,8)	
5	113 (32,8)	34 (24,9)	79 (38,9)	
6		0 (0,0)	35 (17,3)	
MMSE, media (DE)	17,6 (5,1)	17,0 (4,3)	18,0 (5,6)	0,026^a
DAD, media (DE)	59,4 (11,5)	62,4 (12,3)	57,3 (10,4)	< 0,001^a
NPI, media (DE)	21,8 (19,7)	15,5 (17,4)	26,2 (20,1)	< 0,001^a
Delirios	1,1 (2,7)	0,8 (2,4)	1,4 (2,9)	0,001^a
Alucinaciones	0,4 (1,5)	0,3 (1,4)	0,6 (1,7)	0,001^a
Agresividad	1,8 (3,1)	1,3 (2,9)	2,2 (3,2)	< 0,001^a
Depresión	2,2 (3,1)	1,7 (2,9)	2,7 (3,2)	< 0,001^a
Ansiedad	1,9 (3,1)	1,1 (2,7)	2,5 (3,4)	< 0,001^a
Euforia	0,4 (1,5)	0,2 (1,1)	0,6 (1,8)	0,002^a
Apatía	4,6 (4,3)	3,6 (4,4)	5,3 (4,1)	< 0,001^a
Desinhibición	1,1 (2,5)	0,7 (1,8)	1,6 (3,0)	< 0,001^a
Irritabilidad	2,7 (3,5)	1,8 (3,0)	3,4 (3,8)	< 0,001^a
Trastornos Motores	1,6 (3,3)	0,9 (2,8)	2,1 (3,6)	< 0,001^a
Trastornos Sueño	1,2 (2,8)	0,8 (2,2)	1,6 (1,6)	0,004^a
Trast. Alimentarios	2,3 (4,8)	2,4 (6,4)	2,3 (3,4)	0,014^a
AQ-D, media (DE)	29,6 (20,5)	22,1 (20,1)	35,0 (19,1)	< 0,001^c
Pacientes	16,3 (12,4)	18,6 (13,0)	14,8 (11,8)	< 0,001^a
Cuidadores	46,0 (17,2)	40,7 (16,9)	49,8 (16,5)	< 0,001^a

Nota: Valores en negrita, p < 0.05

Valores expresados como n (%), excepto donde se indica.

^a U de Mann-Whitney; ^b Ji- Cuadrado para variables categóricas; ^c t de Student

GDS: Global Deterioration Scale; MMSE: Mini-Mental State Examination; DAD: Disability Assessment in Dementia; NPI: Neuropsychiatric Inventory; AQ-D: Anosognosia Questionnaire-Dementia

HSC: Hospital Sta. Caterina; HUB: Hospital Universitario de Bellvitge

Tabla 2

Pacientes con anosognosia y correlaciones entre los factores clínicos y la AQ-D según GDS

	GDS 4 (n = 197)		GDS 5 (n = 113)		GDS 6 (n = 35)	
AQ-D (> 32), n (%)	56	(28,4)	73	(64,6)	32	(91,4)
χ^2 : 69,1 (2); < 0,001						
	rho	p	rho	p	rho	p
Edad	0,07	0,294	0,07	0,420	0,35	0,038
MMSE	-0,07	0,290	-0,02	0,783	0,08	0,638
DAD	-0,32	< 0,001	-0,20	0,033	-0,24	0,164
NPI total	0,41	< 0,001	0,56	< 0,001	0,49	0,002
Delirios	0,11	0,124	0,38	< 0,001	-0,05	0,764
Alucinaciones	-0,03	0,673	0,11	0,226	-0,12	0,460
Agresividad	0,30	< 0,001	0,39	< 0,001	0,41	0,014
Depresión	0,08	0,255	0,03	0,711	-0,07	0,689
Ansiedad	0,12	0,086	0,17	0,069	0,20	0,250
Euforia	0,17	0,017	0,24	0,009	-0,02	0,892
Apatía	0,31	< 0,001	0,28	0,002	0,22	0,203
Desinhibición	0,25	< 0,001	0,41	< 0,001	0,38	0,024
Irritabilidad	0,23	0,001	0,46	< 0,001	0,25	0,146
Trastornos Motores	0,34	< 0,001	0,35	< 0,001	0,20	0,244
Trastornos Sueño	0,00	0,897	0,27	0,003	0,12	0,459
Trastornos Alimentarios	0,34	< 0,001	0,22	0,017	0,42	0,011

Nota: Valores en negrita, $p < 0.05$ χ^2 : Ji- Cuadrado para variables categóricas; rho: Correlación de Spearman.

GDS: Global Deterioration Scale; MMSE: Mini-Mental State Examination; DAD: Dissability Assesment in Dementia; NPI: Neuropsychiatric Inventory; AQ-D: Anosognosia Questionnaire-Dementia.

Tabla 3

Análisis de regresión lineal multivariante global y por Centros

	HSC. R ² = 0,273		HUB. R ² = 0,575		Todos los casos. R ² = 0,476				
	β	p	β	p	β	t	p	r	CC
Estadios GDS	0,22	0,810	0,22	0,006	0,17	3,0	0,002	0,52	9,0
NPI (Conducta)									
Apatia	0,24	0,003	0,04	0,726	0,16	3,5	< 0,001	0,41	6,7
Tr. motores	0,16	0,056	0,15	0,003	0,15	3,5	< 0,001	0,42	6,7
Irritabilidad	0,08	0,312	0,17	0,001	0,14	3,1	0,002	0,38	5,4
Desinhibición	0,12	0,119	0,10	0,068	0,10	2,1	0,029	0,39	3,9
Tr. Alimentarios	0,10	0,194	0,07	0,174	0,10	2,5	0,013	0,28	3,0
DAD (Función)	-0,08	0,284	-0,25	0,004	-0,11	2,3	0,017	-0,41	4,7
MMSE (Cognición)	-0,19	0,023	-0,04	0,419	-0,12	2,6	0,009	-0,24	3,0
Edad	0,09	0,243	0,10	0,042	0,10	2,5	0,011	0,10	1,1
Escolaridad	0,02	0,814	0,10	0,029	0,06	1,4	0,152	-0,04	-0,2
Centro (-HSC)	-----		-----		0,14	3,0	0,003	0,30	4,3
F (gl), p	4,8 (10,128) < 0,001		25,8 (10,191) < 0,001		27,1 (11,329) < 0,001				

Nota: Valores en negrita, p < 0.05

R²: Coeficiente de determinación; β: Coeficiente estandarizado; r: Correlación de Pearson (orden cero);

CC: Coeficiente de Contribución %; F: Anova; gl: grados de libertad.

AQ-D: Anosognosia Questionnaire-Dementia (variable dependiente); HUB: Hospital Universitario de Bellvitge; HSC: Hospital Santa Caterina; GDS: Global Deterioration Scale; NPI: Neuropsychiatric Inventory; MMSE: Mini-Mental State Examination; DAD: Disability Assessment for Dementia.

Tabla 4.

Análisis de regresión logística binaria. Predictores de la anosognosia en la muestra global y en el GDS 4

	B	(ET)	OR	IC 95%	p
Muestra total (N = 345)					
NPI					
Trastornos motores	0,22	(0,06)	1,24	1,10-1,41	< 0,001
Apatía	0,10	(0,03)	1,11	1,03-1,18	0,002
Desinhibición	0,24	(0,08)	1,28	1,09-1,50	0,002
Irritabilidad	0,13	(0,04)	1,14	1,05-1,24	0,002
DAD	-0,03	(0,01)	0,96	0,93-0,98	0,003
Edad	0,04	(0,02)	1,04	1,00-1,09	0,019
MMSE	-0,06	(0,02)	0,93	0,88-0,99	0,021
GDS 4 (n = 197)					
NPI					
Trastornos motores	0,25	(0,08)	1,28	1,08-1,52	0,004
Apatía	0,11	(0,04)	1,12	1,02-1,22	0,009
Desinhibición	0,26	(0,11)	1,30	1,05-1,62	0,015
Irritabilidad	0,02	(0,06)	1,02	0,90-1,16	0,661
DAD	-0,02	(0,01)	0,97	0,94-1,01	0,159
Edad	0,04	(0,02)	1,04	0,99-1,10	0,110
MMSE	-0,05	(0,03)	0,95	0,88-1,02	0,198

Nota: Valores en negrita, $p < 0.05$ Variable dependiente binaria: 1 = < 32 AQ-D; 2 = \geq 32 AQ-D

B: coeficiente no estandarizado; ET: error típico de B; OR: odds ratio; IC: intervalos de confianza

AQ-D: Anosognosia Questionnaire-Dementia; MMSE: Minimental State Examination; DAD:

Disability Assessment for Dementia; NPI: Neuropsychiatric Inventory; GDS: Global

deterioration scale.