



**FACULTAD DE MEDICINA
ESCUELA DE POSTGRADO**

**ESTUDIO DE LA RELACIÓN ENTRE APATÍA, MOTIVACIÓN Y COGNICIÓN EN
LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER**

Melissa Martínez Sabja

**TESIS PARA OPTAR AL GRADO DE MAGÍSTER EN CIENCIAS BIOLÓGICAS
MENCIÓN NEUROCIENCIAS**

Directores de Tesis:

Dra. Carolina Delgado Derio

Dra. Andrea Slachevsky Chonchol

Profesionales colaboradores:

Ps. Carlos Muñoz

Ps. Gada Musa

Ps. Fernando Henríquez

2016

Índice

Contenido	Página
Resumen	3
Abstract.....	6
I. Introducción	7
II. Marco Teórico.....	9
Caracterización de la apatía en Deterioro Cognitivo Leve y EA....	9
Definición de apatía.....	11
Bases neurales de la apatía.....	15
Apatía y depresión.....	20
Relación entre apatía y cognición.....	21
Medición de la apatía.....	22
Tratamiento farmacológico.....	23
III. Hipótesis y Objetivos	25
Hipótesis de investigación	25
Hipótesis específicas	25
Objetivo general	26
Objetivos específicos	26
IV Metodología.....	27
VI Resultados	35
VIII Discusión	59
Referencias	65
Anexos	70

Resumen

La Enfermedad de Alzheimer (EA) es una de las enfermedades neurodegenerativas más prevalentes del mundo, correspondiente al 60%-70% de todas las demencias (OMS). La EA se caracteriza por la presencia de déficits cognitivos, disminución de la funcionalidad y autonomía, y síntomas neuropsiquiátricos (SNP). Dentro de los síntomas Neuropsiquiátricos o síntomas conductuales, la apatía, definida como una reducción cuantitativa de la voluntad auto generada y de las conductas propuestas, es uno de los SNP más comunes en la EA, con una prevalencia estimada entre 42% a 92%. De acuerdo a los criterios diagnósticos consensuados para diagnosticar apatía, ésta incluye 3 dimensiones: conductual, cognitiva y emocional. Así, la apatía se ha propuesto como un fenómeno explicado por diferentes alteraciones de múltiples redes neurales.

Se propone evaluar mediante la utilización de escalas de medición de apatía la presencia de los distintos tipos de apatía en pacientes con EA leve. Teniendo en consideración lo descrito en la literatura, se espera encontrar que los pacientes con EA en etapas leves tengan mayormente alteraciones en la parte cognitiva de la apatía, con menor afectación de la parte emocional y conductual. Por otro lado, se espera que la presencia de la apatía se relacione tanto con los puntajes obtenidos en mediciones de cognición, así como también con la funcionalidad y severidad de la enfermedad.

Objetivos: Explorar las posibles relaciones existentes entre cognición, funcionalidad y apatía a lo largo de un cohorte de pacientes con EA incipiente y controles.

Métodos: Se reunió una muestra de pacientes con EA en etapas leves y sujetos controles sanos, categorizados según el Clinical Dementia Rating (CDR). La muestra estuvo compuesta por 11 sujetos CDR 0 (controles), 12 pacientes CDR 0,5 (EA muy leve) y 18 pacientes CDR 1 (EA leve). Todos los sujetos fueron evaluados por neurólogos y neuropsicólogos. La evaluación consistió en tests neuropsicológicos, escalas de valoración de apatía, severidad de la demencia y funcionalidad en actividades de la vida diaria. Se utilizó como gold standard para evaluar la presencia de apatía los criterios diagnósticos de apatía de Robert (2009) y como escala continua la Escala de Evaluación de Apatía versión clínico (AES-C).

Resultados: El 95% de pacientes con EA presentaron SNP según el Inventario Neuropsiquiátrico (NPI-Q), de los cuales un 70% tuvieron apatía. Según los criterios diagnósticos de Robert (2009) un 56% de los pacientes fueron apáticos. Según estos criterios, el 100% de los pacientes CDR 0,5 y CDR 1 presentaron apatía cognitiva (criterio B2), el 25% de los pacientes CDR 0,5 y 61% de los pacientes CDR 1 presentaron apatía conductual (criterio B1) y 8% de pacientes CDR 0,5 y 61% de los pacientes CDR 1 presentaron apatía emocional (criterio B3). Los resultados muestran una relación directa entre apatía, severidad de la demencia y deterioro funcional en la EA. Los pacientes con EA fueron más severos y presentaron mayor deterioro funcional cuando estuvo presente la apatía. Con respecto a lo cognitivo, se observó una relación inversa entre apatía y funciones ejecutivas. La apatía además es una variable crítica, ya que no solo implica mayor deterioro funcional, sino que

además sería un buen predictor del deterioro y severidad en la EA, influyendo aún mas que el deterioro cognitivo.

Conclusiones: La apatía es el SNP más prevalente en la EA, siendo un buen predictor de deterioro funcional y severidad de la demencia, influyendo aún más que el nivel de función cognitiva global.

Abstract

Apathy is defined as a quantitative reduction of self generated will and behavior proposals. It is considered the most common neuropsychiatric symptom in Alzheimer's disease and has been associated with more severe cognitive deficits and greater functional impairment of daily living activities. There are three dimensions of apathy: cognitive, behavioral and emotional, which depend on multiple neural networks. The neural basis of apathy are dysfunctions of brain structures that generate and control the goal-oriented behavior: circuit prefrontal cortex-basal ganglia. This study aims to assess the presence of the different dimensions of apathy in patients with mild Alzheimer's disease and to explore the relationship between apathy, functionality, severity of the disease and cognitive impairment. The results shows a high prevalence of apathy in patients with Alzheimer`s disease, and rises as the disease progresses; and relationships between apathy with functional impairment and severity of dementia. With respect to the cognitive, apathy has an inverse correlation with performance on tasks of executive functions. Apathy is a critical variable because it is a good predictor of functional impairment and severity of dementia, affecting even more than cognitive impairment.

Introducción

Para el año 2015 habían 900 millones de personas mayores de 60 años de edad en el mundo. (World Alzheimer Report, 2015). El aumento de la esperanza de vida ha contribuido a incrementar rápidamente este número, lo que se ha asociado al aumento de la prevalencia de enfermedades crónicas como la demencia (World Alzheimer Report, 2015). Esto dado que el mayor factor de riesgo para la Enfermedad de Alzheimer (EA) es la edad. La mayoría de los pacientes diagnosticados con esta enfermedad son mayores de 65 años. (Alzheimer's Disease Facts and Figures, 2015). No obstante, la EA no es una consecuencia normal del envejecimiento. La EA es una de las enfermedades neurodegenerativas más prevalentes del mundo, correspondiente al 60%-70% de todas las demencias (OMS). Hasta el año 2005 se estimaba que 24 millones de personas tenían demencia, lo que se espera que sea el doble cada 20 años, aumentando a 42 millones para el año 2020 y 81 millones para el año 2040 (Ferri, CP et al, 2005). En la actualidad alrededor de 46 millones de personas viven con demencia en el mundo, que se espera que aumente a 131.5 millones para el año 2050 (World Alzheimer Report 2015). En Chile la prevalencia de la demencia en personas mayores de 60 años excede el 8% y es aún mayor en población rural. Alrededor de 150.293 personas tenían demencia para el año 2010 y se estimaban 181.761 dementes para el año 2014 y 533.188 para el año 2050 (Fuentes, P y Albala, C, 2014).

La EA es una enfermedad neurodegenerativa caracterizada por un empeoramiento progresivo de la memoria y otras funciones cognitivas, pérdida de funcionalidad en actividades de la vida diaria y presencia de síntomas neuropsiquiátricos (McKhann,

et al, 2011). Los SNP pueden ser definidos como manifestaciones psiquiátricas o conductuales asociadas a patologías cerebrales, incluyendo las enfermedades neurodegenerativas (Miyoshi, K. et al, 2010). En la Enfermedad de Alzheimer algunos de los SNP incluyen la depresión, apatía, agitación, irritabilidad, delirios y alucinaciones. (Lyketsos et al., 2000. en Rosenberg, P. et al. 2011). Variados estudios han mostrado que en adición al déficit cognitivo, estos síntomas están presentes desde etapas tempranas de la enfermedad (Robert, et al., 2010), siendo la apatía el síntoma más común en la EA, con una prevalencia estimada del 42% a 92% (Mega, MS, et al y Aalten et. al, en Drijgers, et al 2009). Otros estudios han reportado una prevalencia de apatía del 56% en la EA (Mulin, et al, 2011).

La relevancia de estudiar la apatía en la EA radica en varios aspectos. La apatía es el SNP más prevalente en la EA (Drijgers, et al. 2009) y se ha asociado a déficits cognitivos más severos y peor calidad de vida (Robert, P. et al. 2010). Además, se ha identificado como una causa importante de estrés del cuidador debido a la mayor dependencia en actividades de la vida diaria, pudiendo ser un precipitante de institucionalización (Landes, et al, 2001, Strauss y Sperry, 2002, en Pinto, T, et al. 2011). Por otro lado, la apatía está presente en etapas tempranas de la enfermedad y persiste durante ésta (Starktein, S, 2006, Boyle, P, 2004 en Robert, P. et al. 2010), siendo su estudio relevante en la generación de estrategias terapéuticas adecuadas para el tratamiento de la apatía en la EA, lo que puede mejorar la calidad de vida de los pacientes y aminorar la sobrecarga de los cuidadores.

Marco Teórico

Caracterización de la apatía en Deterioro Cognitivo Leve y EA

El deterioro cognitivo leve (DCL) es una condición que presenta cambios en las habilidades cognitivas, considerado generalmente como un estado transicional entre el envejecimiento normal y la demencia, diferenciándose de la demencia en que los casos de DCL tienen conservación del funcionamiento cognitivo general, sin alteraciones en el funcionamiento de las actividades de la vida diaria que impidan una vida independiente (Petersen, et al., 2014). El DCL se puede clasificar en subtipos dependiendo de las áreas cognitivas alteradas en: DCL amnésico si el desempeño en la evaluación da cuenta de compromiso de la memoria y DCL no amnésico, si la evaluación da cuenta de pobres rendimientos en otros dominios cognitivos tales como las funciones ejecutivas, lenguaje o habilidades visuo espaciales; y la alteración además puede ser de un dominio: DCL dominio único o múltiple dominio: DCL multidominio. (Petersen, et. al., 2014). De acuerdo a la clasificación según CDR, el DCL corresponde a un CDR 0,5. No obstante, la clasificación CDR 0,5 es heterogénea, dado que tanto EA leve como DCL pueden cumplir con este criterio. Tal como lo plantea Petersen, et al. (1999), sujetos con DCL clasificados como CDR 0,5 presentan alteración de la memoria, no obstante la funcionalidad se mantiene preservada. Los pacientes con EA leve que cumplen criterio CDR 0,5 presentan deterioro de memoria y otras funciones cognitivas, y a diferencia de pacientes con DCL, presentan compromiso funcional objetivado dentro de los ítems de evaluación de funcionalidad de la escala.

Personas con DCL amnésico tienen mayor riesgo de conversión a EA (Alzheimer's Disease Facts and Figures, 2015). En general, el porcentaje de progresión de DCL a demencia es de 10-15% por año (Petersen, et al. 2014). Es así, que el DCL es considerado como un pródromo de la EA. En el DCL, los síntomas neuropsiquiátricos pueden ser asociados a mayor riesgo de progresión a demencia, y la prevalencia de síntomas neuropsiquiátricos en DCL se espera que sea mayor que en personas sanas cognitivamente, pero menor que en pacientes con demencias (Rosenberg, P. et al. 2011). De acuerdo a lo publicado por Mulin, et al (2010), utilizando los criterios diagnósticos de Robert (2009), la prevalencia de apatía en una muestra de pacientes con DCL es del 43%. Los estudios han demostrado mayor riesgo de conversión de DCL a EA cuando está presente la apatía. (Robert, P. et al. 2010). De hecho, recientemente se ha demostrado que la apatía, pero no los síntomas depresivos, es un factor de mayor riesgo de conversión en sujetos con DCL. En un estudio de seguimiento de dos años, el rango de conversión de pacientes con DCL apáticos fue de un 60%, en comparación con un rango de 24% en pacientes con DCL sin apatía o depresión, 7,9% para pacientes con DCL con depresión y 19% para DCL depresivos y apáticos. (Vicini Chilovi, B. al, 2009, en Robert, P. et al. 2009).

La apatía en la EA presente desde el comienzo de la enfermedad y persiste durante ésta, y explicaría al menos parcialmente, la pérdida de funcionalidad en las actividades de la vida diaria. (Starktein, S, 2006, Boyle, P, 2004 en Robert, P. et al. 2010). Por otro lado, la apatía se ha asociado a déficits cognitivos más severos y peor calidad de vida (Robert, P. et al. 2010).

Además, los pacientes con EA que presentan apatía tienen más rápido deterioro funcional y declive cognitivo (Starkstein, et al., 2006) y parece ser más prevalente a medida que la demencia progresa (Aalten, et al., 2005).

Con respecto a los distintos tipos de apatía (cognitiva, emocional y conductual), Mulin (2010) reportó que el criterio B2 (apatía cognitiva) es el dominio que se observa con más frecuencia en la EA, seguido por el criterio B1 (apatía conductual) y por último el criterio B3 (apatía emocional).

Definición de apatía

La apatía se ha definido como un desorden de la motivación (Robert, H. et al. 2010), donde la motivación, iniciación, interés y reactividad emocional son dimensiones de la apatía (Robert, et al. 2009). Por otro lado, Marin (1991) ha definido la apatía como una “falta de motivación no atribuible a una disminución del nivel de conciencia, déficit cognitivo o estrés emocional”. Los criterios diagnósticos propuestos por Robert (2009) para diagnosticar apatía son los siguientes:

Para el diagnóstico de apatía, el paciente debe cumplir los criterios A, B, C y D.

A. Pérdida o disminución de motivación en comparación al nivel de funcionamiento previo del paciente, no siendo consistente con su edad o cultura. Estos cambios en la motivación pueden ser reportados por el propio paciente o por observaciones realizadas por otros.

B. Presencia de al menos un síntoma en al menos dos de los tres dominios siguientes, por un periodo de al menos cuatro semanas, estando presentes durante la mayor parte del tiempo.:

Dominio B1: Pérdida o disminución de la conducta orientada a metas, evidenciado por al menos uno de los siguientes:

-Pérdida de la conducta autoiniciada (por ejemplo: comenzar una conversación, hacer las tareas básicas del día a día, búsqueda de actividades sociales, comunicación de decisiones).

-Pérdida de conductas estimuladas por el ambiente (por ejemplo: responder a una conversación, participar en actividades sociales).

Dominio B2: Pérdida o disminución de la actividad cognitiva orientada a metas, evidenciado por al menos uno de los siguientes:

-Pérdida de ideas espontáneas y curiosidad por eventos nuevos o rutinarios (por ejemplo: tareas desafiantes, noticias recientes, oportunidades sociales, asuntos personales/familiares y sociales).

-Pérdida de ideas y curiosidad estimulada por el ambiente y curiosidad por eventos nuevos y rutinarios (es decir, en la residencia de persona, vecinos o comunidad).

Dominio B3: Pérdida o disminución de emociones evidenciado por al menos uno de los siguientes:

-Pérdida de la emoción espontánea, observada o auto-reportado (por ejemplo,

sensación subjetiva de emociones débiles o ausentes, u observación por otros de aplanamiento afectivo).

-Pérdida de respuesta emocional a estímulos o eventos positivos o negativos (por ejemplo, reportes de observador sobre afecto inalterado o poca reacción emocional frente a eventos excitantes, pérdidas personales, enfermedades serias o noticias con carga emocional).

C. Estos síntomas (A y B) causan alteraciones clínicamente significativas en el ámbito personal, social, ocupacional u otras áreas importantes de funcionamiento.

D. Los síntomas (A y B) no son exclusivamente explicados o debidos a discapacidad física (por ejemplo, ceguera o pérdida de audición), discapacidad motora, disminución del nivel de conciencia o efecto fisiológico directo de alguna sustancia (por ejemplo, abuso de drogas, medicación).

El problema de definir la apatía como una disminución de la motivación es cuando un paciente presenta una reducción de la conducta espontánea, diferenciar si ésta es resultado de una disminución de la motivación u otra razón (Levy et al., 2012). Es por esto que Levy (2012) propone un punto de vista conductual, en el cual la apatía se aprende de la observación de la conducta, más que relacionarlo a un mecanismo psicológico. Así, Levy y Dubois (2005) consideran la apatía como “una reducción cuantitativa de la voluntad auto generada y de las conductas propuestas”. De acuerdo a esto último la apatía podría explicarse por la disfunción de cualquier paso

que sea necesario para la conducta orientada a metas. La apatía entonces se puede ver como una reducción cuantitativa de la conducta autogenerada, en contraste con una conservada capacidad de ejecutar conductas dirigidas o automáticas (Levy, et al. 2012). Es decir, es una patología de la conducta orientada a metas, y los mecanismos subyacentes son disfunciones a nivel de la elaboración, ejecución y control de la conducta orientada a metas. (Brown and Pluck, 2000, en Levy, et al., 2012) (Figura 1)

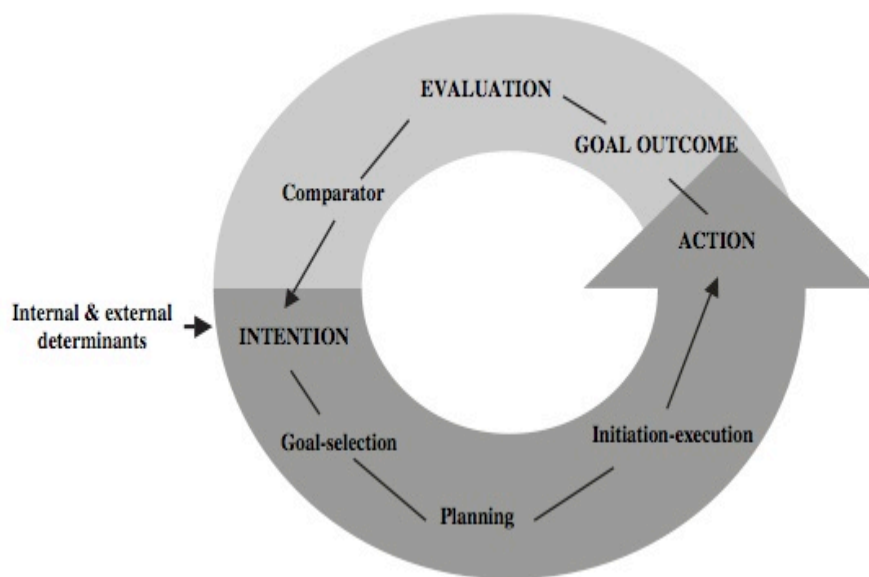


Figura 1: Modelo de organización de la conducta orientada a metas. Adaptado por Brown y Pluck (2000), en Levy et al. (2005).

Bases neurales de la apatía

Con respecto al sustrato neural de la motivación y apatía, estudios con imágenes funcionales en EA han mostrado relación entre apatía y perfusión anormal de la corteza pre-frontal y de la corteza cingulada anterior. La corteza cingulada anterior tiene extensas conexiones con la amígdala, estriado ventral y núcleo accumbens, siendo un circuito relevante para la motivación y conducta orientada a metas (Pinto, T. Et al, 2011). Comparando con sujetos sanos, los pacientes con EA apáticos tienen significativa disminución de la perfusión en el giro cingulado anterior, el giro frontal inferior y medial y el giro orbitofrontal. (Robert, P. et al. 2010).

Por otro lado, la atrofia de elementos del circuito límbico, incluyendo el giro cingulado anterior, junto con mayor atrofia en las estructuras temporales mediales es observado en EA, así como también atrofia del núcleo paraperiventricular y el estriado. Este patrón de atrofia pudiese explicar la relación temporal entre la aparición temprana de apatía en las primeras etapas de la EA. (Robert, P. et al. 2010).

Los ganglios basales y sus conexiones con el lóbulo prefrontal son cruciales para la toma de decisiones (Delgado, M., 2007, en Cerqueira et. al, 2008), lo que explicaría por qué disfunciones del circuito fronto estriatal podrían ser responsables de la aparición de la apatía (Cerqueira et al, 2008).

Es así, que Levy, R. (2012) considera que las bases neurales de la apatía son disfunciones de estructuras del cerebro que generan y controlan la conducta orientada a metas: lóbulos frontales, ganglios basales y circuitos fronto estriatales.

Los mecanismos subyacentes responsables de la apatía se podrían dividir en 3: emocional-afectivo, cognitivo y de auto-activación. Cada una de las dimensiones de la apatía dependen del circuito ganglios basales-corteza prefrontal (Figura 2).

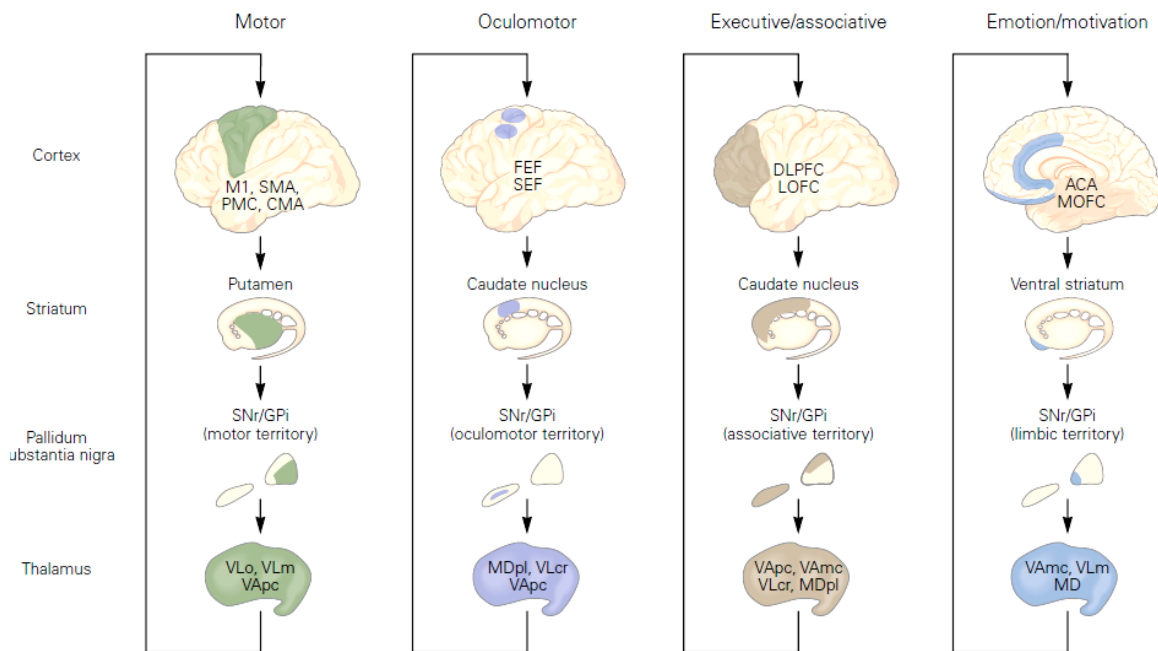


Figura 2: Circuito prefrontal-ganglios basales. (Litvan, et. al.1998)

La disrupción del procesamiento afectivo-emocional se refiere a la dificultad para establecer la relación necesaria entre las señales emocionales-afectivas y el comportamiento, para decodificar el contexto afectivo que guía el comportamiento y para evaluar consecuencias de las acciones. Es decir, este circuito integra el valor emocional de un estímulo con la conducta, lo que permite dar un valor afectivo al contexto. Su disfunción se relaciona con lesiones del territorio de los de la corteza prefrontal orbital-mesial y los ganglios basales (porción ventral o núcleo accumbens)

(vías de la recompensa) (Levy, R., et al., 2012).

La apatía relacionada a la disrupción del procesamiento cognitivo se refiere a la disfunción cognitiva necesaria para elaborar planes de acción en la conducta orientada a metas, relacionado con disfunción de regiones prefrontales dorsolaterales y ganglios basales (porción dorsal o núcleo caudado) (Levy, R. et al., 2005), lo cual genera la inhabilidad para generar o activar estrategias requeridas para completar exitosamente el programa de acciones (Levy, R. Et al.,2012).

Por último, con respecto a la auto activación, se refiere a la dificultad de auto iniciar pensamientos o conductas. Se observa en las formas más graves de apatía y se relaciona con lesiones del territorio límbico y cognitivo de los ganglios basales, corteza prefrontal dorso-medial y lesiones de la sustancia blanca del lóbulo frontal (Levy, R. et al., 2005).

Por otra lado, Cerqueira (2008) propone un modelo hipotético para explicar la presencia de apatía en etapas tempranas de la EA, donde la apatía sería el resultado de la disfunción del procesamiento afectivo-emocional, que tiene lugar en la corteza prefrontal ventromedial y de sus conexiones con la amígdala y el núcleo accumbens, resultado de una disfunción de la activación dopaminérgica del estriado. No obstante, esta propuesta es especulativa y requiere de confirmación experimental.

Con respecto a la evidencia neuropatológica, Mori, et al. (2014) estudió la relación de la apatía con los depósitos de beta amiloide en 28 pacientes con EA, medido con PIB PET, encontrando una correlación entre la retención (11C) PIB y los síntomas

neuropsiquiátricos, donde la apatía fue el SNP más prevalente. Se vio una correlación positiva entre la severidad de la apatía con los depósitos de beta amiloide en la corteza prefrontal, específicamente en el giro orbitofrontal y giro frontal superior.

Dentro de los cambios bioquímicos en la EA destaca la alteración del sistema colinérgico. En estudios neuropatológicos se ha reportado marcada reducción colinérgica en el giro cingulado anterior en pacientes con EA (Davies y Verth, 1978, en Pinto et al., 2011), lo que soporta la hipótesis de la contribución de la alteración del sistema colinérgico en la apatía en la EA. (Pinto, T., et al. 2011)

Alteraciones de otros sistemas de transmisión está presente en la EA y pueden contribuir a cambios cognitivos y conductuales en la enfermedad tanto por sí mismos como a través de su interacción con el déficit colinérgico (Cummings, J, Back, C. 1998). La influencia de los sistemas noradrenérgicos, dopaminérgicos, y serotoninérgicos podría contribuir a las fluctuaciones conductuales en la EA, explicado por las interacciones dinámicas entre los sistemas de transmisión (Cummings, J. y Back, C. 1998). La dopamina tiene un rol crítico en la conducta relacionada a la recompensa y en la toma de decisiones (Cerqueira, et al. 2008) y es el principal neurotransmisor de los sistemas mesocorticolímbicos (Robert, P., 2010). La serotonina por otro lado, juega un rol inhibitorio en la transmisión dopaminérgica, relacionado indirectamente con el proceso de recompensa (Robert, et al. 2010). Es así que la disfunción cognitiva se atribuye a una combinación de cambios neuropatológicos y neuroquímicos. (Cummings, J y Back, C. 1998).

La hipótesis colinérgica en el EA afirma que las neuronas colinérgicas del prosencéfalo basal están severamente afectadas (Bartus, 2000, en Pinto, T. Et al, 2011). Estudios sugieren una pérdida neuronal y anomalías citopatológicas en el núcleo basal de Meynert (rico en acetilcolina y acetil colina transferasa) en pacientes con EA, lo que se correlaciona con la pérdida colinérgica, que es en parte responsable de la disfunción cognitiva y conductual que presentan los pacientes (Whitehouse, et al. 1981). El almacenamiento de nueva información y aprendizaje depende en parte de la actividad colinérgica (Davis, KL et al. 1979, en Whitehouse, et al. 1981), así como también la pérdida de proyecciones colinérgicas del núcleo basal hacia la neocorteza se ha asociado tanto con anomalías cognitivas, como con la motivación y emoción (Whitehouse, et al. 1981). Con respecto a la apatía, la posición del núcleo basal entre aferencias del sistema límbico y eferencias neocorticales podría explicar la presencia de este SNP en la EA (Cummings, J y Kaufer, D, 1996, en Cummings, J. y Back, C. 1998). El sistema límbico es el mayor blanco de inervación colinérgica (Mesulam, 1995, en Pinto, T et al, 2011), y la hipoperfusión límbica es indicador de alteración colinérgica como resultado de la disfunción de las redes neurales (Pinto, T. Et al, 2011), áreas afectadas por la degeneración neurofibrilar en la EA (Mesulam, 2000, en Pinto, T. Et al, 2011).

Apatía y depresión

Es importante distinguir la apatía de otros síntomas neuropsiquiátricos, particularmente de la depresión, ya que ambos pueden coexistir en la EA y pueden ser dos síndromes distinguibles. Adultos mayores que presentan apatía o depresión y apatía son más propensos a tener déficits cognitivos, a diferencia de aquellos que tienen sólo depresión (Robert, P et al, 2009). En pacientes con EA, tanto depresión y apatía pueden coexistir, pero se ha visto que son clínicamente y anatómicamente independientes. La apatía no es un criterio clínico de depresión, pero sin embargo puede ser una expresión clínica de un estado de depresión (Levy, et al., 2005). Es muy probable que la apatía en la depresión sea el resultado de la alteración de una vía de procesamiento afectivo y emocional. La apatía en cambio, es resultado de diferentes mecanismos y no depende solamente de una alteración del procesamiento de las emociones y afectos, y por tanto puede ocurrir en ausencia de depresión, como ocurre en muchas enfermedades neurológicas. (Levy, et al., 2005).

Estas diferencias entre depresión y apatía han sido demostradas con bases neurobiológicas. Aunque se ha visto hipoperfusión e hipoactividad en regiones frontal, parietal y temporal en ambas (Tagariello, 2009, Craig et al., 1996; Ebmeier et al., 1997; Starkstein et al., 1997; Lopez et al., 2001), la apatía se ha relacionado con hipoperfusión de regiones que envuelven las redes fronto-subcorticales (Tagariello, 2009, Landes, et al, 2001). La apatía en la EA ha sido asociada a disfunción de la corteza cingulada anterior y circuito frontal-subcortical y correlacionada con pérdida neuronal e hiperintensidades de la sustancia blanca en áreas que se piensa son esenciales del circuito fronto-subcortical. Los síntomas que aparecen en etapas

tempranas de la enfermedad podrían correlacionarse con una pérdida del input colinérgico de estructuras prefrontales y subcorticales (Tangariello et al, 2009).

Relación entre apatía y cognición

Con respecto a lo cognitivo, se ha visto que la apatía se relaciona con la disfunción ejecutiva en etapas tempranas de declive cognitivo. Drijgers (2011), vio efecto significativo de la apatía en la fluencia verbal, en cuanto pacientes con Deterioro Cognitivo Leve (DCL) apáticos tuvieron puntajes menores que aquellos sin apatía. Además, pacientes DCL apáticos fueron más lentos en TMT A y B, y pacientes con EA que presentaban apatía obtuvieron rendimientos menores en fluencia verbal, lo que pudiese caracterizar la pobre iniciación. Es decir, la apatía se ha relacionado principalmente con una disfunción ejecutiva, caracterizado por una pobre fluencia verbal y menores rendimientos en tareas que evalúan velocidad de proceso y flexibilidad reactiva. En otro estudio, Mc Pherson et al. (2002) mostró que la apatía en la EA está asociada a rendimientos menores en tareas que evalúan función ejecutiva, tales como el TMT y la interferencia del Test de Stroop. Otros autores sugieren que la disfunción ejecutiva afecta principalmente la fluencia verbal, como predictores de apatía en demencia (Tsoi et al. 2008, en Esposito, et al., 2010).

En cuanto a la relación entre la disfunción ejecutiva y la presencia de síntomas Neuropsiquiátricos, Rosenberg (2011) estudió la correlación entre el declive cognitivo y la presencia de los síntomas conductuales en DCL, y se vio que la disfunción ejecutiva se asocia a mayor severidad de los síntomas neuropsiquiátricos,

especialmente la depresión, ansiedad, agitación, apatía, desinhibición, irritabilidad y alteraciones del sueño.

Para estudiar la relación entre las 3 dimensiones propuestas de apatía (cognitivo, emocional y conductual) y la disfunción cognitiva, Esposito (2010) aplicó una tarea multi task a pacientes con EA, el cual correlacionó con el Inventario de apatía, mostrando como resultado mayor cantidad de violación de reglas y menor cantidad de subpruebas completadas en pacientes con EA, comparados con sujetos controles. En cuanto a la apatía en EA, el número de violación de reglas fue el mejor predictor de la falta de iniciativa, lo que sugiere una relación entre la falta iniciativa (reducción de la conducta autoiniciada y estimulada por el ambiente) y el desempeño en las tareas de multi task.

Medición de apatía

Como síndrome, la apatía puede ser objetivamente medible, en la medida en que es considerada una disminución de las acciones en comparación con un nivel previo. (Levy, et al., 2005). Usualmente es medida con cuestionarios contestados por los pacientes y familiares/cuidadores (Levy, et al., 2012). Dentro de los cuestionarios se encuentran “The Neuropsychiatric Inventory Questionnaire” (Cummings et al., 1994) que evalúa 12 dominios conductuales, incluyendo la apatía, y otros más específicos como: The Apathy Evaluation Scale (AES) (Marin, et al., 1991) y “The Lille Apathy Rating Scale” (LARS) (Sockeel et al., 2006), entre otros. La escala de evaluación de apatía LARS es una herramienta para detectar y cuantificar la apatía, evaluando sus tres dimensiones (cognitiva, conductual y emocional) a través de una entrevista semi-

estructurada compuesta por 33 preguntas que evalúan 9 dominios distintos que corresponden a una manifestación clínica de la apatía. La validación al español fue realizada por García-Ramos, R. et al. (2014).

La escala AES es una herramienta de evaluación de la apatía que a través de una entrevista semi-estructurada valora las tres dimensiones de la apatía: conductual emocional y cognitivo. Existen tres versiones: AES clínico el cual es contestado por el evaluador, AES informante que contesta el cuidador y AES autoadministrado por el paciente.

Tratamiento farmacológico de la apatía

La evidencia reciente sugiere que los anticolinesterásicos tienen indicación en el tratamiento de la apatía, siendo éste el síntoma neuropsiquiátrico con mejor respuesta a tratamiento con anticolinesterásicos (Gauthier, S. Et al, en Slachevsky, A, Fuentes, P. 2005).

Drijgers (2009) realizó una revisión sistemática del tratamiento de la apatía en enfermedades neurodegenerativas, donde los inhibidores de la acetilcolinesterasa han sido los más estudiados: 6 estudios mostraron efectos positivos con Metrifonato, Galantamina y Donepezilo, 2 no tuvieron efecto (Donepezilo) y dos no tuvieron efectos significativos (Rivastigmina y Donepezilo). Cummings (2001) estudió el efecto de un inhibidor de colinesterasa (Metrifonato) en 672 pacientes y luego de 26 semanas de tratamiento se vio significativa reducción de la apatía según sub-ítem de apatía de NPI. Así también, Cummings (2005) evaluó el efecto de la Rivastigmina en

EA moderado a severo, con importante mejoría de la apatía, no obstante estos resultados no fueron específicos para la apatía, ya que el tratamiento mejoró otros síntomas neuropsiquiátricos.

Por otra parte, en otro estudio se vio efecto positivo del extracto de Ginkgo Biloba y 3 reportes de casos mostraron efecto positivo del Metilfenidato (Drijgers, 2009). Tal como plantea Drijers (2009), los inhibidores de colinesterasa reducen los síntomas neuropsiquiátricos en la EA, en específico mostrando significativas mejorías para el tratamiento de la apatía.

Hipótesis

Hipótesis General

Existe una relación directa entre el nivel de apatía, la pérdida de la funcionalidad y la severidad de la demencia.

Hipótesis específicas

- Los pacientes con EA leve tienen mayormente alteraciones en la parte cognitiva de la apatía, con menor afección de la parte emocional y conductual.
- Los pacientes con EA apáticos son más severos y presentan mayor deterioro funcional en actividades de la vida diaria.

Objetivos

Objetivo general

Explorar las posibles relaciones existentes entre cognición, funcionalidad y apatía sobre una cohorte de pacientes con EA leve y controles.

Específicos:

1. Evaluar las diferentes formas de apatía (cognitivo, conductual y emocional) que podrían presentarse en una cohorte de pacientes con EA leve y controles.
2. Evaluar la relación de las alteraciones cognitivas con la apatía a través de escalas y tests neuropsicológicos en una cohorte de pacientes con EA leve y controles.
3. Evaluar la relación de la presencia de la apatía con la severidad de la enfermedad en una cohorte de pacientes con EA leve y controles.
4. Evaluar la relación de la presencia de la apatía con la funcionalidad en las actividades de la vida diaria en una cohorte de pacientes con EA leve y controles.

Materiales y métodos

Se reunió una muestra no probabilística y por conveniencia de pacientes con EA en etapas leves y sujetos controles sanos. El estudio es de tipo cuantitativo, comparativo, correlacional y de diseño transversal. Todos los sujetos fueron evaluados por neurólogos, quienes realizaron el diagnóstico clínico de demencia de Alzheimer siguiendo los criterios del NINCDS-ADRDA 2011 (Mc Khann., et al., 2011), mediante entrevistas con los pacientes y sus familiares o informantes, y evaluando el grado de severidad de la enfermedad con la escala Clinical Dementia Rating (CDR) (Morris, et al., 1993). Los criterios de exclusión fueron aquellos pacientes que presentaban historia de accidentes cerebro vasculares, presencia significativa de síntomas depresivos objetivados mediante puntaje > 5 en escala de Depresión: Structured Clinical Interview for Depression, (DSM-IV) (SCID), enfermedades médicas significativas o psiquiátricas que puedan afectar la cognición, y alteraciones sensoriales o motoras que puedan interferir en el desempeño de la evaluación Neuropsicológica. Los criterios de inclusión de sujetos sanos fueron: que no debieran presentar déficit cognitivo reportado en la anamnesis y CDR ser igual a 0 puntos. Los criterios de exclusión fueron los mismos que los pacientes con EA.

Gold Standard

Se utilizó como gold standard para diagnosticar apatía los criterios diagnósticos de apatía de Robert (2009). Esta es una herramienta para detectar la apatía, evaluando sus tres dimensiones (cognitiva, conductual y emocional). A través de una entrevista estructurada se evalúan síntomas que corresponden a una manifestación clínica de la apatía. Para el diagnóstico de apatía el paciente debe cumplir todos los criterios (A, B, C y D). (página 11). Se utilizó además como escala continua la escala de evaluación de apatía AES versión clínico. (Anexo 2, página 76).

Evaluación Neuropsicológica

Todos los pacientes fueron evaluados por un psicólogo ciego al diagnóstico clínico quien aplicó pruebas neuropsicológicas y escalas de evaluación de síntomas neuropsiquiátricos y de funcionalidad.

La evaluación Neuropsicológica incluyó las siguientes pruebas:

Eficiencia cognitiva global: Addenbrooke's Cognitive Examination - Revised (ACE-R) (Torralva, T. et al, 2011), el cual evalúa los 5 dominios básicos: atención y orientación (18 puntos), memoria (26 puntos), fluencias verbales (14 puntos), lenguaje (26 puntos) y habilidades visoespaciales (16 puntos), siendo el puntaje total de 100 puntos. El puntaje de corte para diferenciar DCL y demencia de controles es de 81 puntos. (Muñoz, C. et al. 2012).

Para evaluar funciones ejecutivas, se utilizaron las siguientes pruebas: Trail Making Test B (TMT B) (Partington, 1958). Esta prueba consiste en una hoja donde aparecen distribuidos números y letras, donde el sujeto debe unirlos de forma alternada, los números en orden creciente y las letras en orden alfabético. Este test evalúa flexibilidad cognitiva y velocidad de proceso. Se espera un tiempo promedio de 120 segundos; Test de sortear cartas de Wisconsin versión modificada (WSC, Nelson, 1976), tarea en la cual se le entregan láminas al sujeto que debe emparejar con una de las tarjetas-estímulo. Cada vez se le indica si lo que ha hecho es correcto o incorrecto. Cuando el sujeto ha logrado un número determinado de respuestas correctas, se cambia la categoría. Esta es una medida de función ejecutiva, evaluando la habilidad para cambiar estrategias cognitivas en función del feedback externo. Se espera que los sujetos logren al menos 5 de 6 categorías; y fluencias verbales fonológicas, donde se le pide al sujeto que diga todas las palabras posibles que comiencen con una determinada letra en un minuto, exceptuando nombres propios. Se utilizaron las letras F, A y S. Esta prueba evalúa fluidez de acceso al léxico. El rendimiento esperado en mayores de 60 años es de 24-34 palabras por minuto (percentil 25) (Delgado, C. y Salinas, C., 2009).

Memoria episódica verbal: Free and Cued Selective Reminding Test (FCSRT) (Grober, E y Buschke, H, 1987). Procedimiento para evaluar la memoria atendiendo a las diferencias entre registro inicial, almacenamiento y evocación, mediante el aprendizaje de una lista de palabras. Se le presentan al sujeto 16 ítems a memorizar, divididos en 4 láminas con 4 palabras cada una de categorías semánticas distintas.

El procedimiento incluye tres series de aprendizaje que constan de un recuerdo libre y un recuerdo facilitado con claves semánticas selectivamente a las palabras no recordadas. Este procedimiento maximiza el aprendizaje, dirigiendo la atención del paciente sólo a aquellos elementos que no recordó. Esto permite diferenciar entre un trastorno de la recuperación versus un trastorno del almacenamiento. El puntaje máximo del recuerdo total es de 48 puntos. El puntaje de corte del recuerdo libre total en sujetos de baja escolaridad es de 40 puntos y alta escolaridad 42 puntos.

Para evaluar atención sostenida y velocidad de procesamiento de la información se utilizó el Trail Making Test A (TMT A) (Partington, 1958). Consiste en una hoja en la cual aparecen números del 1 al 25, donde el sujeto debe unir los números en orden creciente en la menor cantidad de tiempo posible. Tiempo promedio esperado: 60 segundos.

Se aplicaron cuestionarios que fueron contestados por los informantes para evaluar el estado cognitivo, funcional y conductual de los pacientes.

Para evaluar funcionalidad se utilizó la escala Activities of Daily Living Questionnaire (T-ADLQ) (Muñoz et al., 2012). Esta escala, contestada por el informante o cuidador del paciente, evalúa a través de 33 preguntas estructuradas el nivel de porcentaje de deterioro funcional tanto en actividades básicas como instrumentales. El porcentaje de deterioro se clasifica de la siguiente manera: 0-33%: deterioro funcional leve, 34-67%: deterioro funcional moderado y de 68-100%: deterioro funcional severo. (anexo 4, página 79)

Como se mencionó anteriormente, el grado de severidad se evaluó con la escala Clinical Dementia Rating (CDR) (Morris, et al., 1993), Esta escala evalúa tanto funcionalidad como cognición, clasificando los grupos en CDR 0 (sujetos sin deterioro cognitivo), CDR 0,5 (EA muy leve), CDR 1 (EA leve), CDR 2 (EA moderado) y CDR 3 (EA severo). (anexo 6, página 83)

La presencia de síntomas depresivos se evaluó con la escala Structured Clinical Interview for Depression, (DSM-IV) (SCID). Ésta consiste en una entrevista semi-estructurada administrada por el clínico. Es positivo cuando el puntaje es mayor o igual a 5, de un total de 9 preguntas, que incluya una de las dos primeras preguntas (anexo 5, página 82)

Se aplicaron las siguientes escalas para la evaluación de apatía:

Escala de valoración de apatía (Marin, et al., 1991) (AES): Herramienta de valoración de la apatía que contiene 18 ítems, evaluando sus tres dimensiones: conductual, emocional y cognitivo. El puntaje máximo es de 72 puntos, con un punto de corte 42. (anexo 2, página 76)

Criterios diagnósticos de apatía (Robert et al., 2009), que valora, las tres dimensiones de la apatía: cognitiva, conductual y emocional (página 11).

El Inventario Neuropsiquiátrico (Cummings, et al.,1994) (NPI), el cual evalúa la presencia de 12 síntomas neuropsiquiátricos: delirios, alucinaciones, agitación, euforia, síntomas depresivos, ansiedad, irritabilidad, apatía, desinhibición, conducta motora anómala, alteración de sueño y apetito. Esta escala incluye la medición de la gravedad del síntoma y el estrés que este síntoma le provoca al cuidador. (anexo 3, página 77).

Cuestionario de apatía Lillie (LARS) (García-Ramos, R. Et al. 2014). Esta escala es una herramienta para detectar y cuantificar la apatía, evaluando los tres tipos de apatía (cognitiva, conductual y emocional) a través de una entrevista estructurada compuesta por 33 preguntas que evalúan 9 dominios distintos (productividad diaria, intereses, iniciativa, interés por lo novedoso, motivación-acciones voluntarias, respuestas emocionales, preocupaciones, vida social y conciencia de sí mismo) que corresponden a una manifestación clínica de la apatía. La escala de evaluación de apatía LARS se puntuó de la siguiente manera: la puntuación va desde -36 a +36 puntos, y a mayor puntaje positivo mayor presencia de apatía (no apatía -36 a -15, apatía leve: -14 a -11 y apatía: -11 a +36). Punto de corte de -14 (anexo 7, página 84).

Análisis Estadístico

Los análisis se realizaron con el programa IBM SPSS Statistics 20. Se realizaron análisis descriptivos de los datos demográficos y neuropsicológicos usando promedios y desviación estándar en las variables continuas y % para las variables categóricas.

La validez convergente entre las escalas de apatía: criterios de apatía de Robert, LARS, NPIQ y AES-C, se basó en el análisis de coeficiente de correlaciones de Spearman. Para evaluar la validez convergente ajustando el efecto del azar en proporción de las concordancias observadas entre los criterios de apatía de Robert y LARS y criterios de apatía de Robert y AES-C, se utilizó la medida estadística Coeficiente Kappa de Cohen. La validez interna de la escala AES-C se basó en el cálculo de alfa de cronbach.

Se compararon los grupos de estudio mediante pruebas no paramétricas. Para comparar los tres grupos, CDR 0 (controles), CDR 0,5 (EA muy leve) y CDR 1 (EA leve), se realizó la prueba Kruskal-Wallis de muestras independientes. Para comparar los grupos entre sí (CDR 0 y CDR 0,5, CDR 0 y CDR 1, CDR 0,5 y CDR 1), se realizó la prueba U de Mann-Whitney de muestras independientes. Para ajustar el nivel de significación en función de las pruebas estadísticas realizadas sobre el conjunto de datos, se realizó el ajuste de Bonferroni. Por otro lado, se realizó una prueba de U de Mann-Whitney de muestras independientes para comparar EA apático versus EA no apático. Se usó un nivel de significancia $p < 0,05$.

Para analizar la relación entre las variables (apatía, funcionalidad, severidad de la demencia y disfunción cognitiva) en la EA (CDR 0,5 y CDR1) se utilizó un análisis de coeficiente de correlación de Spearman.

Para evaluar qué variables independientes resultan ser mejores predictores de porcentajes de deterioro funcional y severidad de la demencia se realizaron regresiones lineales en la muestra de pacientes dementes.

Para evaluar con que aspectos de la funcionalidad (actividades básicas e instrumentales) se relaciona la apatía en la EA se realizó un análisis de coeficiente de correlación de Spearman.

Resultados

Validez convergente, confiabilidad (validez interna) y validez de contenido de escalas de apatía

Un comité de jueces, integrado por dos neurólogas, afirmaron que las escalas de evaluación de apatía poseen una buena validez de contenido.

Para evaluar la validez convergente de las escalas de medición de apatía evaluamos la relación entre los puntajes de las distintas escalas entre si, y con la escala de evaluación de SNP: NPI.Q (sub ítem apatía/indiferencia). Encontrándose que los criterios diagnósticos de Robert mostraron una correlación significativa con escala de apatía AES-C ($r=0,758$ $p<0,0001$, Índice Kappa 0,8) y con LARS ($r=0,733$, $p<0,0001$, índice Kappa 0,8). Así también los criterios de apatía de Robert tuvieron correlación positiva con sub ítem de NPI-Q apatía/indiferencia ($r=0,584$, $p<0,0001$) (Tabla 1). Por otra parte se evaluó la validez interna de escala de apatía AES (Alfa de cronbach=0,959). De esta manera se utilizó como gold standard para diagnosticar apatía los criterios de apatía de Robert y la escala AES se utilizó como una escala continua para evaluar la severidad de la apatía y correlacionarla con otros indicadores.

Tabla 1: Correlación escalas de apatía

Correlaciones de Spearman				
		LARS	AES-C	Sub-ítem apatía NPI-Q
Criterios de apatía de Robert	Coeficiente de correlación	r=0,733	r=0,758	r=0,584
	Significancia	p=<0,0001	p=<0,0001	p=<0,0001
	N	41	41	41

LARS: Lillie apathy rating scale
 AES-C: Apathy Evaluation Scale-versión clínico
 NPI-Q: Neuropsychiatric Inventory

Muestra y datos socio demográficos

La muestra está compuesta por dos grupos: pacientes con EA leve y sujetos controles sin deterioro cognitivo. El grupo de sujetos controles (CDR=0) estuvo constituido por 11 sujetos, 10 mujeres y 1 hombre, de edad promedio 70 ± 9 y de escolaridad 14 ± 4 . El grupo de pacientes con EA estuvo constituido por 30 pacientes, 56% mujeres (N:17) y 43% hombres (N:13), de edad promedio 75 ± 8 y escolaridad 13 ± 5 . Este grupo fue dividido por la severidad de la demencia según CDR en dos grupos: CDR 0,5 (muy leve): el cual estuvo constituido por 12 pacientes, 6 mujeres y 6 hombres, de edad promedio 74 ± 7 y escolaridad 13 ± 6 ; y CDR 1: el cual estuvo constituido por 18 pacientes, 10 mujeres y 8 hombres, de edad promedio 75 ± 9 y escolaridad 13 ± 4 . No hubo diferencias significativas en la comparación de estos datos entre los 3 grupos cognitivos según CDR, controles (CDR 0) y EA (CDR 0,5 y 1), por edad (KW, $p=0,205$), años de educación (KW, $p=0,958$) y sexo (Chi cuadrado=0,86, no obstante dado que un grupo presentó menos de 5 sujetos, esta medición no resultó ser válida). (Tabla 2)

Tabla 2: Datos demográficos

DATOS DEMOGRÁFICOS			
	CDR		
	0 (n=11)	0,5 (n=12)	1 (n=18)
Edad	70±9	74±7	75±9
Escolaridad	14±4	13±6	13±4
Sexo			
%Masculino (N)	9,1% (1)	50% (6)	44,4% (8)
%Femenino (N)	90,9% (10)	50% (6)	55,6% (10)

Perfil clínico

Se realizaron pruebas no paramétricas para comparar los grupos de estudio: CDR 0 (sujetos controles), CDR 0,5 (EA muy leve) y CDR 1 (EA leve). Para comparar los tres grupos se realizó la prueba Kruskal-Wallis de muestras independientes. Como era de esperar en el perfil cognitivo, los pacientes con EA presentaron menores rendimientos comparados con sujetos controles sin deterioro cognitivo en todas las pruebas aplicadas: ACE-R (KW, $p < 0,0001$), TMT A (KW, $p = 0,03$), TMT B (KW, $p = 0,01$), WSC (KW, $p = 0,03$), FAS (KW, $p = 0,004$), FCSRT corto plazo (KW, $p < 0,0001$) y FCSRT corto plazo total (KW, $p < 0,0001$) y diferencias significativas en puntaje en escalas de apatía: LARS (KW, $p < 0,0001$) y AES-C (KW, $p < 0,0001$), % de deterioro funcional según T-ADLQ (KW, $p = 0,01$) y severidad según CDR (KW, $p < 0,0001$).

Para comparar los grupos entre sí se realizó la prueba U de Mann-Whitney de muestras independiente. Para ajustar el nivel de significación en función de las pruebas estadísticas realizadas sobre el conjunto de datos, se realizó el ajuste de Bonferroni. Así, los pacientes CDR 0,5 mostraron diferencias significativas comparados con CDR 0 en eficiencia cognitiva global (ACE-R) (MW, $p < 0,0001$), en tareas de velocidad de procesamiento de la información (TMT A) (MW, $p = 0,019$), funciones ejecutivas: TMT B (MW, $p = 0,02$) y FAS (MW, $p = 0,013$), prueba de memoria: FCSRT recuerdo libre total (MW, $p < 0,0001$) y FCSRT recuerdo libre corto plazo (MW, $p < 0,0001$), puntaje en escalas de apatía: AES (MW, $p < 0,0001$) y LARS (MW, $p = 0,04$) y porcentaje de deterioro funcional (MW, $p = 0,011$). Comparando pacientes CDR 0 con CDR 1, se vieron diferencias significativas en todas las pruebas

cognitivas aplicadas: ACE-R (MW, $p < 0,0001$), TMT A (MW, $p = 0,01$), TMT B (MW, $p < 0,0001$), WSC (MW, $p = 0,02$), FAS (MW, $p = 0,001$), FCSRT recuerdo libre corto plazo (MW, $p < 0,0001$) y FCSRT recuerdo libre total (MW, $p < 0,0001$), porcentaje de deterioro funcional (MW, $p = 0,01$) y puntaje de escalas de apatía: AESC (MW, $p < 0,0001$) y LARS (MW, $p < 0,0001$). Por último, hubieron diferencias significativas entre los pacientes con CDR 0,5 y CDR 1 únicamente en puntaje en escalas de apatía LARS (MW, $p < 0,0001$) y AES (MW, $p = 0,001$) (Tabla 3)

Tabla 3: Comparación entre CDR 0, CDR 0,5 y CDR 1

	CDR 0 (A)	CDR 0.5 (B)	CDR 1 (C)
ACE-R	89±5 (BC)	68±15	61±9
TMT A	41±18	66±30	82±40 (A)
TMT B	91±54	184±65 (A)	202±61 (A)
WSC Categorías	5±2 (C)	4±2	3±2
FAS	41±9 (C)	30±13	26±10
FCSRT Corto plazo total	44±3 (BC)	25±10	22±12
FCSRT Corto plazo libre	28±5 (BC)	10±7	6±6
T-ADLQ % deterioro	6±5	23±16 (A)	41±16 (A)
AES-C total	21±5	34±11 (A)	50±10 (AB)
LARS	-29±4	37±12	44±9 (AB)

Se presenta el promedio y desviación estándar de ACE-R (Addenbrooke's Cognitive Examination Revisado), TMT A (Trail Making Test A), TMT B (Trail Making Test B), categorías completas del WSC (Test de sortear cartas de Wisconsin), FAS (Fluencia verbal fonológica), recuerdo libre total y recuerdo corto plazo total en FCSRT (Free and cued selective reminding test), porcentaje de deterioro funcional según T-ADLQ (Activities of daily living questionnaire-versión chilena-incluyendo sub escala de tecnología), AES-C total (Apathy Evaluation Scale-versión clínico) y LARS total (Lillie Apathy Rating Scale), en una muestra dividida según CDR (Clinical Dementia Rating) en CDR 0 (sujetos controles), CDR 0,5 (Alzheimer muy leve) y CDR 1 (Alzheimer leve). Para cada par significativo, la clave de la categoría menor aparece debajo de la categoría con una media mayor.

Síntomas Neuropsiquiátricos

Con respecto a la relación entre EA y SNP, según el cuestionario NPIQ, un 95% de los pacientes con EA tenían al menos 11 de 12 SNP, en comparación con los controles, donde un 36% de los sujetos (4 de 11 controles) presentaron 2 SNP (síntomas depresivos, apatía, alteración del sueño y apetito). Al desglosar los SNP en los pacientes con EA: 70% tuvieron apatía, 60% tuvieron irritabilidad, 56% tuvieron conducta motora anómala, 50% tuvieron síntomas depresivos, 46% tuvieron ansiedad, 34% tuvieron alteración del apetito, 23% tuvieron desinhibición, 20% tuvieron alteración de sueño, 20% tuvieron delirios, 13% tuvieron agitación/agresión y un 10% tuvieron exaltación.(Gráfico1). Según escala NPI-Q, pacientes con EA CDR 0,5 mostraron mayor presencia de síntomas depresivos, apatía e irritabilidad; y CDR 1 ansiedad, apatía, irritabilidad y conducta motora anómala (Gráfico 2)

Gráfico 1: % de Síntomas Neuropsiquiátricos en pacientes con EA según NPI-Q

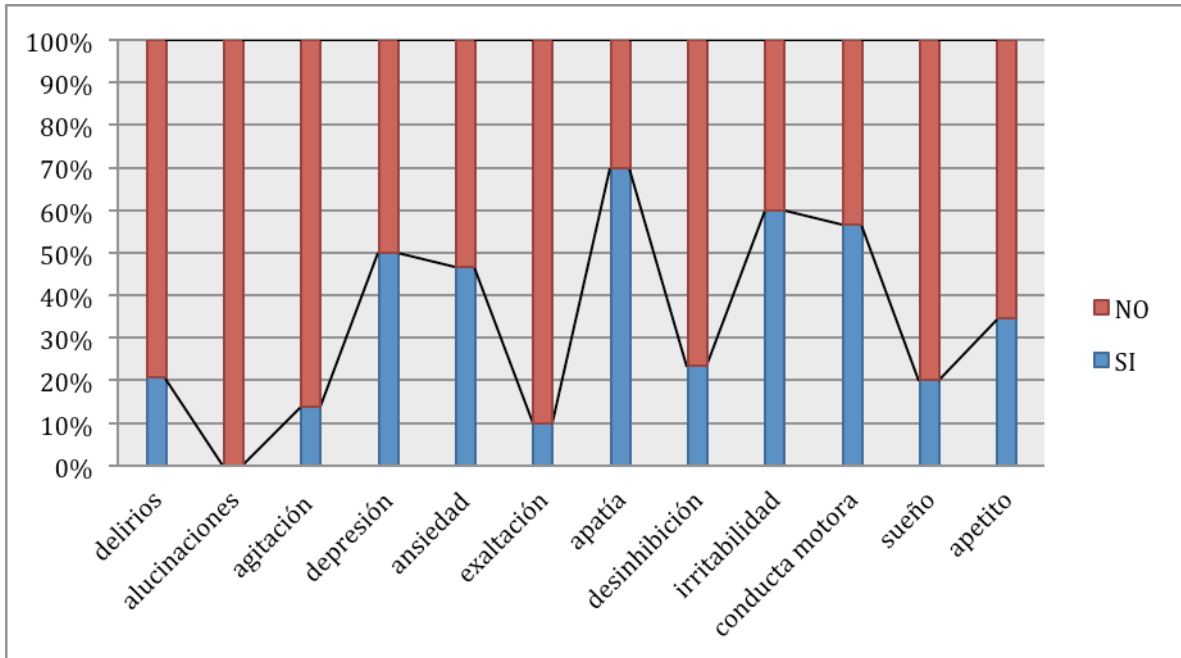
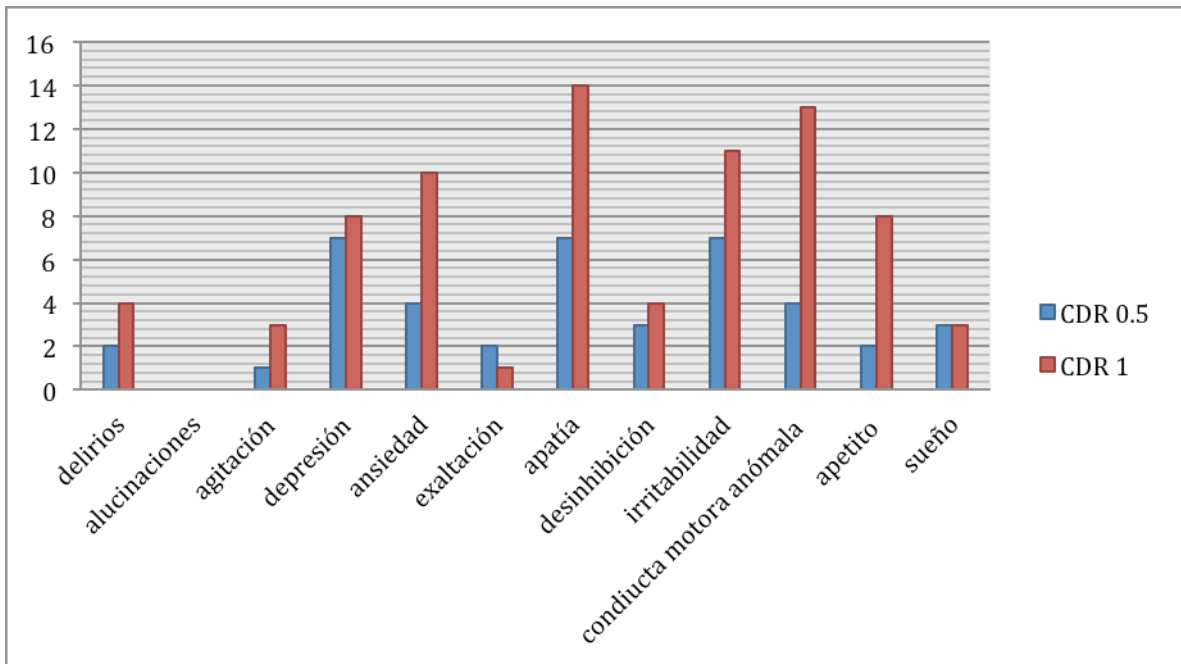


Gráfico 2: Síntomas Neuropsiquiátricos según NPI-Q en pacientes con EA, divididos en CDR 0,5 y 1.



Prevalencia de apatía en EA leve

Según los criterios diagnósticos de apatía de Robert (2009), el 56% del total de pacientes con EA fueron apáticos, siendo un total de 17/30 sujetos con demencia apáticos, por el contrario ninguno de los sujetos controles tuvo apatía.

De los sujetos dementes CDR 0,5: 3 de 12 fueron apáticos y CDR 1: 14 de 18 pacientes fueron apáticos (Gráfico 3).

Gráfico 3: % de apatía según criterios de diagnóstico de apatía de Robert en EA y controles.

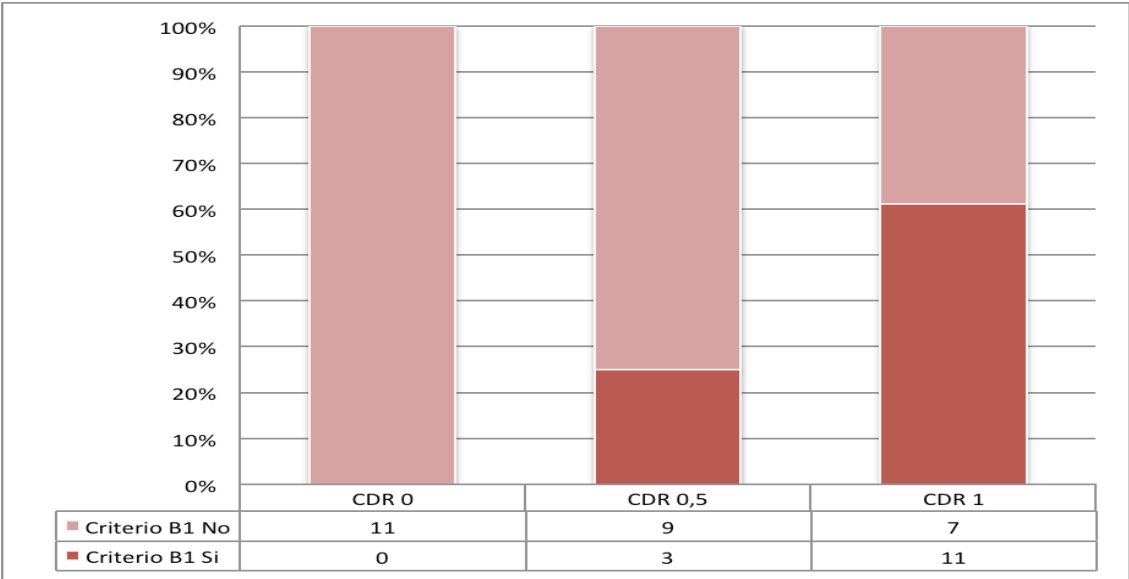


CDR: Clinical Dementia Rating
CDR 0: control
CDR 0,5: Alzheimer muy leve
CDR 1: Alzheimer leve

Caracterización de apatía en EA según criterios de diagnóstico de apatía de Robert (2009)

Según estos criterios 3 de 12 pacientes CDR 0,5 y 11 de 18 pacientes CDR 1 cumplieron con criterio B1 (apatía conductual) (Grafico 4); 10 de 12 pacientes CDR 0,5 y todos los pacientes CDR 1 cumplieron con el criterio B2 (apatía cognitiva) (Grafico 5) ; y 1 de 12 pacientes CDR 0,5 y 11 de 18 pacientes CDR 1 cumplieron con criterio B3 (apatía emocional). (Grafico 6). Se comparó la presencia de los distintos tipos de apatía en pacientes con EA según grado de severidad. A mayor severidad de la EA según CDR, mayor presencia de todas las dimensiones de la apatía. (Gráfico 7). Por otro lado, la falta de interés (criterio B2/apatía cognitiva), es el dominio que con mas frecuencia presentan pacientes con EA leves (93% de los pacientes dementes), seguido de apatía conductual (47% de los pacientes) y por último de apatía emocional (40% de los pacientes). (Gráfico 8).

Grafico 4: Presencia de Criterio B1 (apatía conductual) en EA y controles.



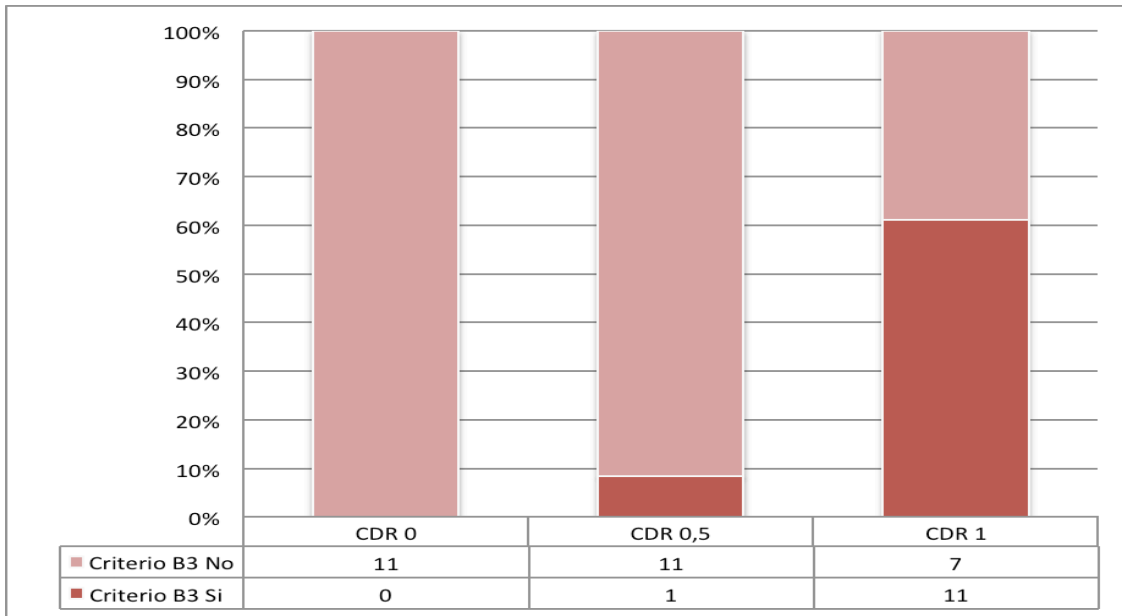
CDR: Clinical Dementia Rating
 CDR 0: Control
 CDR 0,5: Alzheimer muy leve
 CDR 1: Alzheimer leve

Grafico 5 : Presencia de Criterio B2 (apatía cognitiva) en EA y controles.



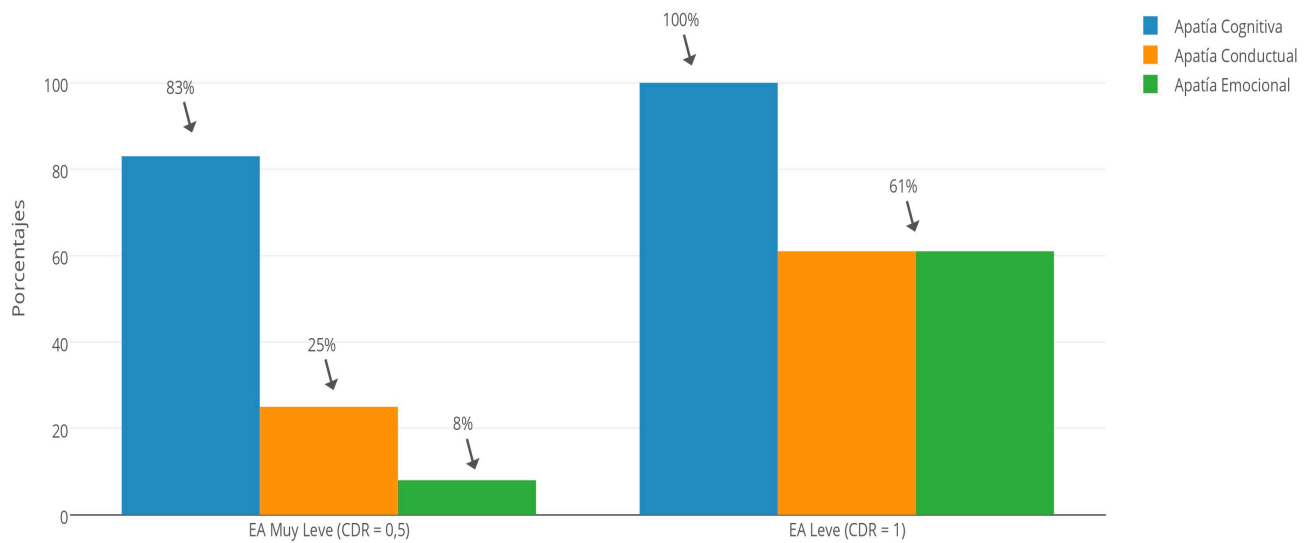
CDR: Clinical Dementia Rating
 CDR 0: Control
 CDR 0,5: Alzheimer muy leve
 CDR 1: Alzheimer leve

Grafico 6: Presencia de Criterio B3 (apatía emocional) en EA y controles.



CDR: Clinical Dementia Rating
 CDR 0: Control
 CDR 0,5: Alzheimer muy leve
 CDR 1: Alzheimer leve

Gráfico 7: % Presencia de apatía cognitiva, conductual y emocional en EA según grado de severidad.

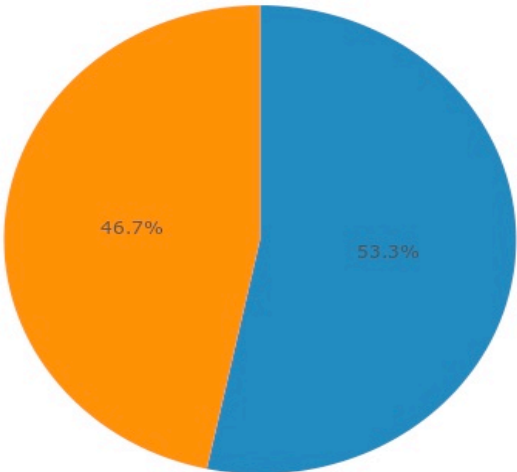


CDR: Clinical Dementia Rating
CDR 0,5: Alzheimer muy leve
CDR 1: Alzheimer leve

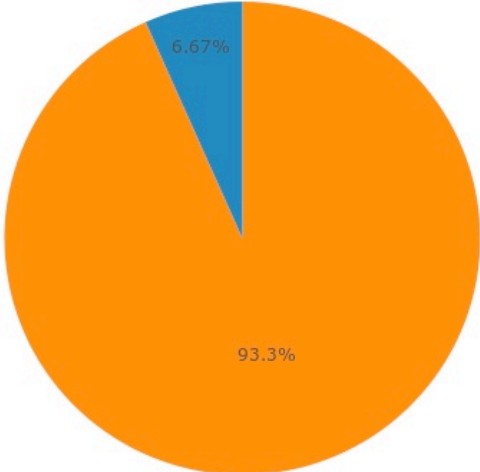
Gráfico 8: % presencia de apatía cognitiva, conductual y emocional en la EA

■ No
■ Sí

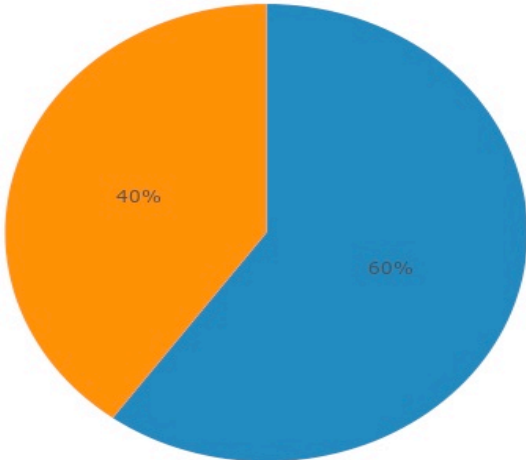
Apatía conductual en EA



Apatía cognitiva en EA



Apatía emocional en EA



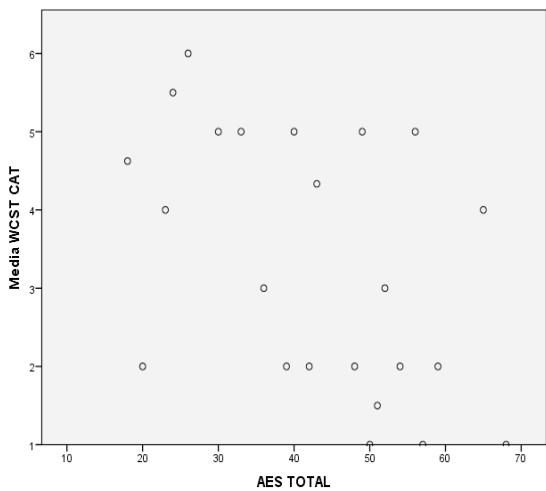
Relación entre apatía, cognición, funcionalidad y severidad en la EA

Se realizó un análisis de coeficiente de correlación de Spearman, comparando pacientes con EA con distintos grados de severidad según CDR, el puntaje total de escala de apatía AES, rendimiento en pruebas neuropsicológicas y % de deterioro funcional. Los resultados mostraron que hay una correlación inversa entre apatía y cognición, mientras que hubo una correlación positiva significativa entre apatía y severidad de la demencia, y apatía y porcentaje de deterioro funcional. El cuestionario de apatía AES mostró correlaciones significativas e inversas con el desempeño en la prueba de clasificación de cartas de Wisconsin ($r=-0,411$, $p=0,027$) (Gráfico 9, A), No hubo relación significativa entre valoración de apatía según AES-C y prueba de eficiencia cognitiva global (ACE-R) ($r=-0,085$, $p=0,655$), TMT A ($r=0,060$, $p=0,753$), TMT B ($r=-0,040$, $p=0,838$), FCSRT Recuerdo corto plazo ($r=-0,201$, $p=0,295$), FCSRT recuerdo corto plazo total ($r=-0,094$, $p=0,627$) y fluencia verbal fonológica FAS ($r=0,078$, $p=0,687$).

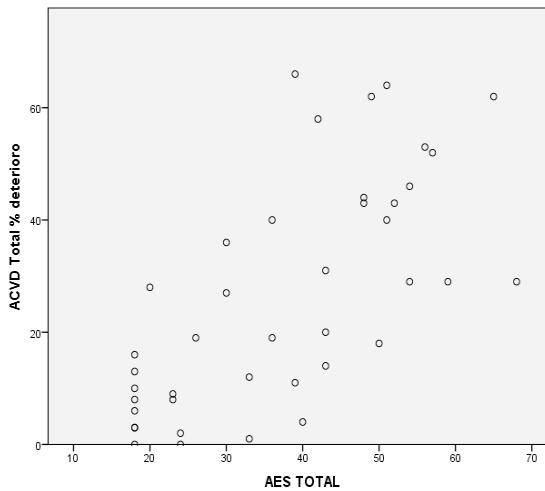
Por otro lado, el cuestionario de apatía AES mostró correlaciones directas y significativas con suma CDR ($r=0,619$, $p<0,0001$) (Gráfico 9,C) y con el % de compromiso funcional según el T-ADLQ ($r=0,526$ $p=0,003$) (Gráfico 9,B)

Gráfico 9: Correlaciones entre presencia de apatía según AES con cognición (WSC), funcionalidad y severidad en la EA.

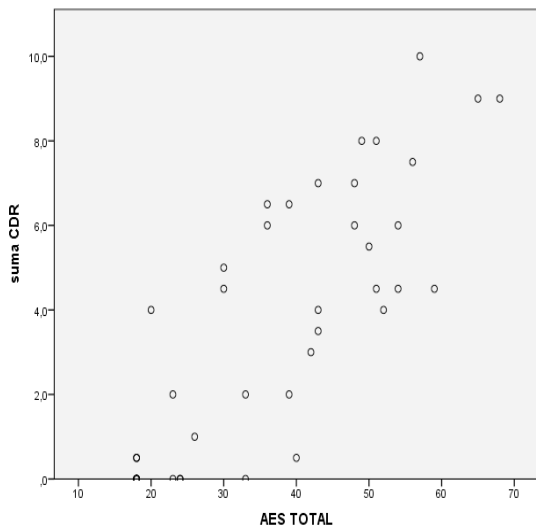
A.



B.



C.



ACE-R: Addenbrooke's Cognitive Examination Revisado
 AES-C: Apathy Evaluation Scale-versión clínico
 WSC: Test de sortear cartas de Wisconsin
 CDR: Clinical Dementia Rating

Por otra parte, comparando a los pacientes EA apáticos versus no apáticos según criterios diagnósticos de Robert (2009), los pacientes apáticos tuvieron mayor deterioro funcional (MW, $p=0,048$), mayor severidad de la demencia (MW, $p=0,014$) y mayor puntaje en todas las escalas de apatía aplicadas: AESC (MW, $p<0,001$) y LARS (MW, $p<0,001$). No hubo diferencias significativas en la comparación de las escalas cognitivas. (Tabla 4)

Tabla 4: Comparación EA apático versus EA no apático.

Cognitivo	EA no apático (A) Media (DS)	EA apático (B) Media (DS)	p
ACE-R	64±16	64±9	0,680
TMT A	76±43	76±32	0,805
TMT B	188±67	200±60	0,767
WCS categorías	4±2	3±2	0,080
FAS	26±8	28±13	0,880
FCSRT Libre corto plazo	8±7	7±6	1,00
FCSRT corto plazo total	22±11	24±11	0,714
Escala Funcionalidad			
T-ADQL	22±11	43±15(A)	0,048
SUMA CDR	3,7±2,6	6,1±2,0 (A)	0,014
Escala Apatía			
LARS	-18±10	1±13 (A)	p<0,001
AESC	34±10	51±9 (A)	p<0,001

Se presenta el promedio y desviación estándar de ACE-R (Addenbrooke's Cognitive Examination Revisado), TMT A (Trail Making Test A), TMT B (Trail Making Test B), categorías completas del WSC (Test de sortear cartas de Wisconsin), FAS (Fluencia verbal fonológica), recuerdo libre total y recuerdo corto plazo total del FCSRT (Free and cued selective reminding test), porcentaje de deterioro según T-ADLQ (Activities of daily living questionnaire-versión chilena-incluyendo sub escala de tecnología), AES-C (Apathy Evaluation Scale), LARS total (Lillie Apathy Rating Scale) y Suma CDR (Clinical Dementia Rating) de dos grupos: Alzheimer apático versus Alzheimer no apático. Para cada par significativo, la clave de la categoría menor aparece debajo de la categoría con una media mayor.

Predictores de deterioro funcional y severidad en la EA

Para evaluar qué factores predicen mejor el deterioro funcional y severidad en pacientes con EA, se realizaron regresiones lineales, donde las variables independientes fueron la eficiencia cognitiva global (ACE-R), la edad, escolaridad y la presencia de apatía según escala AES. Las variables dependientes fueron el deterioro funcional según T-ADLQ y severidad de la demencia según CDR. Se encontró que la apatía según escala AES es el mejor predictor de deterioro funcional en la EA (coeficiente Beta=0,461, $p=0,011$) (Tabla 5). En cuanto a la severidad según CDR, tanto la eficiencia cognitiva global medida con ACE-R (coeficiente Beta=-0,490, $p=0,003$) y AES (coeficiente Beta=-0,614, $p<0,001$) fueron significativos, siendo buenos predictores de severidad de la demencia. No obstante, la apatía fue un mejor predictor de severidad que el deterioro cognitivo. (Tabla 6).

Tabla 5: Regresiones lineales: % de deterioro funcional según T-ADLQ.

Regresiones lineales		
Variable dependiente : % de deterioro funcional		
	Beta	P
Variables independientes		
Edad	-0,021	0,899
Escolaridad	0,190	0,346
ACE-R	-0,372	0,069
AES-C	0,461	0,011

ACE-R: Addenbrooke's Cognitive Examination Revisado
 AES-C: Apathy Evaluation Scale-versión clínico

Tabla 6 :Regresiones lineales: Severidad de la demencia

Regresiones lineales		
Variable dependiente : CDR		
	Beta	P
Variables independientes		
Edad	-0,001	0,995
Escolaridad	0,260	0,097
ACE-R	-0,490	0,003
AES-C	0,614	<0,0001

ACE-R: Addenbrooke's Cognitive Examination Revisado
 AES-C: Apathy Evaluation Scale-versión clínico

Apatía y deterioro funcional

Para evaluar qué ítems de la funcionalidad (actividades básicas e instrumentales) se relacionan positivamente con la apatía en la EA se realizó un análisis de correlación de Spearman. La presencia de apatía en pacientes con EA se relacionó positivamente con mayor deterioro en actividades instrumentales: Viajes ($r=0,463$, $p=0,011$), compras y dinero ($r=0,460$, $p=0,010$) y Trabajo y recreación ($r=0,623$, $p=<0,0001$) (Tabla 7)

Tabla 7 : Relación entre apatía según AES y sub-ítems funcionalidad T-ADLQ

T-ADLQ								
		Autocuidado	Cuidado del hogar	Trabajo y recreación	Compras y dinero	Comunicación	Viajes	Tecnología
AES-C	Coefficiente de correlación	$r=0,171$	$r=0,337$	$r=0,623$	$r=0,460$	$r=0,336$	$r=0,463$	$r=0,309$
	Significancia	$p=0,367$	$p=0,068$	$p=<0,001$	$p=0,010$	$p=0,070$	$p=0,011$	$p=0,103$
	N	30	30	30	30	30	30	30

T-ADLQ: Activities of daily living questionnaire-versión chilena-incluyendo sub escala de tecnología
AES-C: Apathy Evaluation Scale-versión clínico

Discusión

La presente investigación muestra la relación entre la presencia de apatía, cognición y funcionalidad en pacientes con EA leve según CDR (0,5 -1) y sujetos controles sin deterioro cognitivo (CDR 0).

La prevalencia de los SNP en EA (95% presentó algún SNP según NPIQ) en esta muestra fue similar a lo publicado en la literatura. García-Alberca (2008) mostró que de una muestra de 125 pacientes con EA el 98% presentó algún SNP evaluados con la escala NPI, siendo la apatía uno de los SNP mas frecuentes. En nuestro estudio el 56% de los pacientes dementes fueron apáticos según criterios diagnósticos de Robert (2009), por el contrario los sujetos controles no presentaron apatía. Lo anterior se condice con lo publicado por Mulin (2011) quien reportó una prevalencia del 53% de apatía en la EA. Por otro lado, la falta de interés (criterio B2/apatía cognitiva), es el dominio que con mas frecuencia presentan pacientes con EA leves (93% de los pacientes dementes), seguido de apatía conductual (47% de los pacientes) y por último de apatía emocional (40% de los pacientes). Estos resultados se condicen con lo propuesto por Mulin (2011) quien reportó que en la EA el criterio B2 (apatía cognitiva) es el mas prevalente, seguido por el criterio B1 (apatía conductual) y luego el criterio B3 (apatía emocional).

Comparando la presencia de las distintas dimensiones de la apatía en la EA según severidad, se vio mayor presencia de todos los tipos de apatía (cognitivo, conductual y emocional) cuando los pacientes fueron mas severos. En cambio, en pacientes más leves se vio mayormente presencia de apatía cognitiva. Por otro lado, ambos

grupos de pacientes con EA (CDR 0,5-1) no presentaron diferencias significativas en las pruebas cognitivas, probablemente dado que ambos grupos son leves. No obstante ambos grupos presentaron diferencias significativas en escalas de medición de apatía (LARS y AES-C). Los resultados sugieren que la apatía está presente desde etapas leves de la enfermedad, siendo mayor a medida que la enfermedad avanza.

Tal como aparece en la literatura, se esperaba encontrar que la apatía se relacionara con la disfunción ejecutiva en etapas tempranas del declive cognitivo. Con respecto a esto, Mc Pherson et al. (2002) mostró que la apatía en la EA está asociada a rendimientos menores en tareas que evalúan función ejecutiva, tales como el TMT y la interferencia del Test de Stroop. En nuestro estudio, la apatía tuvo una correlación inversa con el desempeño en el test de clasificación de cartas de Wisconsin (WSC). Esto es un indicador de flexibilidad cognitiva, siendo una prueba de evaluación de funciones ejecutivas. Tal como plantea Levy (2005) la inercia cognitiva se refiere a la reducción de la conducta orientada a metas debido a una disfunción cognitiva (funciones ejecutivas) necesaria para elaborar un plan de acción, evaluado a través de tests neuropsicológicos. Menores rendimientos en tareas de evaluación de funciones ejecutivas, tales como la prueba de WSC, podría dar cuenta entonces de la presencia de inercia cognitiva. Esto da cuenta además de una posible disfunción del circuito prefrontal dorsolateral, en tanto el circuito dorsolateral se ha asociado a disfunciones cognitivas tales como la memoria de trabajo, atención, formación de conceptos y flexibilidad cognitiva (Tirapu-Ustárroz, 2005). No hubo una relación

significativa con otras pruebas de evaluación de función ejecutiva (TMT B y FAS). A pesar de que esto difiere con lo reportado por otras investigaciones, se hipotetiza que dado que ambos grupos de estudio (CDR 0,5 y CDR 1) son leves, la posible disfunción del circuito prefrontal y corteza cingulada anterior es también leve, no afectando de manera significativa en otras pruebas de evaluación de funciones ejecutivas, tales como el TMT B y FAS. Por otro lado, comparando EA apático versus EA no apático, no se observaron diferencias significativas en las funciones cognitivas examinadas. Así, a pesar de que la apatía se correlacionó de manera inversa con el rendimiento en la tarea de WSC, al comparar ambos grupos no se observaron diferencias significativas en el rendimiento en esta prueba. Esto se podría explicar dado el bajo N de la muestra, lo que disminuye las probabilidades de detectar diferencias significativas entre los grupos.

Así también, la apatía en la EA está presente desde el comienzo de la enfermedad y persiste durante ésta, y esta explicaría al menos parcialmente, la pérdida de funcionalidad en las actividades de la vida diaria. (Starktein, S, 2006, Boyle, P, 2004 en Robert, P. et al. 2010). Con respecto a esto, nuestro estudio corroboró que existe una correlación significativa entre apatía y el porcentaje de deterioro funcional, de manera que a mayor presencia de apatía mayor pérdida de funcionalidad en actividades de la vida diaria; así como también se correlacionó la apatía positivamente con la severidad de la demencia según CDR (la cual valora ítems de funcionalidad y cognición), de manera que a mayor presencia de apatía mayor severidad de la enfermedad. Los pacientes apáticos fueron más severos y

presentaron mayor deterioro funcional.

Los SNP en la EA tienen consecuencias adversas tanto en pacientes como cuidadores, tales como mayor deterioro funcional, peor calidad de vida e institucionalización temprana. Los estudios sugieren que los SNP como la apatía, agitación y psicosis pueden representar un síndrome de deficiencia específica central colinérgica (Pinto, T. Et al, 2011), lo que explica la respuesta positiva al tratamiento con anticolinesterásicos. Dentro de los SNP, la apatía se ha identificado como causa importante de estrés del cuidador, ya que implica mayor dependencia en actividades de la vida diaria (Landes et al., 2001; Strauss and Sperry, 2002, en Pinto, T. Et al, 2011). Nuestro estudio mostró que la apatía es una variable crítica, en tanto es un buen predictor de deterioro funcional y severidad de la demencia, influyendo aún más que el deterioro cognitivo. La apatía implica mayor dependencia en las actividades de la vida diaria, dado que los pacientes apáticos presentan disminución de la iniciativa y de la conducta autogenerada o propositiva, siendo más dependientes de sus cuidadores. Esto es relevante en la generación de estrategias terapéuticas adecuadas para el tratamiento de la apatía en la EA, lo que puede mejorar la calidad de vida de los pacientes y aminorar la sobrecarga de los cuidadores.

Las actividades de la vida diaria son un conjunto de conductas que permiten vivir de forma autónoma. Se dividen en actividades básicas, instrumentales y avanzadas. Las actividades básicas se refieren a actividades imprescindibles para sobrevivir, tales como comer, bañarse, uso del baño y vestimenta (Larrión, 1999). Éstas son

realizadas de forma habitual, por tanto son más automáticas y son dirigidas hacia uno mismo. Las actividades instrumentales son necesarias para vivir de forma independiente, tales como hacer compras, manejo de las finanzas, uso del teléfono, hacer comida o limpieza doméstica. (Larrión, 1999). Éstas son más complejas y ligadas al entorno. Por último las actividades avanzadas son aquellas que permiten llevar a cabo una vida social satisfactoria, relacionadas con el ocio y participación en grupos sociales (Larrión, 1999). La apatía en la EA se correlacionó positivamente con mayor porcentaje de deterioro funcional en actividades instrumentales y avanzadas: viajes, trabajo y recreación, y compras y dinero. Estas actividades requieren mayor nivel de complejidad, autonomía, capacidad de toma de decisiones, resolución de problemas, organización y planificación, mecanismos necesarios para la conducta orientada hacia una meta.

En suma, las principales diferencias observadas entre EA apático versus EA no apático, radican en que los pacientes apáticos son más severos y presentan mayor deterioro funcional en actividades de la vida diaria, con mayor afectación de actividades complejas (instrumentales).

Por otro lado, este estudio entrega indicadores de validez y confiabilidad para los instrumentos utilizados de valoración de apatía en una cohorte chilena. De esta manera, se ofrece evidencia psicométrica que permite afirmar que dichos instrumentos de valoración de la apatía podrían ser adecuadas escalas diagnósticas.

Dentro de las proyecciones de este estudio se encuentra aumentar el tamaño de la muestra, incorporando pacientes con EA en etapas más avanzadas, de manera de estudiar como se relaciona la apatía con la cognición y funcionalidad en etapas más severas de la enfermedad. Por otro lado, incluir pacientes con DCL, estudiar la prevalencia de la apatía y el porcentaje de conversión de DCL apáticos a EA en un estudio longitudinal. Así también, dada la importancia de diferenciar entre apatía y depresión, incluir pacientes con DCL y EA, que tengan apatía, depresión o depresión y apatía, con el fin de estudiar el perfil cognitivo, funcionalidad, severidad de la enfermedad y riesgos de conversión de DCL a EA asociados a ambas patologías neuropsiquiátricas.

Por último, sería interesante estudiar la apatía en otras enfermedades degenerativas, tales como la demencia fronto temporal. En un estudio se reportó que el 72% de los pacientes con demencia frontotemporal presentaron apatía, siendo incluso mas prevalente que en la EA (56%), medido con sub ítem apatía/indiferencia de escala NPI (Chow, T. et al, 2009).

Bibliografía

Aalten P, De Vugt, ME., Jaspers, N., Verhey FR. The course of neuropsychiatric symptoms in dementia. Part I: findings from the two year longitudinal Maasbed study. *International Journal of Geriatric Psychiatry*. 2005, 20, 523-530

Alzheimer's Disease Facts and Figures. Alzheimer's Association. *Alzheimer's & Dementia* 2015;11(3)332.

Cerqueira, H. Levy, R., Teixeira, A., Gomes, R., Caramelli, P. Neurobiology of apathy in Alzheimer's Disease. *Arq. Neuropsiquiatr*. 2008. 66 (2-B); 436- 443

Cummings, JL., Mega, M., Gray, K., Rosenberg-Thompson, S., Carusi, DA., Gornbein, J. The Neuropsychiatric Inventory: comprehensive assessment of psychopathology in dementia. *Neurology*, 1994. 44; 2308-2314

Cummings JL, Koumaras B, Chen M, Mirski D. Effects of rivastigmine treatment on the neuropsychiatric and behavioral disturbances of nursing home residents with moderate to severe probable Alzheimer's disease: A 26- week, multicenter, open-label study. *Am J Geriatr Pharmacother* 2005; 3: 137-148.

Cummings JL, Nadal A, Masterman D, Cyrus P: Efficacy of metrifonate in improving the psychiatric and behavioral disturbances of patients with Alzheimer's disease. *J Geriatr Psychiatry Neurol* 2001;14:101– 108.

Chow, T., Binns, M., Cummins, J., Lam, I., Black, S., Miller, B., Freedman, M., Stuss, D., Van Reekum, R. Apathy Symptom Profile and Behavioral Associations in Frontotemporal Dementia vs. Alzheimer's Disease. *Arch Neurol*. 2009 July ; 66(7): 888–893.

Delgado, C y Salinas, P. Evaluación de las alteraciones cognitivas en adultos mayores. *Revista Hospital Clínico Universidad de Chile* (2009); 20:244-51.

Drijgers, RL, Verhey, FR., Leentjens, AF., Köhler, S., Aalten, P. Neuropsychological correlates of apathy in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease: the role of executive functioning. *International Psychogeriatrics*. 2011; 5

Drijgers, R., Aalten, P., Winogrodzka, A., Verhey, FR., Leentjens, AF. Pharmacological treatment of apathy in neurodegenerative diseases: a systematic review. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, 2009. 28, 13-22

Esposito, F., Rochat, L., Juillerat Van der Linden, AC., Lekeu, F., Quittre, A., Charnallet, A., Van der Linder, M. Apathy and executive dysfunction in Alzheimer's disease..Alzheimer disease and associated disorders 2010, 24, 6-8

Ferri, CP., Prince, M., Brayne, C., Brodaty, H., Fratiglioni, L., Ganguli, M., Hall, K., Hasegawa, K., Hendrie, H., Huang, Y., Jorm, A., Mathers, C., Menezes PR, Rommer, E., Scazufca, M. Global prevalence of dementia: a Delphi consensus study. Alzheimer's Disease International. 2005. 2112-7

Fernández Martínez M, Castro Flores J, Pérez de Las Heras S, et al. Prevalence of neuropsychiatric symptoms in elderly patients with dementia in Mungiald County. Dement Geriatr Cogn Disord. 2008; 103-108.

García-Alberca, JM, Lara, P., González-Barón, S., Barbancho, MA., Porta., D., Berthier, M. Prevalencia y comorbilidad de síntomas neuropsiquiátricos en la enfermedad de Alzheimer. Actas Esp Psiquiatr 2008;36(5):265-270

García-Ramos, R., Villanueva, C., Catalán, M., Reig-Ferrer, A., Matías- Guíu, J. Validation of a Spanish Version of the Lillie Apathy Rating Scale for Parkinson's Disease. The Scientific World Journal. Volume 2014, Article ID 849834, 7 pages.

Grober, E, Buschke, H Genuine memory deficits in dementia Dev. Neuropsychol, 3 (1987), pp. 13–36

Larrión, J. Valoración geriátrica integral (III). Evaluación de la capacidad funcional del anciano. ANALES Sin San Navarra 1999, Vol. 2, Suplemento 1.

Levy, R. , Dubois, B. Apathy and functional anatomy of the prefrontal cortex-basal ganglia circuits. Cereb Cortex 2005; 916-28.

Levy, R. Apathy: A pathology of goal-directed behaviour. A new concept of the clinic and pathophysiology of apathy. Revue Neurologique 168. 2012; 585-597

Litvan, I., Paulsen, JS., Mega, MS, et al. Neuropsychiatric assessment of patients with hyperkinetic and hypokinetic movement disorders. Arch. Neurol 1998;55:1313–19.

Marin R.S. Apathy: a neuropsychiatric syndrome. J Neuropsychiatry Clin Neurosci.1991. 3, 243-254

McKhann G et al. 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- 944.

McPherson S, Fairbanks L, Tiken S, et al. Apathy and executive function in Alzheimer s disease. J. Int Neuropsychol Soc. 2002; 373-381.

McKhann, GM., Knopman, DS., Chetkow, H., Hyman, BT., Jack, CR., Kawas, CH., Klunk, WE., Koroshetz, WJ., Manly, JJ., Mohs, RC., Morris, JC., Rossor, MN, Scheltens, P., Carrillo, MC., Thies, B., Weintraub, S., Phelps, CH. 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 2011. 263-269

Miyoshi, K., Morimura, Y. Clinical Manifestations of Neuropsychiatric Disorders. 2010; 1-2.

Mori, T., Shmada, H., Shinotoh, H., Hirano, S., Eguchi, Y., Yamada, M., Fukuhara, R., Tanimukai, S, Zhang, MR., Kuwabara, S., Ueno, S., Sahara, T. Apathy correlates with prefrontal amyloid β deposition in Alzheimer's disease. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2014;85:449-45.

Morris JC. The Clinical Dementia Rating (CDR): current version and scoring rules. Neurology. 1993;43 :2412-2414

Muñoz-Neira, C., López, O. L., Riveros, R., Núñez-Huasaf, J., Flores, P., & Slachevsky, A. The Technology-Activities of Daily Living Questionnaire: a version with a technology-related subscale. Dementia and geriatric cognitive disorders, 33(6), 361-371. (2012).

Muñoz-Neira, C, Henríquez, F. , Ihnen, J, Sánchez, M, Flores, P., Slachevsky, A. Propiedades psicométricas y utilidad diagnóstica del Addenbrooke's Cognitive Examination-Revises (ACE-R) en una muestra de ancianos chilenos. Rev Med Chile 2012; 140: 1006-1013

Mulin, et. Leone, E., Dujardin, K., Delliaux, M., Leentjens, A., Nobili, F., Dessi, B., Tible, O., Agüera-Ortiz, L., Osorio, RS., Yassavage, J., Dachevsky, D., Verhey, RJ, Cruz Jentoft, AJ., Blanc, O., Llorca, PM, Robert, PH. Diagnostic criteria for apathy in clinical practice. nt J Geriatr Psychiatry 2011; 26: 158-165.

Organización mundial de la salud. Nota descriptiva N°362. 2015. [Recuperado de: http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs362/es/](http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs362/es/).

Nelson, H.E. (1976) A modified card sorting test sensitive to frontal lobe deficits. Cortex, 12, 313-324.

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

Petersen, RC., Caracciolo, B., Brayne, C., Gauthier, S., Jelic, V., Fratiglioni, L. Et al. Mild cognitive impairment: a concept in evolution. *Journal of Internal Medicine*, 2014, 275; 214–228.

Pinto, P., Lanctot, K., Herrmann, N. Revisiting the cholinergic hypothesis of behavioral and psychological symptoms in dementia of the Alzheimer's type. *Ageing Research Reviews* 10 (2011) 404–412

Rosenberg, P., Mielke, M., Appleby, B., Oh, E., Leoursakos, JM., Lyketsos, C. Neuropsychiatric symptoms in MCI subtypes: the importance of executive dysfunction. *International Journal of Geriatric Psychiatry* 2011; 26: 364-372

Robert, P., Onyuke, CU., Leentjens, AF., Dujardin, K., Aalten, P., Starkstein, S., Verhey, FR., Yessavage, J., Clement, JP., Drapier, D., Bayle, F., Benoit, M., Boyer, P, Lorca, PM., Thibaut, F., Gauthier, S., Grossberg, G., Vellas, B., Byrme, J. Proposed diagnostic criteria for apathy in Alzheimer's disease and other neuropsychiatric disorders. *European Psychiatry* 2009;98–104.

Robert, PH., Mulin, E., Malléa, P., David, R. Apathy Diagnosis, Assessment, and Treatment in Alzheimer's Disease. *CNS Neuroscience & Therapeutics* 2010 (16) 263-267

Robert PH, Clairet, S., Benoit, M., Koutaich, J., Bertogliati, C., Tible, O., Caci, H., Borg, M., Brocker, P., Bedoucha, P. The apathy inventory: assessment of apathy and awareness in Alzheimer's disease, Parkinson's disease and mild cognitive impairment. *Int J Geriatr Psychiatry* 2002; 1099–105.

Slachevsky, A, Fuentes, P. Síntomas psicológicos y conductuales asociados a demencias: actualización terapéutica. *Rev Méd Chile* 2005; 133: 1242-1251.

Starkstein SE, Jorge R, Mizrahi R, Robinson RG. A prospective longitudinal study of apathy in Alzheimer's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2006; 8-11.

Starkstein SE, Mayberg HS, Preziosi TJ, Andrezejewski P, Leiguarda R, Robinson, RG. Reliability, validity, and clinical correlates of apathy in Parkinson's disease. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 1992; 134–9.

Starkstein, SE, Jorge, R., Mizrahi, R. The prevalence, clinical correlates and treatment of apathy in Alzheimer's disease. *Eur. J. Psychiat.* Vol. 20, N.º 2, (96-106) 2006

Sockeel, P, Dujardin, K., Devos, D., Denève, C., Destèe, A., Defebvre, L. The Lille apathy rating scale (LARS), a new instrument for detecting and quantifying apathy: validation in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2006 May;77(5):579-84.

Tagariello, P. Girardi b, M. Amore. Depression and apathy in dementia: Same syndrome or different constructs? A critical review. 2009; 1-4.

Tirapu-Ustárróz, J., Muñoz-Céspedes, JM., Pelgrín-Valero, C., Albéniz-Ferreras, A. Propuesta de un protocolo para la evaluación de las funciones ejecutivas. Revista de Neurología, 2005; 41: 177-86.

Torralva T, Roca M, Gleichgerrcht E, Bonifacio A, Rai- mondi C, Manes F. Validación de la versión en español del Addenbrooke's Cognitive Examination-Revised (ACE-R). Neurología 2011; 26: 351-6.

Waldemar G, Gauthier S, Jones R, et al. Effect of donepezil on emergence of apathy in mild to moderate Alzheimer's disease. Int J Geriatr Psychiatry 2011;26:150–7.

Whitehouse, PJ., Price DL, Clark AW, Coyle JT, DeLong MR: Alzheimer disease: evidence for selective loss of cholinergic neurons in the nucleus basalis. Ann Neurol 10:122-126, 1981

World Alzheimer Report 2015. The Global Impact of Dementia.An analysis of prevalence, incidence, cost and trends.

Anexos

Anexo 1

Hospital Clínico de la Universidad de Chile
Departamento de Neurología y Neurocirugía
Santos Dumont 999, 2º piso Sector E, teléfono: 9788058

CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PACIENTES CON ENFERMEDAD DE ALZHEIMER Formulario 1

MECANISMOS NEUROBIOLÓGICOS DE LA APATÍA EN LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER

Investigadoras: - Dra. Andrea Slachevsky f: 298008262; Dra. Carolina Delgado
f:29788716

Antes de tomar la decisión de participar en la investigación lea atentamente este formulario:

Se me ha informado que padezco enfermedad de Alzheimer y se me ha invitado a participar de este estudio en que se me realizarán 3 evaluaciones en las cuales debo concurrir al Hospital Clínico de la Universidad de Chile, mi participación implica que se me realizarán: 1 entrevista médica consistente en la realización de una historia clínica y examen neurológico por parte del neurólogo a cargo; 1 entrevista psicológica consistente en pruebas para evaluar la memoria y otros síntomas de mi ánimo y 1 estudio para evaluar apatía, el cual consistirá en la realización de una prueba que mide la conducta, la motivación, el rendimiento y reactividad autonómica ante la posibilidad de ganar una recompensa monetaria consistente en \$5000. Cada evaluación tiene una duración total aproximada de 1 hora, y se realizarán en días

separados. Ninguna de las intervenciones arriba enunciadas conlleva riesgos para mi salud.

Se me ha informado que toda la información será anónima y los resultados de este estudio se mantendrán en reserva y sólo serán de conocimiento de los investigadores.

Se me ha informado que no recibiré ningún beneficio médico o compensación económica por participar en el estudio. Mi participación no me representará gastos adicionales a mi ni a mi sistema de salud.

Con el objeto de promover la educación médica, consiento que se admita observadores en la sala donde se realizará mi evaluación

Estoy además en conocimiento que de no participar en este estudio o si deseo retirarme de éste, esto no cambiará en nada las prestaciones normales que pudiera requerir por parte de este Hospital.

Yo puedo solicitar información verbal o escrita acerca de los resultados de la investigación.

Si tengo preguntas o preocupaciones sobre este estudio, o experimento cualquier problema puedo comunicarse con: Dra Carolina Delgado. Al teléfono: 29788716. Este estudio cuenta con la aprobación del Comité de Ética Científico y de Investigación del Hospital Clínico de la Universidad de Chile, cualquier consulta llamar al teléfono 29789008 o al comiteetica@redclinicauchile.cl.

Por último señalo, que he leído este formulario y se me permitió realizar todas las preguntas que consideré de mi interés, las que fueron contestadas a mi entera satisfacción. Se me ha permitido consultar con mi médico de familia o pedir la opinión de otro profesional respecto a mi participación en este estudio. Entiendo se me darán copia de este documento. Consiento en participar en esta investigación

Nombre del participante:
.....

RUT.....

Firma.....Fecha.....

Nombre del testigo (si el estudio lo amerita)

.....

RUT..... Firma.....Fecha

Nombre del Investigador o médico
designado.....

RUT..... Firma.....Fecha

Nombre del Delegado del Director o Ministro de
Fe.....

Hospital Clínico de la Universidad de Chile
Departamento de Neurología y Neurocirugía
Santos Dumont 999, 2° piso Sector E, teléfono: 9788058

CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA personas mayores de 60 años Formulario

2

MECANISMOS NEUROBIOLÓGICOS DE LA APATÍA EN LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER

Investigadoras: - Dra. Andrea Slachevsky f: 298008262; Dra. Carolina Delgado
f:29788716

Antes de tomar la decisión de participar en la investigación lea atentamente este formulario.

Se me ha invitado a participar de este estudio en que se me realizarán 4 evaluaciones en las cuales debo concurrir al Hospital Clínico de la Universidad de Chile, mi participación implica que se me realizarán: 1 entrevista médica consistente en la realización de una historia clínica y examen neurológico por parte del neurólogo a cargo; 1 entrevista psicológica consistente en pruebas para evaluar la memoria y otros síntomas de mi ánimo y 1 estudio para evaluar apatía, el cual consistirá en la realización de una prueba que mide la conducta, la motivación, el rendimiento y reactividad autonómica ante la posibilidad de ganar una recompensa monetaria consistente en \$5000. Cada evaluación tiene una duración total aproximada de 1 hora, y se realizarán en días separados.

Se me ha informado que toda la información será anónima y los resultados de este estudio se mantendrán en reserva y sólo serán de conocimiento de los investigadores.

Se me ha informado que no recibiré ningún beneficio médico o compensación

económica por participar en el estudio. Mi participación no me representará gastos adicionales ni a mi ni a mi sistema de salud.

Con el objeto de promover la educación médica, consiento que se admita observadores en la sala donde se realizará mi evaluación

Estoy además en conocimiento que de no participar en este estudio o si deseo retirarme de éste, esto no cambiará en nada las prestaciones normales que pudiera requerir por parte de este Hospital.

Yo puedo solicitar información verbal o escrita acerca de los resultados de la investigación.

Si tengo preguntas o preocupaciones sobre este estudio, o experimento cualquier problema puedo comunicarse con: Dra Carolina Delgado. Al teléfono: 29788716. Este estudio cuenta con la aprobación del Comité de Etica Científico y de Investigación del Hospital Clínico de la Universidad de Chile, cualquier consulta llamar al teléfono 29789008 o al comiteetica@redclinicauchile.cl.

Por último señalo, que he leído este formulario y se me permitió realizar todas las preguntas que consideré de mi interés, las que fueron contestadas a mi entera satisfacción. Se me ha permitido consultar con mi médico de familia o pedir la opinión de otro profesional respecto a mi participación en este estudio. Entiendo se me darán copia de este documento. Consiento en participar en esta investigación

Nombre del participante:

.....

RUT.....

Firma.....Fecha.....

Nombre del testigo (si el estudio lo amerita)

.....

RUT..... Firma.....Fecha

RUT..... Firma.....Fecha

Anexo 2

The Apathy Evaluation Scale-version clínico (AES-C) (Marin, et al., 1991)

Evalúe cada ítem basado en una entrevista con el sujeto. La entrevista debe comenzar con una descripción de los intereses del sujeto, actividades de la vida diaria. Base sus evaluaciones en información verbal y no verbal. Las evaluaciones deben basarse en las últimas 4 semanas. Para la evaluación de cada ítem debe considerar:

No es característico Poco característico Relativamente característico Muy característico

- | 1 | 2 | 3 | 4 |
|---------|---|---|---|
| 1. ___ | | | |
| 2. ___ | | | |
| 3. ___ | | | |
| 4. ___ | | | |
| 5. ___ | | | |
| 6. ___ | | | |
| 7. ___ | | | |
| 8. ___ | | | |
| 9. ___ | | | |
| 10. ___ | | | |
| 11. ___ | | | |
| 12. ___ | | | |
| 13. ___ | | | |
| 14. ___ | | | |
| 15. ___ | | | |
| 16. ___ | | | |
| 17. ___ | | | |
| 18. ___ | | | |

Anexo 3

Inventario Neuropsiquiátrico (Cummings, et al., 1994) (NPI-Q)

J. CUESTIONARIO DEL COMPORTAMIENTO NPI-Q (Llenado por el Informante)

Responda el siguiente cuestionario basándose en cambios ocurridos desde que él/ella empezó a experimentar sus dificultades

Marque "no" si los síntomas no ocurren en la actualidad.

Marque "sí" sólo si los síntomas ocurren en la actualidad PARA CADA ÍTEM MARCADO CON "SÍ". INDIQUE LOS SIGUIENTES ÍTEMS



Gravedad	Estrés
1 Leve (evidente, pero no un cambio significativo)	0 No existe afectación
2 Moderado (significativo, pero no un cambio drástico)	1 Mínima (poca afectación, no me significa un problema)
3 Severa (cambio drástico, muy marcado)	2 Leve (sin demasiado 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)

1. Delirios ¿Cree el/la 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 quienes dicen ser, o que su casa no es su casa?

No Sí

GRAVEDAD: ① ② ③ → ESTRÉS: ① ② ③ ④ ⑤

2. Alucinaciones. ¿El/la paciente ve cosas o personas inexistentes o dice que escucha voces o ruidos que no existen? ¿Habla con personas que no están realmente presentes?

No Sí

GRAVEDAD: ① ② ③ → ESTRÉS: ① ② ③ ④ ⑤

3. Agitación / Agresión ¿El/la 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?

No Sí

GRAVEDAD: ① ② ③ → ESTRÉS: ① ② ③ ④ ⑤

4. Depresión / Disforia. ¿El/la paciente está triste o desanimado? ¿Llora?

No Sí

GRAVEDAD: ① ② ③ → ESTRÉS: ① ② ③ ④ ⑤

5. Ansiedad. ¿El/la 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?

No Sí

GRAVEDAD: ① ② ③ → ESTRÉS: ① ② ③ ④ ⑤

6. Exaltación / Euforia. ¿Parece el/la paciente estar demasiado alegre? (se refiere a una alegría anormal, excesiva, diferente a cómo ha sido siempre).

No Sí

GRAVEDAD: ① ② ③ → ESTRÉS: ① ② ③ ④ ⑤

Responda el siguiente cuestionario basándose en cambios ocurridos desde que él/ella empezó a experimentar sus dificultades

Marque "no" si los síntomas no ocurren en la actualidad.

Marque "sí" sólo si los síntomas ocurren en la actualidad PARA CADA ÍTEM MARCADO CON "SÍ". INDIQUE LOS SIGUIENTES ÍTEMS



Gravedad	Estrés
1 Leve (evidente, pero no un cambio significativo)	0 No existe afectación
2 Moderado (significativo, pero no un cambio drástico)	1 Mínima (poca afectación, no me significa un problema)
3 Severa (cambio drástico, muy marcado)	2 Leve (sin demasiado 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)

7. Apatía / Indiferencia ¿El/la paciente parece poco interesado, poco motivado para hacer cosas, menos activo que de costumbre, incluso habla menos?

No Sí

GRAVEDAD: ① ② ③ → ESTRÉS: ① ① ② ③ ④ ⑤

8. Desinhibición ¿El/la paciente actúa impulsivamente, dice cosas que normalmente no se dicen o se hacen en público? (cosas que incluso pueden hacerle sentir a Ud. "vergüenza")

No Sí

GRAVEDAD: ① ② ③ → ESTRÉS: ① ① ② ③ ④ ⑤

9. Irritabilidad /Labilidad ¿Está el /la paciente irritable o se molesta con facilidad? ¿Tiene "arranques" repentinos de mal humor o ira que no corresponden a su carácter habitual? ¿Se muestra impaciente?

No Sí

GRAVEDAD: ① ② ③ → ESTRÉS: ① ① ② ③ ④ ⑤

10. Conducta motora anómala ¿El/la paciente se dedica a repetir actos como dar vueltas por la casa, abrir cajones o armarios, o a hacer otras cosas repetitivamente con la ropa, con los dedos o con otros objetos?

No Sí

GRAVEDAD: ① ② ③ → ESTRÉS: ① ① ② ③ ④ ⑤

11. 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?

No Sí

GRAVEDAD: ① ② ③ → ESTRÉS: ① ① ② ③ ④ ⑤

12. Apetito / Alimentación ¿El/la paciente ha perdido o ganado apetito y/o peso, o ha cambiado de gustos en las comidas?

No Sí

GRAVEDAD: ① ② ③ → ESTRÉS: ① ① ② ③ ④ ⑤

Anexo 4

Activities of Daily Living Questionnaire (T-ADLQ) (Muñoz, et al., 2012)

G. CUESTIONARIO DE ACTIVIDADES DE LA VIDA DIARIA (Llenado por el Informante)

Marque con una X la alternativa que mejor describa la situación actual de él(ia) paciente con respecto a las actividades que se mencionan a continuación:

1. Actividades de autocuidado

A. Comer

- 0. No tiene problemas.
- 1. Es independiente, pero come despacio o derrama un poco.
- 2. Necesita ayuda para cortar o servir líquidos; derrama a menudo.
- 3. Se le debe dar de comer la mayoría de los alimentos.
- 9. No sé.

B. Vestirse

- 0. No tiene problemas
- 1. Es independiente, pero de manera lenta o torpe.
- 2. Se equivoca en el orden, olvida algunas prendas.
- 3. Necesita ayuda para vestirse.
- 9. No sé

C. Bañarse o ducharse

- 0. No tiene problemas
- 1. Se baña solo, pero necesita que se lo recuerden.
- 2. Se baña con ayuda.
- 3. Debe ser bañado(a) por otro.
- 9. No sé

D. Ir al baño (orinar o defecar)

- 0. Va al baño de manera independiente
- 1. Va al baño cuando se lo recuerdan; tiene algunos accidentes, ensucia.
- 2. Necesita ayuda para ir al baño.
- 3. No tiene control sobre orinar o defecar.
- 9. No sé.

E. Ingesta de medicamentos

- 0. Se acuerda sin ayuda.
- 1. Se acuerda si sus medicamentos se mantienen en un lugar especial.
- 2. Necesita recordatorio hablado o escrito.
- 3. Hay que darle los medicamentos.
- 9. No toma usualmente medicamentos o no sé.

F. Interés en su apariencia personal

- 0. Igual que siempre.
- 1. Se interesa sólo cuando va a salir, pero no cuando está en su casa.

- 2. Permite que lo(a) arreglen, o sólo lo hace cuando se lo piden.
- 3. Resiste los esfuerzos del cuidador para limpiarlo(a) y arreglarlo(a).
- 9. No sé

2. Cuidado del hogar

A. Preparar alimentos, cocinar

- 0. Planifica y prepara comida sin dificultad.
- 1. Prepara algunas comidas, pero menos que lo habitual o con menos variedad.
- 2. Se sirve comida sólo si ésta ya ha sido preparada.
- 3. No hace nada para preparar comidas.
- 9. Nunca hizo esta actividad o no sé.

B. Poner la mesa

- 0. Sin problemas.
- 1. Es independiente, pero de manera lenta o torpe.
- 2. Olvida elementos o los pone en el lugar equivocado.
- 3. Ya no realiza esta actividad.
- 9. Nunca hizo esa actividad o no sé.

C. Aseo del hogar

- 0. Mantiene la casa como siempre.
- 1. Realiza al menos la mitad de la labor.
- 2. Ocasionalmente sacude o realiza pequeños trabajos.
- 3. Ya no realiza el aseo del hogar.
- 9. Nunca hizo esta actividad o no sé

D. Mantenimiento de la casa

- 0. Realiza todas las tareas habituales.
- 1. Realiza al menos la mitad de las tareas usuales.
- 2. Barre ocasionalmente o realiza otras labores simples.
- 3. Ya no realiza labores domésticas.
- 9. Nunca hizo esta actividad o no sé

E. Reparaciones del hogar

- 0. Realiza todas las reparaciones usuales.
- 1. Realiza por lo menos la mitad de las reparaciones usuales.
- 2. Ocasionalmente realiza reparaciones menores.
- 3. Ya no realiza ninguna reparación.
- 9. Nunca hizo esta actividad o no sé.

F. Lavado de ropa

- 0. Realiza el lavado de la ropa como siempre (mismo horario, misma rutina).
- 1. Realiza el lavado de la ropa con menor frecuencia.

2. Realiza el lavado de la ropa sólo si se lo recuerdan; deja fuera el detergente, olvida pasos.
3. Ya no realiza el lavado.
9. Nunca hizo esta actividad o no sé.

3. Trabajo y recreación

A. Trabajo

0. Continúa trabajando como habitualmente.
1. Tiene leves dificultades con las responsabilidades habituales.
2. Trabaja en un lugar menos exigente o en jornada parcial; está en riesgo de perder su trabajo.
3. Ya no trabaja.
9. Nunca ha trabajado o se retiró antes de la enfermedad o no sé.

B. Recreación

0. Igual que siempre.
1. Participa con menor frecuencia en actividades recreativas.
2. Ha perdido algunas habilidades necesarias para las actividades recreativas (por ejemplo: fútbol, jugar a las cartas); se le debe convencer para participar.
3. Ya no realiza actividades recreativas.
9. Nunca ha realizado una actividad recreativa o no sé.

C. Organizaciones

0. Asiste a reuniones y toma responsabilidades como habitualmente.
1. Asiste con menor frecuencia a reuniones.
2. Asiste ocasionalmente; no tiene mayores responsabilidades.
3. Ya no asiste.
9. Nunca ha participado en organizaciones o no sé.

D. Desplazamiento

0. Igual que siempre.
1. Sale si otro maneja.
2. Sale en silla de ruedas.
3. Está confinado a su casa o al hospital.
9. No sé.

4. Compras y dinero

A. Compra de alimentos

0. Sin problemas.
1. Olvida productos o compra productos innecesarios.
2. Necesita estar acompañado(a) o supervisado(a) mientras compra.
3. Ya no realiza las compras.

9. Nunca ha tenido esta responsabilidad o no sé.

B. Manejar dinero en efectivo

0. No tiene problemas.
1. Tiene dificultad para pagar el monto apropiado, contar.
2. Pierde el dinero u olvida donde lo dejó.
3. Ya no maneja dinero.
9. Nunca ha tenido esta responsabilidad o no sé.

C. Manejo de las finanzas

0. No tiene problemas para pagar cuentas e ir al banco.
1. Paga tarde las cuentas; tiene algunos problemas para hacer cheques.
2. Olvida pagar las cuentas; tiene problemas para manejar sus finanzas; necesita ayuda de otros.
3. Ya no maneja las finanzas.
9. Nunca ha tenido esta responsabilidad o no sé.

5. Viajes

A. Transporte público

0. Utiliza el transporte público como habitualmente.
1. Utiliza el transporte público con menor frecuencia.
2. Se ha perdido usando el transporte público.
3. Ya no usa el transporte público.
9. Nunca ha usado el transporte público con regularidad o no sé.

B. Manejo de vehículos

0. Maneja como siempre.
1. Maneja de manera más cautelosa.
2. Maneja de forma más descuidada; se ha perdido manejando.
3. Ya no maneja.
9. Nunca ha manejado o no sé.

C. Movilidad en su barrio

0. Igual que siempre.
1. Sale con menos frecuencia.
2. Se ha perdido en su barrio.
3. Ya no sale sin estar acompañado.
9. Esta actividad la tenía restringida desde antes o no sé.

D. Viajes fuera del ambiente familiar

0. Igual que siempre.
1. Ocasionalmente se desorienta en entornos no familiares.
2. Se desorienta con facilidad pero se las arregla si está acompañado.
3. Ya no puede viajar.

9. Nunca realizó esta actividad o no sé.

6. Comunicación

A. Uso del teléfono

0. Igual que siempre.

1. Llama a unos pocos números conocidos.

2. Solo contesta el teléfono (no realiza llamadas).

3. No usa el teléfono para nada.

9. Nunca ha usado el teléfono o no sé.

B. Conversación

0. Igual que siempre

1. Menos conversador; tiene dificultades para recordar palabras o nombres.

2. Comete ocasionalmente errores al hablar.

3. Su lenguaje casi no se entiende.

9. No sé

C. Comprensión

0. Comprende todo lo que se le dice usualmente.

1. Pide que le repitan lo que se le dijo.

2. Ocasionalmente tiene problemas en comprender conversaciones o algunas palabras.

3. La mayoría de las veces no entiende lo que la gente dice.

9. No sé.

D. Lectura

0. Lee igual que siempre.

1. Lee con menor frecuencia.

2. Tiene dificultad para comprender o recordar lo leído.

3. Ya no lee.

9. Nunca leyó mucho o no sé.

E. Escritura

0. Igual que siempre.

1. Escribe con menor frecuencia, comete ocasionalmente errores de ortografía.

2. Escribe su nombre, pero nada más.

3. Nunca escribe.

9. Nunca escribió mucho o no sé.

7. Tecnología

A. Uso del computador

0. Utiliza el computador regularmente. Realiza tareas en diferentes programas.

1. Puede prender el computador y realizar tareas básicas.

2. Sólo recuerda como prender y/o apagar el computador.

3. Ya no ocupa el computador.

9. Nunca lo ha ocupado antes o no sé.

B. Uso del teléfono celular

0. Utiliza el teléfono celular de manera regular, maneja sin dificultades sus diferentes funciones.

1. Sabe cómo contestar o realizar llamadas con el teléfono celular.

2. Tiene dificultades para recordar cómo contestar una llamada.

3. Ya no sabe como ocuparlo.

9. Nunca ha usado celular / no sé.

C. Uso del cajero automático

0. Utiliza el cajero automático, saca dinero y/o realiza diversas transacciones.

1. Tiene algunos problemas para recordar cómo sacar dinero.

2. No recuerda la clave para ingresar a su cuenta.

3. Ya no ocupa el cajero automático.

9. Nunca ha ocupado cajero automático / no sé.

D. Acceso a internet

0. Busca fluidamente información en Internet, utiliza sitios de su interés.

1. Navega en Internet con alguna ayuda.

2. Olvida contraseñas y sitios web para revisar su información.

3. Ya no ocupa Internet.

9. Nunca ha ocupado Internet o no sé.

E. Uso del correo electrónico

0. Ocupa regularmente el email para comunicarse con sus contactos, recibe y envía archivos adjuntos.

1. Sólo revisa y responde correos. No sabe adjuntar datos.

2. No recuerda su contraseña o el sitio web donde tiene su correo electrónico.

3. Ya no usa su correo para comunicarse.

9. Nunca ha usado correo electrónico o no sé.

Deterioro = $\frac{\text{Suma de todas las puntuaciones}}{3 \times \text{número total de ítems respondidos}} \times 100$
Funcional (Excluir respuestas 9)

Anexo 5

Structured Clinical Interview for Depression, (DSM-IV) (SCID)

SCID Nombre:
 Quién responde: Informante____ Pac____

Fecha:

SCID	SI	NO
1. Ánimo Depresivo (A1) En los últimos tres meses, ¿Ha estado (le ha parecido que el paciente ha estado) triste, melancólico o bajoneado, la mayor parte del día, casi todos los días por dos semanas o más?		
2. Interés disminuido (A2) En los últimos tres meses, ¿Ha notado (le ha parecido que el paciente ha tenido) pérdida de interés en el trabajo, hobbies, o en cosas que habitualmente hace para entretenerse, casi todos los días?		
3. Cambio de apetito o peso (A3) En los últimos tres meses, ¿Ha notado (le ha parecido que el paciente ha tenido) cambios en su apetito comparado a como era habitualmente? Por ejemplo, tiene menor deseo de comer? (comida presentada de la manera habitual)		
4. Insomnio o hipersomnia (A4) En los últimos tres meses, ¿Ha tenido (le ha parecido que el paciente ha tenido) dificultad para conciliar el sueño, o se despierta mucho en la noche, o despierta muy temprano? O, ha tenido un período de 2 semanas en que ha dormido mucho más de lo habitual por día?		
5. Agitación o retardo psicomotor (A5) Ha tenido un período de 2 semanas o más, en que ha sentido la necesidad de estar constantemente moviéndose, o de estar inquieto, o hiperactivo casi todos los días? (Por ej. mover el pie o las manos o no poder estar quieto en la silla? O al revés, de estar más quieto de lo habitual casi todos los días por 2 semanas o más?		
6. Fatiga o falta de energía (A6) En los últimos tres meses, ¿Ha estado cansado o sin energía casi todos los días, por 2 semanas o más?		
7. Sentimiento de ser inútil o culpa excesiva/inapropiada (A7) En los últimos tres meses, ¿Ha estado o expresado sentimientos de de baja autoestima por ej. "no sirvo para nada" o culpa casi todos los días por 2 semanas o más?		
8. Indecisión (A8) En los últimos tres meses, ¿Ha tenido más dificultad para tomar decisiones sobre cosas en las que no tenía habitualmente problemas, o dificultad para concentrarse, casi todos los días por 2 semanas o más?		
9. Ideas recurrentes de muerte o ideación suicida (A9) En los últimos tres meses, ha dicho que no vale la pena vivir, o quiere morir, o ha hablado de suicidio?		
10. Es positivo si contesta SI en más de 5, incluyendo una de las 2 primeras preguntas. (A10)		

Anexo 6

Clinical Dementia rating (CDR) (Morris, et al., 1993).

Valoración Clínica de Demencia[®] (Spanish version of CDR)

Valoración Clínica de Demencia (CDR)	0	0.5	1	2	3
--------------------------------------	---	-----	---	---	---

	Deterioro				
	Ninguno 0	Dudoso 0.5	Leve 1	Moderado 2	Grave 3
Memoria	Sin pérdida de memoria o leves olvidos inconstantes	Olvidos leves constantes; recolección parcial de eventos; olvidos "benignos"	Pérdida moderada de memoria; más marcada para eventos recientes; el defecto interfiere con las actividades diarias	Pérdida grave de memoria; sólo retiene materias con mucho aprendizaje; materias nuevas se pierden con rapidez	Pérdida grave de memoria; sólo retiene fragmentos
Orientación	Completamente orientado	Completamente orientado pero con leve dificultad para las relaciones temporales	Dificultad moderada con las relaciones temporales; orientado en el lugar del examen; puede tener algo de desorientación geográfica en otro lugar	Dificultad grave con las relaciones temporales; habitualmente desorientado en el tiempo; a menudo en el lugar	Orientado sólo en persona
Razonamiento y solución de problemas	Resuelve los problemas diarios y se encarga bien de los negocios y finanzas; razonamiento bueno con relación al comportamiento previo	Leve dificultad para resolver problemas, similitudes y diferencias	Dificultad moderada para hacer frente a problemas, similitudes y diferencias; razonamiento social habitual mantenido	Grandes dificultades para hacer frente a problemas, similitudes y diferencias; juicio social habitual limitado	Incapaz de razonar o resolver problemas
Actividades fuera de casa	Función independiente a su nivel habitual en el trabajo, compras, voluntariado y agrupaciones sociales	Leve dificultad en estas actividades	Incapaz de ser independiente en estas actividades, aunque aún puede participar en alguna; parece normal a primera vista	Incapaz de ser independiente fuera de casa Parece estar lo suficientemente bien como para realizar funciones fuera de casa	
Actividades domésticas y aficiones	Vida en casa, aficiones e intereses intelectuales bien conservados	Vida en casa, aficiones e intereses intelectuales algo limitados	Dificultad leve pero clara de su actividad doméstica; abandono de las tareas más difíciles; abandono de las aficiones e intereses más complicados	Sólo realiza tareas simples; intereses muy restringidos y mal mantenidos	Sin función significativa en casa
Cuidado personal	Completamente capaz de cuidarse por sí mismo/a		Necesita recordatorios	Requiere ayuda para vestirse, asearse y encargarse de sus efectos personales	Requiere mucha ayuda para su cuidado personal; incontinencia frecuente

Puntúe sólo cuando disminuya del nivel previo habitual debido a pérdida cognitiva, no a limitaciones debidas a otros factores.

f:\instituti\cultadap\project\ja1431\question\cdr-m\spanish\final\cdrspa.q.doc-02/03/2001

Anexo 7

Escala de apatía Lillie (LARS)

Como en la versión del paciente, la versión del cuidador de la Escala de Lille para la evaluación de la apatía (LARS-i) comprende 33 preguntas pertenecientes a nueve dominios, cada uno de los cuales corresponde a una manifestación clínica de la apatía. La entrevista está estructurada y, para obtener resultados válidos, las preguntas deberían plantearse como están expresadas.

Antes de comenzar la entrevista, el cuidador debe recibir las siguientes instrucciones:

"Voy a hacerle algunas preguntas acerca de la vida cotidiana de su cónyuge [o cualquier otra palabra que describa de forma adecuada la relación que existe entre el cuidador y el paciente]. Es importante que usted base sus respuestas en las últimas cuatro semanas".

Para cada pregunta se propone un modelo de puntuación preciso, que debería seguirse de la forma más fiel posible. Cuando un ítem no aplica para el paciente, este recibe la puntuación "0" por ser "no aplicable" (N.A.). Cuando la respuesta no es clara en lo absoluto y no se puede clasificar, también recibe puntuación "0" por tratarse de una "respuesta no clasificable".

El rango de la puntuación total de la escala va de -36 (menos apático) a +36 (más apático).

1.Productividad diaria.

Ninguna	2
Algunas actividades, pero sólo las que inicia el cuidador	1
Algunas actividades las inicia él mismo, pero las otras las inicia el cuidador	0
El día típico es muy ocupado, pero siempre sigue la misma rutina	-1
El día típico es muy ocupado y la respuesta muestra que las actividades sí cambian dependiendo del día de la semana o la estación del año	-2

- ¿A qué se dedica su familiar durante el día? Escriba brevemente sobre la vida cotidiana de él (ella).

Número y variedad de actividades mencionadas

-¿Hay períodos en que él (ella) se encuentra completamente inactivo(a)?

Sí, la mayoría del tiempo él (ella) no hace nada	2
Sí, él (ella) está inactivo(a), excepto cuando se baña y durante las comidas	1
Sí, hay varios períodos de inactividad durante el día	0
No, nunca presenta más de un periodo de inactividad durante el día	-1
No, él (ella) siempre está ocupado(a) haciendo algo	-2

2. Intereses

¿Cuáles son los intereses de su familiar? ¿Qué le gusta hacer a él (ella) para mantenerse ocupado(a)?

Número y variedad de actividades mencionadas

Ninguna o solo una	1
Varias	2
Lamenta tener que elegir entre tantas actividades	-1

- ¿Cuántas veces a la semana él (ella)... (realiza el primer pasatiempo mencionado anteriormente)?

Menos de una vez a la semana	1
Una o varias veces a la semana	0
Lamenta no poder dedicar más tiempo a la actividad en cuestión	-1

-¿Él (ella) se interesa por la actividad como lo solía hacer?

No, ya no le interesa en absoluto	2
Él (ella) está mucho menos interesado que antes	1
N.A. Respuesta no clasificable	0
Él (ella) está casi tan interesado como antes (una pequeña reducción)	-1
Él (ella) está casi tan interesado (o quizás incluso más) que antes	-2

3. Iniciativa

- En general, ¿es él (ella) quien decide hacer cosas o necesita que alguien lo(a) presione un poco?

Tengo que presionarlo(a)	1
N.A. Respuesta no clasificable	0
Él (ella) hace las cosas por él(ella)mismo/a	-1

- Cuando él (ella) tiene que ir a una cita, una reunión o un evento formal, ¿necesita que alguien le diga que se arregle?

Necesito decirle	1
N.A. Respuesta no clasificable	0
Él (ella) se arregla de manera espontánea	-1

- Cuando él (ella) debe pedir una hora (por ejemplo, para el doctor o el dentista), ¿lo hace él (ella) mismo(a) o espera para a que usted lo haga?

Él (ella) espera a que yo lo haga	1
N.A. Respuesta no clasificable	0
Él (ella) lo hace por sí solo/a	-1

- ¿Él (ella) realiza actividades de la vida diaria de manera espontánea o necesita que usted se lo pida?

Tengo que pedírselo	1
N.A. Respuesta no clasificable	0
Él (ella) las realiza con espontaneidad	-1

4. Interés por lo novedoso

- ¿A él (ella) le gusta descubrir algo nuevo (un nuevo programa de TV o libro)?

No, eso no <input type="checkbox"/> le interesa <input type="checkbox"/>	1
N.A. Respuesta no clasificable	0
Sí, eso le interesa	-1

- ¿A él (ella) le gusta probar herramientas y/o productos nuevos, o recetas con las que no se encuentra familiarizado?

No, eso no le interesa	1
N.A. Respuesta no clasificable	0
Sí, le gusta probar cosas con las que no está familiarizado	-1

¿A él (ella) le gusta visitar lugares a los que no ha ido anteriormente?

No, eso no le interesa	1
N.A. Respuesta no clasificable	0
Sí, le gusta visitar lugares a los que nunca ha ido con anterioridad	-1

¿Cuando él (ella) sale en auto o cuando viaja en tren o bus, ¿disfruta viendo el paisaje, las casas etc.?

No, eso no le interesa	1
N.A. Respuesta no clasificable	0
Sí, le gusta ver si algo ha cambiado	-1

5. Motivación –acciones voluntarias

- Cuando él (ella) decide hacer algo, ¿puede esforzarse fácilmente o le es difícil?

Para él (ella) resultadifícil hacer un esfuerzo	1
N.A. Respuesta no clasificable	0
Para él (ella) resulta fácil hacer un esfuerzo	-1

- Cuando él (ella) no logra hacer algo, ¿intenta buscar otras soluciones?

No, se da por vencido(a)	1
N.A. Respuesta no clasificable	0
Sí, lo intenta otra vez	-1

- Cuando él (ella) decide realizar algo, ¿lo hace hasta terminarlo o tiende a darse por vencido?

Él (ella) tiende a darse por vencido - él (ella) se desanima con facilidad	1
N.A. Respuesta no clasificable	0
Él (ella) lo termina	-1

- Cuando él (ella) no puede encontrar algo (por ejemplo, un documento o un objeto), ¿lo busca aunque eso signifique mucho esfuerzo?

No, si no lo encuentra rápidamente, él (ella) cesa su búsqueda	1
N.A. <input type="checkbox"/> Respuesta no clasificable <input type="checkbox"/>	0
Sí, lo busca hasta que lo encuentra	-1

6. Respuestas emocionales

- Cuando él (ella) ve una película, ¿se emociona o conmueve con facilidad?

No, no experimenta ninguna emoción en particular	1
N.A. <input type="checkbox"/> Respuesta no clasificable <input type="checkbox"/>	0
Sí, se emociona con facilidad	-1

- Cuando alguien le cuenta a él (ella) un chiste o cuando él (ella) ve un programa de comedia en la TV, ¿se ríe con facilidad?

No, no experimenta ninguna emoción en particular	1
N.A. <input type="checkbox"/> Respuesta no clasificable <input type="checkbox"/>	0
Sí, se pone reír	-1

- ¿Él (ella) se alegra cuando escucha buenas noticias?

No, no experimenta ninguna emoción en particular	1
N.A. <input type="checkbox"/> Respuesta no clasificable <input type="checkbox"/>	0
Sí, él (ella) se alegra	-1

- ¿Él (ella) se pone triste cuando escucha malas noticias?

No, no experimenta ninguna emoción en particular	1
N.A. <input type="checkbox"/> Respuesta no clasificable <input type="checkbox"/>	0
Sí, se pone triste: las malas noticias lo (a) preocupan	-1

7. Preocupaciones

- ¿Él (ella) se preocupa cuando tiene un problema (por ejemplo, si su televisor no funciona)?

No	1
N.A. <input type="checkbox"/> Respuesta no clasificable <input type="checkbox"/>	0
Sí, se preocupa fácilmente	-1

- Cuando algo no funciona o cuando sucede algo inesperado ¿él (ella) piensa en buscar alguna solución?

No, no se molesta en buscarla	1
N.A. Respuesta no clasificable	0
Sí, él (ella) busca una solución	-1

- Cuando usted o alguien cercano tiene un problema no muy grave (están enfermos, por ejemplo), ¿se preocupa él (ella)?

No, no se preocupa mucho	1
N.A. Respuesta no clasificable	0
Sí, se preocupa	-1

- De manera regular, ¿a él (ella) le gusta preguntar cómo está su familia y sus amigos?

No, con frecuencia espera a que alguien le diga cómo están	1
N.A. <input type="checkbox"/> Respuesta no clasificable	0
Sí, siempre pregunta cómo están (los llama por teléfono, etc.)	-1

8. Vida social

- ¿Él (ella) tiene amigos?

No, no tiene muchos amigos o ya no los ve	1
N.A. Respuesta no clasificable	0
Sí, tener amigos es muy importante para él (ella)	-1

- Cuando él (ella) se junta con sus amigos, ¿disfruta estar con ellos o le resulta una tarea fastidiosa?

Es una tarea fastidiosa	1
N.A. Respuesta no clasificable	0
Lo disfruta	-1

- En una conversación, ¿tiende a ser él (ella) quien la inicia o los otros tienden a hablarle primero?

Solo habla si alguien comienza a hablarle	1
N.A. <input type="checkbox"/> Respuesta no clasificable <input type="checkbox"/>	0
Él (ella) nicia la conversación de forma espontánea	-1

- Durante una discusión, ¿él (ella) da su opinión espontáneamente o apoya la opinión de alguien más?

Tiende a apoyar la opinión de alguien más	1
N.A. Respuesta no clasificable	0
Sí, da su opinión de manera espontánea	-1

9. Conciencia de sí mismo

- Él (ella) es capaz de criticar sus propias decisiones y cambiar sus opiniones o acciones?

No, no puede hacerlo	1
N.A. Respuesta no clasificable	0
Sí, a veces lo hace	-1

- Después de tomar una decisión, ¿piensa él (ella) a veces que ha optado por la alternativa equivocada?

No, está contento con la alternativa que ha tomado	1
N.A. Respuesta no clasificable	0
Sí, a veces él (ella) lamenta haber optado por ciertas alternativas	-1

- ¿A veces se siente culpable después de haberse comportado de manera desagradable con alguien?

No, no le importa	1
N.A. Respuesta no clasificable	0
Sí, se siente avergonzado(a) de mí mismo(a)	-1

- Si durante una discusión él (ella) se da cuenta de que estaba equivocado(a), ¿es capaz de admitirlo (al menos para él (ella) mismo/a)?

No, no admite que está equivocado/a	1
N.A. Respuesta no clasificable	0
Sí, lo admite	-1

Sub-escalas		Puntaje									
Productividad diaria	PD	-4	-3	-2	-1	0	1	2	3	4	
Intereses	INT	-4	-3	-2	-1	0	1	2	3	4	
Iniciativa	INI	-4	-3	-2	-1	0	1	2	3	4	
Interés por lo novedoso	IN	-4	-3	-2	-1	0	1	2	3	4	
Motivación - acciones voluntarias	M	-4	-3	-2	-1	0	1	2	3	4	
Respuestas emocionales	RE	-4	-3	-2	-1	0	1	2	3	4	
Preocupaciones	P	-4	-3	-2	-1	0	1	2	3	4	
Vida social	VS	-4	-3	-2	-1	0	1	2	3	4	
Conciencia de sí mismo	CM	-4	-3	-2	-1	0	1	2	3	4	