

# ***L'anosognòsia en la malaltia d'Alzheimer.***

***Prevalença, avaluació, factors de risc i  
repercussions sobre els pacients i  
els seus cuidadors.***

Tesi doctoral

Oriol Turró Garriga

*Programa de doctorat de Psiquiatria*  
*Departament de Psiquiatria i medicina legal*  
*Facultat de Medicina*

**L'anosognòsia en la malaltia d'Alzheimer:  
Prevalença, avaluació, factors de risc i repercussions  
sobre els pacients i els seus cuidadors**

Autor

Oriol Turró Garriga

Directors

Dr. Josep Garre Olmo

Dr. Josep Lluís Conde Sala

Tutor-UAB

Dr. Adolf Tobeña Pallarès

2015



Aquesta tesi doctoral no hagués estat possible sense el suport de la Roser i de la família, ni tampoc sense la col·laboració i complicitat dels professionals i amics de la Unitat de Recerca i de la UVaMiD de l'IAS. No obstant, vull agrair especialment al Dr. Secundino López Pousa la seva confiança, al Dr. Josep Garre Olmo el seu rigor, al Dr. Joan Vilalta Franch la seva passió i al Dr. Josep Lluís Conde Sala la seva complicitat.

Moltes gràcies.



# Índex

0. RESUM .....	9
1. INTRODUCCIÓ.....	13
1.1 La demència associada a la malaltia d'Alzheimer.....	13
1.2 L'anosognòsia.....	21
1.3 La qualitat de vida de pacients amb malaltia d'Alzheimer .....	27
1.4 La càrrega dels cuidadors .....	29
2. OBJECTIUS I HIPÒTESIS .....	33
2.1 Objectius.....	33
2.2 Hipòtesis .....	33
3. MATERIAL I MÈTODES.....	35
3.1 Pacients.....	35
3.2 Mostra .....	35
3.3 Procediment.....	36
3.4 Instruments .....	37
3.5 Anàlisis estadístiques.....	41
4. RESULTATS .....	43
4.1 Característiques clíniques i sociodemogràfiques.....	43
4.2 Prevalença d'anosognòsia en la malaltia d'Alzheimer .....	45
4.3 Avaluació de l'anosognòsia segons 2 instruments.....	47
4.4 Les diferències clíniques entre els pacients amb i sense anosognòsia.....	48
4.5 La càrrega del cuidador .....	52
4.6 L'avaluació de l'anosognòsia en la clínica diària .....	56
5. DISCUSSIÓ .....	59
5.1 Epidemiologia i avaluació de l'anosognòsia .....	59
5.2 Comorbiditat clínica .....	62
5.3 Conseqüències derivades de la presència d'anosognòsia .....	64
5.4 Utilitat de l' <i>Abridge Anosognosia Questionnaire</i> .....	68
6. CONCLUSIONS.....	73
7. REFERÈNCIES .....	77
8. ANNEXOS.....	93

# Índex de taules i figures

<b>Taula 1.</b> Llistat del compendi de publicacions .....	10
<b>Taula 2.</b> Taula resum de la mida de mostra segons publicació .....	32
<b>Taula 3.</b> Taula resum anàlisis estadístiques realitzats .....	39
<b>Taula 4.</b> Descriptiu dades sociodemogràfiques de pacients i cuidadors .....	40
<b>Taula 5.</b> Característiques clíniques de la mostra global .....	41
<b>Figura 1.</b> Prevalença d'anosognòsia segons gravetat de la demència .....	43
<b>Taula 6.</b> Variables predictores d'anosognòsia casos lleus .....	43
<b>Taula 7.</b> Discrepància entre AQ-D i l'ERS .....	45
<b>Taula 8.</b> Factors predictors d'anosognòsia .....	46
<b>Figura 2.</b> Puntuacions GDS_d segons presència anosognòsia .....	47
<b>Taula 9.</b> Model de regressió lineal de la QOL-AD .....	48
<b>Taula 10.</b> Models de regressió dels factors de la BI .....	50
<b>Taula 11.</b> Temps de dedicació a pacients amb anosognòsia .....	51
<b>Taula 12.</b> Cost mensual de l'atenció pacients amb anosognòsia .....	52
<b>Taula 13.</b> Escala abreujada d'anosognòsia .....	54

## Llista d'abreviatures

<b>AAQ</b>	Abridged Anosognosia Questionnaire
<b>ABVD</b>	Activitats bàsiques de la vida diària
<b>AD</b>	Malaltia d'Alzheimer ( <i>en anglès</i> )
<b>AIVD</b>	Activitats instrumentals de la vida diària
<b>APP</b>	Proteïna precursora de l'amiloide ( <i>en anglès</i> )
<b>AQ-D</b>	Anosognosia Questionnaire in Dementia
<b>AVD</b>	Activitats de la vida diària
<b>BI</b>	Burden Interview
<b>CAMCOG-R</b>	Cambridge Cognitive Revised
<b>CAMDEX</b>	Cambridge Examination for Mental Disorders of the Elderly
<b>CP</b>	Cuidador principal
<b>DAD</b>	Dissability Assessment in Dementia
<b>DE</b>	Desviació estàndard
<b>EC</b>	Executiu central
<b>ERS</b>	Experimenter Rating Scale
<b>GDS</b>	Global Deterioration Scale
<b>GDS_d</b>	Geriatric Depression Scale
<b>HSC</b>	Hospital Santa Caterina
<b>HUB</b>	Hospital Universitari de Bellvitge
<b>MA</b>	Malaltia d'Alzheimer
<b>MMSE</b>	Mini-Mental State Examination
<b>NINCDS-ADRDA</b>	National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke i l'Alzheimer's Disease and Related Disorders Association
<b>NPI</b>	Neuropsychiatric Inventory
<b>OMS</b>	Organització Mundial de la Salut
<b>OR</b>	Odds Ratio
<b>PET</b>	Tomografia per emissió de positrons ( <i>en anglès</i> )
<b>PSEN1</b>	Presenilina 1
<b>PSEN2</b>	Presenilina 2
<b>QOL-AD</b>	Quality of life in Alzheimer disease
<b>QV</b>	Qualitat de vida
<b>RUD</b>	Ressources Utilitation in Dementia
<b>SAD</b>	Servei d'atenció domiciliària
<b>SIDEA</b>	Seguiment integral de la malaltia d'Alzheimer ( <i>en castellà</i> )
<b>SPCD</b>	Síntomes psicològics i conductuals associats a la demència
<b><math>\beta</math>e</b>	Coefficient <i>Beta</i> estandarditzat





## **0. RESUM**

L'anosognòsia és un trastorn associat a la MA que es defineix globalment com un dèficit de consciència de malaltia, de l'afectació i el grau d'aquesta.

L'objectiu d'aquesta recerca va ser determinar la prevalença d'anosognòsia en la MA, establir la comorbilitat clínica amb altres característiques dels pacients, comparar dues metodologies d'avaluació i analitzar l'efecte sobre la qualitat de vida de pacients i sobre la càrrega dels familiars cuidadors.

La mostra de l'estudi va estar formada per pacients i cuidadors procedents de l'Hospital Santa Caterina de Salt i de l'Hospital universitari de Bellvitge. La presència d'anosognòsia es va determinar mitjançant l'Anosognosia Questionnaire in Dementia (AQ-D). La prevalença d'anosognòsia global va ser de 46.7%, 28,4% en casos lleus i en casos moderats i greus va ser 64,6% i 91,4%, respectivament. L'anàlisi comparativa entre l'avaluació clínica i l'AQ-D va demostrar bona correlació (índex kappa = 0,7). Les diferències observades es van atribuir a l'amplitud de valoració que inclou l'AQ-D (capacitats físiques i trastorns de conducta). La presència d'anosognòsia s'ha associat als trastorns d'apatia, desinhibició i irritabilitat i a la depressió de forma inversa. La valoració de la qualitat de vida en els pacients va mantenir-se estable mentre els cuidadors la van puntuar pitjor a major anosognòsia. Alhora, els cuidadors de pacients amb anosognòsia van presentar major sobrecàrrega física i aïllament social, desgast emocional i sentiments de dependència.

L'anàlisi de l'anosognòsia pot prevenir una mala adherència als tractaments, limitar conductes de risc i facilitar les tasques assistencials dels cuidadors, reduir el consum de recursos i, per tant, millorar la qualitat de vida de pacients i cuidadors, i retardant la institucionalització.

## 0. ABSTRACT

Anosognosia is a common disorder in Alzheimer disease (AD), and is defined as an overall lack of awareness of the disease and the degree of involvement of this. The aim of this research was to determine the prevalence of anosognosia in AD patients, establishing the comorbidities with other patient's clinical characteristics, compared two methodologies for assessing anosognosia and analyzing the consequences on the quality of life (QOL) of patients and on burden of family caregivers.

The study sample was comprised of patients and caregivers from Sta. Caterina's Hospital in Salt (Girona) and from Hospital Universitari de Bellvitge (Barcelona). The presence of anosognosia was mainly determined by Anosognosia in Dementia Questionnaire (AQ-D). The prevalence of anosognosia was 46.7%, 28.4% in mild cases, 64.6% in moderate and 91.4% in severe cases. The comparative analysis between clinical assessment of anosognosia and AQ-D score showed good correlation ( $\kappa = 0.7$ ). These observed differences were attributed to the breadth of assessment includes on the AQ-D (physical abilities and behavioural disorders). The presence of anosognosia was associated with increased disorders as apathy, disinhibition and irritability; and decreased depression. Assessing QOL in patients remained stable while the caregivers scored worse at higher anosognosia. Moreover, caregivers of patients with anosognosia showed greater burden expressed as social isolation, emotional exhaustion and feelings of dependency.

The presence of anosognosia is associated with dementia's severity but it is already present in early stages. The analysis of anosognosia can prevent risk behaviors, can facilitate the work of careers, and improve the quality of life of patients and caregivers.

## Pròleg

El desenvolupament d'aquesta tesi ha estat guiat per l'interès clínic sobre les conseqüències de la falta de consciència de malaltia en pacients amb malaltia d'Alzheimer i sobre els seus cuidadors. La tesi es presenta en format de compendi de publicacions, tanmateix, els articles que estrictament la constitueixen i que han estat aprovats per la comissió d'estudis són tres. Els treballs relacionats amb la càrrega dels cuidadors i l'anàlisi comparativa de dos instruments d'avaluació no han estat inclosos per haver estat publicats prèviament a la inscripció al programa de doctorat tot i que formen part del mateix cos de coneixement.

Cal advertir també, que l'estructura de la tesi no està establerta segons la cronologia de la publicació dels treballs, doncs l'accessibilitat a la mostra necessària per associar els diferents objectius ha estat el que ha marcat el temps de publicació, juntament amb els criteris i temps editorials, que són factors aliens.

I finalment, cal dir també que han quedat encara en el tinter múltiples aspectes relacionats amb la consciència de malaltia, tant des d'una vessant més fisiopatològica (com podria ser l'estudi anatomofuncional dels pacients amb anosognòsia), com des de l'estudi caracterial i de personalitat dels pacients o l'anàlisi de la dimensionalitat de l'anosognòsia segons el focus d'estudi es centri més en algunes capacitats cognitives específiques, alteracions conductuals o habilitats funcionals. Així mateix, l'existència d'un gold estàndard per avaluar la presència d'anosognòsia sembla difícil d'establir, ara per ara, però sí seran d'utilitat instruments que permetin una major especificitat en l'anàlisi.

Per tant, la presentació dels diferents treballs es realitza a partir dels criteris d'ordenació segons ha estat concebuda (taula 1).

## Material i mètode.

**Taula 1.** Relació entre els objectius i la publicació específica on s'han desenvolupat.

<b>Objectius</b>	<b>Publicació</b>
<b>1. Determinar la prevalença d'anosognòsia*</b> (Annex 1)	Turró-Garriga O, Conde-Sala JL, Reñé-Ramírez R, López-Pousa S, Gascón-Bayarri J, Garre-Olmo J. Prevalence of anosognosia in Alzheimer's disease. <i>Med Clin (Barc)</i> . 2014;143(1):13-19.
<b>2. Comparar 2 instruments d'avaluació</b> (Annex 2)	Turró-Garriga O, López-Pousa S, Vilalta-Franch J, Garre-Olmo J. Evaluation of anosognosia in Alzheimer's disease. <i>Rev Neurol</i> . 2012;54(4):193-198.
<b>3. Establir les diferències clíniques entre presència o absència d'anosognòsia*</b> (Annex 3)	Conde-Sala JL, Reñé-Ramírez R, Turró-Garriga O, Gascón-Bayarri J, Juncadella-Puig M, Moreno-Cordón L, Viñas-Diez V, Garre-Olmo J. Clinical differences in patients with Alzheimer's disease according to the presence or absence of anosognosia: implications for perceived quality of life. <i>J Alzheimers Dis</i> . 2013;33(4):1105-1016.
<b>4. Observar l'efecte de l'anosognòsia sobre la càrrega cuidador</b> (Annex 4)	Turró-Garriga O, Garre-Olmo J, Vilalta-Franch J, Conde-Sala JL, de Gracia Blanco M, López-Pousa S. Burden associated with the presence of anosognosia in Alzheimer's disease. <i>Int J Geriatr Psychiatry</i> . 2013;28(3):291-297.
<b>5. Elaborar una escala abreujada*</b> (Annex 5)	Turró-Garriga O, Garre-Olmo J, López-Pousa S, Vilalta-Franch J, Reñé-Ramírez R, Conde-Sala JL. Abridged scale for the screening anosognosia in patients with dementia. <i>J Geriatr Psychiatry Neurol</i> . 2014;27(3):220-226.

\*articles objecte de la tesi.

# 1. INTRODUCCIÓ

## 1.1 La demència associada a la malaltia d'Alzheimer

La paraula demència deriva del llatí *demens dementatus* (privatiu d'intel·ligència) i durant molts segles s'ha usat de forma genèrica per denominar tots aquells trastorns mentals que incapacitaven a l'individu. No va ser fins al segle XIX que autors com Pinel, Esquirol o Kraepelin van utilitzar el concepte per designar els trastorns originats per una malaltia del sistema nerviós central<sup>1</sup>.

La demència és una síndrome clínica orgànica, caracteritzada per un deteriorament adquirit, generalment gradual, progressiu i persistent (més de 6 mesos) de diverses funcions intel·lectuals sense alteració del nivell de consciència i suficientment intens per interferir de forma significativa en les activitats socials o laborals de la persona, i representa un pèrdua important del nivell d'activitat previ<sup>2</sup>. La demència és el resultat d'una lesió o malaltia de les neurones que provoca el deteriorament de les funcions cerebrals<sup>3</sup>. Els símptomes que presenten aquests pacients faciliten el procés diagnòstic de deteriorament cognitiu i de les demències i permeten agrupar i classificar els diferents subtipus. L'alteració amnèsica, l'alteració de la conducta social, trastorns del llenguatge, apràxia, alteracions motores, etc. són trets distintius d'alguns tipus bàsics de demència. La simptomatologia que presenten els pacients permet determinar el predomini de la lesió cerebral (cortical, subcortical, focal, etc.).

La demència és una de les malalties que determinen pitjors resultats de salut en les persones que la pateixen. S'associa amb un increment de la mortalitat, discapacitat i dependència, institucionalització i hospitalització<sup>4</sup>. La mortalitat associada a la demència és superior a altres patologies que limiten la vida com el càncer o malalties

## **Introducció.** La malaltia d'Alzheimer

cerebrovasculars. La demència és també un potent predictor de discapacitat funcional, tant en activitats de la vida diària instrumentals com bàsiques i per tant, un dels principals factors de risc d'institucionalització i d'increment dels costos personals i sanitaris<sup>5-6</sup>. No obstant, el 80% dels pacients amb demència són atesos al propi domicili o al d'algun membre de la família. Per això es considera que, en termes de polítiques sanitàries i polítiques socials, la demència representa un dels principals reptes en salut. L'elevat i creixent nombre de persones afectades per la demència és un gran repte per a qualsevol sistema d'atenció sanitària i social. Mentre la prevalença mundial estimada per a l'any 2010 va ser de 35,6 milions de persones, la perspectiva per al 2050 és de 115 milions<sup>7</sup>.

La malaltia d'Alzheimer (MA) és el principal subtipus de demència i la seva història va començar fa poc més d'un segle. La primera vegada que es va fer referència a la MA, amb aquest nom, va ser al 1910 quan el Dr. Emil Kraepelin va introduir en el seu compendi de psiquiatria les troballes realitzades quatre anys abans pel seu deixeble Alois Alzheimer. Aquest va descriure un cas de demència pre-senil d'una pacient, Auguste D., que als 51 anys va presentar un deteriorament progressiu de la memòria, amb desorientació i un quadre d'afàsia, apràxia i agnòsia que li comportava una greu limitació per a la realització de les AVD. En l'anatomia patològica la pacient presentava atròfia cerebral generalitzada, presència de cabdells neurofibril·lars, dipòsits d'una substància anòmala i pèrdua neuronal<sup>8</sup>.

### *1.1.1. L'epidemiologia de la malaltia d'Alzheimer*

La important repercussió social de les demències ha comportat un major interès clínic com a conseqüència d'una elevada incidència a partir dels 65 anys i un progressiu augment d'aquest grup de població. La prevalença de la demència a Espanya, entre els

anys 1988 i el 2004, varia entre el 5,2% i 16,3%<sup>2-3</sup>. Pel conjunt dels estudis, en la població major de 64 anys es situa en el 9,4%, un 4% de casos lleus, un 3,4% de casos moderats i un 2,1% de casos greus. Per patologies, el 48% van ser diagnosticats de MA, el 21,8% de demència vascular, el 25,7% de demència mixta i el 4,5% de demència secundària a una altra patologia<sup>9</sup>. Un estudi recent de revisió de múltiples estudis de prevalença, a partir d'un panell d'experts seguint la metodologia Delphi, situen la prevalença per la nostra zona en el 5,4% dels majors de 60 anys i amb una incidència anual en el 8,8 per mil persones/any<sup>10</sup>. Segons dades de l'Institut d'Estadística de Catalunya (Idescat)<sup>11</sup> a l'any 2013 hi havia 1.714.899 persones majors de 60 anys (22,7%) a Catalunya. Per tant l'estimació de persones amb demència és de 92.605 i amb una incidència anual de 14.276 nous casos. La prevalença té una correlació amb l'increment de l'edat, situant-la en quasi 1 de cada 4 persones majors de 85 anys i estan començant a realitzar-se estudis en persones majors de 90 anys. Aquest és un element destacat a tenir en compte a l'hora de realitzar la planificació i gestió dels recursos socials i sanitaris.

### *1.1.2. El diagnòstic de la malaltia d'Alzheimer*

Els criteris de diagnòstic clínic vigents són els exposats en el Manual Diagnòstic i Estadístic de Trastorns Mentals DSM-V<sup>12</sup> i els exposats al 1984 pel National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke i l'Alzheimer's Disease and Related Disorders Association (NINCDS-ADRDA) i renovats l'any 2011<sup>13</sup> de improbable, possible, probable i definitiu. Aquests criteris defineixen l'establiment del diagnòstic de MA probable a partir d'una valoració clínica i neuropsicològica on s'observi una alteració progressiva en dos o més àrees de la cognició, en absència d'altres patologies que puguin explicar el síndrome de demència, i d'inici insidiós i curs



## **Introducció.** La malaltia d'Alzheimer

progressiu dels símptomes entre els 40 i els 90 anys d'edat. A més, l'actualització d'aquests criteris posa a debat una major complexitat en el diagnòstic que no en els criteris originals i inclou majors variables en l'accés al diagnòstic.

El perfil més habitual de presentació en la MA és la pèrdua de memòria per a fets recents i una creixent limitació en l'execució de les activitats de la vida diària. No obstant, aquestes referències no són sempre expressades pels propis pacients sinó que són referides pels familiars, per l'entorn pròxim del pacient i/o pel propi metge d'atenció primària. Aquest fet, la falta de consciència de trastorn per part del pacient, fa pràcticament imprescindible la corroboració dels dèficits per un informant en l'avaluació<sup>14</sup>.

Una bona entrevista clínica és la base per assolir un bon diagnòstic. Els diferents antecedents personals clínics i sociodemogràfics, els antecedents familiars i l'inici i l'evolució dels símptomes són aspectes rellevants. La discriminació de la MA d'altres patologies que puguin explicar els símptomes precisa generalment de proves complementàries com l'analítica (per a descartar demències secundàries per dèficit de vitamina B12, o d'àcid fòlic, demència secundària a sífilis, etc.) i les proves de neuroimatge (per ajudar al diagnòstic diferencial descartant demències secundàries com la demència vascular, la demència secundària a un meningioma o a hidrocefàlia normotensiva, etc.)<sup>15</sup>. L'exploració neuropsicològica pot aportar informació referent a la intensitat i gravetat de les alteracions observades així com en la discriminació entre trastorns neuropsiquiàtrics i cognitius. L'ús de tests i escales pretén, en primer terme, distingir entre alteració cognitiva i normalitat seguit de la descripció de les alteracions específiques. Per aquesta raó existeixen diferents tipus de proves dissenyades per a cada objectiu. Les proves de cribatge o screening en el deteriorament cognitiu permeten als

clínic obtenir de forma ràpida una valoració cognitiva global en diferents àrees (orientació, llenguatge expressiu i comprensiu, memòria i praxis) i determinar o no la necessitat d'una major avaluació. La valoració neuropsicològica permet realitzar una major aproximació a l'estat de les funcions específiques i fer un millor diagnòstic diferencial entre els diferents subtipus de demència<sup>5</sup>.

### *1.1.3. Fisiopatologia de la malaltia d'Alzheimer*

La neuropatologia de la MA es caracteritza a nivell macroscòpic per l'atròfia dels lòbuls temporals així com de l'hipocamp i l'amígdala. El còrtex apareix més reduït amb una major intensitat dels solcs i una major dilatació dels ventricles que afecta de forma bilateral. Aquesta atròfia es correlaciona amb l'evolució de la malaltia tot i que en pacients amb edat avançada també es pot produir una atròfia similar sense ser patològica. Els elements distintius s'observen a nivell microscòpic i són els que va descriure Alois Alzheimer fa més de 100 anys. Les troballes microscòpiques estan relacionades amb dues lesions característiques: degeneració neurofibril·lar i plaques senils. La mort cel·lular en aquesta malaltia afecta específicament als grups neuronals del tronc cerebral, nuclis basals (nucli basal de Meynert), hipocamp i còrtex associatiu temporo-parietal i frontal<sup>16</sup>. La distribució de les lesions permet establir diferents estadis evolutius, descrits per Braak i Braak al 1992<sup>17</sup>. L'aparició de les alteracions neurofibril·lars comencen a la regió transentorrinal del lòbul temporal medial (estadis I i II) per estendre's a l'hipocamp i sistema límbic (estadis III i IV) que es correlaciona amb l'inici dels símptomes clínics específics de la malaltia, i acabant amb una distribució difusa pel conjunt del còrtex en les fases moderades i avançades de la malaltia (estadis V i VI). L'alteració del nucli basal de Meynert suposa un dèficit en la funció colinèrgica

## **Introducció.** La malaltia d'Alzheimer

que es projecta directament a l'hipocamp i al lòbul temporal medial, que estan directament implicats en la memòria i l'aprenentatge.

Actualment hi ha evidències que el desenvolupament de la malaltia prové del metabolisme alterat de la proteïna Tau i del pèptid Beta-amiloide, que són els components principals dels cabdells neurofibril·lars i de les plaques senils. Les plaques senils formades a partir del dipòsit de Beta-amiloide es poden observar en diferents patologies i també en l'envelliment normal i són únicament les plaques neurítiques (associades a la proteïna tau) que discriminen de forma significativa la MA. L'etiologia de la MA és desconeguda tot i que la correlació neuropatològica ha estat ben distingida. Actualment hi ha un important augment dels estudis amb hipòtesi genètiques, doncs és coneguda l'existència d'una variant familiar de casos que es reproduïx amb un patró d'herència autosòmica dominant. Dels resultats obtinguts fins ara, s'ha observat mutacions en les proteïnes presenilina (PSEN1 i PSEN2) o lligats a la proteïna precursora d'amiloide (APP) i també és coneguda l'estreta relació amb la trisomia del cromosoma 21<sup>18</sup>. La implicació d'aquest gen s'ha associat a una mutació en el gen que codifica la proteïna precursora de la Beta-amiloide i que es troba al braç llarg d'aquest cromosoma. Així mateix existeixen altres gens relacionats amb la susceptibilitat de desenvolupar MA, principalment els polimorfismes del gen ApoE i vinculats a l'al·lel e4<sup>5</sup>. No obstant això, actualment el diagnòstic continua essent eminentment clínic i la certesa només es pot obtenir a partir de l'anatomia patològica i l'observació de les lesions morfològiques característiques de la malaltia. Clínicament, la MA es caracteritza per un deteriorament cognitiu i funcional progressiu així com per l'aparició de símptomes psicològics i conductuals associats (SPCD) com trastorn de l'estat d'ànim, alteracions psicòtiques i/o trastorns dels ritmes vegetatius del son o de la gana<sup>19</sup>.

#### *1.1.4. Les manifestacions clíniques de la malaltia d'Alzheimer*

La MA presenta un curs progressiu que inicialment es pot confondre amb els oblit plausibles associats a l'envelliment, fet que retarda la demanda assistencial i el seu diagnòstic. Els trastorns del llenguatge, els canvis de personalitat, l'aparició de SPCD com els trastorns de l'estat d'ànim, etc. també poden ser formes de presentació o elements que focalitzin més l'atenció de l'entorn dels pacients. Són també freqüents les alteracions en les activitats de la vida diària (AVD), la dificultat en l'execució d'activitats no habituals, errors en tasques conegudes, desorientació, etc. Les característiques personals de cada pacient poden dur a una presentació heterogènia. L'edat d'inici, la intensitat del curs, el grau d'escolaritat i nivell cultural premòrbid, la personalitat o l'estabilitat personal, social i emocional són aspectes que poden influir també en la forma de presentació. El nivell cultural i l'escolaritat s'han demostrat com elements que influeixen en el diagnòstic de manera global en diferents entorns culturals i socioeconòmics. La teoria de la reserva cognitiva<sup>20</sup> n'és un exemple. Aquesta teoria entén que el desenvolupament educatiu i cultural aporta per un costat major capacitat d'adaptació als canvis i major plasticitat cerebral (major nombre de neurones i densitat sinàptica) alhora que un major nombre d'estratègies i habilitats apreses per fer front a la resolució de problemes.

L'evolució de la malaltia suposa un deteriorament cognitiu global i difús de les funcions mentals superiors. L'avaluació cognitiva està determinada per factors com l'edat i l'escolaritat fet que dificulta establir la fase de la malaltia només a través de l'afectació cognitiva. Per això s'ha correlacionat l'estadi de la malaltia en funció també de l'afectació en les AVD. Una de les mesures més usades per a l'estudi de la gravetat de la MA és l'escala Global Deterioration Scale (GDS)<sup>21</sup>. La GDS, mitjançant una

## **Introducció.** La malaltia d'Alzheimer

entrevista semiestructurada, permet valorar la intensitat de l'afectació a partir d'aspectes cognitius i funcionals, i discrimina uns subestadis per al GDS 6 i 7 que permeten un diagnòstic més acurat a l'hora de valorar fases més avançades de la malaltia. Consta de set graus, es considera demència probable a partir del 4t i en el cas dels graus 6 i 7 (major deteriorament) diferents subestadis.

La nova versió del manual de l'Associació Americana de Psiquiatria, el DSM-5, ha comportat canvis importants en l'estudi clínic de les demències, i la modificació de la nomenclatura és una d'elles. Recentment s'ha canviat el terme demència pel de trastorns neurocognitius majors, un canvi que dona resposta a diferents demandes clíniques, tant respecte al contínuum que suposa en les fases més inicials dels símptomes, com l'adscripció a una definició més organicista dels processos neurocognitius<sup>22</sup>. Una altra de les variacions en el diagnòstic de la MA és l'ampliació dels trastorns de conducta disruptius, particularment els trastorns psicòtics i depressius. Aquest fet exemplifica la rellevància que tenen en el procés de la malaltia i la generalitat de la seva presentació. En més del 80% dels pacients s'ha observat un o més trastorns psicològics i/o conductuals disruptius al llarg de l'evolució de la malaltia. L'aparició de SPCD pot donar-se en estadis inicials de la malaltia i la depressió és un dels símptomes que pot emascarar l'inici de la malaltia i retardar el seu diagnòstic.

El deteriorament cognitiu i funcional, i la presència de SPCD redueixen progressivament l'autonomia dels pacients. En el nostre context, l'assistència a aquests pacients és realitzada en el 80% dels casos per la família, parelles i fills, principalment<sup>23</sup>. L'assistència als familiars amb MA és una tasca associada a una gran càrrega física, social i emocional per part dels qui la desenvolupen. I aquests curadors realitzaran una major demanda d'assistència i un major consum farmacològic i de recursos socio-sanitaris<sup>24-25-26</sup>. Tot i això, en tots els contextos on es desenvolupa

l'assistència, la presència de SPCD és el principal aspecte associat a un increment de la càrrega. Així mateix, la falta de consciència de malaltia és una alteració que podria tenir també una important implicació en el diagnòstic i l'evolució de la malaltia.

## **1.2 L'anosognòsia**

### *1.2.1. Concepte i fonaments*

El trastorn de falta de consciència d'alteració física o cognitiva, és a dir, la discrepància entre els fets (el trastorn) i la representació subjectiva dels fets, està present en nombrosos documents al llarg de la història. Sèneca va descriure el cas d'una dona que negava la seva ceguesa; Wernicke, ja al 1874, fa referència a pacients que són inconscients del seu ús incorrecte del llenguatge; Kraepelin, al 1896, descriu la baixa percepció de dificultats que els suposava la demència en els seus pacients; i Babinski, al 1914,<sup>27</sup> va introduir el terme anosognòsia (del grec 'nosos' -malaltia- i 'gnosis' -coneixement) per descriure la pèrdua de consciència que presentaven alguns pacients amb diferents síndromes neurològics respecte les limitacions associades als seus trastorns, sobretot en pacients amb hemiplegia que negaven la impossibilitat de moure l'extremitat afectada.

En les darreres dècades s'ha desenvolupat un important nombre d'estudis sobre el que s'anomena pèrdua de consciència de dèficit, negació, falta d'insight o anosognòsia associada a diferents trastorns mentals, danys cerebrals adquirits i també a les demències. Actualment, el terme anosognòsia és un dels termes més freqüentment usats juntament amb el de falta d'insight<sup>28</sup>. La definició d'aquest concepte i els diferents termes exposats descriuen, en part, diferents visions del mateix objecte des de

## **Introducció.** L'anosognòsia

perspectives com les neurociències, la psiquiatria o des de vessants més psicoanalítiques<sup>29</sup>.

Inicialment, als anys 30 del segle passat, s'interpretava com un mecanisme de defensa o de negació psicològica per autodefensar-se de la pròpia malaltia. Aquesta aproximació associava les característiques de personalitat com a principal causa del trastorn. Posteriorment, es va descartar aquest model explicatiu perquè el trastorn apareixia habitualment en processos aguts o subaguts amb una afectació més freqüentment de l'hemisferi dret i un mecanisme de defensa precís de major temps d'assentament. El fet que no aparegui en altres malalties de gravetat similar, com el càncer, descarta la possibilitat que sigui un mecanisme psicològic motivacional associat al desenvolupament de la malaltia.

L'anosognòsia dels trastorns neurològics i la falta d'insight en els trastorns mentals conflueixen en l'estudi d'aquest fenomen en les demències. La negació de malaltia és habitual en pacients amb hemiplegia secundària a un ictus<sup>30</sup> i en pacients amb esquizofrènia<sup>31</sup>. En el que sí hi ha coincidència a tots els camps és en les conseqüències derivades de l'anosognòsia: major dificultat en el procés rehabilitador, menor compliment terapèutic i major càrrega per a les persones que els atenen<sup>32</sup>.

### *1.2.2. L'anosognòsia en la malaltia d'Alzheimer*

L'anosognòsia en la MA té una presentació complexa. Varia en el grau de consciència, en la forma de presentació implícita o explícita, en els dominis afectats, en l'estabilitat temporal i en la seva relació amb l'evolució de la malaltia. A més s'ha associat amb alteracions del lòbul parietal dret, amb disfunció executiva i amb dèficit amnèsic, sense que cap d'aquests factors hagi demostrat suficient consistència per explicar-la. Aquests resultats suggereixen que pot haver-hi subtipus d'anosognòsia amb

diferències inter-individuals segons la vulnerabilitat, l'estadi de la malaltia i les àrees cerebrals afectades<sup>33-34</sup>.

### *1.2.3. Models explicatius*

L'heterogeneïtat de l'anosognòsia en la MA ha donat lloc a diferents models explicatius i marcs teòrics de la naturalesa de l'anosognòsia. Estudis experimentals han demostrat alteracions en la consciència de dèficit tant en l'autovaloració de la funció amnèsica, com en l'autovaloració global respecte la valoració dels cuidadors, com en la capacitat d'exposar correctament els dèficits de memòria responent a preguntes concretes. Diferents models han donat explicació a algunes d'aquestes qüestions però cap ha obtingut resultats satisfactoris pel conjunt de pacients amb MA<sup>35</sup>. Un dels models amb major acceptació és el model explicatiu d'Agnew & Morris<sup>36</sup> que distingeix en tres dominis específics les diferències entre els diferents tipus d'anosognòsia segons la localització de l'alteració. Refereixen un sistema per a les alteracions en la consciència de trastorns específics (llenguatge, memòria, percepció, etc.) situat al lòbul parietal i un dispositiu executiu central (EC) per a l'alteració en el judici (iniciació, organització i planificació seqüencial) situat al lòbul frontal i conclouen que l'anosognòsia pot ser el resultat d'una alteració posterior (parietal) o anterior (frontal) o dels mecanismes d'interacció entre ambdós sistemes. Els autors suggereixen que aquest model defineix 3 tipus diferents d'anosognòsia en la MA: 1) L'anosognòsia amnèsica que fa referència a l'alteració entre la memòria semàntica i l'EC que implica la limitació de l'autovaloració, 2) l'anosognòsia executiva que indica una alteració en el funcionament de l'EC i que limita la capacitat de judici i 3) l'anosognòsia primària que implica el dèficit en la consciència de funcionament de les diferents funcions.



## **Introducció. L'anosognòsia**

L'anosognòsia amnèsica és més habitual en les fases inicials de la MA per la presència de patologia en els lòbuls medial temporal i en l'hipocamp, mentre que l'evolució de la malaltia i extensió de les lesions propicia l'aparició dels altres subtipus d'anosognòsia. Estudis realitzats amb tècniques de neuroimatge funcional mitjançant la tomografia per emissió de positrons (PET) han observat una menor densitat en les àrees del còrtex prefrontal orbital i en les estructures temporals medials<sup>37</sup>. La hipoactivitat en el còrtex orbitofrontal suposa una pitjor capacitat de judici sobre les seves capacitats cognitives, mentre que si la disfunció és en el lòbul temporal medial dificulta la comparació entre la informació vigent i la projecció del pacient.

### *1.2.4. Sistemes d'avaluació i mesura*

L'avaluació de l'anosognòsia està supeditada als diferents tipus d'anosognòsia exposats anteriorment. Principalment, els estudis s'han centrat en la falta de consciència de dèficit sobre el deteriorament cognitiu, deixant de banda l'anosognòsia de les alteracions funcionals o dels SPCD.

Existeixen diferents models d'avaluació de l'anosognòsia:

- Avaluació clínica: l'examinador avalua mitjançant una entrevista clínica i classifica després de l'avaluació el grau de consciència de dèficit del pacient. Aquest sistema està limitat per la possible falta d'elements objectius dins l'exploració i per la dificultat de comparació entre diferents estudis al no haver-hi uns criteris estandarditzats per valorar la presència / absència o el grau d'anosognòsia que presenta el pacient.
- Discrepància en l'autovaloració: L'avaluació és el resultat de la discrepància entre la predicció del pacient en el rendiment en proves neuropsicològiques, sobretot en tasques de memòria i els seus resultats. Aquest sistema implica que

el subjecte ha de ser capaç d'inferir els seus dèficits cognitius tot i que l'anosognòsia pot ser també respecte la discapacitat funcional i/o trastorns de conducta. A més, molts pacients no saben quin és el seu nivell de resposta ni se'ls permet modificar-la després de realitzar les proves –que implicaria un cert nivell de consciència de l'alteració–.

- Discrepància entre pacient i cuidador: L'anosognòsia es valora a partir de la diferència de puntuació entre el qüestionari administrat al pacient i l'autoadministrat a una persona pròxima. És necessari que aquesta persona conegui i pugui respondre adequadament sobre l'estat cognitiu, funcional i conductual del pacient. La limitació d'aquesta tècnica és que el cuidador pot estar influït per factors personals i emocionals vers el pacient i que s'esbiaixin les respostes.

A partir d'aquests models s'han creat diferents escales específiques com la Quantitative Assessment of Anosognosia<sup>38</sup>, l'Anosognosia Questionnaire in Dementia<sup>11</sup>, o l'Anosognosia Rating Scale<sup>39</sup>. També s'han inclòs ítems específics per avaluar l'anosognòsia en bateries com en l'entrevista estructurada Cambridge Examination for Mental Disorders of the Elderly (CAMDEX)<sup>40</sup> a fi que el professional valori la consciència o no de dèficit i s'han usat proves específiques de valoració de la capacitat de judici com l'Objective Judgement Discrepancy<sup>41</sup> o la The Experimenter Rating Scale<sup>42</sup>, etc.

En alguns estudis s'ha optat per usar més d'una tècnica, sobretot la valoració experta i la discrepància entre pacient i cuidador per tal de reduir els possibles efectes tant de falta de criteris com d'objectivitat.

## **Introducció. L'anosognòsia**

### *1.2.5. Aspectes relacionats amb manifestacions clíniques*

La presència d'anosognòsia s'ha associat en estudis longitudinals a un increment del deteriorament i de la progressió de la malaltia. S'ha relacionat amb una major presència de trastorns d'agitació i agressivitat, deliris, apatia, irritabilitat i desinhibició, alhora que una reducció de dels estats distímics<sup>35,43</sup>. Aquestes associacions també es correlacionen de forma anatòmica amb major alteració del cingulat anterior en casos més apàtics o alteració orbitofrontal en casos de desinhibició<sup>33</sup>. Alguns autors també han observat diferències importants en la càrrega dels cuidadors, essent major aquesta a major anosognòsia del pacient. Tot i que la càrrega pot associar-se a diferents aspectes tant dels pacients com dels propis cuidadors, també s'ha relacionat amb una major demanda d'assistència, una major utilització de recursos, a una precoç institucionalització i a una pitjor qualitat de vida. Per tant l'anosognòsia és un factor rellevant en desenvolupament de l'assistència clínica dels pacients amb MA.

La presència d'anosognòsia en els pacients amb demència i, en la MA específicament, és un fenomen freqüent, que té conseqüències directes en el curs de la malaltia, en l'assistència socio sanitària i en l'atenció que realitzen les famílies i l'entorn informal. La presència d'anosognòsia s'ha associat a un pitjor compliment terapèutic farmacològic i no farmacològic, major realització de conductes de risc i major càrrega dels cuidadors<sup>44-45</sup>.

### **1.3 La qualitat de vida de pacients amb malaltia d'Alzheimer**

L'organització mundial de la salut (OMS, 1995) va definir la qualitat de vida (QV) com "la percepció l'individu sobre la seva situació en la vida en el context de la cultura i el sistema de valors en el qua viul, i en relació als seus objectius, expectatives i normes". El concepte i èmfasi en la QV del pacient amb demència va sorgir en la passada dècada<sup>41</sup> i actualment és element integrant dels esforços terapèutics en la MA i les demències. La valoració de la QV a les guies clíniques sobre el tractament dels pacients amb demència s'ha generalitzat progressivament, i és una recomanació del Group for Harmonization of Dementia Drug Guidelines and the Alzheimer 's Society<sup>46</sup>, com a element per a l'avaluació de l'eficàcia i bondat de les intervencions terapèutiques, tant des de la perspectiva del pacient, com dels familiars i professionals.

Preservar la QV doncs, ha passat a ser un objectiu primordial en l'atenció de malalts i familiars, degut a l'alt cost personal i familiar associat a la cronicitat i gravetat de la malaltia. No obstant això, són necessaris estudis per aclarir algunes qüestions rellevants, com quins són els criteris d'inclusió dels pacients, quins informadors són més apropiats, quins són els factors que influeixen en la percepció de la QV de pacients i cuidadors<sup>47</sup> i quina és la relació entre l'anosognòsia del pacient i la seva percepció de la QV.

Alguns autors refereixen que cal conèixer l'evolució de la percepció de la QV al llarg del temps i avaluar les intervencions que permetin augmentar la QV del pacient<sup>48</sup>. Aquesta capacitat per fer judicis subjectius sobre la seva situació personal pot trobar a la demència algunes particularitats rellevants: el deteriorament cognitiu i funcional o els trastorns del comportament poden afectar notablement la percepció que la persona amb demència pot tenir sobre la seva qualitat de vida. Conèixer quins són els aspectes que

## **Introducció.** Qualitat de vida i càrrega dels cuidadors

més influeixen sobre la percepció de la qualitat de vida en els pacients, en les diferents fases de la malaltia, permetria aplicar a aquests estratègies farmacològiques i no farmacològiques que afavoririen una major satisfacció personal en una situació particularment difícil. D'altra banda els familiars cuidadors podrien també tenir en compte aquests coneixements per poder contribuir amb els seus mitjans i actituds a millorar la situació del malalt.

Estudis previs han observat que la percepció de la QV dels pacients és més alta que la dels controls i els professionals i que els factors dels pacients que correlacionen negativament amb la QV són la depressió i l'ansietat. Mentre que per al personal els factors relacionats amb la dependència<sup>49</sup> i les actituds pròpies influeixen en la percepció de la QV dels residents<sup>50-51</sup>, indicant en part que cada perspectiva, de pacients, professionals i observadors és relativament singular i independent<sup>52</sup>, en altres treballs s'ha constatat que els símptomes neuropsiquiàtrics són els predictors més consistents en la QV dels pacients<sup>43</sup>. Els estudis de contrast en pacients i familiars cuidadors sobre la percepció de la QV dels pacients han procurat identificar aquells factors que influeixen en cada perspectiva, ja que assumeixen que la percepció és diferent i, com en els estudis anteriors, la puntuació dels pacients en les escales de QV és, de forma general, més elevada que la dels familiars<sup>53</sup>.

En els últims anys s'han incrementat les investigacions sobre els factors relacionats amb la percepció de la QV del pacient en la MA. En els pacients, s'han constatat els efectes negatius d'una major depressió<sup>54-55</sup>, de la presència de trastorns de conducta<sup>56-57</sup> i d'un major dèficit funcional<sup>58-59</sup>. En els cuidadors, una pitjor percepció s'ha relacionat amb els dèficits funcionals<sup>60</sup> i els trastorns de conducta del pacient<sup>57</sup>, i la sobrecàrrega<sup>50</sup> i depressió dels propis cuidadors<sup>61-62</sup>. Alguns autors han mostrat també l'efecte sobre la

percepció de la QV dels pacients, de factors sociodemogràfics i contextuals com el gènere del cuidador<sup>63</sup>, parentiu<sup>64-65-66</sup>, domicili de residència<sup>45</sup> o les condicions ambientals<sup>67</sup>.

No obstant això, hi ha aspectes que necessiten major recerca com, per exemple, la major discrepància entre les valoracions dels pacients i cuidadors<sup>51,68</sup> a major gravetat de la demència<sup>69</sup>, a major influència de la depressió<sup>70</sup> i a major disminució de la consciència dels dèficits (anosognòsia) en el pacient. L'anosognòsia i la autopercepció de QV tenen una estreta relació i és clara la necessitat d'establir quin pes representa una variable sobre l'altra i viceversa, sobretot quan la valoració de la QV pot ser establerta com a criteri clínic d'avaluació de teràpies farmacològiques o d'intervencions socials destinades, tant al pacient com al cuidador.

## **1.4 La càrrega dels cuidadors**

La càrrega en els cuidadors de pacients depenents és resultat de la combinació de l'estrès psicològic, la tensió física i la pressió emocional associada a la càrrega objectiva de la prestació d'assistència<sup>71-72</sup>. La percepció de càrrega depèn de la interacció entre la càrrega física, psicològica i social. En aquest sentit, són determinants fonamentals en la percepció de la càrrega a més del grau de dependència del pacient, la percepció del cuidador dels problemes, de la capacitat per afrontar-los, la percepció subjectiva d'autoeficàcia i/o el suport social de l'entorn<sup>73-74-75</sup>.

També s'ha definit la sobrecàrrega com una 'síndrome d'esgotament' o 'burn out' lligat a la cura dels malalts<sup>76</sup>. Un dels principals aspectes que s'han associat al seu increment és la presència de SPCD i la dependència en les activitats de la vida diària (AVD)<sup>71-72</sup>. En el nostre entorn, la figura de cuidador principal (CP) sol estar desenvolupada per la parella o els fills en el 70% dels casos<sup>77-78</sup>. Les característiques

## **Introducció.** Qualitat de vida i càrrega dels cuidadors

personals, econòmiques i socials dels cuidadors també determinen la percepció de càrrega que suporten<sup>21</sup>. Les cuidadores solen expressar major càrrega que els homes<sup>75</sup> així com els fills, que també perceben nivells de càrrega superiors que les parelles<sup>76</sup>. L'excés de càrrega o sobrecàrrega s'ha associat amb la institucionalització precoç del pacient<sup>79-80</sup>.

Altres variables sociodemogràfiques del cuidador com l'edat, conviure amb el pacient, tenir altres càrregues familiars que s'han d'atendre i/o mantenir l'activitat laboral, també incideixen de manera significativa en la percepció de la càrrega<sup>77</sup>. Així mateix l'existència de l'increment de les despeses derivades de la malaltia és un factor que s'associa a la sobrecàrrega personal i que influeix en el rol del cuidador dificultant la seva activitat. El cost econòmic suposa un 6,7% de la variància de la sobrecàrrega percebuda per part dels cuidadors<sup>81</sup>. En euros, l'atenció dels pacients amb malaltia d'Alzheimer suposa, de mitjana, en el nostre entorn, 6.364,8 €/any. Un cost que està associat, principalment, a la discapacitat física del pacient. L'estimació de l'increment anual s'ha situat en un 29% (1.846,8 €/any). L'estimació del cost/any per a persones amb discapacitat greu era d'1.150,6 € al mes per a l'any 2004<sup>82</sup>.

Les funcions del cuidador depenen del grau de discapacitat del pacient i estan lligades al curs evolutiu de la malaltia. Les situacions i necessitats del cuidador també canvien al llarg d'aquest curs. El model de transició del cuidador proposa una evolució paral·lela a la del malalt en tres etapes<sup>70</sup>. En la primera etapa, o estadi de normalització, el cuidador ha d'assumir el diagnòstic de la malaltia i adquirir la responsabilitat de tenir cura del pacient. Per a això necessita tenir informació sobre la malaltia i la seva evolució, que li permeti planificar i organitzar les atencions que requereix el pacient. En la segona etapa, o estadi de conducció, les funcions del cuidador se centren en el maneig

i control del malalt, per això ha de ser eficaç en la resolució dels problemes específics. En l'última etapa, o estadi final del procés de supervivència, el cuidador ha d'atendre a la seva pròpia salut per poder afrontar les fases finals del procés. És en aquesta etapa quan el suport extern al cuidador és més imprescindible<sup>70</sup>.

Alguns autors han observat diferències importants en la càrrega percebuda pels cuidadors, essent major a major anosognòsia del pacient. Tot i que la càrrega pot associar-se a diferents aspectes tant dels pacients com dels propis cuidadors, també s'ha relacionat amb una major demanda d'assistència, una major utilització de recursos i a una pitjor QV<sup>67,75</sup>. Per tant, l'anosognòsia és un factor rellevant en el desenvolupament de l'assistència clínica dels pacients amb MA.



## **Introducció.** Qualitat de vida i càrrega dels cuidadors

## **2. OBJECTIUS I HIPÒTESIS**

### **2.1 Objectius**

L'objectiu general de l'estudi és analitzar els efectes i repercussions de la presència d'anosognòsia en els pacients amb MA. I de forma específica:

1. Establir la prevalença d'anosognòsia en pacients amb MA, globalment i segons gravetat de la demència.
2. Comparar dos instruments d'avaluació d'anosognòsia, observar la concordança entre ells i determinar-ne les variables associades.
3. Determinar els factors de risc i la comorbiditat clínica associada a la presència d'anosognòsia.
4. Analitzar la influència de l'anosognòsia en la percepció de QV dels pacients.
5. Analitzar l'associació entre presència d'anosognòsia i la càrrega del cuidador, i identificar l'efecte sobre les dimensions específiques de la càrrega.
6. Elaborar una escala de triatge d'anosognòsia breu, vàlida i fiable.

### **2.2 Hipòtesis**

1. L'anosognòsia apareix en estadis inicials de la MA i la seva prevalença s'incrementa significativament a major gravetat.
2. Els dos instruments d'avaluació de l'anosognòsia tindran una elevada concordança ( $\kappa > 0,7$ ).
3. La puntuació dels pacients a l'escala d'anosognòsia presentarà una moderada correlació inversa amb l'escala depressió ( $r > -0,6$ ).

### **Objectius i hipòtesis.**

4. La presència d'anosognòsia incrementarà l'autopercepció de la QV dels pacients i disminuirà la percepció dels seus cuidadors.
5. La càrrega dels cuidadors s'incrementarà amb la presència d'anosognòsia.
6. L'escala abreujada presentarà una elevada concordança amb l'escala original ( $\kappa > 0,7$ ).

## **3. MATERIAL I MÈTODES**

### **3.1 Pacients**

Pacients amb diagnòstic de demència segons criteris DSM-IV<sup>83</sup> i de malaltia d'Alzheimer segons criteris NINCDS-ADRDA<sup>84</sup>, no institucionalitzats i que no presentessin antecedents d'esdeveniments vasculars o traumàtics aguts, ni criteris de dependència o abús d'alcohol o altres substàncies. Es van definir els cuidadors com els familiars responsables de la cura del pacient en la realització de les AVD, tant bàsiques com instrumentals.

Els criteris d'inclusió són el diagnòstic de MA probable amb presència d'un cuidador estable que pugui respondre a les preguntes respecte el desenvolupament diari del pacient i la signatura del consentiment informat. Serà criteri d'exclusió la institucionalització del pacient, la falta d'un cuidador vàlid i fiable i la negativa a la signatura del consentiment informat.

### **3.2 Mostra**

Mostreig consecutiu de conveniència de pacients diagnosticats de forma ambulatoria a la Unitat de Valoració de la Memòria i les Demències de l'Hospital Santa Caterina, de l'Institut d'Assistència Sanitària de Girona (annex 1,2,4 i 5) o pacients participants de l'estudi "Evolución de la percepción de la calidad de vida del paciente, en pacientes con enfermedad de Alzheimer, y en sus familiares cuidadores, a lo largo de un período de 2 años" (annex 1, 3 i 5) a l'Hospital Universitari de Bellvitge. A la taula 2 es presenta la dimensió de les mostres i la procedència per a cada article.

## Material i mètodes.

**Taula 2.** Relació del nombre de casos i centre de procedència segons article.

Article	HSC	HUB	Total
Med Clin (BCN) 2014;143:13-19	142	203	345
Rev Neurol. 2012 16;54:193-8	124	--	124
J Alzheimers Dis. 2013;33:1105-16	--	164	164
Int J Geriatr Psychiatry. 2013;28:291-7	124	--	124
J Geriatr Psychiatry Neurol. 2014;27:220-6	142	211	352

HSC= hospital Santa Caterina; HUB= Hospital Universitari Bellvitge

### 3.3 Procediment

Els participants de l'HSC formaven part de l'estudi de seguiment integral de pacients amb malaltia d'Alzheimer (SIDEA) iniciat a la unitat l'any 2003 i que va tancar el reclutament el mes de desembre de 2011. Es disposava del dictamen favorable del Comitè Ètic d'Investigació Clínica (CEIC) de l'IAS per a la modificació de protocol pertinent per integrar els instruments necessaris per avaluar l'anosognòsia i completar l'estudi (Annex 6). A tots els participants se'ls exposava la modificació de protocol i es demanava un nou consentiment informat que incloïa la modificació al protocol.

A la unitat de demències de l'HUB es seleccionaven els pacients que complien criteris d'inclusió a l'estudi i els professionals del servei avaluaven la gravetat de la demència segons l'escala GDS abans d'emplaçar als candidats a una nova visita amb una psicòloga entrenada en l'administració de proves neuropsicològiques per iniciar l'estudi. El període de selecció de la mostra va ser de gener a desembre de 2011. Previ a l'entrevista basal s'explicaven els objectius de l'estudi a pacients i cuidadors i es

recollia el consentiment informat de tots els participants. L'estudi va ser aprovat pel CEIC de l'HUB (Annex 7).

### **3.4 Instruments**

La recollida d'informació referent a les característiques sociodemogràfiques dels participants en ambdós estudis es va realitzar mitjançant un qüestionari dissenyat ad hoc i que incloïa les variables següents:

- **Pacient:** sexe, edat, escolaritat, estat civil, domicili de residència
- **Cuidador:** sexe, edat, relació amb el pacient, convivència, estat civil, freqüència de visita, existència de co-cuidador

#### *3.4.1 Anosognòsia*

L'avaluació de l'anosognòsia es va realitzar mitjançant dos instruments diferents en funció dels treballs. Per un costat, una avaluació clínica centrada en el criteri del facultatiu (ERS) i en segon lloc una escala d'avaluació segons discrepància pacient-cuidador (AQ-D).

- **Experimenter Rating Scale (ERS)**<sup>38</sup>: Escala ordinal d'avaluació de la presència d'anosognòsia de memòria en 4 punts:
  1. El dèficit de memòria s'esmenta de forma espontània després d'una pregunta general sobre les seves queixes.
  2. Només s'exposa la presència de dèficit després de preguntes específiques al respecte.
  3. El pacient reconeix el problema de memòria després de l'avaluació d'aquesta però en minimitza la seva importància.
  4. No hi ha reconeixement dels dèficits després de les proves ni amb suggestió explícita de l'entrevistador.

## Material i mètodes.

- **Anosognosia Questionnaire in Dementia (AQ-D)<sup>11</sup>**: Escala formada per 30 ítems que fan referència a capacitats cognitives, funcionals i canvis de personalitat o conducta que es classifiquen en funció de la freqüència d'ocurrència, des de 0 (mai) fins a 3 (sempre) i que s'administra al pacient i al cuidador principal. Per tant la puntuació pot oscil·lar entre 0 i 90 punts per a cada valoració i una puntuació més elevada indica major deteriorament. La valoració d'anosognòsia s'obté de la diferència entre la valoració del pacient i la del cuidador. La presència d'anosognòsia s'ha establert en una discrepància superior a 32 punts. L'anàlisi factorial de l'AQ-D ha determinat una distribució en 2 factors, el primer relatiu a les capacitats cognitives i funcionals (21 ítems) i el segon relatiu al canvi de personalitat i alteració de la conducta (9 ítems).

### 3.4.2 *Característiques clíniques*

- **Capacitat cognitiva**: La capacitat cognitiva ha estat avaluada principalment mitjançant dues mesures, el Cambridge Cognitive Revised (CAMCOG-R) i el Mini-Mental State Examination (MMSE).
  - **CAMCOG-R<sup>40,85</sup>**: Avalua de forma objectiva les funcions mentals superiors d'orientació, llenguatge, memòria, praxis, percepció, abstracció, càlcul i funció executiva. El rang de puntuació és de 0 a 105 punts; a menor puntuació, major grau de deteriorament cognitiu.
  - **MMSE<sup>86</sup>**: És un breu examen cognitiu amb un rang de puntuació de 0 a 30. A menor puntuació, major deteriorament cognitiu. És la prova de triatge més utilitzada en la detecció del deteriorament cognitiu i en la MA té una elevada correspondència amb les fases de deteriorament de la malaltia.

- **Capacitat funcional:** Dissability Assesment in Dementia (DAD)<sup>87</sup>. Escala d'avaluació de la realització d'activitats bàsiques i instrumentals en la darrera setmana per part del pacient. L'avaluació la realitza el cuidador principal i està composta de 40 ítems de resposta dicotòmica (Sí/No); a menor puntuació, major discapacitat.
- **Gravetat de la demència:** Global Deterioration Scale (GDS)<sup>88</sup>. Escala d'avaluació clínica que té com a objectiu determinar l'estadi evolutiu del pacient en la demència. El GDS 4 inclouria els casos de demència lleu, el GDS 5, la demència moderada; i el GDS 6, la demència moderada-greu.
- **Símptomes psicològics i conductuals associats a la demència:** Per a l'avaluació dels trastorns de la conducta i alteracions de la personalitat s'han utilitzat dues escales:
  - **Geriatric Depression Scale (GDS-d)<sup>89</sup>:** Escala d'auto valoració dels trastorns de l'estat d'ànim. Per a aquest estudi s'ha utilitzat la versió de 15 ítems, que presenta el punt de tall en una puntuació superior a sis punts.
  - **Neuropsychiatric Inventory (NPI)<sup>90-91</sup>:** En 12 subescales s'avaluen de forma breu la freqüència i gravetat de deliris, al·lucinacions, agitació/agressivitat, depressió, ansietat, eufòria, apatia, desinhibició, irritabilitat, deambulació, alteracions del son i trastorns en l'alimentació. El rang de puntuació oscil·la de 0 a 144 punts i presenta una consistència interna global = 0,88.



## Material i mètodes.

### 3.4.3 *Qualitat de vida dels pacients i cuidadors*

- **Qualitat de vida:** L'avaluació de la QV del pacient s'ha realitzat mitjançant l'administració a pacient i cuidadors de l'escala específica per a la malaltia d'Alzheimer Quality of Life –Alzheimer Disease (QOL-AD)<sup>92</sup>. És una escala que consta de 13 ítems que avalua relacionats amb el benestar del pacient amb un rang de puntuació per ítem d'1 (malament) a 4 (excel·lent). El total oscil·la entre 13 i 52 punts. A més puntuació, major qualitat de vida. Els autors de la QOL-AD van considerar que era vàlida per a pacients amb un MMSE > 10. Es va avaluar la perspectiva del pacient i la del cuidador.
- **Càrrega del cuidador:** La percepció de càrrega va ser avaluada mitjançant l'Entrevista de Càrrega de Zarit (BI). Aquesta és una prova autoadministrada que consta de 22 ítems de resposta tipus Likert que reflecteix les percepcions i sentiments comuns dels cuidadors. La puntuació varia dels 22 als 110 punts, i les puntuacions més altes indiquen major càrrega percebuda. El seu coeficient de correlació intra-classe és 0,71, alfa de consistència interna de Cronbach  $\alpha = 0,91$  és i la fiabilitat test-retest és  $\alpha = 0,86$ . Un estudi anterior de la distribució factorial del BI va identificar una estructura de cinc dimensions de la següent manera: càrrega física i aïllament social ( $\alpha = 0,90$ ), estrès emocional ( $\alpha = 0,73$ ), sentiments de culpabilitat ( $\alpha = 0,90$ ), irritabilitat i desgast emocional ( $\alpha = 0,68$ ) i relació de dependència ( $\alpha = 0,59$ )<sup>93</sup>.
- **Utilització de recursos:** Avaluació realitzada a partir d'una adaptació de l'escala Ressources Utilization in Dementia (RUD)<sup>94</sup>. Un qüestionari que inclou la utilització de recursos i despeses associades a l'adaptació

domiciliària del lloc de residència del pacient, l'assistència a centres de dia, presència de personal de serveis d'atenció domiciliària privats, el nombre d'hores d'atenció dedicades a atendre les necessitats bàsiques i instrumentals dels pacients.

## **3.5 Anàlisis estadístiques**

### *3.5.1 Anàlisis globals*

En els diferents estudis s'ha realitzat la descripció de la mostra mitjançant tècniques de freqüència absoluta i relativa per a les variables qualitatives, i tècniques de tendència central i dispersió per a les variables quantitatives.

L'anàlisi bivariant de les dades s'ha realitzat per a la comparació de variables mitjançant la prova Chi-quadrat entre variables qualitatives i mitjançant tècniques paramètriques (t-Student; ANOVA) o no paramètriques (U Mann Whitney; Kruskal-Wallis) segons la normalitat en la distribució de les variables quantitatives. Entre variables quantitatives s'han realitzat anàlisis de correlació de Pearson o Spearman, també segons la normalitat de la variable.

A la taula 3 es presenta de forma esquemàtica els processos estadístics duts a terme a cadascun dels treballs per assolir l'objectiu principal.

En les diferències significatives de dues mitjanes es va calcular la "*d* de Cohen" per determinar la mida de l'efecte. Tots els càlculs s'han establert amb una confiança del 95% i una significació  $p < 0,05$  mitjançant el paquet estadístic SPSS (Chicago, INC) v. 17, per a Windows.

## Material i mètode.

### 3.5.2 Anàlisis estadístiques específiques

**Taula 3.** Descriptiu de les anàlisis estadístiques més destacades de cada treball publicat.

	<b>Variable dependent</b>	<b>Objectiu</b>	<b>Prova estadística</b>	<b>Resultats previstos</b>
<b>Med Clin (BCN) 2014;143:13-19</b>	- La puntuació a l'escala AQ-D d'anosognòsia.	- Establir les variable associades a la major discrepància entre pacients i cuidadors. - Determinar les variables predictores d'anosognòsia.	- Regressió lineal. - Regressió logística .	- Factors associats a la discrepància que influeixen tant a pacients com a cuidadors. - Conèixer les variables que poden aparèixer conjuntament amb l'anosognòsia.
<b>Rev Neurol. 2012 16;54:193-8</b>	- La discrepància entre les dues escales.	- Establir el grau d'acord entre la AQ-D i la ERS. - Determinar les variables predictores de discrepància entre ambdues escales.	- Índex Kappa. - Regressió logística binària.	- Conèixer la concordança entre els dos mètodes d'avaluació. - Establir quines variables poden determinar major discrepància entre pacients i cuidadors .
<b>Am J Geriatr Psychiatry. 2014;22:138-47</b>	- La puntuació a l'escala de QV.	- Establir el pes específic de la presència d'anosognòsia en pacients i cuidadors.	- Regressió lineal.	- Grau d'associació entre la puntuació a l'AQ-D i la puntuació a la QOL-AD.
<b>Int J Geriatr Psychiatry. 2013;28:291-7</b>	- La puntuació a la BI i a cadascun dels seus factors.	- Associació entre la presència d'anosognòsia i la càrrega percebuda pels cuidadors i per a cadascun dels seus factors. - Concretar l'aportació de l'anosognòsia en el conjunt de la càrrega percebuda.	- Regressions lineals amb la puntuació total de la BI i per a cada factor.	- Establir l'índex de contribució de l'anosognòsia en la puntuació de la BI. - Saber en quins factors té major influència la presència d'anosognòsia.
<b>J Geriatr Psychiatry Neurol. 2014;27:220-6</b>	- Puntuació a l'AAQ.	- Observar la distribució factorial de la AQ-D i seleccionar els ítems de major pes. - Determinar el punt de tall amb major sensibilitat i especificitat de la AAQ.	- Anàlisis factorial exploratori. - Anàlisi factorial confirmatori . - Àrea sota la corba.	- Determinar els ítems més representatius de la presència d'anosognòsia. - Punts de tall amb alta sensibilitat i especificitat.

## 4. RESULTATS

### 4.1 Característiques clíniques i sociodemogràfiques

Els resultats estan dividits en els apartats corresponents a cada treball. A la taula 4 es presenten les característiques sociodemogràfiques del conjunt de la mostra utilitzada i les dels seus cuidadors. S'observa que el percentatge de dones cuidadores davant els homes s'incrementa depenent del vincle familiar ( $\chi^2 = 11,3$ ;  $gl = 2$ ,  $p = 0,004$ ), des d'un 60,4% en les parelles, a un 74,4% en els fills fins a un 93,8% en la resta de familiars.

**Taula 4.** Descriptiu de les dades sociodemogràfiques de pacients i cuidadors.

VARIABLES PACIENT		VARIABLES CUIDADORS	
<b>Sexe –dona-</b>	224 (64,9%)	<b>Sexe –dona-</b>	238 (69,0%)
<b>Edat*</b>	78,4 (7,1)	<b>Edat*</b>	61,8 (13,6)
<b>Estat civil –parella-</b>	221 (64,1%)	<b>Estat civil –parella-</b>	278 (80,5%)
<b>Escolaritat</b>		<b>Relació parentiu</b>	
<i>Sense estudis</i>	99 (30,2%)	<i>Parella</i>	153 (44,3%)
<i>Primaris</i>	202 (59,0%)	<i>Fill/a</i>	168 (48,7%)
<i>Mitjos/Superiors</i>	44 (10,8%)	<i>Altres familiars</i>	24 (7,0%)
<b>Residència –d. Propi-</b>	285 (82,6%)	<b>Conviu –Si-</b>	245 (71,0%)

\*mitjana (Desviació estàndard)

Les dades sociodemogràfiques dels pacients dels dos centres van presentar algunes diferències. Els pacients de l'HUB tenien un nivell educatiu menor, el percentatge de casats era major, així com els que vivien en el propi domicili. No hi va haver diferències

## Resultats.

en relació al gènere i l'edat. Pel que fa a la gravetat de la demència al moment de realitzar l'exploració, el 57,1% dels casos ( $n = 197$ ) presentava un estadi inicial de la malaltia (GDS 4), el 32,8% ( $n = 113$ ) un estadi moderat (GDS 5) i un 10,1% ( $n = 35$ ) una fase avançada de la malaltia (GDS 6). Les dades clíniques dels pacients de l'HUB van presentar un major nivell cognitiu, encara que menor capacitat funcional i majors símptomes neuropsiquiàtrics. A la taula 5 es presenten les característiques clíniques dels pacients: deteriorament cognitiu, discapacitat funcional i presència de SPCD. L'apatia va ser el trastorn més freqüent, present en el 62,6% dels casos, seguit de la irritabilitat (49,3%) i la depressió (44,3%).

**Taula 5.** Característiques clíniques dels pacients totals i segmentades per centre.

Característiques clíniques	Puntuacions mitjanes (DE)					
	TOTAL n=345		HSC n=141		HUB n=211	
MMSE	17,6	(5,1)	17,0	(4,3)	18,0	(5,6)
DAD	59,4	(11,5)	62,4	(12,3)	57,3	(10,4)
NPI	21,8	(19,7)	15,5	(17,4)	26,2	(20,1)
<i>Deliris</i>	1,1	(2,7)	0,8	(2,4)	1,4	(2,9)
<i>Al·lucinacions</i>	0,4	(1,5)	0,3	(1,4)	0,6	(1,7)
<i>Agitació/agressivitat</i>	1,8	(3,1)	1,3	(2,9)	2,2	(3,2)
<i>Depressió</i>	2,2	(3,1)	1,7	(2,9)	2,7	(3,2)
<i>Ansietat</i>	1,9	(3,1)	1,1	(2,7)	2,5	(3,4)
<i>Eufòria</i>	0,4	(1,5)	0,2	(1,1)	0,6	(1,8)
<i>Apatia</i>	4,6	(4,3)	3,6	(4,4)	5,3	(4,1)
<i>Desinhibició</i>	1,1	(2,5)	0,7	(1,8)	1,6	(3,0)

<i>Irritabilitat</i>	2,7	(3,5)	1,8	(3,0)	3,4	(3,8)
<i>Trastorn de la marxa</i>	1,6	(3,3)	0,9	(2,8)	2,1	(3,6)
<i>Trastorn del son</i>	1,2	(2,8)	0,8	(2,2)	1,6	(1,6)
<i>Trastorn de l'alimentació</i>	2,3	(4,8)	2,4	(6,4)	2,3	(3,4)

HSC= Hospital Santa Caterina; HUB= Hospital universitari de Bellvitge; MMSE= Mini-mental State Examination; DAD= Dissability Assessment in Dementia; NPI= Neuropsychiatric Inventory

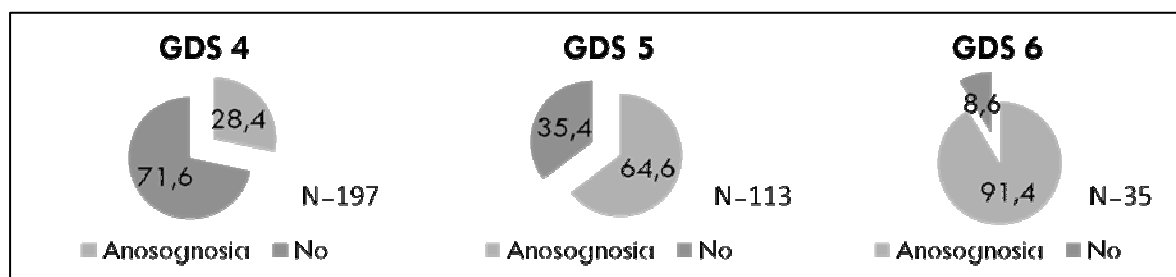
## **4.2 Prevalença d'anosognòsia en la malaltia d'Alzheimer**

L'estudi de la prevalença de l'anosognòsia (annex 1) s'ha realitzat amb el conjunt de la mostra, sumant els casos de l'HSC i de l'HUB. D'aquesta manera la mida de mostra va permetre que amb una mostra aleatòria de 342 individus fos suficient per estimar, amb una confiança del 95% i una precisió de +/- 5.3 unitats percentuals, un percentatge poblacional que es preveu que sigui al voltant del 50%. La unió d'ambdues bases de dades només va permetre comptar amb la informació referent a l'escala de valoració segons la discrepància pacient-cuidador AQ-D.

La puntuació mitjana dels pacients en la AQ-D va ser de 16,4 punts (DE = 12,4; rang = 0-62) i la dels cuidadors de 46,1 (DE = 17,3; rang = 0 - 90). La puntuació mitjana de la diferència va ser de 29,4 punts (DE = -19,0 a 88,0). La prevalença global d'anosognòsia clínica (diferència cuidadors - pacients AQ-D > 32 punts) va ser del 46,7% dels pacients (IC 95% = 41,3-52,1). Al gràfic 1 es presenten les dades de prevalença estratificades per gravetat de la demència (GDS).

## Resultats.

**Figura 1.** Prevalença d'anosognòsia estratificada per gravetat de la demència.



A partir de les característiques clíniques i sociodemogràfiques es va ajustar un model de regressió lineal amb la puntuació de la discrepància com a variable dependent per poder obtenir les variables associades a la presència d'anosognòsia i d'aquí conformar el model de regressió logística amb la variable dicotòmica presència/absència d'anosognòsia, com a variable dependent. A la taula 6 es presenten les variables amb significació per al conjunt dels casos i de forma específica per al subconjunt de casos amb GDS 4. Entre el global de casos i els casos lleus es van observar diferències en el risc associat. L'edat, la discapacitat cognitiva i funcional i la irritabilitat no van ser predictores d'anosognòsia en els casos lleus. En aquests casos es van conservar com a significatives les subescales de l'NPI, apatia, trastorns motors i desinhibició.

**Taula 6.** Variables predictores d'anosognòsia global i per a casos lleus (GDS 4).

	<b>B</b>	<b>(ET)</b>	<b>OR</b>	<b>IC 95%</b>	<b>p</b>
<b>NPI</b>					
<i>Trastorns motors</i>	0,22	(0,06)	1,24	1,10-1,41	<0,001
<i>Apatia</i>	0,10	(0,03)	1,11	1,03-1,18	0,002
<i>Desinhibició</i>	0,24	(0,08)	1,28	1,09-1,50	0,002
<i>Irritabilitat</i>	0,13	(0,04)	1,14	1,05-1,24	0,002

<b>DAD</b>	-0,03	(0,01)	0,96	0,93-0,98	0,003
<b>Edat</b>	0,04	(0,02)	1,04	1,00-1,09	0,019
<b>MMSE</b>	-0,06	(0,02)	0,93	0,88-0,99	0,021

NPI= Neuropsychiatric Inventory; DAD= Disability Assessment in Dementia; MMSE= Mini-mental State Examination

### 4.3 Avaluació de l'anosognòsia segons 2 instruments

L'estudi comparatiu amb entre l'AQ-D i l'ERS només es va poder realitzar amb la submostra de l'HSC (annex 2). La puntuació mitjana en l'AQ-D va ser de 23,1 punts (DE = 20,1; rang = -19 a 72) i la prevalença d'anosognòsia va ser del 30,6% ( $n = 38$ ; IC-95% = 21,6-42,5). La prevalença d'anosognòsia segons l'ERS va ser del 24,2% ( $n = 30$ ; IC-95% = 16,2-32,1). La prevalença d'anosognòsia d'acord amb l'AQ-D va ser significativament superior a la determinada per l'ERS (30,6% vs. 24,4%; Chi-quadrat = 65,6; gl = 1,  $p < 0,001$ ). Un cop estratificats els casos segons la gravetat de la demència, la prevalença en els casos lleus va ser del 13,6% (IC-95% = 5,5-21,7) i del 17,3% (IC-95% = 8,4-26,1) segons l'ERS i l'AQ-D, respectivament, i del 44,2% (IC-95% = 28,2-60,2) i el 55,8% (IC-95% = 38, 8-71,8) en els casos moderats. Es van observar diferències en la prevalença de anosognòsia segons l'ERS i l'AQ-D, tant per als casos en fase lleu (Chi-quadrat = 37,1; gl = 1,  $p < 0,001$ ), com per als casos en fase moderada (Chi- quadrat = 20,9; gl = 1,  $p < 0,001$ ).

No obstant, l'anàlisi de concordança entre els dos instruments va ser bo (Kappa = 0,718) indicant un bon ajust en l'objectiu d'anàlisi. De forma conjunta podem establir que el 33,1% ( $n = 41$ ; IC-95% = 24,4-41,8) de la mostra presentava anosognòsia. Dels 14 casos discrepants entre ambdós instruments, que representen un 11,2% dels pacients (IC-95% = 5,3-17,2), el model de regressió logística binària va determinar que una



## Resultats.

menor puntuació en la DAD podia predir una major discrepància entre l'ERS i l'AQ-D (OR = -0,080; IC-95% = 0,855-0,997,  $p = 0,042$ ) (Taula 7).

**Taula 7.** Model de regressió logística amb la discrepància com a variable dependent.

	<b>Beta</b>	<b>p</b>	<b>IC-95%</b>
<b>Sexe –dona–</b>	-1,218	0,131	0,061 – 1,438
<b>Estat civil –casat–</b>	-0,829	0,247	0,107 – 1,775
<b>CAMCOG-R</b>	0,034	0,194	0,983 – 1,090
<b>DAD</b>	<b>-0,080</b>	<b>0,042</b>	<b>0,855 – 0,997</b>
<b>NPI</b>	0,014	0,380	0,983 – 1,045
<b>BI</b>	1,028	0,564	0,969 – 1,060

CAMCOG-R=Cambridge Cognitive - Revised; DAD= Dissability Assessment in Dementia; NPI= Neuropsychiatric Inventory; BI= Burden Interview.

## 4.4 Les diferències clíniques entre els pacients amb i sense anosognòsia

La relació entre la presència d'anosognòsia i altres SPCD s'ha observat en la majoria de treballs. En els estudis tant de prevalença com en la comparativa de l'equivalència dels instruments utilitzats podem comprovar com la presència d'alteracions de conducta s'associen a la presència d'anosognòsia directament o de forma inversa.

A l'estudi de prevalença vam poder observar en el model de regressió lineal ajustat atenent les característiques clíniques i sociodemogràfiques que a la presència d'anosognòsia s'hi associava principalment la gravetat de la demència estratificada per estadis GDS ( $\beta = 0,17$ ,  $p = 0,002$ ) amb un coeficient de contribució de 9,0 punts i els

síntomes neuropsiquiàtrics d'apatia ( $\beta$  estandarditzada = 0,17,  $p < 0,001$ ), deambulació ( $\beta = 0,15$ ,  $p < 0,001$ ) i la irritabilitat ( $\beta = 0,14$ ,  $p = 0,002$ ). De les quals, la irritabilitat va ser la variable amb major capacitat predictiva de presència d'anosognòsia en la MA en fase lleu.

Tanmateix, a l'estudi comparatiu (annex 3) realitzat a partir de les dades de l'HUB es va observar una contribució de la puntuació global de l'NPI conjuntament amb la puntuació del DAD i inversament a la de l'escala GDS-d (taula 8). En un segon nivell de concreció es van incloure les puntuacions de les subescales de l'NPI i del DAD (en activitats bàsiques i instrumentals).

**Taula 8** Regressió logística amb absència/presència d'anosognòsia com a variable dependent.

Mètode Enter	<b>B (EE)</b>	<b>OR</b>	<b>IC 95%</b>	<b>p</b>
<b>FACTORS GLOBALS</b>				
<b>NPI</b>	0,11 (0,02)	1,11	1,06-1,17	<0,001
<b>GDS-d</b>	-0,40 (0,10)	0,66	0,54-0,82	<0,001
<b>DAD</b>	-0,11 (0,03)	0,88	0,88-0,94	<0,001
<b>Edat</b>	0,07 (0,03)	1,08	1,00-1,15	0,27
<b>MMSE</b>	-0,04 (0,04)	0,95	0,87-1,04	0,328
Mètode Forward Wald	<b>B (EE)</b>	<b>OR</b>	<b>IC 95%</b>	<b>p</b>
<b>FACTORS DESAGREGATS</b>				
<b>DAD instrumental</b>	-0,34 (0,06)	0,70	0,62-0,80	<0,001
<b>GDS-d</b>	-0,37 (0,10)	0,68	0,55-0,84	<0,001
<b>NPI Desinhibició</b>	0,67 (0,26)	1,96	1,17-3,26	0,010
<b>NPI irritabilitat</b>	0,20 (0,07)	1,22	1,05-1,43	0,010
<b>Edat</b>	0,06 (0,06)	1,07	0,99-1,14	0,053

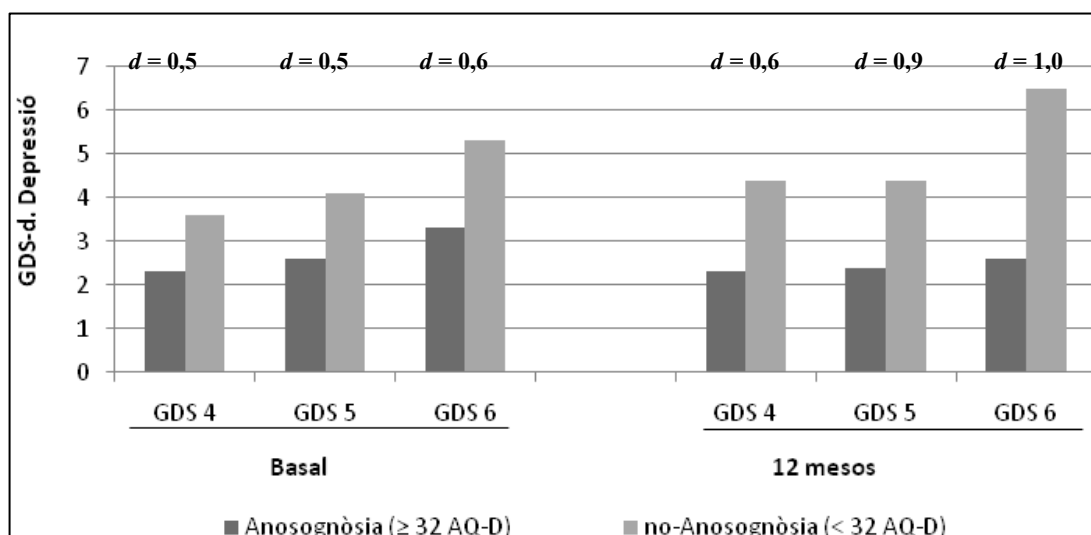
Variable dependent 0 = no anosognòsia 1 = anosognòsia; B = coeficient no estandarditzat i EE = error estàndard; MMSE= Mini-mental State Examination; DAD= Dissability

## Resultats.

Assessment in Dementia; NPI= Neuropsychiatric Inventory; GDS-d= Geriatric Depression Scale

Podem destacar la no significació de la sub-escala de depressió de l’NPI i en canvi si aparegui com a significatiu tot i que de forma inversa la depressió autoreferida pel propi pacient a través de la GDS-d (figura 2).

**Figura 2.** Puntuacions en la *Geriatric Depression Scale* (GDS-d) de pacients amb i sense anosognòsia (AQ-D), segons estadis GDS i la mida de l’efecte de les diferències.



En aquest mateix treball sobre les diferències clíniques també s’ha avaluat l’efecte sobre la percepció de la pròpia QV. Es va observar que existeix una diferència significativa en la puntuació a la QOL-AD entre els pacients amb i sense anosognòsia, essent major (millor QV percebuda) en els pacients amb anosognòsia (35,9 vs 34,0 punts  $p = 0,014$ ;  $d = 0,40$ ). Una diferència que es va veure incrementada en la comparació entre la valoració dels cuidadors del pacients, essent pitjor la valoració respecte la qualitat de vida dels pacients amb anosognòsia (24,6 punts; DE = 4,7)

respecte els casos sense anosognòsia (30,1 punts; DE = 5,3) (U Mann Whitney = 7,0;  $p < 0,001$ ;  $d = 1,09$ ). Aquestes diferències en la valoració de la QV entre pacients i cuidadors es va mantenir tant en els casos lleus (GDS 4), com en els moderats (GDS 5); però no en els casos greus (GDS 6). En canvi, les diferències en la QOL-AD en les puntuacions dels pacients amb i sense anosognòsia van ser paleses només en els casos moderats i greus però no en els lleus.

A la taula 9 es presenten les variables associades a la puntuació en la QOL-AD de pacients i cuidadors. Al model de regressió múltiple s'observa com l'anosognòsia i la depressió (GDS-d) són les principals variables associades a la puntuació dels pacients mentre que l'anosognòsia i la discapacitat funcional ho són en la valoració del cuidador.

**Taula 9.** Model de regressió lineal de la QOL-AD de pacients i cuidadors.

	<b>Pacients</b> ( $r^2 = 0,486$ )				<b>Cuidadors</b> ( $r^2 = 0,510$ )			
	$\beta$	$p$	$r$	CC	$\beta$	$p$	$r$	CC
<b>Depressió</b>	-0,52	<0,001	-0,63	33,1	-0,20	0,001	-0,13	2,8
<b>Anosognòsia</b>	0,40	0,001	<0,24	10,0	-0,30	0,001	-0,57	17,6
<b>Funcionalitat</b>	0,23	0,008	0,12	2,9	0,37	<0,001	0,62	23,3
<b>Conducta</b>	-0,17	0,021	-0,04	0,7	-0,17	0,018	-0,52	9,1
<b>Cognició</b>	0,14	0,026	0,13	1,9	-0,12	0,048	0,14	-1,8
<b>F (df), p</b>	29,6 (5,158)	<0,001			32,6 (5, 158)	<0,001		

## Resultats.

### 4.5 La càrrega del cuidador

L'estudi sobre l'impacte de l'anosognòsia en la càrrega del cuidador es va realitzar amb la submostra de l'HSC. D'aquesta manera es va poder usar l'escala ERS d'avaluació clínica.

La puntuació mitjana en la BI va ser de 43,6 punts (DE = 14,3; rang = 22-87). A partir de l'estructura factorial de la BI desenvolupada en un treball anterior es van utilitzar les puntuacions dels 5 factors establerts<sup>93</sup>. La puntuació en el factor "càrrega física i social" va ser de 14,2 punts (DE = 6,8), en el factor "estrès" va ser de 6,4 punts (DE = 3,6), en el factor "sentiment de culpabilitat" va ser de 3,0 punts (DE = 1,9), en el factor "d'irritabilitat i pressió emocional" va ser de 4,9 punts (DE = 2,6) i en el factor "relació de dependència" va ser de 12,0 (DE = 4,1).

En aquest treball s'ha avaluat l'anosognòsia mitjançant l'escala ERS i 30 pacients van negar la presència de dèficits per la qual cosa van ser considerats anosognòsics dels dèficits (24,0%; IC-95% = 16,3-32,2). En el model de regressió lineal ajustat ( $r^2 = 0,426$ ), l'augment de la puntuació total en la BI va estar associat a major anosognòsia (Beta estandarditzat [ $\beta$ ] = 0,346,  $p < 0,001$ ), a una menor puntuació en el MMSE ( $\beta = -0,272$ ,  $p = 0,001$ ), a una menor puntuació en la DAD ( $\beta = -0,236$ ,  $p = 0,017$ ), a una major puntuació en el NPI ( $\beta = 0,245$ ,  $p = 0,005$ ) i a la convivència amb el pacient ( $\beta = 0,226$ ,  $p = 0,004$ ). L'ERS va explicar el 14,7% del total de la variància, el CAMCOG-R, l'11,6%, la DAD el 10,1% i la convivència amb el pacient, el 9,6%, segons els índexs de contribució.

A la taula 10 es presenten els models de regressió ajustats per a cada un dels factors de la BI, assenyalant els valors significatius de les variables independents introduïdes.

La presència d'anosognòsia va estar associada als factors càrrega física i social, irritabilitat/pressió emocional i relació de dependència amb uns índexs de contribució del 15,5%, 4,1% i 6,5%, respectivament.

**Taula 10.** Models de regressió ajustats per a cadascun dels factors de la BI

	<i>Càrrega física i social</i>		<i>Estrès</i>		<i>Sentiment de culpabilitat</i>		<i>Irritabilitat pressió emocional</i>		<i>Relació de dependència</i>	
	$\beta$	<i>p</i>	$\beta$	<i>p</i>	$\beta$	<i>p</i>	$\beta$	<i>p</i>	$\beta$	<i>p</i>
<b>ERS</b>	0,378	<0,001	ns	--	ns	--	0,227	0,014	0,203	0,010
<b>Edat pacient</b>	ns	--	ns	--	ns	--	ns	--	0,177	0,025
<b>Sexe cuidador</b>	ns	--	ns	--	ns	--	ns	--	0,158	0,045
<b>Estat civil pacient</b>	0,174	0,022	ns	--	ns	--	ns	--	ns	--
<b>Conviure</b>	0,227	0,004	ns	--	-0,253	0,006	ns	--	0,472	<0,001
<b>CAMCOG-R</b>	-0,260	0,001	ns	--	ns	--	-0,243	0,007	ns	--
<b>DAD</b>	-0,358	<0,001	ns	--	ns	--	ns	--	ns	--
<b>NPI</b>	ns	--	0,431	<0,001	ns	--	0,336	<0,001	ns	--
<b>r<sup>2</sup></b>	0,452		0,179		0,054		0,212		0,301	
<b>IC</b>	15,5%		--		--		4,8%		6,1%	

ERS = Experimenter Rating Scale; CAMCOG-R = Cambridge Cognitive Revised; DAD = Dissability assessment in dementia; NPI; Neuropsychiatric Inventory; IC = índex de Contribució calculat  $[(r^2 * \beta) / 100]$ .

Paral·lelament a l'estudi publicat s'ha realitzat el càlcul del cost associat al temps d'atenció amb relació a la presència d'anosognòsia. Aquestes dades van ser presentades com a comunicació oral a la LI Reunió Anual de la Societat Espanyola de Neurologia. A partir d'una mostra de 114 pacients procedents de l'HSC i les dades recollides a

## Resultats.

través de l'escala RUD es va establir el temps de dedicació total i estratificat segons dedicació per AVD bàsiques o instrumentals.

El càlcul del cost econòmic es realitzar atribuint un preu/hora al temps de dedicació, per a les AVD bàsiques (ABVD) de 15,03 € (equiparable al preu/hora mig d'auxiliar d'infermeria) i per a les instrumentals (AIVD) de 8,99 € (equiparable al preu/hora mig de personal no qualificat).

A la taula 11 es presenten les dades tant del nombre mig total d'hores diàries de dedicació, com estratificades per AIVD i ABVD. També a la taula 10 es descriu el cost mig que representen aquestes hores de dedicació segons el preu estipulat.

**Taula 11.** Descriptiu del temps de dedicació i el cost en € que representa.

<b>Temps (hores/dia)</b>	<b>GLOBAL</b>	<b>ABVD</b>	<b>AIVD</b>
<b>Total casos</b>	2,7 (2,5)	0,7 (1,1)	2,0 (2,0)
<b>Amb anosognòsia</b>	2,3 (2,4)	0,6 (1,1)	1,7 (1,8)
<b>Sense anosognòsia</b>	3,7 (2,1)	0,9 (1,2)	2,7 (2,1)
<b>Cost (€/dia)</b>	<b>GLOBAL</b>	<b>ABVD</b>	<b>AIVD</b>
<b>Total casos</b>	28,9 (26,4)	10,8 (17,0)	18,1 (17,5)
<b>Amb anosognòsia</b>	24,5 (26,6)	9,3 (16,4)	15,2 (16,3)
<b>Sense anosognòsia</b>	38,7 (23,4)	14,1 (18,2)	24,7 (18,7)

ABVD= activitats bàsiques de la vida diària; AIVD= activitats instrumentals de la vida diària

Es van observar diferències en el temps de dedicació entre els pacients amb i sense anosognòsia tant en AIVD (U Mann Whitney = 875,0;  $p = 0,002$ ) com ABVD (U Mann Whitney = 1038,0;  $p = 0,026$ ) i, per tant, també en el cost mig diari (U Mann Whitney = 823,0;  $p = 0,001$ ). Per altra banda, també es van observar diferències en el nombre casos

que disposaven de Serveis d'Atenció a Domicili (SAD), superior en els casos amb anosognòsia (13,9 vs. 31,7%;  $\chi^2 = 4,8$ ; gl = 1;  $p = 0,029$ ). El cost mig de la utilització de SAD va representar un increment del cost mensual per als cuidadors de pacients amb anosognòsia de 714,7 € (675,2). No es van observar diferències ni en el nombre de co-cuidadors ( $\chi^2 = 1,1$ ; gl = 1;  $p = 0,294$ ) ni el nombre de casos assistents a centres de dia ( $\chi^2 = 0,4$ ; gl = 1;  $p = 0,854$ ).

Finalment, a la taula 11 es presenta el cost mig de l'atenció informal dels pacients amb i sense anosognòsia, incloent el cost d'atenció de les ABVD i AIVD, el cost mig d'atenció d'altres co-cuidadors, el SAD, i el cost mensual de l'assistència a centre de dia.

**Taula 12.** Resum del cost mensual de l'atenció informal de pacients amb i sense anosognòsia.

€/mes	No anosognòsia	Anosognòsia
<b>AIVD</b>	456,0	741,0*
<b>ABVD</b>	278,7	421,9
<b>SAD</b>	435,4	714,7*
<b>Co-cuidador</b>	349,7	224,1
<b>Centre de dia</b>	126,7	220,0
<b>TOTAL</b>	<b>890,4</b>	<b>1447,5*</b>

AIVD: activitats instrumentals de la vida diària; ABVD: activitats bàsiques de la vida diària; SAD = Servei d'Atenció Domiciliària; \* $p < 0,05$



## Resultats.

### 4.6 L'avaluació de l'anosognòsia en la clínica diària

L'anàlisi realitzat per elaborar una versió abreujada de l'escala AQ-D és el fruit de la voluntat d'acostar l'avaluació de l'anosognòsia a la clínica diària de forma estandarditzada. Les anàlisis prèvies dels autors de l'escala original van determinar una estructura de 2 factors, un majoritari i que feia referència a la discapacitat cognitiva i funcional, i un segon dedicat a la consciència de canvis conductuals.

L'anàlisi factorial realitzat amb el conjunt de la mostra de l'HSC i l'HUB a l'escala AQ-D original va explicar el 56,2% de la variància i el realitzat amb la versió abreujada a 9 ítems va explicar el 57,9% i va mantenir l'estructura factorial de l'escala original (taula 10). La consistència interna de la nova escala va ser de  $\alpha = 0,793$  global i de  $\alpha = 0,815$  i  $\alpha = 0,627$  en el primer i segon factor, respectivament. L'àrea sota la corba va ser de 0,946. El punt de tall de presència de anosognòsia es va establir per sobre de 13 punts amb una sensibilitat i especificitat respecte l'escala original superiors a 0,8 (0,909 i 0,859 respectivament). L'estudi de la validesa de criteri entre les dues versions de l'escala va ser bo, amb un índex Kappa = 0,800. En el càlcul de la validesa de constructe, la puntuació contínua de la versió abreujada va mostrar diferències significatives en cadascun dels estadis GDS ( $F = 34,6$ ;  $gl = 2$ ,  $p < 0,001$ ). Els coeficients de correlació de Spearman van ser moderats-altos amb l'escala NPI ( $\rho = 0,573$ ,  $p < 0,001$ ) i la DAD ( $\rho = -0,333$ ,  $p < 0,001$ ) i, en menor mesura, amb el MMSE ( $\rho = -0,167$ ;  $p = 0,002$ ).

Actualment, la pressió assistencial en els serveis de salut fa difícil ampliar l'estudi dels pacients i l'ús d'instruments psicomètrics s'està reduint als mínims indispensables. La incorporació i utilització de noves escales està directament correlacionada amb el

temps d'administració i a la informació que aporta<sup>40</sup>. En aquestes condicions, per a l'estudi de l'anosognòsia s'aconsella la utilització de la versió abreujada de l'AQ-D (taula 13), que permet de forma ràpida un diagnòstic vàlid i fiable.

**Taula 13.** Ítems corresponents a l'Abridged Anosognosia Questionnaire.

<b>ÍTEMS</b>	<b>Mai /Quasi mai</b>	<b>Algunes vegades</b>	<b>Sovint</b>	<b>Sempre/ Quasi sempre</b>
<b>Té dificultats per recordar trucades telefòniques?</b>				
<b>Té dificultats per recordar on deixa les coses?</b>				
<b>Té dificultats per fer servir la moneda?</b>				
<b>Té dificultats per recordar cites com anar al metge?</b>				
<b>Té dificultats per recordar la llista de la compra?</b>				
<b>Té dificultats per ajudar en les tasques domèstiques?</b>				
<b>Té dificultats per realitzar tràmits?</b>				
<b>Ha notat que sigui més egoïsta, sense atendre les necessitats dels altres?</b>				
<b>Ha notat que estigui més irritable, s'enfada per petites coses, perdent la paciència amb més facilitat?</b>				

## **Resultats.**

## **5. DISCUSSIÓ**

El desenvolupament d'aquesta tesi ha permès l'estudi d'un trastorn quotidià i habitual de les consultes especialitzades tant de neurologia, geriatria o psicogeriatría. A més, ha posat de manifest les implicacions que pot tenir l'anosognòsia sobre el pacient i les conseqüències que se'n poden derivar.

La prevalença d'aquest trastorn és elevada i tot i la variabilitat entre els mètodes d'avaluació hi ha una coincidència en la majoria de casos amb anosognòsia. Així mateix, s'han valorat les coincidències amb altres publicacions amb relació a la presència de depressió i l'associació amb els altres trastorns psicològics i conductuals com respecte a les conseqüències de la presència/absència d'anosognòsia en la percepció de qualitat de vida i sobre la càrrega dels cuidadors.

### **5.1 Epidemiologia i avaluació de l'anosognòsia**

La falta de consciència de malaltia representa un trastorn complex que associat a la MA adquireix major singularitat. La presència d'anosognòsia és freqüent en la MA i s'incrementa a major gravetat de la malaltia. Una correlació que en fases molt avançades del deteriorament cognitiu impliquen la impossibilitat de destriar entre el trastorn i la pròpia malaltia. Així, podem afirmar que l'anosognòsia serà present en la majoria de pacients al llarg de la malaltia i, per tant, on la intervenció pot produir un major efecte és en els casos lleus i els estadis inicials de la malaltia. O com alguns autors apunten, fins i tot pot aparèixer en les fases prodròmiques de la malaltia<sup>95</sup>.

Estudis previs han aportat taxes de prevalença d'anosognòsia heterogènies i per això, l'anàlisi de la prevalença ha estat un dels principals objectius d'aquest treball i la

## **Discussió.** Prevalença i avaluació

raó per la qual s'ha analitzat de forma conjunta entre dos centres, per obtenir un mostra més àmplia seguint els mateixos criteris d'inclusió i exclusió. L'estudi ha diferenciat entre els pacients en un estadi inicial de la malaltia dels casos en fase moderada-greu i ha permès establir que la principal diferència associada a la presència d'anosognòsia és la pròpia gravetat de la malaltia. Tanmateix, les diferències evidenciades entre els pacients amb i sense anosognòsia en fases més inicials també han aportat informació respecte les principals variables associades a la presència d'anosognòsia, que alguns autors han atribuït a la pròpia descripció del trastorn i, altres, a la metodologia d'avaluació utilitzada<sup>96-97</sup>.

Les diferències de prevalença descrites anteriorment, també han posat de manifest la rellevància de l'ús d'un o altre instrument per a la seva avaluació. Tal com s'ha descrit a la introducció hi ha diferents vies d'avaluació de l'anosognòsia, però en el cas d'avaluar-la en pacients amb deteriorament cognitiu i/o la demència només hi ha dos formes vàlides. A partir d'aquest paràmetre s'ha desenvolupat l'estudi per discriminar les diferències existents entre els dos tipus d'instruments d'avaluació més utilitzats en demències. En aquest cas, comparant l'Experimenter Rating Scale, com escala clínica i l'Anosognosia Questionnaire in Dementia, com escala pacient-cuidador.

Aquest treball posa de manifest la importància que el facultatiu tingui clar l'arrel de les diferències observades entre l'avaluació clínica (realitzada de forma subjectiva pel propi facultatiu) i l'avaluació a partir de la discrepància entre pacient i cuidador i quin instrument és més útil per a la seva tasca diària. La metodologia de l'AQ-D presenta la virtut de permetre al propi pacient valorar-se i estableix el grau de consciència en comparació amb l'avaluació del seu cuidador, que és la persona que major implicació té amb el pacient<sup>19</sup>. No obstant això, les dades resultants suggereixen

que l'avaluació en estadis més avançats, mitjançant l'AQ-D, presenta limitacions en la capacitat per discriminar la presència d'anosognòsia. Tot i això, els resultats obtinguts en les fases lleus i moderades són congruents amb els establerts a la literatura<sup>92-93</sup>.

La inclusió de l'escala d'avaluació clínica ha permès analitzar les diferències existents segons la metodologia d'anàlisi. Malauradament, l'ERS només ha estat incorporada en el protocol de l'HSC fet que ha limitat part dels possibles estudis comparatius i d'equivalència. No obstant això, el treball realitzat ha posat de manifest la rellevància d'una bona definició de l'objectiu d'estudi i les diferències que es poden obtenir amb instruments de mesura amb focus diferents (anosognòsia amnèsica, executiva, global, etc.). Si bé és cert que l'anàlisi comparativa va mostrar un alt grau d'interrelació entre les dues escales, fet que fa plausible la conclusió que ambdues escales avaluen quelcom similar, també és cert, que l'avaluació del facultatiu està dirigida a la consciència sobre els dèficits cognitius i amnèsics de forma més específica, mentre l'escala AQ-D incorpora aspectes en relació amb l'entorn i la conducta.

L'anosognòsia és un trastorn dimensional que, per tal de poder realitzar anàlisis predictives i facilitar la interpretació dels resultats, la majoria d'instruments es presenten amb un punt de tall que discrimina entre presència i absència. En aquest sentit, l'anàlisi comparatives entre l'ERS (escala ordinal) i l'AQ-D va permetre comprovar com alguns casos, valorats pel professional com a minimització dels dèficits, passaven el punt de tall en la discrepància pacient – cuidador. L'anàlisi de les característiques predictores d'aquestes diferències van assenyalar que a igualtat de condicions, una major discapacitat física (menys valorable pel facultatiu) podia explicar part de la diferència. Així, com apunten alguns autors<sup>30,93</sup>, l'anosognòsia és gradual i també pot valorar-se de

## **Discussió.** Implicacions clíniques

forma global o focal. Per tant, s'han de diferenciar els instruments i usar en funció de les propietats específiques i dels objectius establerts.

## **5.2 Comorbiditat clínica**

Els factors predictors d'anosognòsia més rellevants han estat els símptomes neuropsiquiàtrics, un major dèficit en les AVD i l'edat. El deteriorament cognitiu no s'ha identificat com una variable predictora en el nostre estudi, tot i que l'avaluació del deteriorament cognitiu relacionat amb el MMSE sí va correlacionar inversament amb l'anosognòsia.

D'entre els símptomes neuropsiquiàtrics es van associar una major desinhibició<sup>40,98-99</sup> i irritabilitat<sup>93</sup> i una major discapacitat en les AIVD<sup>100-101-102</sup>. També s'ha observat una correlació inversa entre depressió i anosognòsia<sup>30,93,103</sup>. No obstant, alguns autors no han trobat aquesta relació<sup>30,34</sup>, i d'altres han considerat que els símptomes depressius poden confondre la relació entre l'anosognòsia i la gravetat de la demència, prioritjant la relació entre anosognòsia i declivi cognitiu<sup>104-105</sup>. En aquest treball, els dèficits en les activitats de la vida diària i els símptomes neuropsiquiàtrics van ser els únics paràmetres significatius en els models de regressió.

Cal destacar que la correlació inversa entre depressió i anosognòsia es va produir amb l'avaluació de la depressió dels pacients amb la Geriatric Depression Scale, mentre que no hi va haver cap associació de l'anosognòsia amb la subescala depressió de l'NPI, valorada pels cuidadors. Així, la hipòtesi principal seria que els pacients sense anosognòsia (major consciència dels dèficits) tinguessin associada una reacció depressiva en els estats inicials, mentre que la major presència d'anosognòsia en els estadis avançats podria significar també el no reconeixement de la seva pròpia depressió<sup>106,107</sup>. De fet, Kashiwa et al. resumeixen aquesta relació entre depressió i

anosognòsia a partir, de resultats similars dient que no s'observa correlació inversa en pacients amb criteris de depressió major i sí en pacients amb distímia o depressió lleu, sobretot quan la depressió és avaluada pel propi pacient. A més, l'única associació que ha estat corroborada en els diferents treballs ha estat la de l'anosognòsia amb la desinhibició i l'apatia. Una troballa exposada també en l'article original de Migliorelli et al. on feien referien associació entre l'anosognòsia i l'alteració de la conducta social i la desinhibició. Uns trastorns que, juntament amb l'apatia, formen part de l'anomenat síndrome frontal, i en aquest cas amb major intensitat en zones orbitofrontals. Per contra, no s'ha observat associació amb els trastorns psicòtics també vinculats a l'alteració del lòbul frontal però en zones més anteriors.

L'apatia ha estat el principal trastorn associat a la presència d'anosognòsia. L'apatia és el trastorn més freqüent en la MA. Starkstein i col. van destacar el paper predictiu de l'anosognòsia respecte l'aparició de l'apatia en la MA<sup>108</sup>. Una de les troballes més robustes és la correlació entre una major discapacitat associada a la malaltia i una major anosognòsia i major apatia. Un element que es reforça amb la baixa remissió tant d'un com altre trastorn. Al mateix temps, tant l'apatia com l'anosognòsia estan relacionades amb la disfunció del lòbul frontal. Estudis recents han mostrat una important associació entre canvis metabòlics i patològics, i la presència d'apatia en la MA. Uns correlats neurobiològics similars als descrits en la literatura per a l'apatia s'han relacionant amb la presència d'anosognòsia, com són la disminució del metabolisme en les àrees dorsolaterals frontals bilaterals, en les regions fronto-temporo-parietal i en la regió frontal inferior esquerra<sup>108</sup>. En resum, hi ha una forta evidència que tant l'anosognòsia com l'apatia es relacionen amb la disfunció en determinades regions frontals. I la troballa que l'anosognòsia prediu una apatia més greu, suggereix una asincronia en la implicació del lòbul frontal en la malaltia d'Alzheimer: mentre que l'anosognòsia pot



## **Discussió.** Implicacions clíniques

erigir-se com una de les primeres respostes al dany en el lòbul frontal, l'apatia es desenvoluparia a major disfunció frontal global.

La valoració de la funció cognitiva ha demostrat, al mateix temps, que sí hi ha correlació amb l'anosognòsia i el deteriorament cognitiu quan s'administren proves específiques per avaluar capacitats fronto-executives, com poden ser el test d'Stroop o les cartes del Wisconsin Card Sorting Test <sup>97,109</sup>. Malauradament, aquestes són proves complexes que en el context de la MA moderada i greu sovint presenten efecte terra. Per altra banda els treballs realitzats amb el MMSE no han observat relació amb el deteriorament cognitiu global, com ja hem exposat anteriorment, degut, principalment, a la baixa sensibilitat del MMSE en la discriminació de les capacitats fronto-executives <sup>110</sup>.

## **5.3 Conseqüències derivades de la presència d'anosognòsia**

Les conseqüències més rellevants de la presència d'anosognòsia descrites en la literatura són la major dificultat en el control del pacient, una menor adherència als tractaments farmacològics i no farmacològics i una institucionalització precoç. Aspectes, tots ells, que generen una major càrrega en el cuidador i provoquen aïllament social, increment del temps de dedicació, i més tensió personal en la tasca assistencial <sup>111-112-113</sup>.

### *5.3.1 La càrrega del cuidador*

En aquest estudi s'ha constatat que la presència d'anosognòsia implica, a igualtat en característiques clíniques i sociodemogràfiques, un increment de la càrrega en els cuidadors; una càrrega que es presenta multidimensional i està relacionada amb aspectes

clínic i sociodemogràfics del pacient, amb característiques del propi cuidador i també amb el tipus de relació prèvia entre pacient i cuidador<sup>114-115</sup>.

Les característiques clíniques de deteriorament cognitiu, discapacitat funcional i presència d'SPCD en la MA han estat els principals factors que augmenten la càrrega dels cuidadors, com es descriu en la majoria de models existents<sup>116-117</sup>. A partir dels resultats obtinguts, la presència d'anosognòsia també s'hi podria incloure com a factor independent. A més, en aquest estudi hem utilitzat una distribució factorial que ens ha permès determinar que la presència d'anosognòsia té major repercussió en la càrrega social, en la pressió emocional i en la relació de dependència i, no tant, amb l'estrès ni el sentiment de culpabilitat<sup>93</sup>.

Alguns autors, defensen que la càrrega del cuidador s'associa amb una avaluació més negativa de les capacitats del pacient, tant de les capacitats funcionals, els símptomes neuropsiquiàtrics, la qualitat de vida i com de la pròpia anosognòsia<sup>118</sup>. Per aquest motiu, vam escollir utilitzar només l'escala ERS per valorar el pes de l'anosognòsia en la càrrega i els seus factors. A més, paral·lelament al treball de tesi, s'ha analitzat el pes de la càrrega en la resposta dels cuidadors en l'avaluació de diferents capacitats del pacient. Els resultats corroboren que l'assistència als pacients d'Alzheimer implica un grau de càrrega que pot portar a importants canvis subjectius en les percepcions dels cuidadors. No obstant això, la major discrepància en la valoració dels cuidadors amb major sobrecàrrega s'ha observat en les escales NPI i QOL-AD, mentre que en la valoració funcional i l'anosognòsia (AQ-D) no hi ha hagut cap relació notable<sup>119</sup>.

## **Discussió.** Conseqüències pels pacients i els cuidadors

Finalment, també hem pogut comptabilitzar el temps i el cost que representa el fet d'incrementar la supervisió d'aquests pacients. Un temps que, principalment, s'incrementa per la major demanda d'ajuda en activitats instrumentals de la vida diària. De fet, és una demanda associada a la necessitat de major supervisió en els estadis inicials de la malaltia i que representen un major cost en temps, diners i recursos. Un increment de dedicació que provoca el major sentiment d'aïllament social descrit en el primer factor de la BI. Tanmateix, s'ha associat també una major demanda de suport extern al nucli familiar, de personal de servei d'atenció domiciliària que pot representar un pas previ a la institucionalització parcial o total.

### *5.3.2 La percepció de qualitat de vida*

La percepció de QV dels cuidadors de pacients amb anosognòsia presenta major discrepància que la dels pacients sense anosognòsia. Els resultats mostren que les pròpies valoracions dels pacients sobre la seva QV romanen estables al llarg de la malaltia. De fet, les qualificacions dels pacients menys deteriorats són més similars a les dels cuidadors i la diferència s'incrementa a mesura que el pacient presenta un estadi més evolucionat. Un diferència fruit de la menor QV atribuïda pels cuidadors a major gravetat de la demència i no per un increment en les qualificacions dels pacients<sup>33-34</sup>.

Una major QV que s'ha relacionat amb unes capacitats funcionals ben conservades, menors símptomes neuropsiquiàtrics i millor capacitat cognitiva. La percepció de la QV en els pacients, tot i que globalment es va mantenir estable, es van observar diferències. En els pacients amb anosognòsia es van mantenir estables o amb un lleuger increment i, per contra, va disminuir en els pacients sense anosognòsia. El factor més destacat en la autovaloració del pacient de la seva QV va ser la depressió, factor que ha estat

contrastat en múltiples investigacions. No obstant això, l'anosognòsia va tenir també un impacte rellevant en la percepció de la QV (coeficient de contribució >20%).

A la literatura trobem diferents hipòtesis per explicar les discrepàncies entre les valoracions del pacient i del cuidador de la QV dels pacients. Per una banda, alguns autors ho valoren com a mecanisme d'adaptació basant-se amb la paradoxa de la discapacitat, mitjançant la qual, l'autoconcepte segueix estable tot i la discapacitat<sup>120</sup>. El suggeriment que els pacients i els cuidadors constitueixen dos punts de vista únics i diferents, tots dos potencialment vàlids, avalaria aquesta perspectiva<sup>43,109</sup>. Els dubtes sorgeixen, però, amb relació a la MA, perquè les limitacions cognitives en les etapes avançades de la malaltia dificultarien el raonament necessari. Altres autors posen l'èmfasi en les implicacions derivades de la falta de consciència de malaltia. En aquest sentit, per una banda hi intervindrien els models amnèsics de Conway i col·laboradors on l'autoavaluació dels pacients es basa erròniament en la informació emmagatzemada en la seva memòria<sup>121</sup>. Com que la memòria recent dels pacients està deteriorada, cada vegada els resulta més difícil oferir una informació fiable i actualitzada que descriu les seves capacitats i l'estat de salut<sup>31</sup>. D'aquesta manera es pot explicar l'estabilitat en les puntuacions de qualitat de vida del pacient, independentment del seu deteriorament cognitiu real. De forma complementària, la presència d'anosognòsia també s'associa a un dèficit en la capacitat l'executiva, és a dir, en la capacitat del pacient per analitzar i avaluar la seva pròpia situació i la confrontació amb l'entorn. Aquest fet explicaria l'estabilitat en les qualificacions dels pacients en etapes avançades de la malaltia<sup>38,65</sup>.

Així, amb relació a la percepció dels pacients sobre la QV dels pacients, la seva valoració hauria d'anar acompanyada de mesures de depressió i anosognòsia. Mentre que la presència de depressió pot generar una percepció més negativa, la presència d'anosognòsia pot generar una sobrevaloració de la pròpia QV i hauria d'anar

## **Discussió.** Conseqüències pels pacients i els cuidadors

acompanyada de mesures complementàries d'observació. I amb relació als cuidadors, les intervencions que facilitin una major comprensió de les característiques de la demència, el manteniment de les relacions significatives amb el pacient<sup>96</sup> i un consistent suport educatiu i emocional per reduir la càrrega, ajudarien als cuidadors a una valoració més positiva de la QV del pacient<sup>19,50</sup>.

Si el concepte de "qualitat de vida del pacient" ha de ser útil en la verificació de la idoneïtat de les intervencions terapèutiques llavors cal, com assenyalen Mack i Whitehouse<sup>41</sup>, que es tinguin en compte no només les característiques inherents de la malaltia (deteriorament cognitiu i funcional), sinó també els factors associats (anosognòsia, depressió) i els aspectes contextuais (entorn familiar i social).

### **5.4 Utilitat de l'*Abridge Anosognosia Questionnaire***

La major part de la recerca a l'entorn de l'anosognòsia no s'ha realitzat a partir de l'experiència recollida a la clínica diària sinó a partir de protocols de recerca específics. La voluntat principal d'aquesta recerca és facilitar una major atenció a aquest trastorn en la clínica habitual i en el context tant d'atenció primària com especialitzada.

Per aquest motiu s'ha elaborat un instrument de triatge suficientment breu com per incloure's en aquests entorns mitjançant l'abreviació d'un dels instruments més coneguts en l'avaluació de l'anosognòsia, l'AQ-D. Aquesta escala discrimina entre pacients amb mínimes alteracions de la consciència de malaltia i pacients que presenten clarament anosognòsia. A més, l'AQ-D és una escala desenvolupada per a la detecció de l'anosognòsia de manera global, que incorpora en l'avaluació tant trastorns cognitius i funcionals com conductuals, i a més, ha estat utilitzada per diferents grups d'investigació<sup>122-123</sup>.

El 33,8% dels pacients de l'estudi es trobaven en fase lleu o inicial i, per tant, l'autonomia de molts d'ells encara estava bastant preservada. Els casos amb anosognòsia presentaven una bona correlació amb els trastorns de conducta d'irritabilitat, apatia i desinhibició; trastorns associats amb l'alteració de les capacitats de planificació i organització. La presència de trastorns disexecutius en fases inicials de la malaltia pot comportar una major exposició per part del pacient a conductes de risc, i a la presa de decisions inadequades que poden repercutir tant en el propi pacient com a les persones del seu entorn<sup>38</sup>, d'aquí, la importància d'incorporar l'estudi de l'anosognòsia a la clínica diària, tant per adequar els tractaments farmacològics com els no farmacològics, com per prevenir situacions de risc i adequar estratègies de suport psicoeducatives als familiars.

La concordança de l'AAQ amb l'escala original és bona i amb uns excel·lents índexs de sensibilitat i especificitat. L'AAQ preserva l'estructura de 2 factors amb ítems relatius a les capacitats cognitiva i funcional i a la conducta. La incorporació i utilització de noves escales, com ja s'ha dit anteriorment, està directament correlacionada amb el temps d'administració i la informació que aporta. En aquestes condicions, per a l'estudi de l'anosognòsia s'aconsella la utilització de l'AAQ, que permet de forma ràpida un diagnòstic vàlid i fiable, ja que la pressió assistencial actual en els serveis de salut fa difícil ampliar l'estudi dels pacients. Cal tenir en compte però, que el punt de tall seleccionat en la versió abreujada, tot i que amb valors alts de sensibilitat i especificitat respecte l'escala original, presenta major sensibilitat que l'AQ-D i per tant, en els casos positius cal ampliar-ne l'estudi.

## **Discussió.** Limitacions i línies futures

### *5.4.1 Limitacions*

Els treballs presentats estan subjectes a condicionants metodològics que cal tenir en consideració en la seva valoració i aplicació en el context general.

De forma global, cal remarcar que les mostres d'ambdós centres han estat constituïdes per pacients i cuidadors voluntaris i aquest fet presenta algunes limitacions com a possible biaix de participació; sobretot si tenim en compte que l'estudi es realitza amb pacients amb falta de consciència de malaltia i que, com s'ha exposat al llarg del treball, la negativa a seguir tractaments o assistir a les consultes mèdiques és freqüent en aquest tipus de pacients. Aquesta limitació afecta sobretot als casos més lleus o en estadis més inicials i per tant, la prevalença existent podria ser major que la reportada. En segon lloc, també suposa una limitació la necessitat de la presència d'un cuidador amb la disponibilitat i la possibilitat d'acompanyar al familiar malalt a una consulta de seguiment no estrictament mèdic. És a dir, en els casos en què el/s cuidadors no disposin de la possibilitat de desplaçar-se als centres limiten l'accessibilitat d'aquests pacients a l'estudi. A més, en els casos en què els cuidadors presenten major complexitat també s'associa a una major càrrega d'aquests i a un major ús de recursos sanitaris i socio-sanitaris que no hem pogut representar en aquest treball. Finalment, la unió de dues mostres de pacients procedents de contextos diferenciats pot representar una limitació a l'hora de realitzar anàlisis de forma conjunta.

L'existència de diferències sociodemogràfiques es sumen a les diferències específiques de l'entorn urbà-rural que hi poden existir<sup>124</sup>. De forma més destacada, les diferències observades han estat en l'escolaritat i en la convivència al domicili dels pacients. L'escolaritat és un dels principals aspectes que poden influir en les proves psicomètriques en neuropsicologia i l'elevat nombre de pacients analfabets o amb

mínimes nocions de lectoescriptura dificulten la comparació dels resultats amb altres treballs publicats en entorns anglosaxons, que, de mitjana, presenten més de 8 anys d'escolarització<sup>15</sup>.

Finalment, l'administració de l'escala ERS en una única mostra, com ja s'ha apuntat abans, és una limitació a tenir en compte i l'equivalència entre centres i professionals hagués pogut aportar un treball d'anàlisi comparatiu més ampli. Poder conèixer millor quins són els aspectes que poden diferenciar els resultats en l'ús de determinats instruments o evitar possibles biaixos és necessari i el treball aquí realitzat dóna resposta només a una part.

#### *5.4.2 Línies futures*

A partir dels resultats obtinguts s'han donat respostes parcials a diferents objectius de recerca. No obstant, el treball pendent a l'entorn de la consciència de malaltia és majúscul. El Dr. Eric Salmon ha presentat diferents treballs sobre els correlats neurobiològics de l'anosognòsia, mitjançant tomografia per emissió de positrons, i ha observat troballes congrüents amb el model d'anosognòsia d'Agnew i Morris exposat anteriorment<sup>125</sup>. En aquest sentit, el deteriorament metabòlic de les regions temporoparietals s'han relacionat amb el grau de consciència del jo i la seva alteració podria justificar-se per l'alteració en la xarxa neuronal encarregada de comparar la informació rebuda des del sistema executiu central i la informació del jo.

La manca de biomarcadors d'anosognòsia representa un dels principals reptes futurs, tant per a l'adequació de les respostes com per a l'estudi epidemiològic. Es coneixen pocs estudis longitudinals d'anosognòsia i menys estudis epidemiològics. L'associació amb el deteriorament cognitiu limita l'exigència del cribatge d'anosognòsia en estadis moderats i greus però cada vegada són més freqüents els



## **Discussió.** Limitacions i línies futures

estudis i els diagnòstics en fases lleus i, fins i tot, en fases prodròmiques de la MA. Resten pendents estudis longitudinals on s'observi la relació amb l'evolució del deteriorament cognitiu, funcional i amb la presència de SPCD, així com anàlisis de les variables predictores d'incidència d'anosognòsia i el pes en l'evolució dels pacients amb presència o absència de consciència de malaltia. De les poques referències longitudinals existents cal destacar l'estudi d'Starkstein i col·laboradors on, mitjançant la mateixa AQ-D determinen que la presència d'anosognòsia és una variable predictora d'apatia a mig termini<sup>97</sup>. Segons aquest autor, la presència d'anosognòsia i d'apatia podrien representar un contínuum associat a alteracions del lòbul frontal. Amb aquest argument, seguint l'argument d'alguns autors que exposen la possible existència d'una variant frontal de la MA, en base a troballes anatomopatològiques i relació amb la clínica<sup>126-127</sup>, i a partir de les característiques de l'anosognòsia com a criteri diagnòstic de DFT<sup>128</sup> i l'associació amb els SPCD més característics de l'alteració frontal (desinhibició i apatia), es podria establir la presència d'anosognòsia en fases inicials de la MA com a criteri que reforça el diagnòstic d'aquest nou subtipus diagnòstic.

En cas de desenvolupar-se més aquesta línia d'investigació, la utilització de l'AAQ pot resultar de gran utilitat, tant per a la clínica diària com per a la recerca en aquest camp.

## **6. CONCLUSIONS**

- L'anosognòsia és un trastorn freqüent en la MA amb una prevalença global superior al 45% dels casos i la gravetat de la demència representa el principal factor associat a la presència d'anosognòsia. Així, mentre la prevalença en les fases inicials no supera el 25% dels casos, aquesta no es pot destriar del propi deteriorament cognitiu en les fases greus.
- Els instruments d'avaluació utilitzats presenten variabilitat, amb relació al'objecte d'anàlisi. La major diferència en la discapacitat funcional és la principal variable predictora de diferència entre la valoració clínica subjectiva i l'avaluació mitjançant la discrepància entre pacient i cuidador. És a dir, l'anosognòsia de les discapacitats funcionals i de l'alteració conductual poden incrementar els casos d'anosognòsia respecte l'avaluació estrictament cognitiva o de pèrdua de memòria característica de molts dels instruments existents.
- La presència d'anosognòsia no és un trastorn aïllat i s'ha associat a altres SPCD com la irritabilitat, l'apatia i la desinhibició. Respecte la depressió, tot i que els models teòrics exposen la contradicció entre ambdós trastorns, els resultats obtinguts han mostrat diferències només amb relació ala depressió autovalorada i no en la depressió referida pel cuidador.
- La presència d'anosognòsia influeix en la valoració de la qualitat de vida dels pacients.
  - Tot i que els pacients globalment presenten una estabilitat independentment de la gravetat, en els casos amb anosognòsia aquesta valoració és superior, sobretot a major gravetat de la demència.

## **Conclusions.**

- La presència de depressió actua de forma inversa a la presència d'anosognòsia, reduint l'autovaloració de QV.
  - La depressió i l'anosognòsia en els pacients i la discapacitat funcional i l'anosognòsia en els cuidadors han estat els principals factors associats a major discrepància.
  - La validesa dels resultats obtinguts en l'avaluació de la QV per part dels pacients pot estar esbiaixada per la presència d'anosognòsia.
- La presència d'anosognòsia repercuteix en la càrrega percebuda pels cuidadors.
- Incrementa la demanda de dedicació i supervisió al mateix temps que comporta un major aïllament dels seus cuidadors.
  - L'atenció de pacients amb MA i anosognòsia representa un major desgast emocional per la major conflictivitat i demanda d'autonomia del pacient i per la mediació que representen moltes de les activitats terapèutiques aplicades.
  - Finalment, un major temps de dedicació i un major temps de mediació incrementen la relació de dependència entre els cuidadors i els pacients.
- L'increment de càrrega dels cuidadors implica una disminució de la salut emocional dels cuidadors i, per tant, l'increment de càrrega associat a l'anosognòsia condiciona la salut emocional dels seus cuidadors.
- L'aportació d'un instrument breu amb bons resultats de fiabilitat i validesa pot facilitar el cribatge d'anosognòsia en pacients amb MA. La demanda d'aquest tipus d'escales prové tant dels dispositius d'atenció especialitzada com de l'atenció primària i dels centres socio-sanitaris.

- L'aportació d'informació específica sobre l'anosognòsia en els cuidadors de pacients amb la MA pot reduir la càrrega percebuda, sobretot per prevenir de conductes de risc i entendre les actituds, conductes i pensaments dels pacients.

## **Conclusions.**

## **7. REFERÈNCIES**

1. Maurer K, Maurer U. Alzheimer. La vida de un médico. La historia de una enfermedad. Madrid: Ed Díaz de Santos S.A. 2006
2. López-Pousa S. Definición. La demencia: concepto y epidemiología. En: Alberca R, López-Pousa S editores. Enfermedad de Alzheimer y otras demencias. 3 ed. Madrid: Panamericana; 2006.
3. López-Pousa S. Definición. Prevalencia e incidencia de la enfermedad de Alzheimer. En: Alberca R, López-Pousa S editores. Enfermedad de Alzheimer y otras demencias. 3 ed. Madrid: Panamericana; 2006.
4. Sörensen S, Duberstein P, Gill D. Dementia Care: mental health effects, intervention strategies, and clinical implications. *Lancet Neurol.* 2006;5:961-973.
5. Tschanz JT, Corcoran C, Skoog I. Dementia: the leading predictor of death in a defined elderly population. The Cache County Study. *Neurology.* 2004;62:1156-1162.
6. Ganguli M, Dodge HH, Shen C. Alzheimer disease and mortality: a 15-years epidemiologic study. *Arch Neurol.* 2005;62:779-784.
7. Wimo A, Windblad B, Jönsson L. The worldwide societal costs of dementia: Estimates for 2009. *Alzheimers Dement.* 2010;6:98-103.
8. Alzheimer A. Über eine eigenartige Erkrankung der Hirnrinde. *Allg Z Psychiatr PsychiGerachtl.* 1907;64:146-148.
9. Calvo-Perxas L, Osuna MT, Gich J, Eligio-Hernandez E, Linares M, Vinas M, Casas I, Turro-Garriga O, Lopez-Pousa S, Garre-Olmo J; En Representación Del Grupo de Estudio del Registro de Demencias de Girona. Características clínicas y sociodemograficas de los casos de demencia diagnosticados en la Región Santaria

## Referències.

- de Girona en el período 2007-2011: Datos del Registro de Demencias de Girona. Rev Neurol. 2012;54:399-406.
10. 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, Rimmer E, Sczuzfca M, Alzheimer's Disease International. Global prevalence of dementia: A Delphi consensus study. Lancet 2005; 366:2112-7.
  11. IDESCAT. <http://www.idescat.cat/cat/poblacio/poblrecomptes.html> visitada en data 1.6.2014
  12. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders (5th ed.). Arlington, VA: American Psychiatric Publishing. 2013
  13. Mckann GM, Knopman DS, Chertkow H, Hyman BT, Jack CR, et al. The diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease: Recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. Alzheimers Dement. 2011;7:263-269.
  14. Migliorelli R, Tesón A, Sabe L, Petracca G, Petracchi M, Leiguarda R, Starkstein E. Anosognòsia in Alzheimer's disease: A study of associated factors. J Nourpsychiatry Clin Neurosci. 1995;7:338-344.
  15. Agüera-Ortiz L. Entrevista clínica y exploración psicopatológica. En: Agüera-Ortiz L, Cervilla-Ballesteros J, Martín-Carrasco M, editores. Psiquiatría geriátrica. 2 ed. Barcelona: Masson. 2006.
  16. López de Munain A. La enfermedad de Alzheimer genéticamente determinada. En: Alberca R, López-Pousa S editores. Enfermedad de Alzheimer y otras demencias. 3 ed. Madrid: Panamericana; 2006.
  17. Braak H. y Braak E. Neuropathological staging of Alzheimer-related changes. Acta Neuropathol. 1992;82:230-259.

18. Tanzi RE1, Bertram L. Twenty years of the Alzheimer's disease amyloid hypothesis: a genetic perspective. *Cell*. 2005;120:545-55.
19. Finkel S, Burns A. Behavioral and psychological symptoms of dementia (BPSD): A clinical and research update. *Int Psychogeriatrics*. 2000;12(suppl 1):9-12.
20. Spitznagel MB, Tremont G. Cognitive reserve and anosognòsia in questionable and mild dementia. *Arch Clin Neuropsychol*. 2005;20:505-515.
21. Reisberg B, Ferris SH, de León MJ, Crook T. The global deterioration scale for assessment of primary degenerative dementia. *Am J Psychiatr*. 1982;139:1136-1139.
22. López-Pousa S, Lombardía-Fernández C. Demencia o trastorno neurocognitivo mayor? *Alzheimer Real Invest Demenc*. 2014; 56:3-6.
23. Conde-Sala JL, Garre-Olmo J, Turró-Garriga O, Vilalta-Franch J, López-Pousa S. Differential features of burden between spouse and adult-child caregivers of patients with Alzheimer's disease: An exploratory comparative design. *Int J Nurs Stud*. 2010;47:1262-1273.
24. Clyburn LD, Stones MJ, Hadjistavropoulos T, Tuokko H. Predicting caregiver burden and depression in Alzheimer's disease. *J Gerontol B Psychol Sci Soc Sci*. 2000;55:S2-13.
25. Mahoney R, Regan C, Katoma C, Livingston G. Anxiety and depression in family caregivers of people with Alzheimer disease. The LASER-AD study. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2005;13:795-801.
26. Rinaldi P, Spazzafumo L, Mastriforti R, Mattioli P, Marvardi M, Polidori MC, Cherubini A, Abate G, Bartorelli L, Bonaiuto S, Capurso A, Cucinotta D, Gallucci M, Giordano M, Martorelli M, Masaraki G, Nieddu A, Pettenati C, Putzu P, Tammaro VA, Tomassini PF, Vergani C, Senin U, Mecocci P; Study Group on



## Referències.

- Brain Aging of the Italian Society of Gerontology and Geriatrics. Predictors of high level of burden and distress in caregivers of demented patients: results of an Italian multicenter study. In *J Geriatr Psychiatry*. 2005;20:168-174.
27. Babinski J. Contribution à l'étude des troubles mentaux dans l'hémiplégie organique. *Rev Neurol (Paris)*, 1914; 22: 845-848.
  28. Markova I, Berrios G. The object of insight assessment: relationship to the insight structure. *Psychopathology*, 2001;34:245-252.
  29. Clare L. The construction of awareness in early-stage Alzheimer's disease: a review of concepts and models. *Br J Clin Psychol*. 2004;43:155-175.
  30. Bisiach E, Vallar G, Perani D, Papagno C, Berti A. Unawareness of disease following lesions of the right hemisphere: Anosognòsia for hemiplegia and anosognòsia for hemianopia. *Neuropsychologia*, 1986;24:471-482.
  31. O'Keefe FM, Murray B, Coen RF, Dockree DM, Bellgrove MA, Garavan H, et al. Loss of insight in frontotemporal dementia, corticobasal degeneration and progressive supranuclear palsy. *Brain*. 2007;130:753-764.
  32. Debettignies B H, Mahurin R K, Pirozzolo F J. Insight for impairment in independent living skills in Alzheimer's disease and multi-infarct dementia. *J Clin Exp Neuropsych*. 1990;12:355-63.
  33. Ansell EL, Bucks RS. Mnemonic anosognòsia in Alzheimer's disease: A test of Agnew and Morris (1998). *Neuropsychologia*. 2006;44:1095-1102.
  34. Snow AL, Norris MP, Doody R, Molinari VA, Orengo CA, Kunik ME. Dementia Deficits Scale. Rating selfawareness of deficits. *Alzheimer Dis Assoc Disord*. 2004;18:22-31.

35. López O, Becker JT, Somsak D, Dew MA, DeKosky ST. Awareness of cognitive deficits and anosognòsia in probable Alzheimer's disease. *Eur Neurol.* 1994;34:277- 282.
36. Agnew SK, Morris RG. The heterogeneity of anosognòsia for memory impairment in Alzheimer's disease: a review of the literature and a proposed model. *Aging Ment Health.* 1998;2:7-19.
37. Shibata K, Narumoto J, Kitabayashi Y, Ushijima Y, Fukui K. Correlation between anosognòsia and regional cerebral blood flow in Alzheimer's disease. *Neurosci Lett.* 2008;435:7-10.
38. Squire LR, Zouzonis JA. Self-ratings of memory dysfunction: different findings in depression and amnesia, *J Clin Exp Neuropsychol.* 1988;10:727-738.
39. Reed BR, Jagust WJ, Coulter L. Anosognòsia in Alzheimer's disease: Relationship to depression, cognitive function and cerebral perfusion. *J Clin Exp Neuropsychol.* 1993;2:231-244.
40. Roth M, Tym E, Mountjoy CQ, Huppert FA, Hendrie H, Verma S, Goddard R. CAMDEX. A standardised instrument for the diagnosis of mental disorder in the elderly with special reference to the early detection of dementia. *Br J Psychiatry.* 1986;149:698-709.
41. Hannesdottir K, Morris RG. Primary and secondary anosognòsia for memory impairment in patients with Alzheimer's disease. *Cortex.* 2007;43:1020-1030.
42. Bisiach E, Vallar G, Perani D, Papagno C, Berti A. Unawareness of disease following lesions of the right hemisphere: Anosognòsia for hemiplegia and anosognòsia for hemianopia. *Neuropsychologia.* 1986;24:471-482.
43. Seltzer B, Vasterling JJ, Yoder J, Thompson KA. Awareness of deficit in Alzheimer's disease: relation to caregiver burden. *Gerontologist.* 1997;37:20-24.

## Referències.

44. Kashiwa Y, Kitabayashi Y, Narumoto J, Nakamura K, Ueda H, Fukui K. Anosognòsia in Alzheimer's disease: association with patient characteristics, psychiatric symptoms and cognitive deficits. *Psychiatry Clin Neurosci.* 2005;59:697-704.
45. Starkstein SE, Jorge R, Mizrahi R, Adrian J, Robinson RG. Insight and danger in Alzheimer's disease. *Eur J Neurol.* 2007;14:455-460.
46. Mack JL, Whitehouse PJ. Quality of life in dementia: state of the art- report of the International Working Group for Harmonization of Dementia Drug Guidelines and the Alzheimer's Society satellite meeting. *Alzheimer Dis Assoc Disord.* 2001;15:69-71.
47. Naglie G, Hogan DB, Krahn M, Beattie BL, Black SE, Macknight C, Freedman M, Patterson C, Borrie M, Bergman H, Byszewski A, Streiner D, Irvine J, Ritvo P, Comrie J, Kowgier M, Tomlinson G. Predictors of Patient Self-Ratings of Quality of Life in Alzheimer Disease: Cross-Sectional Results from the Canadian Alzheimer's Disease Quality of Life Study. *Am J Geriatr Psychiatry.* 2011;19:881-890.
48. Ready RE, Ott BR, Grace J: Patient versus informant perspectives of Quality of Life in Mild Cognitive Impairment and Alzheimer's disease. *Int J Geriatr Psychiatry.* 2004;19:256-265.
49. Hoe J, Katona C, Orrell M, Livingstone G. Quality of life in dementia: care recipient and caregiver perceptions of quality of life in dementia: the LASER-AD study. *Int J Geriatr Psychiatry.* 2007;22:1031-1036.
50. Spector A, Orrell M. Quality of life (QoL) in dementia: a comparison of the perceptions of people with dementia and care staff in residential homes. *Alzh Dis Assoc Disord.* 2006;20:160-165.

51. Winzelberg GS, Williams CS, Preisser JS, Zimmerman S, Sloane PD. Factors associated with nursing assistant quality-of-life ratings for residents with dementia in long-term care facilities. *Gerontologist*. 2005;45:106-14.
52. Edelman P, Fulton B R, Kuhn D, Chang CH. A comparison of three methods of measuring dementia-specific quality of life: perspectives of residents, staff, and observers. *Gerontologist*. 2005;45:27-36.
53. Vogel A, Mortensen EL, Hasselbalch SG, Andersen BB, Waldemar G. Patient versus informant reported quality of life in the earliest phases of Alzheimer's disease. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2006;21:1132-1138.
54. Conde-Sala JL, Garre-Olmo J, Turró-Garriga O, et al: Factors related to perceived quality of life in patients with Alzheimer's disease: the patient's perception compared with that of caregivers. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2009;24:585-594.
55. Naglie G, Hogan DB, Krahn M, Beattie BL, Black SE, Macknight C, Freedman M, Patterson C, Borrie M, Bergman H, Byszewski A, Streiner D, Irvine J, Ritvo P, Comrie J, Kowgier M, Tomlinson G. Predictors of Patient Self-Ratings of Quality of Life in Alzheimer Disease: Cross-Sectional Results from the Canadian Alzheimer's Disease Quality of Life Study. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2011;19:881-890.
56. Missotten P, Squelard G, Ylieff M, Di Notte D, Paquay L, De Lepeleire J, Buntinx F, Fontaine O. Relationship between quality of life and cognitive decline in dementia. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2008;25:564-572.
57. Baquero M, Peset V, Burguera JA, Salazar-Cifre A, Boscá-Blasco ME del Olmo-Rodríguez A, Valero-Merino C, Muñoz-Lacalle RA. Calidad de vida en la enfermedad de Alzheimer. *Rev Neurol*. 2009;49:337-342.

## Referències.

58. Nakanishi K, Hanihara T, Mutai H, Nakaaki S. Evaluating the Quality of Life of People with Dementia in Residential Care Facilities. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2011;32:39-44.
59. León-Salas B, Olazarán J, Muñiz R, González-Salvador MT, Martínez-Martín P. Caregivers' estimation of patients' quality of life (QoL) in Alzheimer's disease (AD): An approach using the ADRQL. *Arch Gerontol Geriatr*. 2010;53:13-18.
60. Karlawish JH, Casarett D, Klocinski J, Clark CM. The relationship between caregivers' global ratings of Alzheimer's disease patients' quality of life, disease severity, and the caregiving experience. *Am Geriatr Soc*. 2001;49:1066-1070.
61. Schiffozyk C, Romero B, Jonas C, Lahmeyer C, Müller F, Riepe MW. Generic quality of life assessment in dementia patients: a prospective cohort study. *BMC Neurol*. 2010;20:10:48.
62. Schiffozyk C, Jonas C, Lahmeyer C, Müller F, Riepe MW. Gender-dependence of substituted judgment on quality of life in patients with dementia. *BMC Neurol*. 2011;11:111-118.
63. James BD, Xie SX, Karlawish JH: How do patients with Alzheimer disease rate their overall quality of life? *Am J Geriatr Psychiatry*. 2005;13:484-490.
64. Conde-Sala JL, Garre-Olmo J, Turró-Garriga O, Vilalta-Franch J, López-Pousa S. Quality of life of patients with Alzheimer's disease: differential perceptions between spouse and adult child caregivers. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2010;29:97-108.
65. Conde-Sala JL, Garre-Olmo J, Turró-Garriga O, et al: Differential features of burden between spouse and adult-child caregivers of patients with Alzheimer's disease: An exploratory comparative design. *Int J Nurs Stud* 2010; 47:1262-1273.

66. Bicket MC, Samus QM, McNabney M, Onyike CU, Mayer LS, Brandt J, Rabins P, Lyketsos C, Rosenblatt A, The physical environment influences neuropsychiatric symptoms and other outcomes in assisted living residents. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2010; 25:1044-1054.
67. Crespo M, Bernaldo de Quirós M, Gómez MM, Hornillos C. Quality of Life of Nursing Home Residents with Dementia: A Comparison of Perspectives of Residents, Family, and Staff. *Gerontologist* 2012;52:56-65.
68. León-Salas B, Logsdon RG, Olazarán J, Martínez-Martin P, The Msu-Adru. Psychometric properties of the Spanish QoL-AD with institutionalized dementia patients and their family caregivers in Spain. *Aging Ment Health*. 2011;15:775-783.
69. Ready RE, Ott BR, Grace J. Insight and cognitive impairment: effects on quality-of-life reports from mild cognitive impairment and Alzheimer's disease patients. *Am J Alzheimers Dis Other Demen*. 2006;21:242-248.
70. Berwig M, Leicht H, Gertz HJ. Critical evaluation of self-rated quality of life in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease--further evidence for the impact of anosognosia and global cognitive impairment. *J Nutr Health Aging*. 2009;13:226-230.
71. Snow AL, Norris MP, Doody R, et al. Dementia Deficits Scale. Rating selfawareness of deficits. *Alzheimer Dis Assoc Disord*. 2004;18:22-31.
72. Coen RF, Swanwick GRJ, O,Boyle CA, Coakley D. Behavior disturbance and other predictors of caregiver burden in Alzheimer's disease. *Int J Geriatr Psychiatry*. 1997;12:331-6.
73. Donaldson C, Tarreier N, Burns A: the impact of the symptoms of dementia on caregivers. *Br J Psychiatry*. 1997;170:62-68.

## Referències.

74. Mangone CA, Sanguinetti RM, Baumann PD, González RC, Pereyra S, Bozzola FG. Influence of feelings of burden on the caregiver's perception of the patient's functional status. *Dementia*. 1993;4: 287-93.
75. Badia-Llach X, Lara-Suriñach N, Roset-Gamisans M. Calidad de vida, tiempo de dedicación y carga percibida por el cuidador principal informal del enfermo de Alzheimer. *Aten Primaria*. 2004;34:170-7.
76. Burns A, Rabins P. Carer burden dementia. *Int J Geriatr Psychiatry* 2000;15:S9-S13.
77. Garre-Olmo J, López-Pousa S, Vilalta-Franch J, Turón-Estrada A, Hernández-Ferrándiz M, Lozano-Gallego M, Fajardo-Tibau C, Puig-Vidal O, Moriente-Muñoz V, Cruz-Reina MM. Carga del cuidador y síntomas depresivos en pacientes con enfermedad de Alzheimer. Evolución a los 12 meses. *Rev Neurol*. 2002;34:601-7.
78. Bédard M, Raney D, Molloy DW, Lever J, Pedlar D, Dubois S. The experience of primary and secondary caregivers caring for the same adult with Alzheimer's disease patients. *J Ment Health Aging*. 2001;7:287-96.
79. Hébert R, Bubeis MF, Wolfson C, Chambers L, Cohen C. Factors associated with long-term institutionalization of older people with dementia: data from the Canadian Study of Health and Aging. *J Gerontol*. 2001;56A:M693-9.
80. Salmerón M, Alonso P. Factores asociados a la institucionalización de pacientes con demencia y carga del cuidador. *Revista del Ministerio de Trabajo y Asuntos Sociales* 2006;60:129-47.
81. Turró-Garriga O. Repercusiones de la enfermedad de Alzheimer en el cuidador. *Alzheimer Real Inv Dem*. 2007;35:30-37.

82. Turró-Garriga O, López-Pousa S, Vilalta-Franch J, Turon-Estrada A, Pericot-Nierga I, Lozano-Gallego M, Hernández-Ferrándiz M, Soler-Cors O, Planas-Pujol X, Monserrat-Vila S, Garre-Olmo J. Valor económico anual de la asistencia informal en la enfermedad de Alzheimer Rev Neurol. 2010;51:201-207.
83. American Psychiatry Association. Manual de Diagnóstico y estadísticas de desordenes mentales, (4ª ed. revisada). Washington, DC. 2000
84. McKhann G, Drachman D, Folstein M, Katzman R, Price D, Stadlan EM. Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: report of the NINCDS-ADRDA Work Group under the auspices of Department of Health and Human Services Task Force on Alzheimer's Disease. Neurology. 1984;34:939-44.
85. Vilalta J, Llinàs J, López-Pousa S, Amiel J, Vidal C. The Cambridge Mental Disorders of the Elderly Examination. Validation of the Spanish adaptation. Neurologia. 1990;5:117-20.
86. Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. "Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician J Psychiatr Res. 1975;12:189-98.
87. Gelinas I, Gauthier L, McIntyre M, Gauthier S. Development of a functional measure for persons with Alzheimer's disease: the disability assessment for dementia. Am J Occup Ther 1999; 53: 471-81.
88. Yesavage JA, Brink TL, Rose TL, Lum O, Huang V, Adey M, Leirer VO. Development and validation of a geriatric depression screening scale: a preliminary report. J Psychiatr Res. 1982-83;17:37-49.
89. Sheikh JL, Yesavage JA. Geriatric Depression Scale (GDS): Recent evidence and development of a shorter version. Clin Gerontol 1986;5:165-73.



## Referències.

90. Vilalta-Franch J, Lozano-Gallego M, Hernandez-Ferrandiz M, Llinàs-Rgla J, López-Pousa S, López OL, The Neuropsychiatric Inventory. Propiedades psicométricas de su adaptación al español. *Rev Neurol.* 1999;29:15-9.
91. Cummings JL, Mega M, Gray K, Rosembrg-Thompson S, Carusi DA, Gornbein J. The neuropsychiatric inventory. Comprehensive assesment of psychopathology in dementia. *Neurology.* 1994;44:2308-14
92. Logsdon RG, Gibbons LE, McCurry SM, et al: Assessing quality of life in older adults with cognitive impairment. *Psychosom Med* 2002; 64:510e519
93. Wimo A1, Jonsson L, Zbrozek A. The Resource Utilization in Dementia (RUD) instrument is valid for assessing informal care time in community-living patients with dementia. *J Nutr Health Aging.* 2010 Oct;14(8):685-90.
94. Orfei MD1, Varsi AE, Blundo C, Celia E, Casini AR, Caltagirone C, Spalletta G. Anosognosia in mild cognitive impairment and mild Alzheimer's disease: frequency and neuropsychological correlates. *Am J Geriatr Psychiatry.* 2010;18:1133-40.
95. Leicht H, Berwig M i Gertz HJ. Anosognosia in Alzheimer's disease: The role of impairment levels in assessment of insight across domains. *J Int Neuropsychol Soc.* 2010;16:463-47.
96. Clare L. Awareness in early stage of Alzheimer's disease: A review of methods and evidence. *Br J Clin Psychol.* 2004;43:177-96.
97. Starkstein SE, Jorge R, Mizrahi R, Robinson RG. A diagnostic formulation for anosognosia in Alzheimer's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2006;77:719-25.

98. Amanzio M, Torta DM, Sacco K, Cauda F, D'Agata F, Duca S, Leotta D, Palermo S, Geminiani GC. Unawareness of deficits in Alzheimer's disease: role of the cingulate cortex. *Brain*. 2011;134:1061-76.
99. Sevush S. Relationship between denial of memory deficit and dementia severity in Alzheimer disease. *Neuropsychiatry Neuropsychol Behav Neurol*. 1999;12:88-94.
100. Starkstein SE, Chemerinski E, Sabe L, Kuzis G, Petracca G, Tesón A, Leiguarda R. Prospective longitudinal study of depression and anosognosia in Alzheimer's disease. *Br J Psychiatry*. 1997;171:47-52.
101. Hurt CS, Banerjee S, Tunnard C, Whitehead DL, Tsolaki M, Mecocci P, Kloszewska I, Soininen H, Vellas B, Lovestone S; AddNeuroMed Consortium. Insight, cognition and quality of life in Alzheimer's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2010;81:331-6.
102. Vasterling JJ, Seltzer B, Foss MW, Vanderbrook V. Unawareness of deficit in Alzheimer's disease: domain-specific differences and disease correlates. *Neuropsychiatry Neuropsychol Behav Neurol*. 1995;8:26-32.
103. Almeida OP, Crocco EI. Perception of cognitive deficits and behavior disorders in patients with Alzheimer's disease. *Arq Neuropsiquiatr*. 2000;58:292-9.
104. Smith CA, Henderson VW, McCleary CA, Murdock GA, Buckwalter JG. Anosognosia and Alzheimer's disease: the role of depressive symptoms in mediating impaired insight. *J Clin Exp Neuropsychol*. 2000;22:437-44.
105. Smith CA, Henderson VW, McCleary CA, Murdock GA, Buckwalter JG. Anosognosia and Alzheimer's disease: the role of depressive symptoms in mediating impaired insight. *J Clin Exp Neuropsychol*. 2000;22:437-44.
106. Antoine C, Antoine P, Guermonprez P, Frigard B. Conscience des déficits et anosognosie dans la maladie d'Alzheimer. *Encephale*. 2004;30:570-7.

## Referències.

107. Starkstein SE, Brockman S, Bruce D, Petracca G. Anosognosia is a significant predictor of apathy in Alzheimer's disease. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci.* 2010;22:378-83.
108. Michon A, Deweer B, Pillon B, Agid Y, Dubois B. Relation of anosognosia to frontal lobe dysfunction in Alzheimer's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1994; 57:805-9.
109. Aalten P, van Valen E, de Vugt ME, Lousberg R, Jolles J, Verhey FRJ. Awareness and behavioral problems in dementia patients: a prospective study. *Int Psychogeriatr.* 2006;18:3-17.
110. Madalia A, Thyssen J. Insight into neurocognitive dysfunction in schizophrenia. *Schizophr Bull.* 2008;34:1221-1230.
111. Koltai DC, Welsh-Bohmer KA, Schmechel DE. Influence of anosognosia on treatment outcome among dementia patients. Special issue: Cognitive rehabilitation in dementia. *Neuropsychol Rehabil.* 2001;11:455–475.
112. Awad AG, Voruganti LN. The burden of schizophrenia on caregivers: a review. *Pharmacoeconomics.* 2008;26:149-162.
113. Turró-Garriga O. Repercusiones de la enfermedad de Alzheimer en el cuidador. *Alzheimer Real Inv Dem.* 2007;35:30-37.
114. Bédard M, Cambers L, Molloy DW, Lever JA, Stones MJ, Martin NJ. The impact of Alzheimer's disease on caregivers is a gender-specific. *Ann R Coll Physicians Surg Can.* 1999;32:21-28.
115. Noyes B B, Hill R D, Hicken B L, Luptak M, Rupper R, Dailey N K, Bair B D. The role of grief in dementia caregiving. *Am J Alzh Dis Oth Dem.* 2010;25:9-17.
116. Pearlin L, Mullan J, Semple S, Skaff M. Caregiving and the stress process: an overview of concepts and their measures. *Gerontologist.* 1990;30:583-594.

117. Turró-Garriga O, Soler-Cors O, Garre-Olmo J, López-Pousa, S, Vilalta-Franch J, Montserrat-Vila S. Distribución factorial de la carga en cuidadores de pacientes con enfermedad de Alzheimer. *Rev Neurol.* 2008;46:582-588.
118. Zannetti O, Geroldi C, Frisoni GB, Bianchetti A, Trabucchi M. Contrasting results between caregiver's report and direct assessment of activities of daily living in patients affected by mild and very mild dementia: the contribution of the caregiver's personal characteristics. *J Am Geriatr Society.* 1999;47:196-203.
119. Conde-Sala JL, Reñé-Ramírez R, Turró-Garriga O, Gascón-Bayarri J, Juncadella-Puig M, Moreno-Cordón L, Viñas-Diez V, Vilalta-Franch J, Garre-Olmo J. Factors associated with the variability in caregiver assessments of the capacities of patients with Alzheimer disease. *J Geriatr Psychiatry Neurol.* 2013;26:86-94.
120. Ettema TP, Dröes RM, de Lange J, Ooms ME, Mellenbergh GJ, Ribbe MW. The concept of quality of life in dementia in the different stages of the disease. *Int Psychogeriatr.* 2005;17:353-370.
121. Conway MA, Singer JA, Tagini A. The Self and Autobiographical Memory: Correspondence and Coherence. *Social Cognition.* 2004;22:491-529.
122. Spalletta G, Girardi P, Caltagirone C, Orfei MD. Anosognosia and neuropsychiatric symptoms and disorders in mild Alzheimer disease and mild cognitive impairment. *J Alzheimers Dis.* 2012;29:761-72.
123. Sato J, Nakaaki S, Murata Y, Shinagawa Y, Matsui T, Hongo J, Tatsumi H, Akechi T, Furukawa TA. Two dimensions of anosognosia in patients with Alzheimer's disease: Reliability and validity of the Japanese version of the Anosognosia Questionnaire for Dementia (AQ-D). *Psychiatry Clin Neurosci.* 2007; 61:672-677.

## Referències.

124. Russ TC, Batty GD, Hearnshaw GF, Fenton C, Starr JM. Geographical variation in dementia: systematic review with meta-analysis. *Int J Epidemiol.* 2012;41:1012-32.
125. Salmon E. Je ne suis pas fou. Etudes de l'anosognosie dans la maladie d'Alzheimer. *Bull Mem Acad R Med Belg.* 2010;165:339-48.
126. Woodward M, Brodaty H, Boundy K, Ames D, Blanch G, Balshaw R, on behalf of PRIME study group. Does executive impairment define a frontal variant of Alzheimer's disease? *Int Psychogeriatr.* 2010;22:1280-1290.
127. Woodward MC, Jacova C, Black S, Kertesz A, Mackenzie IR, Feldman H H. Differentiating the frontal variant of Alzheimer's disease. *Int J Geriatr Psychiatry.* 2010;25:732-738.
128. Lladó A, Sánchez-Valle R. Degeneración lobular frontotemporal. Molinuevo J y Peña-Casanovas J editores. Guía oficial para la práctica clínica en demencias: conceptos, criterios y recomendaciones 2009. Sociedad Española de Neurología. Barcelona. 2009.

## **8. ANNEXOS**



**Annex 1.**

**Turró-Garriga O, Conde-Sala JL, Reñé-Ramírez R, López-Pousa S,  
Gascón-Bayarri J, Garre-Olmo J. Prevalence of anosognosia in  
Alzheimer's disease. Med Clin (Barc). 2014;143(1):13-19.**







## Original

Prevalencia de anosognosia en la enfermedad de Alzheimer<sup>☆</sup>

Oriol Turró-Garriga<sup>a</sup>, Josep Lluís Conde-Sala<sup>b,\*</sup>, Ramón Reñé-Ramírez<sup>c</sup>, Secundino López-Pousa<sup>a,d</sup>, Jordi Gascón-Bayarri<sup>c</sup> y Josep Garre-Olmo<sup>a,e</sup>

<sup>a</sup> Unidad de Investigación, Institut d'Assistència Sanitària, Salt, Girona, España

<sup>b</sup> Facultad de Psicología, Universitat de Barcelona, Barcelona, España

<sup>c</sup> Unidad Funcional de Demencias, Hospital Universitari de Bellvitge, L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona, España

<sup>d</sup> Unidad de Valoración de la Memoria y las Demencias, Hospital Santa Caterina, Institut d'Assistència Sanitària, Salt, Girona, España

<sup>e</sup> Departamento de Psicología, Universitat de Girona, Girona, España

## INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

## Historia del artículo:

Recibido el 11 de febrero de 2013

Aceptado el 18 de abril de 2013

On-line el 3 de julio de 2013

## Palabras clave:

Enfermedad de Alzheimer

Anosognosia

Prevalencia

Estudio multicéntrico

## RESUMEN

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

**Pacientes y método:** Estudio multicéntrico transversal, observacional y analítico de 345 pacientes con EA. La anosognosia se evaluó mediante la *Anosognosia Questionnaire-Dementia* y el estadio evolutivo con la *Global Deterioration Scale* (GDS). Se utilizaron los tests *Mini-Mental State Examination*, *Disability Assessment for Dementia* y *Neuropsychiatric Inventory* para valorar la cognición, el estado funcional y los síntomas neuropsiquiátricos, respectivamente. Se ajustaron modelos de regresión lineal para determinar las variables asociadas y de regresión logística binaria (RLog) para analizar los factores predictores de la anosognosia.

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

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

© 2013 Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

## Prevalence of anosognosia in Alzheimer's disease

## A B S T R A C T

## Keywords:

Alzheimer's disease

Anosognosia

Prevalence

Multicenter study

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

**Patients and method:** Multicenter transversal and observational study of 345 AD patients. Anosognosia was assessed by *Anosognosia Questionnaire-Dementia* and the evolutionary stage with the *Global Deterioration Scale* (GDS). Tests used were *Mini-Mental State Examination*, *Disability Assessment for Dementia* and *Neuropsychiatric Inventory* to assess cognition, functional status and neuropsychiatric symptoms, respectively. We adjusted linear regression models to determine the associated variables and binary logistic regression (RLog) to identify predictors of anosognosia.

<sup>☆</sup> Este trabajo forma parte del proyecto de tesis doctoral del primer firmante, dentro del programa de doctorado del Departamento de Psiquiatría y Medicina Legal de la Universidad Autónoma de Barcelona.

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [jllconde@ub.edu](mailto:jllconde@ub.edu) (J.L. Conde-Sala).

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

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

© 2013 Elsevier España, S.L. All rights reserved.

## Introducción

El concepto de anosognosia hace referencia a la ausencia de conciencia del paciente acerca de los déficits característicos de una enfermedad y de sus implicaciones<sup>1</sup>. Es un síntoma clínico que no presenta claros correlatos bioquímicos, de neuroimagen o neuropsicológicos, aunque sí muestra una clara expresión clínica y es frecuente en pacientes con hemiplejía contralateral postictus, en personas con esquizofrenia y también en aquellas con demencia, sobre todo en las frontotemporales (DFT) y en la enfermedad de Alzheimer (EA)<sup>2-5</sup>. Durante los últimos años, los estudios han delimitado de forma más precisa las áreas cerebrales afectadas y las funciones cognitivas implicadas en su desarrollo, sobre todo a partir de los estudios con emisión de positrones<sup>6,7</sup> y de las exploraciones neuropsicológicas con series de pruebas amplias<sup>8</sup>.

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

Aunque la capacidad de juicio de uno mismo es una de las características que se deterioran con el mayor declive cognitivo, la gravedad de la enfermedad no explica suficientemente la presencia de anosognosia en los pacientes con demencia ni su implicación en la evolución clínica de estos. Factores como los síntomas psicológicos y conductuales asociados a la demencia (SPCD) presentan una importante relación con la presencia de anosognosia y su incremento<sup>16</sup>, especialmente la apatía, la desinhibición, los delirios y/o la irritabilidad. Se ha demostrado, en estudios anatómicofuncionales, que estos trastornos están relacionados con alteraciones del lóbulo frontal y de las funciones ejecutivas<sup>5,17</sup>, siendo la anosognosia en la DFT una característica diagnóstica relevante<sup>3</sup>.

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

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

## Pacientes y método

### Diseño

Estudio multicéntrico, transversal, observacional y analítico, en pacientes con EA según criterios diagnósticos de EA probable del

*National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke-Alzheimer's Disease and Related Disorders Association (NINCDS-ADRDA)*<sup>18</sup>.

### Muestra

La muestra global se formó de la unión de las bases de datos de 2 estudios en curso desarrollados en paralelo. Un grupo procedía del estudio CUIDA'L acerca de la calidad de vida del paciente, en enfermos diagnosticados en la Unidad de Demencias del Hospital Universitari de Bellvitge (HUB), Hospitalet de Llobregat. El segundo grupo procedía del estudio de evaluación de la anosognosia, en pacientes diagnosticados en la Unidad de Valoración de la Memoria y las Demencias del Hospital Santa Caterina (HSC), Salt, Girona. Ambos estudios son observacionales y prospectivos e incluyen la recogida de datos clínicos y sociodemográficos mediante instrumentos estandarizados que son administrados a pacientes y a sus cuidadores. Se definió al cuidador principal como la persona con la responsabilidad de ayudar al paciente en las actividades de la vida diaria de forma continua. Los criterios de inclusión en ambos estudios fueron el diagnóstico de EA probable según los criterios del NINCDS-ADRDA y la presencia de un cuidador próximo, fiable y capaz de responder a las preguntas autoadministradas. Los criterios de exclusión en ambos estudios fueron la presencia de episodios vasculares, la dependencia al alcohol u otras sustancias y los graves problemas de comunicación que no permitieran responder adecuadamente a las preguntas. Los estudios fueron aprobados por los respectivos Comités Éticos de Investigación Clínica.

### Instrumentos

#### Datos sociodemográficos

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

#### Anosognosia

La presencia de anosognosia fue determinada mediante el *Anosognosia Questionnaire-Dementia* (AQ-D). Es una escala formada por 30 ítems de respuesta tipo Likert, con 4 opciones de respuesta (nunca, a veces, habitualmente, siempre) y un rango de puntuación de 0 a 90 puntos. El grado de anosognosia se obtiene a partir de la diferencia entre las 2 puntuaciones (cuidador - paciente). Se considera que el paciente presenta anosognosia clínicamente significativa a partir de una discrepancia positiva mayor de 32 puntos. Presenta una alta consistencia interna ( $\alpha = 0,91$ ) y una buena correlación interexaminadores ( $r = 0,90$ )<sup>10</sup>.

#### Cognición

La capacidad cognitiva fue evaluada mediante el MMSE. Es una prueba de cribado de deterioro cognitivo que evalúa orientación, memoria, atención y cálculo, lenguaje y praxis. El rango de puntuación es de 0 a 30 puntos; a menor puntuación mayor deterioro cognitivo; el punto de corte entre presencia/ausencia de alteración cognitiva se sitúa en los 23/24 puntos<sup>19</sup>.

### Estado funcional

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

### Síntomas psicológicos y conductuales de la demencia

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

### Gravedad de la demencia

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

### Procedimiento

Los neurólogos de las unidades de demencias reclutaron a los pacientes que cumplieron los criterios de inclusión e identificaron el estadio evolutivo en la escala GDS. Previamente a la entrevista basal se explicaron los objetivos del estudio a pacientes y cuidadores y se recogió el consentimiento informado de todos los participantes. Los pacientes y sus cuidadores fueron entrevistados por separado por los equipos de neuropsicólogos entrenados en la administración de las pruebas e instrumentos.

### Análisis estadístico

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

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

Para determinar las variables asociadas a la presencia de anosognosia se realizó un análisis de regresión lineal multivariante con la puntuación del AQ-D en la muestra global y según su centro de origen como variable dependiente. El método utilizado fue la introducción de todas las variables en un solo paso. Se calculó el coeficiente de contribución de cada variable según la solución sugerida por Guilford y Fruchter: coeficiente  $\beta \times$  coeficiente de correlación con la variable dependiente<sup>23</sup>.

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

Todos los cálculos se realizaron mediante el paquete estadístico SPSS<sup>®</sup> v 17.0 para Windows, con una significación estadística inferior al 0,05 y los intervalos de confianza del 95% (IC 95%).

## Resultados

### Descriptivo de las características sociodemográficas y clínicas

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

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

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

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

### Prevalencia de anosognosia en la muestra global y según el estadio evolutivo

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

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

**Tabla 1**  
Características clínicas y sociodemográficas de los pacientes según el centro de procedencia

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

AQ-D: Anosognosia Questionnaire-Dementia; DAD: Disability Assessment for Dementia; GDS: Global Deterioration Scale; HSC: Hospital Santa Caterina; HUB: Hospital Universitario de Bellvitge; MMSE: Mini-Mental State Examination; NPI: Neuropsychiatric Inventory. Negrita: p < 0,05.

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

<sup>a</sup> U de Mann-Whitney.

<sup>b</sup>  $\chi^2$  para variables categóricas.

<sup>c</sup> t de Student.

### Características asociadas a la presencia de anosognosia

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

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

### Diferencias asociadas al centro de referencia

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

En el análisis bivalente observamos también diferencias en la escolaridad, con un menor nivel educativo en los pacientes del HUB. El análisis de comparación de medias del AQ-D según el grado de escolaridad nos determinó diferencias significativas en las puntuaciones de los pacientes (Kruskal-Wallis = 10,7; gl = 2;

**Tabla 2**

Pacientes con anosognosia y correlaciones entre los factores clínicos y el Anosognosia Questionnaire-Dementia según la Global Deterioration Scale

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

AQ-D: Anosognosia Questionnaire-Dementia; DAD: Disability Assessment for Dementia; GDS: Global Deterioration Scale; MMSE: Mini-Mental State Examination; NPI: Neuropsychiatric Inventory; rho: correlación de Spearman;  $\chi^2$ : ji cuadrado para variables categóricas. Negrita: p<0,05.

p = 0,005), siendo estas puntuaciones menores (más anosognosia) a mayor escolaridad, media de 13,6 (11,8) puntos para los pacientes con estudios medios y superiores, 14,5 (11,7) puntos para los pacientes con estudios primarios completados y 18,8 (12,8) puntos en los pacientes analfabetos o con nociones de lectoescritura básica. Esta diferencia se mantuvo en los casos leves (Kruskal-Wallis = 8,6; gl = 2; p = 0,013), pero no en los moderados (U de Mann-Whitney = 1.011,0; p = 0,252) ni en los graves (U de Mann-Whitney = 111,0; p = 0,721), en los que se realizó la comparación solo entre los casos con baja escolaridad y estudios primarios a falta de casos suficientes de escolaridad media o superior (n = 7 y n = 2, respectivamente).

#### Características predictoras de anosognosia

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

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

#### Discusión

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

Estudios previos han aportado datos de prevalencia de anosognosia, con gran oscilación<sup>10-12</sup>, que algunos autores han atribuido a la propia descripción del trastorno y otros a la metodología de evaluación utilizada<sup>14</sup>. La metodología del AQ-D presenta la virtud de permitir al propio paciente valorarse, y establece el grado de conciencia en comparación con la evaluación

**Tabla 3**

Análisis de regresión lineal multivariante global y por centros

	HSC, R <sup>2</sup> = 0,273		HUB, R <sup>2</sup> = 0,575		Todos los casos, R <sup>2</sup> = 0,476				
	$\beta$	p	$\beta$	p	$\beta$	t	p	r	CC
<i>Estadios GDS</i>	0,22	0,810	0,22	<b>0,006</b>	0,17	3,0	<b>0,002</b>	0,52	9,0
<i>NPI (Conducta)</i>									
Apatía	0,24	<b>0,003</b>	0,04	0,726	0,16	3,5	<0,001	0,41	6,7
Trastornos motores	0,16	0,056	0,15	<b>0,003</b>	0,15	3,5	<0,001	0,42	6,7
Irritabilidad	0,08	0,312	0,17	<b>0,001</b>	0,14	3,1	<b>0,002</b>	0,38	5,4
Desinhibición	0,12	0,119	0,10	0,068	0,10	2,1	<b>0,029</b>	0,39	3,9
Trastornos alimentarios	0,10	0,194	0,07	0,174	0,10	2,5	<b>0,013</b>	0,28	3,0
<i>DAD (Función)</i>	-0,08	0,284	-0,25	<b>0,004</b>	-0,11	2,3	<b>0,017</b>	-0,41	4,7
<i>MMSE (Cognición)</i>	-0,19	<b>0,023</b>	-0,04	0,419	-0,12	2,6	<b>0,009</b>	-0,24	3,0
<i>Edad</i>	0,09	0,243	0,10	<b>0,042</b>	0,10	2,5	<b>0,011</b>	0,10	1,1
<i>Escolaridad</i>	0,02	0,814	0,10	<b>0,029</b>	0,06	1,4	0,152	-0,04	-0,2
<i>Centro (-HSC)</i>	-	-	-	-	0,14	3,0	<b>0,003</b>	0,30	4,3
<i>F (gl), p</i>	4,8 (10.128)	<0,001	25,8 (10.191)	<0,001			27,1 (11.329)	<0,001	

AQ-D: Anosognosia Questionnaire-Dementia (variable dependiente); CC: coeficiente de contribución, %; DAD: Disability Assessment for Dementia; F: ANOVA; GDS: Global Deterioration Scale; gl: grados de libertad; HUB: Hospital Universitario de Bellvitge; HSC: Hospital Santa Caterina; MMSE: Mini-Mental State Examination; NPI: Neuropsychiatric Inventory; r: correlación de Pearson (orden cero); R<sup>2</sup>: coeficiente de determinación;  $\beta$ : coeficiente estandarizado. Negrita: p<0,05.

**Tabla 4**Análisis de regresión logística binaria. Predictores de la anosognosia en la muestra global y en el *Global Deterioration Scale 4*

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

AQ-D: *Anosognosia Questionnaire-Dementia*; B: coeficiente no estandarizado; DAD: *Disability Assessment for Dementia*; ET: error típico de B; GDS: *Global Deterioration Scale*; IC: intervalos de confianza; MMSE: *Mini-Mental State Examination*; NPI: *Neuropsychiatric Inventory*; OR: odds ratio.

Variable dependiente binaria: 1 = < 32 AQ-D; 2 = ≥ 32 AQ-D.

de su cuidador, que es la persona que mayor implicación tiene con el paciente<sup>20</sup>. No obstante, los datos resultantes evidencian que la evaluación en estadios más avanzados mediante el AQ-D presenta limitaciones en la capacidad para discriminar la presencia de anosognosia. Aun así, los resultados obtenidos en las fases leves y moderadas son congruentes con los encontrados por otros autores<sup>12,13</sup>.

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

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

Por otra parte, en distintos estudios<sup>10,27</sup> la edad, el sexo, la escolaridad o las variables de convivencia con el cuidador han presentado datos divergentes respecto a la presencia de anosognosia. En el estudio de Clare et al.<sup>31</sup> se observan diferencias entre el clúster de pacientes con menor edad y mayor anosognosia, aunque el tamaño de este grupo de pacientes es muy reducido (n = 11), respecto a los otros clústeres de pacientes. Por otro lado, en el estudio longitudinal de Aalten et al.<sup>32</sup> se obtuvieron resultados que asociaban la mayor edad con mayor anosognosia, resultados similares a los obtenidos en nuestro estudio. Una de las principales diferencias entre los estudios es la escolaridad, siendo baja en el de Aalten et al. y el presente, en relación con la muestra del estudio de Clare et al.<sup>31</sup>. La escolaridad no es una variable que se asociara a la presencia de anosognosia, aunque y, en base a los resultados

obtenidos, podemos determinar, como apuntan algunos autores<sup>33</sup>, que existe una relación entre la anosognosia y la reserva cognitiva del paciente, pero a diferencia de la interpretación de Spitznagel<sup>33</sup>, a igualdad de gravedad de la demencia, la mayor reserva cognitiva implica una mayor evolución de la enfermedad, aspecto que sí hemos visto se asocia a la presencia de anosognosia.

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

Este análisis ha sido realizado a partir de la unión de los datos de 2 estudios paralelos, un aspecto que ha permitido extraer datos de una muestra amplia de pacientes con EA residentes en la comunidad. No obstante, esta unión también ha comportado una limitación en la comparación de los casos debido a las relevantes diferencias en las características clínicas y sociodemográficas. Las diferencias más significativas entre las 2 muestras de procedencia fueron la menor escolaridad y el mayor deterioro de los pacientes procedentes del HUB, sin que estas diferencias obedecieran a criterios de inclusión o de exclusión distintos. Respecto a estas 2 variables y a su relación con la anosognosia, hay que subrayar que la que se mostró como más relevante fue el mayor deterioro de los pacientes.

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

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

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

## Financiación

Los datos del Hospital Universitari de Bellvitge proceden del proyecto «Evaluación de la percepción de la calidad de vida del paciente, en pacientes con la enfermedad de Alzheimer y en sus familiares cuidadores, a lo largo de un período de 2 años»,

financiado por el Ministerio de Economía y Competitividad del Gobierno de España, con referencia PSI2010-19014.

### Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

### Agradecimientos

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

### Bibliografía

- Clare L. The construction of awareness in early-stage Alzheimer's disease: A review of concepts and models. *Br J Clin Psychol*. 2004;43:155–75.
- Starkstein SE, Jorge R, Mizrahi R, Robinson RG. A diagnostic formulation for anosognosia in Alzheimer's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2006;77:719–25.
- Eslinger PJ, Dennis K, Moore P, Antani S, Hauck R, Grossman M. Metacognitive deficits in frontotemporal dementia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2005;76:1630–5.
- Jenkinson PM, Preston C, Ellis SJ. Unawareness after stroke: A review and practical guide to understanding, assessing, and managing anosognosia for hemiplegia. *J Clin Exp Neuropsychol*. 2011;33:1079–93.
- Medalia A, Thysen J. Insight into neurocognitive dysfunction in schizophrenia. *Schizophr Bull*. 2008;34:1221–30.
- Vogel A, Hasselbalch SG, Gade A, Ziebell M, Waldemar G. Cognitive and functional neuroimaging correlate for anosognosia in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2005;20:238–46.
- Amanzio M, Torta DM, Sacco K, Cauda F, D'Agata F, Duca S, et al. Unawareness of deficits in Alzheimer's disease: Role of the cingulate cortex. *Brain*. 2011;134:1061–76.
- Antoine C, Antoine P, Guermonprez P, Frigard B. Awareness of deficits and anosognosia in Alzheimer's disease. *Encephale*. 2004;30:570–7.
- Ecklund-Johnson E, Torres I. Unawareness of deficits in Alzheimer's disease and other dementias: Operational definitions and empirical findings. *Neuropsychol Rev*. 2005;15:147–66.
- Migliorelli R, Tesón A, Sabe L, Petracca G, Petracchi M, Leiguarda R, et al. Anosognosia in Alzheimer's disease: A study of associated factors. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 1995;7:338–44.
- Leicht H, Berwig M, Gertz HJ. Anosognosia in Alzheimer's disease: The role of impairment levels in assessment of insight across domains. *J Int Neuropsychol Soc*. 2010;16:463–547.
- Clare L. Awareness in early stage of Alzheimer's disease: A review of methods and evidence. *Br J Clin Psychol*. 2004;43:177–96.
- Hannesdottir K, Morris RG. Primary and secondary anosognosia for memory impairment in patients with Alzheimer's disease. *Cortex*. 2007;43:1020–30.
- Turró-Garriga O, López-Pousa S, Vilalta-Franch J, López-Pousa S. Evaluación de la anosognosia en la enfermedad de Alzheimer. *Rev Neurol*. 2012;54:193–8.
- Starkstein SE, Brockman S, Bruce D, Petracca G. Anosognosia is a significant predictor of apathy in Alzheimer's disease. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 2010;22:378–83.
- Kashiwa Y, Kitabayashi Y, Narumoto J, Nakamura K, Ueda H, Fukui K. Anosognosia in Alzheimer's disease: Association with patient characteristics, psychiatric symptoms and cognitive deficits. *Psychiatry Clin Neurosci*. 2005;59:697–704.
- Starkstein SE, Jorge R, Mizrahi R, Adrian J, Robinson RG. Insight and danger in Alzheimer disease. *Eur J Neurol*. 2007;14:455–60.
- McKhann G, Drachman D, Folstein M, Katzman R, Price D, Stadlan EM. Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: Report of the NINCDS-ADRDA Work Group under the auspices of Department of Health and Human Services Task Force on Alzheimer's Disease. *Neurology*. 1984;34:939–44.
- Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. «Mini Mental State». A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res*. 1975;12:189–98.
- Gelinas I, Gauthier L, McIntyre M, Gauthier S. Development of a functional measure for persons with Alzheimer's disease: The disability assessment for dementia. *Am J Occup Ther*. 1999;53:471–81.
- Vilalta-Franch J, Lozano-Gallego M, Hernández-Ferrández M, Llinàs-Reglà J, López-Pousa S, López OL. [The Neuropsychiatric Inventory. Propiedades psicométricas de su adaptación al español]. *Rev Neurol*. 1999;29:15–9.
- Reisberg B, Ferris SH, de Leon MJ, Crook T. The Global Deterioration Scale for assessment of primary degenerative dementia. *Am J Psychiatry*. 1982;139:1136–9.
- Guilford JP, Fruchter B. *Fundamental statistics in psychology and education*. 5th ed. New York: McGraw-Hill; 1973.
- Michon A, Deweer B, Pillon B, Agid Y, Dubois B. Relation of anosognosia to frontal lobe dysfunction in Alzheimer's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1994;57:805–9.
- Reed BR, Jagust WJ, Coulter L. Anosognosia in Alzheimer's disease: Relationships to depression, cognitive function, and cerebral perfusion. *J Clin Exp Neuropsychol*. 1993;15:231–44.
- López O, Becker JT, Somsak D, Dew MA, DeKosky ST. Awareness of cognitive deficits and anosognosia in probable Alzheimer's disease. *Eur Neurol*. 1994;34:277–82.
- Conde-Sala JL, Reñé-Ramírez R, Turró-Garriga O, Gascón-Bayarri J, Juncadella-Puig M, Moreno-Cordón L, et al. Clinical differences in patients with Alzheimer's disease according to the presence or absence of anosognosia: Implications for perceived quality of life. *J Alzheimers Dis*. 2013;33:1105–16.
- Conde-Sala JL, Reñé-Ramírez R, Turró-Garriga O, Gascón-Bayarri J, Campdelacreu-Fumadó J, Juncadella-Puig M, et al. Severity of dementia, anosognosia, and depression in relation to the quality of life of patients with Alzheimer disease: Discrepancies between patients and caregivers. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2013. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jagp.2012.07.001>. Disponible en: [http://www.ajgp-online.org/article/S1064-7481\(12\)00003-6/abstract](http://www.ajgp-online.org/article/S1064-7481(12)00003-6/abstract).
- Sevush S, Leve N. Denial of memory deficit in Alzheimer's disease. *Am J Psychiatry*. 1993;150:748–51.
- Smith CA, Henderson VW, McCleary CA, Murdock GA, Buckwalter JG. Anosognosia and Alzheimer's disease: The role of depressive symptoms in mediating impaired insight. *J Clin Exp Neuropsychol*. 2000;22:437–44.
- Clare L, Whitaker CJ, Nelis SM, Martyr A, Markova IS, Roth I, et al. Multi-dimensional assessment of awareness in early-stage dementia: A cluster analytic approach. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2011;31:317–27.
- Aalten P, van Valen E, de Vugt ME, Lousberg R, Jolles J, Verhey FRJ. Awareness and behavioral problems in dementia patients: A prospective study. *Int Psychogeriatr*. 2006;18:3–17.
- Spitznagel MB, Tremont G. Cognitive reserve and anosognosia in questionable and mild dementia. *Arch Clin Neuropsychol*. 2005;20:505–15.
- Turró-Garriga O, Garre-Olmo J, Vilalta-Franch J, Conde-Sala JL, de Gracia-Blanco M, López-Pousa S. Burden associated with the presence of anosognosia in Alzheimer's disease. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2013;28:291–7.
- Seltzer B, Vasterling JJ, Yoder J, Thompson KA. Awareness of deficit in Alzheimer's disease: Relation to caregiver burden. *Gerontologist*. 1997;38:20–4.





**Annex 2.**

**Turró-Garriga O, López-Pousa S, Vilalta-Franch J, Garre-Olmo J.**

**Evaluation of anosognosia in Alzheimer's disease. Rev Neurol.**

**2012;54(4):193-198.**



## Evaluación de la anosognosia en la enfermedad de Alzheimer

Oriol Turró-Garriga, Secundino López-Pousa, Joan Vilalta-Franch, Josep Garre-Olmo

**Objetivos.** Comparar la prevalencia de anosognosia en pacientes con enfermedad de Alzheimer (EA) a partir de dos metodologías de evaluación diferentes, analizar el grado de discrepancia entre ambas y determinar las variables asociadas a esta discrepancia.

**Pacientes y métodos.** Estudio transversal y observacional en pacientes con EA. Se administraron el *Anosognosia Questionnaire-Dementia* (AQ-D) y la *Experimenter Rating Scale* (ERS). Se registró información clínica y sociodemográfica del paciente y de su cuidador mediante instrumentos estandarizados. Se determinó la prevalencia con cada instrumento y el grado de concordancia entre ambos. Se creó una variable denominada 'concordancia/no concordancia' y se ajustó un modelo de regresión logística para determinar las variables asociadas a la discrepancia.

**Resultados.** La prevalencia de anosognosia en los casos leves fue del 13,6% (intervalo de confianza del 95%, IC 95% = 5,5-21,7) y del 17,3% (IC 95% = 8,4-26,1) y del 44,2% (IC 95% = 28,2-60,2) y 55,8% (IC 95% = 38,8-71,8) en los casos moderados, según la ERS y el AQ-D, respectivamente. El grado de concordancia entre ambas medidas obtuvo un valor kappa de 0,7. El modelo de regresión con la discrepancia entre la ERS y el AQ-D como variable dependiente se asoció a una menor capacidad funcional (*odds ratio* = -0,080; IC 95% = 0,855-0,997; *p* = 0,042).

**Conclusiones.** Los datos mostraron un incremento de la prevalencia de anosognosia asociada a la gravedad y una discordancia en su evaluación con dos métodos diferentes cuanto mayor fue el grado de discapacidad funcional del enfermo.

**Palabras clave.** Anosognosia. Conciencia. Déficit de autoconciencia. Demencia. Enfermedad de Alzheimer. Sobrecarga.

### Introducción

La anosognosia se define como la ausencia de consciencia de trastorno, del grado y de sus implicaciones [1,2]. Este concepto fue introducido por Joseph Babinski en 1914 [3] a partir de la observación en pacientes con hemiplejía tras un ictus; posteriormente se ha descrito en múltiples patologías más, como la esquizofrenia, el trastorno bipolar, el daño cerebral adquirido, la demencia frontotemporal y la enfermedad de Alzheimer (EA) [1-5]. Su presencia se ha asociado a la realización de un mayor número de conductas de riesgo, menor adherencia a los tratamientos farmacológicos y no farmacológicos y a un aumento de la percepción de sobrecarga de los cuidadores de los pacientes que la padecen [6,7].

La anosognosia se presenta con mayor frecuencia asociada a determinadas situaciones clínicas, pero existen aún múltiples dificultades a la hora de definir las bases orgánicas que la desencadenan, su situación en las diferentes estructuras cerebrales y su relación con las distintas funciones cognitivas y psicológicas [8-11]. La prevalencia en la EA oscila entre el 5,3 y el 53% [12-14], y esta discordancia se explica por las diferencias en la definición del con-

cepto y los métodos de evaluación [10,13,15,16]. De forma etimológica, según autores y especialidades médicas, se utilizan términos distintos para la descripción del mismo síndrome, como 'anosognosia', 'negación de déficits' o 'falta de consciencia de déficits' en especialidades como neurología, psiquiatría y psicología [3,2,10].

En estudios realizados con pacientes con EA, se han observado diferencias en relación con la gravedad de la demencia, con la presencia de depresión, con la edad y el sexo de los pacientes o con la percepción de calidad de vida, entre otras características [1-6,17]. Parte de estas diferencias se pueden deber a los métodos de evaluación utilizados [1]. Principalmente se han usado tres tipos de métodos para evaluar la anosognosia: el juicio clínico a partir de entrevistas semiestructuradas, la discrepancia entre el paciente y un informador en la respuesta a un mismo cuestionario y la discrepancia entre la estimación de resultado y el resultado en pruebas cognitivas por parte del propio paciente. Cada uno de estos métodos presenta ventajas e inconvenientes [13,15,18]. No obstante, la evaluación de la anosognosia en la EA generalmente se ha realizado a través del juicio clínico o a través de la discrepancia

Unitat de Recerca (O. Turró-Garriga, S. López-Pousa, J. Vilalta-Franch, J. Garre-Olmo); Unitat de Valoració de la Memòria i les Demències, UVaMiD (S. López-Pousa, J. Vilalta-Franch); Hospital Santa Caterina; Institut d'Assistència Sanitària; Salt, Girona. Departament de Psicologia; Universitat de Girona (J. Garre-Olmo); Girona, España.

#### Correspondencia:

Dr. Oriol Turró Garriga. Hospital Santa Caterina. Institut d'Assistència Sanitària. Doctor Castany, s/n. E-17190 Salt (Girona).

#### Fax:

+34 972 189 017.

#### E-mail:

oriol.turro@ias.scs.es

#### Aceptado tras revisión externa:

18.10.11.

#### Cómo citar este artículo:

Turró-Garriga O, López-Pousa S, Vilalta-Franch J, Garre-Olmo J. Evaluación de la anosognosia en la enfermedad de Alzheimer. Rev Neurol 2012; 54: 193-8.

© 2012 Revista de Neurología

paciente-cuidador, y se ha descartado el uso de la autoevaluación del paciente ya que este método presenta limitaciones tanto conceptuales como metodológicas en pacientes con demencia [1].

El objetivo de este estudio fue comparar la prevalencia de anosognosia en pacientes con EA leve o moderada a partir del juicio clínico y la discrepancia paciente-cuidador, analizar el grado de concordancia entre los instrumentos y determinar las características de la EA y de los cuidadores que se asocian a la discrepancia entre ambos métodos.

## Pacientes y métodos

### Diseño y muestra

Estudio observacional, transversal y analítico. La muestra estuvo formada por pacientes con EA en fase leve o moderada a los que se diagnosticó en la Unitat de Valoració de la Memòria i les Demències del Hospital Santa Caterina de Salt (Girona). Los criterios de inclusión fueron diagnóstico de EA probable –según los criterios del National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke-Alzheimer’s Disease and Related Disorders Association (NINCDS-ADRDA) [19]–, de gravedad leve o moderada –según criterios del *Cambridge Mental Disorders of the Elderly Examination* (CAMDEX-R) [20]– y presencia de un cuidador próximo, fiable y capaz de responder a las preguntas autoadministradas. La institucionalización fue criterio de exclusión. El estudio fue valorado y aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica del Institut d’Assistència Sanitària. Se calculó el tamaño de la muestra tomando como base una prevalencia estimada de anosognosia del 30%, con una precisión del 3% y un intervalo de confianza del 95% (IC 95%) [14].

### Instrumentos

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

La anosognosia se evaluó mediante dos instrumentos: el *Anosognosia Questionnaire-Dementia* (AQ-D) y la *Experimenter Rating Scale* (ERS). El AQ-D está formado por 30 ítems de respuesta tipo Likert con cuatro opciones de respuesta (nunca, a veces, habitualmente y siempre) y un rango de puntuación de 0 a 90 puntos que el evaluador administra al paciente y que el cuidador responde de forma autoadministrada.

El grado de anosognosia se obtiene a partir de la discrepancia entre las dos puntuaciones (cuidador-paciente). Se considera que el paciente presenta anosognosia clínicamente significativa a partir de una discrepancia positiva mayor de 32 puntos [21]. La ERS es una escala de juicio clínico adaptada para la EA a partir de una escala específica para pacientes con hemiplejía y hemianopsia. Consta de cuatro posibles categorías que evalúan, de mayor a menor, la conciencia de déficits de los pacientes a partir de la exploración y preguntas directas. Estas cuatro categorías están definidas como:

- Expresión espontánea de déficits y preocupación sobre ello.
- Mención de dificultades al realizar pruebas específicas.
- Referencia a déficits, después de preguntas directas, aunque minimizando su frecuencia y consecuencias.
- Negación de déficits.

Los pacientes que podían englobarse en esta última categoría fueron los clasificados como pacientes con anosognosia [22,23].

La capacidad cognitiva se valoró a través del *Cambridge Cognitive Examination-Revised* (CAMCOG-R), que evalúa de forma objetiva múltiples funciones mentales. El rango de puntuación es de 0 a 105 puntos: a menor puntuación, mayor grado de deterioro cognitivo [20,24].

La capacidad funcional se valoró mediante la *Disability Assessment in Dementia* (DAD), una escala de valoración funcional específica para pacientes con demencia y que se administra al cuidador. Se compone de 40 ítems de respuesta dicotómica (sí/no) que valoran la capacidad de ejecución de 17 de actividades básicas de la vida diaria y 23 instrumentales. Tiene un rango de puntuación de 0 a 40 puntos: a menor puntuación, mayor discapacidad funcional [25].

La presencia de síntomas psicológicos y conductuales se evaluó con el *Neuropsychiatric Inventory* (NPI), que se administra al cuidador. Consta de 12 subescalas en las que se evalúa la frecuencia y gravedad de los delirios, las alucinaciones, la agitación/agresividad, la depresión, la ansiedad, la euforia, la apatía, la desinhibición, la irritabilidad/susceptibilidad, la deambulacion, las alteraciones del sueño y los trastornos en la alimentación. La puntuación es el producto de la frecuencia (rango: 1-4) y la gravedad (rango: 1-3); el rango total oscila de 0 a 144 puntos [26,27].

La percepción de carga de los cuidadores se evaluó a partir de la *Burden Interview* (BI) [28,29]. Se

trata de un instrumento autoadministrado que consta de 22 ítems de respuesta tipo Likert que reflejan la percepción y los sentimientos habituales de los cuidadores. El rango de puntuación es de 0 a 88 puntos: a mayor puntuación, mayor carga percibida.

### Análisis estadístico

Se realizó un análisis descriptivo de las características clínicas y sociodemográficas mediante frecuencias absolutas y relativas para las variables cualitativas y con medidas de tendencia central y dispersión para las variables cuantitativas.

Se determinó la prevalencia de anosognosia a partir del cálculo de las frecuencias absolutas y relativas del AQ-D y de la ERS y se calculó el IC 95%. Se analizó la presencia de diferencias en las características clínicas y sociodemográficas según la presencia o ausencia de anosognosia mediante la prueba de  $\chi^2$  en variables cualitativas y mediante la *t* de Student o *U* de Mann-Whitney, según los criterios de normalidad, para las variables cuantitativas.

Para comparar las prevalencias obtenidas con la ERS y el AQ-D se aplicó la prueba de  $\chi^2$  y se determinó el grado de concordancia en el diagnóstico de anosognosia mediante el índice kappa.

Para determinar las variables asociadas a la discrepancia entre los dos métodos de evaluación de la anosognosia se creó una nueva variable dicotómica (casos no discrepantes/discrepantes). Se ajustó un modelo de regresión logística binaria con la variable 'discrepancia entre medidas' (concordancia = 0; discrepancia = 1) como variable dependiente y las características clínicas y sociodemográficas como covariables así como la evaluación de la carga del cuidador.

El análisis estadístico se realizó mediante el programa SPSS v. 15.0, con un nivel de significación de  $p \leq 0,05$ .

### Resultados

La muestra estuvo formada por 124 pacientes con una media de edad de  $78,9 \pm 6,6$  años (rango: 59-92 años) y el 67,7% fueron mujeres. El 60,5% de los pacientes estaban casados/as, y el 39,5%, viudos/as o separados/as. El 49,2% de los pacientes había completado los estudios primarios (6-8 años de escolarización), el 38,2% no tenía estudios o éstos eran incompletos y el 12,6% restante tenía estudios medios o superiores. El 75,8% de los pacientes vivía en el propio domicilio y el 24,1% restante vivía en el domicilio de un familiar. El tiempo medio de evolución de la EA (desde el inicio aproximado de los

**Tabla I.** Características asociadas a la presencia/ausencia de anosognosia según el instrumento de análisis utilizado, el AQ-D o la ERS.

	AQ-D		<i>p</i>	ERS		<i>p</i>
	Sin anosognosia	Con anosognosia		Sin anosognosia	Con anosognosia	
<i>n</i> (%)	86 (69,4%)	38 (30,6%)		94 (75,8%)	30 (24,2%)	
Sexo (mujer) <sup>a</sup>	54 (64,3%)	30 (35,7%)	0,076	61 (72,6%)	23 (27,4%)	0,230
Edad media (años) <sup>b</sup>	79,0 ± 6,0	80,0 ± 8,0	0,235	79,5 ± 6,0	78,8 ± 8,4	0,830
Escolaridad <sup>a,c</sup>						
< 6 años	30 (34,9%)	17 (44,7%)	0,266	34 (36,2%)	13 (44,8%)	0,424
> 6 años	55 (65,1%)	20 (55,3%)		59 (63,8%)	16 (55,2%)	
Estado civil <sup>a</sup>						
Con pareja	54 (62,8%)	21 (55,3%)	0,429	61 (64,9%)	14 (46,7%)	0,075
Sin pareja	32 (37,2%)	17 (44,7%)		33 (35,1%)	16 (53,3%)	
Residencia <sup>a</sup>						
Domicilio propio	69 (80,2%)	25 (65,8%)	0,083	75 (79,8%)	19 (63,3%)	0,067
Domicilio familiar	17 (19,8%)	13 (34,2%)		19 (20,2%)	11 (36,7%)	
CAMCOG-R, media ± DE <sup>b</sup>	54,0 ± 13,3	46,3 ± 12,7	0,003	53,7 ± 13,4	45,3 ± 12,2	0,002
DAD, media ± DE <sup>b</sup>	26,8 ± 8,1	16,0 ± 8,3	< 0,001	25,7 ± 8,8	16,4 ± 8,2	< 0,001
NPI, media ± DE <sup>b</sup>	11,1 ± 13,5	28,1 ± 21,4	< 0,001	13,1 ± 15,1	26,5 ± 22,8	< 0,001
CDR (moderado) <sup>a</sup>	19 (44,2%)	24 (55,8%)	< 0,001	11 (13,6%)	19 (44,2%)	< 0,001

<sup>a</sup>  $\chi^2$ ; <sup>b</sup> *U* de Mann-Whitney; <sup>c</sup> En dos casos no consta esta información. AQ-D: *Questionnaire-Dementia*; CAMCOG-R: *Cambridge Cognitive Examination-Revised*; CDR: *Clinical Dementia Rating*; DAD: *Disability Assessment in Dementia*; DE: desviación estándar; ERS: *Experimenter Rating Scale*; NPI: *Neuropsychiatric Inventory*.

síntomas hasta la fecha de participación en el estudio) fue de  $3,8 \pm 1,6$  años (rango: 1-8 años). La puntuación media en el CAMCOG-R fue de  $51,6 \pm 13,5$  puntos (rango: 22-86); en la DAD, de  $23,4 \pm 9,5$  puntos (rango: 0-40), y en el NPI, de  $16,3 \pm 18,1$  puntos (rango: 0-106). La puntuación media en la BI fue de  $21,2 \pm 14,3$  puntos (rango: 0-65).

La puntuación media en el AQ-D fue de  $23,1 \pm 20,1$  puntos (rango: -19 a 72) y la prevalencia de anosognosia fue del 30,6% ( $n = 38$ ; IC 95% = 21,6-42,5). La prevalencia de anosognosia según la ERS fue del 24,2% ( $n = 30$ ; IC 95% = 16,2-32,1). En la tabla I se presentan las características de los pacientes según presencia o ausencia de anosognosia de

**Tabla II.** Tabla de contingencia entre ambas metodologías sometidas a estudio.

Anosognosia <i>Questionnaire-Dementia</i>	Experimenter Rating Scale			
	Consciencia del déficit	Reconocimiento después de preguntas directas	Reconocimiento seguido de minimización	Negación del déficit
	Sin anosognosia			Anosognosia
Sin anosognosia	23 (18,5%)	33 (26,6%)	27 (21,8%)	3 (2,4%)
Anosognosia	–	–	11 (8,9%)	27 (21,8%)

acuerdo con el AQ-D y con la ERS. La prevalencia de anosognosia evaluada con el AQ-D fue significativamente superior a la determinada por la ERS (un 30,6 frente a un 24,4%;  $\chi^2 = 65,6$ ;  $gl = 1$ ;  $p < 0,001$ ). Al estratificar los casos según la gravedad de la demencia, la prevalencia en los casos leves fue del 13,6% (IC 95% = 5,5-21,7) y del 17,3% (IC 95% = 8,4-26,1) según la ERS y el AQ-D, respectivamente, y del 44,2% (IC 95% = 28,2-60,2) y el 55,8% (IC 95% = 38,8-71,8) en los casos moderados. Se observaron diferencias en la prevalencia de anosognosia según la ERS y el AQ-D tanto para los casos en fase leve ( $\chi^2 = 37,1$ ;  $gl = 1$ ;  $p < 0,001$ ) como para los casos en fase moderada ( $\chi^2 = 20,9$ ;  $gl = 1$ ;  $p < 0,001$ ). El análisis de concordancia entre ambos instrumentos fue bueno ( $\kappa = 0,718$ ).

Según el AQ-D y la ERS, el 33,1% ( $n = 41$ ; IC 95% = 24,4-41,8) de la muestra presentaba anosognosia. Se detectaron 14 casos discrepantes entre ambos instrumentos, que representan el 11,2% de los pacientes (IC 95% = 5,3-17,2) (Tabla II). El modelo de regresión logística binaria asoció a la mayor discrepancia entre la ERS y el AQ-D una menor puntuación en la DAD (*odds ratio* = -0,080; IC 95% = 0,855-0,997;  $p = 0,042$ ) (Tabla III).

## Discusión

La prevalencia de anosognosia obtenida en nuestro estudio es similar a la descrita en la bibliografía, cerca de un tercio de los pacientes con EA presenta anosognosia evaluada mediante el análisis de la discrepancia entre paciente-cuidador [14] y es ligeramente inferior cuando se evalúa mediante el criterio de un experto [9,12,23]. Independientemente de la metodología utilizada para la evaluación de la anosognosia, en la mayoría de estudios la prevalencia aumenta a mayor deterioro de los pacientes, y en nuestro estudio hemos observado un incremen-

to en torno al 20% entre los pacientes en fases leves y los pacientes en fases moderadas [1,2]. Un aspecto importante y que diferencia los dos métodos de evaluación utilizados en este estudio es la concepción de la anosognosia como trastorno dimensional o dicotómico, en este caso la ERS evalúa la anosognosia de forma dimensional (menor/mayor grado) y el AQ-D lo hace de forma dicotómica (presencia/ausencia). Esta característica permite suavizar la diferencia en la prevalencia determinada entre ambos métodos, ya que los casos valorados con anosognosia según el AQ-D se recogían en la categoría 3 de la ERS (reconocimiento seguido de minimización de los déficits), que indica cierto grado de anosognosia (Tabla II).

Cuando revisamos estudios en los que se comparan distintos instrumentos para la evaluación de la anosognosia, no hallamos publicaciones en que se hiciera mención al examen de los factores asociados a la divergencia observada entre la discrepancia paciente-cuidador y el juicio clínico [23, 30-34]. La mayoría de las publicaciones que analizan la anosognosia mediante diferentes metodologías lo hacen en relación con dimensiones concretas, es decir, anosognosia de alteración de la memoria episódica, de la función ejecutiva o de las actividades de la vida diaria [2,10]. Un estudio reciente ha observado que se puede obtener coincidencias o divergencias entre el análisis de la anosognosia a través del juicio clínico y a través de la discrepancia paciente-cuidador según las características evaluadas [8]. En este caso hubo correlaciones significativas en la presencia/ausencia de anosognosia cuando se evaluaba la memoria reciente, las actividades de la vida diaria y la apatía, y no hubo correlación en la evaluación de la anosognosia cuando se evaluaba en relación con la función ejecutiva, la memoria remota o la atención. En otro estudio en el que se compararon tres escalas, entre las que estaba la ERS, las diferencias observadas entre la ERS y las

otras escalas se debían principalmente, según los autores, a que la ERS valora la anosognosia de forma global mientras que las otras escalas la valoran atendiendo a funciones cognitivas específicas [23].

Algunos autores han argumentado que la mayor prevalencia de anosognosia estimada mediante técnicas de discrepancia paciente-cuidador podría estar relacionada con la capacidad del cuidador para valorar de modo objetivo la preservación de las capacidades del paciente [14,23], es decir, que una mayor carga subjetiva del cuidador puede alterar la capacidad de evaluación de las capacidades del paciente de forma objetiva. Los resultados de nuestro estudio no apoyan estas consideraciones, al no determinarse en el análisis que la presencia de sobrecarga se asociara a la discrepancia entre las dos medidas de evaluación utilizadas. No obstante, observamos que hay una gran variabilidad en las puntuaciones de la BI y ello puede significar que existan algunos cuidadores con sobrecarga y mayor tendencia a sobrevalorar la carga que soportan y las deficiencias cognitivas y funcionales del paciente al que cuidan, aunque éstos no fueran suficientes para ser representativos en el análisis. En este caso observamos diferencias entre la carga expresada por los cuidadores de pacientes en fase leve y los de pacientes en fase moderada, y el sesgo puede incrementarse si hay un mayor deterioro del paciente. Por otro lado, y de forma complementaria, los autores del AQ-D consideran que las diferencias observadas con otro tipo de evaluaciones e instrumentos se deben a que el AQ-D incorpora ítems específicos para evaluar la anosognosia de capacidad funcional y trastornos de conducta que generalmente no son evaluados por el juicio clínico [14].

Los resultados presentan algunas limitaciones que deben tenerse en consideración. La ERS es una escala ordinal que evalúa la presencia de anosognosia de forma dimensional, pero en este estudio, y por comparación con el AQ-D, se determinó como pacientes con anosognosia sólo a los codificados en la última categoría –negación del déficit (Tabla II)–. También debe tenerse en cuenta que la evaluación mediante juicio clínico en el marco de la consulta es esencialmente cognitiva y que la exploración de las limitaciones concretas de la capacidad funcional o la presencia de alteraciones de la conducta se realizó mediante la administración de las escalas DAD y NPI a los cuidadores. Otra limitación es que la participación de los pacientes y los cuidadores en este estudio fue voluntaria, hecho que deja fuera del estudio a los pacientes que no han querido participar, en general aquellos que rechazan la ayuda médica por no percibirla necesaria.

**Tabla III.** Regresión logística binaria con ‘casos no discrepantes/discrepantes’ como variable dependiente.

	$\beta$	$p$	Intervalo de confianza del 95%	
			Inferior	Superior
Sexo (mujer)	-1,218	0,131	0,061	1,438
Estado civil (casada)	-0,829	0,247	0,107	1,775
CAMCOG-R	0,034	0,194	0,983	1,090
DAD	-0,080	0,042	0,855	0,997
<i>Neuropsychiatric Inventory</i>	0,014	0,380	0,983	1,045
<i>Burden Interview</i>	1,028	0,564	0,969	1,060

CAMCOG-R *Cambridge Cognitive Examination-Revised*; DAD: *Disability Assessment in Dementia*.

En resumen, en la muestra estudiada, la escala de discapacidad funcional fue la característica que mostró una mayor influencia en la diferencia de prevalencia obtenida entre los dos métodos de evaluación de la anosognosia aplicados. Este aspecto debe considerarse en la clínica diaria, pues la presencia de anosognosia afecta a distintas funciones y actividades de los pacientes y supone una importante alteración, tanto para ellos como para sus cuidadores.

#### Bibliografía

1. Clare L. Awareness in early stage of Alzheimer's disease: a review of methods and evidence. *Br J Clin Psychol* 2004; 143: 177-96.
2. Clare L. The construction of awareness in early-stage Alzheimer's disease: a review of concepts and models. *Br J Clin Psychol* 2004; 43: 155-75.
3. Babinski J. Contribution à l'étude des troubles mentaux dans l'hémiplégie organique. *Rev Neurol (Paris)* 1914; 22: 845-8.
4. Gil D, Bengochea R, Arrieta M, Lastra I, Álvarez A, Sánchez R, et al. Insight, neurocognition and psychopathology in schizophrenia. *Actas Esp Psiquiatr* 2006; 34: 317-322.
5. O'Keefe FM, Murray B, Coen RF, Dockree DM, Bellgrove MA, Garavan H, et al. Loss of insight in frontotemporal dementia, corticobasal degeneration and progressive supranuclear palsy. *Brain* 2007; 130: 753-64.
6. Starkstein SE, Jorge R, Mizrahi R, Adrian J, Robinson RG. Insight and danger in Alzheimer's disease. *Eur J Neurol* 2007; 14: 455-60.
7. Zannetti O, Geroldi C, Frisoni GB, Bianchetti A, Trabucchi M. Contrasting results between caregiver's report and direct assessment of activities of daily living in patients affected by mild and very mild dementia: the contribution of the caregiver's personal characteristics. *J Am Geriatr Soc* 1999; 47: 196-203.
8. Leicht H, Berwig M, Gertz HJ. Anosognosia in Alzheimer's disease: the role of impairment levels in assessment of insight across domains. *J Int Neuropsychol Soc* 2010; 16: 463-47.
9. Duke LM, Seltzer B, Seltzer JE, Vasterling JJ. Cognitive components of deficit awareness in Alzheimer's disease. *Neuropsychology* 2002; 16: 359-69.



10. Marková IS, Berrios GE. The object of insight assessment: relationship to insight structure. *Psychopathology* 2001; 34: 245-52.
11. Zanetti O, Vallotti B, Frisoni GB, Geroldi C, Bianchetti A, Pasqualetti P, et al. Insight in dementia: when does it occur? Evidence for a nonlinear relationship between insight and cognitive status. *J Gerontol B Psychol Sci Soc Sci* 1999; 54: 100-6.
12. Reed BR, Jagust WJ, Coulter L. Anosognosia in Alzheimer's disease: relationship to depression, cognitive function, and cerebral perfusion. *J Clin Exp Neuropsychol* 1993; 15: 231-44.
13. Ecklund-Johnson E, Torres I. Unawareness of deficits in Alzheimer's disease and other dementias: operational definitions and empirical findings. *Neuropsychol Rev* 2005; 15: 147-66.
14. Starkstein SE, Jorge R, Mizrahi R, Robinson RG. A diagnostic formulation for anosognosia in Alzheimer's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2006; 77: 719-25.
15. López O, Becker JT, Somsak D, Dew MA, DeKosky ST. Awareness of cognitive deficits and anosognosia in probable Alzheimer's disease. *Eur Neurol* 1994; 34: 277-82.
16. Agnew, SK, Morris RG. The heterogeneity of anosognosia for memory impairment in Alzheimer's disease: a review of the literature and a proposed model. *Aging Ment Health* 1998; 2: 7-19.
17. Aalten P, Van Valen E, De Vugt ME, Lousberg R, Jolles J, Verhey FRJ. Awareness and behavioral problems in dementia patients: a prospective study. *Int Psychogeriatr* 2006; 18: 3-17.
18. Ansell EL, Bucks RS. Mnemonic anosognosia in Alzheimer's disease: a test of Agnew and Morris (1998). *Neuropsychologia* 2006; 44: 1095-102.
19. McKhann G, Drachman D, Folstein M, Katzman R, Price D, Stadlan EM. Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: report of the NINCDS-ADRDA Work Group under the auspices of Department of Health and Human Services Task Force on Alzheimer's Disease. *Neurology* 1984; 34: 939-44.
20. Roth M, Tym E, Mountjoy CQ, Huppert FA, Hendrie H, Verma S, et al. CAMDEX, a standardised instrument for the diagnosis of mental disorder in the elderly with special reference to the early detection of dementia. *Br J Psychiatry* 1986; 149: 698-709.
21. Migliorelli R, Tesón A, Sabe L, Petracca G, Petracchi M, Leiguarda R, et al. Anosognosia in Alzheimer's disease: a study of associated factors. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 1995; 7: 338-44.
22. Bisiach E, Vallar G, Perani D, Papagno C, Berti A. Unawareness of disease following lesions of the right hemisphere: anosognosia for hemiplegia and anosognosia for hemianopia. *Neuropsychologia* 1986; 24: 471-82.
23. Hannesdottir K, Morris RG. Primary and secondary anosognosia for memory impairment in patients with Alzheimer's disease. *Cortex* 2007; 43: 1020-30.
24. Vilalta J, Llinàs J, López-Pousa S, Amiel J, Vidal C. The Cambridge Mental Disorders of the Elderly Examination. Validation of the Spanish adaptation. *Neurologia* 1990; 5: 117-20.
25. Gelinas I, Gauthier L, McIntyre M, Gauthier S. Development of a functional measure for persons with Alzheimer's disease: the disability assessment for dementia. *Am J Occup Ther* 1999; 53: 471-81.
26. 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: 2308-14.
27. Vilalta-Franch J, Lozano-Gallego M, Hernández-Ferrándiz M, Llinàs-Regla J, López-Pousa S, López OL. Neuropsychiatric Inventory. Propiedades psicométricas de su adaptación al español. *Rev Neurol* 1999; 29: 15-9.
28. Martín M, Salvadó I, Nadal S, Miji LC, Rico JM, Lanz P, et al. Adaptación para nuestro medio de la escala de sobrecarga del cuidador (Caregiver Burden Interview) de Zarit. *Rev Esp Geriatr Gerontol* 1996; 6: 338-46.
29. Zarit SH, Reever KE, Bach-Peterson J. Relatives of the impaired elderly. Correlates of feelings of burden. *Gerontologist* 1980; 20: 649-54.
30. Arkin S, Mahendra N. Insight in Alzheimer's patients: results of a longitudinal study using three assessment methods. *Am J Alzheimer Dis Dem* 2001; 16: 211-24.
31. Howorth P, Saper J. The dimensions of insight in people with dementia. *Aging Ment Health* 2003; 7: 113-22.
32. Clare L, Marková IS, Verhey F, Kenny G. Awareness in dementia: a review of assessment methods and measures. *Aging Ment Health* 2005; 9: 394-413.
33. Derouesné C, Thibault S, Lagha-Pierucci S, Baudouin-Madec V, Ancri D, Lacomblez L. Decreased awareness of cognitive deficit in patients with mild dementia of the Alzheimer's type. *Int J Geriatr Psychiatry* 1999; 14: 1019-30.
34. Clare L. Managing threats to self: awareness in early stage Alzheimer's disease. *Soc Sci Med* 2003; 57: 1017-29.

### Evaluation of anosognosia in Alzheimer's disease

**Aims.** To compare the prevalence of anosognosia in patients with Alzheimer's disease (AD) using two different evaluation methodologies, to analyse the discrepancy between them and to determine the variables associated with this discrepancy.

**Patients and methods.** The methodology involved a cross-sectional, observational study conducted in patients with AD. The Anosognosia Questionnaire-Dementia (AQ-D) and the Experimenter Rating Scale (ERS) were administered. Clinical and sociodemographic information was recorded about both the patient and his/her caregiver by means of standardised instruments. Prevalence was determined with each instrument and the degree of agreement between them was then established. A variable called 'agreement/non-agreement' was created and a logistic regression model was adjusted to determine the variables associated to the discrepancy.

**Results.** The prevalence of anosognosia in the mild cases was 13.6% (95% confidence interval, 95% CI = 5.5-21.7) and 17.3% (95% CI = 8.4-26.1), and 44.2% (95% CI = 28.2-60.2) and 55.8% (95% CI = 38.8-71.8) in the moderate cases, according to the ERS and the AQ-D, respectively. The degree of agreement between the two measurements yielded a kappa-value of 0.7. The regression model with the discrepancy between the ERS and the AQ-D as the dependent variable was associated to a lower functional capacity (odds ratio = 0.080; 95% CI = 0.855-0.997;  $p = 0.042$ ).

**Conclusions.** The data from the study showed an increase in the prevalence of anosognosia linked to the severity and a higher disagreement in its evaluation with two different methods as the degree of the patient's functional disability increased.

**Key words.** Alzheimer's disease. Anosognosia. Awareness of illness. Dementia. Insight burden. Self-awareness deficit.

**Annex 3.**

**Conde-Sala JL, Reñé-Ramírez R, Turró-Garriga O, Gascón-Bayarri J,  
Juncadella-Puig M, Moreno-Cordón L, Viñas-Diez V, Garre-Olmo J.**

**Clinical differences in patients with Alzheimer's disease according to  
the presence or absence of anosognosia: implications for perceived  
quality of life. J Alzheimers Dis. 2013;33(4):1105-1116.**



# Clinical Differences in Patients with Alzheimer's Disease According to the Presence or Absence of Anosognosia: Implications for Perceived Quality of Life

Josep L. Conde-Sala<sup>a,\*</sup>, Ramón Reñé-Ramírez<sup>b</sup>, Oriol Turró-Garriga<sup>c,d</sup>, Jordi Gascón-Bayarri<sup>b</sup>, Montserrat Juncadella-Puig<sup>b</sup>, Laura Moreno-Cordón<sup>b</sup>, Vanesa Viñas-Diez<sup>b</sup> and Josep Garre-Olmo<sup>c,e</sup>

<sup>a</sup>Faculty of Psychology, University of Barcelona, Barcelona, Spain

<sup>b</sup>Dementia Unit, Department of Neurology, Bellvitge University Hospital, Hospitalet de Llobregat, Spain

<sup>c</sup>Research Unit, Santa Caterina Hospital, Institut d'Assistència Sanitària, Salt, Spain

<sup>d</sup>Department of Psychiatry and Forensic Medicine, Autonomous University of Barcelona, Bellaterra, Spain

<sup>e</sup>Department of Psychology, University of Girona, Girona, Spain

Handling Associate Editor: Ramon Luengo-Fernandez

Accepted 2 October 2012

**Abstract.** This study aimed to determine the factors that predict anosognosia in patients with Alzheimer's disease (AD) and to examine the effect of anosognosia on patient and caregiver perceptions of the patient's quality of life (QoL-p), using a cross-sectional design with 164 patients and their caregivers. Instruments of measurement included Anosognosia Questionnaire-Dementia, Geriatric Depression Scale, Quality of Life in AD (QoL-AD), Disability Assessment for Dementia, Neuropsychiatric Inventory, and the Global Deterioration Scale (GDS). A binary logistic regression analysis was performed to identify the factors that predict anosognosia, while a linear regression analysis was conducted to determine the factors associated with QoL-AD. The degree of anosognosia increased in line with GDS stage ( $F(2,161) = 41.3, p < 0.001$ ). In the binary regression analysis, the variables that predicted anosognosia were more neuropsychiatric symptoms (OR = 1.11, 95% CI: 1.06–1.17,  $p < 0.001$ ), deficits in ADL (OR = 0.88, 95% CI: 0.83–0.94,  $p < 0.001$ ), less depression (OR = 0.66, 95% CI: 0.54–0.82,  $p < 0.001$ ), and older age (OR = 1.08, 95% CI: 1.00–1.15,  $p = 0.027$ ). With regards to QoL-p, the multiple linear regression analysis for patients ( $r^2 = 0.486$ ) showed that less depression ( $\beta = -0.52, p < 0.001$ ) and greater anosognosia ( $\beta = 0.40, p < 0.001$ ) explained 33% and 10% of the variance in QoL-AD, respectively. Greater anosognosia was associated with better perceived QoL-p, especially in advanced GDS stages. Anosognosia was associated with greater caregiver burden and a greater discrepancy between patient and caregiver ratings of QoL-p.

**Keywords:** Alzheimer's disease, anosognosia, awareness, caregivers, depression, neuropsychiatry, patients, quality of life

Supplementary data available online: <http://www.j-alz.com/issues/33/vol33-4.html#supplementarydata06>

## INTRODUCTION

The concept of anosognosia refers to a lack of awareness regarding the difficulties or deficits associated with an illness, and it has long been recognized as an important feature of Alzheimer's disease (AD) [1].

\*Correspondence to: Josep Lluís Conde-Sala, University of Barcelona, Passeig Vall d'Hebron, 171, 08035 Barcelona, Spain. Tel.: +34 93 312 5814; Fax: +34 93 402 1368; E-mail: jllconde@ub.edu.

Specifically, the person with AD may show a lack of awareness regarding impairments related to activities of daily living (ADL) [2] or their neuropsychological deficits, especially memory [3, 4]. Anosognosia can have important implications as patients underestimate their limitations in relation to quality of life [5–7] and are more prone to engage in dangerous behaviors [8]. It can also lead to increased caregiver burden [9].

Estimates of the prevalence of anosognosia in AD vary widely between 20% [10] and 80% [11] and illustrates the enormous complexity and heterogeneity of the condition [12–15]. A key contributor to this variability is the wide range of methods used to measure anosognosia, which include the use of questionnaires to compare patient and caregiver ratings [10], the clinical judgment of professionals in relation to an anosognosia scale [11], and the administration of neuropsychological tests [3].

One key question is whether anosognosia forms part of the general characteristics of the disease process or whether it is a specific syndrome that is more common in certain patients. Although the majority of studies consider that anosognosia increases in line with the severity of dementia [4, 15–20], this is not always the case [21–23]. A similar discrepancy has been observed in relation to scores on the Mini-Mental State Examination (MMSE), which some studies have found to be negatively correlated with anosognosia [3, 10, 18], while others have failed to confirm such a relationship [21, 22, 24].

With regards to the hypothesis of specificity in relation to anosognosia, various studies have associated it with specific neurological changes, such as an increased density of amyloid plaques in the pro-subiculum [25], or with frontal lobe dysfunction and the related behavioral problems [21, 24, 26–29]. From this perspective, anosognosia would be a more common symptom of frontotemporal dementia than of AD [30].

These two domains of anosognosia, that is, related to cognitive deficits and to behavioral problems, were analyzed by Starkstein et al. [31], who considered that they might constitute two independent phenomena in the context of AD. Anosognosia of cognitive/functional deficits was found to be related to the severity of dementia, whereas an unawareness of behavior problems appeared to form part of a disinhibition syndrome.

The findings are more consistent in relation to the symptoms associated with the anosognosia. Patients with anosognosia present deficits in ADL [2–4, 10] and a greater number of behavioral and psychological

symptoms of dementia (BPSD) [32] such as disinhibition [4, 18, 27], apathy [28, 33], irritability and anxiety [4, 10, 16], agitation [20, 28], and aberrant motor behavior [28].

A number of aspects merit particular mention. One is the relationship between depression and anosognosia. Although some authors have found a negative correlation between the two [11, 17, 18, 20], others have failed to confirm this [21, 22, 28, 34]. Migliorelli et al. [35] reported a negative correlation between dysthymia and anosognosia in the early stages of AD, and suggested that this was an emotional reaction to the awareness of cognitive impairment.

A further aspect to consider is the relationship between anosognosia and patient and caregiver perceptions of the patient's quality of life (QoL-p). Some previous studies have reported an association between anosognosia and a better rating of QoL-p in patients with moderate dementia [7], but this was not the case for those with mild dementia [7, 36]. The level of agreement between patient and caregiver ratings of QoL-p has also been shown to be influenced by anosognosia [5, 6, 36].

In relation to these aspects, the present study seeks to clarify which factors are predictive of and associated with anosognosia, to examine the reasons for the discrepancies in the literature with regards to depression and anosognosia, and to determine the role played by anosognosia with respect to the discrepancies between patient and caregiver ratings of the QoL-p. Specifically, the aims were: 1) to identify the clinical and socio-demographic factors associated with the presence/absence of anosognosia and the factors that predict it; and 2) to examine how the presence of anosognosia affects patient and caregiver ratings of QoL-p.

## MATERIALS AND METHODS

### *Design and study population*

This observational, cross-sectional, and analytic study included a consecutive sample of out-patients seen at the Dementia Unit of the Department of Neurology at Bellvitge University Hospital (Hospitalet de Llobregat, Barcelona) and diagnosed as either AD according to DSM-IV (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders) criteria [37] or probable AD according to NINCDS-ADRDA (National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke/Alzheimer's Disease and Related Disorders

Associations) criteria [38], and who had a score on the MMSE [39] of between 10 and 28, thereby enabling the QoL scale to be applied [40, 41]. The sample also comprised their respective caregivers, with the main caregiver being defined as the person who was continuously responsible for helping the patient with ADL. Patients were excluded if they presented vascular or traumatic events, alcohol or substance dependency or abuse, and if they had severe communication problems that prevented them from responding adequately to the assessment questions. The study was approved by the hospital's Clinical Research Ethics Committee.

### *Instruments*

#### *Clinical and socio-demographic data*

Socio-demographic data for patients (age, gender, schooling, months since diagnosis) were gathered using an *ad hoc* structured questionnaire.

#### *Anosognosia*

The Anosognosia Questionnaire-Dementia (AQ-D) [10, 17] was administered to patients and caregivers. It comprises 30 items that refer to cognitive/functional deficits and personality changes, with each item being rated according to the frequency of occurrence, from 0 (never) to 3 (always). The total score therefore ranges from 0 to 90, with higher scores indicating greater anosognosia. The final score is obtained by calculating the difference between caregiver and patient scores. In the original scale validation, its authors considered that severe anosognosia was present when this difference is  $\geq 32$ .

#### *Depression in the patient*

The Geriatric Depression Scale (GDS-d), in its 15-item format [42], was administered directly to patients. The cut-off score for probable depression is 6, while that for definite depression is 10.

#### *Quality of life*

The Quality of Life-Alzheimer's Disease (QoL-AD) scale [40] is designed to assess QoL-p from both the patient's and the caregiver's perspective. It comprises 13 items that refer to different aspects of the patient's wellbeing. Scores for each item range from 1 (poor) to 4 (excellent), yielding a total score between 13 and 52 (the higher the score the better the QoL-p). The scale's authors considered that it was valid for patients with MMSE scores  $>10$ . In the present study both the patient and caregiver perspectives were assessed.

#### *Cognitive assessment of the patient*

This was based on the MMSE [39], a brief cognitive assessment tool whose score ranges from 0 to 30 (the lower the score the greater the cognitive deterioration). This is the most widely used screening tool for detecting cognitive impairment in AD and it shows close correspondence to the different stages of deterioration in the disease [43]. MMSE scores were corrected for age and education [44].

#### *Functional assessment of the patient*

The Disability Assessment for Dementia (DAD) [45], a measure of basic and instrumental ADL, was administered to caregivers. The DAD comprises 40 items and its total score ranges from 40 to 80 (the higher the score the greater functional capacity).

#### *Behavioral and psychological symptoms of dementia*

This aspect was evaluated by means of the Neuropsychiatric Inventory (NPI) [46], which comprises twelve subscales that assess the frequency and severity of twelve neuropsychiatric symptoms, based on information provided by caregivers. Scores range from 0 to 144, and the higher the score the greater the frequency and severity of neuropsychiatric symptoms.

#### *Stage of dementia*

This was based on the criteria of the Global Deterioration Scale (GDS), a clinical assessment tool designed to determine the stage of a patient's dementia [47]. GDS 4 corresponds to cases of mild dementia, GDS 5 to moderate dementia, and GDS 6 to moderately severe dementia.

#### *Caregiver burden*

This was assessed using the Zarit Burden Interview (ZBI) [48], which comprises 22 items that are scored on a Likert scale ranging from 1 (never) to 5 (almost always). The total score therefore ranges between 22 and 110 (the higher the score the greater the burden).

#### *Procedure*

The neurologists from the Dementia Unit identified eligible patients according to the inclusion criteria and determined their stage of dementia on the GDS scale [47]. The sample was recruited between January and October 2011. Of the total number of patients who met the inclusion criteria, only four families declined to participate.

Prior to the initial assessment interview at Bellvitge University Hospital, the aims of the study were

explained to patients and caregivers, and informed consent was obtained from all participants. Patients and their caregivers were then interviewed separately by two psychologists trained in the administration of the respective tests and instruments.

### Statistical analysis

A descriptive analysis was carried out of the clinical and socio-demographic characteristics of the sample, using absolute and relative frequencies for qualitative variables and measures of central trend and dispersion for quantitative variables.

Based on their score on the AQ-D patients were assigned to one of two groups, no or mild anosognosia (NM-AN) and severe anosognosia (S-AN), using the cut-off ( $\geq 32$ ) suggested by the scale's authors [9, 15]. In order to optimize the utility and clinical interest of the results, patients without anosognosia ( $\leq 14$  AQ-D) and those with mild anosognosia (14–32 AQ-D) were grouped together, as the analysis of associated factors revealed no significant differences between these two subgroups.

Differences between the two groups (NM-AN and S-AN) in relation to qualitative clinical and socio-demographic variables were analyzed by means of the chi-squared test. Quantitative variables were analyzed by means of parametric or non-parametric tests, in accordance with criteria of normality. When there was a significant difference between two measures Cohen's *d* was calculated in order to determine the effect size. The degree of bivariate association between AQ-D scores and the clinical factors of patients was determined by calculating global correlations in each of the two groups, according to criteria of normality ( $r_s =$  Spearman,  $r =$  Pearson).

Predictive factors related to the dichotomous variable (NM-AN versus S-AN) were identified by means of a binary logistic regression analysis, using the Enter method (all variables in a single step) for global factors and the forward Wald method for disaggregated factors (NPI & DAD).

The relevance of the factors associated with anosognosia was evaluated by multiple linear regression analysis, using AQ-D score as the dependent variable and considering both global data and data disaggregated by GDS stage. Finally, two multiple linear regression analyses were fitted to the sample data as a whole using QoL-AD scores as the dependent variable, the purpose being to identify the influence of the various factors on QoL, according to both patient and caregiver perceptions. This was done using the

Enter method (all variables in a single step) for global factors. In the multiple linear regression analysis, the coefficient of contribution for each variable was calculated by means of the solution suggested by Guilford and Fruchter [49]: beta coefficient  $\times$  the coefficient of correlation with the dependent variable.

For hypothesis contrasts, the level of statistical significance was set at 0.05. All data processing and analysis was performed using SPSS version 17.0 for Windows.

## RESULTS

### Description of the sample

The final study sample comprised 164 patients. Twenty five of the initial cases ( $n = 189$ ) were excluded: in 14 cases only the family caregiver could be interviewed, in one case only the patient could be interviewed, and in ten cases the patient had an MMSE score below 10.

The mean age of patients was  $77.6 \pm 7.2$  years; 96 (58.5%) of them were women and 98 (59.7%) had received fewer than five years of schooling.

The mean MMSE score was  $17.9 \pm 5.8$ . With regards to the severity of dementia, 71 patients (43.3%) met the criteria for GDS stage 4, 52 patients (31.7%) the criteria for GDS stage 5, and 41 patients (25.0%)

Table 1  
Demographic and clinical data of patients

	<i>n</i> = 164	
Females <i>n</i> (%)	96 (58.5)	
Schooling		
<5 years <i>n</i> (%)	98 (59.8)	
$\geq 5$ years <i>n</i> (%)	66 (40.2)	
Age (mean $\pm$ SD)	$77.6 \pm 7.2$	IQR (74.4–82.1)
Mini-Mental State Examination (mean $\pm$ SD)	$17.9 \pm 5.8$	IQR (14.0–22.0)
Disability Assessment for Dementia (mean $\pm$ SD)	$56.5 \pm 10.4$	IQR (48.0–66.0)
Neuropsychiatric Inventory (mean $\pm$ SD)	$27.5 \pm 21.2$	IQR (12.0–36.0)
Geriatric Depression Scale (mean $\pm$ SD)	$3.4 \pm 2.9$	IQR (1.0–6.0)
Months since diagnosis (mean $\pm$ SD)	$21.0 \pm 22.0$	IQR (4.0–32.0)
Anosognosia Questionnaire-Dementia (mean $\pm$ SD)	$36.3 \pm 18.9$	IQR (21.0–52.0)
QoL-AD of patient (mean $\pm$ SD)		
Patient	$35.1 \pm 4.7$	IQR (23.0–31.0)
Caregiver	$26.9 \pm 5.7$	

IQR, interquartile range; QoL-AD, Quality of Life-Alzheimer's disease.

Table 2  
Related factors in patients with anosognosia

	NM-AN	S-AN	Test	Differences	
	<i>n</i> = 69	<i>n</i> = 95		<i>P</i>	<i>d</i>
AQ-D. Total (mean ± SD)	18.2 ± 10.2	49.4 ± 11.6	17.8 <sup>a</sup>	<0.001	2.85
Intellectual Functions	16.3 ± 9.4	41.2 ± 8.8	17.1 <sup>a</sup>	<0.001	2.73
Behavior	1.7 ± 3.1	8.6 ± 4.8	8.3 <sup>c</sup>	<0.001	1.70
Females <i>n</i> (%)	40 (58.0)	56 (58.9)	0.0 <sup>b</sup>	1.000	
Schooling, >5 years <i>n</i> (%)	26 (37.7)	40 (42.1)	0.1 <sup>b</sup>	0.682	
Age (mean ± SD)	76.0 ± 7.1	78.7 ± 7.0	2.8 <sup>c</sup>	0.005	0.38
MMSE (mean ± SD)	19.5 ± 5.4	16.7 ± 5.8	2.6 <sup>c</sup>	0.009	0.50
DAD. Total (mean ± SD)	63.7 ± 9.5	51.3 ± 7.5	7.3 <sup>c</sup>	<0.001	1.44
Basic ADL	30.2 ± 4.4	24.9 ± 4.6	6.7 <sup>c</sup>	<0.001	1.44
Instrumental ADL	33.4 ± 5.8	26.3 ± 3.7	7.2 <sup>c</sup>	<0.001	1.46
NPI. Total (mean ± SD)	13.8 ± 9.1	37.5 ± 22.0	7.7 <sup>c</sup>	<0.001	1.40
Agitation	1.2 ± 2.4	3.2 ± 3.7	4.1 <sup>c</sup>	<0.001	0.63
Depression	1.8 ± 2.5	2.7 ± 3.4	1.4 <sup>c</sup>	0.159	
Apathy	3.2 ± 3.7	7.2 ± 3.9	5.8 <sup>c</sup>	<0.001	1.05
Disinhibition	0.2 ± 0.5	2.8 ± 3.7	5.4 <sup>c</sup>	<0.001	0.98
Irritability	1.7 ± 2.9	4.7 ± 4.2	5.0 <sup>c</sup>	<0.001	0.83
Aberrant motor behavior	0.6 ± 1.5	3.4 ± 4.4	4.2 <sup>c</sup>	<0.001	0.85
Appetite disorders	1.0 ± 2.1	3.6 ± 3.9	4.9 <sup>c</sup>	<0.001	0.82
GDS-d (mean ± SD)	4.2 ± 3.1	2.9 ± 2.6	2.7 <sup>c</sup>	0.005	0.45
≥6 points <i>n</i> (%)	25 (36.2)	19 (20.2)	4.4 <sup>b</sup>	0.036	
GDS, stage 5-6 <i>n</i> (%)	20 (29.0)	73 (76.8)	39.8 <sup>b</sup>	<0.001	
Months since diagnosis (mean ± SD)	12.5 ± 13.0	27.2 ± 25.0	4.6 <sup>c</sup>	<0.001	0.73
QoL-AD of patients (mean ± SD)					
Patient	34.0 ± 5.0	35.9 ± 4.4	2.4 <sup>c</sup>	0.014	0.40
Caregiver	30.1 ± 5.3	24.6 ± 4.7	7.0 <sup>a</sup>	<0.001	1.09
Diff. ( <i>z</i> , <i>p</i> ; <i>d</i> )	5.3, <0.001; 0.75	8.4, <0.001; 2.48			
ZBI. Caregiver burden (mean ± SD)	43.3 ± 12.8	56.4 ± 15.8	5.1 <sup>c</sup>	<0.001	0.91

<sup>a</sup>*t*, Student's *t* test (*df* = 162); <sup>b</sup> $\chi^2$ , Chi-squared test with Yates' correction (*df* = 1); <sup>c</sup>*z*, Mann-Whitney U; *d*, Cohen's *d*. *p*-values <0.05 are shown in bold. NM-AN (No/Mild anosognosia) = <32; AQ-D, S-AN (Severe anosognosia) = ≥32 AQ-D; AQ-D, Anosognosia Questionnaire-Dementia; MMSE, Mini-Mental State Examination; DAD, Disability Assessment for Dementia; ADL, Activities of daily living; NPI, Neuropsychiatric Inventory; GDS-d, Geriatric Depression Scale; GDS, Global Deterioration Scale; QoL-AD, Quality of Life-Alzheimer's disease; ZBI, Zarit Burden Interview.

the criteria for GDS stage 6. The mean AQ-D score was 36.3 ± 18.9, with 95 patients (57.9%; CI: 50.0–65.7) scoring ≥32 on this scale. The clinical and socio-demographic data are shown in Table 1.

#### Factors associated with anosognosia

The associated factors were compared across the two groups: NM-AN (*n* = 69) and S-AN (*n* = 95). In the bivariate analysis, patients with S-AN were older, scored lower on the MMSE, had more deficits in ADL, more symptoms on the NPI (agitation, apathy, disinhibition, irritability, aberrant motor behavior, and appetite disorders), a more advanced GDS stage, and had been diagnosed for longer. There were no significant differences related to gender or years of schooling (Table 2).

The correlations between AQ-D scores and ADL were significant in both groups, with the relationship being stronger for instrumental ADL (NM-AN,  $r_s = -0.42$ ,  $p < 0.001$ ; S-AN,  $r_s = -0.40$ ,  $p < 0.001$ ). The

greatest differences between the two patient groups were observed in the correlations with the NPI. Whereas in the NM-AN group, there was only a weakly significant correlation with euphoria ( $r_s = 0.24$ ,  $p = 0.045$ ), the S-AN group showed significant correlations between the AQ-D and several neuropsychiatric symptoms: agitation ( $r_s = 0.24$ ,  $p = 0.045$ ), euphoria ( $r_s = 0.29$ ,  $p = 0.003$ ), disinhibition ( $r_s = 0.34$ ,  $p = 0.001$ ), irritability ( $r_s = 0.32$ ,  $p = 0.002$ ), aberrant motor behavior ( $r_s = 0.29$ ,  $p = 0.003$ ), and appetite/weight changes ( $r_s = 0.29$ ,  $p = 0.004$ ). Depression scores on the GDS-d were significantly and inversely correlated with the AQ-D when analyzing the total sample ( $r_s = -0.27$ ,  $p < 0.001$ ). The complete correlational results can be consulted in the Supplementary Table 1 (available online: <http://www.j-alz.com/issues/33/vol33-4.html#supplementarydata06>).

The cognitive/functional subscale of the AQ-D showed a weakly significant correlation with MMSE scores ( $r_s = -0.28$ ,  $p < 0.001$ ) and a strongly significant correlation with the DAD ( $r_s = -0.67$ ,  $p < 0.001$ ).



Table 3  
Binary logistic regression analysis with/without severe anosognosia

Method: Enter	B (SE)	OR	95% CI	<i>p</i>
Global factors				
Behavior(NPI)	0.11 (0.02)	1.11	1.06–1.17	<b>&lt;0.001</b>
Depression (GDS-d)	–0.40 (0.10)	0.66	0.54–0.82	<b>&lt;0.001</b>
Function: ADL (DAD)	–0.11 (0.03)	0.88	0.83–0.94	<b>&lt;0.001</b>
Age	0.07 (0.03)	1.08	1.00–1.15	<b>0.027</b>
Cognition (MMSE)	–0.04 (0.04)	0.95	0.87–1.04	0.328
Method: Forward Wald	B (SE)	OR	95% CI	<i>p</i>
Disaggregated factors (NPI & DAD)				
Instrumental ADL (DAD)	–0.34 (0.06)	0.70	0.62–0.80	<b>&lt;0.001</b>
Depression (GDS-d)	–0.37 (0.10)	0.68	0.55–0.84	<b>&lt;0.001</b>
Disinhibition (NPI)	0.67 (0.26)	1.96	1.17–3.26	<b>0.010</b>
Irritability (NPI)	0.20 (0.07)	1.22	1.05–1.43	<b>0.010</b>
Age	0.06 (0.03)	1.07	0.99–1.14	0.053

Binary dependent variable: 1 = <32 AQ-D; 2 = ≥32 AQ-D; *p*-values <0.05 are shown in bold; B, unstandardized coefficient; SE, standard Error; OR, odds ratio; CI, confidence interval; AQ-D, Anosognosia Questionnaire-Dementia; MMSE, Mini-Mental State Examination; DAD, Disability Assessment for Dementia; IADL, instrumental activities of daily living; NPI, Neuropsychiatric Inventory; GDS-d, Geriatric Depression Scale.

The behavioral subscale of the AQ-D showed a strong correlation with the NPI ( $r_s = 0.63$ ,  $p < 0.001$ ).

Regarding depression, patients in the NM-AN group scored higher when they were assessed directly with

the GDS-d. By contrast, there were no significant differences when depression was rated by caregivers via the NPI. The correlation between the GDS-d and NPI-depression was weak, although it was positive for the sample as a whole ( $r_s = 0.23$ ,  $p = 0.002$ ).

#### Factors predictive of anosognosia

In the binary logistic regression model, the factors that predicted the presence of S-AN were a greater frequency and severity of BPSD (NPI), less depression (GDS-d), poorer functional ability (DAD), and older age. The MMSE score was not significant due to its high collinearity with the DAD, although the MMSE did become a significant predictor (OR = 0.90, 95% CI: 0.83–0.97,  $p = 0.010$ ) when the DAD was removed from the regression analysis.

The regression analysis applied to the disaggregated factors of the NPI and DAD showed that deficits in instrumental ADL (DAD), less depression (GDS-d), NPI-irritability, and NPI-disinhibition were all significant (Table 3). Scores on the NPI subscales agitation, apathy, aberrant motor behavior, and appetite disorders were not predictive of anosognosia.

#### Anosognosia and severity of dementia

Scores on the AQ-D increased in line with the severity of dementia in both NM-AN and S-AN

Table 4  
Anosognosia and GDS stage. Bivariate and multiple linear regression analyses

	GDS 4		GDS 5		GDS 6		Differences			
	<i>n</i>	Mean ± SD	<i>n</i>	Mean ± SD	<i>n</i>	Mean ± SD	<i>F</i> (df)	<i>p</i>		
A) AQ-D scores										
All cases	71	24.5 ± 16.0 <sup>a</sup>	52	40.7 ± 14.0 <sup>b</sup>	41	51.1 ± 16.3 <sup>c</sup>	41.3 (2, 161)	<b>&lt;0.001</b>		
1. NM-AN	49	16.0 ± 10.4 <sup>a</sup>	15	23.8 ± 6.9	5	23.4 ± 8.7	4.3 (2, 66)	<b>0.016</b>		
2. S-AN	22	43.4 ± 8.3	37	47.6 ± 9.5 <sup>b</sup>	36	55.0 ± 13.0 <sup>c</sup>	8.7 (2, 92)	<b>&lt;0.001</b>		
Diff. 1/2 ( <i>t</i> , <i>p</i> ; <i>d</i> )	10.7	<b>&lt;0.001</b> ; 2.9	8.7	<b>&lt;0.001</b> ; 2.8	5.2	<0.001; 2.8				
B) AQ-D Multiple linear regression										
	GDS 4		GDS 5		GDS 6		All cases			
	$r^2 = 0.611$		$r^2 = 0.452$		$r^2 = 0.342$		$r^2 = 0.643$			
	$\beta$	<i>p</i>	$\beta$	<i>p</i>	$\beta$	<i>p</i>	$\beta$	<i>p</i>	<i>r</i>	CC
Behavior (NPI)	0.30	<b>0.002</b>	0.47	<b>&lt;0.001</b>	0.52	<b>0.001</b>	0.37	<b>&lt;0.001</b>	0.61	23.4
Depression (GDS-d)	–0.39	<b>&lt;0.001</b>	–0.27	<b>0.015</b>	–0.16	0.278	–0.24	<b>&lt;0.001</b>	–0.27	6.7
Function (DAD)	–0.45	<b>&lt;0.001</b>	–0.11	0.332	–0.07	0.631	–0.42	<b>&lt;0.001</b>	–0.67	28.4
Months since diagnosis	–0.02	0.728	0.24	<b>0.029</b>	0.32	0.054	0.14	<b>0.012</b>	0.41	5.8
<i>F</i> (df), <i>p</i>	25.5 (4,65)	<b>&lt;0.001</b>	9.6 (4,47)	<b>&lt;0.001</b>	4.6 (4,36)	<b>0.004</b>	71.1 (4,159)	<b>&lt;0.001</b>		

A) Bivariate analysis. GDS, Global Deterioration Scale; Groups: 1. NM-AN (No/Mild anosognosia) = <32 AQ-D, 2. S-AN (Severe anosognosia) = ≥32 AQ-D; *F*, ANOVA, significant with Bonferroni *post-hoc*: <sup>a</sup>Contrast GDS 4-5, <sup>b</sup>Contrast GDS 5-6, <sup>c</sup>Contrast GDS 4-6; *t*, Student's *t* test; *d*, Cohen's *d*. *p*-values <0.05 are shown in bold. B) Multiple linear regression. *F*, ANOVA;  $r^2$ , coefficient of determination;  $\beta$ , standardized beta coefficient; *r*, Pearson correlation (zero-order); CC, coefficient of contribution (%), [( $\beta \cdot r$ ) × 100]. AQ-D, Anosognosia Questionnaire-Dementia; GDS-d, Geriatric Depression Scale; NPI, Neuropsychiatric Inventory; DAD, Disability Assessment for Dementia.

Table 5  
Patient and caregiver ratings of the QoL of patients. Bivariate and multiple linear regression

	GDS 4		GDS 5		GDS 6		Difference	
	<i>n</i>	Mean ± SD	<i>n</i>	Mean ± SD	<i>n</i>	Mean ± SD	Test (df)	<i>p</i>
A) QoL-AD scores								
Patients								
All cases	71	35.6 (4.6)	52	34.6 (4.4)	41	34.6 (5.3)	1.4* (2)	0.492
1. NM-AN	49	35.0 (4.6)	15	31.8 (5.0)	5	29.8 (4.8)	7.9* (2)	<b>0.019</b>
2. S-AN	22	37.0 (4.4)	37	35.7 (3.6)	36	35.3 (5.1)	1.5* (2)	0.466
Diff. 1/2 ( <i>z</i> , <i>p</i> ; <i>d</i> )	1.5,	0.118	2.4,	<b>0.014</b> ; 0.89	2.1	<b>0.028</b> ; 1.11		
Caregivers								
All cases	71	29.8 (5.7) <sup>a</sup>	52	25.7 (4.0)	41	23.5 (4.9) <sup>c</sup>	22.0** (2,161)	<b>&lt;0.001</b>
1. NM-AN	49	31.3 (5.4)	15	27.8 (3.7)	5	26.2 (4.6)	4.3** (2,66)	<b>0.016</b>
2. S-AN	22	26.4 (4.9)	37	24.9 (3.9)	36	23.1 (4.9) <sup>c</sup>	3.7** (2,92)	<b>0.028</b>
Diff. 1/2 ( <i>t</i> , <i>p</i> ; <i>d</i> )	3.5,	<b>0.001</b> ; 0.95	2.3,	<b>0.022</b> ; 0.76	1.2	0.203		
Diff. Patients-caregivers								
NM-AN ( <i>z</i> , <i>p</i> ; <i>d</i> )	4.3,	<b>&lt;0.001</b> ; 0.73	2.5,	<b>0.010</b> ; 0.90	2.0	<b>0.043</b> ; 0.76		
S-AN ( <i>z</i> , <i>p</i> ; <i>d</i> )	3.9,	<b>&lt;0.001</b> ; 2.27	5.3,	<b>&lt;0.001</b> ; 2.87	5.2	<b>&lt;0.001</b> ; 2.43		
B. QoL-AD Multiple linear regression								
	Patients (All cases)				Caregivers (All cases)			
	<i>r</i> <sup>2</sup> = 0.486				<i>r</i> <sup>2</sup> = 0.510			
	$\beta$	<i>p</i>	<i>r</i>	CC	$\beta$	<i>p</i>	<i>r</i>	CC
Depression (GDS-d)	-0.52	<b>&lt;0.001</b>	-0.63	33.1	-0.20	<b>0.001</b>	-0.13	2.8
Anosognosia (AQ-D)	0.40	<b>&lt;0.001</b>	0.24	10.0	-0.30	<b>0.001</b>	-0.57	17.6
Function (DAD)	0.23	<b>0.008</b>	0.12	2.9	0.37	<b>&lt;0.001</b>	0.62	23.3
Behavior (NPI)	-0.17	<b>0.021</b>	-0.04	0.7	-0.17	<b>0.018</b>	-0.52	9.1
Cognition (MMSE)	0.14	<b>0.026</b>	0.13	1.9	-0.12	<b>0.048</b>	0.14	-1.8
F (df), <i>p</i>	29.6 (5,158),	<b>&lt;0.001</b>			32.6 (5, 158),	<b>&lt;0.001</b>		

A) Bivariate analysis. GDS, Global Deterioration Scale; Groups: 1. NM-AN (No/Mild anosognosia) = <32 AQ-D, 2. S-AN (Severe anosognosia) = ≥32 AQ-D; \* $\chi^2$ , Kruskal-Wallis, significant with Bonferroni *post-hoc*: no significant difference; \*\*F, ANOVA significant with Bonferroni *post-hoc*: <sup>a</sup>Contrast GDS 4-5, <sup>b</sup>Contrast GDS 5-6, <sup>c</sup>Contrast GDS 4-6; *z*, Mann-Whitney U; *t*, Student's *t* test; *d*, Cohen's *d*. *p*-values <0.05 are shown in bold. B) Multiple regression. F, ANOVA; *r*<sup>2</sup>, coefficient of determination;  $\beta$ , standardized beta coefficient; *r*, Pearson correlation (zero-order); CC, coefficient of contribution (%), [( $\beta$ . *r*) x 100)]. QoL-AD, Quality of Life-Alzheimer's disease; GDS-d, Geriatric Depression Scale; AQ-D, Anosognosia Questionnaire-Dementia; DAD, Disability Assessment for Dementia; NPI, Neuropsychiatric Inventory; MMSE, Mini-Mental State Examination.

patients. Similarly, the percentage of patients with S-AN increased as the dementia became more severe (GDS 4 = 30.9%; GDS 5 = 71.1%; GDS 6 = 87.8%) (Table 4A).

In the bivariate analysis of GDS stages, the differences between the NM-AN and S-AN groups with respect to apathy, aberrant motor behavior, and appetite disorders were only significant in the early stages of the disease. The only factors that remained significant across all the stages were disinhibition, irritability, and agitation (Supplementary Table 2).

In the linear regression analysis conducted according to GDS stage, the greatest number of relevant factors associated with the presence of S-AN was observed in relation to GDS stage 4 (deficits in ADL, neuropsychiatric symptoms, and less depression). As the severity of dementia increased, these factors became less relevant, such that the only factor that showed a significant association across all GDS stages was neuropsychiatric symptoms (NPI) (Table 4B).

### The patient's quality of life and anosognosia

#### Patients

In the bivariate analysis, perceived QoL-p differed significantly between patients with S-AN and those with NM-AN, with the former giving higher ratings on the QoL-AD scale (Table 2). In the analysis by GDS stage, there were no significant differences in scores on the QoL-AD when considering the sample as a whole. However, when the two groups were analyzed separately, the score on the QoL-AD decreased significantly among NM-AN patients as their dementia became more severe, while there were no differences in S-AN patients. Scores on the QoL-AD were always lower among NM-AN patients than among those in the S-AN group, and this difference became more marked with increasing severity of dementia, reaching significance at GDS stages 5 and 6 (Table 5A).

In the linear regression analysis, higher scores for perceived QoL-p were associated with less depres-

sion, greater anosognosia, better ability in relation to instrumental ADL, and fewer neuropsychiatric symptoms. Depression and anosognosia were the main explanatory variables, accounting respectively for 33.1% and 10.0% of the variance in QoL-AD scores (Table 5B).

#### *Caregivers*

In the bivariate analysis, caregiver ratings of QoL-p were higher for NM-AN patients than for those in the S-AN group (Table 2). In the analysis by GDS stage, ratings of QoL-p became worse as the severity of dementia increased, this being the case for both groups (NM-AN and S-AN), although the difference between the two was only significant at GDS stages 4 and 5 (Table 5A). Caregiver burden (ZBI) only showed significant correlations at these two stages, specifically with ratings of QoL-p (GDS 4,  $r_s = -0.59$ ,  $p < 0.001$ ; GDS 5,  $r_s = -0.38$ ,  $p = 0.005$ ) and scores on the AQ-D (GDS 4,  $r_s = 0.44$ ,  $p < 0.001$ ; GDS 5,  $r_s = 0.29$ ,  $p = 0.033$ ).

In the linear regression analysis, higher ratings of QoL-p were associated with better functional ability, less anosognosia, less depression, and fewer neuropsychiatric symptoms. Anosognosia and functional ability explained, respectively, 17.6% and 23.3% of the variance in QoL-AD scores (Table 5B).

#### *Differences between patients and caregivers*

The bivariate analysis showed that for both groups of patients (Table 2) and all GDS stages (Table 5A), caregiver ratings were always worse than those of patients. A linear regression analysis with the difference in QoL-AD scores (patients – caregivers) as the dependent variable ( $r^2 = 0.468$ ) revealed that anosognosia was the main variable ( $\beta = 0.54$ ,  $p < 0.001$ ,  $r = 0.64$ ) associated with differences in patient and caregiver ratings of QoL, it accounting for 34.6% of the variance.

## **DISCUSSION**

### *Factors predictive of anosognosia*

The first objective of this study was to identify factors that predict anosognosia. The analysis showed that the most relevant variables in this regard were more symptoms on the NPI, less depression (GDS-d), and greater deficits in ADL. In line with previous research, the most important neuropsychiatric symptoms were found to be greater disinhibition [4, 18, 27] and irritability [4, 10, 16]. The significant association between

deficits in ADL and anosognosia has also been reported previously [2–4, 10]. Overall, apathy was not a predictor of anosognosia, consistent with a specific study on this aspect [33]. In line with other previous findings [28, 50], apathy was correlated with anosognosia in our patients with mild dementia. However, this correlation was not maintained among patients with moderate or severe dementia. These results suggest that apathy is a disorder that increases in line with the severity of dementia regardless of the presence of anosognosia, and it may be considered a predictor of functional deterioration, especially regarding basic ADL [51].

### *Anosognosia and severity of dementia: Associated and specific factors*

Scores on the AQ-D increased in line with the severity of dementia (GDS) in both NM-AN and S-AN patients, although more notably in the former. These results are consistent with previous findings regarding the relationship between the degree of anosognosia and severity of dementia [4, 16–20]. Some authors have, however, questioned these findings due to the lack of a significant correlation with the MMSE [21–24] or because they consider that the most significant aspect is frontal lobe dysfunction [21, 24] or behavioral problems [23], rather than the severity of dementia. In the present study, the MMSE also appeared as a predictive variable in the binary logistic regression analysis when the DAD variable was removed, with a high degree of collinearity between the two.

A further aspect is the difficulty of differentiating among disorders associated with anosognosia or with the severity of dementia. Although anosognosia does increase in line with the severity of dementia, this is also the case of other problems such as apathy, appetite disorders, and aberrant motor behavior. Differences between the NM-AN and S-AN groups with regard to these disorders were only present at the early stage of dementia, the distinction being lost in more advanced patients. This suggests that these disorders are more related to the stage of dementia than to anosognosia, and at all events they would only be associated with anosognosia in early-stage patients. This conclusion is supported by the results of a previous study that found a positive correlation between anosognosia and apathy, agitation, and aberrant motor behavior in patients with mild AD [28].

Disinhibition, irritability, and agitation seem to be more specifically associated with anosognosia as they were more common among patients in the S-AN group, including at advanced stages. Similarly,

in the linear regression analysis, the only variable that remained significant across all stages was neuropsychiatric symptoms (NPI). These data suggest that greater anosognosia is associated with greater severity of dementia, although this relationship is more notable in patients with more BPSD, who probably present more frontal lobe dysfunctions [21, 24].

#### *Depression and anosognosia*

All the analyses of the present study reveal an inverse correlation between depression (assessed by the GDS-d) and anosognosia, a finding consistent with a number of previous studies [11, 17, 18, 20, 35]. However, not all authors have found this relationship [21, 22, 28, 34]. This discrepancy may be due to a methodological problem. Whereas the former set of authors applied instruments directly to the patient, the latter assessed depression according to DSM-IV criteria for major depression [21, 34], using either the items from the AQ-D [22] or the NPI-Depression subscale [28].

Assessing depression in the patient directly during the early stages of dementia enables reliable information to be obtained, whereas it is possible than in more advanced stages, the patient's mood will also be affected by anosognosia. Our data support the hypothesis of those authors who found a negative correlation between anosognosia and depression, namely that a greater awareness of deficits (less anosognosia) is related to a reactive depressive mood, especially in the early stages of dementia.

#### *The patient's quality of life and anosognosia*

The second objective of this study was to examine the relationship between anosognosia and patient and caregiver ratings of the QoL-p. In line with previous research [7, 36], we found that in cases of mild AD (GDS stage 4), anosognosia did not produce differences in the perception of patients. Overall, patients with S-AN gave higher ratings of QoL, whereas those in the NM-AN group rated QoL as worse. This shows that a greater awareness of deficits and difficulties (less anosognosia) is related to a poorer perception of QoL, and highlights the relevance of psychological factors in the early stages of the disease (lower QoL-AD scores associated with greater depression and less anosognosia). Conversely, in more advanced stages biological factors would acquire greater importance (higher QoL-AD scores associated with more anosognosia).

Caregiver ratings of QoL-p were lower as the severity of dementia increased, although the greatest

differences related to anosognosia were observed in the early stages of the disease. These results could be related to the fact that caregiver burden [9] is more strongly correlated with QoL-p and AQ-D scores in the early stages, due to the greater initial impact of the disease.

Anosognosia was the most important variable in terms of explaining the differences between patient and caregiver ratings of QoL-p. Greater anosognosia was related to better perceived QoL-p among patients and to poorer ratings by caregivers. These data call into question the perception of QoL-p reported by patients with S-AN, especially in the advanced stages of dementia. This is consistent with the findings of various authors who consider that in patients with anosognosia the ratings of QoL-p are better [7, 36], less reliable, and should be interpreted with caution [5, 6].

In terms of objective criteria of impairment, caregiver ratings would seem to offer a better reflection of reality. Subjectively, however, the differing perceptions of patients and caregivers may represent two potentially valid perspectives [6, 12], although further research would be required to confirm this hypothesis.

## CONCLUSIONS

This study makes two main contributions. Firstly, it identifies the functional deficits (neuropsychiatric symptoms) that are associated with greater anosognosia, highlighting instrumental ADL, disinhibition, and irritability as predictive factors. Less depression, assessed directly in the patients, was also a relevant predictor of anosognosia. Secondly, the study demonstrates that anosognosia is the most important factor in relation to the discrepancies between patient and caregiver ratings of the QoL-p. Patients with greater anosognosia rate their QoL as higher, this being particularly so in the advanced stages of dementia. Among caregivers, by contrast, greater anosognosia is associated with poorer ratings of the QoL-p, especially in the early stages of the disease, where it is strongly correlated with caregiver burden.

#### *Clinical implications*

Patients without anosognosia present more depression, while less depression is shown to be the most important factor in terms of better perceived QoL-p. Consequently, depression should be regarded as a key factor in the treatment of patients with AD.

Behavioral symptoms are an important factor in patients with anosognosia. This is a more complicated issue as such symptoms form an intrinsic part of the disease, this being more notable among patients with anosognosia. A reduction in neuropsychiatric symptoms would lead to increased wellbeing in the patient and, especially, in family caregivers.

Patients' own ratings of their QoL should be accompanied by measures of depression and anosognosia. Whereas depression could lead to a more negative perception the presence of anosognosia could lead to overly positive ratings of QoL by the patient, hence the need for complementary measures.

Among caregivers, interventions that enable them to develop a better understanding of the nature of dementia, to maintain significant relationships with the patient [12], and which provide ongoing educational and emotional support to reduce burden could help them to have a more positive view of QoL-p [52, 53].

#### *Limitations and future directions*

The present research opted for a global study of anosognosia so as to analyze the clinical factors associated with it and to examine its effect on patient and caregiver ratings of the QoL-p. The study of how anosognosia affects the different neuropsychological domains (memory, language, executive functions, etc.) would require both a more homogeneous sample in relation to MMSE scores, as well as the use of specific tests to assess these domains. These aspects need to be addressed in future research. The controversial issue of depression and anosognosia could be analyzed in future studies in relation to the specific criteria of depression in AD [54].

Another key limitation of the present study is that it lacks a longitudinal perspective which would provide greater clarity regarding the factors associated with both anosognosia and QoL-p as dementia becomes more severe. Finally, it is acknowledged that the study did not consider, in detail, the potential influence of caregiver factors such as gender, burden, and mental health on the appraisal of anosognosia and QoL-p. Future studies should therefore analyze caregiver factors in relation to the latter two aspects.

#### **ACKNOWLEDGMENTS**

The authors are grateful for the support given to this study by the town council of Hospitalet de Llobregat. They would also like to thank the psychiatrist, Dr Joan Vilalta-Franch, for his help with methodological

and statistical aspects of the research. This study was conducted within the framework of the project *Assessing perceptions of patient quality of life in patients with Alzheimer's disease and their family caregivers over a two-year period*, funded by Spain's Ministry of Science and Innovation (reference PSI2010-19014).

Authors' disclosures available online (<http://www.j-alz.com/disclosures/view.php?id=1539>).

#### **REFERENCES**

- [1] Reisberg B, Gordon B, McCarthy M, Ferris SH, deLeon MJ (1985) Insight and denial accompanying progressive cognitive decline in normal aging and Alzheimer's disease. In *Geriatric Psychiatry: Ethical and Legal Issues*, Stanley B, ed. American Psychiatric Press, Washington DC, pp. 19-39.
- [2] Orfei MD, Varsi AE, Blundo C, Celia E, Casini AR, Caltagirone C, Spalletta G (2010) Anosognosia in mild cognitive impairment and mild Alzheimer's disease: Frequency and neuropsychological correlates. *Am J Geriatr Psychiatry* **18**, 1133-1140.
- [3] Leicht H, Berwig M, Gertz HJ (2010) Anosognosia in Alzheimer's disease: The role of impairment levels in assessment of insight across domains. *J Int Neuropsychol Soc* **16**, 463-473.
- [4] Starkstein SE, Jorge R, Mizrahi R, Robinson RG (2006) A diagnostic formulation for anosognosia in Alzheimer's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* **77**, 719-725.
- [5] Berwig M, Leicht H, Gertz HJ (2009) Critical evaluation of self-rated quality of life in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease—further evidence for the impact of anosognosia and global cognitive impairment. *J Nutr Health Aging* **13**, 226-230.
- [6] Ready RE, Ott BR, Grace J (2006) Insight and cognitive impairment: Effects on quality-of-life reports from mild cognitive impairment and Alzheimer's disease patients. *Am J Alzheimers Dis Other Demen* **21**, 242-248.
- [7] Hurt CS, Banerjee S, Tunnard C, Whitehead DL, Tsolaki M, Mecocci P, Kloszewska I, Soyninen H, Vellas B, Lovestone S (2010) Insight, cognition and quality of life in Alzheimer's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* **81**, 331-336.
- [8] Starkstein SE, Jorge R, Mizrahi R, Adrian J, Robinson RG (2007) Insight and danger in Alzheimer's disease. *Eur J Neurol* **14**, 455-460.
- [9] Turró-Garriga O, Garre-Olmo J, Vilalta-Franch J, Conde-Sala J, de Gracia-Blanco M, López-Pousa S (2012) Burden associated with the presence of anosognosia in Alzheimer's disease. *Int J Geriatr Psychiatry*, in Press. doi: 10.1002/gps.3824
- [10] Migliorelli R, Tesón A, Sabe L, Petracca G, Petracchi M, Leiguarda R, Starkstein SE (1995) Anosognosia in Alzheimer's disease: A study of associated factors. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* **7**, 338-344.
- [11] Sevush S, Leve N (1993) Denial of memory deficit in Alzheimer's disease. *Am J Psychiatry* **150**, 748-751.
- [12] Smyth KA, Neundorfer MM, Koss E, Geldmacher DS, Ogrocki PK, Whitehouse PJ (2002) Quality of life and deficit identification in dementia. *Dementia* **1**, 345-358.
- [13] Agnew SK, Morris RG (1998) The heterogeneity of anosognosia for memory impairment in Alzheimer's disease: A review of the literature and a proposed model. *Aging Ment Health* **2**, 7-19.

- [14] Hannesdottir K, Morris RG (2007) Primary and secondary anosognosia for memory impairment in patients with Alzheimer's disease. *Cortex* **43**, 1020-1030.
- [15] Marková IS, Clare L, Wang M, Romero B, Kenny G (2005) Awareness in dementia: Conceptual issues. *Aging Ment Health* **9**, 386-393.
- [16] Vasterling JJ, Seltzer B, Foss JW, Vanderbrook V (1995) Unawareness of deficit in Alzheimer's disease: Domain-specific differences and disease correlates. *Neuropsychiatry Neuropsychol Behav Neurol* **8**, 26-32.
- [17] Starkstein SE, Chemerinski E, Sabe L, Kuzis G, Petracca G, Tesón A, Leiguarda R (1997) Prospective longitudinal study of depression and anosognosia in Alzheimer's disease. *Br J Psychiatry* **171**, 47-52.
- [18] Kashiwa Y, Kitabayashi Y, Narumoto J, Nakamura K, Ueda H, Fukui K (2005) Anosognosia in Alzheimer's disease: Association with patient characteristics, psychiatric symptoms and cognitive deficits. *Psychiatry Clin Neurosci* **59**, 697-704.
- [19] Turró-Garriga O, Lopez-Pousa S, Vilalta-Franch J, Garre-Olmo J (2012) Evaluation of anosognosia in Alzheimer's disease. *Rev Neurol* **54**, 193-198.
- [20] Harwood DG, Sultzer DL, Wheatley MV (2000) Impaired insight in Alzheimer disease: Association with cognitive deficits, psychiatric symptoms, and behavioral disturbances. *Neuropsychiatry Neuropsychol Behav Neurol* **13**, 83-88.
- [21] Reed BR, Jagust WJ, Coulter L (1993) Anosognosia in Alzheimer's disease: Relationships to depression, cognitive function, and cerebral perfusion. *J Clin Exp Neuropsychol* **15**, 231-244.
- [22] Almeida OP, Crocco EI (2000) Perception of cognitive deficits and behavior disorders in patients with Alzheimer's disease. *Arq Neuropsiquiatr* **58**, 292-299.
- [23] Weinstein EA, Friedland RP, Wagner EE (1994) Denial/unawareness of impairment and symbolic behavior in Alzheimer's disease. *Neuropsychiatry Neuropsychology Behav Neurol* **7**, 176-184.
- [24] Michon A, Deweer B, Pillon B, Agid Y, Dubois B (1994) Relation of anosognosia to frontal lobe dysfunction in Alzheimer's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* **57**, 805-809.
- [25] Marshall GA, Kaufer DI, Lopez OL, Rao GR, Hamilton RL, DeKosky ST (2004) Right prosubiculum amyloid plaque density correlates with anosognosia in Alzheimer's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* **75**, 1396-1400.
- [26] Sedaghat F, Dedousi E, Baloyannis I, Tegos T, Costa V, Dimitriadis AS, Baloyannis SJ (2010) Brain SPECT findings of anosognosia in Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis* **21**, 641-647.
- [27] Amanzio M, Torta DM, Sacco K, Cauda F, D'Agata F, Duca S, Leotta D, Palermo S, Geminiani GC (2011) Unawareness of deficits in Alzheimer's disease: Role of the cingulate cortex. *Brain* **134**, 1061-1076.
- [28] Spalletta G, Girardi P, Caltagirone C, Orfei MD (2012) Anosognosia and neuropsychiatric symptoms and disorders in mild Alzheimer disease and mild cognitive impairment. *J Alzheimers Dis* **29**, 761-772.
- [29] Salmon E, Perani D, Herholz K, Marique P, Kalbe E, Holthoff V, Delbeuck X, Beuthien-Baumann B, Pelati O, Lespagnard S, Collette F, Garraux G (2006) Neural correlates of anosognosia for cognitive impairment in Alzheimer's disease. *Hum Brain Mapp* **27**, 588-597.
- [30] Miller BL, Ikonte C, Ponton M, Levy M, Boone K, Darby A, Berman N, Mena I, Cummings JL (1997) A study of the Lund-Manchester research criteria for frontotemporal dementia: Clinical and single-photon emission CT correlations. *Neurology* **48**, 937-942.
- [31] Starkstein SE, Sabe L, Chemerinski E, Jason L, Leiguarda R (1996) Two domains of anosognosia in Alzheimer's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* **61**, 485-490.
- [32] Vogel A, Waldorff FB, Waldemar G (2010) Impaired awareness of deficits and neuropsychiatric symptoms in early Alzheimer's disease: The Danish Alzheimer Intervention Study (DAISY). *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* **22**, 93-99.
- [33] Starkstein SE, Brockman S, Bruce D, Petracca G (2010) Anosognosia is a significant predictor of apathy in Alzheimer's disease. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* **22**, 378-383.
- [34] Lopez OL, Becker JT, Somsak D, Dew MA, DeKosky ST (1994) Awareness of cognitive deficits and anosognosia in probable Alzheimer's disease. *Eur Neurol* **34**, 277-282.
- [35] Migliorelli R, Tesón A, Sabe L, Petracchi M, Leiguarda R, Starkstein SE (1995) Prevalence and correlates of dysthymia and major depression among patients with Alzheimer's disease. *Am J Psychiatry* **152**, 37-44.
- [36] Vogel A, Mortensen EL, Hasselbalch SG, Andersen BB, Waldemar G (2006) Patient versus informant reported quality of life in the earliest phases of Alzheimer's disease. *Int J Geriatr Psychiatry* **21**, 1132-1138.
- [37] American Psychiatric Association (2001) *Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales*. 4 ed., texto revisado (DSM-IV-TR), Masson, Barcelona.
- [38] McKhann G, Drachman D, Folstein M, Katzman R, Price D, Stadlan EM (1984) 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* **34**, 939-944.
- [39] Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR (1975) Mini Mental State. A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res* **12**, 189-198.
- [40] Logsdon RG, Gibbons LE, McCurry SM, Teri L (2002) Assessing quality of life in older adults with cognitive impairment. *Psychosom Med* **64**, 510-519.
- [41] Karttunen K, Karppi P, Hiltunen A, Vanhanen M, Välimäki T, Martikainen J, Valtonen H, Sivenius J, Soinen H, Hartikainen S, Suhonen J, Pirttilä T; ALSOVA study group (2011) Neuropsychiatric symptoms and quality of life in patients with very mild and mild Alzheimer's disease. *Int J Geriatr Psychiatry* **26**, 473-482.
- [42] Sheikh JL, Yesavage JA (1986) Geriatric Depression Scale (GDS): Recent evidence and development of a shorter version. *Clin Gerontol* **5**, 165-173.
- [43] Kraemer HC, Taylor JL, Tinklenberg JR, Yesavage JA (1998) The stages of Alzheimer's disease: A reappraisal. *Dement Geriatr Cogn Disord* **9**, 299-308.
- [44] Blesa R, Pujol M, Aguilar M, Santacruz P, Bertran-Serra I, Hernández G, Sol JM, Peña-Casanova J; NORMACODEM Group. NORMALisation of Cognitive, Functional Instruments for, DEMentia (2001) Clinical validity of the 'mini-mental state' For Spanish speaking communities. *Neuropsychologia* **39**, 1150-1157.
- [45] Gélinas I, Gauthier L, McIntyre M, Gauthier S (1999) Development of a functional measure for persons with Alzheimer's disease: The Disability Assessment for Dementia. *Am J Occup Ther* **53**, 471-481.
- [46] Cummings JL, Mega M, Gray K, Rosenberg-Thompson S, Carusi DA, Gornbein J (1994) The neuropsychiatric inventory: Comprehensive assessment of psychopathology in dementia. *Neurology* **44**, 2308-2314.
- [47] Reisberg B, Ferris SH, De Leon MJ, Crook T (1982) The Global Deterioration Scale for assessment of primary degenerative dementia. *Am J Psychiatry* **139**, 1136-1139.

- [48] Zarit SH, Todd PA, Zarit JM (1986) Subjective burden of husbands and wives as caregiver: A longitudinal study. *Gerontologist* **26**, 260-266.
- [49] Guilford JP, Fruchter B (1973) *Fundamental statistics in psychology and education* (5th ed.). McGraw-Hill, New York.
- [50] Derouesne C, Thibault S, Lagha-Pierucci S, Baudouin-Madec V, Ancri D, Lacomblez L (1999) Decreased awareness of cognitive deficits in patients with mild dementia of the Alzheimer type. *Int J Geriatr Psychiatry* **14**, 1019-1030.
- [51] Boyle PA, Malloy PF, Salloway S, Cahn-Weiner DA, Cohen R, Cummings JL (2003) Executive dysfunction and apathy predict functional impairment in Alzheimer disease. *Am J Geriatr Psychiatry* **11**, 214-221.
- [52] Conde-Sala JL, Garre-Olmo J, Turró-Garriga O, López-Pousa S, Vilalta-Franch J (2009) Factors related to perceived quality of life in patients with Alzheimer's disease: The patient's perception compared with that of caregivers. *Int J Geriatr Psychiatry* **24**, 585-594.
- [53] Conde-Sala JL, Garre-Olmo J, Turró-Garriga O, Vilalta-Franch J, López-Pousa S (2010) Quality of life of patients with Alzheimer's disease: Differential perceptions between spouse and adult child caregivers. *Dement Geriatr Cogn Disord* **29**, 97-108.
- [54] Olin JT, Katz IR, Meyers BS, Schneider LS, Lebowitz BD (2002) Provisional diagnostic criteria for depression of Alzheimer disease: Rationale and background. *Am J Geriatr Psychiatry* **10**, 129-141.

**Annex 4.**

**Turró-Garriga O, Garre-Olmo J, Vilalta-Franch J, Conde-Sala JL, de Gracia Blanco M, López-Pousa S. Burden associated with the presence of anosognosia in Alzheimer's disease. Int J Geriatr Psychiatry. 2013;28(3):291-297.**





# Burden associated with the presence of anosognosia in Alzheimer's disease

Oriol Turró-Garriga<sup>1</sup>, Josep Garre-Olmo<sup>1,2</sup>, Joan Vilalta-Franch<sup>1,2,3</sup>, Josep Lluís Conde-Sala<sup>4</sup>, Manuel de Gracia Blanco<sup>2</sup> and Secundino López-Pousa<sup>1,2,3</sup>

<sup>1</sup>Research Unit, Institut d'Assistència Sanitària, Girona Spain

<sup>2</sup>Department of Psychology, University of Girona, Girona Spain

<sup>3</sup>Dementia Unit, Hospital Santa Caterina, Salt, Spain

<sup>4</sup>Department of Psychology, University of Barcelona, Barcelona, Spain

Correspondence to: J. Garre-Olmo, E-mail: josep.garre@ias.scs.es

**Objectives:** Anosognosia is the lack of deficit awareness, and it is a common symptom in patients with Alzheimer's disease (AD). The objective of this study was to assess the relationship between anosognosia and caregiver burden.

**Methods:** This was a cross-sectional, analytical study of patients who were diagnosed with AD and their caregivers. Anosognosia was evaluated using the Experimenter Rating Scale, and caregiver burden was evaluated using the Burden Interview (BI). Using the BI's comprehensive scoring and each of its five factors as dependent variables, we adjusted six linear regression models to determine the effect of anosognosia on caregiver burden.

**Results:** The sample consisted of 124 patients and 124 caregivers. The mean patient age was 78.9 years ( $SD = 6.9$ ); the mean caregiver age was 59.7 years ( $SD = 13.6$ ), and 66.6% of the caregivers were women. The prevalence of anosognosia was 24.2% (95% confidence interval = 16.7–33.3). The degree of caregiver burden was associated with the degree of anosognosia ( $r^2 = 0.426$ ; standardised beta [ $\beta$ s] = 0.346;  $p < 0.001$ ), which explained 14.7% of the variance. For the BI factors, the Experimenter Rating Scale was associated with *physical and social burden* ( $r^2 = 0.452$ ;  $\beta$ s = 0.378;  $p < 0.001$ ), *relationship of dependence* ( $r^2 = 0.301$ ;  $\beta$ s = 0.203;  $p = 0.010$ ) and *emotional stress* ( $r^2 = 0.212$ ;  $\beta$ s = 0.227;  $p = 0.014$ ).

**Conclusions:** The presence of anosognosia in patients with AD is an independent factor that increases caregiver burden by increasing physical wear, social isolation, dependence and tension related to patient care. Copyright © 2012 John Wiley & Sons, Ltd.

**Key words:** Alzheimer's disease [MeSH]; caregivers [MeSH]; awareness [MeSH]; agnosia [MeSH]; denial (psychology); ADL [MeSH]

**History:** Received 28 October 2011; Accepted 11 April 2012; Published online in Wiley Online Library (wileyonlinelibrary.com)

**DOI:** 10.1002/gps.3824

## Introduction

The caregiver burden is associated with the informal care of patients with dementia and it is defined as the caregiver's perception of the physical, emotional, economic and social costs of the caregiving relationship (Burns and Rabins, 2000).

For the caregivers of patients with Alzheimer's disease (AD), the perception of burden is determined by distinct factors as follows: first, by aspects that are related to the patient's course of illness, disability level, psychological and behavioural disorders and/or

comorbidities (Clyburn *et al.*, 2000; Gaugler *et al.*, 2000; Yueh-Feng and Guerriero-Austrom, 2005); second, by the caregiver's physical, emotional, economic and social characteristics (Badia-Llach *et al.*, 2004; Burns and Rabins, 2000); and third, by the caregiver's coping capacity, mental flexibility, ability to manage the patient and/or social and health resources (Mahoney *et al.*, 2005; Martín-Carrasco *et al.*, 2009; Sörensen *et al.*, 2002).

Progressive cognitive impairment and invalidating functional disability are the principal characteristics of AD, and they are the main causes of caregiver burden

(Turró-Garriga *et al.*, 2008; Zarit *et al.*, 1980). The perception of burden is complicated by the psychological and behavioural symptoms of dementia (PBSD; Finkel and Burns, 2000), which especially include psychotic disorders, aggression, depression and sleep disorders (Sörensen *et al.*, 2002; Turró-Garriga *et al.*, 2008; Yueh-Feng and Guerriero-Austrom, 2005). Nevertheless, certain patient and caregiver characteristics (such as their previous relationship), contextual aspects (such as the caregiver's work situation), patient comorbidities or harmful behaviours (such as active alcohol abuse) and cohabitation with the patient can contribute significantly to the caregiver's perception of burden (Conde-Sala *et al.*, 2010; Garre-Olmo *et al.*, 2000; Turró-Garriga *et al.*, 2008).

Anosognosia is the lack of awareness of deficits; it can appear in patients who are in the initial stages of AD and significantly disrupt the patient's environment (Aalsten, 2006; Awad and Voruganti, 2008; Clare, 2003; Kashiwa *et al.*, 2005; Starkstein *et al.*, 2006). The prevalence of anosognosia is between 20% and 43% of patients with mild or moderate AD (Aalsten *et al.*, 2006; Migliorelli *et al.*, 1995). Because anosognosia is associated with an increased caregiver burden (Seltzer *et al.*, 1997; Debettignies *et al.*, 1990), the high prevalence of anosognosia suggests that a large number of caregivers have added difficulties in their caregiving activities. Studies of patients with anosognosia in the context of pathologies other than AD have shown that the presence of anosognosia was related to increased difficulty in patient management, less adherence to pharmacological and non-pharmacological treatments and early institutionalisation (Madalia and Thysen, 2008; Koltai *et al.*, 2001; Clare, 2003). The objective of this study was to determine the relationship between the presence of anosognosia in patients with mild and moderate AD and caregiver burden, both overall and within various dimensions of caregiver burden.

## Methods

### Design

This study was cross-sectional and analytical.

### Patients

The sample consisted of ambulatory patients with AD who were diagnosed at the Dementia Unit of Santa Caterina's Hospital (Girona). The inclusion criteria were as follows: (i) probable AD diagnosis according to the criteria of the National Institute of Neurological

and Communicative Disorders and Stroke–Alzheimer's Disease and Related Disorders Association (McKhann *et al.*, 1984); (ii) mild or moderate severity according to the criteria of the Cambridge Examination for Mental Disorders of the Elderly—Revised (Roth *et al.*, 1986); and (iii) the presence of a close and reliable caregiver. Institutionalisation was an exclusion criterion. No other information about the medical history or psychosocial antecedents was used as participation criteria. The study protocol was evaluated and approved by the Institutional Review Board of the Institut d'Assistència Sanitària. The sample size was calculated to achieve a power of 80% to detect at least 5% of the variance that was explained by the introduction of a new variable to a multiple linear regression model and assuming that the six clinical variables initially provided a determination coefficient of 45%. For a significance level of 5%, it was necessary to include a minimum of 100 participants.

### Variables and instruments

The data regarding the patients' and caregivers' sociodemographics (age, sex, education, marital status, relationship with the patient and cohabitation) were recorded in a standardised format.

Anosognosia was assessed using the Experimenter Rating Scale (ERS), which is a clinical judgement scale with four categories that evaluate the patient's awareness of deficits (from major to minor) using examination and direct questions (Bisiach *et al.*, 1986). The four categories are as follows: (i) spontaneous expression of deficits and concern about them; (ii) mentioning difficulty completing specific tests; (iii) referring to deficits after direct questions while minimising their frequency and consequences; and (iv) denial of deficits. The patients included in the last category were determined to have anosognosia.

The perception of caregiver burden was evaluated using the Burden Interview (BI; Martín *et al.*, 1996; Zarit *et al.*, 1980). This is a self-administered test that consists of 22 Likert-type response items. The responses reflect the caregivers' common perceptions and feelings. The score ranges from 22 to 110 points, and higher scores indicate higher perceived burden. Its intra-class correlation coefficient is 0.71, the Cronbach's alpha internal consistency is  $\alpha = 0.91$  and the reliability test–retest is  $\alpha = 0.86$ . An earlier study of the BI's factorial distribution identified a 5-dimensional structure as follows: physical and social burden ( $\alpha = 0.90$ ), stress ( $\alpha = 0.73$ ), feelings of guilt ( $\alpha = 0.90$ ), emotional stress ( $\alpha = 0.68$ ) and relationship of dependence ( $\alpha = 0.59$ ; Turró-Garriga *et al.*, 2008).

Cognitive function was evaluated using the Cambridge Cognitive Examination—Revised (CAMCOG-R), which objectively assesses multiple superior mental functions. The scores range from 0 to 105 points, and the lower scores indicate greater degrees of cognitive deterioration (Roth *et al.*, 1986; Vilalta *et al.*, 1990).

Functional capacity and autonomy were analysed using the Disability Assessment in Dementia (DAD), which is a functional assessment scale for patients with dementia that is administered via an interview with the caregiver. It is composed of 40 dichotomous response (yes/no) items (17 items correspond to basic activities of daily living, and 23 correspond to instrumental activities of daily living). This scale presents an intra-class correlation coefficient of  $r = 0.96$ , and Cronbach's  $\alpha = 0.59$  (Gelinas *et al.*, 1999).

The presence of neuropsychiatric symptomology was evaluated using the Neuropsychiatric Inventory (NPI), which was administered to the caregiver. The 12 subscales briefly evaluate the patient's frequency and severity of delirium, hallucinations, agitation/aggression, depression, anxiety, euphoria, apathy, disinhibition, irritability/susceptibility, deambulation, sleep alterations and eating disorders. The scores range from 0 to 144 points, and the tool has an overall internal consistency of 0.88 (Cummings *et al.*, 1994; Vilalta-Franch *et al.*, 1999).

#### Statistical analysis

A descriptive analysis was implemented for the clinical and sociodemographic characteristics; absolute and relative frequencies were used for the qualitative variables, and central tendency and dispersion measures were used for the quantitative variables.

The differences in the participants' clinical and socio-demographic characteristics were analysed according to presence or absence of anosognosia. Parametric and non-parametric techniques were used for the quantitative variables, and the chi-squared test was used for the qualitative variables. The effect size was calculated for the differences in the characteristics (differences between the patients with and without anosognosia) using Cohen's statistical  $d$  (Cohen, 1992).

With the objective of determining the effect of anosognosia on caregiver burden, we adjusted six linear regression models with successive steps. The first model was adjusted with the overall BI score as a dependent variable, and the other five models were adjusted with the scores of each of the latent factors of the BI. For all models, the patient and caregiver clinical characteristics and sociodemographics were

introduced as independent variables. The explained variance of the independent variables on the caregiver burden was determined using the contribution index  $[(r^2 \times \beta_s) / 100]$ .

The statistical analysis was performed using the Statistical Package for Social Sciences (IBM Corporation, Armonk, NY) for Windows v. 15.0, with a significance level that was equal to or less than 0.05 and confidence intervals (CI) at 95%.

## Results

The sample included 124 patients with an average age of 78.9 years ( $SD = 6.9$ ; range = 59 to 92 years), 68.7% of whom were women. Married patients accounted for 60.5% of the sample, whereas 39.5% of the patients were widowed or separated. Regarding education levels, 49.2% of the patients had completed primary school (six to eight years of schooling), 38.2% had no or incomplete education, and the remaining 12.6% had a middle-school education or higher. Regarding residence, 75.8% of the patients lived in their own home, and 24.1% lived in a family member's home. The average evolution of AD from the approximate onset of symptoms until participation in the study was 3.8 years ( $SD = 1.6$ ; range = one to eight years). The average score on the CAMCOG-R was 51.5 points ( $SD = 13.3$ ; range = 22 to 86), the average DAD score was 23.5 points ( $SD = 9.4$ ; range = 0 to 40) and the average overall NPI score was 16.3 points ( $SD = 18.2$ ; range = 0 to 106).

The average caregiver age was 59.7 years ( $SD = 13.6$ ; range = 26 to 86 years). Women accounted for 66.6% of the caregivers. More than half (58.8%) of the caregivers were children of the patients, and there was a higher percentage of daughters than sons (72.0% vs 28.0%). Most of the caregivers (61.2%) lived with the patient, 28.4% administered care five days a week or more and the remaining 1.3% provided care less than five days a week. The average BI score was 43.6 points ( $SD = 14.3$ ; range = 22 to 87), the 'physical and social burden' factor was 14.2 points ( $SD = 6.8$ ; range = 0–28), the 'stress' factor was 6.4 points ( $SD = 3.6$ ; range = 0–15), the 'feelings of guilt' factor was 3.0 points ( $SD = 1.9$ ; range = 0–8), the 'emotional stress' factor was 4.9 points ( $SD = 2.6$ ; range = 0–10) and the 'relationship of dependence' factor was 12.0 ( $SD = 4.1$ ; range = 0–17). For the ERS, 23 cases demonstrated the spontaneous expression of deficits and concern regarding these deficits (18.5%; 95% CI = 11.3 to 25.8); 34 cases mentioned having difficulties after performing specific tests

(28.4%; 95% CI=19.2 to 35.7); 37 cases made reference to deficits following direct questions, although they minimised the frequency and consequences of these deficits (29.8%; 95% CI=21.4 to 38.3); and 30 patients denied the presence of deficits (24.0%; 95% CI=16.3 to 32.2). The cases in the final category (denial of deficits) were considered to have anosognosia. Table 1 describes the patient and caregiver characteristics that were stratified according to the presence or absence of anosognosia.

For the adjusted linear regression model ( $r^2 = 0.426$ ), increases in the total BI score were associated with greater degrees of anosognosia on the ERS (standardised beta [ $\beta$ s]=0.346;  $p < 0.001$ ), lower scores on the CAMCOG-R ( $\beta$ s = -0.272;  $p = 0.001$ ), lower scores on the DAD ( $\beta$ s = -0.236;  $p = 0.017$ ) and higher scores on the NPI ( $\beta$ s = 0.245;  $p = 0.005$ ) and cohabitation with the patient ( $\beta$ s = 0.226;  $p = 0.004$ ). According to the contribution indices, the ERS explained 14.7% of the total variance, the CAMCOG-R explained 11.6%, the DAD explained 11.1% and cohabitation with the patient explained 9.6%. If we stratify the patients by mild or moderated dementia, we observed that the anosognosia increase associated with much deterioration.

Table 2 presents the adjusted regression models for each of the BI factors, and it emphasises only the significant values of the independent variables introduced. The presence of anosognosia (assessed with the ERS) was associated with the factors *physical and social burden, emotional stress and relationship of dependence*. The contribution indices of the ERS for each factor are also shown. Other social characteristics of the patients were not related to anosognosia in the regression models.

## Discussion

The primary objective of the study was to determine the effect of AD patients' anosognosia on their caregivers' perception of burden. The results show that the presence of anosognosia and the patients' and caregivers' clinical or demographic characteristics increase caregiver burden. This association is similar to the association that was found in the first studies that were conducted with this hypothesis (Debettignies *et al.*, 1990; Seltzer *et al.*, 1997).

The clinical characteristics that are related to AD are the main factors that increase caregiver burden,

Table 1 Description and analysis of the characteristics of patients and caregivers stratified according to presence or absence of anosognosia

	Anosognosia $n = 30$	No anosognosia $n = 94$	$p$	Cohen's $d$
<b>Patients</b>				
Age, mean (SD)	78.7 (8.0)	79.1 (6.6)	0.735 <sup>a</sup>	
Sex—women, $n$ (%)	23 (76.3)	61 (64.9)	0.230 <sup>b</sup>	
CAMCOG-R, mean (SD)	45.3 (12.7)	53.7 (13.8)	0.002 <sup>a</sup>	0.63
DAD, mean (SD)	16.4 (8.2)	25.7 (8.8)	<0.001 <sup>a</sup>	1.09
NPI, mean (SD)	26.5 (22.8)	13.1 (15.1)	<0.001 <sup>a</sup>	-0.69
Time of evolution, mean (SD) <sup>c</sup>	3.8 (1.1)	3.4 (1.4)	0.132	
Severity of dementia—mild, $n$ (%)	7 (23.3)	48 (51.1)	0.008	
<b>Caregivers</b>				
Age, mean (SD)	62.1 (1.7)	59.8 (14.2)	0.886 <sup>a</sup>	
Sex—women, $n$ (%)	19 (63.3)	64 (68.1)	0.630 <sup>b</sup>	
Family relation—son/daughter, $n$ (%)	22 (73.3)	51 (54.3)	0.096 <sup>b</sup>	
Frequency of contact, $n$ (%)			0.709 <sup>b</sup>	
1–4 days/week	2 (6.9)	11 (11.8)		
≥5 days/week	8 (26.7)	27 (28.7)		
Live with patient	20 (66.7)	54 (58.4)		
Burden Interview, mean (SD)	31.6 (15.7)	18.6 (12.5)	<0.001 <sup>a</sup>	-0.92
Factor 1	11.9 (8.6)	4.5 (5.4)	<0.001 <sup>a</sup>	-1.03
Factor 2	3.5 (4.4)	2.1 (3.2)	0.194 <sup>a</sup>	
Factor 3	1.2 (2.3)	0.9 (1.7)	0.594 <sup>a</sup>	
Factor 4	3.0 (3.1)	1.7 (2.3)	0.011 <sup>a</sup>	-0.47
Factor 5	13.3 (4.3)	10.7 (4.0)	0.048 <sup>a</sup>	-0.62

SD, standard deviation; F1, physical and social burden; F2, stress; F3, feelings of guilt; F4, emotional stress; F5, relationship of dependence; CAMCOG-R, Cambridge Cognitive Examination—Revised; DAD, Disability Assessment in Dementia; NPI, Neuropsychiatric Inventory.

<sup>a</sup>Mann–Whitney  $U$ -test.

<sup>b</sup>Chi-square.

<sup>c</sup>Time between first symptoms and participation in the study.

Table 2 Linear regression models by Burden Interview factors

	Burden Interview dimensions									
	Physical and social burden		Stress		Feelings of guilt		Emotional stress		Relationship of dependence	
Variables <sup>a</sup>	Beta	<i>p</i>	Beta	<i>p</i>	Beta	<i>p</i>	Beta	<i>p</i>	Beta	<i>p</i>
ERS	0.378	<0.001	ns	—	ns	—	0.227	0.014	0.203	0.010
Age p.	ns	—	ns	—	ns	—	ns	—	0.177	0.025
Sex c.	ns	—	ns	—	ns	—	ns	—	0.158	0.045
Marital status p.	0.174	0.022	ns	—	ns	—	ns	—	ns	—
Cohabitation	0.227	0.004	ns	—	-0.253	0.006	ns	—	0.472	<0.001
CAMCOG-R	-0.260	0.001	ns	—	ns	—	-0.243	0.007	ns	—
DAD	-0.358	<0.001	ns	—	ns	—	ns	—	ns	—
NPI	ns	—	0.431	<0.001	ns	—	0.336	<0.001	ns	—
<i>r</i> <sup>2</sup>	0.452		0.179		0.054		0.212		0.301	
ERS contribution index	15.5%		—		—		4.8%		6.1%	

p., patient; c., caregiver; ns, no significance; ERS, Experimenter Rating Scale; CAMCOG-R, Cambridge Cognitive Examination—Revised; DAD, Disability Assessment in Dementia; NPI, Neuropsychiatric Inventory.

<sup>a</sup>Variables in the first step of the linear regression models: ERS, sex of the patient, patient's age, patient's marital status, patient's residence, CAMCOG-R, DAD, NPI, sex of the caregiver, caregiver's age, caregiver's relationship with the patient and cohabitation.

which has been described in the majority of the existing models (Pearlin *et al.*, 1990; Hebert, *et al.*, 2006; Noyes *et al.*, 2010). Cognitive deterioration, functional disability and the presence of PBSB are the core primary factors. In the majority of studies, anosognosia has been associated with greater deterioration in the evolutionary course of the illness; however, it can also present in the initial stages of AD and has been described in cases of mild cognitive decline (Clare, 2003; Starkstein *et al.*, 2006; Vasterling *et al.*, 1997). Therefore, we can establish that the presence of anosognosia is an independent factor that directly influences the increase in perceived caregiver burden.

The presence of anosognosia accounts for 14.7% of the total variance of caregiver burden. This percentage is similar to the percentage that was expressed in the Seltzer *et al.* (1997) study. The effect is elevated and slightly greater than the percentage of variance that was explained by the most relevant factors, including cognitive decline, functional disability and cohabitation with the patient.

Caregiver burden is multidimensional and is related to the patient's clinical and sociodemographic aspects, caregiver characteristics and the nature of the previous relationship between the patient and caregiver (Turró-Garriga, 2007; Bédard *et al.*, 1999). The BI is the burden assessment tool that is most commonly used in dementia studies, and its variables include physical and emotional aspects. Therefore, in this study, we used a factorial distribution that allowed us to determine that the presence of anosognosia has greater repercussions

on physical and social burden, emotional stress and the relationship of dependence; however, it does not affect stress or feelings of guilt (Turró-Garriga *et al.*, 2008).

Anosognosia's contribution to *physical and social burden* (15.5%) suggests that it is responsible for greater social and physical limitations. Furthermore, the physical and social burdens are altered when the caregiver lives with the patient. Anosognosia is associated with risky behaviour, disinhibition and/or denial of the need for help. All these factors suggest an increased demand on the caregiver's time, and supervision and the avoidance of risky behaviours are particularly affected (Clare, 2004).

For the *relationship of dependence* factor, we observed that anosognosia increases the caregiver's level of commitment and responsibility regarding caregiving tasks, which increases his or her feelings of isolation and loneliness (Zannetti *et al.*, 1999; Dourado *et al.*, 2007). This factor was more intense among those caring for older patients. Sex differences were significant only for this dimension, and according to some authors, these differences can be attributed to the idea that women express their thoughts and emotions more, perform more intimate tasks (e.g. hygiene) and/or that men receive more help from others than do women in the same circumstances (Bédard *et al.*, 1999; Berger *et al.*, 2005; Rinaldi *et al.*, 2005).

*Emotional stress* was primarily related to the presence of PBSB, although the frequency and overall severity of the PBSB was low. Other authors have

highlighted its relationship with the presence of disinhibition, irritability, apathy or psychotic disorders (Starkstein *et al.*, 2007; Starkstein *et al.*, 2010; Kashiwa *et al.*, 2005). In a previous study, emotional stress was related to higher levels of patient apathy and anxiety (Turró-Garriga *et al.*, 2008). The presence of these factors provokes a substantial increase in caregiver burden because the patient's difficulty in performing daily activities requires the caregiver to dedicate more time to the patient. This situation becomes more difficult, for example, when the patient displays caregiver persecution syndrome.

In our study, the *feelings of guilt* factor did not demonstrate a significant relationship with anosognosia. This lack of association (as with the *stress* factor) may have occurred because this factor is independent of patient characteristics. Previous studies (Conde-Sala *et al.*, 2010; Turró-Garriga *et al.*, 2008) have found that guilty feelings were related to fewer opportunities for the caregiver to provide assistance, and they primarily affected daughters who did not live with the patient or who could not dedicate enough time to caregiving because of other work or family responsibilities.

This study presents some limitations that should be considered when interpreting the results. The anosognosia assessment still has multiple conceptual restrictions; consequently, the available evaluation tools also have their limitations. When the results are compared with those of other studies, the methods by which anosognosia was evaluated should be considered. The first limitation of this study relates to the dichotomous interpretation of anosognosia that was assumed. The interpretation was based on the cases that were classified in the last categories of the ERS, which may constitute a bias in the patient classification. Similarly, the overall assessment of anosognosia may not reflect the cases with a more specific or focused anosognosia (whether cognitive, behavioural or functional). A second limitation relates to the use of a clinical judgement scale in a cross-sectional study. Clinical assessments can also imply bias because they may have a limited evaluation framework in the clinical office environment, conditions that assume a patient–therapist relationship and an inability to compare the information with more objective methods. However, measures such as patient–caregiver discrepancies can also be directly altered by caregiver burden itself (Clare, 2004; Leicht *et al.*, 2010). Third, we must consider that the evaluation of burden in this study was evaluated with the caregivers of AD patients but without stratification according to the severity of the disease. An increase in the sample size and the scale of disease severity using valid classification instruments would permit

comparisons that could determine whether differences exist between the groups of caregivers because burden tends to increase with disease development, and anosognosia is more common among patients in more severe stages of AD (Garre-Olmo *et al.*, 2000; Aalsten *et al.*, 2006). Fourth, another limitation of the study is due to the lack of information related to alcohol consumption of the participants. The chronic alcohol intake is related to damage of the central nervous system and specifically of the brain prefrontal regions that have been associated with anosognosia (Salmon *et al.*, 2006). Fifth, we have not specified the clinical stage of the patients (mild or moderate) because we included the CAMCOG-R, DAD and NPI punctuations directly in the linear regression models as well as, the adjusted regressions models allow identifying the specific relevance of each independent variable.

## Conclusion

From the study results, we can conclude that anosognosia has important implications for the caregiver's perception of physical and emotional burden. The most relevant consequences of anosognosia are greater difficulty controlling the patient, less adherences to pharmacological and non-pharmacological treatments and early institutionalisation. These factors generate more burden for the caregiver, induce social isolation, increase the time dedicated to the patient and create more personal tension in caregiving tasks (Madalia and Thyssen, 2008; Koltai *et al.*, 2001; Awad and Voruganti, 2008; Clare, 2003).

Anosognosia increases perceived burden and implies greater wear on caregivers. At the same time, it is associated with an increase in the use of health care and social and health resources; institutionalisation is the maximum expression of this increased use (Berger *et al.*, 2005; Badia-Llach *et al.*, 2004). Currently, no existing resources are specific to the treatment of anosognosia or the caregivers of anosognosia patients. Therefore, it would be beneficial for the caregiver if specialised assistance programmes or primary care providers offered general information upon diagnosis, information regarding the specific and individual characteristics of these patients and information regarding the availability of existing social and health resources.

The result of this study suggest that it will be much comfortable for caregivers if the physicians give more structured information, show guidelines to organise the daily assistance and explain how to facilitate the interaction with the patient. In patients with anosognosia, it is necessary to refuse the confrontation with patient

and to increase the surveillance measures, as well as to try to maintain good physical and social activities and some responsibilities in such as maintaining the garden, walking out the dog, making the breakfast, and so on.

### Key points

- The presence of anosognosia in AD patients is an independent factor for increases the burden of their caregivers. The presence of anosognosia increasing physical wear, social isolation, dependence and tension related to patient care.

### Conflict of interest

None declared.

### References

- Aalsten P, van Valen E, de Vugt M-E, et al. 2006. Awareness and behavioral problems in dementia patients: a prospective study. *Int Psychogeriatr* 18: 3–17.
- Awad A-G, Voruganti L-N. 2008. The burden of schizophrenia on caregivers: a review. *Pharmacoeconomics* 26: 149–162.
- Badia-Llach X, Lara-Suriñach N, Roset-Gamisans M. 2004. Calidad de vida, tiempo de dedicación y carga percibida por el cuidador principal informal del enfermo de Alzheimer. *Aten Primaria* 34: 170–177.
- Bédard M, Cambers L, Molloy D-W, et al. 1999. The impact of Alzheimer's disease on caregivers is a gender-specific. *Ann R Coll Physicians Surg Can* 32: 21–28.
- Berger G, Bernhardt T, Weimer E, et al. 2005. Longitudinal study on the relationship between symptomatology of dementia and levels of subjective burden and depression among family caregivers in memory clinic patients. *J Geriatr Psychiatry Neurol* 18: 119–128.
- Bisiach E, Vallar G, Perani D, Papagno C, Berti A. 1986. Unawareness of disease following lesions of the right hemisphere: anosognosia for hemiplegia and anosognosia for hemianopia. *Neuropsychologia* 24: 471–482.
- Burns A, Rabins P. 2000. Carer burden dementia. *Int J Geriatr Psychiatry* 15: S9–13.
- Clare L. 2003. Managing threats to self: awareness in early stage Alzheimer's disease. *Soc Sci Med* 57: 1017–1029.
- Clare L. 2004. The construction of awareness in early-stage Alzheimer's disease: a review of concepts and models. *Br J Clin Psychol* 43: 155–175.
- Clyburn L-D, Stones M-J, Hadjistavropoulos T, Tuokko H. 2000. Predicting caregiver burden and depression in Alzheimer's disease. *J Gerontol B Psychol Sci Soc Sci* 55B: S2–13.
- Cohen J. 1992. A power primer. *Psychol Bull* 112: 155–159.
- Conde-Sala J-L, Garre-Olmo J, Turró-Garriga O, Vilalta-Franch J, López-Pousa S. 2010. Differential features of burden between spouse and adult-child caregivers of patients with Alzheimer's disease: an exploratory comparative design. *Int J Nurs Stud* 48: 1262–1273.
- Cummings J-L, Mega M, Gray K, et al. 1994. The neuropsychiatric inventory. Comprehensive assessment of psychopathology in dementia. *Neurology* 44: 2308–2314.
- Debettignies B-H, Mahurin R-K, Pirozzolo F-J. 1990. Insight for impairment in independent living skills in Alzheimer's disease and multi-infarct dementia. *J Clin Exp Neuropsychol* 12: 355–63.
- Dourado M, Marinho V, Soares C, Engelhardt E, Laks J. 2007. Awareness of disease in Alzheimer's dementia: description of a mild to moderate sample of patient and caregiver dyads in Brazil. *Int Psychogeriatr* 19: 733–744.
- Finkel S, Burns A. 2000. Behavioral and psychological symptoms of dementia BPSD: a clinical and research update. *Int Psychogeriatr* 12: 9–12.
- Garre-Olmo J, Hernández-Ferrándiz M, Lozano-Gallego M, et al. 2000. Carga y calidad de vida en cuidadores de pacientes con demencia tipo Alzheimer. *Rev Neurol* 31: 522–527.
- Gaugler JE, Edwards AB, Femia EE, et al. 2000. Predictors of institutionalization of cognitively impaired elders: Family help and the timing of placement. *Journal of Gerontology: Psychological Sciences* 55B: 247–255.
- Gelinas I, Gauthier L, McIntyre M, Gauthier S. 1999. Development of a functional measure for persons with Alzheimer's disease: the disability assessment for dementia. *Am J Occup Ther* 53: 471–481.
- Hebert R, Prigerson H, Schulz R, Arnold, R. 2006. Preparing caregivers for the death of a loved one: a theoretical framework and suggestions for future research. *J Palliat Med* 9: 1164–1171.
- Kashiwa Y, Kitabayashi Y, Narumoto J, et al. 2005. Anosognosia in Alzheimer's disease: association with patient characteristics, psychiatric symptoms and cognitive deficits. *Psychiatry Clin Neurosci* 59: 697–704.
- Koltai D-C, Welsh-Bohmer K-A, Schmechel D-E. 2001. Influence of anosognosia on treatment outcome among dementia patients [special issue: cognitive rehabilitation in dementia]. *Neuropsychol Rehabil* 11: 455–475.
- Leicht H, Berwig M, Gertz, H-J. 2010. Anosognosia in Alzheimer's disease: the role of impairment levels in assessment of insight across domains. *J Int Neuropsychol Soc* 16: 463–447.
- Madalia A, Thysen J. 2008. Insight into neurocognitive dysfunction in schizophrenia. *Schizophr Bull* 34: 1221–123.
- Mahoney R, Regan C, Katoma C, Livingston G. 2005. Anxiety and depression in family caregivers of people with Alzheimer disease. The LASER-AD study. *Am J Geriatr Psychiatry* 13: 795–801.
- Martin M, Salvadó I, Nadal S, et al. 1996. Adaptación para nuestro medio de la Escala de Sobrecarga del Cuidador Caregiver Burden Interview de Zarit. *Revista de Gerontología* 6: 338–46.
- Martín-Carrasco M, Franco-Martín M, Pelegrín C, et al. 2009. Effectiveness of a psychoeducational intervention program in the reduction of caregiver burden in Alzheimer's disease patients' caregivers. *Int J Geriatr Psychiatry* 24: 489–499.
- McKhann G, Drachman D, Folstein M, et al. 1984. 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* 34: 939–44.
- Migliorelli R, Tesón A, Sabe L, et al. 1995. Anosognosia in Alzheimer's disease: a study of associated factors. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 8: 338–344.
- Noyes B-B, Hill R-D, Hicken B-L, et al. 2010. The role of grief in dementia caregiving. *Am J Alzheimers Dis Other Dement* 25: 9–17.
- Pearlin L, Mullan J, Semple S, Skaff M. 1990. Caregiving and the stress process: an overview of concepts and their measures. *Gerontologist* 3: 583–594.
- Rinaldi P, Spazzafumo L, Mastriforti R, et al. 2005. Predictors of high level of burden and distress in caregivers of demented patients: results of an Italian multicenter study. *Int J Geriatr Psychiatry* 2: 168–174.
- Roth M, Tym E, Mountjoy C-Q, et al. 1986. CAMDEX, a standardized instrument for the diagnosis of mental disorder in the elderly with special reference to the early detection of dementia. *Br J Psychiatry* 149: 698–709.
- Salmon E, Perani D, Herholz K, et al. 2006. Neural correlates of anosognosia for cognitive impairment in Alzheimer's disease. *Hum Brain Mapp* 27:588–97.
- Seltzer B, Vasterling J-J, Yoder J, Thompson K-A. 1997. Awareness of deficit in Alzheimer's disease: relation to caregiver burden. *Gerontologist* 38: 20–24.
- Sörensen S, Pinquart M, Duberstein P. 2002. How effective are interventions with caregivers? An updated meta-analysis. *Gerontologist* 42: 356–372.
- Starkstein S-E, Brockman S, Bruce D, Petracca G. 2010. Anosognosia is a significant predictor of apathy in Alzheimer's disease. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 22: 378–383.
- Starkstein S-E, Jorge R, Mizrahi R, Adrian J, Robinson R-G. 2007. Insight and danger in Alzheimer's disease. *Eur J Neurol* 14: 455–46.
- Starkstein S-E, Jorge R, Mizrahi R, Robinson R-G. 2006. A diagnostic formulation for anosognosia in Alzheimer's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 78: 719–725.
- Turró-Garriga O. 2007. Repercusiones de la enfermedad de Alzheimer en el cuidador. *Alzheimer Real Inv Dem* 35: 30–37.
- Turró-Garriga O, Soler-Cors O, Garre-Olmo J, et al. 2008. Distribución factorial de la carga en cuidadores de pacientes con enfermedad de Alzheimer. *Rev Neurol* 46: 582–588.
- Vasterling J-J, Seltzer B, Watrous WE. 1997. Longitudinal assessment of deficit unawareness in Alzheimer's disease. *Neuropsychiatry Neuropsychol Behav Neurol* 1: 197–202.
- Vilalta J, Llinàs J, López-Pousa S, Amiel J, Vidal C. 1990. The Cambridge Mental Disorders of the Elderly Examination. Validation of the Spanish adaptation. *Neurologia* 5: 117–120.
- Vilalta-Franch J, Lozano-Gallego M, Hernandez-Ferrandiz M, et al. 1999. The Neuropsychiatric Inventory. Propiedades psicométricas de su adaptación al español. *Rev Neurol* 29: 15–19.
- Yueh-Feng L-Y, Guerriero-Austrom G. 2005. Distress responses and self-care behaviors in dementia family caregivers with high and low depressed mood. *J Am Psychiatr Nurses Assoc* 11: 231–24.
- Zanetti O, Geroldi C, Frisoni G-B, Bianchetti A, Trabucchi, M. 1999. Contrasting results between caregiver's report and direct assessment of activities of daily living in patients affected by mild and very mild dementia: the contribution of the caregiver's personal characteristics. *J Am Geriatr Soc* 47: 196–203.
- Zarit S-H, Reever K-E, Bach-Peterson J. 1980. Relatives of the impaired elderly. Correlates of feelings of burden. *Gerontologist* 20: 649–54.





**Annex 5.**

**Turró-Garriga O, Garre-Olmo J, López-Pousa S, Vilalta-Franch J, Reñé-Ramírez R, Conde-Sala JL. Abridged scale for the screening anosognosia in patients with dementia. J Geriatr Psychiatry Neurol. 2014;27(3):220-226.**



# Abridged Scale for the Screening Anosognosia in Patients With Dementia

Journal of Geriatric Psychiatry  
and Neurology  
1-7  
© The Author(s) 2014  
Reprints and permission:  
sagepub.com/journalsPermissions.nav  
DOI: 10.1177/0891988714527515  
jgpn.sagepub.com



Oriol Turró-Garriga, BPhych<sup>1</sup>, Josep Garre-Olmo, PhD<sup>1,2</sup>,  
Secundino López-Pousa, PhD<sup>1,3,4</sup>, Joan Vilalta-Franch, PhD<sup>3,4</sup>,  
Ramón Reñé-Ramírez, MD<sup>5</sup>, and Josep Lluís Conde-Sala, PhD<sup>6</sup>

## Abstract

The objective of this cross-sectional study was to validate an abridged version of the Anosognosia Questionnaire—Dementia (AQ-D) for screening anosognosia in daily practice. The authors reduce the AQ-D from 30 items to 9, with a large sample ( $n = 352$ ) of patients with Alzheimer disease (AD). The Cronbach  $\alpha$  was .793 and an area under the receiver–operating characteristic curve was 0.946. The  $\kappa$  index between new abridged AQ-D (AAQ) and original AQ-D was .800. The AAQ presents good validity and reliability indicators and kept concordance with the original scale. It is quick and easy to administer and it can simplify the clinical screening of anosognosia in patients with AD.

## Keywords

Alzheimer disease, awareness, neuropsychological tests, agnosia, dementia, cognitive disorders

## Introduction

The construct of anosognosia in dementia is evolving very fast, and although some studies analyze the neurological and neuropsychological correlates of anosognosia in cognitive impairment, others use the latest neuroimaging technologies to identify structural or functional disruptions that may explain the lack of disease awareness in some patients with Alzheimer disease.<sup>1-4</sup>

Consequences of anosognosia on both the patient and the caregiver are widely known. In 1914, Babinski<sup>5</sup> described this disorder in patients with poststroke hemiplegia, and later on, it has been described in a variety of pathologies.<sup>5-8</sup> The prevalence of anosognosia ranges between 11% and 70% in Alzheimer disease and has been associated with more severe cognitive impairment although it can be seen in early stages too.<sup>9,10</sup>

Anosognosia has also been associated with increased frequency and severity of behavioral and psychological symptoms of dementia (BPSD), mainly with apathy, disinhibition, irritability, and delusions.<sup>11-13</sup> The main consequences of anosognosia are increased risk behaviors, lower treatment adherence, and increased difficulties for the family to manage the patient. In this sense, the presence of anosognosia has been associated with higher caregiver burden and increased institutionalization.<sup>14-16</sup>

Given the significant impact of anosognosia on the patients and their environment, performing a systematic assessment in clinical practice would be advisable. However, there is a lack of quick and reliable tools to perform a screening, which would allow selecting those patients requiring further evaluation of anosognosia and its clinical consequences. Among the available tools to assess anosognosia, there are some brief classic

subjective scales, such as the Experimenter Rating Scale or the Anosognosia Rating Scale, but they require the physician to perform a wide exploration before a classification can be made.<sup>17,18</sup> Usually, the questionnaires for the assessment of anosognosia analyze the discrepancies detected between the patient's and the caregiver's reports.<sup>9</sup> Among these scales, the most commonly used, especially in research, is the Anosognosia Questionnaire—Dementia (AQ-D) because it includes a cognitive and functional assessment of the patient and also takes into consideration the changes in behavior.<sup>19,20</sup> Nevertheless, this questionnaire has 30 items and its administration requires too much time to be used as a routine screening tool.

Therefore, the aim of this study was to confirm that the abbreviated version of the AQ-D is a valid instrument to screen for the presence of anosognosia in concordance with the

<sup>1</sup> Research Unit, Institut d'Assistència Sanitària de Girona, Salt, Catalonia, Spain

<sup>2</sup> Department of Psychology, University of Girona, Girona, Catalonia, Spain

<sup>3</sup> Dementia Unit, Hospital Santa Caterina, Institut d'Assistència Sanitària de Girona, Salt, Catalonia, Spain

<sup>4</sup> Department of Medicine, University of Girona, Girona, Catalonia, Spain

<sup>5</sup> Dementia Unit, Hospital Universitari de Bellvitge, Hospitalet de Llobregat, Catalonia, Spain

<sup>6</sup> Department of Developmental Psychology, University of Barcelona, Barcelona, Catalonia, Spain

## Corresponding Author:

Oriol Turró-Garriga, Research Unit, Institut d'Assistència Sanitària de Girona, Edifici Mancomunitat 1, Parc Hospitalari Martí i Julià, C/Dr. Castany s/n, 17190 Salt, Catalonia, Spain.

Email: oriol.turro@ias.cat

original questionnaire, which would provide a tool allowing a quick and reliable diagnosis of anosognosia in clinical practice.

## Methods

### Design

A cross-sectional, observational, and analytical study.

### Patients

The sample set comprised patients with mild, moderate, and severe AD who were diagnosed at 2 different memory clinics (Hospital Santa Caterina [HSC] in Girona, Spain, and Hospital Universitari de Bellvitge [HUB] in Barcelona, Spain). Patients with probable AD according to the criteria outlined by the National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke—Alzheimer Disease and Related Disorders Association<sup>21</sup> who had a close, reliable caregiver capable of answering the questions about their states, and who were not institutionalized, were included. The study protocol was approved by the institutional review board of each hospital and all the participants signed the informed consent form.

### Procedure and Instruments

In a single study visit, patients were assessed by a trained psychologist who scored the patients according to a scale (described subsequently), administered questionnaires, and registered the clinical information from the clinical chart of each patient.

The AQ-D is a questionnaire comprised of 30 Likert-type response items with 4 response options (never, sometimes, often, and always), with a score ranging from 0 to 90 points. The presence of anosognosia is determined by a difference between the caregiver's and the patient's score greater than 32 points. The AQ-D has a high internal consistency (Cronbach  $\alpha = .91$ ) and a good interexaminer reliability (Charlson comorbidity index = 0.90).<sup>20</sup> The factor structure includes 2 factors, a cognitive-functional factor and a behavioral factor, which explain 38.9% of the total variance.<sup>19</sup>

The data on the sociodemographic characteristics (age, gender, scholarship, civil status, and place of residence) of patients and caregivers were collected in a standardized questionnaire. The clinical assessment of patients was carried out using the following 4 scales. The Mini-Mental State Examination (MMSE) is a screening test for cognitive impairment. It has a score range of 0 to 30, with a lower score indicating greater cognitive impairment.<sup>22</sup> The Disability Assessment in Dementia (DAD)<sup>23</sup> is a specific functional disability assessment scale for patients with dementia that is administered to the caregiver. It is comprised of 40 dichotomous (yes/no) questions that assess the ability of the patient to execute 17 basic activities of daily living and 23 instrumental activities. "Yes" is scored as 1 and "no" is scored as 0, giving a score range of 0 to 40 points. The Neuropsychiatric Inventory (NPI)<sup>24</sup> is a validated method for the assessment of the presence of BPSD. It is filled out by the caregiver and consists of 12 subscales in which the

frequency and severity of delusions, hallucinations, agitation, depression/dysphoria, anxiety, euphoria, apathy, disinhibition, irritability, motor disturbances, sleep disorders, and eating disorders are assessed. The score is the product of the frequency (range = 1–4) and the severity (range = 1–3) of the symptoms, with the total score ranging from 0 to 144 points. The Global Deterioration Scale (GDS),<sup>25</sup> which ranges from 1 (no cognitive decline) to 7 (severe cognitive decline), assesses the stage of disease progression of the patient with dementia. The GDS-4 includes cases of mild dementia, the GDS-5 includes cases of moderate dementia, and the GDS-6 includes cases of moderate–severe dementia.

### Statistical Analysis

An extensive analysis of the results was performed by both absolute and relative frequencies for qualitative variables or by central tendency and dispersion measurements for quantitative variables.

New variables were created from the difference between the caregiver's and the patient's score in each of the 30 Likert-type response items. From these new variables, we carried out an exploratory factor analysis (EFA) with Promax rotation (which allows for correlation between the factors) and constraining the resulting factor structure to 2 factors, to maintain the structure of the original scale.<sup>18</sup> We constructed the abridged questionnaire by selecting the variables with an absolute difference in the eigenvalues of the 2 factors  $\geq 0.60$ .<sup>26</sup>

The internal consistency of the abridged questionnaire was evaluated using the Cronbach  $\alpha$  coefficient. The level of acceptable reliability was an  $\alpha$  coefficient  $\geq .7$ . A new EFA of the abbreviated questionnaire was carried out to compare the factor structure with the original AQ-D factor structure. To determine the cutoff points for the abridged questionnaire, receiver–operating characteristic (ROC) curves were used. The area under the curve (AUC), as well as the sensitivity and specificity of each cutoff point, was determined for all adjusted ROC curves. The optimal cutoff point was established based on the maximum sum of sensitivity and specificity.

We compared the validity of the criteria for the AQ-D and the abridged AQ-D (AAQ) by calculating the  $\kappa$  index. The convergent validity and discriminant validity were assessed by calculating the Pearson or Spearman correlation coefficient with the MMSE, DAD, and NPI scales for the overall score of the abridged questionnaire and the score of each factor.

The results are expressed as absolute numbers, percentages, averages, standard deviations (SDs), and 95% confidence intervals (CIs). The level of statistical significance was set at 0.05 to test hypotheses. All data processing and analysis were performed using SPSS version 17.0 for Windows (SPSS Inc., Chicago).

## Results

We studied a sample of 352 patients with AD, 69% of which were women, with a mean age of 79.2 years (SD = 6.6), of

**Table 1.** Clinical and Sociodemographic Characteristics of Patients.

	Total
N = 352	
Age, mean (SD)	79.2 (6.6)
Gender—female, n (%)	98 (69.0)
Civil status, n (%)	
Married	226 (64.2)
Widow/widower	117 (33.2)
Other	9 (2.6)
Education, <sup>a</sup> n (%)	
Illiterate	32 (9.1)
Low	156 (44.4)
Elementary	128 (36.4)
High	35 (9.9)
Place of residence, n (%)	
Private	292 (83.0)
Relative	55 (15.6)
Institution	5 (1.4)
GDS, n (%)	
4-Mild	196 (55.7)
5-Moderate	123 (34.9)
6-Severe	33 (9.4)
MMSE, mean (SD)	17.7 (5.1)
DAD, mean (SD)	60.9 (11.1)
NPI, mean (SD)	21.5 (19.6)
Delusions	1.2 (2.7)
Hallucinations	0.4 (1.6)
Agitation	1.7 (0.2)
Depression	2.2 (3.1)
Anxiety	1.9 (3.2)
Euphoria	0.5 (1.5)
Apathy	4.5 (4.3)
Disinhibition	1.2 (2.5)
Irritability	2.8 (3.6)
Behavioral disturbances	1.6 (3.3)
Sleep disorders	1.1 (2.7)
Eating disorder	2.3 (4.8)

Abbreviations: GDS, Global Deterioration Scale; MMSE, Mini-Mental State Examination; DAD, Disability Assessment in Dementia; NPI, Neuropsychiatric Inventory; SD, standard deviation.

<sup>a</sup>The scholarship of the patient could not be established in 1 patient.

which 53.5% of the patients had a level of education below basic studies, 36.4% had primary studies, and 9.9% had middle or higher studies. The mean age of the primary caregivers was of 61.4 years (SD = 13.7). Most were women (69.3%), and 43.8% of the caregivers were the patients' spouses, and the rest were the children (51.0%) or other relatives (5.2%). The clinical and socio-demographic data of the sample are described in Table 1.

The mean score in the AQ-D was 29.4 points (SD = 20.3; range = -19.0-88.0). The prevalence of anosognosia according the AQ-D score (discrepancy  $\geq 32$  points) was 45.7% (95% CI = 41.0-52.5).

The FA applied to the AQ-D explained 56.2% of the variance. There were 9 items with an eigenvalue difference  $\geq 0.60$  between 2 factors and these items were selected as representative questions from the abbreviated AQ-D scale (Table 2). The wording of each of the 9 items of the new AAQ is also shown in Table 2.

The EFA applied to the AAQ also grouped the items into 2 factors, explaining 57.9% of the variance and maintaining the factor structure of the original AQ-D. The internal consistency of the AAQ was within acceptable limits (Cronbach  $\alpha = .793$ ). For the first factor, the Cronbach  $\alpha$  was .815 and the second factor was .627, with an AUC of 0.946. The presence of anosognosia was established when there was a difference of  $\geq 13$  points between the caregiver's and patient's responses, with a sensitivity and specificity that when compared to the original scale was above 0.8 (0.909 and 0.859, respectively).

The prevalence of anosognosia diagnosis with the AAQ was 47.2% (95% CI = 41.8-52.5). When compared side by side with the AQ-D, the validity of the criteria for the AAQ was acceptable, with a  $\kappa$  index = .800 (95% CI = 0.737-0.863). Figure 1 shows the ROC curve for the AAQ (AUC = 0.946). Since samples from 2 different sites were available, a comparative study was carried out separately using the data from each site. The results showed agreement for both HSC and HUB,  $\kappa = .800$  and  $\kappa = .776$ , respectively. The analysis of the construct discriminant validity of the factors showed an inverse correlation between MMSE scores and the first factor (cognitive and functional) in both patients with anosognosia (Spearman  $\rho = -.215$ ;  $P = .015$ ) and without (Spearman  $\rho = -.194$ ;  $P = .008$ ). Similar results were obtained between the DAD scale and the first factor for patients with (Spearman  $\rho = -.314$ ;  $P < .001$ ) and without (Spearman  $\rho = -.184$ ;  $P = .012$ ) anosognosia. A direct correlation was detected between the second factor (behavioral) and the NPI scores in patients with and without anosognosia (Spearman  $\rho = .445$ ;  $P < .001$  and Spearman  $\rho = .198$ ;  $P = .007$ , respectively), and it was stronger in the former. In the analysis of the construct discriminant validity, the AAQ score showed significant differences in each of the stages of the GDS ( $F = 34.6$ ;  $gl = 2$ ;  $P < .001$ ). Spearman correlation coefficients were moderate to high with the NPI scale ( $\rho = .573$ ;  $P < .001$ ) and the DAD scale ( $\rho = -.333$ ;  $P < .001$ ) and, to a lesser extent, with the MMSE ( $\rho = -.167$ ;  $P = .002$ ). Regarding sociodemographic characteristics, the previously detected differences using the original scale were still observed; thus, patients with anosognosia were older (Mann-Whitney  $U = 12\ 313.0$ ;  $P = .008$ ), but no differences in the gender, civil status, and education were detected (gender: chi-square [ $\chi^2$ ] = .012;  $gl = 1$ ;  $P = .934$ ; civil status:  $\chi^2 = 2.129$ ;  $gl = 3$ ;  $P = .345$ ; and education:  $\chi^2 = .911$ ;  $gl = 2$ ;  $P = .637$ ). Regarding the residence of the caregivers, as when evaluated with AQ-D, sons lived more frequently with the patients having anosognosia ( $\chi^2 = 11.5$ ;  $gl = 1$ ;  $P = .001$ ).

## Discussion

Anosognosia is frequently diagnosed in those having AD. Despite this, it is poorly studied in daily clinical practice, mainly due to the lack of defined diagnostic criteria. Specifically, there is disagreement on whether to consider anosognosia a focal or global disorder as well as there being a discrepancy between the dimensional and dichotomic (presence/absence) assessments.<sup>27-29</sup> These aspects are directly associated with the use of different methodologies and instruments for assessment.<sup>30,31</sup>

**Table 2.** Matrix of the Results of the Analysis of Main Components With Promax Rotation and Kaiser Normalization.

Items	F1	F2	Dif
1. Do you have problems remembering the date?	0.696	-0.147	0.5
2. Do you have problems orienting yourself in new places?	0.694	-0.157	0.5
3. Do you have problems remembering telephone calls?	<b>0.823</b>	<b>-0.132</b>	<b>0.7</b>
4. Do you have problems understanding conversations?	0.235	0.518	-0.3
5. Do you have problems signing your signature?	0.287	0.270	0.0
6. Do you have problems understanding what you read in the newspaper?	0.478	0.247	0.2
7. Do you have problems keeping your personal belongings in order?	0.555	0.076	0.5
8. Do you have problems remembering where you leave things in your home?	<b>0.736</b>	<b>-0.046</b>	<b>0.7</b>
9. Do you have problems writing notes or letters?	0.530	0.161	0.4
10. Do you have problems to use handling money?	<b>0.740</b>	<b>-0.040</b>	<b>0.7</b>
11. Do you have problems orienting yourself in your neighborhood?	0.486	0.171	0.3
12. Do you have problems remembering appointments?	<b>0.767</b>	<b>-0.156</b>	<b>0.6</b>
13. Do you have problems practicing your favorite hobbies?	0.573	0.189	0.4
14. Do you have problems communicating with people?	0.204	0.522	-0.3
15. Do you have problems doing mental calculations?	0.408	0.241	0.2
16. Do you have problems remembering things you have to buy when you go shopping?	<b>0.858</b>	<b>-0.199</b>	<b>0.7</b>
17. Do you have problems controlling your sphincters?	0.057	0.392	-0.3
18. Do you have problems understanding the plot of a movie?	0.566	0.158	0.4
19. Do you have problems orienting in your house?	0.139	0.315	-0.2
20. Do you have problems doing home activities (cooking, cleaning, fixing things, etc)?	<b>0.681</b>	<b>0.072</b>	<b>0.6</b>
21. Do you have problems feeding yourself?	-0.006	0.489	-0.5
22. Do you have problems keeping your checkbook, accounts, payments, etc.?	<b>0.683</b>	<b>-0.075</b>	<b>0.6</b>
23. Are you more rigid in your decisions, with less capacity to adapt to new situations?	0.106	0.584	-0.5
24. Are you more egotistic, paying less attention to other people's needs?	<b>-0.081</b>	<b>0.690</b>	<b>-0.6</b>
25. Are you more irritated? Do you easily lose your temper?	<b>0.023</b>	<b>0.681</b>	<b>-0.6</b>
26. Do you have crying episodes?	-0.152	0.409	-0.3
27. Do you laugh in inappropriate situations?	-0.134	0.551	-0.4
28. Are you more interested in sexual themes, talking or reading about sex?	-0.286	0.577	-0.3
29. Have you lost interest in hobbies or activities you used to like?	0.363	0.276	0.1
30. Do you feel more depressed?	0.129	0.227	-0.1

Abbreviation: Dif, difference in absolute values.

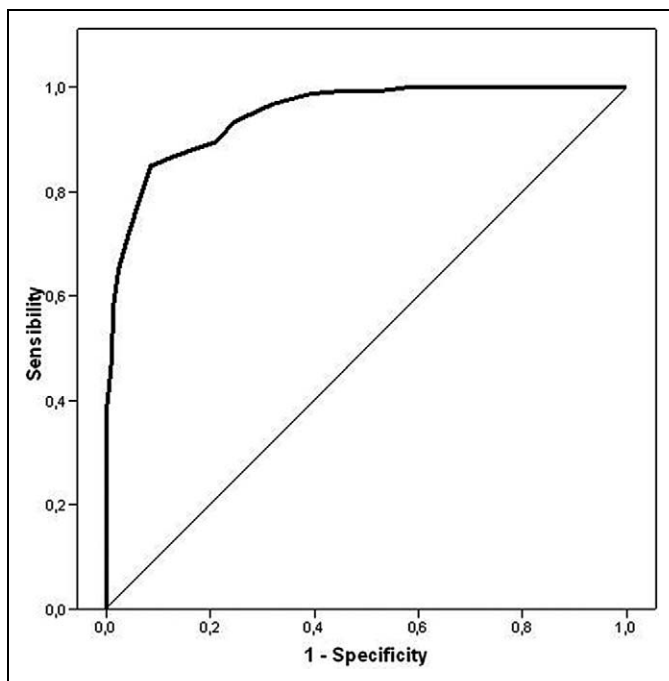
Bold values, Dif. > 0.5.

The selection of the AQ-D for the study of anosognosia was carried out based on the fact that it discriminates between patients with minimal alterations in awareness of the disease and patients who clearly present with anosognosia. Also, the AQ-D is a scale that was developed for detecting anosognosia globally,<sup>19</sup> incorporating the assessment of cognitive disorders, as well as functional and behavioral disorders.<sup>18</sup> Despite its use by different research groups,<sup>32,33</sup> the use of the AQ-D in the context of clinical practice is not common and the clinical diagnosis of anosognosia continues to be through clinical anamnesis. One reason is that there is a lack of a gold standard test that allows for definite distinction between patients with and without anosognosia. Another limiting factor is the lack of a test that is easy to use and quick to administer. The AAQ satisfies these requirements and provides a more comprehensive and standardized way to assess anosognosia.

The results reported here have shown that the AAQ is equivalent to the original scale and that it identifies the presence of anosognosia in patients with AD accurately. We note that the items selected in the AAQ correctly evaluate memory loss, an aspect that is frequently assessed in different scales for

evaluating cognitive impairment in patients with AD. *Remembering events or remembering the shopping list* and the *ability to use currency* are items of the cognitive assessment (part A) of the Blessed Dementia Rating Scale (BDRS),<sup>34</sup> one of the scales most used in the diagnosis and follow-up of AD. The items *remembering telephone calls* and *ability to carry out transactions* are included in the functional evaluation scale of the DAD,<sup>23</sup> which is widely used in studies and clinical trials. Likewise, the items *being more self-seeking* and *being more irritable* are items that are a part of section C (behavioral subscale) of the BDRS.

The frequency and severity of the BPSD are high in patients with anosognosia. The AAQ correlates well with the presence of BPSD as previous studies have indicated, showing a high association with frontally mediated disorders.<sup>11,12</sup> The 33.8% of the study patients who were in a mild or initial phase of disease stage were found to have a strong correlation between anosognosia and behavioral disorders including irritability, apathy, and disinhibition disorders associated with the alteration in the abilities of planning and organizing.<sup>34</sup> This aspect is important as the presence of dysexecutive disorders in the initial phases of



**Figure 1.** Graphical representation of the area under receiver–operating characteristic (ROC) curve for the abridged anosognosia questionnaire—dementia (AAQ).

anosognosia may lead to a greater exposure of the patients to higher risk behaviors and making poor decisions that may affect the patients themselves as well as the people around them.<sup>2,14</sup> This highlights the importance of studying anosognosia in daily clinical practice, both for adjusting the pharmacological and nonpharmacological treatments as well as avoiding risky situations and adjusting strategies of psychoeducational support to relatives.

Scale abbreviation, which is typically done for scales that are used frequently, is a common technique that is done to facilitate the care and supervision of patients in clinical practice. Currently, there are condensed versions of scales as common as the NPI, the Geriatric Depression Scale, and the Burden Interview, among others,<sup>34-38</sup> which has made it easier to include them in research protocols, during clinical care, and during sociosanitary care. In addition to the AAQ being in agreement with the original scale, it has excellent rates of sensitivity and specificity. The new AAQ scale preserves the structure of 2 factors with the items, the first of which is associated with cognitive and functional abilities, and the second is related to behavior. Moreover, the correlations existing between the first factor (cognitive and functional) and the MMSE score and between the second factor (behavior) and the NPI score not only increase the discriminating validity of the factors but also support the decision to force the result of the first FA. It should be noted that while the cutoff point selected in the AAQ has high values of sensitivity and specificity compared to the original scale, it also has a greater sensitivity than the AQ-D, a feature that should be taken into account during the study of anosognosia.

One limitation in this AAQ validation study is that the sample set was not specifically selected for this purpose. However, the inclusion of patients with AD in different stages of disease progression was taken into account (as was the case in the original factor structure validation study). Another limitation was in the determination of the items of the AAQ, as there are multiple forms for this purpose. In this study, we prioritized the factor structure of the original scale presented with a composition of 2 factors. However, the indexes of concordance with the original scale demonstrate that the items selected are adequate and the factor structure has been maintained. Importantly, the number of items is sufficiently reduced to render the abbreviated scale more practical than the original scale. In addition, the 2 items comprising the 2-factor scale refer to aspects easily observed clinically in patients with dementia.

Currently, pressure on health care services makes it difficult to expand the study of patients, and the use of psychometric instruments is being reduced to the essential minimums. The incorporation and use of new scales are directly correlated with the time of administration and with the information it provides.<sup>39</sup> Under these circumstances, for the study of anosognosia, the use of the AAQ is advisable, as it allows a valid and reliable diagnosis to be reached more swiftly.

### Acknowledgments

We would like to thank Dr Sergio E. Starkstein for providing the scale in Spanish and his supporting review of the study, and Dr Joan Vilalta-Franch, Dr Jordi Gascón-Bayarri, Montserrat Juncadella-Puig, and Dr Laia Calvó-Perxas for their support as members of the staff of HSC and HUB.

### Authors' Note

This study is part of the doctoral thesis of the first author in the Department of Psychiatry and Legal Medicine of the Autonomous University of Barcelona. All authors contributed equally to the preparation of this article. Statistical analyses were performed mainly by Dr Josep Garre-Olmo and Mr Oriol Turro-Garriga.

### Declaration of Conflicting Interests

The author(s) declared no potential conflicts of interest with respect to the research, authorship, and/or publication of this article.

### Funding

The author(s) disclosed receipt of the following financial support for the research, authorship, and/or publication of this article: This study was partially conducted within the framework of the project Assessing perceptions of patient quality of life in patients with Alzheimer disease and their family caregivers over a 2-year period funded by Spain's Ministry of Science and Innovation (reference PSI2010-19014).

### References

1. Orfei MD, Varsi AE, Blundo C, et al. Anosognosia in mild cognitive impairment and mild Alzheimer's disease: frequency and neuropsychological correlates. *Am J Geriatr Psychiatr*. 2010; 18(12):1133-1140.



2. Markova IS, Berrios GE. The 'object' of insight assessment: relationship to insight 'structure'. *Psychopathology*. 2001;34(5):245-252.
3. Clare L, Whitaker CJ, Nelis SM, et al. Multidimensional assessment of awareness in early-stage dementia: a cluster analytic approach. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2011;31(5):317-327.
4. Michon A, Deweer B, Pillon B, Agid Y, Dubois B. Relation of anosognosia to frontal lobe dysfunction in Alzheimer's disease. *J Neurol Neurosurg Psych*. 1994;57(7):805-809.
5. Babinski J. Contribution à l'étude des troubles mentaux dans l'hémiplégie organique cérébrale (anosognosie). *Rev Neurol (Paris)*. 1914;27:845-848.
6. Ecklund-Johnson E, Torres I. Unawareness of deficits in Alzheimer's disease and other dementias: operational definitions and empirical findings. *Neuropsychol Rev*. 2005;15(3):147-166.
7. Medalia A, Thysen J. Insight into neurocognitive dysfunction in schizophrenia. *Schizophr Bull*. 2008;34(6):1221-1230.
8. Jenkinson PM, Preston C, Ellis SJ. Unawareness after stroke: a review and practical guide to understanding, assessing, and managing anosognosia for hemiplegia. *J Clin Exp Neuropsychol*. 2011;33(10):1079-1093.
9. Leicht H, Berwig M, Gertz HJ. Anosognosia in Alzheimer's disease: the role of impairment levels in assessment of insight across domains. *J Int Neuropsychol Soc*. 2010;16(3):463-473.
10. Clare L. The construction of awareness in early-stage Alzheimer's disease: a review of concepts and models. *Br J Clin Psychol*. 2004;43(pt 2):155-175.
11. Spalletta G, Girardi P, Caltagirone C, Orfei MD. Anosognosia and neuropsychiatric symptoms and disorders in mild Alzheimer disease and mild cognitive impairment. *J Alzheimers Dis*. 2012;29(4):761-772.
12. Conde-Sala JL, Reñé-Ramírez R, Turró-Garriga O, et al. Clinical differences in patients with Alzheimer's disease according to the presence or absence of anosognosia: implications for perceived quality of life. *J Alzheimers Dis*. 2013;33(4):1105-1116.
13. Kashiwa Y, Kitabayashi Y, Narumoto J, Nakamura K, Ueda H, Fukui K. Anosognosia in Alzheimer's disease: association with patient characteristics, psychiatric symptoms and cognitive deficits. *Psychiatry Clin Neurosci*. 2005;59(6):697-704.
14. Starkstein SE, Jorge R, Mizrahi R, Adrian J, Robinson RG. Insight and danger in Alzheimer's disease. *Eur J Neurol*. 2007;14(4):455-460.
15. Aalten P, van Valen E, de Vugt ME, Lousberg R, Jolles J, Verhey FR. Awareness and behavioral problems in dementia patients: a prospective study. *Int Psychogeriatr*. 2006;18(1):3-17.
16. Turro-Garriga O, Garre-Olmo J, Vilalta-Franch J, Conde-Sala JL, de Gracia Blanco M, López-Pousa S. Burden associated with the presence of anosognosia in Alzheimer's disease. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2013;28(3):291-297.
17. Reed BR, Jagust WJ, Coulter L. Anosognosia in Alzheimer's disease: relationships to depression, cognitive function, and cerebral perfusion. *J Clin Exp Neuropsychol*. 1993;15(2):231-244.
18. Bisiach E, Vallar G, Perani D, Papagno C, Berti A. Unawareness of disease following lesions of the right hemisphere: anosognosia for hemiplegia and anosognosia for hemianopia. *Neuropsychologia*. 1986;24(4):471-482.
19. Migliorelli R, Tesón A, Sabe L, et al. Anosognosia in Alzheimer's disease: a study of associated factors. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 1995;7(3):338-344.
20. Starkstein SE, Sabe L, Chemerinski E, Jason L, Leiguarda R. Two domains of anosognosia in Alzheimer's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1996;61(5):485-490.
21. McKhann G, Drachman D, Folstein M, Katzman R, Price D, Stadlan EM. Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: report of the NINCDS-ADRDA work group under the auspices of Department of Health and Human Services Task Force on Alzheimer's Disease. *Neurology*. 1984;34(7):939-944.
22. Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. "Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res*. 1975;12(3):189-198.
23. Gelinas I, Gauthier L, McIntyre M, Gauthier S. Development of a functional measure for persons with Alzheimer's disease: the disability assessment for dementia. *Am J Occup Ther*. 1999;53(5):471-481.
24. Cummings JL, Mega M, Gray K, Rosenberg-Thompson S, Carusi DA, Gornbein J. The Neuropsychiatric Inventory: comprehensive assessment of psychopathology in dementia. *Neurology*. 1994;44(12):2308-2314.
25. Reisberg B, Ferris SH, de Leon MJ, Crook T. The global deterioration scale for assessment of primary degenerative dementia. *Am J Psychiatry*. 1982;139(9):1136-1139.
26. Kim JO, Mueller CW. Construction of Factors Scales. Statistical methods and practical issues. In: John F, ed. *Series on Quantitative Applications in the Social Sciences*. Beverly Hills, CA: Sage University Paper; 1978:60-72.
27. Arkin S, Mahendra N. Insight in Alzheimer's patients: results of a longitudinal study using three assessment methods. *Am J Alzheimers Dis Other Dement*. 2001;16(4):211-224.
28. Ansell EL, Bucks RS. Mnemonic anosognosia in Alzheimer's disease: a test of Agnew and Morris (1998). *Neuropsychologia*. 2006;44(7):1095-1102.
29. Hannesdottir K, Morris RG. Primary and secondary anosognosia for memory impairment in patients with Alzheimer's disease. *Cortex*. 2007;43(7):1020-1030.
30. Agnew S, Morris R. The heterogeneity of anosognosia for memory impairment in Alzheimer's disease: a review of the literature and a proposed model. *Aging Ment Health*. 1998;2(1):7-19.
31. Clare L, Markova I, Verhey F, Kenny G. Awareness in dementia: a review of assessment methods and measures. *Aging Ment Health*. 2005;9(5):394-413.
32. Sato J, Nakaaki S, Murata Y, et al. Two dimensions of anosognosia in patients with Alzheimer's disease: reliability and validity of the Japanese version of the Anosognosia Questionnaire for Dementia (AQ-D). *Psychiatry Clin Neurosci*. 2007;61(6):672-677.
33. Blessed G, Tomlinson BE, Roth M. The association between quantitative measures of dementia and of senile change in the

- cerebral grey matter of elderly subjects. *Br J Psychiatry*. 1968; 114(512):797-811.
34. Vasterling JJ, Seltzer B, Watrous WE. Longitudinal assessment of deficit unawareness in Alzheimer's disease. *Neuropsychiatry Neuropsychol Behav Neurol*. 1997;10(3):197-202.
35. Bedard M, Molloy DW, Squire L, Dubois S, Lever JA, O'Donnell M. The Zarit burden interview: a new short version and screening version. *Gerontologist*. 2001;41(5):652-657.
36. Kaufer DI, Cummings JL, Ketchel P, et al. Validation of the NPI-Q, a brief clinical form of the Neuropsychiatric Inventory. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 2000;12(2):233-239.
37. Ortega-Orcos R, Salinero-Fort MA, Kazemzadeh-Khajoui A, Vidal Aparicio S, de Dios del Valle R. Validation of 5 and 15 items Spanish version of the geriatric depression scale in elderly subjects in primary health care setting. *Rev Clin Esp*. 2007; 207(11):559-562.
38. Sheikh JI, Yesavage JA. Geriatric depression scale (GDS): recent evidence and development of a shorter version. *Clin Gerontol*. 1986;5(1-2):165-172.
39. Banerjee S, Wittenberg R. Clinical and cost effectiveness of services for early diagnosis and intervention in dementia. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2009;24(7):748-754.



**Annex 6.**

**Aprovació del Comitè d'Ètica en la Investigació Clínica de l'Institut  
d'Assistència Sanitària de la modificació del protocol del projecte  
SIDEA.**



## CONFORMITAT DE LA DIRECCIÓ DEL CENTRE (INSTITUT D'ASSISTÈNCIA SANITÀRIA)

El Dr. Miquel Carreras Massanet, com a Director assistencial de primària i especialitzada, de l'Institut d'Assistència Sanitària (IAS) de Girona, amb l'autorització del Comitè Ètic d'Investigació Clínica-IAS,

### CERTIFICA

Que coneix la proposta presentada per **la proposta de modificació** presentada per l'investigador principal de l'estudi, el Sr. Josep Garre Olmo, psicòleg de la Unitat de Valoració de la Memòria i les Demències i tècnic a la Unitat de recerca de l'Institut d'Assistència Sanitària; i l'investigador responsable de la modificació, el **Sr. Oriol Turró Garriga**, psicòleg de la Unitat de Valoració de la Memòria i les Demències i tècnic a la Unitat de recerca de l'Institut d'Assistència Sanitària, per realitzar l'estudi titulat **“Seguimiento integral de la enfermedad de Alzheimer (SIDEA) – L'anosognòsia en la malaltia d'Alzheimer com a factor associat a l'augment de càrrega dels curadors”**.

Que aquest estudi serà realitzat amb la col·laboració del personal mèdic i de psicologia de la Unitat de Valoració de la Memòria i les Demències de l'Institut d'Assistència Sanitària i revisat per mi com a Director mèdic del centre de l'IAS.

Que es guardaran les normes ètiques pròpies per a aquesta classe d'estudis.

Que està d'acord amb la documentació aportada en què s'especifiquen tots els aspectes econòmics i socials d'aquest estudi.

Que el protocol que es presenta va firmat per la investigadora principal i la responsable al nostre centre que ha intervingut en el mateix, que manté la seva veracitat i rigor científic, i la meua conformitat com a Director mèdic d'atenció primària i atenció especialitzada de l'Institut d'Assistència Sanitària de Girona.

I perquè així consti, firmo el present certificat a Salt, 18 de febrer de 2009.

Dr. Miquel Carreras Massanet  
Director assistencial de primària i especialitzada  
Institut d'Assistència Sanitària

## INFORME DEL COMITÈ ÈTIC D'INVESTIGACIÓ CLÍNICA

El Sr. Secundí López-Pousa, president del Comitè Ètic d'Investigació Clínica de l'Institut d'Assistència Sanitària,

### **CERTIFICA**

Que aquest comitè ha avaluat el dia 19 de maig de 2009, en reunió ordinària, **la proposta de modificació** presentada per l'investigador principal de l'estudi, el Sr. Josep Garre Olmo, psicòleg de la Unitat de Valoració de la Memòria i les Demències i tècnic a la Unitat de recerca de l'Institut d'Assistència Sanitària; i l'investigador responsable de la modificació, el **Sr. Oriol Turró Garriga**, psicòleg de la Unitat de Valoració de la Memòria i les Demències i tècnic a la Unitat de recerca de l'Institut d'Assistència Sanitària, per realitzar l'estudi titulat "**Seguimiento integral de la enfermedad de Alzheimer (SIDEA) – L'anosognòsia en la malaltia d'Alzheimer com a factor associat a l'augment de càrrega dels curadors**".

#### **I considera que, de forma general:**

- l'estudi es planteja tenint en compte els requisits del Reial Decret 223/2004 de 6 de febrer i les normes que el desenvolupen i la seva realització és pertinent;
- es compleixen els requisits necessaris d'idoneïtat del protocol amb relació als objectius de l'estudi i els riscos i molèsties previsibles per al participant són justificables;
- la capacitat del grup investigador i els mitjans disponibles són els apropiats per dur a terme l'estudi;
- són apropiats tant el procediment per obtenir el consentiment informat com la compensació prevista per als subjectes pels danys que se'n poguessin derivar de la participació a l'estudi;
- i, que l'abast de les compensacions econòmiques previstes no interefereixen els postulats ètics.

Ja que el Dr. Secundí López-Pousa i el Sr. Josep Garre Olmo en són investigadors col·laboradors, aquests surten de la sala en el moment de la valoració.

Un cop valorats els apartats d'aquest protocol juntament amb el manual de l'investigador, i d'acord amb les disposicions legals vigents de la Llei 25/1990 del Medicament i el RD 223/2004 sobre requisits per a la realització d'assaigs clínics amb medicaments, i aplicats pel CEIC-IAS per a tots els protocols de recerca que s'avaluïn, aquest comitè ètic d'investigació clínica **ACORDA informar de l'estudi com a FAVORABLE, tot i que es recomana:**

- que substitueixi, dels criteris d'inclusió, "Presència d'un curador fiable i de confiança" per "Presència d'un curador que estigui suficientment familiaritzat amb el pacient per oferir dades exactes; que mantingui un contacte regular amb el pacient; que pugui observar-ne l'evolució; i que el pugui acompanyar a totes les visites".

Por tant, aquest Comitè d'Ètica d'Investigació Clínica **APROVA** que aquest assaig/estudi sigui realitzat en el següent centre:

**Unitat de Valoració de la Memòria i les Demències, Hospital Santa Caterina, Institut d'Assistència Sanitària**  
**IP: Sr. Josep Garre Olmo**  
**IP, responsable de la modificació: Sr. Oriol Turró Garriga**

Així mateix, aquest comitè **FA CONSTAR** que tant en la seva composició com en els seus PNTs compleix amb la normativa vigent i amb les directrius de la Conferència Internacional d'Harmonització de les Normes de Bona Pràctica Clínica (CPMP/ICH/135/95).

La composició actual del Comitè Ètic d'Investigació Clínica de l'Institut d'Assistència Sanitària és la següent:

President:	Dr. Secundí López-Pousa, metge
Secretària tecnicoadministrativa:	Sra. Sílvia Monserrat Vila, traductora i intèrpret

#### Vocals:

Dr. Marc Pérez Oliveras, metge	Sra. Marisa Jofre Valls, infermera
Sra. Laura Mallart Romero, farmacèutica	Sra. Emília de Puig de Cabrera, farmacèutica
Sra. Laia Benito Buerba, atenció usuari	Sra. Cati Ferriol Busquets, infermera
Dr. Gabriel Coll de Tuero, metge	Dr. Manuel de Gracia Blanco, psicòleg
Sr. Joan Canimas Brugué, filòsof	Sr. Eduard Morales Perea, advocat
Dr. Joan Vilalta Franch, metge	Dr. Josep Tarragó Bofarull, farmacòleg
Sr. Josep Garre Olmo, psicòleg i epidemiòleg	Sra. Montserrat Cols Jiménez, farmacèutica
Dr. Miquel Carreras Massanet, metge	Dra. Cristina Soler Ferrer, metge



Dr. Secundí López-Pousa  
 President del CEIC-IAS

Salt, 20 de maig de 2009

**Annex 7.**

**Aprovació del Comitè Ètic d'Investigació Clínica de l'Hospital  
Universitari de Bellvitge pel desenvolupament del Projecte**





**INFORME DEL COMITÉ ÉTICO DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA  
SOBRE PROYECTOS DE INVESTIGACIÓN**

El Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital Universitari de Bellvitge, en su reunión de fecha 07 de Abril de 2011 (Acta 07/11), tras examinar toda la documentación presentada sobre el proyecto de investigación con nuestra ref. **PR162/10**, titulado:

**“EVOLUCIÓN DE LA PERCEPCIÓN DE LA CALIDAD DE VIDA DEL PACIENTE, EN PACIENTES CON LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER Y EN SUS FAMILIARES CUIDADORES, A LO LARGO DE UN PERÍODO DE 2 AÑOS. CUIDA'L-AD”, 5.**

Presentado por el Dr. Ramón Reñé Ramírez del Servicio de Neurología del Hospital Universitari de Bellvitge - Fundació IDIBELL, como investigador principal, ha acordado emitir INFORME FAVORABLE al mencionado proyecto.

*Convocatoria de ayudas de Proyectos de Investigación fundamental no orientada (Colaboración con el Investigador principal del proyecto Dr. J. Lluís Conde Sala de la Universidad de Barcelona)*

  
Bellvitge  
Hospital  
Comité Ético d'Investigació  
Clínica

Fdo. Dr. Enric Sospedra Martínez  
Secretario del CEIC

L'Hospitalet de Llobregat, 07 de Abril de 2011



**Països Catalans**

**2015**