

**UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID**

**FACULTAD DE MEDICINA**

**Departamento de Medicina**



**LA APATÍA EN LA DEMENCIA FRONTOTEMPORAL Y LA  
ENFERMEDAD DE ALZHEIMER:  
ESTUDIO CLÍNICO Y DE NEUROIMAGEN FUNCIONAL**

**MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR**

Marta Fernández Matarrubia

**DIRECTORES**

Jorge Matías-Guiu Guía

Jordi Matías-Guiu Antem

María Nieves Cabrera Martín

**Madrid, 2016**



**UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID**

**FACULTAD DE MEDICINA**

**Departamento de Medicina**



**LA APATÍA EN LA DEMENCIA FRONTOTEMPORAL Y LA  
ENFERMEDAD DE ALZHEIMER:  
ESTUDIO CLÍNICO Y DE NEUROIMAGEN FUNCIONAL**

**MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR**

Marta Fernández Matarrubia

**DIRECTORES**

Jorge Matías-Guiu Guía

Jordi Matías-Guiu Antem

María Nieves Cabrera Martín

**Madrid, 2016**



*A mis padres, por darme todo lo que soy  
y transmitirme su amor por la Ciencia*



*“If the human brain were so simple that we could understand it,  
we would be so simple that we couldn't”*

**Emerson M. Pugh**



## **AGRADECIMIENTOS**

Quiero dar las gracias a todas las personas que con su ayuda y apoyo incondicional han hecho posible la realización de esta tesis.

Al Prof. Jorge Matías-Guiu, director de esta tesis, por sus enseñanzas, la confianza depositada en mí y su guía constante a lo largo de mi formación como neuróloga. A Jordi Matías-Guiu, compañero y mentor, de quien he aprendido tanto a lo largo de estos años. A M<sup>a</sup> Nieves Cabrera, por su inestimable ayuda y colaboración en el desarrollo de esta tesis. A Teresa Moreno, por su energía, entusiasmo y estímulo continuo. A María Valles, por su gran capacidad de trabajo y colaboración desinteresada. Al Prof. Carreras, por su incuestionable experiencia y fundamental contribución este proyecto.

A Javier Arpa, por su sabiduría, generosidad e infinita paciencia. A mis compañeros del Clínico, grandes neurólogos y mejores personas. Por su apoyo constante, sus enseñanzas y momentos compartidos. A todo el personal de Neurología y Medicina Nuclear del Hospital Clínico San Carlos, que ha hecho posible la realización de este trabajo.

A mis padres, por transmitirme su amor por la Ciencia. A mi hermana Cristina y a Juan, tan importantes en mi vida, por su confianza y apoyo constantes. A mis amigos, los que me acompañan en el corazón de la Península y a las de siempre, que me ayudan a no perder el Norte.

Por último y muy especialmente, gracias a todos los pacientes, que participaron en este estudio con el objetivo de contribuir al conocimiento científico de forma desinteresada y altruista.



# ÍNDICE DE CONTENIDOS

<b>ÍNDICE DE TABLAS</b>	<b>XI</b>
<b>ÍNDICE DE FIGURAS</b>	<b>XIII</b>
<b>LISTADO DE ABREVIATURAS</b>	<b>XV</b>
<b>RESUMEN</b>	<b>XVII</b>
<b>SUMMARY</b>	<b>XXIX</b>
<b>1. INTRODUCCIÓN</b>	<b>1</b>
<b>1.1. APATÍA</b>	<b>5</b>
<i>1.1.1. IMPORTANCIA DE LA APATÍA EN LAS ENFERMEDADES NEUROLÓGICAS</i>	<i>5</i>
<i>1.1.2. HISTORIA DE LA APATÍA</i>	<i>6</i>
<i>1.1.3. DEFINICIÓN DE LA APATÍA</i>	<i>8</i>
<i>1.1.4. APATÍA COMO SÍNDROME</i>	<i>10</i>
<i>1.1.5. NEUROANATOMÍA FUNCIONAL DE LA APATÍA Y SUBTIPOS DE APATÍA</i>	<i>13</i>
<i>1.1.6. EVALUACIÓN DE LA APATÍA</i>	<i>19</i>
<i>1.1.7. PERFILES CLÍNICOS DE LA APATÍA EN LAS DEMENCIAS</i>	<i>25</i>
<b>1.2. DEMENCIAS Y ENFERMEDADES NEURODEGENERATIVAS</b>	<b>27</b>
<i>1.2.1. GENERALIDADES</i>	<i>27</i>
<i>1.2.2. APROXIMACIÓN DIAGNÓSTICA GENERAL A LAS DEMENCIAS</i>	<i>28</i>
<i>1.2.2. CLASIFICACIÓN ANATOMOPATOLÓGICA Y BIOMOLECULAR DE LAS DEMENCIAS DEGENERATIVAS</i>	<i>30</i>
<i>1.2.4. ENFERMEDAD DE ALZHEIMER</i>	<i>35</i>
<i>1.2.5. DEMENCIAS FRONTOTEMPORALES</i>	<i>36</i>
<b>1.3. NEUROIMAGEN FUNCIONAL EN LAS ENFERMEDADES NEURODEGENERATIVAS</b>	<b>44</b>
<i>1.3.1. FUNDAMENTOS FÍSICOS DE LA FDG-PET</i>	<i>45</i>
<i>1.3.2. ESTUDIOS PET EN DEMENCIAS</i>	<i>46</i>
<b>2. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS</b>	<b>51</b>
<b>3. MATERIAL Y MÉTODOS</b>	<b>55</b>
<b>3.1. TIPO DE INVESTIGACIÓN Y DISEÑO DEL ESTUDIO</b>	<b>57</b>
<b>3.2. POBLACIÓN Y ÁMBITO DEL ESTUDIO</b>	<b>57</b>
<b>3.3. PERIODO DEL ESTUDIO</b>	<b>58</b>
<b>3.4. PROTOCOLO Y RECOGIDA DE DATOS</b>	<b>58</b>
<i>3.4.1. PROTOCOLO DEL ESTUDIO</i>	<i>58</i>
<i>3.4.2. EXPLORACIÓN NEUROLÓGICA</i>	<i>60</i>
<i>3.4.3. EXPLORACIÓN DE LA LATERALIDAD</i>	<i>60</i>
<i>3.4.4. EXPLORACIÓN NEUROPSICOLÓGICA DE CRIBADO</i>	<i>60</i>
<i>3.4.5. EXPLORACIÓN NEUROPSICOLÓGICA GENERAL</i>	<i>61</i>
<i>3.4.6. EXPLORACIÓN NEUROPSICOLÓGICA ESPECÍFICA</i>	<i>62</i>
<i>3.4.7. EVALUACIÓN NEUROPSIQUIÁTRICA GENERAL</i>	<i>63</i>
<i>3.4.8. EVALUACIÓN ESPECÍFICA DE LA APATÍA: ESCALA LILLE'S APATHY RATING SCALE</i>	<i>64</i>

3.4.9. ESCALA HAMILTON DEPRESSION RATING SCALE	65
3.4.10. ESCALAS FUNCIONALES	65
<b>3.5. TOMOGRAFÍA POR EMISIÓN DE POSITRONES CON <sup>18</sup>F-FLUORODESOXIGLUCOSA</b>	<b>67</b>
3.5.1. ADQUISICIÓN DE LAS IMÁGENES	67
3.5.2. ANÁLISIS VISUAL DE LAS IMÁGENES	67
3.5.3. PROCESADO DE LAS IMÁGENES Y ANÁLISIS ESTADÍSTICO BASADO EN VÓXELES	68
3.5.4. PROCESAMIENTO DE LOS DATOS Y ANÁLISIS ESTADÍSTICO	71
<b>3.6. ASPECTOS ÉTICOS Y LEGALES</b>	<b>73</b>
<b>4. RESULTADOS</b>	<b>75</b>
<b>4.1. DESCRIPCIÓN GENERAL DE LA MUESTRA</b>	<b>77</b>
<b>4.2. DESCRIPCIÓN DE LA MUESTRA POR GRUPOS DIAGNÓSTICOS</b>	<b>79</b>
4.2.1. CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS Y CLÍNICAS	79
4.2.2. RENDIMIENTO EN LA EVALUACIÓN NEUROPSICOLÓGICA	82
4.2.3. RESULTADOS DE LA EVALUACIÓN NEUROPSIQUIÁTRICA	89
<b>4.3. COMPARACIÓN DE LOS PERFILES DE APATÍA DE LOS PACIENTES CON DEMENCIA FRONTOTEMPORAL VARIANTE CONDUCTUAL Y CON ENFERMEDAD DE ALZHEIMER</b>	<b>93</b>
<b>4.4. CORRELACIÓN ENTRE LOS NIVELES DE APATÍA Y EL GRADO DE DETERIORO FUNCIONAL</b>	<b>95</b>
<b>4.5. COMPARACIÓN DE LAS CARACTERÍSTICAS Y LOS RESULTADOS DE LA EVALUACIÓN COGNITIVA DE PACIENTES CON Y SIN APATÍA</b>	<b>97</b>
4.5.1. CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS Y CLÍNICAS DE PACIENTES CON Y SIN APATÍA	97
4.5.2. RENDIMIENTO NEUROPSICOLÓGICO DE PACIENTES CON Y SIN APATÍA	99
<b>4.6. ANÁLISIS BASADO EN VÓXELES DEL METABOLISMO CEREBRAL EN CADA GRUPO DIAGNÓSTICO</b>	<b>103</b>
4.6.1. METABOLISMO CEREBRAL EN EL GRUPO DEMENCIA FRONTOTEMPORAL VARIANTE CONDUCTUAL	104
4.6.2. METABOLISMO CEREBRAL EN EL GRUPO ENFERMEDAD DE ALZHEIMER	105
4.6.3. METABOLISMO CEREBRAL EN EL GRUPO AFASIA PROGRESIVA PRIMARIA	107
<b>4.7. CORRELACIÓN ENTRE LA APATÍA Y EL METABOLISMO CEREBRAL MEDIANTE ANÁLISIS DE IMAGEN BASADO EN VÓXELES</b>	<b>111</b>
4.7.1. COMPARACIÓN DEL METABOLISMO CEREBRAL ENTRE SUJETOS CON Y SIN APATÍA	111
4.7.2. CORRELACIÓN ENTRE LOS NIVELES DE APATÍA Y EL METABOLISMO CEREBRAL EN LA DEMENCIA FRONTOTEMPORAL VARIANTE CONDUCTUAL Y LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER	119
4.7.3. ANÁLISIS MULTIDIMENSIONAL DE LA APATÍA MEDIANTE NEUROIMAGEN FUNCIONAL: CORRELACIÓN ENTRE LAS DIFERENTES DIMENSIONES DE LA APATÍA Y EL METABOLISMO CEREBRAL	125

<b>5. DISCUSIÓN</b>	<b>131</b>
<b>5.1. CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS Y CLÍNICAS Y PATRÓN DE METABOLISMO CEREBRAL EN CADA GRUPO DIAGNÓSTICO</b>	<b>133</b>
<b>5.2. PERFILES NEUROPSICOLÓGICOS Y SINTOMATOLOGÍA NEUROPSIQUIÁTRICA EN CADA GRUPO DIAGNÓSTICO</b>	<b>137</b>
<b>5.3. LOS PACIENTES CON APATÍA MOSTRARON PEOR RENDIMIENTO EN TAREAS DE ABSTRACCIÓN VERBAL</b>	<b>140</b>
<b>5.4. LA PRESENCIA DE APATÍA EN PACIENTES CON DEMENCIA SE ASOCIA A UN MAYOR DETERIORO FUNCIONAL</b>	<b>142</b>
<b>5.5. LAS DIFERENTES DIMENSIONES DE LA APATÍA SE ASOCIAN A DISFUNCIÓN DE DIFERENTES CIRCUITOS NEURALES</b>	<b>143</b>
<b>5.6. LA DEMENCIA FRONTOTEMPORAL VARIANTE CONDUCTUAL Y LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER PRESENTAN DIFERENTES PERFILES CLÍNICOS DE APATÍA</b>	<b>146</b>
<b>5.7. LAS REGIONES CEREBRALES RELACIONADAS CON LA APATÍA SON DIFERENTES EN CADA TIPO DE DEMENCIA</b>	<b>149</b>
<b>5.8. LA APATÍA, EL LÓBULO FRONTAL Y EL SISTEMA LÍMBICO EN LA DFT Y LA EA: INTEGRACIÓN DE CONCEPTOS CLÍNICOS, ANATÓMICOS Y FUNCIONALES</b>	<b>152</b>
<b>5.9. POSIBLES SISTEMAS DE NEUROTRANSMISORES INVOLUCRADOS</b>	<b>168</b>
<b>5.10. APORTACIONES DEL ESTUDIO E IMPLICACIONES EN LA PRÁCTICA CLÍNICA</b>	<b>172</b>
<b>5.11. LIMITACIONES DEL ESTUDIO</b>	<b>173</b>
<b>6. CONCLUSIONES</b>	<b>177</b>
<b>7. BIBLIOGRAFÍA</b>	<b>181</b>
<b>8. ANEXOS</b>	<b>231</b>
<b>ANEXO I. CRITERIOS DIAGNÓSTICOS DE APATÍA</b>	<b>233</b>
<b>ANEXO II. CRITERIOS DIAGNÓSTICOS DE LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER</b>	<b>234</b>
<b>ANEXO III. CRITERIOS DIAGNÓSTICOS DE LA DEMENCIA FRONTOTEMPORAL VARIANTE CONDUCTUAL</b>	<b>237</b>
<b>ANEXO IV. CRITERIOS DIAGNÓSTICOS DE LA AFASIA PROGRESIVA PRIMARIA</b>	<b>238</b>
<b>ANEXO V. HOJA DE REGISTRO</b>	<b>239</b>
<b>ANEXO VI. VERSIÓN EN CASTELLANO DE LA LARS</b>	<b>248</b>
<b>ANEXO VII. CONSENTIMIENTO INFORMADO</b>	<b>255</b>



## ÍNDICE DE TABLAS

TABLA 1.1. CLASIFICACIÓN DE LAS ENFERMEDADES NEURODEGENERATIVAS EN FUNCIÓN DE LA PROTEÍNA FILAMENTOSA ACUMULADA.....	30
TABLA 1.2. CLASIFICACIÓN HISTOPATOLÓGICA Y BIOMOLECULAR DE LAS DLFT .....	33
TABLA 4.1. PRINCIPALES CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS Y CLÍNICAS DE LOS PACIENTES .....	78
TABLA 4.2. PRINCIPALES CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS Y CLÍNICAS EN CADA GRUPO DIAGNÓSTICO.....	81
TABLA 4.3. RENDIMIENTO EN LOS SUBTEST DEL TEST BARCELONA EN CADA GRUPO DIAGNÓSTICO.....	82
TABLA 4.4. RENDIMIENTO EN LOS TEST DEL PROYECTO DE NORMALIZACIÓN NEURONORMA .....	85
TABLA 4.5. FRECUENCIA DE APATÍA Y NIVELES DE APATÍA Y DEPRESIÓN EN CADA GRUPO DIAGNÓSTICO.....	90
TABLA 4.6. CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS Y CLÍNICAS EN PACIENTES CON Y SIN APATÍA .....	98
TABLA 4.7. RENDIMIENTO EN LOS SUBTEST DEL TEST BARCELONA EN PACIENTES CON Y SIN APATÍA .....	100
TABLA 4.8. RENDIMIENTO EN LOS TEST DEL PROYECTO DE NORMALIZACIÓN NEURONORMA EN PACIENTES CON Y SIN APATÍA .....	101
TABLA 4.9. PRINCIPALES CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS DE CONTROLES Y CASOS.....	103
TABLA 4.10. CLÚSTERS CON MENOR METABOLISMO EN EL GRUPO DFT VC EN COMPARACIÓN CON EL GRUPO DE CONTROLES SANOS.....	105
TABLA 4.11. CLÚSTERES CON MENOR METABOLISMO EN EL GRUPO EA EN COMPARACIÓN CON EL GRUPO DE CONTROLES SANOS.....	106
TABLA 4.12. CLÚSTERES CON MENOR METABOLISMO EN EL GRUPO APP-L EN COMPARACIÓN CON EL GRUPO DE CONTROLES SANOS.....	108
TABLA 4.13. CLÚSTERES CON MENOR METABOLISMO EN EL GRUPO APP-NF EN COMPARACIÓN CON EL GRUPO DE CONTROLES SANOS.....	109
TABLA 4.14. CLÚSTERES CON MENOR METABOLISMO EN EL GRUPO DS EN COMPARACIÓN CON EL GRUPO DE CONTROLES SANOS .....	110
TABLA 4.15. CLÚSTERES CON MENOR METABOLISMO EN EL GRUPO DFT VC CON APATÍA EN COMPARACIÓN CON EL GRUPO DFT VC SIN APATÍA.....	112
TABLA 4.16. CLÚSTERES CON MENOR METABOLISMO EN EL GRUPO EA CON APATÍA EN COMPARACIÓN CON EL GRUPO EA SIN APATÍA .....	115
TABLA 4.17. CLÚSTERES CON MENOR METABOLISMO EN EL GRUPO APP NO LOGOPÉNICA CON APATÍA EN COMPARACIÓN CON EL GRUPO APP NO LOGOPÉNICA SIN APATÍA .....	117
TABLA 4.18. CLÚSTERES CON METABOLISMO INVERSAMENTE RELACIONADO CON LA PUNTUACIÓN TOTAL DE LA ESCALA LARS EN EL GRUPO DFT VC.....	120
TABLA 4.19. CLÚSTERES CON METABOLISMO INVERSAMENTE RELACIONADO CON LA PUNTUACIÓN TOTAL DE LA SUBESCALA NPI-APATÍA EN EL GRUPO DFT VC.....	122
TABLA 4.20. CLÚSTERES CON METABOLISMO INVERSAMENTE RELACIONADO CON LA PUNTUACIÓN TOTAL DE LA SUBESCALA NPI-APATÍA EN EL GRUPO EA .....	123
TABLA 4.21. CLÚSTERES CON METABOLISMO RELACIONADO DE FORMA INVERSAMENTE PROPORCIONAL CON LA PUNTUACIÓN EN LA DIMENSIÓN “CURIOSIDAD INTELECTUAL” DE LA ESCALA LARS .....	126
TABLA 4.22. CLÚSTERES CON METABOLISMO INVERSAMENTE RELACIONADO CON LA PUNTUACIÓN EN LA DIMENSIÓN “INICIATIVA DE ACCIÓN” DE LA ESCALA LARS .....	127
TABLA 4.23. CLÚSTERES CON METABOLISMO INVERSAMENTE RELACIONADO CON LA PUNTUACIÓN EN LA DIMENSIÓN “EMOCIÓN” DE LA ESCALA LARS .....	128
TABLA 4.24. CLÚSTERES CON METABOLISMO INVERSAMENTE RELACIONADO CON LA PUNTUACIÓN EN LA DIMENSIÓN “AUTOCONSCIENCIA” DE LA ESCALA LARS .....	130



## ÍNDICE DE FIGURAS

FIGURA 1.1. BUSTO DE ZENÓN DE CITIO (333 - 263 A. C.) .....	7
FIGURA 1.2. DOMINIOS Y DIMENSIONES DE LA APATÍA SEGÚN LA ESCALA LARS .....	23
FIGURA 4.1. RENDIMIENTO EN LOS TEST DEL PROYECTO DE NORMALIZACIÓN NEURONORMA .....	87
FIGURA 4.2. RENDIMIENTO EN LOS SUBTEST DE MEMORIA VERBAL Y VISUAL EN CADA GRUPO DIAGNÓSTICO.....	88
FIGURA 4.3. FRECUENCIA DE LAS ALTERACIONES CONDUCTUALES MEDIDAS POR EL NPI.....	92
FIGURA 4.4. DIMENSIONES DE LA APATÍA EN PACIENTES APÁTICOS CON DFT VC Y EA .....	93
FIGURA 4.6. PUNTUACIÓN TOTAL DE LA LARS EN CADA CATEGORÍA FUNCIONAL DEL CDR	96
FIGURA 4.7. MAPA SPM. REGIONES CON MENOR METABOLISMO EN EL GRUPO DE PACIENTES CON DFT VC EN COMPARACIÓN CON EL GRUPO DE CONTROLES SANOS.....	104
FIGURA 4.8. MAPA SPM. REGIONES CON MENOR METABOLISMO EN EL GRUPO DE PACIENTES CON EA EN COMPARACIÓN CON EL GRUPO DE CONTROLES SANOS.....	106
FIGURA 4.9. MAPA SPM. REGIONES CON MENOR METABOLISMO EN EL GRUPO DE PACIENTES CON APP-L EN COMPARACIÓN CON EL GRUPO DE CONTROLES SANOS.....	108
FIGURA 4.10. MAPA SPM. REGIONES CON MENOR METABOLISMO EN EL GRUPO DE PACIENTES CON APP-NF EN COMPARACIÓN CON EL GRUPO DE CONTROLES SANOS .....	109
FIGURA 4.11. MAPA SPM. REGIONES CON MENOR METABOLISMO EN EL GRUPO DE PACIENTES CON DS EN COMPARACIÓN CON EL GRUPO DE CONTROLES SANOS.....	110
FIGURA 4.12. MAPA SPM. REGIONES CON MENOR METABOLISMO EN EL GRUPO DE PACIENTES DFT VC CON APATÍA EN COMPARACIÓN CON EL GRUPO DFT VC SIN APATÍA .....	112
FIGURA 4.13. REGIONES CON MENOR METABOLISMO EN EL GRUPO DFT VC CON APATÍA EN COMPARACIÓN CON EL GRUPO DFT VC SIN APATÍA. MAPA SPM SOBRE PLANTILLA DE RM CEREBRAL ( $P < 0,001$ ) .....	113
FIGURA 4.14. MAPA SPM. REGIONES CON MENOR METABOLISMO EN EL GRUPO DE PACIENTES EA CON APATÍA EN COMPARACIÓN CON EL GRUPO EA SIN APATÍA .....	114
FIGURA 4.15. REGIONES CON MENOR METABOLISMO EN EL GRUPO DE PACIENTES EA CON APATÍA EN COMPARACIÓN CON EL GRUPO EA SIN APATÍA. MAPA SPM SOBRE PLANTILLA DE RM CEREBRAL ( $P < 0,001$ ). .....	115
FIGURA 4.16. MAPA SPM. REGIONES CON MENOR METABOLISMO EN EL GRUPO APP NO LOGOPÉNICAS CON APATÍA EN COMPARACIÓN CON EL GRUPO APP NO LOGOPÉNICAS SIN APATÍA .....	116
FIGURA 4.17. REGIONES CON MENOR METABOLISMO EN EL GRUPO DE PACIENTES APP NO LOGOPÉNICAS CON APATÍA EN COMPARACIÓN CON EL GRUPO APP NO LOGOPÉNICAS SIN APATÍA. MAPA SPM SOBRE PLANTILLA DE RM CEREBRAL ( $P < 0,001$ ) .....	117
FIGURA 4.18.A. REGIONES CON MENOR METABOLISMO EN EL GRUPO DE PACIENTES APÁTICOS CON DFT VC, EA Y APP NO LOGOPÉNICAS.....	118
FIGURA 4.18.B. REGIONES CON MENOR METABOLISMO EN EL GRUPO DE PACIENTES APÁTICOS CON DFT VC, EA Y APP NO LOGOPÉNICAS.....	118
FIGURA 4.19. MAPA SPM. REGIONES CON METABOLISMO INVERSAMENTE RELACIONADO CON LA PUNTUACIÓN TOTAL DE LA ESCALA LARS EN EL GRUPO DFT VC .....	120
FIGURA 4.20. REGIONES CON METABOLISMO INVERSAMENTE RELACIONADO CON LA PUNTUACIÓN TOTAL DE LA ESCALA LARS EN EL GRUPO DFT VC ( $P < 0,001$ ). MAPA SPM SOBRE PLANTILLA DE RM CEREBRAL.....	121
FIGURA 4.21. MAPA SPM. REGIONES CON METABOLISMO INVERSAMENTE RELACIONADO CON LA PUNTUACIÓN DE LA SUBESCALA NPI-APATÍA EN EL GRUPO DFT VC .....	122
FIGURA 4.22. REGIONES CON METABOLISMO INVERSAMENTE RELACIONADO CON LA PUNTUACIÓN DE LA SUBESCALA NPI-APATÍA EN LA DFT VC ( $P < 0,001$ ). MAPA SPM SOBRE PLANTILLA DE RM CEREBRAL.....	123
FIGURA 4.23. MAPA SPM. REGIONES CON METABOLISMO INVERSAMENTE RELACIONADO CON LA PUNTUACIÓN DE LA SUBESCALA NPI-APATÍA EN EL GRUPO EA.....	123

FIGURA 4.24. REGIONES CON METABOLISMO INVERSAMENTE RELACIONADO CON LA PUNTUACIÓN DE LA SUBESCALA NPI-APATÍA EN LA EA ( $P < 0,001$ ). MAPA SPM SOBRE PLANTILLA DE RM CEREBRAL .....	124
FIGURA 4.25. REGIONES CON METABOLISMO INVERSAMENTE RELACIONADO CON LA PUNTUACIÓN EN LA DIMENSIÓN “CURIOSIDAD INTELECTUAL” ( $P < 0,001$ ). MAPA SPM SOBRE PLANTILLA DE RM CEREBRAL.....	126
FIGURA 4.26. REGIONES CON METABOLISMO INVERSAMENTE RELACIONADO CON LA PUNTUACIÓN EN LA DIMENSIÓN “INICIATIVA DE ACCIÓN” ( $P < 0,001$ ). MAPA SPM SOBRE PLANTILLA DE RM CEREBRAL.....	127
FIGURA 4.27. REGIONES CON METABOLISMO INVERSAMENTE RELACIONADO CON LA PUNTUACIÓN EN LA DIMENSIÓN “EMOCIÓN” ( $P < 0,001$ ). MAPA SPM SOBRE PLANTILLA DE RM CEREBRAL .....	129
FIGURA 4.28. REGIONES CON METABOLISMO INVERSAMENTE RELACIONADO CON LA PUNTUACIÓN EN LA DIMENSIÓN “AUTOCONSCIENCIA” ( $P < 0,001$ ). MAPA SPM SOBRE PLANTILLA DE RM CEREBRAL .....	130
FIGURA 5.1. VISIÓN LATERAL, ORBITOFRONTAL Y MEDIAL DEL CÓRTEX PREFRONTAL .....	158
FIGURA 5.2. CIRCUITOS FRONTO-SUBCORTICALES “NO MOTORES” .....	160
FIGURA 5.3. CIRCUITO PREFRONTAL DORSOLATERAL Y REGIONES CON HIPOMETABOLISMO EN EL GRUPO DFT VC CON APATÍA ( $P < 0,001$ ) .....	161
FIGURA 5.4. CIRCUITO ORBITOFRONTAL Y REGIONES CON HIPOMETABOLISMO EN EL GRUPO DFT VC CON APATÍA ( $P < 0,001$ ) .....	162
FIGURA 5.5. CIRCUITO FRONTAL MEDIAL/CINGULADO ANTERIOR Y REGIONES CON HIPOMETABOLISMO EN PACIENTES APÁTICOS CON DFT VC Y EA ( $P < 0,001$ ).....	162
FIGURA 5.6. CONEXIONES ENTRE EL CÓRTEX PREFRONTAL Y ESTRUCTURAS IMPLICADAS EN EL PROCESAMIENTO DE LAS EMOCIONES.....	165

## LISTADO DE ABREVIATURAS

ACE: *Addenbrooke's Cognitive Examination*

AF: aficiones

APADEM-NH: *Apathy Scale for Institutionalized Patients with Dementia Nursing Home version*

APP: Afasia progresiva primaria

APP-NF: Afasia progresiva primaria variante no fluente

APP-L: Afasia progresiva primaria (variante logopélica)

AB: área de Brodmann

AC: autoconsciencia

BN: Búsqueda de novedades

CDR: *Clinical Dementia Rating*

CERAD: *Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease*

CI: Curiosidad intelectual

CIE-10: Clasificación Internacional de enfermedades-10

cols.: colaboradores.

DLFT: degeneración lobar frontotemporal

DLFT-U: degeneración lobar frontotemporal asociada a ubiquitina

DLFT-tau: degeneración lobar frontotemporal asociada a tau

DLFT-TDP: degeneración lobar frontotemporal asociada a TDP-43

DLFT-FUS: degeneración lobar frontotemporal asociada a FUS

DFT vc: demencia frontotemporal variante conductual

DS: demencia semántica

DSM: Manual Diagnóstico y estadístico de las enfermedades mentales

E: Emoción

EA: enfermedad de Alzheimer

EP: enfermedad de Parkinson

FAQ: *Functional Activities Questionnaire*

FBI: *Frontal Behavioral Inventory*

FCRO: Figura Compleja de Rey-Osterrieth

FCSRT: *Free and Cued Selective Reminding Test*

FDG: 2-deoxi-2-[<sup>18</sup>F]fluoro-D-glucosa

FUS: *fused in sarcoma protein*  
FWHM: Full Width at Half Maximum  
HDRS: *Hamilton Depression Rating Scale*  
IA: Iniciativa de acción  
IDDD: *Interview for Deterioration in Daily Living Activities in Dementia*  
INI: Tomar la iniciativa  
LARS: *Lille's Apathy Rating Scale*  
M: Motivación  
MNI: Montreal Neurological Institute  
MMSE: *Minimal State Examination*  
NIA-AA: *National Institute on Aging y la Alzheimer's Association*  
NINCDS-ADRDA: *National Institute of Neurologic, Communicative Disorders and Stroke - Alzheimer's Disease and Related Disorders Association*  
NPI: *Neuropsychiatric Inventory*  
P: Preocupación  
PD: Productividad diaria  
PET: Tomografía por emisión de positrones  
PT: puntuación total  
RE: Respuesta emocional  
RM: Resonancia Magnética  
SDMT: *Symbol Digit Modalities Test*  
SPECT: Tomografía por emisión de fotón único  
SPM: Statistical Parametric Mapping  
SPSP: Síndrome de parálisis supranuclear progresiva  
TC: Tomografía Computarizada  
TDP-43: proteína fijadora del ADN TAR 43  
TMT: *Trail Making Test*  
UKPDBB: *United Kingdom Parkinson's Disease Brain Bank*  
VS: Vida social  
VBM: voxel-based morphometry  
VOSP: *Visual Object and Space Perception Battery*

## RESUMEN

### INTRODUCCIÓN

La apatía es uno de los síndromes neuropsiquiátricos más frecuentes e invalidantes de las demencias, y puede presentarse en cualquier estadio de la enfermedad. La presencia de la apatía en enfermedades neurodegenerativas se ha relacionado con una mayor morbilidad y un peor pronóstico, y con una mayor carga de estrés para el cuidador.

Recientemente, se han propuesto unos criterios clínicos para el diagnóstico de apatía en la enfermedad de Alzheimer (EA) y otros trastornos neuropsiquiátricos. De acuerdo con la clasificación original de Marin, estos criterios se organizan en torno a tres dominios y resaltan la necesidad de una evaluación multidimensional de la apatía. Actualmente, la literatura existente acepta que se pueden distinguir tres subtipos o dimensiones de la apatía, asociados a disfunción de diferentes circuitos neurales: apatía cognitiva, apatía emocional y apatía por disfunción en la autoactivación. En castellano, tan sólo existen dos escalas validadas en demencias que evalúen la apatía desde un punto de vista multidimensional: la *Lille's Apathy Rating Scale* (LARS) y la *Apathy Scale for Institutionalized Patients with Dementia Nursing Home version* (APADEM-NH). La escala APADEM-NH está diseñada para evaluar la apatía en pacientes institucionalizados con EA mediante la entrevista a un cuidador profesional, por lo que no es válida para pacientes ambulatorios. La LARS consta de nueve dominios o subescalas (“Productividad diaria”, “Aficiones”, “Tomar la iniciativa”, “Búsqueda de novedades”, “Motivación”, “Respuesta emocional”, “Preocupación”, “Vida social” y “Autoconsciencia”), que pueden combinarse para calcular cuatro dimensiones de la apatía: “Curiosidad intelectual”, “Emoción”, “Iniciativa de acción” y “Autoconsciencia”. La versión en castellano de la LARS ha sido recientemente validada por nuestro grupo en una cohorte de pacientes con demencia, mostrando excelentes propiedades psicométricas.

Diversos estudios de neuroimagen estructural y funcional sugieren que los sustratos anatómicos de la apatía en la demencia frontotemporal (DFT) y en la EA son

distintos, por lo que sería lógico que la expresión clínica de la apatía en estas entidades fuera diferente desde un punto de vista cualitativo. Algunos autores han tratado de corroborar esta presunción, aunque con resultados contradictorios. Nuestros objetivos principales fueron analizar y comparar los perfiles clínicos de apatía en la DFT y la EA, así como estudiar la relación entre la apatía y el metabolismo cerebral mediante tomografía por emisión de positrones con 2-deoxi-2-[18F]fluoro-D-glucosa (FDG-PET).

## MATERIAL Y MÉTODOS

El reclutamiento de pacientes se llevó a cabo durante abril de 2013 y octubre de 2014. Se seleccionaron pacientes procedentes de las consultas de Neurología de la Cognición y Conducta del Servicio de Neurología del Hospital Clínico San Carlos con diagnóstico de EA, DFT variante conductual (DFT vc) o afasia progresiva primaria (APP), según los criterios diagnósticos internacionales. Todos los sujetos incluidos y/o sus representantes legales otorgaron su consentimiento para participar en el estudio. Se excluyeron aquellos con algún criterio de exclusión o que rehusaron firmar el consentimiento informado. Los criterios de exclusión fueron: edad < 45 o > 90 años, enfermedad sistémica activa con potencial afectación cognitiva, historia de lesión cerebral, presencia en tomografía computarizada (TC) o resonancia magnética (RM) de infartos territoriales antiguos, leucoencefalopatía de pequeño vaso significativa, hemorragias u otras lesiones intracraneales, historia de enfermedad psiquiátrica, cambios en los últimos tres meses en la medicación para la demencia u otros fármacos con acción sobre el sistema nervioso central, déficit sensorial grave o demencia avanzada (CDR > 2).

Se realizó una anamnesis y exploración física, así como una evaluación neuropsicológica completa mediante escalas de cribado, subtest del test Barcelona y test incluidos en el proyecto de normalización NEURONORMA. El diagnóstico de apatía fue establecido por el investigador principal, siguiendo los criterios diagnósticos de Robert y cols (2009). La escala LARS fue administrada por un evaluador ciego a los datos clínicos, al diagnóstico de apatía y al resultado del resto de test, y siempre en presencia de un familiar o del cuidador principal. Además, se administró la versión en castellano de las siguientes escalas: *Clinical Dementia Rating*

(CDR); *Interview for Deterioration in Daily Living Activities in Dementia* (IDDD); *Functional Activities Questionnaire* (FAQ); *Frontal Behavioral Inventory* (FBI); *Neuropsychiatric Inventory* (NPI); y *Hamilton Depression Rating Scale* (HDRS).

La FDG-PET se realizó en todos los casos con menos de treinta días de diferencia respecto a la valoración clínica. La obtención de las imágenes se realizó en un equipo PET/TC (Siemens Biograph TruePoint) del Servicio de Medicina Nuclear del Hospital Clínico San Carlos, siguiendo en todos los casos el mismo protocolo de adquisición. El análisis de imagen basado en vóxeles se llevo a cabo con el programa Statistical Parametric Mapping versión 8 (*The Wellcome Trust Centre for Neuroimaging, Institute of Neurology, University College of London*). Las imágenes fueron normalizadas a una plantilla propia creada y validada en otros estudios de nuestro grupo, y suavizadas espacialmente con un tamaño del *kernel gaussiano* de 12x12x12 mm. Las comparaciones entre dos grupos se realizaron mediante la prueba de la *t* para dos muestras independientes. La correlación entre variables cuantitativas dependientes y el metabolismo cerebral se estudió mediante análisis de regresión múltiple, introduciendo como covariables la edad, el sexo y el rendimiento cognitivo en el Addenbrooke's test (ACE). El umbral de significación estadística escogido fue un valor de P no corregida  $<0,001$  o  $P < 0,05$  corregida mediante *family-wise error rate* (FWE). El análisis estadístico del resto de datos se realizó con la versión 20.0 del programa estadístico SPSS para Mac (SPSS Inc., Chicago, IL, USA), considerándose como nivel de significación el coeficiente  $\alpha = 0,05$ . En las comparaciones de más de dos muestras independientes, se aplicó la corrección de Bonferroni para ajustar el nivel de significación observado y controlar la tasa de error tipo I que implica la realización de comparaciones múltiples.

## RESULTADOS

Se incluyeron 102 pacientes, con una edad media de  $71,1 \pm 11,2$  años (56,9 % mujeres). La muestra incluyó 42 pacientes con EA, 42 DFT vc (34 DFT vc aislada; 4 DFT asociada a enfermedad de la motoneurona; 4 fenocopias) y 18 APP (9 logopénica; 6 no fluente; 3 demencia semántica –DS-). Los grupos fueron comparables en cuanto a educación y tiempo de evolución.

Los sujetos con EA presentaron peor rendimiento que los pacientes con DFT vc en todos los subtest del *Free and Cued Selective Reminding Test* (FCSRT) (recuerdo total:  $2,65 \pm 1,31$  vs.  $6,07 \pm 3,30$ ; P ajustada  $< 0,001$ ; recuerdo diferido libre:  $3,00 \pm 2,25$  vs.  $6,89 \pm 3,42$ ; P ajustada  $< 0,001$ ; recuerdo diferido total,  $3,32 \pm 1,96$  vs.  $6,67 \pm 4,25$ ; P ajustada =  $0,004$ ), y en el recuerdo a los 30 minutos de la Figura Compleja de Rey Osterrieth (FCRO memoria 30 minutos,  $4,66 \pm 2,51$  vs.  $6,70 \pm 3,02$ ; P ajustada =  $0,015$ ). Asimismo, presentaron puntuaciones menores que los pacientes con APP en los subtest de memoria visual (FCRO memoria 3 minutos,  $5,66 \pm 2,34$  vs.  $8,18 \pm 1,60$ ; P ajustada =  $0,008$ ; FCRO memoria 30 minutos,  $4,66 \pm 2,51$  vs.  $7,55 \pm 1,75$ ; P ajustada =  $0,007$ ). Sin embargo, no se encontraron diferencias significativas entre EA y APP en los subtest de memoria verbal. Los pacientes con APP presentaron peor rendimiento que los sujetos con DFT vc en el recuerdo total del FCSRT ( $2,75 \pm 1,39$  vs.  $6,07 \pm 3,30$ , P ajustada =  $0,006$ ), pero no se encontraron diferencias significativas en ninguno de los otros subtest de memoria verbal o visual al corregir por comparaciones múltiples.

La frecuencia de apatía en cada grupo diagnóstico fue 76,2% en la muestra de DFT vc, 54,8% en la EA y 33,3% en la APP. Los pacientes con DFT vc presentaron mayores niveles de apatía que los otros dos grupos diagnósticos (LARS total, DFT vc vs. EA:  $8,29 \pm 15,00$  vs.  $-4,52 \pm 17,99$ , P ajustada =  $0,004$ ; DFT vc vs. APP:  $8,29 \pm 15,00$  vs.  $-10,39 \pm 18,60$ , P ajustada =  $0,001$ ). Los niveles de depresión según la HDRS fueron comparables entre los tres grupos. Los pacientes con DFT vc presentaron mayores puntuaciones que los individuos con EA en los dominios de la LARS “Búsqueda de novedades” ( $2,94 \pm 1,90$  vs.  $2,17 \pm 1,30$ ,  $Z = -2,283$ ,  $P = 0,022$ ), “Respuesta emocional” ( $0,03 \pm 2,47$  vs.  $-1,65 \pm 2,04$ ,  $Z = -2,491$ ,  $P = 0,013$ ) y “Autoconsciencia” ( $2,25 \pm 2,23$  vs.  $0,74 \pm 2,78$ ,  $Z = -2,141$ ,  $P = 0,032$ ). Se calculó un modelo predictivo mediante un análisis de regresión logística que incluyó los nueve dominios de la escala LARS. En el análisis multivariado, los dominios de la LARS que se asociaron de forma significativa e independiente al diagnóstico de DFT vc fueron la “Respuesta emocional” ( $\beta = -0.326$ ;  $t = 7.344$ ;  $df = 74$ ;  $P = 0,007$ ) y la “Autoconsciencia” ( $\beta = -0.189$ ;  $t = 4.101$ ;  $df = 74$ ;  $P = 0,043$ ). El área bajo la curva de este modelo predictivo fue de 0,778 (IC 95%: 0,679 - 0,877;  $P < 0,001$ ).

La puntuación total (PT) de la LARS mostró una correlación moderada con la puntuación en las escalas funcionales (CDR,  $r_s$ : 0.543,  $n = 102$ ,  $P < 0,001$ ; FAQ,  $r_s$ : 0.570,  $n = 102$ ,  $P < 0,001$ ; total IDDD,  $r_s$ : 0.587,  $n = 102$ ,  $P < 0,001$ ). Al estudiar la relación entre las categorías del CDR y la PT de la LARS mediante un análisis de la varianza (ANOVA) de una vía, se encontró que la PT de la LARS se incrementaba de forma significativa con el estadio funcional del paciente, y discriminaba entre las diferentes categorías del CDR ( $F = 15,279$ ,  $df: 3$ ,  $P < 0,001$ ). Las diferencias en la LARS continuaron siendo significativas tras corregir por comparaciones múltiples (test de Bonferroni) entre pacientes con CDR 0.5 y 1 ( $P$  ajustada = 0,003), y con CDR 0,5 y 2 ( $P$  ajustada  $< 0,001$ ). En el análisis multivariado las puntuaciones en las escalas funcionales CDR ( $\beta = 0,320$ ;  $t = 2,718$ ;  $df = 93$ ;  $P = 0,008$ ) e IDDD total ( $\beta = 0,268$ ;  $t = 2,866$ ;  $df = 93$ ;  $P = 0,005$ ) se asociaron de forma significativa con los niveles de apatía según la LARS, de forma independiente a la edad, el sexo, el diagnóstico clínico, el tiempo de evolución de la enfermedad, y el rendimiento cognitivo en el ACE.

Al comparar el rendimiento neuropsicológico de pacientes apáticos y no apáticos en un análisis univariado, se encontró que los sujetos con apatía presentaron peor rendimiento en los subtest “orientación en espacio” ( $3,87 \pm 1,44$  vs.  $4,53 \pm 1,73$ ,  $Z = 2,245$ ,  $P = 0,025$ ), “material verbal complejo” ( $7,39 \pm 1,65$  vs.  $8,12 \pm 1,22$ ,  $Z = 2,357$ ,  $P = 0,018$ ) y “comprensión-abstracción” ( $3,86 \pm 3,11$  vs.  $6,53 \pm 4,56$ ,  $Z = 2,769$ ,  $P = 0,006$ ). Se encontraron también diferencias significativas entre apáticos y no apáticos en el recuerdo total ( $4,64 \pm 3,18$  vs.  $3,22 \pm 2,12$ ,  $Z = -2,159$ ,  $P = 0,031$ ) y el recuerdo diferido total del FCSRT ( $5,56 \pm 3,96$  vs.  $3,56 \pm 2,39$ ,  $Z = -2,218$ ,  $P = 0,027$ ). El análisis de regresión logística multivariado mostró que el único test que se asociaba al diagnóstico de apatía de forma significativa e independiente a la edad, el sexo, el estadio funcional, la depresión y el diagnóstico clínico fue el subtest “comprensión-abstracción” ( $\beta = 0,468$ ;  $t = 3,734$ ;  $df = 88$ ;  $P = 0,05$ ).

Se comparó el patrón de metabolismo cerebral de cada grupo diagnóstico frente al de un grupo control de 30 voluntarios sanos, mediante la prueba de la  $t$  para dos muestras independientes introduciendo la edad y el sexo como covariables. El grupo DFT vc presentó hipometabolismo en ambas regiones orbitofrontales, prefrontales dorsolaterales, prefrontales mediales/cíngulo anterior, así como en giro

temporal medio e inferior bilateral y lóbulo parietal inferior bilateral ( $P < 0,05$  FWE). Los pacientes con EA mostraron hipometabolismo en cíngulo posterior, y en ambas regiones temporales (giros temporal medio e inferior) y parietales (precuneus, giro angular y lóbulos parietal superior e inferior) ( $P < 0,005$  FWE). Los pacientes con APP logopéica presentaron menor metabolismo en región temporal (giros fusiforme, temporal inferior, temporal medio y parte posterior del giro temporal superior; áreas de Brodmann – BA- 20, 21, 36, 37) y parietal izquierdas (lóbulo parietal inferior y superior; BA 39, 40, 7) ( $P < 0,05$  FWE). Los pacientes con APP no fluente presentaron hipometabolismo en los giros frontal superior, medio e inferior izquierdos (BA 6, 9, 46), así como en la región correspondiente al área de Broca (BA 44) ( $P < 0,05$  FWE). Los pacientes con DS mostraron hipometabolismo temporal izquierdo (giros temporal superior, medio e inferior, fusiforme y uncus; BA 36, 37, 38, 20, 28), y anteroinferior temporal derecho (giro temporal superior; BA 38). ( $P < 0,05$  FWE).

Posteriormente, se comparó en cada grupo diagnóstico el metabolismo cerebral de los sujetos con y sin apatía mediante la prueba de la  $t$  para dos muestras independientes, introduciendo la edad, el sexo y el rendimiento cognitivo en el ACE como covariables. La relación entre la gravedad de la apatía (según la escala LARS y según la subescala de apatía del NPI) y el metabolismo cerebral se estudió mediante análisis de regresión múltiple, introduciendo la edad, el sexo y el rendimiento cognitivo en el ACE como covariables. En el grupo DFT vc la presencia de apatía se asoció a hipometabolismo en el córtex dorsolateral izquierdo (giro frontal superior, medio, inferior, giro precentral; BA 6, 8, 45), que se extendía hacia medial afectando a cíngulo anterior (BA 32) y corteza prefrontal medial izquierda (BA 10) y hacia inferior afectando a la ínsula anterior (BA 13) y al córtex orbitofrontal lateral izquierdos (BA 10 y 11) ( $P < 0,001$ ). Asimismo, la PT de la escala LARS se asoció de forma inversa con el metabolismo cerebral en la ínsula izquierda (área 13 de Brodmann) y el giro frontal medio izquierdo (BA 6) ( $P < 0,001$ ). De forma similar, los niveles de apatía según el NPI se relacionaron de forma indirecta con el metabolismo en el giro frontal superior, medio e inferior y la ínsula izquierdos (BA 9, 13, 45, 44 y 6) ( $P < 0,001$ ). En el grupo EA, los pacientes con apatía presentaron menor metabolismo cerebral que los no apáticos en la región del cíngulo anterior derecho (BA 24) ( $P < 0,001$ ). De la misma forma, los niveles de apatía según el NPI se asociaron de forma inversa con el metabolismo en el cíngulo anterior derecho ( $P <$

0,001). No se encontró una asociación entre la PT de la escala LARS y el metabolismo cerebral en este grupo. El grupo de APP se dividió en dos subgrupos: APP logopénica (n = 9) y APP no logopénica (n = 9), con el objetivo de obtener grupos patológicos más homogéneos. En el grupo de pacientes apáticos con APP-L no se encontró ningún clúster de hipometabolismo mayor o igual a 50 vóxeles con el nivel de significación escogido ( $P < 0,001$ ). En el grupo APP no logopénica, los pacientes apáticos presentaron un clúster de hipometabolismo en la región posterior del giro temporal superior derecho (BA 39) ( $P < 0,001$ ).

Se estudió la correlación entre la puntuación de cada una de las dimensiones de la apatía según la LARS y el metabolismo cerebral mediante un análisis de regresión múltiple, introduciendo la edad, el sexo y el rendimiento cognitivo en el ACE como covariables. La dimensión “Curiosidad Intelectual” mostró una asociación inversa con el metabolismo en el lenticular y el giro frontal inferior derechos (BA 9) ( $P < 0,001$ ). La subescala “Iniciativa de acción” se asoció de forma inversa con el metabolismo en el tálamo derecho ( $P < 0,001$ ). La dimensión “Emoción” se correlacionó de forma indirecta con el metabolismo en el cíngulo anterior y el giro frontal medial derechos (BA 24 y 6) ( $P < 0,001$ ). Se identificaron asimismo otros dos clústeres de menor tamaño en el giro frontal inferior (BA 9) y giro frontal medio (BA 6) derechos ( $P < 0,001$ ). Por último, la subescala “Autoconsciencia” se asoció de forma inversa con el metabolismo orbitofrontal (giro recto y orbitario derechos; BA 11 y 47) y talámico derechos ( $P < 0,001$ ).

## **DISCUSIÓN**

Los pacientes con DFT vc presentaron mayor frecuencia y mayores niveles de apatía que los pacientes con EA y APP. Las frecuencias de apatía halladas (DFT vc: 76,2%; EA: 54,8%; y APP: 33,3%) son similares a las descritas en la literatura (en torno al 60-90% en la DFT vc; al 60% en la EA y al 56% en las APP).

Los pacientes con apatía presentaron peor rendimiento que los no apáticos en tareas de abstracción verbal (“comprensión-abstracción”) de forma significativa e independiente a la edad, el sexo, el estadio funcional, la depresión y el diagnóstico clínico. No se encontraron diferencias significativas en el resto de test de forma

independiente a las covariables mencionadas. El razonamiento abstracto y la formación de conceptos son funciones ejecutivas de “tercer nivel” y, al igual que la apatía, dependen del lóbulo frontal. En consonancia con la literatura, encontramos una asociación entre la presencia de apatía y un mayor deterioro funcional, de forma independiente a la edad, el sexo, el diagnóstico clínico, el tiempo de evolución de la enfermedad y el rendimiento cognitivo en el ACE. Por tanto, en pacientes con demencia, un correcto abordaje terapéutico de la apatía podría mejorar el rendimiento funcional del paciente y, con ello, la calidad de vida del sujeto y su familia.

En nuestro estudio, la dimensión “Curiosidad Intelectual”, que se correspondería con la apatía cognitiva, mostró una asociación inversa con el metabolismo en el lenticular y el giro frontal inferior derechos. Estos hallazgos coinciden con lo descrito por otros autores, que vinculan este subtipo de apatía con lesiones en el córtex prefrontal lateral y/o el territorio cognitivo de los ganglios basales (caudado dorsal y pálido dorsal). La puntuación en “Iniciativa de acción”, que se referiría a la apatía por déficit en la autoactivación, se asoció de forma inversa con el metabolismo talámico derecho. La apatía por déficit en la autoactivación se ha vinculado a lesiones del córtex prefrontal medial y/o de la parte cognitiva y límbica de los ganglios basales. En condiciones normales, el córtex frontal recibiría estímulos externos e internos necesarios para tomar una decisión acerca de qué posibles acciones llevar a cabo. Esta información sería procesada posteriormente en los ganglios de la base, que se encargarían de seleccionar y amplificar la señal más relevante, para posteriormente transferirla nuevamente al córtex prefrontal. La asociación encontrada en nuestro estudio con el metabolismo talámico derecho, apoya la importancia de los ganglios de la base en este subtipo de apatía. La dimensión “Emoción”, referida a la apatía emocional, mostró una correlación inversa con el metabolismo en el cíngulo anterior y el giro frontal medial derechos. La corteza prefrontal medial y el cíngulo anterior forman parte, al igual que el córtex orbitofrontal, de la corteza paralímbica, una corteza de transición entre la allocorteza y la isocorteza que se encuentra estrechamente interconectada con otras estructuras límbicas y es fundamental en el procesamiento de las emociones. Cualquier lesión de la corteza orbitofrontal, prefrontal medial o de la zona límbica de los ganglios basales (estriado ventral y pálido ventral) capaz de producir una disrupción del circuito límbico corticotálamo-estriatal, podría dar lugar a este subtipo de apatía. Por último,

la subescala “Autoconsciencia” se asoció inversamente con el metabolismo orbitofrontal y talámico derechos. La autoconsciencia es una habilidad metacognitiva por la cual el individuo es capaz de ser consciente de sí mismo y de las consecuencias de sus acciones sobre su entorno. En pacientes con lesiones orbitofrontales, se ha observado una menor reactividad emocional, así como una menor sensibilidad personal a la recompensa, lo que se traduce en una incapacidad para evaluar desde un punto de vista afectivo las consecuencias de las decisiones y acciones propias y redundando en una disminución de los comportamientos dirigidos por objetivos. La falta de autoconsciencia es, por tanto, una de las manifestaciones que pueden aparecer como consecuencia de una disfunción orbitofrontal.

En nuestro estudio, los pacientes con DFT vc mostraron un perfil clínico de apatía diferente al de los pacientes con EA, a expensas de una mayor afectación de la dimensión emocional de la apatía y de una menor capacidad de autoconsciencia en la DFT vc. Nuestros hallazgos coinciden con los encontrados por Quaranta y cols. (2012) y apoyan la hipótesis de que los circuitos neurales implicados en la aparición de la apatía en la EA y en la DFT vc son distintos. En nuestra muestra de DFT vc la apatía se asoció a hipometabolismo en el córtex prefrontal dorsolateral, frontal medial/cíngulo anterior, orbitofrontal e insular anterior izquierdos. De forma similar, en estudios previos de RM y PET la gravedad de la apatía en pacientes con DFT vc se ha relacionado con alteraciones en la región orbitofrontal, así como con pérdida de volumen en el cíngulo anterior y en el córtex prefrontal dorsolateral. Nuestros hallazgos, en línea con la evidencia procedente de la literatura, sugieren que en pacientes con DFT vc la apatía se asocia a una disfunción de estructuras implicadas en los tres circuitos frontosubcorticales “no motores”: dorsolateral, medial/cíngulo anterior y orbitofrontal. La afectación precoz del cíngulo anterior y de la región orbitofrontal-insular es un rasgo común en la DFT vc y podría explicar porqué en los pacientes que desarrollan apatía la dimensión emocional es especialmente marcada. Estas estructuras forman parte de un circuito neural funcionalmente diferenciado (*Saliency network*), que posee un papel fundamental en la motivación y la conducta social, y se caracteriza por presentar una población neuronal única, las células de *von Economo*. Sin embargo, el hecho de que en estos pacientes hayamos encontrado otras regiones frontales asociadas, podría indicar que la aparición de la apatía como síndrome clínico requiriera una alteración más extensa con afectación de otras

regiones de la corteza frontal medial y/o prefrontal dorsolateral. De hecho, se encontró una correlación entre los niveles de apatía y el metabolismo en la región frontal dorsolateral, siendo menor el metabolismo en esa región a mayores niveles de apatía. Una posible explicación sería que la enfermedad comenzara en la región cíngulo anterior-orbitofrontal-ínsula anterior y con la progresión a otras regiones frontales mediales y dorsolaterales se produjera la aparición de la apatía, con una especial afectación de la dimensión emocional debido a la topografía en la que característicamente se inicia la neurodegeneración.

Por otra parte, en la EA la gravedad de la apatía se ha relacionado fundamentalmente con el grado de atrofia/hipometabolismo del cíngulo anterior, y con la densidad de ovillos neurofibrilares en el cíngulo anterior, aunque algunos estudios también la han vinculado con el córtex orbitofrontal y prefrontal dorsolateral. En nuestra muestra de EA encontramos una relación entre la presencia de apatía y el metabolismo en el cíngulo anterior derecho, así como una asociación inversa entre la gravedad de la apatía según el NPI y el metabolismo cingulado anterior. Nuestros hallazgos, sugieren que en la EA la apatía se asocia principalmente a una disfunción del circuito prefrontal medial/cíngulo anterior. Sin embargo, no encontramos evidencias que sugieran una relación entre la apatía y la función de los otros dos circuitos fronto-subcorticales. Existen evidencias acerca de la existencia de un déficit de actividad colinérgica en el cíngulo anterior en la EA. Diversas estructuras del circuito del cíngulo anterior, como el núcleo basal de la amígdala y los núcleos de la línea media del tálamo, reciben proyecciones colinérgicas prosencefálicas y pedunculopontinas, procedentes del sistema reticular activador ascendente. El déficit colinérgico relativo que existe en la EA puede producir una “desconexión colinérgica” entre el circuito cingulado anterior y estructuras implicadas en el mantenimiento del nivel de alerta. Existen algunos estudios que sugieren que el uso de anticolinesterásicos en la EA podría ser útil como tratamiento de la apatía, lo que podría explicarse por una corrección parcial de las aferencias colinérgicas sobre el circuito cingulado anterior. Por tanto, existe una base teórica que apoya la existencia de una disfunción en el cíngulo anterior en la EA, que justificaría el desarrollo de la apatía en estos pacientes.

Respecto a la APP, existen menos estudios de correlación de síntomas

conductuales y neuroimagen. Rohrer y Warren (2010) encontraron que la presencia de apatía se asoció con un menor volumen cortical en la región orbitofrontal lateral y prefrontal dorsolateral derechas en una cohorte mixta de APP. En nuestro estudio, en el grupo de pacientes APP logopénica no se encontró ninguna asociación entre la apatía y el metabolismo cerebral. En el grupo APP no logopénica, los pacientes apáticos presentaron un pequeño clúster de hipometabolismo en la región posterior del giro temporal superior derecho. Este hallazgo no coincide con las regiones descritas por Rohrer y Warren, si bien hay que tener en cuenta que la muestra de estos autores se componía por un grupo mixto de APP (9 DS, 14 APP no fluente, 7 APP logopénica y 3 APP asociadas a mutaciones de la progranulina), mientras que en nuestro estudio se analizaron los grupos APP logopénica y APP no logopénica por separado. Debido al limitado tamaño y heterogeneidad de las muestras de APP de ambos estudios, la interpretación de estos resultados ha de realizarse con cautela.

La diferente topografía de la apatía en la DFT vc y la EA sugiere la implicación de distintos circuitos neurales, y plantea también que sean diferentes los sistemas de neurotransmisores implicados. Las diferencias anatómicas, funcionales y bioquímicas de la fisiopatología de la apatía en estas enfermedades podrían tener implicaciones prácticas desde un punto de vista terapéutico. Desde nuestro punto de vista, nuestros hallazgos son relevantes para realizar una aproximación a la fisiopatología de la apatía en las demencias y permiten plantear estrategias farmacológicas con potencial beneficio sintomático. A fecha de hoy, la evidencia existente acerca del tratamiento de la apatía en demencias degenerativas es escasa. Es necesario realizar ensayos clínicos controlados en estos pacientes, diseñados para evaluar la respuesta de la apatía al tratamiento mediante escalas específicas y criterios internacionalmente aceptados.

Una evaluación detallada de las características de la apatía puede ser útil en el diagnóstico diferencial de pacientes con DFT vc y EA, y también para monitorizar la respuesta al tratamiento en estos sujetos. Por ello, consideramos que la exploración neuropsiquiátrica de un paciente con demencia debería incluir escalas, que como la LARS, evalúen específicamente la apatía desde un punto de vista multidimensional.

Como limitaciones de nuestro estudio hay que mencionar que los casos se

seleccionaron según los criterios clínicos, pero no disponemos de datos de necropsia o de biomarcadores de líquido cefalorraquídeo. Al tratarse de un estudio transversal tampoco disponemos de datos acerca de la evolución clínica posterior al reclutamiento. Debemos tener precaución al extrapolar los resultados, dado que en nuestra muestra no están representados pacientes en estadios avanzados de demencia (todos presentaron  $CDR \leq 2$ ). Por otra parte, el limitado tamaño de nuestra muestra de APP, hace difícil inferir conclusiones en este subgrupo. Sería interesante ampliar el número de sujetos en estudios posteriores. Existen además una serie de limitaciones relacionadas con la metodología del análisis de imagen basado en vóxeles, aunque probablemente no afecten a las conclusiones principales del estudio.

## CONCLUSIONES

Nuestro estudio es el primero en evaluar las diferentes dimensiones de la apatía en pacientes con demencias degenerativas mediante neuroimagen funcional. Nuestros hallazgos, apoyan que la apatía se trata de un síndrome complejo, en el que se pueden distinguir varias dimensiones asociadas a disfunción de diferentes circuitos neurales: 1) corteza prefrontal lateral y ganglios basales (lenticular) derechos en la apatía cognitiva; 2) corteza prefrontal medial/cíngulo anterior en la apatía emocional; y 3) ganglios basales (tálamo) en la apatía por disfunción en la autoactivación. Los pacientes con DFT vc presentan un perfil de apatía diferente al de los sujetos con EA, a expensas de una mayor afectación de la dimensión emocional de la apatía y de una menor capacidad de autoconsciencia en la DFT vc. Esto posiblemente se deba a que las regiones y los circuitos neurales implicados en la fisiopatología de la apatía en cada una de ellas sean diferentes, tal y como sugieren nuestros resultados: región prefrontal lateral, prefrontal medial/cíngulo anterior, orbitofrontal e ínsula izquierdas en la DFT vc, y cíngulo anterior derecho en la EA. En pacientes con demencia, la apatía se asocia a un peor rendimiento en tareas de abstracción verbal y a un mayor deterioro funcional, de forma independiente a la edad, el sexo y el diagnóstico clínico.

## SUMMARY

### INTRODUCTION

Apathy is one of the most common and disabling syndromes of dementia, and presents at all stages of the disease. In neurodegenerative diseases, apathy is considered as an important source of morbidity that predicts clinical worsening and bad prognosis, and is generally accompanied by greater caregiver distress.

A recent international consensus has proposed a set of new diagnostic criteria for apathy in Alzheimer's disease (AD) and other neuropsychiatric disorders (2009). According with Marin's original classification, these criteria include three symptom-domains and highlight the need for multidimensional assessment. Nevertheless, there is still a lack of objective tools to evaluate the different subtypes and many methods typically assess apathy as a non-dimensional concept. In Spanish, the only established apathy measures following a multidimensional apathetic structure are the *Lille's Apathy Rating Scale* (LARS) and the *Apathy Scale for Institutionalized Patients with Dementia Nursing Home version* (APADEM-NH). The APADEM-NH has been specifically designed for assessing apathy in institutionalized patients with AD through an interview with a professional caregiver, so it does not apply for ambulatory patients. The LARS includes 33 items grouped in nine domains ("Reduction in everyday productivity", "Lack of interest", "Lack of initiative", "Extinction of novelty seeking", "Motivation", "Blunting of emotional responses", "Lack of concern", "Poor social life", and "Extinction of self-awareness"), that can be combined to calculate four factors or dimensions of apathy: "Intellectual curiosity" (IC), "Emotion" (E), "Action initiation" (AI) and "Self-awareness" (SA). Our group have recently published the validation of the LARS in a dementia cohort, which demonstrated excellent psychometric properties.

Structural and functional neuroimaging studies suggest that functional and neuroanatomical substrates of apathy seem to differ between frontotemporal dementia (FTD) and AD. On these bases, it is conceivable that the apathetic symptoms shown by AD and FTD patients may be different from a qualitative point of view, although

evidence is scarce and contradictory. Our main purposes were to compare the clinical apathy profile from patients with FTD and AD, and analyze the relationship between apathy and brain metabolism measured using positron emission tomography imaging with 18F fluorodeoxyglucose (FDG-PET).

## **METHODS**

Participants with clinical criteria of AD, behavioral variant of FTD (FTD bv) and progressive primary apasia (PPA) were recruited from the Cognitive and Behavioral Neurology Unit at Hospital Clínico San Carlos (Madrid, Spain), between April 2013 and October 2014. All subjects and/or their legal representatives signed the informed consent for the study, which was approved by the institutional Ethics Committee. The exclusion criteria were: age before 45 or over 90, systemic disease with potential impact on cognition, presence of intracranial lesions of significant white matter disease, psychiatric disorder, changes on dementia drugs or other medications that could affect cognition in the last three months before recruitment, severe visual or hearing impairments and CDR score over 2.

Each patient underwent a comprehensive evaluation including neurological history and examination, behavioral assessment, and neuropsychological testing of memory, executive function, language, praxis and visuospatial function by screening test, specific subtest from the Barcelona test and normalized test from the NEURONORMA project. Demographic and clinical data from participants was registered at the time of recruitment and the clinical diagnosis of apathy was made at this moment for the main researcher based on the new consensus criteria of apathy. The LARS was administered to patients in the presence of a close relative or the main caregiver. One experienced clinician blinded to the patients' clinical data, apathy diagnoses based on consensus criteria, and the other rating scales applied the LARS independently. In addition to the LARS, the validated Spanish versions of the following instruments were administered: the CDR; the Interview for Deterioration in Daily Living Activities in Dementia (IDDD); the Functional Activities Questionnaire (FAQ); the Frontal Behavioral Inventory (FBI); The Apathy and Depression items of the Neuropsychiatric Inventory (NPI); and the Hamilton Depression Rating Scale (HDRS).

FDG-PET was performed in a Siemens Biograph TruePoint PET-CT that integrates a 6-detector computerized tomography (CT) with a high-resolution lutetium oxyorthosilicate PET scanner. Clinical evaluation and PET imaging were obtained with an interval of less than 30 days. Studies were performed after a 4- to 6-hour fasting and at rest. FDG (5 mCi) was administered intravenously. The CT scan parameters were the following: kVp/ effective mAs/rotation 130/40/1; slice thickness 3 mm; reconstruction interval 1.5 mm, and pitch 0.75. Statistical parametric mapping (SPM8) software (The Wellcome Trust Centre for Neuroimaging, Institute of Neurology, University College of London, UK) was used for imaging preprocessing and statistical analyses. The images of all subjects were spatially normalized to the reference space of the Montreal Neurological Institute (MNI) employing our own workgroup template. They were smoothed using an isotropic gaussian kernel with a 12-mm full width at half maximum. Comparisons between two groups were performed using the two-sample *t* test. Multiple regression analysis was employed to establish the correlation between quantitative variables and brain metabolism, introducing age, sex and cognitive performance as covariates. An uncorrected P value of <0,001 or a *family-wise error rate* (FWE) corrected P value of 0,005 were used as a statistical threshold. Statistical procedures of clinical data were performed using IBM SPSS Statistics for Mac 20 (IBM, Chicago, USA). Statistical significance was considered when  $P \leq 0,05$ . Bonferroni test was performed to adjust P values and reduce the chances of obtaining false-positive results (type I errors) when statistical significant differences were found in comparisons between more than two independent samples.

## RESULTS

A total of 102 participants were included. The mean age was  $71,1 \pm 11,2$  years (56,9% women). Patient diagnoses included 42 individuals with AD, 42 with bv FTD (34 isolated bv FTD; 4 FTD associated with motoneuron disease; 4 phenocopies) and 18 with PPA (9 logopenic-PPA; 6 non fluent-PPA; 3 semantic dementia). No significant differences were found between the three groups with regard to education and time of illness duration.

Subjects with AD had lower scores than bv FTD patients in the Free and Cued Selective Reminding Test (FCSRT) (total recall:  $2,65 \pm 1,31$  vs.  $6,07 \pm 3,30$ ; adjusted  $P < 0,001$ ; delayed free recall:  $3,00 \pm 2,25$  vs.  $6,89 \pm 3,42$ ; adjusted  $P < 0,001$ ; delayed total recall,  $3,32 \pm 1,96$  vs.  $6,67 \pm 4,25$ ; adjusted  $P = 0,004$ ), and in the 30-minutes delayed recall of the Complex Rey Osterrieth Figure test (CROF) ( $4,66 \pm 2,51$  vs.  $6,70 \pm 3,02$ ; adjusted  $P = 0,015$ ). Besides, AD subjects showed lower scores than PPA patients in all visual memory subtests (3 minutes immediate recall CROF,  $5,66 \pm 2,34$  vs.  $8,18 \pm 1,60$ ; adjusted  $P = 0,008$ ; 30-minutes delayed recall CROF,  $4,66 \pm 2,51$  vs.  $7,55 \pm 1,75$ ; adjusted  $P = 0,007$ ). There were no differences between these two groups with regard to verbal memory tests. Patients with PPA had lower scores than bv FTD subjects in FCSRT total recall ( $2,75 \pm 1,39$  vs.  $6,07 \pm 3,30$ , adjusted  $P = 0,006$ ), but after adjusting for multiple comparisons we did not find differences in the rest of verbal and visual memory tests.

The frequency of apathy based on clinical criteria were 76,2% in bv FTD sample, 54,8% in AD, and 33,3% in PPA. bv FTD group showed higher levels of apathy than the other two groups (total LARS score, bv FTD vs. AD:  $8,29 \pm 15,00$  vs.  $-4,52 \pm 17,99$ , adjusted  $P = 0,004$ ; bv FTD vs. PPA:  $8,29 \pm 15,00$  vs.  $-10,39 \pm 18,60$ , adjusted  $P = 0,001$ ). Depression levels measured by HDRS were comparable between the three groups. Patients with bv FTD had higher scores than AD subjects in the following domains of the LARS: “Extinction of novelty seeking” ( $2,94 \pm 1,90$  vs.  $2,17 \pm 1,30$ ,  $Z = -2,283$ ,  $P = 0,022$ ), “Blunting of emotional responses” ( $0,03 \pm 2,47$  vs.  $-1,65 \pm 2,04$ ,  $Z = -2,491$ ,  $P = 0,013$ ), and “Extinction of self-awareness” ( $2,25 \pm 2,23$  vs.  $0,74 \pm 2,78$ ,  $Z = -2,141$ ,  $P = 0,032$ ). A predictive model for the bv FTD diagnosis was built by introducing the nine LARS domains in a logistic regression analysis. When introduced in the multivariate analysis, the only apathy domains that showed an independent and statistically significant association with bv FTD diagnosis were “Blunting of emotional responses” ( $\beta = -0.326$ ;  $t = 7.344$ ;  $df = 74$ ;  $P = 0,007$ ), and “Extinction of self-awareness” ( $\beta = -0.189$ ;  $t = 4.101$ ;  $df = 74$ ;  $P = 0,043$ ). ROC analysis for this predictive model estimated an AUC of 0,778 (CI 95%: 0,679 - 0,877;  $P < 0,001$ ).

The LARS total score showed moderate correlation coefficients with functional scales (CDR,  $r_s$ : 0.543,  $n = 102$ ,  $P < 0,001$ ; FAQ,  $r_s$ : 0.570,  $n = 102$ ,  $P$

<0.001; total IDDD,  $r_s$ : 0.587,  $n = 102$ ,  $P < 0.001$ ). LARS total score increased significantly with dementia severity level and discriminated between patients grouped by CDR (one way ANOVA test,  $F = 15,279$ ,  $df = 3$ ,  $P < 0,001$ ). The differences on LARS total scores remained significant after Bonferroni correction between patients with CDR 0,5 and 1 (adjust  $P = 0.003$ ), and patients with CDR 0,5 and 2 (adjust  $P = < 0,001$ ). When included in a multiple regression model, CDR ( $\beta = 0,320$ ;  $t = 2,718$ ;  $df = 93$ ;  $P = 0,008$ ), and total IDDD scores ( $\beta = 0,268$ ;  $t = 2,866$ ;  $df = 93$ ;  $P = 0,005$ ), presented a significant correlation with LARS score, independently from age, sex, dementia diagnosis, duration of illness, and cognitive performance of ACE.

When comparing cognitive performance of subjects with and without apathy in a univariate analysis, we found that patients with apathy showed lower scores on the “spatial orientation” ( $3,87 \pm 1,44$  vs.  $4,53 \pm 1,73$ ,  $Z = 2,245$ ,  $P = 0,025$ ), “complex verbal material” ( $7,39 \pm 1,65$  vs.  $8,12 \pm 1,22$ ,  $Z = 2,357$ ,  $P = 0,018$ ), and “understanding-abstraction” ( $3,86 \pm 3,11$  vs.  $6,53 \pm 4,56$ ,  $Z = 2,769$ ,  $P = 0,006$ ) subtests of the Barcelona Test. Besides, there were significant differences between apathetic and non apathetic subjects on the total recall ( $4,64 \pm 3,18$  vs.  $3,22 \pm 2,12$ ,  $Z = -2,159$ ,  $P = 0,031$ ), and the delayed total recall of the FCSRT ( $5,56 \pm 3,96$  vs.  $3,56 \pm 2,39$ ,  $Z = -2,218$ ,  $P = 0,027$ ). When included in a multivariate logistic regression model the only test that was significantly associated with the apathy status, independently from age, sex, dementia diagnosis, functional performance, and depression, was “understanding-abstraction” ( $\beta = 0,468$ ;  $t = 3,734$ ;  $df = 88$ ;  $P = 0,05$ ).

Brain glucose metabolism of each diagnostic category was compared with a group of 30 healthy controls using the two-sample  $t$  test with age and gender as covariates. bv FTD group showed bilateral hypometabolism in orbitofrontal, dorsolateral, and medial/anterior cingulate regions, temporal regions (inferior and middle temporal gyri) and inferior parietal lobules ( $P < 0,05$  FWE). Patients with AD presented hypometabolism in posterior cingulate, bilateral temporal (inferior and middle temporal gyri) and parietal cortex (precuneus, angular gyrus, and superior and inferior parietal lobules) ( $P < 0,05$  FWE). Logopenic PPA showed left parietal (superior and inferior parietal lobules; Brodmann’s areas –BA- 39, 40, 7) and temporal (fusiform, inferior, middle and superior temporal gyri; BA 20, 21, 36, 37) hypometabolism ( $P < 0,05$  FWE). Non fluent PPA had lower metabolism than

controls in superior, middle and inferior frontal gyri (BA 6, 9, 46), and in the region corresponding to Broca's area (BA 44) ( $P < 0,05$  FWE). SD was associated with left temporal (superior, middle, inferior temporal gyri, fusiform gyrus and uncus; BA 36, 37, 38, 20, 28) and right anteroinferior temporal hypometabolism (superior temporal gyrus, BA 38) ( $P < 0,05$  FWE).

Brain PET images of subjects with and without apathy were compared in each diagnostic group using the two-sample  $t$  test with age, gender, and cognitive performance on the ACE as covariates. In addition, multiple regression analysis was employed to establish the correlation between apathy severity (measured by the LARS or the apathy subtest of the NPI) and brain metabolism, with age, sex and cognitive performance as covariates. In bv FTD group apathy was associated with lower metabolism in left lateral prefrontal (BA 6, 8 and 45), left medial prefrontal/anterior cingulate (BA 10 and 32), left lateral orbitofrontal (BA 10 and 11), and left anterior insular cortices (BA 13) ( $P < 0,001$ ). Likewise, total LARS score showed an inverse correlation with left insular (BA 13) and left middle frontal gyrus metabolism (BA 6) ( $P < 0,001$ ). Similarly, NPI-aphathy score was inversely associated with left superior, middle and inferior frontal gyri and left anterior insular metabolism (BA 9, 13, 45, 44 y 6). In AD patients, apathy was related with right anterior cingulate hypometabolism ( $P < 0,001$ ). Likewise, NPI-aphathy score was inversely correlated with metabolism in right anterior cingulate cortex ( $P < 0,001$ ). The LARS showed no association with brain glucose metabolism in AD patients. PPA group was divided into two categories: logopenic PPA ( $n = 9$ ) and non logopenic PPA ( $n = 9$ ), in order to obtain more homogeneous groups from a pathological point of view. In logopenic PPA, apathy was not associated with any cluster of hypometabolism. Non logopenic PPA patients with apathy showed a small cluster of hypometabolism in right posterior superior temporal gyrus (BA 39) ( $P < 0,001$ ).

We also studied the correlation between apathy dimensions and brain glucose metabolism in the global cohort by performing a multiple regression analysis, with age, sex and cognitive performance as covariates. "Intellectual curiosity" score was inversely associated with right lenticular and right inferior frontal gyrus metabolism (BA 9) ( $P < 0,001$ ). "Action initiation" showed an inverse correlation with right thalamic metabolism ( $P < 0,001$ ). "Emotion" was inversely related with right anterior

cingulate and right medial frontal gyrus metabolism (BA 24 and 6) ( $P < 0,001$ ). It also showed other two smaller clusters of hypometabolism located in right inferior (BA 9) and right middle frontal gyri (BA 6) ( $P < 0,001$ ). Finally, “Self-awareness” was inversely associated with right orbitofrontal (gyrus rectus and orbital gyrus; BA 11 and 47), and right thalamic metabolism ( $P < 0,001$ ).

## DISCUSSION

Patients with bv FTD showed higher frequency and greater levels of apathy than subjects with AD and PPA. The frequency of apathy in each diagnostic group was similar to those described in previous studies (60-90% in bv FTD; 60% in AD; and 56% in PPA).

Apathetic patients showed significant lower performance than non apathetic subjects in abstract reasoning tasks (“understanding-abstraction”), independently from age, sex, dementia diagnosis, functional performance, and depression. The rest of neuropsychological tests did not showed statistical significant differences between apathetic and non apathetic subjects independently from the above mentioned covariates. Like apathy, abstract thinking and reasoning are “third level” executive functions which depend on frontal lobe function. According to the literature, apathy was associated with greater functional decline, independently from age, sex, dementia diagnosis, duration of illness, and cognitive performance of ACE. Thus, optimization of therapeutic management of apathy symptoms could significantly improve functional performance of dementia patients and reduce caregiver distress.

Cognitive apathy has been related with lateral prefrontal cortex lesions or damage in cognitive territory of the basal ganglia (dorsal caudate and dorsal globus pallidus). Similarly, in our study “Intellectual curiosity” dimension, which corresponds to cognitive apathy, was inversely associated with right lenticular and right inferior frontal gyrus metabolism. Otherwise, “Action initiative”, which represents autoactivation deficit apathy, was indirectly correlated with right thalamic metabolism. Apathy due to an autoactivation deficit, has been linked to medial prefrontal and cognitive or limbic basal ganglia lesions. Our results, suggest that this apathy subtype could be due to a failure for the signal that represents self-generated

thoughts and actions channeled by the frontal-basal ganglia circuits to reach the threshold of initiation/activation. According to this hypothesis, autoactivation may represent one of the pathological mirrors of central functions of the basal ganglia: the selection and amplification of the most relevant actions and thoughts for adaptive behavior. The association found between autoactivation deficit apathy and thalamic hypometabolism support the role of basal ganglia in this subtype of apathy. “Emotion” dimension, which refers to emotional apathy, was inversely associated with right anterior cingulate and right medial frontal gyrus metabolism. The prefrontal medial and the anterior cingulate cortices, as well as the orbitofrontal cortex, are part of the paralimbic cortex, a transition cortex in between the allocortex and the isocortex, which plays a critical role in emotional behavior processing. Any lesion affecting the orbitofrontal, medial prefrontal or limbic zone of the basal ganglia could disrupt the limbic corticothalamic-striatal circuit and, therefore, trigger this subtype of apathy. Finally, “Self-awareness” showed an inverse relation with right orbitofrontal and right thalamic metabolism. The orbitofrontal cortex is the neocortical representation of the limbic system and is involved in the determination of the appropriate time, place, and strategy for environmentally elicited behavioral responses. Lesions in this area appear to disconnect frontal monitoring systems from limbic input, resulting in a decreased reactivity to emotion and sensitivity to reward that leads to an inability to accurately evaluate the consequences of the own choices and actions on an affective and emotional basis and, thus, induces a quantitative decrease in goal directed behaviors. Lack of self-awareness is, therefore, one of the possible manifestations due to orbitofrontal dysfunction.

Apathy profile of patients with bv FTD and AD was different. In our sample, subjects affected by FTD displayed greater impairment of emotional apathy and self-awareness in comparison with AD sample. Our findings are similar to those reported by Quaranta y cols. (2012), and support that functional and neuroanatomical substrates among these two groups are different. In our bv FTD sample, apathy was associated with lower metabolism in left lateral prefrontal cortex, medial frontal/anterior cingulate, orbitofrontal and anterior insular cortices. Similarly, apathy severity has been previously associated with orbitofrontal abnormalities, both in magnetic resonance imaging (MRI) and PET studies, and with volume loss

in the dorsal anterior cingulate and dorsolateral prefrontal cortex. Our findings suggest that the pathophysiology of apathy in these patients are linked to a dysfunction of the three non motor fronto-subcortical circuits: the dorsolateral prefrontal cortex, the medial/anterior cingulate circuit and the orbitofrontal circuit. bv FTD features a characteristic pattern of early selective focal injury to anterior cingulate and orbitofronto-insular cortex. This fact could explain the characteristic features of apathy in these patients, with predominance of emotional apathy. These regions constitute the “Salience network”, a differentiated functional circuit and the exclusive home to the von Economo neuron, found only in great apes and humans. Nevertheless, we also found other regions associated with apathy in our bv FTD sample, such as medial frontal and dorsolateral prefrontal cortices. Indeed, there was an inverse correlation among apathy levels and metabolism in dorsolateral prefrontal regions. A possible explanation could be that disease started focally at anterior cingulate and orbitofronto-insular cortex, but the appearance of the whole clinical apathy syndrome requires the impairment of additional areas such as frontal medial and/or dorsolateral prefrontal regions.

In AD apathy severity has been connected to neurofibrillary tangles density in the anterior cingulate gyrus and to grey matter atrophy in the anterior cingulate and in the left medial frontal cortex. Orbitofrontal and dorsolateral prefrontal impairment have also been linked to apathy in AD subjects. Our AD cohort showed a relationship between apathy and right anterior cingulate metabolism. This finding suggest that the apathy pathophysiology of AD patients is mainly related with dysfunction of medial/anterior cingulate circuit. Nevertheless, we did not find any evidence which supports the involvement of the other two non motor fronto-subcortical circuits in apathetic AD patients. The documented improvement in Alzheimer’s-related apathy with cholinesterase inhibitor therapy, may reflect partial correction of cholinergic disconnection of anterior cingulate structures. The latter include the basal nucleus of the amygdala, innervated by cholinergic projections from basal forebrain structures, and the midline thalamic nuclei, which receive input both from the basal forebrain and from cholinergic pedunculo-pontine projections that form part of the ascending reticular activating system. Therefore, there is a rationale basis that supports the existence of an anterior cingulate dysfunction in AD, which could explain the

appearance of apathy in these patients.

Concerning PPA, there is a lack of neuroimaging studies about anatomy of neuropsychiatric symptoms. Rohrer y Warren (2010) studied a mixed cohort of 33 PPA patients using the Neuropsychiatric Inventory to record behavioural changes, as well as volumetric MRI. Voxel- based morphometry analysis revealed greater atrophy of right lateral orbitofrontal cortex in PPA patients with anxiety, apathy, irritability/lability and abnormal appetite/eating disorders, and greater atrophy of left OFC in those with disinhibition. Besides, apathy also was associated with greater atrophy in right dorsolateral prefrontal cortex. Our findings are at variance with this study. Our sample of logopenic PPA did not show any association among apathy and brain metabolism, while non logopenic PPA subjects showed a small cluster of hypometabolism in right superior temporal gyrus associated with apathy. Rohrer and Warren performed the voxel based analysis of the whole mixed PPA cohort (9 SD, 14 non fluent PPA, 7 logopenic PPA and 3 PPA associated with progranulin mutations). Contrary, we have analyzed two different categories of PPA patients separately. In any case, due to the small size and heterogeneity among PPA samples of both studies, these findings should be interpreted with caution.

The results of our study support the hypothesis that apathy is a complex syndrome, with different clinical expressions across different pathological conditions. That differences in qualitative aspects of apathy seem to be associated with differences in the damage site, as shown by our results. Differences in anatomical topography of apathy between bv FTD and AD suggest the involvement of distinct neural circuits, and also the participation of different neurotransmitter systems. Anatomical, functional and biochemical differences of apathy pathophysiology could have practical implications for pharmacological management. Apathy treatment remains a challenge and there is no evident advantage of any specific pharmacotherapy tested so far. The development of controlled studies according to updated guidelines for the diagnosis of apathy in patients with dementia is desirable.

Our findings provide a better knowledge about pathophysiology of apathy in dementia, which could have practical implications for therapeutic management. A comprehensive evaluation of apathy in dementia patients could be useful for

differential diagnosis among bv FTD and AD, and also for monitoring treatment response in these individuals. Therefore, we consider that neuropsychiatric evaluation in dementia should always include specific and structured scales, such as the LARS, that analyze apathy from a multidimensional point of view.

Some limitations of the study must be considered. First, autopsy or cerebrospinal fluid biomarkers data were not available. Nevertheless, patients were diagnosed using international clinical criteria with functional neuroimaging support, which have demonstrated a good correlation with pathological findings. Second, due to the transversal design of the study we do not have data about clinical course after the time of recruitment. Third, severe stages of dementia are not represented in our cohort (all patients had  $CDR \leq 2$ ), so that extrapolation of our results to severe stages of dementia should be done with caution. Fourth, our findings require confirmation from independent studies on larger series of subjects, particularly in the PPA cohort because of the relatively small sample of patients taken into account in the present investigation. Finally, the voxel based methodology has some limitations to take into consideration, but probably they would not influence the main findings of our study.

## **CONCLUSIONS**

Our study is the first in evaluating apathy dimensions in neurodegenerative diseases by functional neuroimaging. Our findings support that apathy dimensions are associated with dysfunction of different neural circuits: 1) lateral prefrontal cortex and basal ganglia (lenticular) in cognitive apathy, 2) medial prefrontal/anterior cingulate cortex in emotional apathy, and 3) basal ganglia (thalamus) in apathy due to autoactivation deficit. Subjects affected by bv FTD displayed greater impairment of emotional apathy and self-awareness in comparison with AD sample. That differences in qualitative aspects of apathy seem to be associated with different functional and neuroanatomical substrates: left lateral prefrontal, medial frontal/anterior cingulate, lateral orbitofrontal and anterior insular cortices in bv FTD, and right anterior cingulate in AD. In patients with dementia, apathy is associated with lower performance on abstract reasoning tasks and greater functional decline, independently from age, sex and clinical diagnosis.



## **1. INTRODUCCIÓN**



Desde los orígenes de la humanidad, el hombre se ha esforzado por entender el funcionamiento del cerebro humano. La localización de las funciones cerebrales es uno de los temas de estudio principales de la Neurociencia cognitiva, disciplina centrada en estudiar los sustratos neurales de los procesos mentales y sus manifestaciones conductuales. Franz Joseph Gall (1758-1828), padre de la frenología, fue el primero en tratar de comprender las bases materiales de la mente a través de una compartimentación topográfica del cerebro. A lo largo del siglo XX y principios del XXI los esfuerzos por “localizar” las funciones cerebrales han ido evolucionando. Un hito importante en la historia fue la descripción en 1861, por Paul Broca, de dos pacientes con afasia no fluente asociada a lesión del giro frontal inferior izquierdo en el examen macroscópico del cerebro. A partir de entonces, el estudio autopsico de pacientes con lesiones cerebrales constituyó el método más empleado para inferir la localización de las diferentes funciones. En 1982, Arnold Pick describió el caso de un paciente con un cuadro progresivo de alteración del comportamiento y del lenguaje, en cuya necropsia objetivó una atrofia cortical temporal izquierda. Fue la primera vez que se planteó la posibilidad de que una demencia estuviera producida por una atrofia cerebral focal y no generalizada. Pick describió, sin saberlo, el primer caso de lo que posteriormente se conocería como demencia frontotemporal.

El desarrollo de las técnicas modernas de neuroimagen ha supuesto un cambio importante en el estudio de la topografía funcional del cerebro, permitiéndonos realizar una evaluación “in vivo” de la localización de una lesión cerebral, sin necesidad de esperar al estudio necrópsico. Por otra parte, mediante determinadas técnicas funcionales, también es posible evaluar a tiempo real las áreas cerebrales que se activan durante la realización de ciertas tareas cognitivas.

Las enfermedades neurodegenerativas, y en concreto las demencias, han sido menos estudiadas desde este punto de vista “localizador”, por considerarse clásicamente enfermedades cerebrales generalizadas y no focales. Sin embargo, gracias a los avances en biología molecular, actualmente sabemos que las enfermedades neurodegenerativas se producen por depósito de diversas proteínas, que tienen una predilección topográfica determinada. Esta predilección topográfica explica la diferente expresión fenotípica de cada una de las enfermedades. En los últimos años, se ha dedicado mayor interés en identificar mediante técnicas de

neuroimagen estructural y funcional las regiones cerebrales y circuitos neurales implicados en las diversas enfermedades neurodegenerativas.

La apatía es uno de las manifestaciones conductuales más frecuentes y discapacitantes de las demencias. Se trata un síndrome complejo, cuyo estudio ha suscitado interés y controversia entre diferentes autores. A pesar de los avances, la evaluación y tratamiento de la apatía en las demencias continúa siendo un reto, y los mecanismos neurales implicados en la misma no se conocen con exactitud. La motivación principal de este trabajo es el estudio de la apatía en las demencias, desde un punto de vista clínico y funcional mediante el uso de la tomografía por emisión de positrones.

A continuación, revisaremos los aspectos conceptuales, fisiopatológicos, y neuroanatómicos de la apatía en el marco del conocimiento actual, con el fin de contextualizar las hipótesis y objetivos formulados en este trabajo.

## **1.1. APATÍA**

### **1.1.1. IMPORTANCIA DE LA APATÍA EN LAS ENFERMEDADES NEUROLÓGICAS**

La apatía es un síndrome frecuente en las enfermedades neurodegenerativas. La prevalencia de la apatía en la EA se estima en torno al 60% (Robert y cols., 2006) en el estadio clínico de demencia, y en torno al 50% en la fase prodrómica (pre-demencia). Es el síndrome conductual más frecuente de la demencia frontotemporal variante conductual (DFT vc) (Engelborghs y cols., 2005) y puede aparecer también en las variantes del lenguaje de la demencia frontotemporal (Rosen y cols., 2006; Singh y cols., 2015). Es también muy frecuente en otras enfermedades neurodegenerativas como la enfermedad de Parkinson (EP) (Aarsland y Karlsen, 1999; Aarsland y cols., 2001; Pluck y Brown, 2002; Thobois y cols., 2010), enfermedad de Huntington (Hamilton y cols., 2003; Thompson y cols., 2002) y parálisis supranuclear progresiva (Aarsland y cols., 2001).

Se ha descrito, asimismo, como resultado de lesiones focales que afectan a determinadas estructuras de los ganglios basales, como el núcleo caudado, el globo pálido interno o el núcleo talámico dorsal medial (Ali-Cherif y cols., 1984; Bhatia y Marsden, 1994; Cognat y cols., 2010; S. Engelborghs y cols., 2000; Ghika-Schmid y Bogousslavsky, 2000; Laplane y cols., 1989; Mendez, Adams y cols., 1989). Así pues la apatía puede aparecer en el contexto de otras muchas patologías neurológicas como en el ictus (Benejam y cols., 2009; Mayo y cols., 2009; Sagen y cols., 2010), la demencia vascular (Jonsson y cols., 2010; Lavretsky y cols., 2008; Reyes y cols., 2009; Yao y cols., 2009) o el traumatismo craneoencefálico (Lane-Brown y Tate, 2009a, 2009b). En algunos casos, la apatía también ser consecuencia del envejecimiento fisiológico y no ser necesariamente un trastorno derivado de otra enfermedad (Brodsky y cols., 2010).

Numerosos estudios demuestran que la presencia de la apatía en enfermedades neurológicas se relaciona con una mayor morbilidad y un peor pronóstico. Tras un ictus, la presencia de apatía, incluso en grado leve, se asocia a una mayor afectación

de las actividades de la vida diaria (Mayo y cols., 2009). En la EP, la apatía predice una mayor probabilidad de desarrollar deterioro cognitivo y demencia (Dujardin y cols., 2009). En pacientes con deterioro cognitivo ligero, se ha observado que la presencia de apatía se relaciona con un mayor riesgo de conversión a demencia tipo Alzheimer (Robert y cols., 2006). La presencia de apatía en pacientes con EA se asocia a un mayor riesgo de institucionalización temprana (Starkstein y cols., 2009), desarrollo de parkinsonismo (Starkstein y cols., 2009), a un empeoramiento cognitivo más rápido (Lechowski y cols., 2009; Starkstein y cols., 2009) y a un mayor uso de fármacos psicotrópicos (Benoit y cols., 2008). Además, la apatía en la EA u otras demencias se acompaña de una mayor carga de estrés para el cuidador (Fauth y Gibbons, 2014; Khoo y cols., 2013).

Es importante también resaltar que la apatía es un síndrome que aparece también en muchas enfermedades psiquiátricas, como la esquizofrenia con síntomas negativos (Faerden y cols., 2010; Simon y cols., 2010; Winograd-Gurvich y cols., 2006) y en adultos con trastorno por déficit de atención e hiperactividad (Torrente y cols., 2011). Mención aparte merece el capítulo de la apatía en el contexto de la depresión, que discutiremos más adelante.

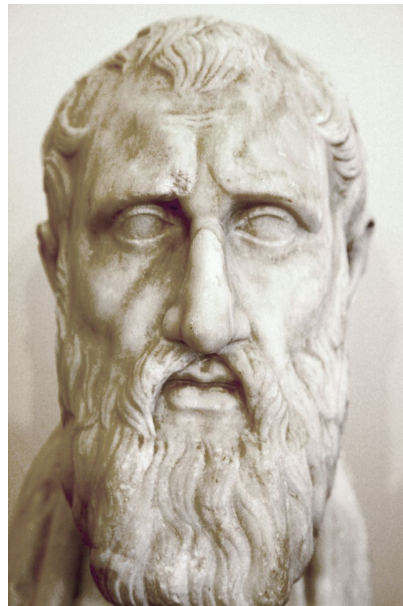
En resumen, la apatía representa un problema de salud pública importante, aunque, como veremos más adelante, aún existen cuestiones por resolver desde el punto de vista clínico y fisiopatológico.

### 1.1.2. HISTORIA DE LA APATÍA

El concepto de la apatía ha ido cambiando a lo largo de la historia. La palabra “apatía” proviene etimológicamente del griego *aphathês*, que significa ausencia de pasiones. Este término fue acuñado hace más de dos mil años por los filósofos griegos de la escuela estoica, para referirse al estado de indiferencia hacia toda pasión, emoción o acontecimiento mundano (García-Ramos y cols., 2010). Así pues para los filósofos estoicos, la *aphathês* era un concepto moral, una virtud que conducía al pleno dominio racional de la conducta. En su opinión, las emociones extremas podían nublar el pensamiento y conducir al hombre a cometer actos irracionales, de forma

que la felicidad sólo podía alcanzarse cuando el individuo conseguía distanciarse emocionalmente de los sucesos y avatares de la vida diaria (Starkstein y Leentjens, 2008).

**Figura 1.1. Busto de Zenón de Citio (333 - 263 a. C.), fundador de la escuela filosófica estoica, defendió el desprendimiento de la *pathe* (emociones y pasiones) como medio para conseguir la virtud**



El filósofo estoico Panaetius (s. 185-109 A.C.) se apartó de la doctrina de la *aphathês* y defendió los ideales de moderación y autocontrol inspirados en la ideología de Aristóteles. El estoicismo modificado de Panaetius influyó en la cultura romana y se convirtió en la filosofía dominante del Imperio Romano, que posteriormente sería adoptada por los primeros Cristianos. Marco Aurelio ilustra este punto de vista en sus “Meditaciones”: “Imperturbabilidad ante lo que sucede por una causa externa, justicia en lo que se ejecuta por una causa que depende de ti” (Marco Aurelio, *Meditaciones*, 9. 31).

Los cristianos adoptaron el término “apatía” para referirse al desprecio de todas las preocupaciones mundanas, un estado de mortificación, como describe el Evangelio. Así, la palabra ha sido usada desde entonces entre los escritores más devotos. En particular, Clemente de Alejandría dio al término una excesiva popularidad, creyendo que así arrastraría a los filósofos al Cristianismo, al aspirar a

tan sublime extremo de virtud.

Durante el Renacimiento el término apatía fue utilizado en su significado original (“libre de pasiones”) por todos los grandes humanistas, desde Erasmo a Vives. Kant, que considera la apatía estoica principio moral justo y elevado, la concibe, sin embargo, no tanto como ausencia de emociones o indiferencia y desprecio hacia todas ellas, sino como la resistencia a ser presa de ellas, es decir, a no permitir que se impongan a la razón. De esta forma Kant afirma: "La apatía es la condición indispensable de la virtud"; “La imperturbabilidad sin la minorización de la fuerza de los resortes del obrar es la flema (...) consistente en no dejarse arrastrar de la tranquila reflexión por la fuerza de las emociones (...) Quien está dotado de ella, no por ello es sin duda ya un sabio, pero ha recibido de la naturaleza el favor de que le resulte más fácil que a otros llegar a serlo” (Kant, 1798).

El concepto moderno de apatía se hizo popular tras la Primera Guerra Mundial, cuando las atroces condiciones de las trincheras hicieron que millones de soldados desarrollaran un estado de “entumecimiento” emocional y aislamiento social. Aquí ya observamos un cambio en el concepto de apatía, entendido no como precepto moral sino como un estado psicológico patológico. Este estado ha recibido otros nombres como “estupor adinámico”, “apatía afectiva” o “apatía intelectual”.

### **1.1.3. DEFINICIÓN DE LA APATÍA**

Como hemos visto, el concepto actual de apatía tiene un sentido radicalmente distinto al del término “apatía” del pensamiento greco-latino. La apatía se puede entender como una ausencia o pérdida de sentimientos, emociones, intereses o inquietudes. Según el diccionario de la Real Academia Española apatía significa “impasibilidad del ánimo” o “dejadez, indolencia, falta de vigor o energía”. Aunque cada vez es más reconocida como un síndrome conductual común en trastornos neurológicos y psiquiátricos, los sistemas actuales de clasificación de las enfermedades mentales no ofrecen una definición operativa de la apatía. El Manual Diagnóstico y estadístico de las enfermedades mentales (DSM IV, 1994), se refiere a la apatía como un síntoma conductual derivado de otra condición médica y la

Clasificación Internacional de enfermedades (CIE-10, 1993) no hace referencia a la misma.

Tradicionalmente, y tal y como sigue recogido en los glosarios terminológicos, la apatía ha sido considerada como un síntoma más de la depresión y no como un síndrome con identidad propia. En 1991, Marín, cuyo trabajo en este campo ha sido de indudable valor, definió la apatía como “pérdida de motivación no atribuible a disminución del nivel de conciencia, deterioro cognitivo o trastorno afectivo” (Marin, 1991). Consideró la pérdida de motivación como la manifestación principal de la apatía, entendiendo como motivación el “sentido, intensidad y persistencia de los comportamientos dirigidos por objetivos”. Marin fue el primero en distinguir entre apatía como síntoma derivado de otra enfermedad y apatía como síndrome con entidad propia.

La definición de apatía realizada por Marin (1996) se estructuró alrededor de los siguientes conceptos: 1) reducción de las conductas dirigidas por objetivos; 2) reducción de los pensamientos dirigidos por objetivos; 3) reducción de los condicionantes emocionales de las conductas dirigidas por objetivos.

Según Stuss y cols. (2000) esta definición presentaba varios problemas: el primero es que consideraba la pérdida de motivación como síntoma principal de la apatía, siendo la motivación un estado psicológico difícil de interpretar y cuantificar. Stuss sugirió una nueva definición de la apatía entendida como una “ausencia de respuesta a estímulos demostrada como una reducción de las conductas voluntarias del individuo”. Así pues, esta nueva definición centra su atención en la conducta y no en la motivación. Estos autores propusieron también que el concepto general de apatía, en realidad, podría estar integrado por diferentes subsíndromes con un correlato neural distinto.

Levy y Dubois (2006) consideraron también que la definición de la apatía como una “pérdida de motivación” suponía una interpretación psicológica de un cambio conductual. Estos autores desarrollaron y ampliaron el modelo de Stuss y definieron la apatía como una reducción cuantitativa de los comportamientos voluntarios propositivos del sujeto. De esta forma, se sustituye el concepto de apatía

de Marin entendido como una alteración de la motivación por el de un síndrome comportamental cuantificable y observable. De acuerdo con esta última definición, la apatía es una alteración de los actos voluntarios o comportamientos dirigidos a la consecución de nuestros objetivos (Brown y Pluck, 2000). Los comportamientos dirigidos por objetivos comprenden una serie de pasos que incluyen desde el procesamiento de determinantes externos e internos que influyen en la intención de actuar, la elaboración de un plan de acción, la iniciación del plan, la ejecución del plan, hasta la regulación de la acción mediante *feedback*. Por lo tanto la apatía puede aparecer como consecuencia de una disfunción en cualquier punto de este proceso: elaboración, ejecución y/o control de actos dirigidos por objetivos (Brown y Pluck, 2000).

Basándose en la clasificación de Stuss, Levy (2006) propuso dividir la apatía en tres subtipos diferentes con diferentes mecanismos neurales implicados: apatía emocional, apatía cognitiva y apatía conductual o por déficit en la autoactivación. Esta última modificación hace hincapié en que la apatía no sólo es un déficit emocional y cognitivo, que puede revertir por estímulos externos (hetero-activación), sino que puede ser debido a un déficit en las conductas propias o conductas inducidas por el propio sujeto (autoactivación). Por tanto, la apatía se entiende como un síndrome comportamental derivado de una disfunción en el proceso que origina los actos inducidos por estímulos externos o internos.

En resumen, no existe un consenso acerca de si la apatía ha de considerarse un trastorno de la motivación, de la expresión emocional, o, lo que es más probable, de ambos. Actualmente, la mayoría de las definiciones contemplan una dimensión conductual y otra cognitiva de la apatía, y generalmente también una tercera dimensión, la emocional.

### **1.1.4. APATÍA COMO SÍNDROME**

Actualmente, la discusión se centra en determinar si la apatía es tan solo un síntoma de otra enfermedad, como la depresión o la demencia, o si puede considerarse un síndrome con entidad propia.

#### **1.1.4.1. Apatía versus deterioro cognitivo y demencia**

Según la definición de Marin (1991), la apatía debe diagnosticarse “en ausencia de alteración nivel de conciencia, déficits cognitivos moderados o graves o estrés emocional importante”. Sin embargo, existen argumentos en contra de esta afirmación. Si entendemos la apatía como un síndrome, es decir, como una constelación de síntomas que caracterizan una situación determinada independientemente de su etiología, no tendría sentido considerar la apatía como síndrome en algunos contextos (por ejemplo. ictus) y no en otros (por ejemplo. demencia).

Al igual que otros síndromes psicopatológicos, la apatía aparece con frecuencia en muchas enfermedades neurodegenerativas incluso coexistiendo con la depresión (Starkstein y cols., 2005). Existen estudios en pacientes con demencia que sugieren una asociación entre la presencia de disfunción ejecutiva y una mayor gravedad de la apatía (Aarsland y cols., 2007; Robert y cols., 2006).

Asimismo, muchos estudios muestran que la apatía es más frecuente en pacientes con deterioro cognitivo o demencia (Kuzis y cols., 1999). Sin embargo, no todos los pacientes con deterioro cognitivo padecen apatía (Starkstein y cols., 2006). Así, el deterioro cognitivo en sí mismo no es suficiente para producir apatía y la apatía puede aparecer en otros muchos contextos clínicos diferentes al deterioro cognitivo, por lo que debemos concebir ambas entidades como síndromes que, si bien pueden y suelen coexistir, son independientes entre sí.

#### **1.1.4.2. Apatía versus depresión**

Según el DSM-IV (1994) se puede diagnosticar depresión sin la presencia de un ánimo deprimido si los síntomas de pérdida de interés y anhedonia están presentes. Según el CIE-10 (1993) los pacientes sin humor deprimido pero con pérdida de interés o disminución de la vitalidad también pueden ser diagnosticados de depresión leve o moderada.

La apatía puede ser una de las manifestaciones de la depresión (Marin y cols., 1993, 1994). Los mecanismos por los que la depresión puede inducir apatía no son del todo conocidos. Los sujetos con depresión presentan mayor dificultad para iniciar acciones voluntarias que requieren control cognitivo (Hartlage y cols., 1993; Harvey y cols., 2005).

Los estudios de neuroimagen funcional muestran que, en reposo, los pacientes con depresión presentan hipometabolismo en el córtex frontal dorsolateral (Drevets, 2000; Mayberg, 2003), un área fundamental en el control de la conducta (Goldman-Rakic, 1987), así como aumento del metabolismo en la región subgenual del cíngulo anterior (Drevets, 2000; Mayberg, 2003), un área activada por emociones negativas (Phan y cols., 2002). Por tanto, es probable que la apatía en la depresión sea resultado de una alteración en el procesamiento de las emociones, como consecuencia de la anhedonia o de una gran sensibilidad a sentimientos negativos que interfieren con la atención o funciones ejecutivas (Richard, 2006).

Sin embargo, hay muchas situaciones clínicas en la que la apatía puede ser totalmente independiente de la depresión y de hecho en la mayoría de las enfermedades neurológicas la apatía no es una consecuencia de la depresión. Así, en algunas patologías como la EA o la EP, cuando la apatía y la depresión coexisten en un mismo paciente, se correlacionan con síntomas y signos diferentes y con distinta localización de las lesiones (Kuzis y cols., 1999; Levy y cols., 1998; Marin, 1996; Starkstein y Leentjens, 2008).

En conclusión, la apatía puede aparecer como un síntoma más de la depresión pero en otras muchas ocasiones lo hace en ausencia de la misma, y cuando la depresión y la apatía coexisten en un mismo paciente, lo hacen de forma clínica y anatómicamente independiente.

### **1.1.5. NEUROANATOMÍA FUNCIONAL DE LA APATÍA Y SUBTIPOS DE APATÍA**

La apatía se ha relacionado principalmente con lesiones que afectan al lóbulo frontal, los ganglios basales, o el circuito fronto-límbico-estriado. En humanos, el córtex prefrontal representa casi un tercio del volumen cerebral y puede ser dividido anatómica y funcionalmente en diferentes regiones (Zilles y Amunts, 2010). Análogamente, las redes funcionales que se establecen entre el córtex prefrontal y los ganglios basales son múltiples, y también pueden clasificarse desde un punto de vista anatómico y funcional (Levy y Goldman-Rakic, 2000; Volle y cols., 2008). Esta heterogeneidad en la organización anatómica y funcional del sistema prefrontal-ganglios basales, hace plantearse varias cuestiones acerca de la apatía: ¿Contribuyen en la misma medida el córtex prefrontal y los ganglios basales a la aparición de la apatía? ¿Contribuye algún circuito neural del sistema prefrontal-ganglios basales más que otro? ¿Contribuyen todos los circuitos del sistema prefrontal-ganglios basales en la apatía pero mediante diferentes mecanismos?

Actualmente, la literatura existente acepta que existen diferentes subtipos de apatía, y que cada subtipo es debido a la disrupción de un mecanismo o circuito neural diferente. Los distintos tipos de apatía aceptados por la mayoría de autores son los siguientes:

#### **1.1.5.1. Apatía emocional**

Se refiere a una reducción de los comportamientos o actos dirigidos por objetivos debido a la incapacidad para asociar señales afectivas y emocionales con los actos y comportamientos en curso. Cualquier alteración de la relación entre las emociones y los comportamientos puede producir apatía bien por reducción de la voluntad para la iniciación y ejecución de las acciones hasta su fin o por la incapacidad para evaluar las consecuencias de los actos futuros (Eslinger y Damasio, 1985).

La zona implicada es la zona orbitomedial de la corteza prefrontal (Eslinger y

Damasio, 1985) y la zona límbica de los ganglios basales (estriado ventral y pálido ventral), es decir, el circuito límbico corticotálamo-estriatal. La corteza orbitomedial prefrontal tiene conexiones recíprocas con regiones cerebrales asociadas al procesamiento emocional (parte medial y ventral del núcleo caudado, amígdala), memoria (hipocampo) y el procesamiento visual de alto nivel (áreas de asociación temporal), así como con la corteza lateral prefrontal. Parte de las eferencias de la región orbitomedial proyectan sobre la parte medial y ventral del núcleo caudado, el cual envía proyecciones sobre el pálido interno y sustancia negra pars reticulata. Proyecciones palidales terminan en la parte mediodorsal del tálamo y de ahí retornan a la zona orbitomedial frontal. Este loop cortico-subcortical-cortical tiene conexiones con la amígdala y se conoce como circuito límbico. En otras palabras, la corteza orbitomedial es la representación neocortical del sistema límbico, y participa en la adecuación en tiempo, espacio e intensidad del comportamiento en respuesta a un estímulo externo (Nauta, 1971). Las neuronas de la región ventral del estriado parecen jugar un papel clave, junto con la corteza orbitomedial prefrontal, en la integración del valor afectivo de un estímulo dado en el contexto del comportamiento en curso. Existen varios casos descritos con lesiones aisladas de la parte ventral del estriado en humanos, sin embargo, en ninguno de ellos se menciona la apatía como manifestación clínica (Watanabe, 2008).

Diversos estudios en primates y estudios de neuroimagen en humanos indican que la zona orbitomedial prefrontal es crucial en el circuito de recompensa cerebral, para atribuir un valor afectivo (positivo o negativo) a un acto o conducta determinado que influirá en la futura realización de ese acto o conducta (Pan y cols., 2008). Así, lesiones en este área producen una alteración en la asociación estímulo-recompensa que determina una reducción de los actos voluntarios. La mayoría de las estructuras que intervienen en el procesamiento emocional (corteza orbitomedial, estriado ventral, amígdala, hipocampo, cortezas sensitivas) son también importantes para la conducta social, así que lesiones en esta región producen una mezcla de alteraciones emocionales y conductuales (Eslinger y cols., 2004). Los pacientes con lesiones en esta región son incapaces de imaginar qué piensa, espera, opina o siente el otro. Esta es una habilidad exclusivamente humana que los niños desarrollan desde los cuatro años, y que es fundamental para la convivencia en grupo y para la toma de decisiones. Su capacidad de empatía, de sentir el estado emocional del otro, es muy pobre. Los

planteamientos morales son simples, siguen normas de forma errática y están formulados básicamente en función de sus necesidades. Los sentimientos morales más elaborados, como la culpabilidad, vergüenza, celos u orgullo, son poco apreciables en estos pacientes, al menos son incapaces de describirlos. No son capaces de aprender de la experiencia emocional para tomar decisiones y por tanto, tampoco pueden anticipar las consecuencias de las acciones, siendo hipersensibles a las recompensas inmediatas e insensibles al castigo (Bechara y cols., 1994; Bechara, 2004; Martínez-Selva y cols., 2006).

En la DFT vc podemos encontrar este tipo de apatía como consecuencia de la afectación del córtex prefrontal orbitomedial, entre otras regiones. La prevalencia de la apatía en la DFT vc se estima en torno al 60- 90% (Chow, 2005; Chow y cols., 2002; Levy y cols., 1996). En pacientes con lesiones focales en la región frontal orbitomedial se ha observado una menor reactividad emocional, así como una menor sensibilidad personal a la recompensa, lo que se traduce en una incapacidad para evaluar desde un punto de vista afectivo las consecuencias de las decisiones y acciones propias y redundante en una disminución de los comportamientos dirigidos por objetivos (Bonelli y Cummings, 2007). La frialdad emocional y la falta de empatía son dos de las manifestaciones que pueden aparecer como consecuencia de una disfunción prefrontal orbitomedial (Rosen y cols., 2002) y, de hecho, son claves para entender este tipo de apatía.

En resumen, la corteza orbitomedial prefrontal se ocupa de la integración de la información sobre emociones, memoria y estímulos ambientales y, por tanto está involucrada en la personalidad y en las normas sociales (Wood y Grafman, 2003).

### **1.1.5.2. Apatía cognitiva**

La apatía cognitiva o inercia cognitiva se refiere a una disminución de los comportamientos o actos dirigidos por objetivos debido a una alteración de las funciones cognitivas necesarias para planificar la ejecución de una acción. En términos neuropsicológicos estas funciones se denominan funciones ejecutivas. Es difícil de definir, pero básicamente engloban una serie de procesos encaminados a

realizar conductas complejas del tipo consecución de metas o toma de decisiones, importantes para la supervivencia adaptada del individuo como tal en la sociedad a la que pertenece (Lezak, 2004). Estos procesos incluirían la formación de conceptos, razonamiento abstracto, planificación, organización, evaluación de errores, flexibilidad cognitiva (cambiar de idea o de estrategia) y creatividad, entre otros. La memoria de trabajo (encargada de mantener el recuerdo de los actos en curso) y la atención juegan un papel muy importante en la elaboración de estos procesos. Con atención nos referimos a la capacidad para mantener la atención sobre un estímulo relevante (atención focalizada) el tiempo que sea necesario (atención mantenida), de mantener la atención en dos sucesos a la vez (atención dividida), y de dirigir la atención al estímulo adecuado.

Por tanto, la apatía cognitiva o “inercia cognitiva” designa al tipo de apatía que aparece como resultado de una disfunción ejecutiva, bien por una alteración de la memoria de trabajo (encargada de mantener el recuerdo de los actos en curso), por dificultad en generar nuevas normas y estrategias o por dificultad para cambiar desde un acto o proceso mental a otro (Zgaljardic y cols., 2007). Por tanto, los pacientes con apatía cognitiva pueden presentar un rendimiento deficitario en tests como la Torre de Londres (que evalúa la capacidad de planificación), Stroop (atención focalizada), Trail Making Test (TMT) (atención dividida) o las fluencias verbales (autoactivación de estrategias cognitivas).

La zona implicada es la parte lateral del cortex prefrontal, constituida por la regiones dorsolateral (área de Brodmann 9/46), ventrolateral (12, 44, 45, 47) y frontopolar (10), y el territorio cognitivo de los ganglios basales (caudado dorsal y pálido dorsal) (Zamboni y cols., 2008). La corteza prefrontal lateral tiene conexiones recíprocas con regiones cerebrales asociadas al control motor (núcleo caudado, principalmente la parte dorsal, corteza premotora y área motora suplementaria), a la monitorización de los actos motores (corteza del cíngulo) y con áreas de procesamiento sensorial de alto nivel (áreas de asociación parietal). De este modo, la corteza lateral prefrontal es capaz de regular la conducta desde un nivel cognitivo, no emocional, y de controlar las respuestas motoras ante los estímulos ambientales (Wood y Grafman, 2003).

La alteración en la planificación de los actos y en la memoria de trabajo, produce secundariamente una dificultad en la secuenciación y ordenación temporal de material (verbal, motor o conductual), en la representación mental de la secuencia motora así como en su elaboración y consecución completa (Feierstein y cols., 2006). Esta disfunción produce una reducción cuantitativa y disfunción cualitativa de las conductas dirigidas por objetivos.

Estudios electrofisiológicos y de neuroimagen indican que lesiones uni o bilaterales de la porción dorsal del núcleo caudado, producen una apatía grave y disfunción ejecutiva. Las lesiones de la cabeza o la parte lateral del núcleo caudado producen también disfunción ejecutiva. Todos estos estudios sugieren que la porción dorsal del núcleo caudado junto con la parte lateral de la región frontal son las regiones que más contribuyen a las funciones ejecutivas (Hollerman y cols., 2000).

En conclusión, la apatía cognitiva aparece en lesiones de la región frontal lateral o en la porción dorsal del núcleo caudado, como consecuencia de una alteración de las funciones ejecutivas.

### **1.1.5.3. Apatía por disfunción en la autoactivación**

Es el subtipo de apatía más grave. Está caracterizada por una dificultad para iniciar las acciones y los pensamientos automotivados manteniendo, en cambio, la capacidad de iniciar los actos dirigidos por estímulos externos (García-Ramos y cols., 2010). Ocurre por una incapacidad para alcanzar el umbral de activación necesario por los pensamientos y actos cuando el sujeto actúa por un impulso interno voluntario y no basado en respuestas automáticas a la percepción externa.

La zona implicada es la parte cognitiva y límbica de los ganglios basales y, en menor medida, la zona dorsomedial del cortex prefrontal (Levy, 2012).

La apatía por déficit de autoactivación refleja la disfunción conjunta del procesamiento emocional y cognitivo. Este síndrome se caracteriza por una falta de activación espontánea en tres dominios: motor, cognitivo y emocional. La

autoactivación representa la función central de los ganglios de la base. El dominio motor queda reflejado por síntomas como acinesia, *freezing* o disminución del número de movimientos espontáneos. Los pacientes más graves, pueden permanecer durante horas quietos en el mismo sitio y posición, sin hablar y sin ninguna iniciativa espontánea. Cuando se les pregunta, a menudo expresan la sensación de “tener la mente vacía”. Suelen presentar anhedonia y disminución de la reactividad emocional (Levy, 2012). Una de las características más importantes de este síndrome es que puede ser parcial y temporalmente revertido por estímulos externos (Habib, 2004). En contraposición, estos pacientes pueden presentar en este estado conductas pseudocompulsivas y estereotipias.

La apatía por déficit en la autoactivación ocurre en lesiones frontales mediales que afectan la sustancia blanca subcortical, la región medial del área premotora o (área motora suplementaria) la parte dorsal del córtex cingulado anterior, así como en lesiones de los ganglios basales, principalmente aquellas que afecta bilateralmente a los pálidos internos (Bogousslavsky, 2003). También se ha visto en lesiones estriadopalidales bilaterales, lesiones uni- o bilaterales de la cabeza del núcleo caudado y lesiones de los núcleos anterior y medial-dorsal del tálamo.

Se piensa que la parte medial del córtex prefrontal es esencial en la génesis de las acciones motivadas por estímulos internos. Las lesiones del globo pálido interno, producen una disminución de las aferencias activadoras sobre el córtex prefrontal medial y, en consecuencia, un déficit de autoactivación, sin alterarse las conductas mediadas por estímulos externos. En pacientes con parálisis supranuclear progresiva, en los que hay disfunción global del los ganglios de la base, se observa un hipometabolismo frontal (Djaldetti y cols., 2007). Según las últimas hipótesis, los ganglios de la base jugarían un papel importante en la autoactivación a la hora de seleccionar las acciones que se van a llevar a cabo. En condiciones normales, el córtex frontal recibe estímulos externos e internos necesarios para tomar una decisión acerca de qué posibles acciones llevar a cabo. Esta información es posteriormente procesada en los ganglios de la base, que seleccionan y amplifican la señal más relevante, para posteriormente transferirla al córtex prefrontal (Yelnik, 2002). En el caso de una lesión de los ganglios basales se reduce la capacidad de seleccionar y amplificar la señal relevante (Kimura y cols., 2003).

En resumen la apatía por déficit de autoactivación es aquella en la que los actos voluntarios no alcanzan el umbral de activación necesario debido a una disminución del cociente señal/ruido a nivel del cortex prefrontal.

## **1.1.6. EVALUACIÓN DE LA APATÍA**

### **1.1.6.1. Criterios diagnósticos y escalas de apatía**

El diagnóstico de la apatía exige llevar a cabo una evaluación neuropsiquiátrica detallada que incluya la valoración del ambiente social y el entorno que rodea al individuo. También es importante tener en cuenta la enorme variabilidad individual en cuanto a los objetivos, intereses, actividades y expresividad emocional, todos ellos fuertemente influidos por una gran cantidad de factores: cultura, educación, la clase social y la edad, entre otros.

Starkstein (2000) reestructura y reformula los criterios diagnósticos de Marín (1991) y elimina el deterioro cognitivo como criterio de exclusión. En una segunda revisión (Starkstein y Leentjens, 2008), este autor propone añadir un criterio temporal, por el que se requiere que los síntomas estén “presentes durante al menos 4 semanas durante la mayor parte del día”. Recientemente, se han revisado los criterios de Starkstein y se han propuesto unos nuevos criterios diagnósticos de apatía, aprobados por un comité internacional de expertos (Robert y cols., 2009). Ver Anexo I.

En pacientes con demencia, una de las principales dificultades en el diagnóstico de la apatía, es que frecuentemente aparece asociada a otros fenómenos neuropsiquiátricos, como la depresión o la desinhibición. Este dato ya fue observado por Marín, quien explicó esta aparente contradicción argumentando que tanto la apatía como la desinhibición eran expresiones diferentes de un mismo dominio (Marín, 1990). Cabe destacar que, cuando ambas se presentan en un mismo paciente, la desinhibición suele manifestarse de forma puntual mientras que la apatía es un estado casi constante.

Los instrumentos clínicos para evaluar la apatía deben distinguir entre esta y otros síndromes neuropsiquiátricos, principalmente la depresión. El instrumento ideal debería proporcionar una evaluación estructurada a través de la entrevista al paciente y al cuidador, incorporando también en el sistema de puntuación la impresión percibida por el clínico mediante la observación de otras variables (como las expresiones faciales, nivel de interés durante la entrevista, calidad y cantidad de detalles aportados en las respuestas, etc.). Actualmente, existen algunas escalas dirigidas a evaluar de forma sistematizada la apatía. A continuación, se describen las más empleadas.

La *Apathy Evaluation Scale* (Marin y cols., 1991) es la escala que más se ha utilizado para evaluar la apatía en los estudios clínicos. Contiene 18 ítems y ha sido diseñada en tres versiones diferentes: la autoadministrada por el paciente, la rellenada por el cuidador y la que realiza el evaluador entrevistando al paciente. Esta escala evalúa los elementos conductuales, afectivos y cognitivos de la motivación. La *Apathy Evaluation Scale* ha sido validada en pacientes con EA y otras demencias, ictus, depresión mayor y EP (Marin y cols., 1991; Pluck y Brown, 2002). Existe también la *Apathy Scale* que es la versión abreviada de 14 ítems y ha sido validada en pacientes con EP (Starkstein y cols., 1992). La *Children's Motivation Scale* es una variante de la *Apathy Evaluation Scale* específicamente diseñada para evaluar apatía en niños y adolescentes (Gerring y cols., 1996). Robert y cols. (2002) diseñaron la *Apathy Inventory*, una escala que evalúa tres ítems: frialdad emocional, falta de iniciativa y pérdida de interés. Strauss y Sperry (2002) desarrollaron la *Dementia Apathy Interview and Rating*, que evalúa los cambios en la motivación, la respuesta emocional y el compromiso. Fue diseñada para realizarse al cuidador y estudia los cambios en las últimas 4 semanas respecto a la situación previa.

La escala *Lille's Apathy Rating Scale* (LARS) fue propuesta por Sockeel y cols. en el año 2006 y validada para su uso en la EP (Sockeel y cols., 2006). Basándose en los nuevos conceptos fisiopatológicos de la apatía y en los principios conceptuales de apatía enunciados por Marín, estos autores crearon una escala estructurada que permitía evaluar las diferentes dimensiones de la apatía. El cuestionario consta de 33 ítems, divididos en 9 dominios. De estos dominios, ocho constituyen las principales características de la apatía: "Productividad diaria" (PD),

“Aficiones” (AF), “Tomar la iniciativa” (INI), “Búsqueda de novedades” (BN), “Motivación” (M), “Respuesta emocional” (RE), “Preocupación” (P) y “Vida social” (VS). El último y noveno dominio, la “autoconciencia” (AC), es un concepto propuesto por Stuss (2000). La autoconciencia es una habilidad metacognitiva necesaria para mediar la información desde el pasado social y personal a la historia actual con vistas a proyecciones futuras. Una disfunción de la autoconciencia supone una disminución de la autocrítica y una falta de adaptación conductual a los requerimientos sociales en beneficio de nuestro propio interés. Adicionalmente, mediante la combinación de dos o más subescalas pueden calcularse cuatro factores o dimensiones: “Curiosidad intelectual” (CI), que incluye las subescalas AF, BN, M, and VS; “Emoción” (E), a partir de las subescalas RE y P; “Iniciativa de acción” (IA), que incluye las subescalas RE e INI y “Autoconciencia” (CA), que está compuesta sólo por la subescala AC (Figura 1.2).

Las posibles respuestas a las tres primeras preguntas del cuestionario están construidas como escala aditiva tipo Likert, es decir, con diferentes combinaciones de ítems puede obtenerse una misma puntuación. Esto implica que la misma puntuación puede tener significados distintos. Las respuestas al resto de las preguntas están codificadas de forma binaria “sí/no”, con una la condición adicional de “no aplicable” al paciente o respuesta “no clasificable”. Las preguntas hacen referencia al periodo temporal de las 4 semanas previas a la entrevista. Cada uno de los nueve dominios constituye una subescala con igual peso en la puntuación global del test. La puntuación total oscila entre -36 y +36 puntos, siendo la mayor puntuación la que corresponde a un mayor grado de apatía.

La validación inicial de la escala se realizó en su versión original en francés, en 159 pacientes con EP probable, según los criterios del *United Kingdom Parkinson's Disease Brain Bank* (UKPDBB). La población estudiada fue dividida en 3 grupos: 1) 47 individuos con EA estable; 2) 73 sujetos con EP fluctuante; y 39 individuos con EP y diagnóstico de demencia de acuerdo con los criterios de la cuarta edición del Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales (DSM-IV). La incapacidad motora fue evaluada mediante la parte III de la Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS-III). Como grupo control, se seleccionaron 58 individuos sanos sin antecedentes de enfermedades psiquiátricas o neurológicas, de

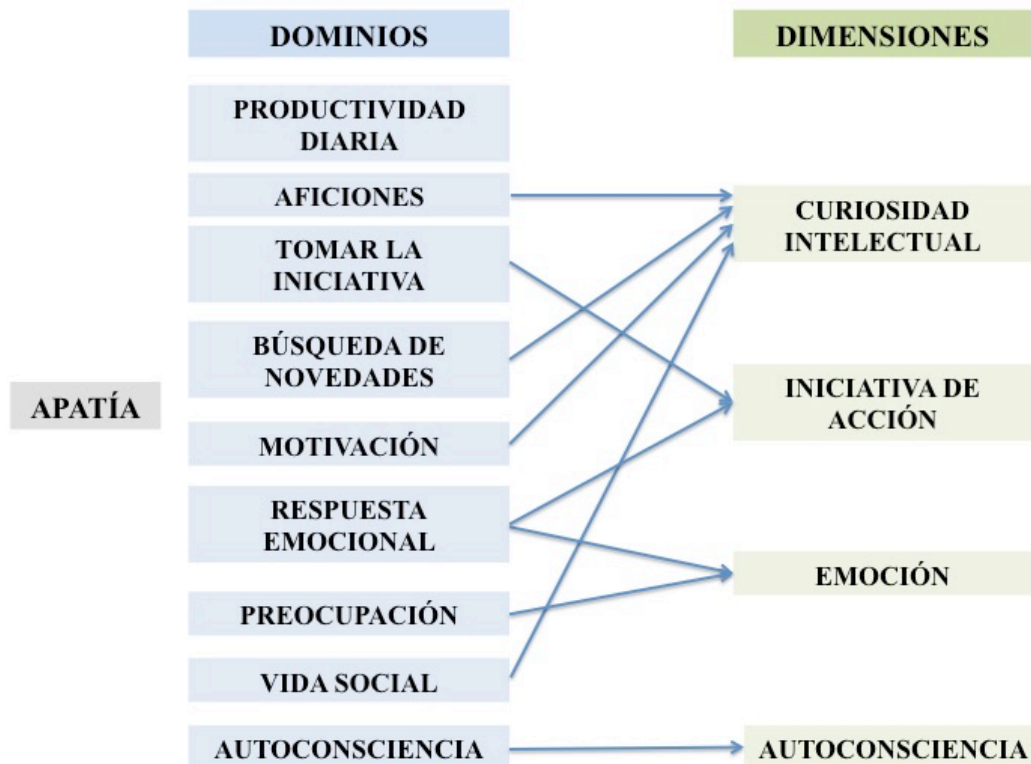
similar edad y nivel educativo que los pacientes. La apatía fue evaluada mediante la AES y la LARS. Los síntomas depresivos se evaluaron por medio de la *Montgomery and Asberg depression rating scale* (MADRS). Además se realizó una evaluación cognitiva mediante la *Mattis Dementia Rating Scale*. Por otra parte, un grupo independiente de médicos examinó a los individuos con EP y determinó si los pacientes presentaban depresión, apatía o ambas y el grado de afectación neurológica (leve, moderado o grave).

Las principales propiedades psicométricas de la LARS obtenidas (validez interna, confiabilidad interobservador y confiabilidad test-retest) fueron satisfactorias. Los valores alfa entre los ítems y entre las subescalas fueron de 0.80 y 0.74, respectivamente, mientras que la confiabilidad estimada por el método de la división por mitades fue de 0.73 y alcanzó 0.84 después de la corrección con la fórmula de *Spearman Brown*. El coeficiente de correlación test-retest fue de 0.95 en la evaluación del subgrupo de 35 pacientes. La correlación intraclase utilizada para valorar la confiabilidad interobservador fue alta ( $r = 0.98$ ). Según los autores, la LARS se podía considerar un instrumento práctico y fiable para evaluar las múltiples dimensiones del síndrome de apatía. Los índices de validez estándar demostraron que esta escala era sensible y capaz de distinguir entre apatía y depresión. La excelente validez concurrente observada, sugería que la escala podría tratarse de una valiosa herramienta de screening. Sus propiedades psicométricas apoyaban que se trataba de una herramienta particularmente apropiada para evaluar los cambios en las manifestaciones de la apatía. Dado que la escala permite ponderar por separado los diferentes componentes de la apatía, los autores plantearon también su utilidad como método para evaluar la respuesta terapéutica.

Recientemente, García-Ramos y cols. (2014) llevaron a cabo la traducción y validación de la versión en castellano de la escala LARS en una cohorte de pacientes con EP. La validación se llevó a cabo en una población de 130 pacientes con EP posible, según los criterios UKPDBB, y 70 controles sanos. Las principales propiedades psicométricas obtenidas (validez interna, confiabilidad interobservador y confiabilidad test-retest) fueron satisfactorias. El valor alfa de Cronbach global de la escala fue de 0.81 y la confiabilidad estimada por la prueba de las dos mitades fue de 0.82 (coeficiente de correlación obtenido con la fórmula de Spearman Brown), lo que

indicaba una buena consistencia interna de la escala. El coeficiente de correlación test-retest fue de 0.97 en la evaluación del subgrupo de 30 pacientes. La fiabilidad interobservador fue alta ( $r = 0.94$ ).

**Figura 1.2. Dominios y dimensiones de la apatía según la escala LARS**



Posteriormente, Agüera-Ortiz y cols. (2015) validaron otra escala de apatía en castellano diseñada específicamente para pacientes con demencia tipo Alzheimer institucionalizados ( $GDS \geq 4$ ), la APADEM-NH. Se trata de la versión abreviada de 26 ítems de la escala APADEM-NH-66, que contiene 66 ítems, y está concebida para ser administrada a través de una entrevista realizada a un cuidador profesional. Esta escala está basada en el modelo propuesto por Levy y Dubois y valora de forma independiente tres dimensiones: déficit de pensamiento, aplanamiento emocional, e inercia cognitiva. Es una escala tipo Likert donde cada ítem se puntúa de acuerdo con el grado de apatía. La puntuación de menor apatía es 0 (no hay apatía), y la de máxima apatía, 3 (apatía grave). La validación de la escala APADEM-NH se realizó en una población de 51 pacientes con EA probable o posible en estadio avanzado (el 96% de los pacientes tenían una  $GDS \geq 5$ ) institucionalizados.

Nuestro grupo ha publicado recientemente la validación de la escala LARS en una cohorte de pacientes con demencia en estadio muy leve a moderado (Fernández-Matarrubia y cols., 2015). La aplicación de la versión en castellano de la escala LARS en esta cohorte mostró excelentes propiedades psicométricas. Nuestros resultados, por tanto, apoyaron el uso de la LARS para detectar y cuantificar la apatía en pacientes con demencia. En nuestro conocimiento, la escala LARS es la única escala estructurada y diseñada específicamente para evaluar la apatía desde un punto de vista multidimensional que ha sido validada para su administración a pacientes con demencia no institucionalizados.

### **1.1.6.1. Otras escalas neuropsiquiátricas globales**

El *Neuropsychiatric Inventory* (NPI) (Cummings y cols., 1994) es una escala neuropsiquiátrica que evalúa 10 dominios psicopatológicos en pacientes dementes y que se administra a los cuidadores. Es la escala neuropsiquiátrica más utilizada en investigación y ensayos clínicos. La versión original del NPI incluye 10 subescalas: delirio, alucinaciones, agitación, depresión, ansiedad, euforia, apatía, desinhibición, irritabilidad y conducta motora aberrante. Posteriormente, se han añadido otras dos subescalas referentes al apetito y trastornos del sueño. La subescala utilizada para investigar la apatía (subescala 7) incluye preguntas relacionadas con la pérdida de interés, ausencia de motivación, disminución de la espontaneidad, disminución de la afectividad, disminución del entusiasmo, pérdida de las emociones y desinterés para realizar nuevas actividades.

El *Frontal Behavioral Inventory* (FBI) es otra escala diseñada ser administrada a los cuidadores, que permite cuantificar las principales alteraciones conductuales y de personalidad que ocurren en pacientes con un síndrome frontal. Fue validado por Kertesz y cols. (Kertesz y cols., 2000) en una cohorte de 108 pacientes con DFT vc, demencia vascular, EA, afasia progresiva primaria (APP), y trastorno depresivo. Las puntuaciones medias fueron significativamente más altas en el grupo de DFT vc respecto a los otros grupos. Asimismo, los pacientes con demencia vascular obtuvieron también puntuaciones totales más elevadas que los pacientes con EA, APP y trastorno depresivo. La confiabilidad interobservador (índice kappa 0,90)

y la consistencia interna (alfa de Cronbach) fueron elevadas. En comparación con el resto de los grupos, los pacientes con DFT vc presentaron puntuaciones significativamente más altas en los ítems que hacían referencia a la perseveración, indiferencia, inatención, conductas sociales inapropiadas, pérdida de insight, apatía, espontaneidad, inflexibilidad, pensamiento desorganizado, impulsividad, descuido personal y falta de juicio. El test permitió clasificar correctamente al 92.7% de los pacientes en las categorías “DFT vc” versus “no DFT vc”. El 18.8% de los pacientes con demencia vascular fueron incorrectamente clasificados como DFT vc. Los ítems que mejor discriminaban entre estas dos categorías fueron indiferencia, mano ajena y conductas sociales inapropiadas. Los ítems “perseveración” y “apraxia verbal” fueron los que presentaron una mayor asociación con el diagnóstico de DFT vc y de APP, respectivamente. Por tanto, los resultados de este trabajo avalaron la utilidad del FBI para establecer el diagnóstico de DFT vc, realizar el diagnóstico diferencial con otras demencias y cuantificar las alteraciones del comportamiento de estos pacientes.

### **1.1.7. PERFILES CLÍNICOS DE LA APATÍA EN LAS DEMENCIAS**

La apatía es uno de los síndromes más frecuentes en las demencias (Chen y cols., 2000; Mega, Cummings y cols., 1996; Srikanth y cols., 2005). Su frecuencia y gravedad varía en función del tipo de demencia. Es el síndrome conductual más frecuente en la DFT vc, con una prevalencia estimada en torno al 62-89% (Mendez y cols., 2008). También es muy común en la EA con una prevalencia entre el 25% y el 88% (Chase, 2011; Landes y cols., 2005), mayor a medida que aumenta la gravedad de la demencia (Starkstein y cols., 2006). Al comparar entre ambas enfermedades, se observa que la DFT vc se asocia a niveles más graves de apatía (Chow y cols., 2009; Levy y cols., 1996; Marra y cols., 2007; Rozzini y cols., 1997). La mayoría de los autores coinciden en que los mecanismos neurales implicados en la aparición de la apatía en la EA y en la DFT vc son distintos. Estudios de resonancia magnética (RM) (Zamboni y cols., 2008) y tomografía por emisión de positrones (PET) (Peters y cols., 2006), sugieren que en la DFT vc la gravedad de la apatía se correlaciona con alteraciones en la corteza orbitofrontal, cíngulo anterior dorsal y córtex prefrontal dorsolateral (Massimo y cols., 2009). Por otra parte, en la EA, la gravedad de la apatía se correlaciona con la densidad de ovillos neurofibrilares en el giro cingulado anterior

(Marshall y cols., 2006) y con el grado de atrofia en el cíngulo anterior y córtex frontal medial izquierdo (Apostolova y cols., 2007). Un estudio con PET-FDG en 41 pacientes con EA probable, encontró una asociación entre la presencia de apatía y la existencia de hipometabolismo en el giro cingulado anterior ( $P < 0,001$ ), corteza orbitofrontal ( $P < 0,001$ ) y tálamo medial bilateral ( $P = 0,04$ ) (Marshall y cols., 2007). Por lo tanto, existen evidencias que sugieren que el sustrato anatómico de la apatía en estas dos enfermedades es distinto. Así pues, sería lógico pensar que los síntomas de la apatía en la EA y la DFT vc deberían ser distintos desde un punto de vista cualitativo. Varios autores han tratado de corroborar esta hipótesis, aunque con resultados contradictorios.

Chow y cols. (2009), estudiaron una cohorte de pacientes con EA ( $n = 457$ ) y DFT (DFT vc  $n = 53$ ; APP,  $n = 39$ ) y encontraron que el perfil clínico de la apatía era similar en ambos grupos. La división de la apatía en diferentes subtipos se basó en la respuesta a los ítems de la subescala de Apatía/Indiferencia del NPI: A) Emocional = pérdida de la reactividad emocional, B) conductual = inactividad, abandono de actividades o C) cognitiva = falta de interés en las actividades de los demás. Sin embargo, observaron que en cada uno de los grupos la apatía se asociaba a diferentes alteraciones conductuales: compulsiones e impulsividad en el caso de la DFT y disforia en la EA.

Quaranta y cols. (2012), evaluaron las características clínicas de la apatía en 28 pacientes con DFT vc y 20 pacientes con EA, basándose en las respuestas a cada uno de los ítems del subtest de apatía del NPI. Encontraron diferencias significativas en el fenotipo clínico de la apatía de ambas enfermedades. En comparación con el grupo de EA, los pacientes con DFT vc presentaron una mayor frecuencia de síntomas afectivos (ítems del NPI 3 y 5: “¿Es menos cariñoso o emotivo de lo que solía ser?” “¿Ha perdido el interés por sus amigos y familiares?”). En otras palabras, un perfil de apatía que encaja en la definición de “apatía emocional”, que como hemos visto se asocia a lesiones orbitofrontales, una de las regiones que se afecta selectivamente en la DFT vc.

## **1.2. DEMENCIAS Y ENFERMEDADES NEURODEGENERATIVAS**

### **1.2.1. GENERALIDADES**

Debido al progresivo envejecimiento de la población, la prevalencia de las demencias está aumentando de forma considerable y se prevee que lo siga haciendo en los próximos años (Hebert y cols., 2013). Según el informe mundial de la EA de 2015 ([www.alz.co.uk/worldreport2015](http://www.alz.co.uk/worldreport2015)), se estima que prevalencia global de demencia en 2015 está en torno a 46,8 millones de personas y que esta cifra se triplicará en 2050, alcanzando los 131,5 millones de afectados. Las demencias son una causa mayor de morbilidad y mortalidad en ancianos y suponen un importante problema desde el punto de vista social y económico. Los fármacos comercializados hasta la fecha para el tratamiento de las demencias y otras enfermedades neurodegenerativas son de carácter meramente sintomático. Actualmente, se están desarrollando fármacos modificadores dirigidos frente a dianas moleculares específicas, que hipotéticamente aportarían un beneficio en fases iniciales de la enfermedad, previamente al desarrollo de la muerte neuronal (Jia y cols., 2014; Katsuno y cols., 2012).

Existen pocas áreas en la Medicina en las que la evaluación clínica y el diagnóstico, sean tan complejos como lo son en el campo de las demencias. En las últimas dos décadas se ha producido un avance notable en la precisión diagnóstica de estas enfermedades, no solo en la EA sino también en otras entidades como la DFT, la demencia por cuerpos de Lewy o la demencia vascular. De la misma forma, en los últimos años, se ha progresado significativamente en la detección precoz de las demencias, especialmente de la EA, lo que permite una intervención temprana desde un punto de vista terapéutico y social. Surgen, por ello, conceptos como “déficit cognitivo leve” o “fase prodrómica”, que tratan de identificar a pacientes en riesgo o en fases muy iniciales de la enfermedad (Dubois, 2000; Kelley y Petersen, 2007).

## **1.2.2. APROXIMACIÓN DIAGNÓSTICA GENERAL A LAS DEMENCIAS**

El diagnóstico de las enfermedades neurodegenerativas y de las demencias es, a día de hoy, eminentemente clínico. El concepto de demencia ha ido cambiando a lo largo de los años, y son varias las definiciones que se han propuesto por diferentes autores u organismos. Sin embargo, todas ellas recalcan el carácter adquirido de la demencia, la causa orgánica (en contraposición a psiquiátrica), la ausencia de afectación del nivel de consciencia (diagnóstico diferencial con el delirium) y la incapacidad funcional. Los criterios diagnósticos propuestos por la Clasificación Internacional de Enfermedades de la Organización Mundial de la Salud (CIE-10) en 1992 y por la Asociación Americana de Psiquiatría (DSM-IV) en 1994 definen la demencia como un síndrome debido al desarrollo de múltiples déficits cognitivos que ocasionan una interferencia funcional, y que implica una alteración o deterioro de la memoria y de al menos otro dominio cognitivo (lenguaje, praxis, gnosia, función ejecutiva). Una de las limitaciones más importantes de esta definición es que considera la afectación de la memoria como un criterio necesario para el diagnóstico, por lo que muchos pacientes con demencias diferentes a la EA quedarían excluidos de este grupo. Por otra parte, la concordancia entre criterios es baja (Erkinjuntti y cols., 1997). Recientemente, se han propuesto unos nuevos criterios que definen el síndrome de demencia como una alteración progresiva de la cognición o conducta que produce un deterioro en el nivel de funcionamiento previo (McKhann y cols., 2011). Asimismo, la 5ª edición DSM (DSM-5) define el síndrome de demencia (al que se refiere como “trastorno neurocognitivo mayor”) como deterioro cognitivo respecto al rendimiento basal en uno o más de los siguientes dominios cognitivos: atención, función ejecutiva, aprendizaje y memoria, lenguaje, función perceptiva-motora y/o cognición social. Adicionalmente, el deterioro cognitivo debe ocasionar una interferencia con el funcionamiento en las actividades de la vida diaria. En caso de que las actividades de la vida diaria estuvieran preservadas, se hablaría de “trastorno neurocognitivo menor”. Según las nuevas definiciones, la alteración de la memoria no es un criterio necesario para diagnosticar una demencia y puede haber trastornos de conducta con rendimiento cognitivo normal que cumplan criterios de demencia.

El conocimiento de los primeros síntomas y déficits de la enfermedad es una de las claves diagnósticas más importantes ya que ayuda a establecer la topografía cerebral en la que se inicia la neurodegeneración (Miller, 2009). De esta forma, un cuadro que debuta con una alteración de la memoria episódica orienta a una afectación precoz del lóbulo temporal medial y sugeriría una EA como primera posibilidad, mientras que otro que comienza con cambios conductuales y de personalidad sugiere una afectación predominantemente frontal y podría sugerir una DFT vc. El curso clínico también es importante en el diagnóstico de las enfermedades neurodegenerativas, ya que aunque en la mayoría de casos suele ser lentamente progresivo, en ciertas entidades como en la demencia por cuerpos de Lewy o en la demencia vascular pueden existir fluctuaciones (Kipps y Hodges, 2005).

Una lesión cerebral puede expresarse clínicamente mediante tres tipos de manifestaciones: neurológicas (por ejemplo, pérdida de fuerza, trastorno sensitivo, etc.), cognitivas (por ejemplo, pérdida de memoria, disnomia, etc.) y conductuales (por ejemplo, apatía, desinhibición, etc.) (Peña-Casanova 1991). Estas manifestaciones dependen tanto de las características y topografía de la lesión como de las características del individuo. Las primeras manifestaciones se detectan mediante la exploración neurológica, con la evaluación de los nervios craneales, el sistema motor, el sistema sensitivo, la coordinación y la marcha. Las segundas se detectan mediante la exploración de las funciones cognitivas, tanto con una exploración “a pie de cama” como mediante el uso de tests neuropsicológicos estandarizados. Por último, las manifestaciones conductuales se evalúan mediante la anamnesis dirigida y el uso de escalas neuropsiquiátricas (Conn y Thorpe, 2007; McKeith y Cummings, 2005). Por otra parte, es igualmente importante la valoración de la trascendencia que tienen las manifestaciones previamente mencionadas sobre la vida del paciente, lo que se evalúa mediante las escalas de actividades de la vida diaria, tanto básicas como instrumentales y avanzadas. Este abordaje permite una valoración integral de las diferentes manifestaciones clínicas que finalmente conducen al diagnóstico (Peña-Casanova 1991).

## 1.2.2. CLASIFICACIÓN ANATOMOPATOLÓGICA Y BIOMOLECULAR DE LAS DEMENCIAS DEGENERATIVAS

Las enfermedades degenerativas del sistema nervioso central se pueden clasificar teniendo en cuenta las inclusiones celulares y/o la proteína filamentosa que se deposita (Tabla 1.1).

**Tabla 1.1. Clasificación de las enfermedades neurodegenerativas en función de la proteína filamentosa acumulada**

Beta-amiloide	Alzheimer Demencia con cuerpos de Lewy	
Tau	Enfermedad de Pick	3 repeticiones
	Degeneración corticobasal Parálisis supranuclear progresiva Taupatía multisistémica D. con granos argirófilos	4 repeticiones
	Alzheimer D. con predominio de ovillos DLFT ligada mutación gen MAPT	3 y 4 repeticiones
TDP-43	Degeneración lobar frontotemporal-TDP 43 (1-4) Esclerosis lateral amiotrófica	
FUS	DLFT-FUS Esclerosis lateral amiotrófica	
Alfa-sinucleína	Demencia con cuerpos de Lewy Enfermedad de Parkinson Atrofia multisistémica	

La EA se caracteriza a nivel macroscópico por atrofia giral y dilatación ventricular, que afecta en primer lugar a estructuras del lóbulo temporal mesial y posteriormente a los lóbulos frontal y parietal, respetando de forma relativa el córtex occipital y motor primario. A nivel microscópico se observan varias alteraciones morfológicas, aunque ninguna de ellas es específica (Perl, 2010). Por un lado, se observan las llamadas placas seniles, constituidas por acumulación extracelular de proteína beta-amiloide y, frecuentemente, por filamentos helicoidales de tau

fosforilada. Existen dos tipos de placas seniles: las placas difusas (compuestas por beta-amiloide sin tau, relativamente frecuentes en ancianos sin deterioro cognitivo) y las placas neuríticas, que se correlacionan con el grado de deterioro cognitivo y contienen beta-amiloide entremezclado con neuritas engrosadas que contienen filamentos helicoidales de tau. El otro hallazgo histopatológico típico, son los ovillos neurofibrilares, formados por agregaciones intraneuronales de tau.

La proteína tau es una proteína soluble, que participa en el ensamblaje y estabilización de la red de microtúbulos (Spillantini y Goedert, 2013). Tau se expresa en el cerebro adulto en seis isoformas diferentes, que son resultado de un mecanismo de splicing alternativo del ARN mensajero (ARNm), mediante el cual se produce una inclusión o exclusión de ciertos exones, y de un proceso de fosforilación (Bouchard y Suchowersky, 2011). Existen tres isoformas, que carecen del exón 10 del gen tau y presentan tres repeticiones de una región de unión a microtúbulos (Tau 3R). La cuarta repetición es codificada por el exón 10, por lo que las otras tres isoformas, que sí incluyen este exón, presentan cuatro repeticiones de esta región (tau R4) (Delacourte y Buée, 1997). En el cerebro normal, se encuentran similares cantidades de tau 3R y tau 4R. En condiciones patológicas, la proteína tau patológica acumulada puede ser predominantemente 3R, 4R o una mezcla de los dos tipos, como por ejemplo en la EA (Munoz y cols., 2003). La cantidad de tau, su estado de fosforilación, la ratio entre las formas 3R y 4R así como la localización, determinan la afinidad de tau por los microtúbulos y por lo tanto la función de la proteína (Gendron y Petrucelli, 2009). Cuando existe una hiperfosforilación de la proteína tau, esta se vuelve insoluble y precipita formando agregados en las neuronas o la glía. Las taupatías se clasifican en función de la morfología y composición bioquímica de las inclusiones tau-positivas.

Para estadificar los hallazgos histopatológicos y contribuir al diagnóstico de la EA se utilizan unos criterios diagnósticos que utilizan la escala CERAD (*Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease*), que determina la densidad de placas neuríticas, y la escala de Braak y Braak, que clasifica en 6 estadios la presencia de ovillos neurofibrilares según la gravedad y la localización de los mismos (Duyckaerts y Hauw, 1997; Jellinger y Bancher, 1998). En la EA también pueden observarse otros hallazgos inespecíficos, como son la degeneración granulovacuolar y los cuerpos de Hirano, que suelen ocurrir en las neuronas piramidales del hipocampo. También

puede verse el depósito de beta-amiloide en pequeñas arterias y arteriolas leptomeníngicas y corticales. La presencia de depósito de tau y de beta-amiloide ha hecho que la EA se clasifique entre las taupatías y las amiloidosis.

Las degeneraciones lobares frontotemporales (DLFT) engloban a un grupo de enfermedades o, lo que es lo mismo, de patologías moleculares caracterizadas por presentar neurodegeneración cortical, con pérdida neuronal, gliosis y microespongiosis, de los lóbulos frontal y/o temporal. En 2007, Cairns y cols (2007) establecieron cuatro subtipos principales en función de la proteína acumulada: taupatías (DLFT-tau), ubiquitinopatías (DLFT-U), demencia sin cambios histopatológicos específicos y enfermedad por inclusión neuronal de filamentos intermedios. Hasta hace pocos años, se desconocía cuál era la identidad de la principal proteína acumulada en las inclusiones ubiquitina positivas de las DLFT-U. En 2006, dos grupos de investigadores de Estados Unidos y Japón identificaron la proteína TDP-43 (proteína fijadora del ADN TAR 43) como el principal componente de estas inclusiones en la gran mayoría de las DLFT-U (Arai y cols., 2006; Neumann y cols., 2006). Esto condujo a la reclasificación y subdivisión de las DLFT-U en DLFT con inmunorreactividad para TDP-43 (DLFT-TDP) y DLFT-U sin inmunorreactividad para TDP-43. Posteriormente, en 2010, se identificó la proteína de fusión en sarcoma (FUS), como principal componente de las inclusiones en las DLFT-U TDP-43 negativas, que se rebautizaron con el nombre de DLFT-FUS (Neumann y cols., 2009; Neumann y cols., 2009).

Así, tras los nuevos avances en patología y biología molecular, esta clasificación ha experimentado algunas modificaciones. Actualmente, se prefiere clasificar a las DLFT en 3 grupos patológicos principales: DLFT asociada a tau (DLFT-tau), DLFT asociada a la proteína TDP-43 (DLFT-TDP) y DLFT asociada a la proteína FUS (DLFT-FUS). Solo un porcentaje extremadamente pequeño de casos escaparía de esta clasificación (DLFT-otros). Cada uno de los principales grupos patológicos, se subdivide en varias entidades o variantes patológicas en función de la distribución y morfología de las inclusiones proteicas y las características histológicas específicas (Tabla 1.2). Estos grupos originan 6 entidades sindrómicas bien definidas: las 3 variantes clínicas de la demencia frontotemporal (demencia frontotemporal variante conductual [DLFT vc], afasia progresiva primaria no fluente [APPNF] y

demencia semántica [DS]), la demencia frontotemporal asociada a enfermedad de la motoneurona (DFT-EMN), el síndrome de parálisis supranuclear progresiva (SPSP) y el síndrome corticobasal (SCB) (Fernández-Matarrubia y cols., 2013).

Existe un pequeño porcentaje de casos con clínica de DFT que presentan patología de EA (Matías-Guiu y García-Ramos, 2012). Este hallazgo es más frecuente en la APP-logopénica, aunque también se ha descrito en algunos casos de DS (10%) (Alladi y cols., 2007) y DFT vc (5-7%) (Alladi y cols., 2007; Kertesz y cols., 2005; Knopman y cols., 2005).

Dentro del grupo de las sinucleinopatías, se incluyen la demencia con cuerpos de Lewy, la atrofia multisistémica y la EP. La alfa-sinucleína es una proteína cuya función no está completamente aclarada, y que parece que tienen un papel relevante en la sinapsis y la plasticidad neuronal (Clayton y George, 1998; Kaplan y cols., 2003). Es un componente importante de los cuerpos de Lewy, así como de las inclusiones citoplasmáticas halladas en la atrofia multisistémica. A nivel histopatológico, la demencia con cuerpos de Lewy se caracteriza por la presencia en córtex y en tronco cerebral de cuerpos de Lewy. Cabría distinguir dos variantes: la demencia con cuerpos de Lewy asociada a cambios histológicos de enfermedad de Alzheimer (la más frecuente) y la demencia con cuerpos de Lewy sin cambios de EA. Los cuerpos de Lewy son inclusiones esféricas citoplasmáticas intraneuronales inmunorreactivos a alfa-sinucleína, ubiquitina y neurofilamento. También se observan neuritis distróficas de Lewy (Prayson 2005).

**Tabla 1.2. Clasificación histopatológica y biomolecular de las DLFT**

Tipo y subtipo histopatológico		Proteína	Características histopatológicas
DLFT-TAU	Enfermedad de Pick	Tau 3R	Inclusiones citoplasmáticas argirófilas redondeadas (cuerpos de Pick) Células no piramidales giro dentado y área CA1 del hipocampo Neuronas piramidales lóbulos frontales y temporales (capas II y VI)

		<b>Degeneración córticobasal</b>	Tau 4R	Ovillos redondeados en neuronas y glía con predominio cortical Depósito de tau en astrocitos en forma de corona (placa glial) Depósitos en oligodendrocitos ( <i>coiled bodies</i> )
		<b>Parálisis supranuclear progresiva</b>	Tau 4R	Ovillos redondeados en neuronas y glía con predominio subcortical Astrocitos “en penacho”
		<b>Demencia con granos argirófiros</b>	Tau 4R	Depósito en espinas dendríticas Depósitos en oligodendrocitos ( <i>coiled bodies</i> )
		<b>Taupatía multisistémica</b>	Tau 4R	Neocórtex (frontal, temporal y parietal), ganglios basales y tronco del encéfalo
		<b>Demencia con predominio de ovillos</b>	Tau 3R/4R	Ovillos neurofibrilares corticales Ausencia de placas de amiloide
		<b>DLFT ligada Mutación del gen MAPT</b>	Tau 3R, 4R, 3R/4R	Heterogeneidad marcada
<b>DLFT-U</b>	<b>DLFT-TDP</b>	<b>TIPO 1</b>	TDP-43	Abundantes NCI y DN NII variables ( <i>cat eyes</i> )
		<b>TIPO 2</b>	TDP-43	Abundantes DN Pocos o ningún NCI o NII
		<b>TIPO 3</b>	TDP-43	Numerosos NCI Escasos NII/DN
		<b>TIPO 4</b>	TDP-43	Numerosos NII NCI y DN infrecuentes
	<b>DLFT-FUS</b>	<b>Enfermedad por inclusión de filamentos intermedios</b>	FUS	NCI positivos para FUS , filamentos intermedios y ubiquitina; visibles en HyE
		<b>Enfermedad por inclusión de cuerpos basófilos</b>	FUS	NCI positivos para FUS y ubiquitina, negativos para TDP-43, tau y filamentos intermedios; basófilos en HyE
		<b>DLFT atípica con inclusiones ubiquitina positivas</b>	FUS	NCI positivos para FUS y ubiquitina, negativos para TDP-43, tau y filamentos intermedios

<b>OTRAS-DLFT</b>	<b>DLFT sin inclusiones</b>	¿?	Pérdida neuronal y gliosis frontotemporal No evidencia de inclusiones
	<b>DLFT con inmunorreactividad para proteínas del sistema ubiquitina proteasoma</b>	Ubi	Inclusiones positivas para ubiquitina o p62, negativas para tau, $\alpha$ -sinucleína, $\alpha$ -internexina, TDP-43 y FUS

*Nota:* DLFT-Tau: degeneración lobar frontotemporal asociada a depósito de la proteína Tau; DLFT-U: degeneración lobar frontotemporal asociada a depósito de ubiquitina; DLFT-TDP: degeneración lobar frontotemporal asociada a depósito de la proteína fijadora de ADN TAR 43; DLFT-FUS: degeneración lobar frontotemporal asociada a la proteína de fusión en sarcoma; EA: enfermedad de Alzheimer; Ubi: ubiquitina; NCI: inclusiones citoplasmáticas neuronales; NII: inclusiones intranucleares neuronales. Los subtipos de DLFT-TDP 1-4 se han clasificado según el esquema de Mackenzie (Mackenzie y cols., 2011).

#### 1.2.4. ENFERMEDAD DE ALZHEIMER

La EA es la causa de demencia más frecuente. La tasa de incidencia se sitúa entre 10,1 y 39,1 por 1000 casos anuales en mayores de 65 años, y aumenta de forma exponencial con la edad (Jorm y Jolley, 1998; Lobo y cols., 2000). Supone más del 50% de los casos de demencia en población de más de 65 años (Lobo y cols 2000). Por encima de los 85 años, la prevalencia de la EA en países occidentales se estima en torno al 24-33% (Mayeux, 2003). La edad es el factor de riesgo más importante para el desarrollo de EA. Se han descrito asimismo otros factores ambientales y genéticos modificadores del riesgo y del curso de la enfermedad, entre los que se incluyen factores de riesgo vascular como la obesidad, la resistencia a la insulina o la dislipemia, el traumatismo craneoencefálico, el nivel educativo, factores nutricionales, el ejercicio y factores genéticos (Reitz, Brayne, y Mayeux, 2011).

Desde un punto de vista clínico, suele manifestarse como un cuadro de pérdida de memoria episódica de inicio insidioso y curso progresivo. Posteriormente, pueden afectarse otros dominios cognitivos, como el lenguaje, la praxis, las funciones ejecutivas y las funciones visuoespaciales (Miller, 2009).

Los síntomas conductuales son también frecuentes en la EA y están presentes

hasta en un 80% de los pacientes en algún momento de la enfermedad (Jeffrey L. Cummings, 2004). Los síntomas conductuales más frecuentemente referidos por los cuidadores son la depresión, la apatía y la agitación (Chow y cols., 2002; J. L. Cummings y cols., 1994; Ortiz, Fitten, Cummings, Hwang, Fonseca, 2006). La ansiedad y las ideas delirantes también son frecuentes con la progresión de la enfermedad (Tatsch y cols., 2006).

En los últimos años, se ha prestado atención a ciertos fenotipos clínicos conocidos como “variantes focales de la EA”, entre las que destacan la atrofia cortical posterior, la APP, el SCB y la variante frontal de la EA. Son variantes clínicas que difieren en los síntomas de presentación y la evolución típicos, pero que sin embargo presentan una anatomía patológica compatible con EA. Esto indica que son variantes de la misma enfermedad, que sin embargo se inicia en una topografía cerebral distinta a la habitual en la EA (Kramer y Miller, 2000).

En el Anexo II se recogen los nuevos criterios diagnósticos del National Institute on Aging y la Alzheimer's Association (NIA-AA) para la EA (Hyman y cols., 2012), que sustituyen a los de 1984 del NINCDS-ADRDA (National Institute of Neurologic, Communicative Disorders and Stroke - Alzheimer's Disease and Related Disorders Association) (McKhann y cols., 1984).

### **1.2.5. DEMENCIAS FRONTOTEMPORALES**

Las DFT constituyen la tercera causa de demencia degenerativa, después de la EA y la demencia con cuerpos de Lewy, y la segunda en menores de 65 años (Ratnavalli y cols., 2002; Rosso y cols., 2003). La prevalencia de la DFT en estudios poblacionales varía desde 2,7/100.000 (con un pico de 9,4/100.000 en el grupo de 60-69 años) en Holanda (Rosso y cols., 2003) hasta 15,1/100.000 en adultos por debajo de 65 años en Cambridge (Reino Unido), donde hallan la misma prevalencia de EA en este grupo etario (Ratnavalli y cols., 2002). La edad de presentación habitual es la sexta década, aunque existe un amplio rango de variabilidad, pudiendo presentarse desde la tercera a la novena décadas (Hodges y cols., 2003; Johnson, 2005; Ratnavalli y cols., 2002).

El término demencia frontotemporal es un concepto clínico que hace referencia al conjunto de síndromes que se caracterizan por una alteración progresiva del comportamiento o lenguaje, en relación con una atrofia focal de los lóbulos frontal y temporal. En función de los síntomas predominantes o de su momento de aparición en la evolución de la enfermedad, se distinguen 3 síndromes clínicos principales: la DFT vc, la DS y la APPNF (Matías-Guiu y García-Ramos, 2012). En los pacientes en que la DFT se asocia a signos de enfermedad de la motoneurona el cuadro se denomina DFT-EMN (Sagarra y Oliván, 2010). Además, existen otros dos síndromes en estrecha relación con las DFT, el SCB y el SPSP. Estos 6 síndromes clínicos están vinculados a un grupo heterogéneo de afecciones moleculares caracterizadas por presentar neurodegeneración cortical, con pérdida neuronal y microespongiosis de los lóbulos frontal y temporal, que se denominan degeneraciones lobares frontotemporales (DLFT). Así pues, mientras que el término DFT es un concepto clínico, las DLFT hacen alusión a un concepto patológico.

### **1.2.5.1. Demencia frontotemporal variante conductual**

La DFT vc constituye el síndrome clínico más frecuente de las DFT. Se caracteriza por la aparición precoz (en los primeros 3 años) de cambios insidiosos en la personalidad y conducta. La enfermedad comienza habitualmente antes de los 65 años, con una edad media al inicio en torno a los 58 años (Johnson, 2005), aunque es frecuente que el inicio de la clínica sea difícil de precisar, ya que estos pacientes presentan una baja capacidad de introspección y la detección de los primeros síntomas depende del grado de observación de familiares y cuidadores.

Como se ha referido, la DFT vc se caracteriza por cambios insidiosos en la personalidad, conducta interpersonal y modulación emocional, resultado de la desintegración progresiva de los circuitos neurales implicados en la cognición social, la regulación de las emociones, la motivación y la toma de decisiones (Huey y cols., 2009; Kipps y cols., 2009; Piguet y cols., 2011; Seeley, 2008; Seeley y cols., 2008). La apatía es un síntoma muy común y se manifiesta como una pérdida de la motivación y el interés por las actividades personales, y un aislamiento social progresivo. A menudo coexiste con la desinhibición, que conduce a la realización de

actos impulsivos, como gastar dinero en exceso o comportarse de forma indiscreta o sexualmente inapropiada. Se han descrito conductas de ludopatía o, más raro, de hiperreligiosidad como primera manifestación de una DFT vc (Manes y cols., 2010; Postiglione y cols., 2008). La perseveración, con conductas repetitivas y estereotipadas (tendencia a repetir actos motores, frases, historias o bromas), es también un hallazgo característico. Estos pacientes suelen presentar rigidez y escasa flexibilidad mental, por lo que es habitual la falta de adaptación a nuevas situaciones o rutinas. Los trastornos afectivos oscilan desde el aplanamiento afectivo y la frialdad emocional hasta el afecto expansivo con rasgos de hipomanía. Es frecuente encontrar trastornos de la conducta alimentaria, tanto hiperfagia, falta de saciedad y apetencia por alimentos dulces, como pérdida de apetito e hiporexia (Shinagawa y cols., 2009). Aunque se desconocen los mecanismos exactos, estos cambios podrían estar en relación con una disfunción hipotalámica (Piguet, 2011). Los síntomas psicóticos son muy raros, y se han asociado a formas con enfermedad de la motoneurona o a casos de DLFT con enfermedad asociada a la proteína de fusión en sarcoma (DLFT-FUS), en los cuales están presentes hasta en el 50% (Lillo y cols., 2010; Loy y cols., 2010; Urwin y cols., 2010).

En fases tempranas, a pesar de existir alteraciones conductuales y de personalidad acusadas, los test neuropsicológicos pueden ser normales (Mioshi y cols., 2007), dado que reflejan más la disfunción frontal dorsolateral que la ventromedial. Por ello, puede ser útil completar la valoración con escalas neuropsiquiátricas. El *Mini Mental State Examination* (MMSE) no es sensible para el diagnóstico de DFT vc. El examen cognitivo de Addenbrooke (ACE) muestra alteraciones en hasta un 90% de los casos al inicio (Kipps y cols., 2008). Se ha validado la versión española de este test, con una sensibilidad del 92% para la detección de demencia y adecuada discriminación entre EA y DFT vc (Sarasola y cols., 2005), por lo que puede constituir una buena herramienta de cribado. Estos pacientes suelen estar orientados, a diferencia de los pacientes con EA. La evaluación neuropsicológica debe incluir la valoración de las funciones ejecutivas y del resto de dominios cognitivos, que serán útiles en el diagnóstico diferencial, como la memoria, el lenguaje y las funciones visuoespaciales. En España, estos aspectos pueden ser evaluados mediante diferentes subtest incluidos en el Test Barcelona (Quintana y cols., 2011), así como las diferentes pruebas neuropsicológicas normalizadas en el

proyecto NEURONORMA (Peña-Casanova y cols., 2009). Para los diferentes ámbitos de la función ejecutiva destacan el Span verbal (dígitos), los Cubos de Corsi, el *Trail Making Test*, las fluencias verbales, el test de interferencia palabra-color de Stroop y la Torre de Londres.

Clásicamente, se creía que en la DFT vc en fases tempranas predominaba una alteración atencional, de la memoria de trabajo y una disfunción ejecutiva con relativa preservación del lenguaje, memoria episódica y funciones visuoespaciales. De hecho, la alteración de la memoria episódica se consideraba un criterio de exclusión (Neary y cols., 1998). Recientemente, se ha sugerido que los déficits de la memoria episódica pueden ser más frecuentes de lo que se sospechaba (Hornberger y Piguet, 2012; Hornberger y cols., 2010) y algunas series de DLFT con confirmación histológica han encontrado que hasta un 10-15% de los pacientes debutan con alteraciones mnésicas graves al inicio (Graham y cols., 2005; Hodges y cols., 2004), lo que podría cuestionar el criterio de «relativa preservación de la memoria episódica en comparación con las funciones ejecutivas» que está incluido en los criterios diagnósticos vigentes.

Se ha observado que existen pacientes que comienzan con rasgos clínicos de DFT vc pero finalmente no progresan a demencia (Kipps y cols., 2007). Estos casos, que se han denominado «fenocopias», son en su mayoría hombres y pueden mantenerse estables durante años o incluso mejorar (Davies y cols., 2009; Hornberger y cols., 2009). Se diferencian de los verdaderos casos de DFT vc por la ausencia de disfunción ejecutiva en los test neuropsicológicos, la preservación de la memoria y de la cognición social y la ausencia de atrofia (resonancia magnética) o hipometabolismo (tomografía por emisión de positrones) en la neuroimagen (Davies y cols., 2009; Hornberger y cols., 2008; Hornberger y cols., 2009).

El reconocimiento de las emociones, especialmente de las negativas como el miedo, la tristeza o la ira, se altera desde fases precoces (Fernandez-Duque y Black, 2005; Snowden y cols., 2008). También puede existir dificultad para el reconocimiento de emociones más complejas, como la vergüenza (Sturm y cols., 2008). Estos cambios no son específicos de la DFT vc y también pueden observarse en otros subtipos de DFT, como la DS. Los pacientes con DFT vc también presentan

alteraciones en diferentes aspectos de la cognición social. La ausencia de empatía y la frialdad emocional son frecuentes y pueden evidenciarse a través de test específicos (Fernandez-Duque y cols., 2010). Es común que estos pacientes presenten dificultades para intuir las intenciones de otros, entender el punto de vista de los demás, identificar el sarcasmo o entender situaciones que requieran un juicio moral (Gregory y cols., 2002; Lough y cols., 2006; Torralva y cols., 2009).

Las actividades de la vida diaria (AVD) se alteran de forma más grave y precoz que en las variantes con afectación del lenguaje o en la EA (Kipps y cols., 2008; Rosen y cols., 2005; Wicklund y cols., 2007) independientemente de la duración de los síntomas o los resultados en los test neuropsicológicos y muchos pacientes pueden mostrar alteraciones en las AVD desde fases iniciales.

La DFT vc supone un reto diagnóstico, especialmente en estadios precoces, dado que muchos de los síntomas son idénticos a los que se pueden encontrar en cuadros psiquiátricos o en otras demencias (Loy y cols., 2010). Recientemente, en un intento de mejorar la precisión diagnóstica de la DFT vc, se han propuesto unos nuevos criterios diagnósticos (Anexo III) (Rascovsky y cols., 2007). Estos criterios, más flexibles y menos restrictivos, han demostrado ser más sensibles que los previos (McKhann y cols., 2001; Neary y cols., 1998), aunque parece que en mayores de 65 años la sensibilidad disminuye.

La supervivencia mediana de la DFT se estima en 6-11 años desde el inicio de los síntomas y 3-4 años desde el diagnóstico (Kertesz y cols., 2007; Rascovsky y cols., 2005; Roberson y cols., 2005). La mayoría de los estudios indican que en la DFT la supervivencia es menor y el deterioro cognitivo y funcional más rápido que en la EA (Kertesz y cols., 2007; Rascovsky y cols., 2005; Roberson y cols., 2005), aunque existen otros estudios que no apuntan lo mismo (Pasquier y cols., 2004). En la DFT vc, se han propuesto como factores que reducen la supervivencia la asociación con EMN (supervivencia de 2,4-4,9 años desde el inicio y 1,2-1,4 años desde el diagnóstico) (Roberson y cols., 2005) y la presencia de alteración del lenguaje al diagnóstico (Garcin y cols., 2009).

La escala Clinical dementia rating (CDR) fue concebida inicialmente para EA

y puede infraestimar la gravedad de la demencia en la DFT vc debido a que valora fundamentalmente la alteración de la memoria (Knopman y cols., 2008). A pesar de ello, es la escala funcional de referencia y la más usada en la mayoría de los estudios realizados (Morris, 1997)

### **1.2.5.2. Afasia progresiva primaria**

La APP es un síndrome clínico caracterizado por un deterioro insidioso del lenguaje de etiología neurodegenerativa. La alteración del lenguaje debe ser la manifestación clínica predominante durante las fases iniciales, estando el resto de dominios cognitivos (memoria, habilidades visuoespaciales, etc.) preservados, y justificándose la limitación en las actividades de la vida diaria únicamente por la disfunción del lenguaje. Se trata de síndrome heterogéneo que puede ser el modo de presentación de diversas enfermedades neurodegenerativas. En los últimos años se ha profundizado, en la clasificación de la APP en varias formas clínicas y la descripción de biomarcadores, lo que puede contribuir a predecir la anatomía patológica.

La edad de comienzo habitual oscila entre los 50 y los 70 años (Mesulam, 2001) y la frecuencia es similar entre ambos sexos (Gorno-Tempini y cols., 2004; Westbury y Bub, 1997). La frecuencia en la población general es desconocida.

La gran mayoría de casos de APP son esporádicos (Mesulam, 2007; Rogalski y Mesulam, 2009). Una proporción minoritaria de pacientes pertenecen a familias con mutaciones en el cromosoma 17, bien en el gen que codifica la proteína tau asociada a microtúbulos (MAPT) o la progranulina (Mesulam, 2007; Snowden y cols., 2006). Las mutaciones en la progranulina típicamente se presentan como afasia no fluente o logopénica (Rohrer y cols., 2010; Snowden y cols., 2006), mientras que las mutaciones de MAPT principalmente como afasia no fluente o semántica, en este último caso habitualmente con alteración conductual asociada (Bessi y cols., 2010; Pickering-Brown y cols., 2008). No obstante, las distintas mutaciones pueden manifestarse con fenotipos variados y lo habitual es el hallazgo de síndromes distintos (APP, DFT vc) dentro de los miembros de una misma familia (Snowden y cols 2006).

Se han descrito 3 subtipos clínicos principales de APP, que a su vez se asocian a un patrón radiológico anatómico y funcional distinto (Bonner y cols., 2010; Gorno-Tempini y cols., 2004). Estas variantes son las formas agramatical/no fluente (APP-NF); semántica (DS); y logopénica/fonológica (APP-L), incluyéndose los tres en el grupo sindrómico de demencias frontotemporales. Existe, sin embargo, una minoría de pacientes (APP inclasificable) que no pueden incluirse en ninguno de estos grupos, bien porque presentan síntomas lingüísticos aislados o bien porque tienen características de más de un grupo. Recientemente se han publicado los criterios diagnósticos de las tres variantes de APP (Gorno-Tempini y cols., 2011) (Anexo IV).

La variante agramatical se caracteriza por un lenguaje hipofluente y laborioso, con agramatismo, parafasias fonémicas, dificultad en la comprensión de estructuras gramaticales complejas y en ocasiones apraxia del habla. Puede haber acalculia, apraxia ideomotora y orofacial, todo ello de intensidad leve al menos al inicio. También puede estar alterada la prosodia.

La variante semántica se produce por una pérdida progresiva del contenido semántico del lenguaje, lo que se manifiesta clínicamente como un lenguaje espontáneo fluente y gramaticalmente correcto, que progresivamente va haciéndose vacío de significado, con aparición de circunloquios y parafasias semánticas. Existe alteración en la nominación por confrontación, así como en la comprensión de palabras sencillas y en el conocimiento de los objetos. Habitualmente, la comprensión de frases y la repetición están conservadas. Puede haber, además, dislexia superficial y agnosia visual asociativa, así como prosopagnosia (Hodges y Patterson, 2007).

La variante logopénica se caracteriza por un lenguaje marcadamente anómico, con frecuentes pausas y circunloquios. Esto produce un lenguaje espontáneo lento y con una fluencia falsamente reducida, con frecuentes pausas durante la búsqueda de palabras, lo que podría confundirse con la variante agramatical. Sin embargo, la articulación, la prosodia y la gramática están conservadas, así como la comprensión de palabras sencillas. La repetición de frases, en cambio, está también afectada, siendo esta y el déficit en la evocación de palabras las dos características fundamentales. Por todo ello, se asemeja a una afasia de conducción. A diferencia de la DS, en la APP-L los pacientes suelen ser capaces de señalar el objeto correcto

cuando este es nominado por el explorador y pueden describir (o al menos gesticular) su uso, ya que el trastorno parece ser secundario al daño en el circuito fonológico de la memoria de trabajo verbal, mantendiéndose intacto el conocimiento del significado de las palabras.

Aunque las variantes clínicas se definen por la semiología de la afasia, existen otros síntomas asociados que pueden ayudar en el diagnóstico. Así, las alteraciones conductuales se encuentran con frecuencia en la variante semántica, pero no en la agramatical ni logopéica, especialmente desinhibición, comportamientos motores aberrantes y trastornos de la alimentación (Rosen y cols., 2006) . Los signos extrapiramidales en la exploración neurológica inicial son más frecuentes en las variantes agramatical y logopéica que en la semántica, en que son excepcionales (Adlam y cols., 2006; Davies y cols., 2005). En concreto, la bradicinesia (hipomimia fundamentalmente) y la rigidez (sobre todo apendicular y bilateral) son más frecuentes en la variante agramatical (Kremen y cols., 2011), mientras que las alteraciones de la marcha (menos específicas de patología extrapiramidal) en la forma logopéica. Por tanto, las alteraciones conductuales y el parkinsonismo leve podrían tener valor en la distinción entre formas clínicas en casos dudosos, aunque no se contemplen entre los criterios diagnósticos.

La edad media de inicio suele oscilar entre los 50 y los 70 años (Le Rhun y cols., 2005), aunque puede aparecer en un amplio rango de edad (Grossman, 2010). Una vez establecido, el trastorno afásico tiende a progresar, evolucionando en muchos casos hacia el mutismo (Matias-Guiu, y cols., 2014). En las APP la pérdida de la independencia ocurre de forma más tardía que en otros trastornos neurodegenerativos (a los 7 años en el 50% de los pacientes según LeRhun y cols). La supervivencia, en cambio, es similar, en torno a los 7-10 años (Le Rhun y cols 2005), aunque estudios recientes sugieren un curso más lentamente progresivo (Hodges y cols., 2010). En algunos pacientes, la afectación del lenguaje continúa siendo la manifestación clínica única o predominante durante muchos años. En otros, sin embargo, aparecen déficits adicionales (cognitivos, conductuales, extrapiramidales, etc.) (Mesulam 2007; Rogalski y Mesulam 2009). En fases iniciales, se admite la presencia de acalculia, apraxia ideomotora y visuoconstructiva, siempre que sean de intensidad leve y que no sean la causa de la limitación funcional del paciente. En el estudio de seguimiento

longitudinal de Kertesz y cols. (2007), un 54% desarrolló durante el seguimiento un segundo o tercer síndrome distinto de la APP (DFT vc, SPSP, SCB).

La evolución puede monitorizarse clínicamente, aunque las escalas utilizadas habitualmente en la EA, como la CDR, suelen infraestimar la interferencia funcional ocasionada por el déficit del lenguaje en estos pacientes (Osher y cols., 2007). El test Addensbrook's *Cognitive Examination* puede ser útil para el diagnóstico y la evolución (Leyton y cols., 2010). Se ha diseñado además una escala específica, *Progressive Aphasia Severity Scale* (Dickerson, 2011)(Dickerson 2011), que evalúa 10 dominios del lenguaje mediante la entrevista clínica al paciente y cuidador, y que se correlaciona con el grado de atrofia selectiva (Sapols., 2010).

### **1.3. NEUROIMAGEN FUNCIONAL EN LAS ENFERMEDADES NEURODEGENERATIVAS**

La tomografía por emisión de positrones es una técnica de imagen que proporciona información sobre la función cerebral. Se basa en la administración de un átomo radiactivo (radioisótopo) unido a una molécula biológica (trazador), cuyo comportamiento se desea evaluar (Carreras-Delgado y cols 1997). Esto permite el estudio de diversos procesos biológicos, como el metabolismo cerebral con 2-deoxi-2-[18F]fluoro-D-glucosa (FDG), la perfusión cerebral con 15-O-H<sub>2</sub>O, los receptores GABA-A con 11C-Flumacenoilo o el depósito de amiloide con florbetapir. Hasta la fecha, la mayor aplicación y utilidad de la PET en Neurología se ha encontrado con el uso de FDG. Los estudios con este ligando han demostrado mejorar la sensibilidad diagnóstica de la evaluación clínica de las demencias. Así, en una revisión de varios estudios de EA con confirmación anatomopatológica, el uso de la FDG-PET aumentó la sensibilidad del diagnóstico clínico de "EA probable" del 66±17% al 91,5±3,5% (Silverman, 2004), manteniendo valores similares de especificidad. Cuando se trata de diagnosticar o identificar tanto EA posible como probable, el uso de la FDG-PET no aumenta la sensibilidad frente al diagnóstico clínico pero sí la especificidad (55,5% ±5,5% vs 70% ± 3%). El uso de la FDG-PET ha mostrado también su utilidad en el diagnóstico precoz de la EA, y en la evaluación del riesgo de conversión desde deterioro cognitivo leve a demencia (Prestia y cols., 2013). Según un estudio de EA

con confirmación anatomopatológica, la precisión diagnóstica de la FDG-PET en la evaluación inicial es equiparable a la de una evaluación tras 4 años de seguimiento (Jagust y cols., 2007). Por ello, el uso de la FDG-PET en la evaluación de pacientes con demencia permite una mayor precisión diagnóstica, un tratamiento precoz y una mejor planificación de los cuidados que necesita el paciente, disminuyendo el estrés derivado de un diagnóstico incierto.

### **1.3.1. FUNDAMENTOS FÍSICOS DE LA FDG-PET**

El radioligando FDG, una vez introducido en el organismo, es captado y almacenado por la célula como si fuera glucosa por lo que la captación de FDG en las células es proporcional al grado de metabolismo celular. El cerebro en condiciones de reposo requiere una alta demanda de oxígeno y nutrientes, que suponen el 15% del metabolismo corporal total, y 7,5 veces el metabolismo medio del resto del cuerpo por unidad de masa tisular. La mayor parte de este exceso metabólico se debe a la actividad de las neuronas, las cuales dependen de un suministro continuo de glucosa y oxígeno desde la sangre debido a las escasas reservas de glucógeno y oxígeno cerebrales (Guyton y Hall 2001). La mayor parte de la energía, se emplea en el mantenimiento de los potenciales de acción y las sinapsis, especialmente la región postsináptica (Attwell y Iadecola, 2002), actividad que está concentrada en la sustancia gris. Por lo tanto, la captación de FDG en el cerebro refleja el consumo energético producido por la actividad sináptica. En otras palabras, es un excelente marcador de la función sináptica y la densidad neuronal de la sustancia gris y por ello la presencia de hipocaptación en la FDG-PET es un hallazgo característico de la neurodegeneración. La FDG-PET es la única herramienta que permite evaluar *in vivo* el metabolismo cerebral en reposo. Esto explica el potencial de la FDG-PET en el campo de las demencias y otras enfermedades neurodegenerativas (Silverman 2009).

Una vez llega a la célula la FDG, el radioisótopo  $^{18}\text{F}$  libera un positrón que viaja una corta distancia, submilimétrica, perdiendo energía hasta encontrarse con un electrón. En este momento, ambos se aniquilan y la masa de ambos se convierte en energía en forma de rayos gamma. Se emiten entonces dos fotones de 0,511 MeV que viajan en sentidos opuestos formando un ángulo de  $180^\circ$  (Baley y cols 2005). Dado

que la distancia que recorren los fotones está determinada por la energía, que es constante, y los fotones viajan en direcciones opuestas en un ángulo también constante, las cámaras PET son capaces de detectar y posteriormente deducir dónde se produjo la aniquilación. La detección simultánea de dos fotones formando un ángulo de 180° se conoce como “coincidencia”. Las cámaras PET son capaces de detectar los fotones con gran eficiencia y una buena resolución espacial, ya que no se necesita una colimación convencional y la detección no se limita a los fotones que van en ángulo recto respecto al detector, como sucede en la SPECT (Baley y cols 2005).

El sistema de PET consta de múltiples detectores en anillos. Éstos consisten en cristales de escintilación unidos a tubos fotomultiplicadores. Los cristales utilizados en los equipos de PET actuales son de bigermanato de bismuto (BGO), oxiortosilicato de gadolinio (GSO) u oxiortosilicato de lutecio (LSO), que constan de una serie de ventajas derivadas de un mayor poder de frenado sobre los cristales utilizados previamente (Wells y cols 2009).

Durante los procesos de adquisición o reconstrucción se aplican una serie de correcciones para asegurar una correcta cuantificación y medición, con el fin de evitar una serie de limitaciones físicas de la PET. Son las correcciones para eventos aleatorios, dispersión de radiación, atenuación de los fotones emitidos y por tiempo muerto (Pietrzyk 1997) Por último, una vez el detector de la PET detecta los fotones derivados de una aniquilación, los datos son reconstruidos para producir imágenes en los planos axial, coronal y sagital. Actualmente, la mayoría de equipos de PET van asociados a una técnica de imagen estructural, habitualmente Tomografía Computerizada (TC), lo que permite el corregistro de la imagen funcional de la PET con la imagen anatómica de la TC.

### **1.3.2. ESTUDIOS PET EN DEMENCIAS**

Los primeros estudios PET en demencias se centraron en la EA, tratando de identificar un patrón que evidenciara el daño existente en esta enfermedad. Los pacientes con EA muestran un patrón bastante característico, que consiste en hipometabolismo en región parietotemporal y cíngulo posterior. Con la evolución de

la enfermedad, se produce una afectación de áreas frontales, manteniéndose en cambio indemnes o con menor grado de afectación el córtex motor primario, el córtex occipital y los ganglios basales (Mielke y cols., 1996; Minoshima y cols., 1994). La afectación del giro cingulado posterior y del precuneus es uno de los signos más precoces, pudiendo aparecer incluso en fases preclínicas (Minoshima y cols., 1997; Reiman y cols., 1996), si bien puede ser difícil de valorar en la inspección visual debido a que estas regiones suelen ser hipermetabólicas respecto a la media del metabolismo del resto de la corteza cerebral (Herholz, 2003).

A medida que se han ido estudiando otras enfermedades neurodegenerativas se han identificado otros patrones metabólicos, típicos de cada una de ellas. De esta forma, la demencia frontotemporal variante conductual presenta un patrón característico de hipometabolismo predominantemente frontomesial, así como frontolateral y temporal (Kanda y cols., 2008).

Sin embargo, en la DFT no es infrecuente hallar hipometabolismo temporoparietal lo que, si se considera de forma aislada, puede inducir a errores diagnósticos. Es erróneo asumir que el diagnóstico de DFT sólo puede realizarse en ausencia de afectación de las regiones que típicamente se afectan en la EA. Así, la presencia de hipometabolismo en cíngulo anterior y/o región temporal anterior indica una alta probabilidad diagnóstica de DFT, incluso en presencia de hipometabolismo temporoparietal (Womack y cols., 2011).

La demencia con cuerpos de Lewy muestra un patrón similar a la EA pero con hipometabolismo occipital asociado (Minoshima y cols., 2001). En la parálisis supranuclear progresiva se observa una disminución del metabolismo en el lóbulo frontal, los ganglios basales y el mesencéfalo y en la degeneración corticobasal un hipometabolismo parietal, estriatal, talámico y frontal, con frecuencia asimétrico (Herholz, 2003).

La capacidad diagnóstica de la FDG-PET en la EA ha sido evaluada en varios estudios con confirmación anatomopatológica (Bohnen y cols., 2012), hallando una sensibilidad entre 84 y 96,7% y una especificidad de 73-85,7% para el diagnóstico de EA frente a otras demencias (Foster y cols., 2007; Jagust y cols., 2007; Minoshima y

cols., 2001; Silverman y cols., 2001). Para el diagnóstico diferencial entre EA y demencia frontotemporal se halló una sensibilidad de 96,7% y una especificidad de 85,7% en un estudio con confirmación histológica (Foster y cols., 2007).

Se ha demostrado también el valor de la FDG-PET en el diagnóstico de casos atípicos o dudosos de demencia, contribuyendo a reorientar y aclarar el diagnóstico en el 56% de los casos (Laforce y Rabinovici, 2011). Ha mostrado ser especialmente útil en pacientes jóvenes con sospecha de demencia, en los que la elevada especificidad de la FDG-PET para el diagnóstico de EA (81%), DFT (95%) y DCL (99%) implica que un estudio normal haga muy poco probable el diagnóstico de demencia (Panegyres y cols., 2009).

Por otra parte, también se ha estudiado su utilidad como marcador precoz de demencia (Bocchetta y cols., 2014). La aparición de alteraciones en el metabolismo cerebral en la FDG-PET precede en años a la aparición de los primeros síntomas, y se correlaciona con la gravedad de la demencia y con la extensión de las lesiones en la anatomía patológica (Mosconi y cols., 2009). Así pues, la FDG-PET es una herramienta muy útil para el diagnóstico precoz de la enfermedad, incluso en la fase asintomática, cuando no existen alteraciones en la neuroimagen estructural (Sperling y cols., 2011). Esto tiene su utilidad en la evaluación del riesgo de conversión a demencia en pacientes con deterioro cognitivo. Así, la presencia de hipometabolismo temporoparietal predice con un 75-100% de fiabilidad la progresión desde déficit cognitivo leve a EA (Anchisi y cols., 2005; Arnáiz y cols., 2001; Drzezga y cols., 2003, 2005; Herholz y cols., 1999), mientras que un estudio FDG-PET cerebral normal hace improbable la progresión de deterioro cognitivo en los siguientes 3 años (Silverman y cols., 2001). Por otra parte, la aparición de alteraciones metabólicas en el estudio FDG-PET podría ser también de utilidad en la evaluación de pacientes jóvenes asintomáticos con alto riesgo genético de desarrollar EA, indicando una mayor probabilidad de desarrollo de demencia (Small y cols., 2000).

Otra de las aplicaciones de FDG-PET como biomarcador de la enfermedad, es su uso en ensayos clínicos con tratamientos modificadores, no sólo para la selección de pacientes y para medir la eficacia terapias ensayadas, sino también para disminuir el tamaño muestral necesario y la duración de los estudios (Chow y cols., 2011;

Reiman, 2011).

En los últimos años, se han desarrollado nuevos radioligandos, entre los que destacan los trazadores que pretenden detectar el depósito de amiloide (Herholz y Ebmeier, 2011; Mathis y cols., 2012; Vandenberghe y cols., 2013). El primer trazador desarrollado fue 11C-PIB (Mathis y cols., 2012), que se ha estado usando en estudios de investigación en humanos desde hace doce años. El mayor inconveniente de este radiotrazador es que la vida media del 11C es tan sólo de 20 minutos, por lo que requiere que exista un ciclotrón para su síntesis en las instalaciones donde se realiza la PET. Posteriormente, se han desarrollado trazadores que se unen a 18F en lugar de a 11C, que tiene una vida media mayor (110 minutos) y puede ser sintetizado en un lugar diferente al de donde se realiza la PET. Actualmente, existen los siguientes trazadores de amiloide aprobados por la *Food and Drug Administration*: [18F]Florbetapir, [18F]flutemetamol y [18F]florbetaben (Mathis y cols., 2012). Existe un cuarto radiotrazador unido a 18F, AZD4694, que aún se encuentra en fase de estudio (Mathis y cols., 2012). Todos estos compuestos se unen con elevada afinidad a la proteína betaamiloide fibrilar (fundamentalmente a las placas neuríticas de betaamiloide aunque también a las placas difusas) pero no a los ovillos neurofibrilares (Vandenberghe y cols., 2013).

En estudios con florbetapir correlacionados con autopsia se ha encontrado una sensibilidad de 92-96% y una especificidad del 100% para la detección de placas neuríticas de amiloide (Clark y cols., 2012). No obstante, dado que en torno a un 20-30% de sujetos de edad avanzada cognitivamente sanos pueden tener depósito de amiloide (Chetelat y cols., 2013), el resultado de la PET de amiloide ha de interpretarse con precaución. Aunque algunos estudios sugieren una posible asociación entre el depósito de amiloide en sujetos ancianos cognitivamente sanos y el desarrollo de deterioro cognitivo y EA (Villemagne y cols., 2011), se desconoce con exactitud el significado clínico de este hallazgo. Por lo tanto, una PET con florbetapir positiva indica presencia moderada/grave de de placas neuríticas, aunque no establece un diagnóstico de demencia tipo Alzheimer. A diferencia del hipometabolismo en la FDG-PET y la progresión del deterioro cognitivo, que sí que guardan una relación, no se ha encontrado asociación entre la carga de amiloide detectada y el grado de deterioro cognitivo, por lo que la PET de amiloide no parece

ser útil para evaluar la progresión del deterioro cognitivo ni para monitorizar la respuesta al tratamiento (Perani, 2014). Otro radiotrazador en investigación es el 18F-FDDNP, que presenta menor afinidad y especificidad que los anteriores al beta amiloide, y se une tanto a los ovillos neurofibrilares de tau como a las placas de amiloide (Small y cols., 2006).

Se está tratando de desarrollar radiotrazadores específicos para la proteína tau, aunque existen dificultades técnicas, como es que el depósito de tau sea intracelular o existan varias isoformas y polimorfismos de la proteína, por lo que de momento la mayoría de radiotrazadores todavía están en una fase de investigación preclínica (Villemagne y Okamura, 2014).

Así pues, la FDG-PET es una técnica útil en el diagnóstico diferencial de las demencias degenerativas, y una buena herramienta para la detección precoz de estas enfermedades, incluso en fases en que la neuroimagen estructural puede ser normal. De hecho, la presencia de un patrón de metabolismo compatible en la FDG-PET es uno de los criterios diagnósticos de la EA y la DFT vc. La FDG es un excelente marcador de la función sináptica y de la densidad neuronal de la sustancia gris. Por tanto, la hipocaptación de FDG en determinadas regiones cerebrales indica la existencia de neurodegeneración a ese nivel. Existen técnicas de análisis de imagen basado en vóxeles que permiten cuantificar el metabolismo cerebral regional. El análisis cuantitativo del metabolismo cerebral puede revelar interesantes asociaciones entre déficits cognitivos o conductuales y regiones cerebrales determinadas, incluso en pacientes con una afectación cerebral difusa. El análisis basado en vóxeles de las imágenes de PET cerebral de pacientes con demencia puede aportar información valiosa acerca de la localización de determinadas funciones cerebrales, especialmente de aquellas implicadas en la conducta social y las emociones. Existen, como veremos más adelante, diversos estudios que emplean esta técnica para evaluar la correlación neuroanatómica de los síntomas conductuales en las demencias.

## **2. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS**



Como se ha visto, la apatía es una de las manifestaciones conductuales más prevalentes y discapacitantes de las demencias. Existen aún pocos instrumentos de medida que evalúen la apatía desde un punto de vista multidimensional. De entre ellos, la escala LARS es la única que ha sido validada en castellano en pacientes ambulatorios con deterioro cognitivo y demencia. La tomografía por emisión de positrones con FDG es una técnica de imagen que proporciona información sobre la función cerebral. Ha demostrado ser muy útil en el diagnóstico precoz y el diagnóstico diferencial de las demencias, así como para evaluar la respuesta a fármacos modificadores en investigación. Existen técnicas de análisis de imagen basado en vóxeles que permiten cuantificar el metabolismo cerebral regional. El análisis cuantitativo de las imágenes de PET cerebral de pacientes con demencia puede aportar información valiosa acerca de la localización de determinadas funciones cerebrales, especialmente de aquellas implicadas en la conducta social y las emociones.

Tras el análisis y revisión de la literatura que aparece en la introducción, nos planteamos las siguientes hipótesis:

- La apatía es un síndrome multidimensional en el que se pueden distinguir diferentes subtipos, asociados a disfunción de diferentes circuitos neurales.
- La DFT y la EA presentan diferentes perfiles clínicos de apatía.
- Las regiones cerebrales relacionadas con la apatía son diferentes en cada tipo de demencia.
- La presencia de apatía en pacientes con demencia se asocia a un mayor deterioro funcional de forma independiente al diagnóstico clínico, tiempo de evolución de la enfermedad o rendimiento cognitivo.

A partir de estas hipótesis nos planteamos los siguientes objetivos:

**Objetivos principales:**

- Analizar y comparar los perfiles clínicos de apatía en la DFT vc y la EA.
- Estudiar la relación entre la presencia de apatía y el metabolismo cerebral mediante PET-FDG en cada tipo de demencia.
- Estudiar la relación entre los niveles de apatía según la escala LARS y el metabolismo cerebral mediante PET-FDG en la DFT vc y la EA .
- Estudiar la relación entre cada dimensión de la apatía según la escala LARS y el metabolismo cerebral mediante PET-FDG.

**Objetivos secundarios:**

- Evaluar si la presencia de apatía en pacientes con demencia se asocia a un mayor deterioro funcional de forma independiente al diagnóstico clínico, tiempo de evolución de la enfermedad y rendimiento cognitivo.
- Analizar y comparar el perfil neuropsicológico de pacientes con y sin apatía.

### **3. MATERIAL Y MÉTODOS**



### 3.1. TIPO DE INVESTIGACIÓN Y DISEÑO DEL ESTUDIO

Con el fin de contrastar las hipótesis y cumplir los objetivos planteados del estudio, se diseñó un estudio observacional y descriptivo, de corte transversal, de una serie de casos, con la metodología que a continuación se reseñará.

### 3.2. POBLACIÓN Y ÁMBITO DEL ESTUDIO

Se seleccionaron pacientes procedentes de las consultas de Neurología de la Cognición y Conducta del Servicio de Neurología del Hospital Clínico San Carlos con diagnóstico de EA, DFT vc y APP, según los criterios diagnósticos internacionales. En todos los casos, el diagnóstico había sido establecido por un neurólogo con experiencia en trastornos de la cognición y conducta, tras una evaluación completa que incluía una valoración clínica, exploración neuropsicológica, y neuroimagen cerebral (TC y/o RM). La muestra se seleccionó de forma consecutiva hasta alcanzar una  $n$  total de al menos 100 pacientes, y el mismo número de sujetos en los grupos EA y DFT vc. Todos los sujetos incluidos y/o su representante legal otorgaron su consentimiento para participar en el estudio. Se excluyeron aquellos sujetos que presentaban algún criterio de exclusión o que rehusaron firmar el consentimiento informado (Anexo VII).

Los criterios de exclusión fueron los siguientes:

1. Edad menor de 45 o mayor de 90 años
2. Presencia de enfermedades sistémicas activas con potencial afectación cognitiva
3. Historia previa de lesión cerebral
4. Presencia en la neuroimagen cerebral (TC o RM) de infartos territoriales antiguos, leucoencefalopatía de pequeño vaso (escala *Age related White matter disease*  $\geq 2$ ) (Wahlund y cols., 2001) hemorragias intra- o extraaxiales u otras lesiones intracraneales
5. Historia de enfermedad psiquiátrica o enfermedad psiquiátrica activa
6. Cambios en los últimos tres meses en la medicación para la demencia u otros

fármacos con efecto sobre el sistema nervioso central

7. Déficit visual o auditivo grave
8. Demencia en estadio avanzado (CDR > 2)

Se reclutaron en total 102 sujetos: 42 pacientes con diagnóstico de EA, 42 pacientes con DFT vc (DFT vc aislada, n = 34; DFT-EMN, n = 4; fenocopias, n = 4) y 18 pacientes con APP (APP-L, n = 9; APP-NF, n = 6; DS = 3).

### **3.3. PERIODO DEL ESTUDIO**

El reclutamiento de pacientes se llevó a cabo durante el periodo comprendido entre abril de 2013 y octubre de 2014.

### **3.4. PROTOCOLO Y RECOGIDA DE DATOS**

#### **3.4.1. PROTOCOLO DEL ESTUDIO**

Todos los pacientes fueron sometidos al mismo protocolo de estudio, que incluyó:

- Anamnesis detallada
- Exploración neurológica general
- Evaluación neuropsicológica de cribado, general y específica
- Evaluación neuropsiquiátrica
- Evaluación funcional
- PET-TC con <sup>18</sup>F-FDG, realizado con menos de 30 días respecto a la valoración clínica.

La evaluación neuropsicológica incluyó:

- Tests de cribado: MMSE y Addenbrooke's Cognitive Examination
- Exploración neuropsicológica general mediante subtests del test Barcelona:
  - Orientación en espacio y tiempo

- Series en orden inverso (puntuación directa y corregida por tiempo)
- Repetición del error semántico
- Material verbal complejo
- Gesto simbólico (orden e imitación)
- Mímica de uso de objeto (orden e imitación)
- Imitación de posturas (uni- y bimanual)
- Secuencias de posturas
- Praxis constructiva gráfica a la copia (puntuación directa y corregida por tiempo)
- Abstracción verbal
- Exploración neuropsicológica específica mediante la batería de tests neuropsicológicos normalizados en el protocolo NEURONORMA:
  - Span verbal directo e inverso
  - Span visual directo e inverso (Cubos de Corsi)
  - *Trail Making Test A y B*
  - *Symbol Digit Modality test*
  - *Boston Naming Test*
  - Figura de Rey-Osterrieth (copia, memoria 3 y 30 minutos, reconocimiento)
  - *Free and Cued Selective Reminding Test*
  - Evocación verbal (animales y palabras por “p”)
  - *Stroop test*
  - Torre de Londres (versión Drexel)
  - *Visual and Object Perception Battery*

La recogida de datos se realizó en un formulario de registro que puede consultarse en el Anexo V. En este formulario se registraron datos demográficos, clínicos, hallazgos de la exploración neurológica general y resultados de la evaluación neuropsicológica, la evaluación neuropsiquiátrica y las escalas funcionales.

Los antecedentes de hipertensión arterial, diabetes mellitus, dislipemia, historia de ictus y cardiopatía fueron investigados mediante la anamnesis al paciente y a sus familiares, así como la mediante la revisión de la historia clínica. Se utilizaron

los criterios diagnósticos vigentes para estas patologías (American Diabetes Association, 2004; Chobanian y cols., 2003; Grundy y cols., 2004).

### **3.4.2. EXPLORACIÓN NEUROLÓGICA**

La exploración neurológica incluyó la valoración de los nervios craneales (pupilas, reflejo fotomotor, alineamiento ocular, seguimiento ocular, movimientos oculares sacádicos, movimientos oculares anormales y pares craneales bajos), sistema motor (tono, trofismo, balance muscular, reflejos miotáticos y reflejo cutáneo-plantar), sensibilidad tactoalgésica y propioceptiva, coordinación (maniobras dedonariz y talón-rodilla), reflejos primitivos (palmomentoniano y pólicopalmomentoniano; grasping; hociqueo al tacto y a la percusión; y glabellar), negligencia visuoespacial (test de la bisectriz y test de Muntada) y extinción sensitiva y visual.

### **3.4.3. EXPLORACIÓN DE LA LATERALIDAD**

La lateralidad se exploró mediante una versión abreviada del test de Harris, que tiene en cuenta el lado dominante en extremidades superiores, extremidades inferiores y la visión (Lezak y cols 2012). Los ejercicios propuestos fueron: lanzar una pelota y escribir, mirar por un agujero de un papel y patear una pelota. Se consideró diestro o zurdo cuando el paciente utilizó el lado derecho o el lado izquierdo, respectivamente, en todas las pruebas empleadas. Se definió como lateralidad cruzada en el resto de casos.

### **3.4.4. EXPLORACIÓN NEUROPSICOLÓGICA DE CRIBADO**

Se aplicó la versión del test Mini-Mental State Examination (MMSE) (Folstein y cols., 1975) incluida en la versión española del test Addenbrooke's Cognitive Examination (ACE). Se trata del test cognitivo más de uso más extendido los estudios realizados en el ámbito de las demencias. Tiene un tiempo de administración medio de 10 minutos y su puntuación máxima es de 30 puntos. Evalúa

orientación temporal y espacial, registro mnésico, atención y cálculo, recuerdo, lenguaje y praxis constructiva básica.

Asimismo, se administró la versión en castellano del test ACE I (Mathuranath, y cols., 2000; Sarasola y cols., 2005), cuya puntuación máxima es de 100 puntos. Incluye la valoración de la orientación temporal y espacial, atención-concentración (sustracción seriada, deletreo inverso), memoria verbal (recuerdo de tres palabras y aprendizaje de texto), fluencia verbal (categorial - animales en 1 minuto- y formal - palabras iniciadas con “P” en 1 minuto-), denominación visuoverbal (2 objetos y 10 imágenes), comprensión oral y escrita, repetición de palabras regulares, irregulares y oraciones, y praxis constructiva (copia de pentágonos y cubos, test del reloj). Se trata de un test que complementa al MMSE, al incluir una valoración más completa de la memoria, la praxis constructiva y, especialmente, el lenguaje. El ACE I ha mostrado ser útil en el diagnóstico diferencial entre enfermedad de Alzheimer y demencia frontotemporal mediante el cálculo del índice VLOM (fluencia verbal + lenguaje) / (orientación + recuerdo diferido) (Sarasola y cols 2005).

### **3.4.5. EXPLORACIÓN NEUROPSICOLÓGICA GENERAL**

Se administraron los siguientes subtests del Test Barcelona:

- Orientación en espacio y tiempo.
- Series en orden inverso (puntuación directa y corregida por tiempo): para evaluar atención y memoria de trabajo verbal.
- Gesto simbólico (orden e imitación), mímica de uso de objeto (orden e imitación), imitación de posturas (uni- y bimanual): para explorar las praxis ideomotoras transitivas e intransitivas.
- Secuencias de posturas: para valorar la producción y secuenciación motora, así como la presencia o no de perseveración en la alternancia gráfica.
- Praxis constructiva gráfica a la copia (puntuación directa y corregida por tiempo): para evaluar la capacidad de planificación, la ejecución motora y habilidades visuoespaciales.

- Repetición del error semántico, material verbal complejo, y abstracción verbal (semejanzas e interpretación de refranes): para evaluar la capacidad de inhibición, razonamiento y formación de conceptos.

Para la interpretación de los resultados se emplearon los datos normativos obtenidos en el proyecto de normalización del Test Barcelona (Quintana y cols., 2011; Peña-Casanova, 2005). Se consideró deficitaria una puntuación en el percentil cinco o menor.

### **3.4.6. EXPLORACIÓN NEUROPSICOLÓGICA ESPECÍFICA**

Se administró asimismo la batería de tests neuropsicológicos incluidos en el proyecto de normalización NEURONORMA. Los tests empleados evaluaron los siguientes dominios:

1. Función ejecutiva básica:
  - a. Atención y memoria de trabajo verbal: Span verbal (digit span directo e inverso).
  - b. Atención y memoria de trabajo visual: Span visuoespacial (Cubos de Corsi).
  - c. Atención dividida: *Trail Making Test A y B*.
  - d. Atención focalizada: *Stroop Color-Word Interference Test*.
  - e. Velocidad de procesamiento: *Symbol Digit Modalities Test* (y rendimiento en otras tareas tiempo-dependientes)
2. Función ejecutiva compleja:
  - a. Planificación: copia de la Figura Compleja de Rey-Osterrieth, Torre de Londres (versión Drexel).
  - b. Producción, secuenciación y flexibilidad cognitiva: fluencia verbal categorial (animales en un minuto) y formal (palabras que comiencen por “p” en un minuto).
3. Lenguaje: *Boston Naming Test*.

4. Memoria visual: Figura Compleja de Rey-Osterrieth (recuerdo a los 3 minutos, a los 30 minutos y memoria de reconocimiento).
5. Memoria verbal: *Free and Cued Selective Reminding Test*.
6. Función visuoespacial y visuoperceptiva: *Visual Object and Space Perception Battery* (subtests decisión de objeto, siluetas progresivas, discriminación de posición y localización del número).

Para la interpretación de los resultados se emplearon los datos normativos obtenidos del proyecto NEURONORMA (Peña-Casanova y cols., 2009). Se consideró deficitaria una puntuación escalar igual o menor a 6.

### 3.4.7. EVALUACIÓN NEUROPSIQUIÁTRICA GENERAL

Se administró la versión española de las siguientes escalas neuropsiquiátricas globales: *Frontal Behavioral Inventory* (FBI) y *Neuropsychiatric Inventory* (NPI). El FBI es un cuestionario, validado en población con demencia, que evalúa los cambios de personalidad y los principales síntomas conductuales positivos y negativos (Kertesz y cols., 2000). Está diseñado para ser administrado al acompañante. Es una escala que ha mostrado ser útil para cuantificar las alteraciones del comportamiento, para establecer el diagnóstico en casos de DFT vc y para distinguirla de otras demencias (Kertesz y cols., 2000). El NPI, otro cuestionario administrado en forma de entrevista al acompañante (Boada y cols., 2002; Cummings y cols., 1994), evalúa 12 dominios o subescalas neuropsiquiátricas: ideas delirantes, alucinaciones, agitación / agresión, depresión / disforia, ansiedad, euforia / alegría, apatía / indiferencia, desinhibición, irritabilidad / labilidad, conducta motora aberrante, sueño, apetito y alteraciones en la alimentación. Cada dominio recibe una puntuación por su frecuencia de aparición (1-4), su gravedad (1-3), y el grado de estrés (1-5) que ocasiona en el cuidador. La puntuación total de cada dominio se calcula mediante el producto “frecuencia x gravedad” y, por tanto, oscila entre 1 y 12. La puntuación global final del NPI se calcula sumando las puntuaciones totales de cada dominio y oscila entre 12 y 144. La subescala de apatía incluye los siguientes ítems: “¿Parece menos espontáneo y activo que de costumbre”, “Es difícil que inicie una conversación?”, “¿Es menos cariñoso o emotivo de lo que solía ser?”, “¿Colabora

menos que antes en las labores domésticas?”, “¿Parece menos interesado en las actividades o planes de los demás?”, “¿Ha perdido el interés por sus amigos o familiares?”, “¿Se muestra menos entusiasta por sus aficiones o preferencias?”, “¿Muestra cualquier otra señal de que le interesa poco hacer cosas nuevas?”. La subescala de depresión no tiene ningún ítem relacionado con la apatía y ha mostrado una elevada correlación con la escala Hamilton de depresión (Cummings y cols., 1994). El NPI es uno de los instrumentos más empleados en investigación para evaluar los síntomas neuropsiquiátricos en estudios clínicos de pacientes con demencia (Wilson y cols., 2010).

### **3.4.8. EVALUACIÓN ESPECÍFICA DE LA APATÍA: ESCALA LILLE'S APATHY RATING SCALE**

La *Lille's Apathy Rating Scale* es una escala estructurada que permite evaluar las diferentes dimensiones de la apatía. Se trata de un cuestionario de 33 ítems, divididos en 9 dominios. De estos dominios, ocho constituyen las principales características de la apatía: “productividad diaria” (PD), “aficiones” (AF), “tomar la iniciativa” (INI), “búsqueda de novedades” (BN), “motivación” (M), “respuesta emocional” (RE), “preocupación” (P) y “vida social” (VS). El último y noveno dominio es la “autoconsciencia” (AC). Las preguntas hacen referencia al periodo temporal de las 4 semanas previas a la entrevista. Cada uno de los nueve dominios constituye una subescala con igual peso en la puntuación global del test. La puntuación total oscila entre -36 y +36 puntos, correspondiendo una puntuación más positiva a un mayor grado de apatía. Adicionalmente, mediante la combinación de dos o más subescalas pueden calcularse cuatro factores o dimensiones: “curiosidad intelectual” (CI), que incluye las subescalas AF, BN, M, and VS; “Emoción” (E), a partir de las subescalas RE y P; “Iniciativa de acción” (IA), que incluye las subescalas RE e INI; and “autoconsciencia” (CA), que está compuesta sólo por la subescala AC (García-Ramos y cols., 2014).

Sockeel y colaboradores llevaron a cabo la validación original de la escala en francés en una población con EP (Sockeel y cols., 2006). Recientemente, García-Ramos y colaboradores validaron la versión en castellano de la LARS en una cohorte

de EP (García-Ramos y cols., 2014). Esta es la versión que se empleó en el presente trabajo (Anexo VI).

La escala fue administrada a los pacientes en presencia de un familiar allegado o cuidador principal. Cada ítem se administró de forma directa y clara, en forma de una pregunta dirigida al paciente. El investigador puntuó cada ítem teniendo en cuenta las respuestas del paciente y también la información aportada por el acompañante. Teniendo en cuenta que los pacientes con deterioro cognitivo suelen presentar cierto grado de anosognosia, en los ítems en los que el acompañante intervenía para señalar una respuesta diferente a la del paciente, fue la esta la que se tuvo en consideración.

### **3.4.9. ESCALA HAMILTON DEPRESSION RATING SCALE**

La *Hamilton Depression Rating Scale* (HDRS) ha sido ampliamente usada para medir los síntomas depresivos en ensayos clínicos y también en estudios de pacientes con demencia (Conn y Thorpe, 2007). En el presente estudio se empleó la versión en castellano de 17 ítems, debido a sus buenas propiedades psicométricas y adecuado tiempo de administración (Bobes y cols., 2003).

### **3.4.10. ESCALAS FUNCIONALES**

En la evaluación del estado funcional se empleó la versión española de las escalas *Clinical Dementia Rating* (CDR), *Interview for Deterioration in Daily Living Activities in Dementia* (IDDD) y *Functional Activities Questionnaire* (FAQ).

La CDR es una escala que evalúa de forma global el grado de demencia (Hughes y cols., 1982; Morris, 1993, 1997). La puntuación global se calcula en función de la puntuación obtenida en los siguientes ámbitos cognitivos y funcionales: memoria, orientación, juicio y resolución de problemas, capacidad en la comunidad, capacidad en casa y en aficiones y cuidado personal. Es una de las escalas más utilizadas en la investigación en demencias, especialmente cuando se evalúan pacientes con demencia no Alzheimer, ya que no sigue el modelo retrogenético de otras escalas ampliamente utilizadas como la *Global Deterioration Scale*, más

centrada en esta última enfermedad (Reisberg y cols., 1982). La puntuación de cada dominio de la escala se calculó a partir de la información obtenida tras la entrevista con el paciente y el cuidador.

La escala IDDD es una escala que se administra al acompañante del paciente (Böhm y cols., 1998; Teunisse y Derix, 1991). El tiempo medio de administración es de 12-15 minutos. Contiene 33 ítems divididos en dos subescalas: “cuidado personal” (actividades básicas de la vida diaria) y “actividades complejas” (actividades instrumentales). Cada ítem se puntúa como 1 (el sujeto no necesita ayuda), 2 (en ocasiones necesita ayuda o con más frecuencia de lo habitual) y 3 (siempre o casi siempre necesita ayuda). En caso de que el cuidador desconozca la respuesta o el paciente nunca realizara previamente la actividad se puntúa como 8 o 9 y no suma. Esta escala es un instrumento muy útil para la valoración del impacto funcional en fases tempranas de demencia, dado que además de la subescala que evalúa las actividades básicas, contiene otra subescala que valora las actividades instrumentales de la vida diaria, que son las primeras en afectarse en una demencia. En el cálculo de la puntuación de cada una de las subescalas y de la puntuación global, las preguntas contestadas como 8-9 no se contabilizaron, es decir se sumaron los puntos de los ítems respondidos como 1, 2 o 3 y se dividió la suma entre el número de ítems contestados como 1, 2 y 3 (Sánchez-Benavides y cols., 2009). Los resultados obtenidos, por lo tanto, oscilan entre 1 y 3 en cada apartado.

La escala FAQ es otro cuestionario diseñado para evaluar las actividades instrumentales de la vida diaria. Al igual que la escala anterior, se administra al acompañante. Esta escala ha mostrado una elevada sensibilidad en la distinción entre pacientes con y sin demencia (Pfeffer y cols., 1982). Se trata de una de las escalas más utilizadas en los estudios realizados en demencias (Tekin y cols., 2001) y ha sido validada al castellano en nuestro medio (Olazarán y cols., 2005).

### 3.5. TOMOGRAFÍA POR EMISIÓN DE POSITRONES CON <sup>18</sup>F-FLUORODESOXIGLUCOSA

#### 3.5.1. ADQUISICIÓN DE LAS IMÁGENES

La PET se realizó en el servicio de Medicina Nuclear del Hospital Clínico San Carlos. Los pacientes permanecieron en ayunas durante las 6 horas previas a la realización de la prueba (4 horas en el caso de pacientes diabéticos). Se realizó una determinación de glucemia capilar antes de la administración de la FDG, para comprobar que la glucemia se encontrara por debajo de 130 mg/dl. En los casos en que la glucemia fue igual o superior a 130 mg/dl, se realizó una corrección con insulina cristalina subcutánea hasta obtener una glucemia por debajo del límite deseado. Se administraron 5 mCi de FDG como término medio, ajustado según el peso del paciente, tras lo cual los pacientes permanecieron en reposo, en condiciones de oscuridad y con los ojos cerrados durante 30 minutos. Las imágenes se adquirieron en un equipo *Siemens Biograph* que integra un detector 6-TC y PET de última generación con cristales de oxiortosilicato de lutecio. El tiempo de adquisición de las imágenes fue de 10 minutos. Los parámetros de TC fueron: 130 kVp, 40 mAs efectivo y 1 rotación. El grosor de corte fue 3 mm, el intervalo de reconstrucción 1,5 mm y el factor de paso (pitch) 0,75. El análisis de las imágenes se realizó de forma cualitativa (visual) y posteriormente cuantitativa, mediante el programa informático *Statistical Parametric Mapping* (SPM) versión 8.

#### 3.5.2. ANÁLISIS VISUAL DE LAS IMÁGENES

El análisis visual de las imágenes de PET fue realizado de forma preliminar por la autora de la tesis, validado en una reunión técnica del servicio de Neurología (Unidad de Neurología de la Cognición y Conducta) y el servicio de Medicina Nuclear, caso por caso. Las fases del diagnóstico visual fueron las siguientes:

1. Comprobación de la calidad del estudio realizado.
2. Evaluación global: En primer lugar, valoración de la atrofia de forma

generalizada, mediante el examen de la cisura interhemisférica y la distancia intertalámica a nivel del tercer ventrículo. En segundo lugar, valoración del metabolismo cortical global, en comparación con el metabolismo de los ganglios basales (caudado, putamen, tálamo) y cerebelo. Para ello, se tuvo en cuenta que, en sujetos sanos, el tálamo es isometabólico con respecto al córtex frontal y parietal, el metabolismo en el caudado y putamen suele ser un 9-15% mayor que el metabolismo del córtex frontal y parietal y el metabolismo en el cerebelo al menos un 10% menor (Silverman 2009).

3. Evaluación focal: mediante la comparación visual del metabolismo de las diferentes estructuras cerebrales de ambos hemisferios y las del mismo hemisferio entre sí.

### **3.5.3. PROCESADO DE LAS IMÁGENES Y ANÁLISIS ESTADÍSTICO BASADO EN VÓXELES**

El preprocesado y análisis estadístico de las imágenes de PET fue realizado por la autora de la tesis, tras realización de un programa formativo y superación de la curva de aprendizaje con imágenes de PET de muestra. Se utilizaron los programas SPM versión 8 (*The Wellcome Trust Centre for Neuroimaging, Institute of Neurology*) y Matlab 2012b (8.0.0.783) (*MathWorks Inc., Natick, Massachusetts, US*) para Mac. Los análisis se realizaron en un ordenador MacBook Air 1.3 GHz Intel Core i5.

El programa SPM fue creado por un equipo dirigido por Karl Friston de la University College of London, y funciona integrado en Matlab. Diseñado inicialmente para PET, es el programa más empleado para el análisis estadístico de la neuroimagen funcional. Se utilizó la versión recomendada en el momento de realización de la tesis (versión 8, año 2008). El programa utiliza el formato de imagen NifTI. A continuación, se resumen los pasos seguidos en el análisis de la imagen.

En primer lugar, se convirtieron las imágenes obtenidas de la estación de PET en formato DICOM a formato NifTI-1 mediante el programa MRIConvert versión 2.0

rev.235, desarrollado por el Lewis Center for Neuroimaging de la Universidad de Oregon (<http://lcni.uoregon.edu/~jolinda/MRIConvert/>). Seguidamente, se realizó el preprocesado de las imágenes de cada sujeto de forma individual (Ashburner y Friston 2000; Mechelli y cols 2005; Friston y cols 2006). Primero, se orientaron las imágenes de forma manual, alineando las comisuras blanca anterior y posterior para que coincidieran con las coordenadas [0, 0, 0]. Posteriormente, se normalizaron (función *normalize*) las imágenes de los diferentes sujetos, con el fin de que las imágenes de cada sujeto se correspondieran espacialmente con los espacios de referencia del *Montreal Neurological Institute* (espacio MNI), y por lo tanto pudieran ser extrapolables. El programa SPM realiza una normalización basada en intensidad de la señal, buscando similitudes entre los vóxeles. La normalización se puede hacer con una plantilla (*template*) que posee el propio programa o con una plantilla propia. La plantilla del SPM tiene una serie de limitaciones, como son que emplea imágenes de 15O-H20-PET (en lugar de FDG-PET) y que estas imágenes se obtuvieron de población joven sana. Por dicho motivo, se utilizó una plantilla propia creada y validada previamente en otros estudios de nuestro grupo (Matias-Guiu y cols., 2014, 2015). Esta opción está especialmente recomendada en estudios realizados en pacientes con edad avanzada, en que los que atrofia cerebral puede dificultar el análisis e interpretación de los resultados si la normalización se hace con la plantilla de “población joven” que aporta SPM. Además, evita las diferencias inherentes a la obtención de las imágenes en diferentes máquinas.

Tras normalizar las imágenes de cada sujeto al espacio MNI, las imágenes fueron suavizadas (función *smooth*). Este es el último paso del preprocesado que pretende corregir las pequeñas diferencias funcionales o anatómicas existentes entre los sujetos tras el proceso de normalización. El suavizado se realiza mediante el cálculo de la media de cada vóxel en relación con los vóxeles de alrededor. La intensidad del suavizado se define mediante el *Full Width at Half Maximum* (FWHM) en milímetros, que es el tamaño del kernel gaussiano. Un FWHM alto supone la reducción del número de comparaciones múltiples, pero también tiene la limitación de que regiones de pequeño tamaño pueden no incorporarse al análisis. En la literatura se recomienda un FWHM de entre 8 y 16 mm. En este trabajo se realizó el suavizado utilizando un kernel gaussiano de 12x12x12 mm, que es el tamaño más empleado en estudios similares. Este suavizado permite detectar alteraciones en regiones cerebrales

del tamaño del área de Broca (Trejo-Martínez y cols., 2007), entre otras. El último paso del preprocesado consistió en realizar un escalado de las imágenes tomando como referencia la captación media del cerebelo en cada individuo.

Una vez realizado el preprocesado de las imágenes de cada sujeto, se procedió a realizar el análisis estadístico de segundo nivel. SPM distingue entre la estadística de primer nivel (exclusiva de Resonancia Magnética funcional) y estadística de segundo nivel, para análisis multi-sujeto. Las comparaciones entre dos grupos se realizaron mediante la prueba de la t para dos muestras independientes (*two-sample t-test*). Las diferencias interindividuales en la captación del radiotrazador fueron incluídas en el modelo estadístico utilizando el análisis de la covarianza (ANCOVA) (Gispert y cols., 2002). La normalización global mediante ANCOVA se basa en la inclusión del vector de actividad global corregida como un regresor adicional en el modelo. En los estudios de FDG-PET resulta apropiado cuando se ha utilizado un protocolo de administración de dosis (Friston y cols., 2006). Asimismo, se introdujeron en todos los análisis la edad y el sexo como covariables. En los casos en los que ambos grupos de comparación pertenecían al grupo de demencia también se introdujo como covariable el rendimiento cognitivo en el ACE. En los análisis dirigidos a estudiar el patrón de hipometabolismo cerebral de cada grupo diagnóstico, se utilizó un grupo de comparación formado por 30 voluntarios sanos de similar edad y sexo, seleccionados a partir de familiares y acompañantes de los pacientes. La correlación entre variables cuantitativas dependientes y el metabolismo cerebral se estudió mediante análisis de regresión múltiple, introduciendo como covariables la edad, el sexo y el rendimiento cognitivo en el ACE. Las diferencias interindividuales en la captación del radiotrazador se tuvieron en cuenta en el modelo estadístico utilizando el análisis de la covarianza (ANCOVA) (Gispert y cols., 2002).

El programa SPM se basa para el análisis estadístico en el modelo general lineal, que consiste en un análisis univariado masivo en que cada vóxel es tratado de forma independiente, aplicándose el mismo modelo a cada vóxel (Friston y cols., 2006). Uno de los problemas de este abordaje es la realización de múltiples comparaciones dado que hay miles de vóxeles. Esto supone un aumento de la probabilidad de resultados falsos positivos (error tipo I). Para evitar este problema se utilizó un valor de P no corregida  $<0,001$ , que es una de las correcciones más

utilizadas y considerada válida en la literatura (Gispert y cols., 2003a), o un valor de  $P < 0,05$  corregida mediante *family-wise error rate* (FWE), más exigente y con menor probabilidad de falsos positivos. Se seleccionaron aquellos clústeres con un tamaño mínimo de vóxeles ( $k$ ) mayor o igual a 50.

Una vez aplicado el modelo a cada vóxel, se realiza una estimación de los parámetros y, finalmente, los tests de inferencia estadística. El resultado del análisis estadístico consiste, por un lado, en un mapa de estadísticos paramétricos (mapa SPM) y, por otro, en una tabla de resultados, con tres niveles de inferencia: valores de vóxel (*voxel-level inference*), tamaño de los clústers de vóxels (*cluster-level inference*) y el número de clústers (*set-level inference*). Los resultados que alcanzan el umbral de significación estadística son localizados en las coordenadas del espacio MNI. Para una mayor precisión de la topografía de los clústeres, se realizó la conversión de las coordenadas del espacio MNI a las coordenadas del atlas de Talairach, mediante el conversor MNI2Tal de la Universidad de Yale ([Bioimagesuite.yale.edu/mni2tal/index.aspx](http://Bioimagesuite.yale.edu/mni2tal/index.aspx)) (Lacadie y cols., 2008). Posteriormente, las coordenadas Talairach fueron introducidas en el programa Talairach Software (Talairach Client, versión 2.4.3), que permite conocer la topografía cerebral que muestran las coordenadas (Lancaster y cols., 1997, 2000). Posteriormente, los resultados del mapa SPM se superpusieron a imágenes de resonancia magnética para una mejor representación gráfica de los hallazgos. Este paso se realizó mediante el programa MRICron (versión 2012), que permite la visualización de las imágenes NIfTI obtenidas en SPM sobre una plantilla de RM. Todas las imágenes se representaron según la orientación neurológica. Es decir, la relación entre la posición en la imagen frente a la posición anatómica en cada uno de los cortes sería la siguiente: a) corte axial, derecha-derecha; superior-anterior; b) corte coronal, derecha-derecha; superior-superior; c) corte sagital, derecha-anterior; superior-superior.

#### **3.5.4. PROCESAMIENTO DE LOS DATOS Y ANÁLISIS ESTADÍSTICO**

Los datos cuantitativos continuos, se expresaron como media  $\pm$  desviación standard (DE), o como mediana [rango intercuartílico, Q1-Q3], si la variable no

seguía una distribución normal. La distribución normal de los datos se comprobó previamente mediante la prueba de Kolmogorov-Smirnov. Los datos cualitativos se expresaron como frecuencias absolutas (n) y porcentajes (%).

Se empleó el test de chi-cuadrado para la comparación de variables cualitativas de dos o más muestras independientes. Se utilizó la prueba de la *t* de Student para muestras independientes, para analizar las diferencias de las variables cuantitativas entre dos grupos. En caso de que al menos una de las variables cuantitativas independientes no cumpliera la condición de normalidad, se empleó la prueba U de Mann Whitney. Para la comparación de más de 2 muestras independientes, con variables que no cumplieran los supuestos de normalidad, se empleó la prueba ANOVA de 1 vía de kruskal-wallis (K muestras; comparaciones múltiples por parejas). Cuando las diferencias encontradas al comparar más de dos muestras independientes resultaron estadísticamente significativas, se aplicó la corrección de Bonferroni para ajustar el nivel de significación observado y controlar la tasa de error tipo I que implica la realización de comparaciones múltiples.

Para la estimación de las correlaciones se calculó el coeficiente de correlación de Spearman (Rho de Spearman) si alguna de las variables estudiadas no seguía una distribución normal. Las correlaciones se interpretaron con los siguientes términos según el valor del coeficiente que se reseña: muy baja (0,01-0,19); baja (0,2-0,39); moderada (0,4-0,69); alta (0,7-0,89) y muy alta (0,9-0,99); siendo 1 la correlación perfecta y 0 la correlación nula.

Se construyeron modelos de regresión logística multivariado para evaluar la posible influencia de las variables que mostraron una asociación estadística en el análisis univariado. Se utilizó el método “introducir” para el cálculo de modelos de regresión logística explicativos y “hacia atrás” para el cálculo de modelos predictivos. Asimismo, cuando se consideró indicado, se analizó la curva ROC de los modelos predictivos calculados mediante la regresión logística.

Se rechazaron las hipótesis nulas planteadas con un error alfa menor al permitido (establecido en 0,05). Todos los análisis estadísticos se llevaron a cabo con la versión 20.0 del programa estadístico SPSS para Mac (SPSS Inc., Chicago, IL,

USA).

### **3.6. ASPECTOS ÉTICOS Y LEGALES**

Los procedimientos para la ejecución de este estudio siguieron los principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos de la Declaración de Helsinki, adoptada por la 18ª Asamblea General de la Asociación Médica Mundial (*World Medical Association*, 1964), y revisada por última vez en la 59ª Asamblea General de la misma asociación (*World Medical Association*, 2008). Antes de ser incluidos, todos los pacientes fueron informados sobre los procedimientos y la finalidad del estudio, y otorgaron su consentimiento informado por escrito. Los resultados se fueron registrando en una base de datos, salvaguardando en todo momento los datos personales de los pacientes, conforme a lo dispuesto en la Ley Orgánica 15/1999, del 13 de diciembre, de protección de datos de carácter personal.



## **4. RESULTADOS**



Después de aplicar los métodos descritos en el apartado anterior, hemos obtenido los resultados que se señalan a continuación:

#### **4.1. DESCRIPCIÓN GENERAL DE LA MUESTRA**

Se incluyeron 102 pacientes, 58 mujeres (56,9 % de la muestra) y 44 varones (43,1 %). La edad media en el momento de la inclusión en el estudio fue de  $71,1 \pm 11,2$  años, con una edad media de inicio de los síntomas de  $68,0 \pm 10,3$  años y una mediana de tiempo de evolución desde el inicio hasta la inclusión en el estudio de 3,8 [2,0-5,5] años.

Los 102 pacientes fueron valorados en una visita inicial, acompañados por un familiar cercano o el cuidador principal. En esta visita se realizó anamnesis, exploración neurológica, evaluación neuropsicológica de cribado (MMSE y ACE), evaluación neuropsiquiátrica (LARS, NPI, FBI, HDRS) y evaluación funcional (CDR, IDDD, FAQ) a todos los pacientes. Asimismo, en esta misma visita se realizó evaluación neuropsicológica general mediante subtest del test Barcelona al 92,2% (n = 94) de los pacientes. En 8 pacientes no fue posible completar la evaluación neuropsicológica general debido a las alteraciones conductuales (n = 4) o a la existencia de un deterioro cognitivo avanzado (n = 4). Adicionalmente, se realizó una exploración neuropsicológica específica mediante test del proyecto de normalización NEURONORMA en el 79.4% (n = 81) de los pacientes. Todos los sujetos fueron estudiados mediante  $^{18}\text{F}$ FDG-PET, realizado con menos de treinta días de diferencia respecto a la valoración clínica.

La muestra incluyó 42 pacientes con criterios clínicos de EA, 42 pacientes con DFT vc (34 DFT vc probables, 4 DFT-EMN y 4 fenocopias) y 18 pacientes con APP (9 con APP-L, 6 con APP-NF y 3 DS). En la Tabla 4.1 se recogen las principales características demográficas y clínicas de los pacientes.

**Tabla 4.1. Principales características demográficas y clínicas de los pacientes**

Variable	Pacientes (n=102)
Edad (años), media $\pm$ DE	74,1 $\pm$ 7,7
Sexo, % (n)	54,5 % mujeres
Escolarización (años), media $\pm$ DE	8,3 $\pm$ 5,1
Iletrado/mínimos 0-5 años, % (n)	30,4 % (31)
Primarios 6-8 años, % (n)	39,2 % (40)
Secundarios 9-12 años, % (n)	9,8 % (10)
Superiores >12 años, % (n)	20,6 % (21)
Lateralidad	
Diestra, % (n)	90,2 % (92)
Zurda, % (n)	1,0 % (1)
Cruzada, % (n)	8,8 % (9)
Tiempo de evolución (años), media $\pm$ DE	3,6 $\pm$ 1,9
Antecedentes familiares <sup>a</sup> de demencia, % (n)	37,3 % (38)
Antecedentes familiares <sup>a</sup> psiquiátricos, % (n)	11,8 % (12)
Hipertensión arterial, % (n)	52,9 % (54)
Diabetes mellitus, % (n)	17,6 % (18)
Dislipemia, % (n)	57,8 % (59)
Ictus, % (n)	2,9 % (3)
Cardiopatía, % (n)	6,9 % (7)
Patología psiquiátrica previa, % (n)	17,6% (18)
CDR global, media $\pm$ DE	1,05 $\pm$ 0,66
No (0)	7,8 % (8) <sup>b</sup>
Cuestionable (0,5)	26,5 % (27)
Leve (1)	40,2 % (41)
Moderada (2)	25,5 % (27)

FAQ, media ± DE	13,74 ± 9,58
IDDD total, media ± DE	1,62 ± 0,60
MMSE, media ± DE	21,61 ± 6,10
ACE-I, media ± DE	58,77 ± 20,01
Apatía según criterios, % (n)	59,8% (61)
LARS total, media ± DE	-0,28 ± 18,36
NPI total, media ± DE	28,60 ± 23,42
NPI-apatía, media ± DE	6,76 ± 5,44
FBI total, media ± DE	6,71 ± 5,44
FBI-apatía, media ± DE	5,77 ± 3,57
HDRS-17, media ± DE	3,57 ± 3,57

*Nota:* Los datos se presentan como media ± desviación estándar o como porcentaje (n), <sup>a</sup>Antecedentes familiares de primer o segundo grado, <sup>b</sup>8 pacientes con afasia primaria progresiva puntuaron 0 en la escala *Clinical Dementia Rating*, DE: desviación estándar; CDR: *Clinical Dementia Rating*; FAQ: *Functional Activities Questionnaire*; IDDD: *Interview for Deterioration in Daily Living Activities in Dementia*; ACE-I: *Addenbroke's Cognitive examination-versión I*; LARS: *Lille's Apathy Rating Scale*; NPI: *Neuropsychiatric Inventory*; FBI: *Frontal Behavioral Inventory*; HDRS-17: *Hamilton Depression Rating Scale-versión de 17 ítems*.

## 4.2. DESCRIPCIÓN DE LA MUESTRA POR GRUPOS DIAGNÓSTICOS

### 4.2.1. CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS Y CLÍNICAS

En la Tabla 4.2. se recogen las principales características demográficas y clínicas de los pacientes clasificados por grupos diagnósticos.

Los grupos fueron comparables en cuanto a años de escolarización ( $X^2_{KW}(2) = 1,441$ ;  $P = 0,486$ ) y tiempo de evolución ( $X^2_{KW}(2) = 6,270$ ;  $P = 0,044$ ). Se encontraron diferencias significativas entre los tres grupos en cuanto a la edad ( $X^2_{KW}(2) = 7,597$ ;  $P = 0,022$ ), el sexo ( $X^2(2) = 8,363$ ;  $P = 0,015$ ), la puntuación en las

escalas CDR ( $X^2_{\text{KW}}(2) = 25,421$ ;  $P < 0,001$ ) y FAQ ( $X^2_{\text{KW}}(2) = 15,378$ ;  $P < 0,001$ ), el rendimiento en el ACE-I ( $X^2_{\text{KW}}(2) = 6,270$ ;  $P = 0,044$ ) y el cociente VL0M ( $X^2_{\text{KW}}(2) = 32,254$ ;  $P < 0,001$ ). El rendimiento en el MMSE no mostró diferencias significativas entre los tres grupos ( $X^2_{\text{KW}}(2) = 4,607$ ;  $P = 0,131$ ).

El análisis por comparaciones múltiples mostró que los pacientes con DFT vc presentaban una menor edad ( $71,6 \pm 8,3$  vs.  $76,3 \pm 6,9$  años;  $P = 0,006$ ;  $P$  ajustada =  $0,018$ ) y una mayor frecuencia de varones ( $59,5\%$  vs.  $28,6\%$ ;  $P = 0,004$ ;  $P$  ajustada =  $0,012$ ) que los pacientes con EA. No se encontraron diferencias significativas en la edad ni en el sexo al comparar los grupos DFT vc vs. APP (edad,  $P = 0,743$ ; sexo,  $p = 0,142$ ), ni EA vs. APP (edad,  $P = 0,985$ ; sexo,  $P = 0,431$ ). En cuanto a las escalas funcionales, los pacientes con APP fueron los que presentaron menores puntuaciones en la CDR (APP vs. DFT:  $0,50 \pm 0,54$  vs.  $1,39 \pm 0,65$ ,  $P < 0,001$ ,  $P$  ajustada  $< 0,001$ ; APP vs. EA:  $0,50 \pm 0,54$  vs.  $0,95 \pm 0,50$ ,  $P = 0,006$ ,  $P$  ajustada =  $0,018$ ) y FAQ (APP vs. DFT:  $6,22 \pm 7,85$  vs.  $16,17 \pm 9,34$ ,  $P < 0,001$ ,  $P$  ajustada  $< 0,001$ ; APP vs. EA:  $6,22 \pm 7,85$  vs.  $14,36 \pm 9,08$ ,  $P = 0,001$ ,  $P$  ajustada =  $0,003$ ). A su vez, los pacientes con EA presentaron menores puntuaciones en la escala CDR que los casos con DFT vc ( $0,95 \pm 0,50$  vs.  $1,39 \pm 0,65$ ;  $P = 0,004$ ;  $P$  ajustada =  $0,013$ ). No se encontraron diferencias en la escala FAQ entre los grupos DFT vc y EA ( $P = 0,434$ ).

Respecto al ACE I, no se encontraron diferencias significativas entre DFT vc vs. EA ( $P = 0,094$ ;  $P$  ajustada =  $0,282$ ), ni entre EA vs. APP ( $P = 0,286$ ). Las diferencias en el ACE I entre los grupos DFT vc y APP presentaron una tendencia a la significación estadística tras corregir por comparaciones múltiples ( $63,81 \pm 19,63$  vs.  $48,44 \pm 24,59$ , respectivamente;  $P = 0,018$ ;  $P$  ajustada =  $0,054$ ). Los pacientes con EA mostraron un cociente VL0M más alto que los pacientes con DFT vc ( $4,30 \pm 1,62$  vs.  $3,01 \pm 1,53$ ;  $P < 0,001$ ;  $P$  ajustada  $< 0,001$ ) y que los pacientes con APP ( $4,30 \pm 1,62$  vs.  $2,30 \pm 1,06$ ;  $P < 0,001$ ;  $P$  ajustada  $< 0,001$ ). Las diferencias en el cociente VL0M entre los grupos DFT vc y APP no alcanzaron el nivel de significación estadística establecido ( $P = 0,087$ ;  $P$  ajustada:  $0,262$ ).

**Tabla 4.2. Principales características demográficas y clínicas en cada grupo diagnóstico**

Variable	DFT vc (n=42)	EA (n=42)	APP (n=18)	P ( $X^2_{KW}/X^2$ )
Edad (años), media $\pm$ DE	71,6 $\pm$ 8,3	76,3 $\pm$ 6,9	74,9 $\pm$ 6,8	<b>0,022<sup>a</sup></b>
Sexo, % mujeres (n)	40,5% (17)	71,4% (30)	61,1% (11)	<b>0,015<sup>b</sup></b>
Escolarización (años), media $\pm$ DE	8,0 $\pm$ 4,9	8,1 $\pm$ 5,1	9,2 $\pm$ 5,6	0,486
Tiempo de evolución (años), media $\pm$ DE	3,8 $\pm$ 2,1	3,2 $\pm$ 1,7	3,8 $\pm$ 3,8	0,363
CDR global, media $\pm$ DE	1,39 $\pm$ 0,65	0,95 $\pm$ 0,50	0,50 $\pm$ 0,54	<b>&lt;0,001<sup>c</sup></b>
FAQ, media $\pm$ DE	16,17 $\pm$ 9,34	14,36 $\pm$ 9,08	6,22 $\pm$ 7,85	<b>&lt;0,001<sup>d</sup></b>
IDDD total, media $\pm$ DE	1,73 $\pm$ 0,65	1,56 $\pm$ 0,56	1,51 $\pm$ 0,56	0,102
MMSE, media $\pm$ DE	22,86 $\pm$ 5,89	21,24 $\pm$ 5,33	19,56 $\pm$ 7,76	0,131
ACE-I, media $\pm$ DE	63,81 $\pm$ 19,63	58,17 $\pm$ 16,65	48,44 $\pm$ 24,59	<b>0,044<sup>e</sup></b>
Cociente VLOM	3,01 $\pm$ 1,53	4,30 $\pm$ 1,62	2,30 $\pm$ 1,06	<b>&lt;0,001<sup>f</sup></b>

*Nota:* Los datos se presentan como media  $\pm$  desviación estándar o como porcentaje (n). Las comparaciones entre grupos se han realizado mediante la prueba ANOVA de 1 vía de kruskal-wallis ( $K$  muestras; comparaciones múltiples por parejas) o el test Chi Cuadrado. Se consideró un nivel de significación estadística  $P \leq 0.05$ . En la leyenda se especifican las comparaciones por parejas que presentaron significación estadística y su nivel de significación. DE: desviación estándar; CDR: *Clinical Dementia Rating*; FAQ: *Functional Activities Questionnaire*; IDDD: *Interview for Deterioration in Daily Living Activities in Dementia*; ACE-I: *Addenbroke's Cognitive examination*-versión I.

<sup>a</sup> DFT vc vs. EA,  $P = 0,006$  ( $P$  ajustada 0,018)

<sup>b</sup> DFT vc vs. EA,  $P = 0,004$  ( $P$  ajustada 0,012)

<sup>c</sup> DFT vc vs. EA,  $P = 0,004$  ( $P$  ajustada 0,013); DFT vc vs. APP,  $P < 0,001$  ( $P$  ajustada  $< 0,001$ ); EA vc vs. APP,  $P = 0,006$  ( $P$  ajustada 0,018)

<sup>d</sup> DFT vc vs. APP,  $P < 0,001$  ( $P$  ajustada  $< 0,001$ ); EA vs. APP,  $P = 0,001$  ( $P$  ajustada 0,003)

<sup>e</sup> DFT vc vs. APP,  $P = 0,018$  ( $P$  ajustada 0,054)

<sup>f</sup> DFT vc vs. EA,  $P < 0,001$  ( $P$  ajustada  $< 0,001$ ); EA vs. APP,  $P < 0,001$  ( $P$  ajustada  $< 0,001$ )

## 4.2.2. RENDIMIENTO EN LA EVALUACIÓN NEUROPSICOLÓGICA

Los resultados obtenidos en la evaluación neuropsicológica general (subtest del test Barcelona) se recogen en la Tabla 4.3. Los resultados en los test del proyecto de normalización NEURONORMA se recogen en la Tabla 4.4. y en la Figura 4.1.

**Tabla 4.3. Rendimiento en los subtest del test Barcelona en cada grupo diagnóstico**

Subtest (mín. – máx.)	DFT vc (n=39)	EA (n=40)	APP (n=15)	P ( $X^2_{KW}$ )
Orientación en espacio (0-5)	4,35 ± 1,12	3,72 ± 1,56	4,85 ± 2,51	0,114
Orientación en tiempo (0-23)	18,20 ± 7,59	7,11 ± 1,14	8,76 ± 2,43	0,188
Series en orden inverso				
Directa (0-3)	1,97 ± 1,23	2,18 ± 1,09	1,36 ± 1,28	0,093
Tiempo (0-6)	3,17 ± 2,16	3,53 ± 2,02	2,29 ± 2,27	0,208
Repetición error semántico (0-4)	2,46 ± 1,77	3,61 ± 1,10	3,58 ± 1,17	<b>0,001<sup>a</sup></b>
Material verbal complejo				
Directa (0-9)	7,60 ± 1,52	7,89 ± 1,07	7,20 ± 2,70	0,899
Tiempo (0-27)	22,14 ± 5,00	22,95 ± 4,28	20,30 ± 7,39	0,542
Gesto simbólico a la orden				
Derecha (0-10)	8,74 ± 2,16	9,13 ± 1,60	7,20 ± 3,51	0,070
Izquierda (0-10)	8,13 ± 3,22	9,16 ± 1,55	7,27 ± 3,41	0,072
Gesto simbólico a la imitación				
Derecha (0-10)	9,80 ± 0,77	9,92 ± 0,36	8,80 ± 3,19	0,541
Izquierda (0-10)	9,31 ± 2,31	9,92 ± 0,36	8,80 ± 3,19	0,431
Mímica de uso de objeto a la orden				
Derecha (0-10)	8,10 ± 2,77	8,63 ± 2,27	7,13 ± 3,42	0,236

Izquierda (0-10)	7,54 ± 3,49	8,42 ± 2,62	6,67 ± 3,29	0,116
Mímica de uso de objeto a la imitación				
Derecha (0-10)	9,10 ± 2,36	9,62 ± 1,26	8,60 ± 3,33	0,532
Izquierda (0-10)	8,41 ± 3,06	9,57 ± 1,56	8,33 ± 3,20	<b>0,030<sup>b</sup></b>
Imitación posturas unilateral				
Derecha (0-10)	9,59 ± 1,12	9,55 ± 0,52	8,87 ± 2,62	0,464
Izquierda (0-10)	8,90 ± 2,50	9,24 ± 1,78	8,80 ± 2,60	0,677
Imitación posturas bilateral (0-8)	5,92 ± 2,38	6,08 ± 1,82	5,87 ± 2,50	0,948
Secuencias de posturas				
Derecha (0-10)	3,44 ± 3,02	4,87 ± 2,27	4,62 ± 3,02	0,108
Izquierda (0-10)	3,05 ± 2,95	4,42 ± 2,50	4,54 ± 2,76	0,067
Coordinación recíproca (0-4)	1,49 ± 1,64	2,43 ± 1,30	2,39 ± 1,76	<b>0,028<sup>c</sup></b>
Praxis constructiva gráfica copia				
Directa (0-18)	12,40 ± 4,21	13,33 ± 3,47	12,69 ± 4,01	0,626
Tiempo (0-36)	23,50 ± 8,38	23,92 ± 7,81	24,92 ± 7,22	0,949
Semejanzas-abstracción (0-12)	5,45 ± 2,70	6,05 ± 2,65	5,00 ± 2,06	0,451
Comprensión-abstracción (0-12)	3,74 ± 2,91	6,36 ± 4,62	3,88 ± 2,95	<b>0,032<sup>d</sup></b>

*Nota:* Los resultados reflejan las puntuaciones brutas de cada subtest, expresadas como media ± desviación estándar. Las comparaciones entre grupos se han realizado mediante la prueba ANOVA de 1 vía de kruskal-wallis ( $K$  muestras; comparaciones múltiples por parejas). Se consideró un nivel de significación estadística  $P \leq 0.05$ . En la leyenda se especifican las comparaciones por parejas que presentaron significación estadística y su nivel de significación. Mín.: mínima; máx.: máxima; DFT vc: demencia frontotemporal variante conductual; EA: enfermedad de Alzheimer; APP: afasia primaria progresiva.

<sup>a</sup> DFT vc vs. EA,  $P = 0.001$ ;  $P$  ajustada = 0.002; DFT vc vs. APP,  $P = 0.021$ ;  $P$  ajustada = 0.063

<sup>b</sup> DFT vc vs. EA,  $P = 0.01$ ;  $P$  ajustada = 0.030

<sup>c</sup> DFT vc vs. EA,  $P = 0.012$ ;  $P$  ajustada = 0.036

<sup>d</sup> DFT vc vs. EA,  $P = 0,010$ ;  $P$  ajustada = 0,031

Al comparar el rendimiento neuropsicológico en los test específicos, se encontraron diferencias significativas entre los tres grupos en los test de memoria verbal (FCSRT recuerdo total, ( $X^2_{KW}(2) = 21,977$ ;  $P < 0,001$ ); FCSRT recuerdo diferido libre, ( $X^2_{KW}(2) = 21,080$ ;  $P < 0,001$ ); y FCSRT recuerdo diferido total, ( $X^2_{KW}(2) = 11,701$ ;  $P = 0,003$ )), memoria visual (FCRO memoria a los 3 minutos, ( $X^2_{KW}(2) = 9,417$ ;  $P = 0,009$ ); y FCRO memoria a los 30 minutos, ( $X^2_{KW}(2) = 12,746$ ;  $P = 0,002$ )), tiempo de copia de la FCRO ( $X^2_{KW}(2) = 6,624$ ;  $P = 0,036$ ), TMT B ( $X^2_{KW}(2) = 6,531$ ;  $P = 0,038$ ) y stroop color ( $X^2_{KW}(2) = 6,043$ ;  $P = 0,049$ ).

Al realizar comparaciones múltiples para analizar las diferencias entre grupos en los test de memoria, se encontró que los pacientes con EA presentaban un peor rendimiento que los pacientes con DFT vc en todos los subtest de memoria verbal (FCSRT recuerdo total:  $2,65 \pm 1,31$  vs.  $6,07 \pm 3,30$ ;  $P < 0,001$ ;  $P$  ajustada  $< 0,001$ ; FCSRT recuerdo diferido libre:  $3,00 \pm 2,25$  vs.  $6,89 \pm 3,42$ ;  $P < 0,001$ ;  $P$  ajustada  $< 0,001$ ; FCSRT recuerdo diferido total,  $3,32 \pm 1,96$  vs.  $6,67 \pm 4,25$ ;  $P = 0,001$ ;  $P$  ajustada  $= 0,004$ ), y en el recuerdo a los 30 minutos de la FCRO ( $4,66 \pm 2,51$  vs.  $6,70 \pm 3,02$ ;  $P = 0,005$ ;  $P$  ajustada  $= 0,015$ ) No se encontraron diferencias significativas entre estos dos grupos en el recuerdo de la FCRO a los 3 minutos ( $P = 0,096$ ;  $P$  ajustada  $= 0,288$ ). Asimismo, los pacientes con EA presentaron un peor rendimiento que los pacientes con APP en los subtest de memoria visual (FCRO memoria 3 minutos,  $5,66 \pm 2,34$  vs.  $8,18 \pm 1,60$ ;  $P = 0,003$ ;  $P$  ajustada  $= 0,008$ ; FCRO memoria 30 minutos,  $4,66 \pm 2,51$  vs.  $7,55 \pm 1,75$ ;  $P = 0,002$ ;  $P$  ajustada  $= 0,007$ ). Sin embargo, no se encontraron diferencias significativas entre estos dos grupos en los subtest de memoria verbal (FCSRT recuerdo total,  $P = 0,812$ ; FCSRT recuerdo diferido libre,  $P = 0,799$ ; FCSRT recuerdo diferido total,  $P = 0,895$ ). Al comparar los grupos DFT vc y APP, y tras corregir por comparaciones múltiples, se encontró que los pacientes con APP presentaron puntuaciones menores en el recuerdo total del FCSRT ( $2,75 \pm 1,39$  vs.  $6,07 \pm 3,30$ ,  $P = 0,002$ ;  $P$  ajustada  $= 0,006$ ), pero no se encontraron diferencias significativas en ninguno de los otros subtest de memoria verbal (FCSRT recuerdo diferido libre,  $P = 0,057$ ;  $P$  ajustada:  $0,162$ ; FCSRT recuerdo diferido total,  $P = 0,026$ ;  $P$  ajustada:  $0,077$ ) ni visual (FCRO memoria 3 minutos,  $P = 0,076$ ,  $P$  ajustada  $= 0,228$ ; FCRO memoria 30 minutos,  $P = 0,322$ ). Se puede consultar la Figura 4.2. para más detalle.

**Tabla 4.4. Rendimiento en los test del proyecto de normalización NEURONORMA**

Test	DFT vc (n=31)	EA (n=37)	APP (n=14)	P ( $X^2_{KW}$ )
Span verbal directo	9,93 ± 2,97	10,14 ± 3,57	8,25 ± 2,34	0,146
Span verbal inverso	8,87 ± 2,98	9,95 ± 2,75	10,00 ± 2,86	0,383
Span visual directo	8,30 ± 3,54	7,94 ± 2,83	8,40 ± 4,35	0,926
Span visual inverso	8,48 ± 4,54	7,50 ± 2,75	8,30 ± 2,98	0,590
Trail Making Test A	6,92 ± 3,24	6,03 ± 2,66	5,50 ± 2,68	0,242
Trail Making Test B	5,71 ± 3,01	5,38 ± 3,44	3,08 ± 1,51	<b>0,038<sup>a</sup></b>
Symbol Digit Modality Test	5,74 ± 2,96	5,60 ± 3,20	5,13 ± 2,64	0,885
Boston Naming Test	7,48 ± 2,68	7,22 ± 7,04	4,89 ± 3,48	0,060
FCRO copia	6,43 ± 3,49	6,58 ± 2,75	6,82 ± 2,86	0,767
FCRO tiempo	10,33 ± 3,21	8,13 ± 3,27	7,82 ± 3,31	<b>0,036<sup>b</sup></b>
FCRO memoria 3 minutos	6,87 ± 2,71	5,66 ± 2,34	8,18 ± 1,60	<b>0,009<sup>c</sup></b>
FCRO memoria 30 minutos	6,70 ± 3,02	4,66 ± 2,51	7,55 ± 1,75	<b>0,002<sup>d</sup></b>
FCRO reconocimiento	6,77 ± 2,98	6,16 ± 3,08	7,18 ± 2,86	0,269
FCSRT recuerdo total	6,07 ± 3,30	2,65 ± 1,31	2,75 ± 1,39	<b>&lt;0,001<sup>e</sup></b>
FCSRT recuerdo diferido libre	6,89 ± 3,42	3,00 ± 2,25	4,38 ± 3,93	<b>&lt;0,001<sup>f</sup></b>
FCSRT recuerdo diferido total	6,67 ± 4,25	3,32 ± 1,96	3,75 ± 2,77	<b>0,003<sup>g</sup></b>
Stroop palabra	7,38 ± 3,19	8,50 ± 2,67	6,78 ± 2,11	0,154
Stroop color	6,17 ± 3,19	7,93 ± 2,48	5,67 ± 2,83	<b>0,049<sup>h</sup></b>
Stroop color-palabra	6,58 ± 2,78	8,14 ± 3,64	5,67 ± 2,87	0,083
ToL total correctos	6,93 ± 3,96	7,27 ± 3,73	7,63 ± 3,70	0,886
ToL movimientos totales	5,85 ± 3,73	6,68 ± 3,57	5,38 ± 3,20	0,511
ToL tiempo inicio total	8,00 ± 3,42	7,13 ± 4,04	6,71 ± 3,50	0,602
ToL tiempo ejecución	6,26 ± 3,57	6,32 ± 3,57	4,75 ± 2,66	0,503
ToL tiempo resolución	6,41 ± 3,62	6,16 ± 3,52	4,88 ± 2,64	0,581

## RESULTADOS

VOSP decisión de objeto	8,31 ± 2,65	8,33 ± 1,96	8,92 ± 2,02	0,740
VOSP siluetas progresivas	9,82 ± 3,64	9,61 ± 3,35	9,58 ± 4,54	0,762
VOSP discriminación de posición	10,45 ± 6,05	9,75 ± 5,68	14,25 ± 5,07	0,081
VOSP localización de número	9,76 ± 4,95	9,03 ± 4,71	10,50 ± 5,57	0,798
Fluencia verbal semántica	5,10 ± 2,86	6,16 ± 2,97	3,64 ± 1,63	<b>0,034<sup>i</sup></b>
Fluencia verbal formal	6,26 ± 3,30	6,86 ± 3,69	5,00 ± 3,10	0,311

*Nota:* Los resultados reflejan las puntuaciones escalares de cada test, expresadas como media ± desviación estándar. Se consideró deficitaria una puntuación escalar  $\leq 6$ . Las comparaciones entre grupos se realizaron mediante la prueba ANOVA de 1 vía de kruskal-wallis ( $K$  muestras; comparaciones múltiples por parejas). Se consideró un nivel de significación estadística  $P \leq 0.05$ . En la leyenda se especifican las comparaciones por parejas que presentaron significación estadística y su nivel de significación. DFT vc: demencia frontotemporal variante conductual; EA: enfermedad de Alzheimer; APP: afasia progresiva primaria; FCRO: figura compleja de Rey Osterrieth; FCSRT: *free and cued selective reminding test*; ToL: *tower of London*; VOSP: *visual object and space perception*.

<sup>a</sup> DFT vc vs. APP,  $P = 0.012$ ;  $P$  ajustada = 0,037

<sup>b</sup> DFT vc vs. EA,  $P = 0,016$ ;  $P$  ajustada = 0,049

<sup>c</sup> EA vs. APP,  $P = 0,003$ ;  $P$  ajustada = 0,008

<sup>d</sup> DFT vs EA,  $P = 0,005$ ;  $P$  ajustada = 0,015; EA vs. APP,  $P = 0,002$ ;  $P$  ajustada = 0,007

<sup>e</sup> DFT vc vs. EA,  $P < 0,001$ ;  $P$  ajustada  $< 0,001$ ; DFT vc vs. APP,  $P = 0,002$ ;  $P$  ajustada = 0,006

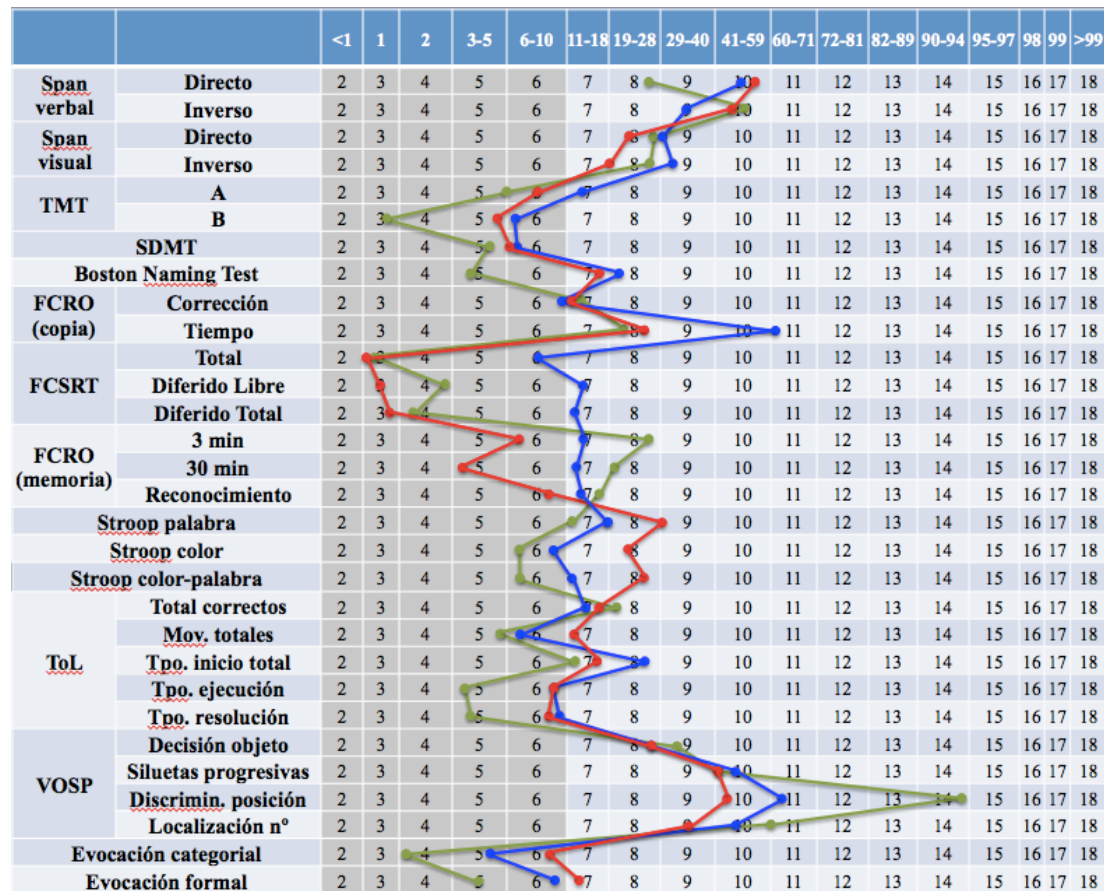
<sup>f</sup> DFT vc vs. EA,  $P < 0,001$ ;  $P$  ajustada  $< 0,001$ ; DFT vc vs. APP,  $P = 0,057$ ;  $P$  ajustada = 0,172

<sup>g</sup> DFT vc vs. EA,  $P = 0,001$ ;  $P$  ajustada = 0,004; DFT vc vs. APP,  $P = 0,026$ ;  $P$  ajustada = 0,077

<sup>h</sup> DFT vc vs. EA,  $P = 0,043$ ;  $P$  ajustada = 0,129; EA vs. APP,  $P = 0,046$ ;  $P$  ajustada = 0,139

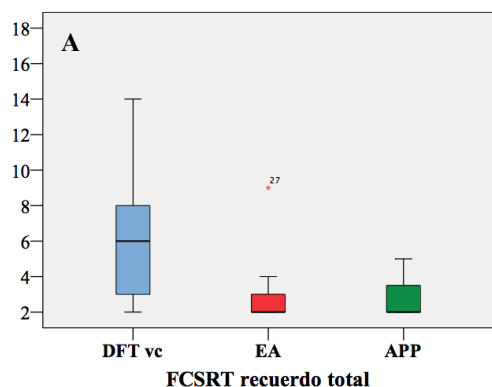
<sup>i</sup> EA vs. APP,  $P = 0,012$ ;  $P$  ajustada = 0,036

Figura 4.1. Rendimiento en los test del proyecto de normalización NEURONORMA

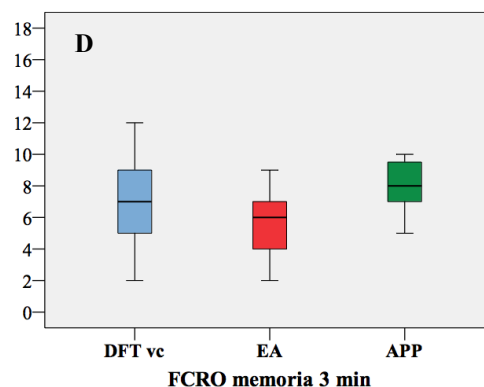


Nota: Los puntos representan las puntuaciones escalares medias obtenidas en cada test. Se considera deficitaria una puntuación escalar  $\leq 6$ . En azul se expresan los resultados de los pacientes con demencia frontotemporal variante conductual, en rojo los de los pacientes con enfermedad de Alzheimer y en verde los de los sujetos con afasia progresiva primaria. TMT: Trail Making Test; SDMT: symbol digit modality test; FCRO: figura compleja de Rey Osterrieth; FCSRT: free and cued selective reminding test; ToL: tower of London; VOSP: visual object and space perception.

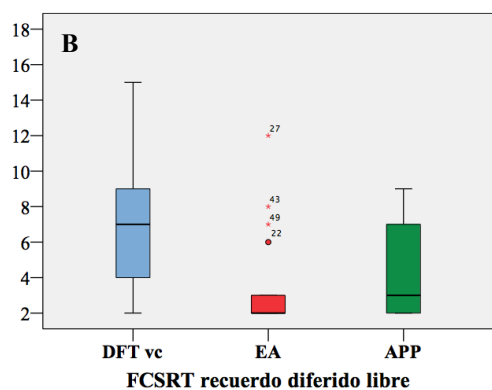
**Figura 4.2. Rendimiento en los subtest de memoria verbal (A-C) y visual (D-E) en cada grupo diagnóstico**



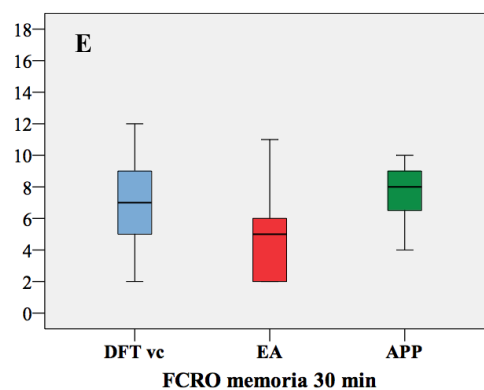
**DFT vc vs. EA**,  $P < 0,001$ ;  $P$  ajustada  $< 0,001$   
**DFT vc vs. APP**,  $P = 0,002$ ;  $P$  ajustada  $= 0,006$   
**EA vs. APP**,  $P = 0,812$



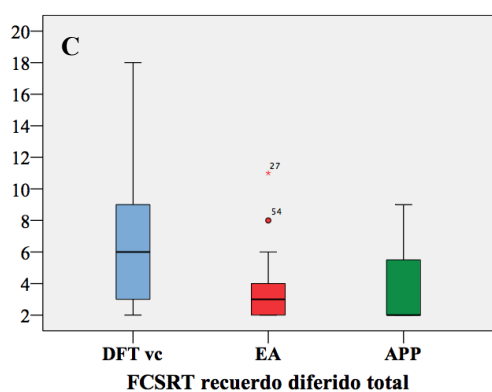
**DFT vc vs. EA**,  $P = 0,096$ ;  $P$  ajustada  $= 0,288$   
**DFT vc vs. APP**,  $P = 0,002$ ;  $P$  ajustada  $= 0,006$   
**EA vs. APP**,  $P = 0,003$ ;  $P$  ajustada  $= 0,008$



**DFT vc vs. EA**,  $P < 0,001$ ;  $P$  ajustada  $< 0,001$   
**DFT vc vs. APP**,  $P = 0,057$ ;  $P$  ajustada  $= 0,162$   
**EA vs. APP**,  $P = 0,799$



**DFT vc vs. EA**,  $P = 0,005$ ;  $P$  ajustada  $= 0,015$   
**DFT vc vs. APP**,  $P = 0,002$ ;  $P$  ajustada  $= 0,006$   
**EA vs. APP**,  $P = 0,002$ ;  $P$  ajustada  $= 0,007$



**DFT vc vs. EA**,  $P = 0,001$ ;  $P$  ajustada  $= 0,004$   
**DFT vc vs. APP**,  $P = 0,026$ ;  $P$  ajustada  $= 0,077$   
**EA vs. APP**,  $P = 0,895$

*Nota:* Los gráficos reflejan las puntuaciones escalares de cada test, expresadas como mediana (raya horizontal), rango intercuartílico (caja) y valores máximo y mínimo (bigotes). Se consideró deficitaria una puntuación escalar  $\leq 6$ . Las comparaciones entre grupos se realizaron mediante la prueba ANOVA de 1 vía de kruskal-wallis ( $K$  muestras; comparaciones múltiples por parejas). Se consideró un nivel de significación estadística  $P \leq 0,05$ . En el pie de cada gráfico se subrayan en negrita las comparaciones por parejas que presentaron significación estadística y su nivel de significación. DFT vc: demencia frontotemporal variante conductual; EA: enfermedad de Alzheimer; APP: afasia progresiva primaria; FCSRT: *free and cued selective reminding test*; FCRO: figura compleja de Rey Osterrieth.

### 4.2.3. RESULTADOS DE LA EVALUACIÓN NEUROPSIQUIÁTRICA

La Tabla 4.5. muestra las frecuencias de apatía definida según los criterios clínicos en cada grupo diagnóstico y los niveles de apatía y depresión según las diferentes escalas administradas.

Se encontraron diferencias significativas entre los tres grupos en la frecuencia de apatía según criterios clínicos ( $X^2(2) = 10,382$ ;  $P = 0,006$ ), y en las puntuaciones de la escala LARS ( $X^2_{KW}(2) = 16,800$ ;  $P < 0,001$ ) y de las subescalas de apatía del NPI ( $X^2_{KW}(2) = 17,542$ ;  $P < 0,001$ ) y FBI ( $X^2_{KW}(2) = 16,682$ ;  $P < 0,001$ ). Los niveles de depresión medidos con la escala HDRS fueron comparables entre los 3 grupos ( $X^2_{KW}(2) = 4,132$ ;  $P = 0,127$ ).

En el análisis por comparaciones múltiples, se observó que los pacientes con DFT vc presentaban mayores niveles de apatía que los otros dos grupos diagnósticos, tanto según la escala LARS (DFT vc vs. EA:  $8,29 \pm 15,00$  vs.  $-4,52 \pm 17,99$ ,  $P = 0,001$ ,  $P$  ajustada =  $0,004$ ; DFT vc vs. APP:  $8,29 \pm 15,00$  vs.  $-10,39 \pm 18,60$ ,  $P < 0,001$ ,  $P$  ajustada =  $0,001$ ) como según las subescalas de apatía del NPI (DFT vc vs. EA:  $9,43 \pm 4,42$  vs.  $5,29 \pm 5,27$ ,  $P < 0,001$ ,  $P$  ajustada =  $0,001$ ; DFT vc vs. APP:  $9,43 \pm 4,42$  vs.  $4,00 \pm 5,54$ ,  $P = 0,001$ ,  $P$  ajustada =  $0,002$ ) y del FBI (DFT vc vs. EA:  $2,42 \pm 1,12$  vs.  $1,56 \pm 1,42$ ,  $P = 0,004$ ,  $P$  ajustada =  $0,012$ ; DFT vc vs. APP:  $2,42 \pm 1,12$  vs.  $0,94 \pm 1,35$ ,  $P < 0,001$ ,  $P$  ajustada <  $0,001$ ). Ver la Tabla 4.5. para más detalle. Sin embargo, no se encontraron diferencias significativas en los niveles de apatía entre los grupos EA y APP (LARS,  $P = 0,261$ ; NPI-apatía,  $P = 0,458$ ; FBI-apatía,  $P = 0,115$ ). La frecuencia de apatía según los criterios clínicos fue mayor en el grupo DFT vc que en el grupo APP ( $76,2\%$  vs.  $33,3\%$ ,  $P = 0,002$ ;  $P$  ajustada =  $0,006$ ). No se encontraron diferencias significativas en la frecuencia de apatía definida por criterios clínicos entre los grupos EA y APP ( $P = 0,128$ ), y tampoco al comparar el grupo DFT vc frente al grupo EA tras corregir la  $P$  por comparaciones múltiples ( $P = 0,039$ ;  $P$  ajustada =  $0,117$ ).

Respecto a la evaluación neuropsiquiátrica global, se encontraron diferencias

entre los tres grupos en las puntuaciones totales del NPI ( $X^2_{\text{KW}}(2) = 29,731$ ;  $P < 0,001$ ) y del FBI ( $X^2_{\text{KW}}(2) = 36,527$ ;  $P < 0,001$ ).

**Tabla 4.5. Frecuencia de apatía y niveles de apatía y depresión en cada grupo diagnóstico**

Variable	DFT vc (n=42)	EA (n=42)	APP (n=18)	P ( $X^2_{\text{KW}}/X^2$ )
Apatía según criterios, % (n)	76,2% (32)	54,8% (23)	33,3% (6)	<b>0,006<sup>a</sup></b>
LARS total, media ± DE	8,29 ± 15,00	-4,52 ± 17,99	-10,39 ± 18,60	<b>&lt;0,001<sup>b</sup></b>
NPI total, media ± DE	43,00 ± 22,13	18,38 ± 17,53	18,83 ± 21,58	<b>&lt;0,001<sup>c</sup></b>
NPI-apatía, media ± DE	9,43 ± 4,42	5,29 ± 5,27	4,00 ± 5,54	<b>&lt;0,001<sup>d</sup></b>
FBI total, media ± DE	31,15 ± 9,77	15,93 ± 11,21	12,76 ± 11,82	<b>&lt;0,001<sup>e</sup></b>
FBI-apatía, media ± DE	2,42 ± 1,12	1,56 ± 1,42	0,94 ± 1,35	<b>&lt;0,001<sup>f</sup></b>
HDRS-17, media ± DE	3,91 ± 3,05	3,55 ± 4,29	2,61 ± 3,20	0,127

*Nota:* Los datos se presentan como media ± desviación estándar o como porcentaje (n). Las comparaciones entre grupos se han realizado mediante la prueba ANOVA de 1 vía de kruskal-wallis ( $K$  muestras; comparaciones múltiples por parejas) o el test Chi Cuadrado. Se consideró un nivel de significación estadística  $P \leq 0.05$ . En la leyenda se especifican las comparaciones por parejas que presentaron significación estadística y su nivel de significación. DE: desviación estándar; LARS: *Lille's Apathy Rating Scale*; NPI: *Neuropsychiatric Inventory*; FBI: *Frontal Behavioral Inventory*; HDRS-17: *Hamilton Depression Rating Scale*-versión de 17 ítems.

<sup>a</sup> DFT vc vs. EA,  $P = 0.039$ ;  $P$  ajustada = 0.117; DFT vc vs. APP,  $P = 0.002$ ;  $P$  ajustada = 0.006

<sup>b</sup> DFT vc vs. EA,  $P = 0,001$ ;  $P$  ajustada = 0,004; DFT vc vs. APP,  $P < 0,001$ ;  $P$  ajustada = 0,001

<sup>c</sup> DFT vc vs. EA,  $P < 0,001$ ;  $P$  ajustada < 0,001; DFT vc vs. APP,  $P < 0,001$ ;  $P$  ajustada < 0,001

<sup>d</sup> DFT vs EA,  $P < 0,001$ ;  $P$  ajustada = 0,001; EA vs APP,  $P = 0,001$ ;  $P$  ajustada = 0,002

<sup>e</sup> DFT vc vs. EA,  $P < 0,001$ ;  $P$  ajustada < 0,001; DFT vc APP, < 0,001;  $P$  ajustada < 0,001

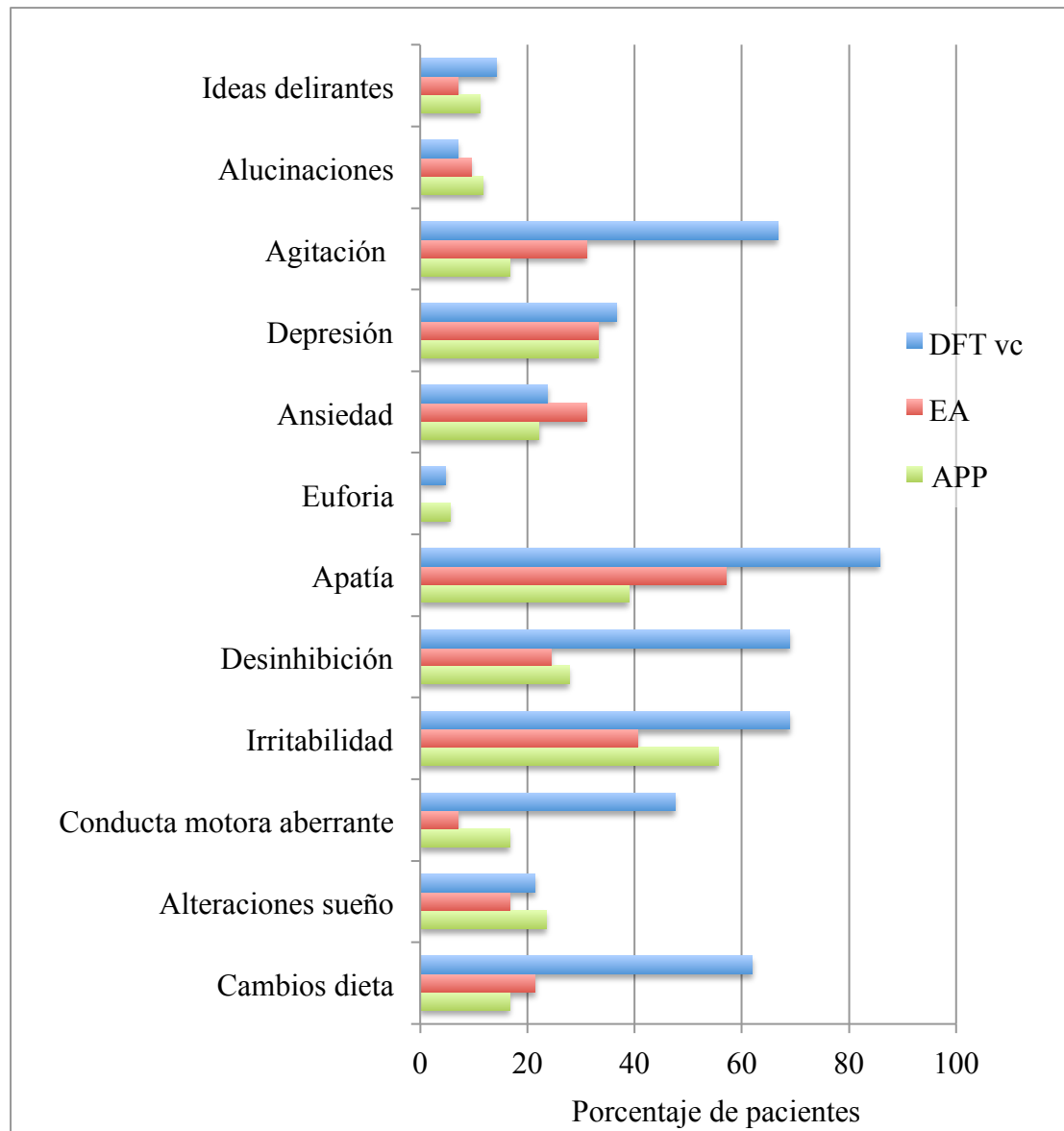
<sup>f</sup> DFT vc vs. EA,  $P = 0,004$ ;  $P$  ajustada = 0,012; DFT vc APP, < 0,001;  $P$  ajustada < 0,001

La Figura 4.3. muestra la frecuencia de alteraciones conductuales evaluadas por el NPI en cada grupo. Se encontraron diferencias significativas entre los tres grupos en la frecuencia de agitación ( $X^2(2) = 17,164$ ;  $P < 0,001$ ), apatía ( $X^2(2) = 14,569$ ;  $P = 0,001$ ), desinhibición ( $X^2(2) = 19,049$ ;  $P < 0,001$ ), irritabilidad ( $X^2(2) = 6,927$ ;  $P = 0,031$ ), conducta motora aberrante ( $X^2(2) = 19,011$ ;  $P < 0,001$ ) y cambios en la dieta ( $X^2(2) = 18,682$ ;  $P < 0,001$ ).

Al analizar por comparaciones múltiples, los pacientes con DFT vc presentaron una mayor frecuencia de agitación, apatía, desinhibición y alteraciones de la dieta que los pacientes con EA (agitación: 66,7% vs 31,0%, ( $X^2(2) = 10,720$ ;  $P = 0,001$ ;  $P$  ajustada = 0,003); apatía: 85,7% vs 57,1%, ( $X^2(2) = 8,400$ ;  $P = 0,004$ ;  $P$  ajustada = 0,012), desinhibición: 69,0% vs 24,4%, ( $X^2(2) = 16,610$ ;  $P < 0,001$ ;  $P$  ajustada < 0,003); alteraciones en la dieta: 61,9% vs 21,4%, ( $X^2(2) = 14,155$ ;  $P < 0,001$ ;  $P$  ajustada < 0,003) y con APP (agitación: 66,7% vs 16,7%, ( $X^2(2) = 12,614$ ;  $P < 0,001$ ;  $P$  ajustada < 0,003); apatía: 85,7% vs 38,9%, ( $X^2(2) = 13,606$ ;  $P < 0,001$ ;  $P$  ajustada < 0,003), desinhibición: 69,0% vs 27,8%, ( $X^2(2) = 8,739$ ;  $P = 0,003$ ;  $P = 0,009$ ); alteraciones en la dieta: 61,9% vs 16,7%, ( $X^2(2) = 10,326$ ;  $P = 0,001$ ;  $P$  ajustada = 0,003). También presentaron mayor frecuencia de irritabilidad y conducta motora aberrante que los pacientes con EA (irritabilidad: 66,7% vs 16,7%, ( $X^2(2) = 6,920$ ;  $P = 0,009$ ;  $P$  ajustada = 0,027); conducta motora aberrante: 85,7% vs 38,9%, ( $X^2(2) = 17,303$ ;  $P < 0,001$ ;  $P$  ajustada < 0,003), pero no se encontraron diferencias significativas respecto a los pacientes con APP en estos dos dominios (irritabilidad: ( $X^2(2) = 1,008$ ;  $P = 0,315$ ); conducta motora aberrante: ( $X^2(2) = 5,107$ ;  $P = 0,024$ ;  $P$  ajustada = 0,072).

Se realizó un análisis de regresión logística multivariado ajustado por edad, sexo y tiempo de evolución para estudiar cuáles de estos dominios conductuales se asociaban de forma independiente al diagnóstico de DFT vc. El análisis multivariado mostró que únicamente los niveles (FxG) de apatía ( $\beta = 0.238$ ; OR 1,27; IC 95%: 1,10-1,47;  $P = 0.002$ ), las alteraciones en la dieta ( $\beta = 0.324$ ; OR 1,38; IC 95%: 1,10-1,72;  $P = 0.004$ ) y el sexo varón ( $\beta = 1,797$ ; OR 6,03; IC 95%: 1,28-28,44;  $P = 0.023$ ) se asociaban al diagnóstico de DFT vc de forma independiente de la edad, el tiempo de evolución y la puntuación en el resto de dominios comportamentales del NPI.

**Figura 4.3. Frecuencia de las alteraciones conductuales medidas por el NPI**



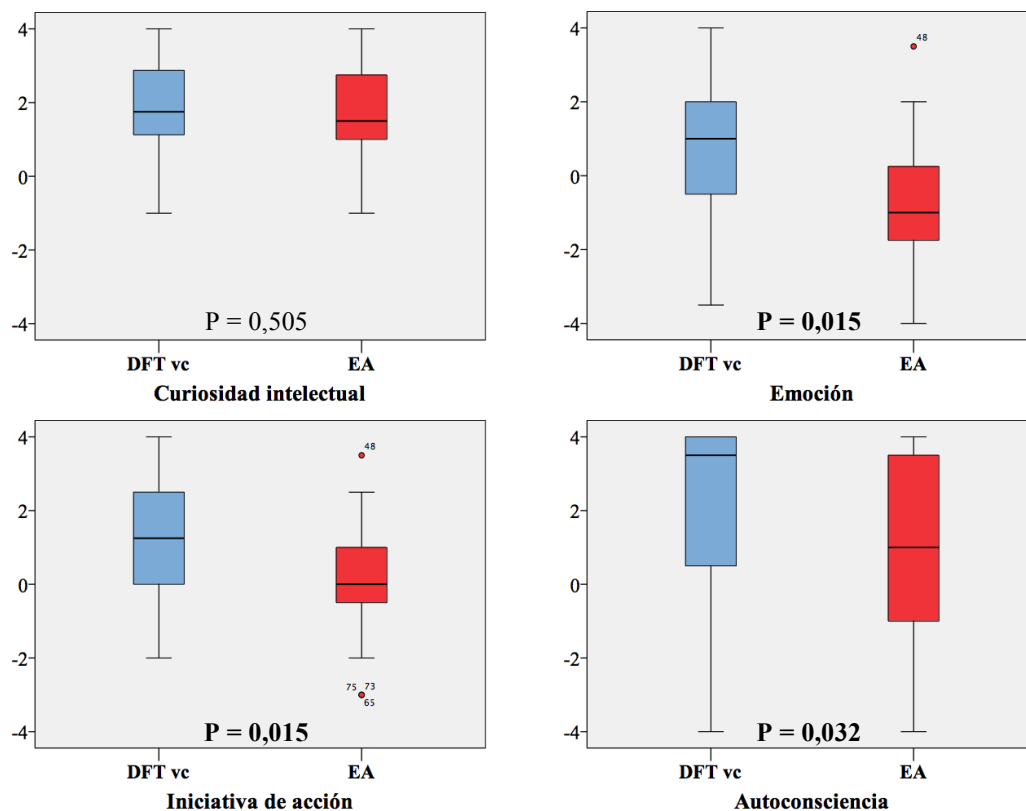
*Nota:* DFT vc: demencia frontotemporal variante conductual; EA: enfermedad de Alzheimer; APP: afasia progresiva primaria.

### 4.3. COMPARACIÓN DE LOS PERFILES DE APATÍA DE LOS PACIENTES CON DEMENCIA FRONTOTEMPORAL VARIANTE CONDUCTUAL Y CON ENFERMEDAD DE ALZHEIMER

En la Figura 4.4. se representan las puntuaciones obtenidas en cada una de las dimensiones de la escala LARS en los pacientes apáticos con DFT vc y EA.

Los pacientes con DFT vc presentaron mayores puntuaciones que los individuos con EA en las dimensiones “Emoción” ( $0,64 \pm 2,01$  vs.  $-0,59 \pm 1,66$ ,  $Z = -2,441$ ,  $P = 0,015$ ), “Iniciativa de acción” ( $1,25 \pm 1,66$  vs.  $-0,02 \pm 1,62$ ,  $Z = -2,444$ ,  $P = 0,015$ ), y “Autoconsciencia” ( $2,25 \pm 2,23$  vs.  $0,74 \pm 2,78$ ,  $Z = -2,141$ ,  $P = 0,032$ ). No se observaron diferencias entre grupos en la dimensión “Curiosidad Intelectual” ( $1,80 \pm 1,35$  vs.  $1,59 \pm 1,35$ ,  $Z = -0,667$ ,  $P = 0,505$ ).

**Figura 4.4. Dimensiones de la apatía en pacientes apáticos con DFT vc y EA**

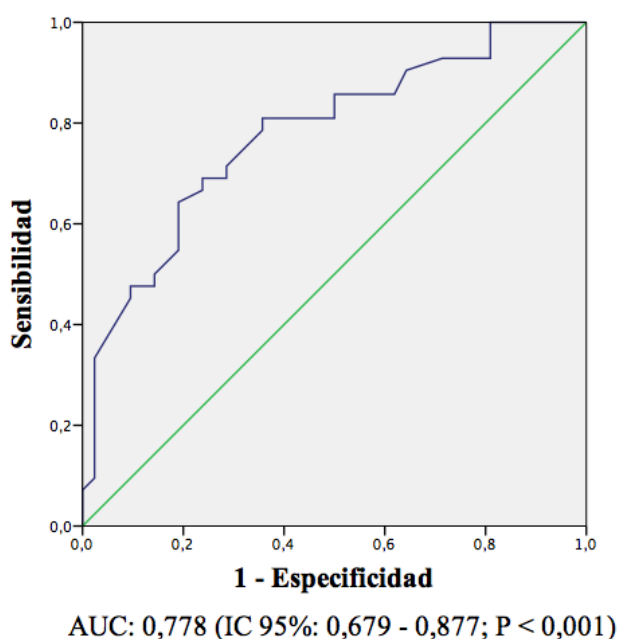


*Nota:* Los gráficos reflejan las puntuaciones en cada una de las dimensiones de la escala LARS, expresadas como mediana (raya horizontal), rango intercuartílico (caja) y valores máximo y mínimo (bigotes). Las comparaciones entre grupos se realizaron con la prueba U de Mann Whitney. Se consideró un nivel de significación estadística  $P \leq 0.05$ .

En cuanto a los 9 dominios de la escala, los pacientes con DFT vc presentaron mayores puntuaciones que los individuos con EA en los dominios “Búsqueda de novedades” ( $2,94 \pm 1,90$  vs.  $2,17 \pm 1,30$ ,  $Z = -2,283$ ,  $P = 0,022$ ), “Respuesta emocional” ( $0,03 \pm 2,47$  vs.  $-1,65 \pm 2,04$ ,  $Z = -2,491$ ,  $P = 0,013$ ) y “Autoconsciencia” ( $2,25 \pm 2,23$  vs.  $0,74 \pm 2,78$ ,  $Z = -2,141$ ,  $P = 0,032$ ). No se encontraron diferencias significativas en las subescalas “Productividad diaria” ( $1,31 \pm 2,10$  vs.  $0,70 \pm 2,36$ ,  $Z = -0,935$ ,  $P = 0,350$ ), “Aficiones” ( $Z = 0,062$ ,  $P = 0,951$ ), “Tomar la iniciativa” ( $2,66 \pm 1,62$  vs.  $1,87 \pm 2,60$ ,  $Z = -2,141$ ,  $P = 0,400$ ), “Motivación” ( $Z = -0,200$ ,  $P = 0,842$ ), “Preocupación” ( $Z = -1,565$ ,  $P = 0,118$ ) y “Vida social” ( $Z = 0,078$ ,  $P = 0,938$ ).

Se calculó un modelo predictivo mediante un análisis de regresión logística que incluyó los nueve dominios de la escala LARS. En el análisis multivariado, los dominios de la escala LARS que se asociaron de forma significativa e independiente al diagnóstico de DFT vc fueron la “Respuesta emocional” ( $\beta = 0,326$ ;  $t = 7,344$ ;  $df = 74$ ;  $P = 0,007$ ) y la “Autoconsciencia” ( $\beta = 0,189$ ;  $t = 4,101$ ;  $df = 74$ ;  $P = 0,043$ ). El área bajo la curva de este modelo predictivo fue de 0,778 (IC 95%: 0,679 - 0,877;  $P < 0,001$ ) (Figura 4.5.).

**Figura 4.5. Curva ROC obtenida a partir de los valores pronosticados por el modelo predictivo para el diagnóstico de DFT vc**



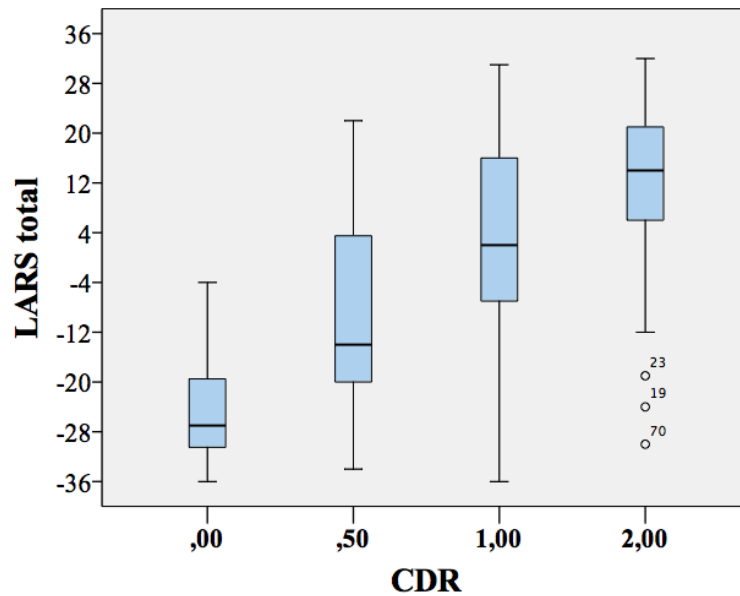
#### 4.4. CORRELACIÓN ENTRE LOS NIVELES DE APATÍA Y EL GRADO DE DETERIORO FUNCIONAL

La puntuación total de la escala LARS mostró una correlación moderada con la puntuación en las escalas funcionales (CDR,  $r_s$ : 0.543,  $n = 102$ ,  $P < 0.001$ ; FAQ,  $r_s$ : 0.570,  $n = 102$ ,  $P < 0.001$ ; total IDDD,  $r_s$ : 0.587,  $n = 102$ ,  $P < 0.001$ ). Se encontró una correlación baja entre la puntuación total de la LARS y el MMSE ( $r_s$ : - 0.218,  $n = 102$ ,  $P = 0.028$ ) y entre la LARS y los años de evolución de la enfermedad ( $r_s$ : 0.225,  $n = 102$ ,  $P = 0.026$ ). No se encontró una correlación significativa entre los niveles de apatía según la escala LARS y la edad ( $r_s$ : 0.002,  $n = 102$ ,  $P = 0,985$ ) o el rendimiento cognitivo en el ACE ( $r_s$ : - 0.151,  $n = 102$ ,  $P = 0,130$ ).

Al estudiar la relación entre las categorías del CDR y la puntuación total de la LARS mediante un análisis de la varianza (ANOVA) de una vía, se encontró que la puntuación total del LARS se incrementaba de forma significativa con el estadio funcional del paciente, y discriminaba entre las diferentes categorías del CDR ( $F = 15,279$ ,  $df: 3$ ,  $P < 0.001$ ) (Figura 4.6.). Las diferencias entre las puntuaciones totales del LARS continuaron siendo significativas tras corregir por comparaciones múltiples (test de Bonferroni) entre pacientes con CDR 0.5 y 1 ( $P$  ajustada = 0,003), y con CDR 0,5 y 2 ( $P$  ajustada < 0,001). Después de ajustar por comparaciones múltiples, no se encontraron diferencias significativas en la LARS total entre pacientes con CDR 0,5 y 1 ( $P$  ajustada = 0,133) ni entre CDR 1 y 2 ( $P$  ajustada = 0,461).

Se realizó un análisis de regresión lineal múltiple para evaluar las variables que se asociaban de forma independiente con la puntuación total en la escala LARS, introduciendo como covariables la edad, el sexo, el diagnóstico clínico, el tiempo de evolución de la enfermedad, el rendimiento cognitivo en el ACE y la puntuación en las escalas funcionales. En el análisis multivariado las únicas variables que se asociaron de forma significativa e independiente con los niveles de apatía según la LARS fueron las puntuaciones en las escalas funcionales CDR ( $\beta = 0,320$ ;  $t = 2,718$ ;  $df = 93$ ;  $P = 0.008$ ) e IDDD total ( $\beta = 0,268$ ;  $t = 2,866$ ;  $df = 93$ ;  $P = 0.005$ ).

**Figura 4.6. Puntuación total de la LARS en cada categoría funcional del CDR**



*Nota:* El gráfico refleja las puntuaciones totales de la escala LARS, expresadas como mediana (raya horizontal), rango intercuartílico (caja) y valores máximo y mínimo (bigotes).

LARS: *Lille's Apathy Rating Scale*; CDR: *Clinical Dementia Rating*.

## 4.5. COMPARACIÓN DE LAS CARACTERÍSTICAS Y LOS RESULTADOS DE LA EVALUACIÓN COGNITIVA DE PACIENTES CON Y SIN APATÍA

### 4.5.1. CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS Y CLÍNICAS DE PACIENTES CON Y SIN APATÍA

Se establecieron dos grupos en función de la presencia o no de apatía definida según los criterios clínicos. El grupo de pacientes con apatía estaba formado por 61 pacientes (59,8% de la muestra global) y grupo sin apatía por 41 pacientes (40,2% de la muestra global). La Tabla 4.6. resume las principales características demográficas y clínicas de los dos grupos.

Al comparar ambos grupos no se encontraron diferencias en cuanto a edad, sexo, años de escolarización ni tiempo de evolución de la enfermedad. Tampoco se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre ambos en el rendimiento en los test neuropsicológicos de cribado. Se encontraron diferencias en la distribución por diagnóstico clínico entre apáticos y no apáticos ( $\chi^2_{KW}(2) = -10,382; P = 0,006$ ). Al realizar un análisis por comparaciones múltiples, se observó que estas diferencias se debían a la presencia de un mayor porcentaje de pacientes con DFT vc en los pacientes apáticos que en los no apáticos (52,5% vs. 24,4%;  $P = 0,012; P$  ajustada = 0,036), así como a una menor representación de APP en el grupo de apatía (9,8% vs. 29,3%;  $P = 0,005; P$  ajustada = 0,015). Los pacientes con apatía presentaron una mayor puntuación en las escalas funcionales CDR ( $1,39 \pm 0,65$  vs.  $0,95 \pm 0,50, Z = -3,997, P < 0,001$ ), FAQ ( $16,17 \pm 9,34$  vs.  $14,36 \pm 9,08, Z = -4,381, P < 0,001$ ) e IDDD ( $1,78 \pm 0,66$  vs.  $1,38 \pm 0,40, Z = -4,310, P < 0,001$ ). Asimismo, mostraron mayores puntuaciones totales en las escalas neuropsiquiátricas globales (NPI:  $37,05 \pm 21,94$  vs.  $16,02 \pm 19,08, Z = -4,950, P < 0,001$ ; FBI:  $27,86 \pm 11,01$  vs.  $12,95 \pm 11,40, Z = -5,558, P < 0,001$ ), en la escala de apatía LARS ( $11,90 \pm 11,15$  vs.  $-18,41 \pm 10,06, Z = -8,100, P < 0,001$ ) y en las subescalas NPI-apatía ( $10,49 \pm 2,76$  vs.  $1,22 \pm 3,29, Z = -8,147, P < 0,001$ ) y FBI-apatía ( $27,86 \pm 11,01$  vs.  $12,95 \pm 11,40, Z = -8,774, P < 0,001$ ).

**Tabla 4.6. Características demográficas y clínicas en pacientes con y sin apatía**

Variable	Apatía (n=61)	No apatía (n=41)	P
Edad (años), media ± DE	73,9 ± 7,8	74,4 ± 7,7	0,759*
Sexo, % mujeres (n)	57,4% (35)	56,1% (23)	0,898
Escolarización (años), media ± DE	8,0 ± 4,9	8,1 ± 5,1	0,134
Diagnóstico clínico			<b>0,006</b>
DFT vc, % (n)	52,5% (32)	24,4% (10)	0,036 <sup>a</sup>
EA, % (n)	37,7% (23)	46,3% (19)	0,385
APP, % (n)	9,8% (6)	29,3% (12)	0,015 <sup>a</sup>
Tiempo de evolución (años), media ± DE	3,9 ± 2,1	3,2 ± 1,6	0,129
CDR global, media ± DE	1,39 ± 0,65	0,95 ± 0,50	<b>&lt;0,001</b>
FAQ, media ± DE	16,17 ± 9,34	14,36 ± 9,08	<b>&lt;0,001</b>
IDDD total, media ± DE	1,78 ± 0,66	1,38 ± 0,40	<b>&lt;0,001</b>
MMSE, media ± DE	21,11 ± 6,07	22,34 ± 6,14	0,239
ACE-I, media ± DE	58,52 ± 19,41	59,15 ± 21,11	0,879*
Cociente VLOM	3,41 ± 1,64	3,27 ± 1,73	0,808
LARS total, media ± DE	11,90 ± 11,15	-18,41 ± 10,06	<b>&lt;0,001*</b>
NPI total, media ± DE	37,05 ± 21,94	16,02 ± 19,08	<b>&lt;0,001</b>
NPI-apatía, media ± DE	10,49 ± 2,76	1,22 ± 3,29	<b>&lt;0,001</b>
FBI total, media ± DE	27,86 ± 11,01	12,95 ± 11,40	<b>&lt;0,001</b>
FBI-apatía, media ± DE	2,84 ± 0,45	0,34 ± 0,82	<b>&lt;0,001</b>
HDRS-17, media ± DE	4,69 ± 3,92	1,90 ± 2,08	<b>&lt;0,001</b>

*Nota:* Los datos se presentan como media ± desviación estándar o como porcentaje (n). Las comparaciones de variables cuantitativas se han realizado mediante la prueba t de Student para dos muestras independientes\* o la prueba U de Mann Whitney, si no seguían una distribución normal. Para variables cualitativas se empleó el test Chi Cuadrado.<sup>a</sup> Valor de P corregido por comparaciones múltiples. Se consideró un nivel de significación estadística  $P \leq 0.05$ . DE: desviación estándar; CDR: *Clinical Dementia Rating*; FAQ: *Functional Activities Questionnaire*; IDDD: *Interview for Deterioration in Daily Living Activities in Dementia*; ACE-I: *Addenbroke's Cognitive examination*-versión I.

#### 4.5.2. RENDIMIENTO NEUROPSICOLÓGICO DE PACIENTES CON Y SIN APATÍA

Las Tablas 4.7. (subtest del test Barcelona) y 4.8. (test del proyecto de normalización NEURONORMA) resumen los resultados obtenidos en la evaluación neuropsicológica de los pacientes con y sin apatía.

El grupo de pacientes con apatía presentó peor rendimiento en los subtest orientación en espacio ( $3,87 \pm 1,44$  vs.  $4,53 \pm 1,73$ ,  $Z = 2,245$ ,  $P = 0,025$ ), material verbal complejo -directa- ( $7,39 \pm 1,65$  vs.  $8,12 \pm 1,22$ ,  $Z = 2,357$ ,  $P = 0,018$ ) y comprensión-abstracción ( $3,86 \pm 3,11$  vs.  $6,53 \pm 4,56$ ,  $Z = 2,769$ ,  $P = 0,006$ ) del test Barcelona. Asimismo, se encontraron diferencias significativas entre apáticos y no apáticos en las puntuaciones en el recuerdo total ( $4,64 \pm 3,18$  vs.  $3,22 \pm 2,12$ ,  $Z = -2,159$ ,  $P = 0,031$ ) y el recuerdo diferido total del FCSRT ( $5,56 \pm 3,96$  vs.  $3,56 \pm 2,39$ ,  $Z = -2,218$ ,  $P = 0,027$ ), y diferencias con una tendencia a la significación estadística en la copia de la FCRO ( $6,14 \pm 3,33$  vs.  $7,09 \pm 2,58$ ,  $Z = 1,759$ ,  $P = 0,079$ ) y la memoria de la FCRO a los 30 minutos ( $5,39 \pm 2,85$  vs.  $6,63 \pm 2,76$ ,  $Z = 1,825$ ,  $P = 0,068$ ). No se encontraron diferencias significativas entre ambos grupos en el resto de test administrados.

Para una correcta interpretación de estos resultados y con el objetivo de evitar posibles factores de confusión, se realizó un modelo de regresión logística multivariado ajustado por edad, sexo, estadio funcional según la CDR, depresión ( $\text{HDRS} > 7$ ) y diagnóstico clínico, que incluyó los test que mostraron diferencias estadísticamente significativas en el análisis univariado. El análisis de regresión mostró, que de todos los test neuropsicológicos que presentaron diferencias en el análisis univariado, el único que se asociaba al diagnóstico de apatía de forma significativa e independiente a la edad, el sexo, el estadio funcional, la depresión y el diagnóstico clínico fue el subtest comprensión-abstracción ( $\beta = 0,468$ ;  $t = 3,734$ ;  $df = 88$ ;  $P = 0,05$ ).

**Tabla 4.7. Rendimiento en los subtest del test Barcelona en pacientes con y sin apatía**

Subtest (mín. – máx.)	Apatía (n=53)	No apatía (n=41)	P (U <sub>MW</sub> )
Orientación en espacio (0-5)	3,87 ± 1,44	4,53 ± 1,73	<b>0,025</b>
Orientación en tiempo (0-23)	16,83 ± 7,94	17,00 ± 7,15	0,732
Series en orden inverso			
Directa (0-3)	1,84 ± 1,20	2,13 ± 1,19	0,220
Tiempo (0-6)	2,88 ± 2,11	3,58 ± 2,14	0,131
Repetición error semántico (0-4)	3,02 ± 1,58	3,21 ± 1,49	0,380
Material verbal complejo			
Directa (0-9)	7,39 ± 1,65	8,12 ± 1,22	<b>0,018</b>
Tiempo (0-27)	21,47 ± 5,69	23,52 ± 3,56	0,111
Gesto simbólico a la orden			
Derecha (0-10)	8,74 ± 2,16	9,13 ± 1,60	0,913
Izquierda (0-10)	8,13 ± 3,22	9,16 ± 1,55	0,754
Gesto simbólico a la imitación			
Derecha (0-10)	8,66 ± 2,45	8,64 ± 2,30	0,405
Izquierda (0-10)	9,36 ± 2,31	9,92 ± 0,36	0,963
Mímica de uso de objeto a la orden			
Derecha (0-10)	8,10 ± 2,77	9,64 ± 1,63	0,490
Izquierda (0-10)	7,94 ± 3,09	7,51 ± 3,26	0,431
Mímica de uso de objeto a la imitación			
Derecha (0-10)	9,12 ± 2,37	9,38 ± 1,97	0,490
Izquierda (0-10)	8,79 ± 2,61	8,97 ± 2,66	0,219
Imitación posturas unilateral			
Derecha (0-10)	9,38 ± 1,67	9,56 ± 0,97	0,710
Izquierda (0-10)	8,96 ± 2,19	9,10 ± 2,30	0,359

Imitación posturas bilateral (0-8)	5,85 ± 2,24	6,16 ± 2,07	0,603
Secuencias de posturas			
Derecha (0-10)	3,92 ± 2,77	4,60 ± 2,76	0,250
Izquierda (0-10)	3,50 ± 2,75	4,32 ± 2,82	0,159
Coordinación recíproca (0-4)	1,94 ± 1,58	2,11 ± 1,59	0,609
Praxis constructiva gráfica copia			
Directa (0-18)	12,92 ± 3,50	12,74 ± 4,34	0,974
Tiempo (0-36)	23,67 ± 7,71	24,17 ± 8,31	0,744
Semejanzas-abstracción (0-12)	5,25 ± 2,51	6,30 ± 2,67	0,130
Comprensión-abstracción (0-12)	3,86 ± 3,11	6,53 ± 4,56	<b>0,006</b>

*Nota:* Los resultados reflejan las puntuaciones brutas de cada subtest, expresadas como media ± desviación estándar. Las comparaciones entre grupos se han realizado mediante la prueba U de Mann Whitney. Se consideró un nivel de significación estadística  $P \leq 0.05$ . Mín.: mínima; máx.: máxima.

**Tabla 4.8. Rendimiento en los test del proyecto de normalización NEURONORMA en pacientes con y sin apatía**

Test	Apatía (n=45)	No apatía (n=36)	P ( $U_{MW}$ )
Span verbal directo	10,20 ± 2,94	9,21 ± 3,51	0,119
Span verbal inverso	9,40 ± 2,86	9,74 ± 2,92	0,968
Span visual directo	8,05 ± 3,04	8,23 ± 3,60	0,951
Span visual inverso	7,90 ± 3,42	8,00 ± 3,57	0,932
Trail Making Test A	6,22 ± 2,87	6,35 ± 3,00	0,990
Trail Making Test B	5,00 ± 3,39	5,14 ± 2,81	0,681
Symbol Digit Modality Test	5,21 ± 3,02	6,15 ± 2,94	0,173
Boston Naming Test	6,71 ± 2,90	7,48 ± 7,41	0,697
FCRO copia	6,14 ± 3,33	7,09 ± 2,58	0,079
FCRO tiempo	8,81 ± 3,34	9,23 ± 3,52	0,911
FCRO memoria 3 minutos	6,17 ± 2,58	7,00 ± 2,46	0,178

## RESULTADOS

---

FCRO memoria 30 minutos	5,39 ± 2,85	6,63 ± 2,76	0,068
FCRO reconocimiento	6,61 ± 3,34	6,50 ± 2,53	0,269
FCSRT recuerdo total	4,64 ± 3,18	3,22 ± 2,12	<b>0,031</b>
FCSRT recuerdo diferido libre	5,15 ± 3,66	4,19 ± 2,84	0,268
FCSRT recuerdo diferido total	5,56 ± 3,96	3,56 ± 2,39	<b>0,027</b>
Stroop palabra	7,74 ± 3,16	7,88 ± 2,46	0,889
Stroop color	6,49 ± 3,25	7,46 ± 2,42	0,296
Stroop color-palabra	6,86 ± 3,38	7,58 ± 3,23	0,538
ToL total correctos	7,21 ± 3,45	7,11 ± 4,22	0,894
ToL movimientos totales	5,94 ± 3,46	6,37 ± 3,76	0,683
ToL tiempo inicio total	7,77 ± 3,61	7,15 ± 3,77	0,501
ToL tiempo ejecución	5,91 ± 3,34	6,30 ± 3,64	0,678
ToL tiempo resolución	5,91 ± 3,47	6,33 ± 3,48	0,672
VOSP decisión de objeto	8,35 ± 2,32	8,50 ± 2,15	0,921
VOSP siluetas progresivas	9,48 ± 3,29	9,94 ± 4,02	0,458
VOSP discriminación de posición	10,45 ± 6,05	9,75 ± 5,68	0,263
VOSP localización de número	9,95 ± 5,77	11,68 ± 5,95	0,853
Fluencia verbal semántica	5,10 ± 2,86	6,16 ± 2,97	0,146
Fluencia verbal formal	5,02 ± 2,95	5,94 ± 2,72	0,334

---

*Nota:* Los resultados reflejan las puntuaciones escalares de cada test, expresadas como media ± desviación estándar. Se consideró deficitaria una puntuación escalar  $\leq 6$ . Las comparaciones entre grupos se realizaron mediante la prueba U de Mann Whitney. Se consideró un nivel de significación estadística  $P \leq 0.05$ . FCRO: figura compleja de Rey Osterrieth; FCSRT: *free and cued selective reminding test*; ToL: *tower of London*; VOSP: *visual object and space perception*.

#### 4.6. ANÁLISIS BASADO EN VÓXELES DEL METABOLISMO CEREBRAL EN CADA GRUPO DIAGNÓSTICO

Se analizó el patrón de hipometabolismo cerebral de cada grupo diagnóstico mediante un análisis estadístico basado en vóxeles utilizando la prueba de la *t* para dos muestras independientes, utilizando como grupo de comparación una muestra de 30 controles sanos de similar edad y sexo. En la Tabla 4.9. se recogen las principales características demográficas de los pacientes y los controles. Los grupos fueron comparables en cuanto a años de escolarización. Tras la corrección por comparaciones múltiples, no se encontraron diferencias significativas en el sexo entre controles y DFT vc, controles y EA, ni entre controles y APP. Se observaron diferencias significativas en cuanto a la edad entre los pacientes con EA y los controles ( $67,1 \pm 11,3$  vs.  $76,3 \pm 6,9$ ;  $P < 0,001$ ;  $P$  ajustada  $< 0,001$ ), pero no se encontraron diferencias entre controles y DFT vc ni entre controles y APP. No obstante, para evitar posibles factores de confusión, en todos los análisis realizados se introdujeron la edad y el sexo como covariables.

**Tabla 4.9. Principales características demográficas de controles y casos**

Variable	Controles (n=30)	DFT vc (n=42)	EA (n=42)	APP (n=18)	P ( $X^2_{kw}/X^2$ )
Edad (años), media $\pm$ DE	67,1 $\pm$ 11,3	71,6 $\pm$ 8,3	76,3 $\pm$ 6,9	74,9 $\pm$ 6,8	<b>&lt;0,001<sup>a</sup></b>
Sexo, % mujeres (n)	56,7% (17)	40,5% (17)	71,4% (30)	61,1% (11)	<b>0,032<sup>b</sup></b>
Escolarización (años), media $\pm$ DE	9,3 $\pm$ 3,9	8,0 $\pm$ 4,9	8,1 $\pm$ 5,1	9,2 $\pm$ 5,6	0,626

*Nota:* Los datos se presentan como media  $\pm$  desviación estándar o como porcentaje (n). Las comparaciones entre grupos se han realizado mediante la prueba ANOVA de 1 vía de kruskal-wallis (*K* muestras; comparaciones múltiples por parejas) o el test Chi Cuadrado. Se consideró un nivel de significación estadística  $P \leq 0.05$ . En la leyenda se especifican las comparaciones por parejas y su nivel de significación. DE: desviación estándar; DFT vc: demencia frontotemporal variante conductual; EA: enfermedad de Alzheimer; APP: afasia primaria progresiva.

<sup>a</sup> Controles vs. DFT vc,  $P = 0,111$ ; Controles vs. EA,  $P < 0,001$  ( $P$  ajustada  $< 0,001$ ); Controles vs. APP,  $P = 0,020$  ( $P$  ajustada =  $0,122$ )

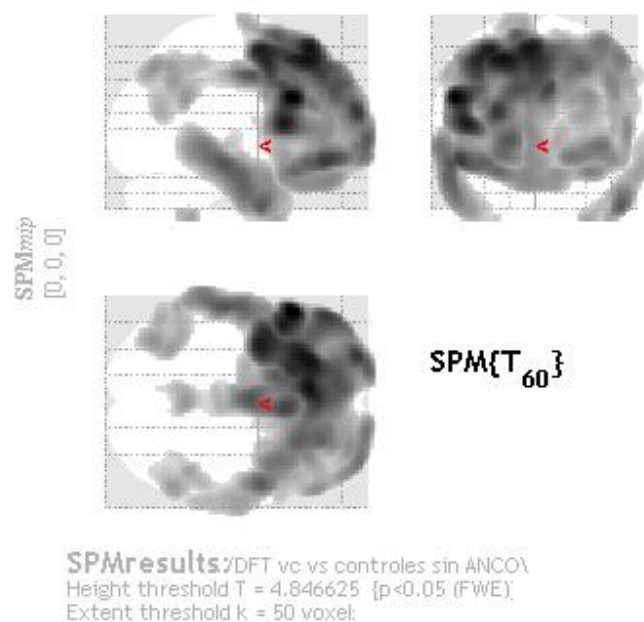
<sup>b</sup> Controles vs. DFT vc,  $P = 0,175$ ; Controles vs. EA,  $P = 0,172$ ; Controles vs. APP,  $P = 0,762$

#### 4.6.1. METABOLISMO CEREBRAL EN EL GRUPO DEMENCIA FRONTOTEMPORAL VARIANTE CONDUCTUAL

Se comparó el metabolismo cerebral del grupo de pacientes con DFT vc y el grupo de controles sanos mediante la prueba de la  $t$  para dos muestras, introduciendo la edad y el sexo como covariables. En la figura 4.7. se muestra el mapa SPM de las regiones cerebrales con menor metabolismo en el grupo DFT vc que en los controles con un nivel de significación  $P < 0,005$  FWE.

Con este nivel de significación, el grupo DFT vc presentó áreas de extenso hipometabolismo en ambas regiones orbitofrontales, prefrontales dorsolaterales, prefrontales mediales/cíngulo anterior, así como en giro temporal medio e inferior bilateral y lóbulo parietal inferior bilateral ( $P < 0,005$  FWE). En la Tabla 4.10. se muestran los clústeres que mostraron el pico de significación más alto.

**Figura 4.7. Mapa SPM. Regiones con menor metabolismo en el grupo de pacientes con DFT vc en comparación con el grupo de controles sanos**



**Tabla 4.10. Clústers con menor metabolismo en el grupo DFT vc en comparación con el grupo de controles sanos**

Región cerebral (área de Brodmann)	Coordenadas (x, y, z)						k	T	Z <sub>s</sub>
	MNI			Tailarach					
Giro frontal superior, y giro frontal medio izquierdos (44, 8, 9)	-56	20	28	-54	19	27	48699	8,38	6,79
	-24	30	52	-23	32	47		8,03	6,59
	-6	32	58	-5	35	52		7,97	6,55
Giro temporal medio e inferior izquierdos (21, 20)	-58	-24	-16	-54	-26	-10	4185	6,95	5,93
	-32	-6	-50	-31	-10	-41		5,13	4,65
Giro temporal medio e inferior derechos (21, 20, 38)	54	0	-42	52	-5	-33	2821	6,88	5,88
	66	-16	-22	62	-19	-14		5,82	5,16
	32	10	-50	31	3	-40		5,75	5,11
Lóbulo parietal superior e inferior izquierdos (7, 40)	-36	-70	46	-36	-66	43	2338	5,98	5,28
	-30	-60	48	-30	-57	44		5,87	5,20
	-58	-56	46	-58	-53	43		5,73	5,10
Tálamo derecho	4	-26	-6	4	-27	-1	451	5,64	5,03
	0	-30	-12	0	-31	-6		5,50	4,93
Amígdala cerebelosa derecha	46	-48	-50	47	-49	-39	135	5,76	5,12
Amígdala cerebelosa izquierda	-44	-52	-48	-43	-55	-38	71	5,50	4,93
Giro postcentral izquierdo (3)	-62	-24	40	-61	-22	38	53	5,30	4,78

*Nota:* El test estadístico empleado fue la prueba de la t para dos muestras independientes, covariado por edad y sexo. Los grupos de comparación fueron DFT vc (n=42) y controles sanos (n=30). Se reflejan los clústers que alcanzaron el pico de significación y que tuvieron un tamaño mínimo de vóxeles  $k \geq 50$ . DFT vc: demencia frontotemporal variante conductual; MNI: espacio internacional de Montreal; AB: área de Brodmann.

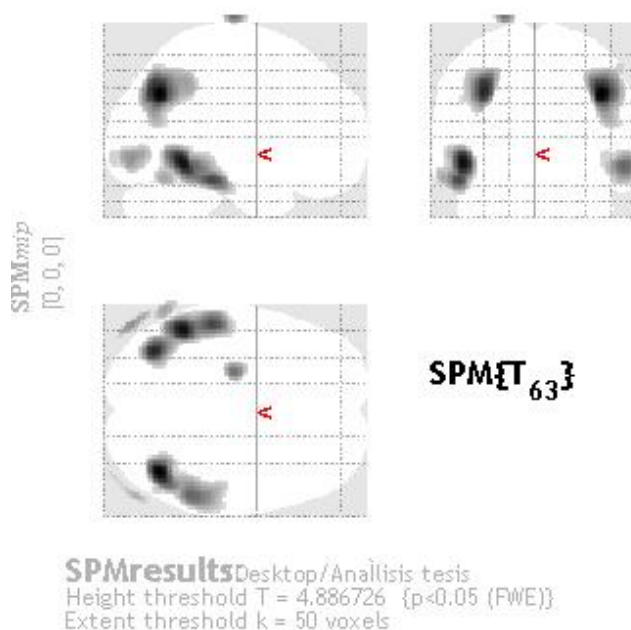
#### **4.6.2. METABOLISMO CEREBRAL EN EL GRUPO ENFERMEDAD DE ALZHEIMER**

Se comparó el metabolismo cerebral del grupo de pacientes con EA y el grupo de controles sanos mediante la prueba de la t para dos muestras, introduciendo la edad y el sexo como covariables.

En la figura 4.8. se muestra el mapa SPM de las regiones cerebrales con menor metabolismo en el grupo EA que en los controles con un nivel de significación  $P < 0,005$  FWE. Con este nivel de significación, el grupo EA presentó

hipometabolismo en cíngulo posterior, ambas regiones temporales (giros temporal medio e inferior) y parietales (precuneus, giro angular y lóbulos parietal superior e inferior), que en el lado derecho se extendía ligeramente hacia lóbulo occipital (giro occipital medio derecho). En la Tabla 4.11. se muestran los clústeres que mostraron el pico de significación más alto.

**Figura 4.8. Mapa SPM. Regiones con menor metabolismo en el grupo de pacientes con EA en comparación con el grupo de controles sanos**



**Tabla 4.11. Clústeres con menor metabolismo en el grupo EA en comparación con el grupo de controles sanos**

Región cerebral (área de Brodmann)	Coordenadas (x, y, z)						k	T	Z <sub>s</sub>
	MNI			Tailarach					
Giro angular y lóbulo parietal inferior, derechos (39, 40)	42	-66	34	43	-63	33	1400	7,40	6,25
	50	-50	42	51	-47	39		5,58	5,01
	52	-68	52	53	-63	48		5,06	4,62
Giro temporal medio e inferior izquierdos (37, 20)	-50	-52	-8	-47	-52	-1	1191	7,14	6,09
	-52	-32	-20	-48	-33	-13		6,52	5,68
Precuneus izquierdo (39)	-36	-70	36	-37	-67	34	975	6,89	5,93
Giro temporal medio y giro fusiforme derechos (20, 37)	56	-44	-12	54	-45	-5	809	6,20	5,46
	44	-58	-10	44	-58	-3		5,06	4,61

Giro temporal inferior izquierdo (37)	-62	-62	-18	-60	-63	-10	78	5,50	4,95
Giro occipital medio derecho (19)	56	-82	-8	57	-81	-1	91	5,40	4,87
Giro occipital medio derecho (19)	44	-96	-6	45	-94	0		5,04	4,99

*Nota:* El test estadístico empleado fue la prueba de la *t* para dos muestras independientes, covariado por edad y sexo. Los grupos de comparación fueron EA (n=42) y controles sanos (n=30). Se reflejan los clústeres que alcanzaron el pico de significación y que tuvieron un tamaño mínimo de véxeles  $k \geq 50$ . EA: enfermedad de Alzheimer; MNI: espacio internacional de Montreal; AB: área de Brodmann.

### 4.6.3. METABOLISMO CEREBRAL EN EL GRUPO AFASIA PROGRESIVA PRIMARIA

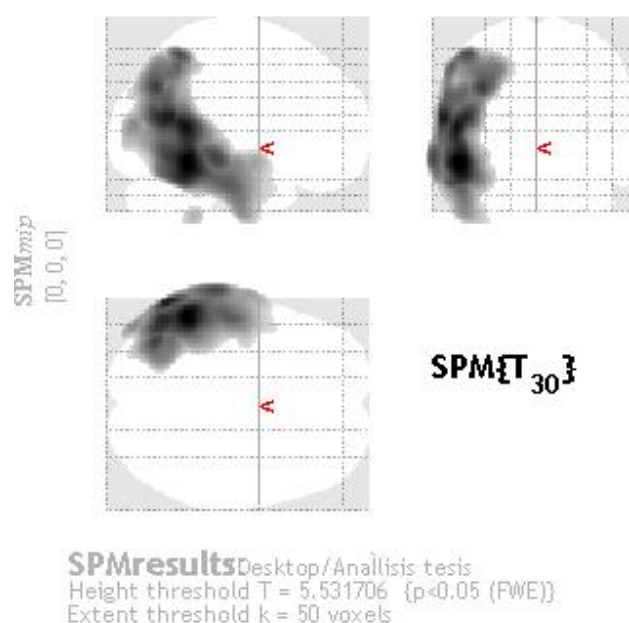
Se estudió el metabolismo cerebral de cada subtipo de APP por separado (variante logopéunica, agramatical y demencia semántica). Al igual que en los casos anteriores se empleó la prueba de la *t* para dos muestras, introduciendo la edad y el sexo como covariables y se escogió un nivel de significación  $P < 0,05$  FWE.

Los pacientes con APP-L presentaron menor metabolismo en región temporal izquierda (giros fusiforme, temporal inferior, temporal medio y parte posterior del giro temporal superior; áreas de Brodmann 20, 21, 36, 37) y en región parietal izquierda (lóbulo parietal inferior y superior; áreas de Brodmann 39, 40, 7) ( $P < 0,05$  FWE) (Figura 4.9. y Tabla 4.11). No se encontraron clústeres de hipometabolismo en región hemisférica derecha con este nivel de significación.

Todas las regiones con menor metabolismo cerebral en el grupo de APP-NF, estadísticamente significativas para una  $P < 0,05$  FWE, se hallaron en el hemisferio izquierdo. Los pacientes con APP-NF presentaron menor metabolismo que los controles en los giros frontal superior, medio e inferior izquierdos (áreas de Brodmann 6, 9, 46), así como en la región del giro precentral izquierdo correspondiente al área de Broca (área de Brodmann 44) ( $P < 0,05$  FWE). Los clústeres que presentaron mayor tamaño y significación se localizaron en los giros frontal superior y frontal medio izquierdos (área 6 de Brodmann) (Figura 4.10. y Tabla 4.13).

Los pacientes con DS presentaron hipometabolismo en la región temporal izquierda (giros frontal superior, medio e inferior, giro fusiforme y uncus; áreas de Brodmann 36, 37, 38, 20, 28), así como un pequeño clúster de hipometabolismo en región anteroinferior temporal derecha (giro frontal superior anterior; área de Brodmann 38). (P <0,05 FWE). Los clústeres de mayor tamaño y significación se localizaron en la región del polo temporal anterior izquierdo (áreas 20, 36 y 38 de Brodmann) (Figura 4.11. y Tabla 4.14).

**Figura 4.9. Mapa SPM. Regiones con menor metabolismo en el grupo de pacientes con APP-L en comparación con el grupo de controles sanos**

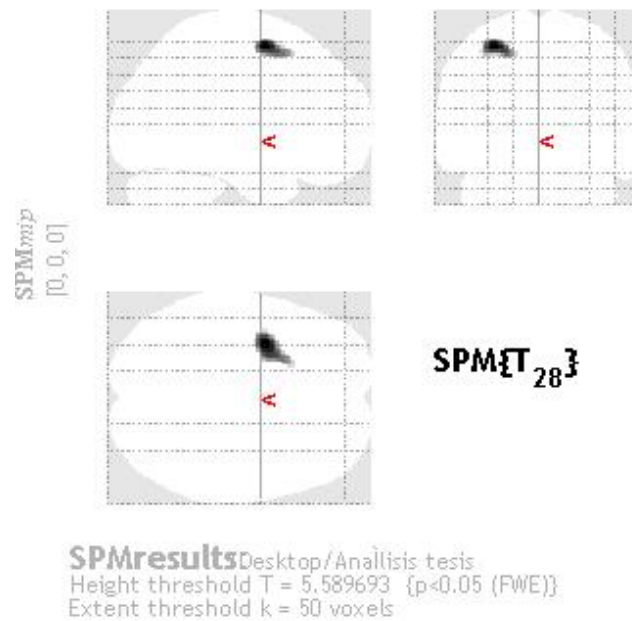


**Tabla 4.12. Clústeres con menor metabolismo en el grupo APP-L en comparación con el grupo de controles sanos**

Región cerebral (área de Brodmann)	Coordenadas (x, y, z)						k	T	Z <sub>s</sub>
	MNI			Tailarach					
Región subgiral y giro temporal superior izquierdos (37, 22, 39)	-52	-50	-14	-49	-51	-7	15768	11,40	7,04
	-54	-50	10	-52	-49	13		10,79	6,85
	-62	-64	16	-61	-63	18		10,52	6,76
Amígdala cerebelosa izquierda	-46	-46	-46	-44	-49	-36	82	6,57	5,13

*Nota:* El test estadístico empleado fue la prueba de la t para dos muestras independientes, covariado por edad y sexo. Los grupos de comparación fueron APP-L (n=9) y controles sanos (n=30). Se reflejan los clústeres que alcanzaron el pico de significación y que tuvieron un tamaño mínimo de vóxeles  $k \geq 50$ . APP-L: afasia primaria progresiva variante logopénica; MNI: espacio internacional de Montreal; AB: área de Brodmann

**Figura 4.10. Mapa SPM. Regiones con menor metabolismo en el grupo de pacientes con APP-NF en comparación con el grupo de controles sanos**

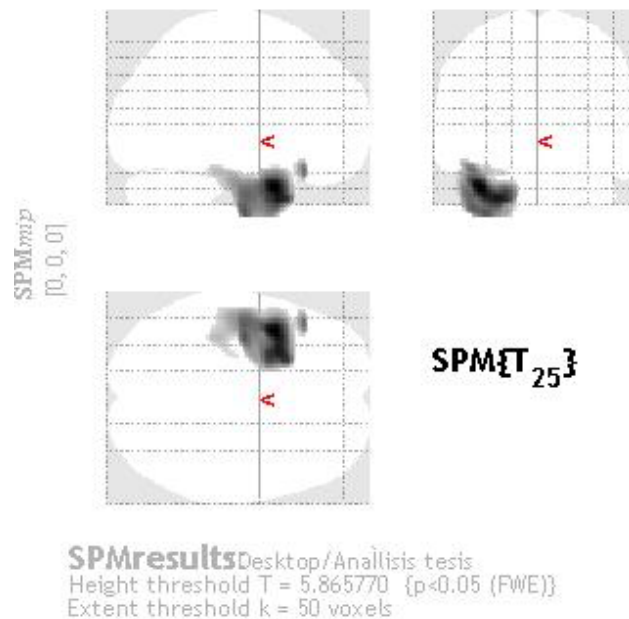


**Tabla 4.13. Clústeres con menor metabolismo en el grupo APP-NF en comparación con el grupo de controles sanos**

Región cerebral (área de Brodmann)	Coordenadas (x, y, z)						k	T	Z <sub>s</sub>
	MNI			Tailarach					
Giros frontal medio, frontal superior y precentral izquierdos (6, 44)	-32	0	56	-32	2	51	227	6,62	5,09
	-22	12	52	-22	14	47		6,07	4,81

*Nota:* El test estadístico empleado fue la prueba de la t para dos muestras independientes, covariado por edad y sexo. Los grupos de comparación fueron APP-NF (n=6) y controles sanos (n=30). Se reflejan los clústeres que alcanzaron el pico de significación y que tuvieron un tamaño mínimo de vóxeles  $k \geq 50$ . APP-NF: afasia primaria progresiva no fluente; MNI: espacio internacional de Montreal; AB: área de Brodmann.

**Figura 4.11. Mapa SPM. Regiones con menor metabolismo en el grupo de pacientes con DS en comparación con el grupo de controles sanos**



**Tabla 4.14. Clústeres con menor metabolismo en el grupo DS en comparación con el grupo de controles sanos**

Región cerebral (área de Brodmann)	Coordenadas (x, y, z)						k	T	Z <sub>s</sub>
	MNI			Tailarach					
Giro temporal inferior anterior, fusiforme y uncus izquierdos (20, 36)	-40	-6	-32	-38	-9	-24	3172	10,44	6,42
	-28	10	-40	-28	-4	-32		9,83	6,23
	-36	-12	-48	-35	-15	-39		8,62	5,82
Giro temporal superior anterior izquierdo (38)	-46	26	-22	-45	21	-16	97	8,08	5,62

*Nota:* El test estadístico empleado fue la prueba de la t para dos muestras independientes, covariado por edad y sexo. Los grupos de comparación fueron DS (n=3) y controles sanos (n=30). Se reflejan los clústeres que alcanzaron el pico de significación y que tuvieron un tamaño mínimo de vóxeles  $k \geq 50$ . DS: demencia semántica; MNI: espacio internacional de Montreal; AB: área de Brodmann.

## **4.7. CORRELACIÓN ENTRE LA APATÍA Y EL METABOLISMO CEREBRAL MEDIANTE ANÁLISIS DE IMAGEN BASADO EN VÓXELES**

### **4.7.1. COMPARACIÓN DEL METABOLISMO CEREBRAL ENTRE SUJETOS CON Y SIN APATÍA**

Se comparó el metabolismo cerebral de los sujetos con y sin apatía en cada uno de los grupos diagnósticos mediante un análisis estadístico basado en vóxeles utilizando la prueba de la *t* para dos muestras. En todos los análisis realizados, se introdujeron la edad, el sexo y el rendimiento cognitivo en el ACE como covariables. Se escogió un umbral de significación  $P < 0,001$  no corregido.

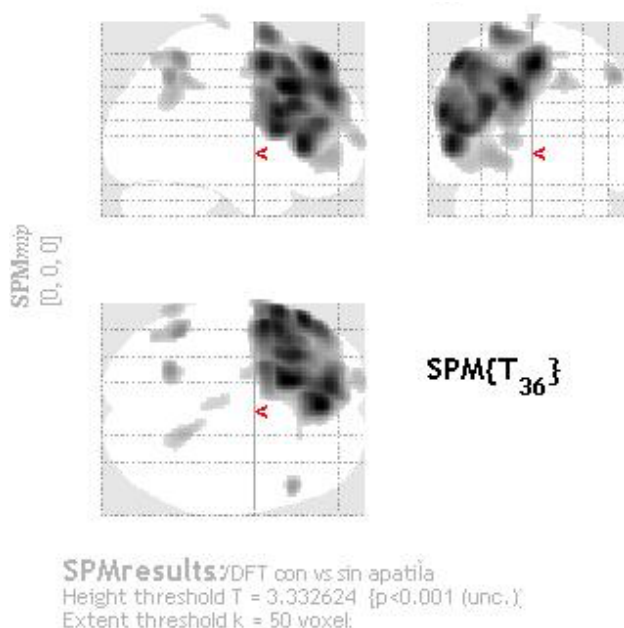
#### **4.7.1.1. Demencia frontotemporal variante conductual**

Se comparó el metabolismo cerebral del grupo de pacientes con apatía ( $n=32$ ) y el grupo de sujetos sin apatía ( $n=10$ ) mediante la prueba de la *t* para dos muestras, introduciendo la edad, el sexo y el rendimiento cognitivo en el ACE como covariables. En la Figura 4.12. se muestra el mapa SPM de las regiones cerebrales que mostraron un menor metabolismo en los sujetos con apatía, con un nivel de significación  $P < 0,001$  no corregido.

Los pacientes con apatía presentaron una zona extensa de hipometabolismo en el córtex dorsolateral izquierdo (giro frontal superior, medio, inferior, giro precentral; áreas 6, 8, 45 de Brodmann), que se extendía hacia medial afectando a cíngulo anterior (área de Brodmann 32) y corteza prefrontal medial izquierda (área de Brodmann 10) y hacia inferior afectando a la ínsula anterior (área de Brodmann 13) y al córtex orbitofrontal lateral izquierdos (giros frontal medial y medio; área de Brodmann 10 y 11). Se observaron también otros clústeres de hipometabolismo de menor tamaño en el giro frontal medio derecho (área 8 de Brodmann), y corteza parietal bilateral (lóbulos parietal superior e inferior izquierdos, giro supramarginal izquierdo y precuneus bilateral; áreas de Brodmann 7 y 40). En la Tabla 4.15. se

muestran los clústeres que mostraron el pico de significación más alto. La Figura 4.13. muestra la superposición del mapa SPM sobre una plantilla de RM cerebral para una mejor visualización espacial de los resultados.

**Figura 4.12. Mapa SPM. Regiones con menor metabolismo en el grupo de pacientes DFT vc con apatía en comparación con el grupo DFT vc sin apatía**

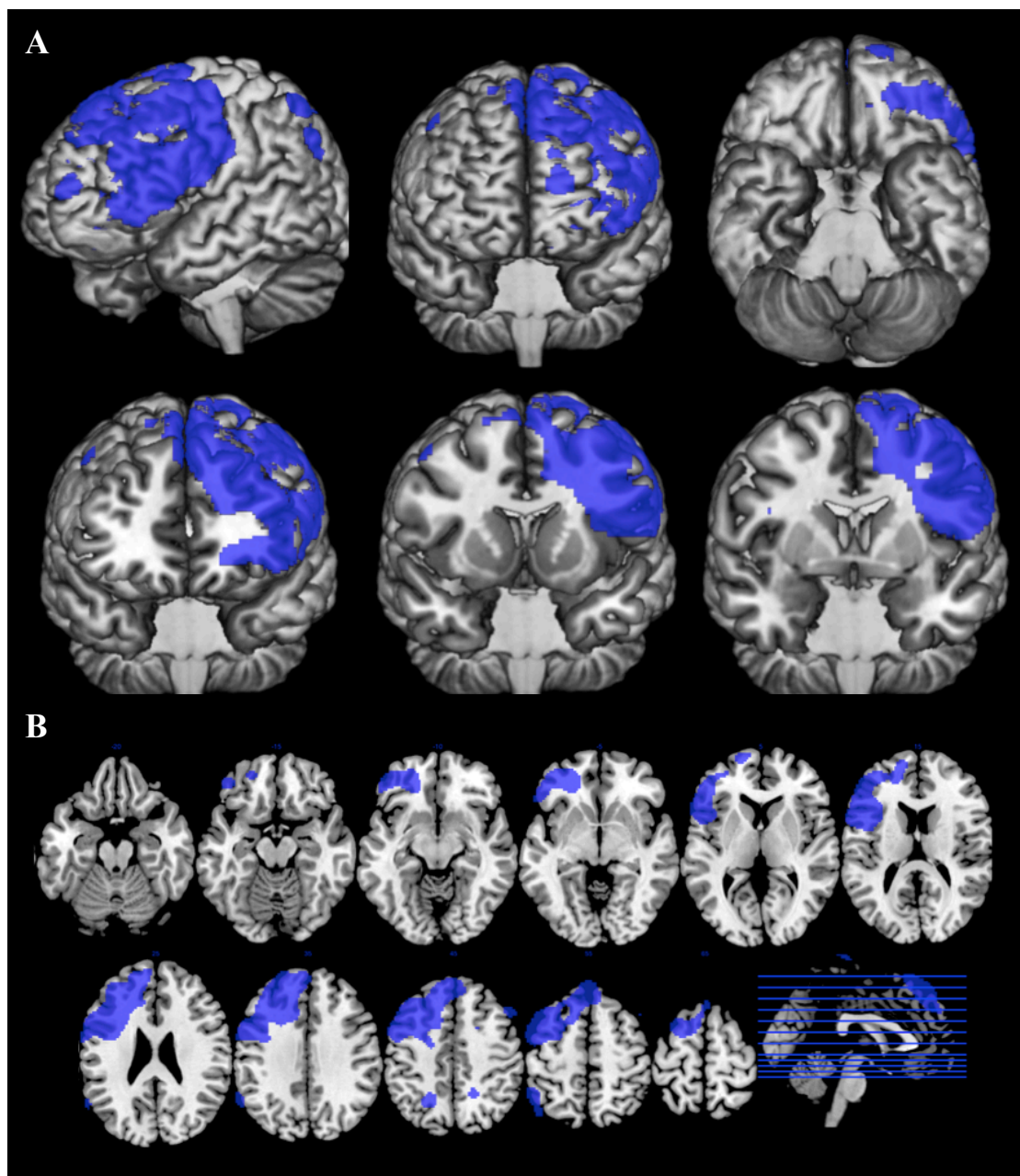


**Tabla 4.15. Clústeres con menor metabolismo en el grupo DFT vc con apatía en comparación con el grupo DFT vc sin apatía**

Región cerebral (área de Brodmann)	Coordenadas (x, y, z)						k	T	Z <sub>s</sub>
	MNI			Tailarach					
Giro frontal superior, medio, inferior y medial, cíngulo anterior y giro precentral izquierdos (6, 8, 32, 10, 11, 45)	0	42	54	0	44	48	14770	6,31	5,15
	-16	20	38	-15	20	35		6,30	5,14
	-54	30	2	-52	27	4		6,09	5,02
Lóbulo parietal inferior y superior izquierdos (40, 7)	-48	-52	56	-48	-48	52	295	4,49	3,98
	-44	-66	58	-44	-62	53		3,82	3,47
Precuneus izquierdo (7)	-22	-58	44	-22	-55	41	201	4,36	3,88
Giro frontal medio derecho (8)	52	24	46	51	26	44	102	4,20	3,77
Precuneus derecho (7)	18	-48	44	18	-45	41	206	3,97	3,59
Giro supramarginal izquierdo (40)	-62	-56	34	-61	-54	33	155	3,92	3,55
Giro frontal medio izquierdo (6)	-4	-22	78	-3	-16	69	53	3,55	3,27
	-2	-30	84	-1	-24	74		3,50	3,22

*Nota:* El test estadístico empleado fue la prueba de la  $t$  para dos muestras independientes, covariado por edad, sexo y ACE. Los grupos de comparación fueron DFT vc con apatía ( $n=32$ ) y sin apatía ( $n=10$ ). Se reflejan los clústeres que alcanzaron el pico de significación y que tuvieron un tamaño mínimo de vóxeles  $k \geq 50$ . DFT vc: demencia frontotemporal variante conductual; MNI: espacio internacional de Montreal; AB: área de Brodmann; ACE: *Addenbrooke's cognitive examination*.

**Figura 4.13. Regiones con menor metabolismo en el grupo DFT vc con apatía en comparación con el grupo DFT vc sin apatía. Mapa SPM sobre plantilla de RM cerebral ( $P < 0,001$ ): (A) imagen tridimensional y cortes coronales; (B) cortes axiales (orientación neurológica)**

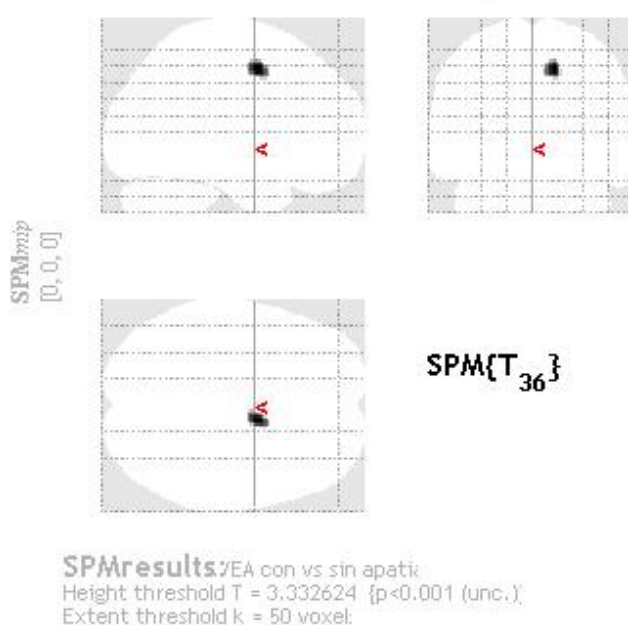


#### 4.7.1.2. Grupo enfermedad de Alzheimer

Se comparó el metabolismo cerebral del grupo de pacientes con apatía (n=23) y el grupo de sujetos sin apatía (n=19) mediante la prueba de la *t* para dos muestras, introduciendo la edad, el sexo y el rendimiento cognitivo en el ACE como covariables. La Figura 4.14. muestra el mapa SPM de las regiones que mostraron un menor metabolismo cerebral en los sujetos con apatía, con un nivel de significación  $P < 0,001$  no corregido.

En el grupo EA, los pacientes con apatía presentaron menor metabolismo cerebral que los pacientes no apáticos en la región del cíngulo anterior derecho (área 24 de Brodmann). Con este nivel de significación no se observaron otros clústeres de hipometabolismo de un tamaño mayor o igual a 50 vóxeles. Ver Tabla 4.16. La Figura 4.15. muestra la superposición del mapa SPM sobre una plantilla de RM cerebral para una mejor visualización espacial de los resultados.

**Figura 4.14. Mapa SPM. Regiones con menor metabolismo en el grupo de pacientes EA con apatía en comparación con el grupo EA sin apatía**

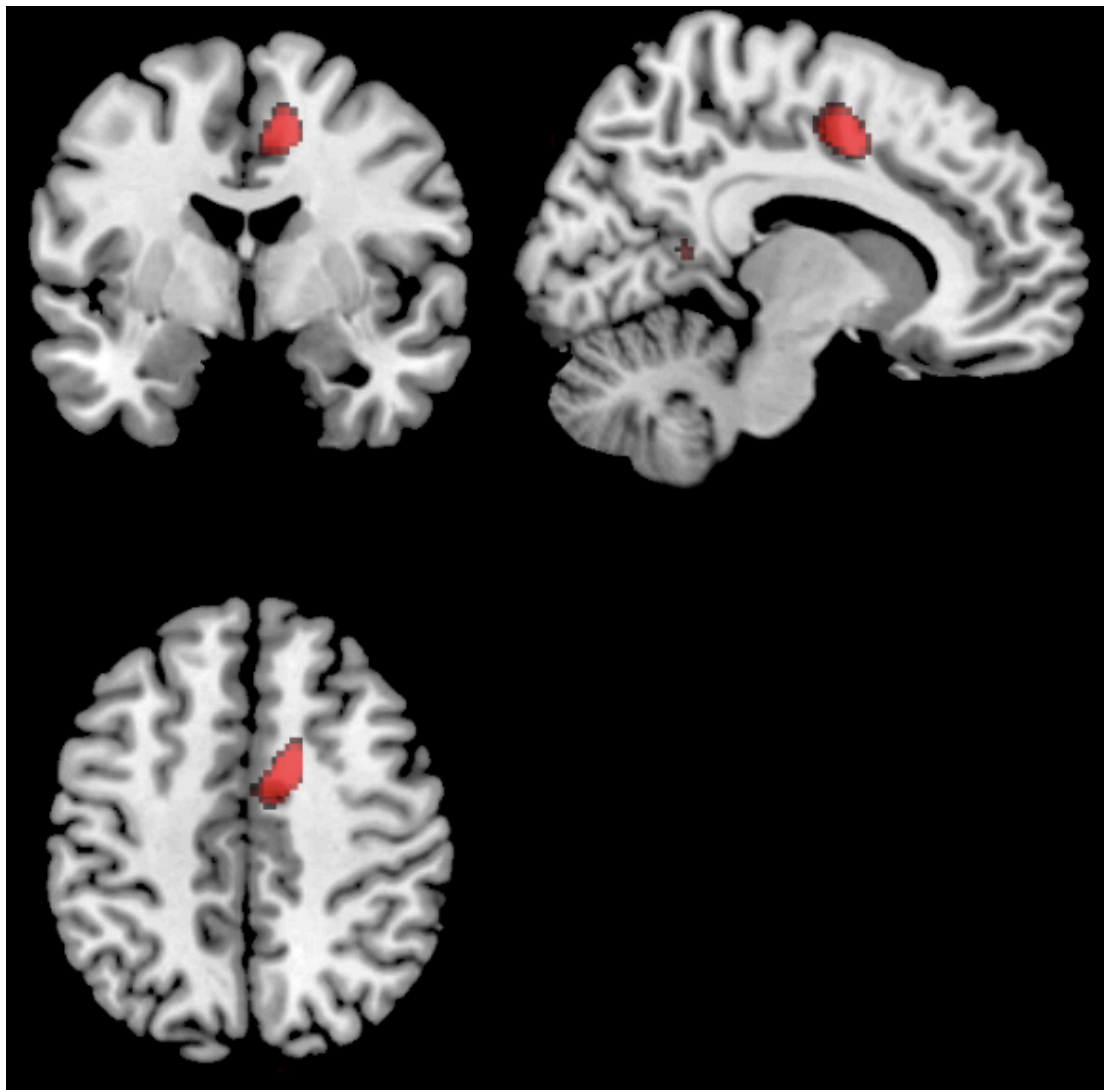


**Tabla 4.16. Clústeres con menor metabolismo en el grupo EA con apatía en comparación con el grupo EA sin apatía**

Región cerebral (área de Brodmann)	Coordenadas (x, y, z)						k	T	Z <sub>s</sub>
	MNI			Tailarach					
Cíngulo anterior derecho (24)	12	0	48	12	2	44	90	4,42	3,93

*Nota:* El test estadístico empleado fue la prueba de la t para dos muestras independientes, covariado por edad, sexo y ACE. Los grupos de comparación fueron EA con apatía (n=23) y sin apatía (n=19). Se reflejan los clústeres que alcanzaron el pico de significación y que tuvieron un tamaño mínimo de vóxeles  $k \geq 50$ . EA: enfermedad de Alzheimer; MNI: espacio internacional de Montreal; AB: área de Brodmann; ACE: *Addenbrooke's cognitive examination*.

**Figura 4.15. Regiones con menor metabolismo en el grupo de pacientes EA con apatía en comparación con el grupo EA sin apatía. Mapa SPM sobre plantilla de RM cerebral (P < 0,001): cortes coronal, sagital y axial (orientación neurológica).**



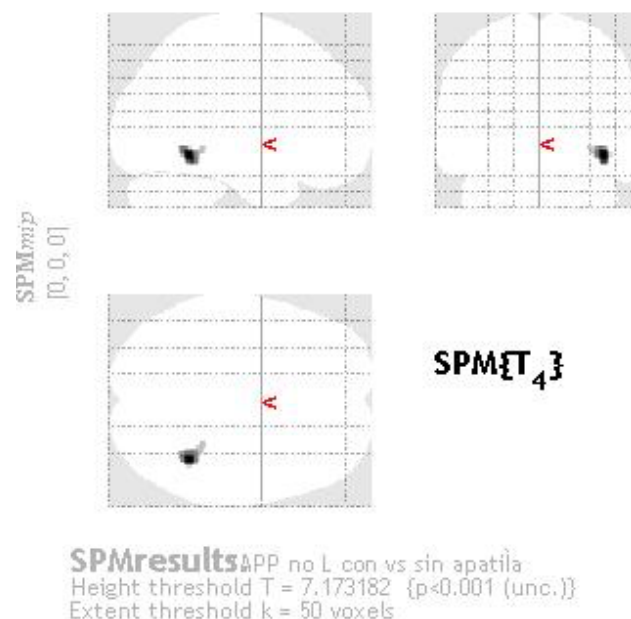
### 4.7.1.3. Grupo afasia progresiva primaria

El grupo de APP se dividió en dos subgrupos: APP logopéunica (n = 9) y APP no logopéunica (n = 9). Esta subdivisión se realizó con el objetivo de obtener grupos patológicos más homogéneos, por una parte, el de pacientes con APP-L que según las series con necropsia habitualmente se asocia a patología Alzheimer y, por otra, el constituido por pacientes con APP-NF y DS, que anatomopatológicamente se engloban dentro de las degeneraciones globales frontotemporales. De forma análoga a lo descrito anteriormente, se procedió a comparar el metabolismo cerebral los pacientes apáticos y no apáticos en cada uno de estos dos subgrupos.

En el grupo de pacientes apáticos con APP-L no se encontró ningún clúster de hipometabolismo mayor o igual a 50 vóxeles con el nivel de significación escogido ( $P < 0,001$  no corregida).

En el grupo APP no logopéunica, los pacientes apáticos presentaron un clúster de hipometabolismo en la región posterior del giro temporal superior derecho (Área de Brodmann 39). Se puede consultar el mapa SPM (Figuras 4.16 y 4.17) y la Tabla 4.17 para más detalle. No se encontraron otros clústeres mayores o iguales a 50 vóxeles con el nivel de significación escogido ( $P < 0,001$  no corregida).

**Figura 4.16. Mapa SPM. Regiones con menor metabolismo en el grupo APP no logopéunica con apatía en comparación con el grupo APP no logopéunica sin apatía**



**Tabla 4.17. Clústeres con menor metabolismo en el grupo APP no logopénica con apatía en comparación con el grupo APP no logopénica sin apatía**

Región cerebral (área de Brodmann)	Coordenadas (x, y, z)						k	T	Z <sub>s</sub>
	MNI			Tailarach					
Giro temporal superior derecho (39)	40	-50	10	39	-49	13	97	10,67	3,52

*Nota:* El test estadístico empleado fue la prueba de la t para dos muestras independientes, covariado por edad, sexo y ACE. Los grupos de comparación fueron APP no logopénica con apatía (n=3) y sin apatía (n=6). Se reflejan los clústeres que alcanzaron el pico de significación y que tuvieron un tamaño mínimo de vóxeles  $k \geq 50$ . EA: enfermedad de Alzheimer; MNI: espacio internacional de Montreal; AB: área de Brodmann; ACE: *Addenbrooke's cognitive examination*.

**Figura 4.17. Regiones con menor metabolismo en el grupo de pacientes APP no logopénica con apatía en comparación con el grupo APP no logopénica sin apatía. Mapa SPM sobre plantilla de RM cerebral (P < 0,001): cortes coronal, sagital y axial (orientación neurológica)**

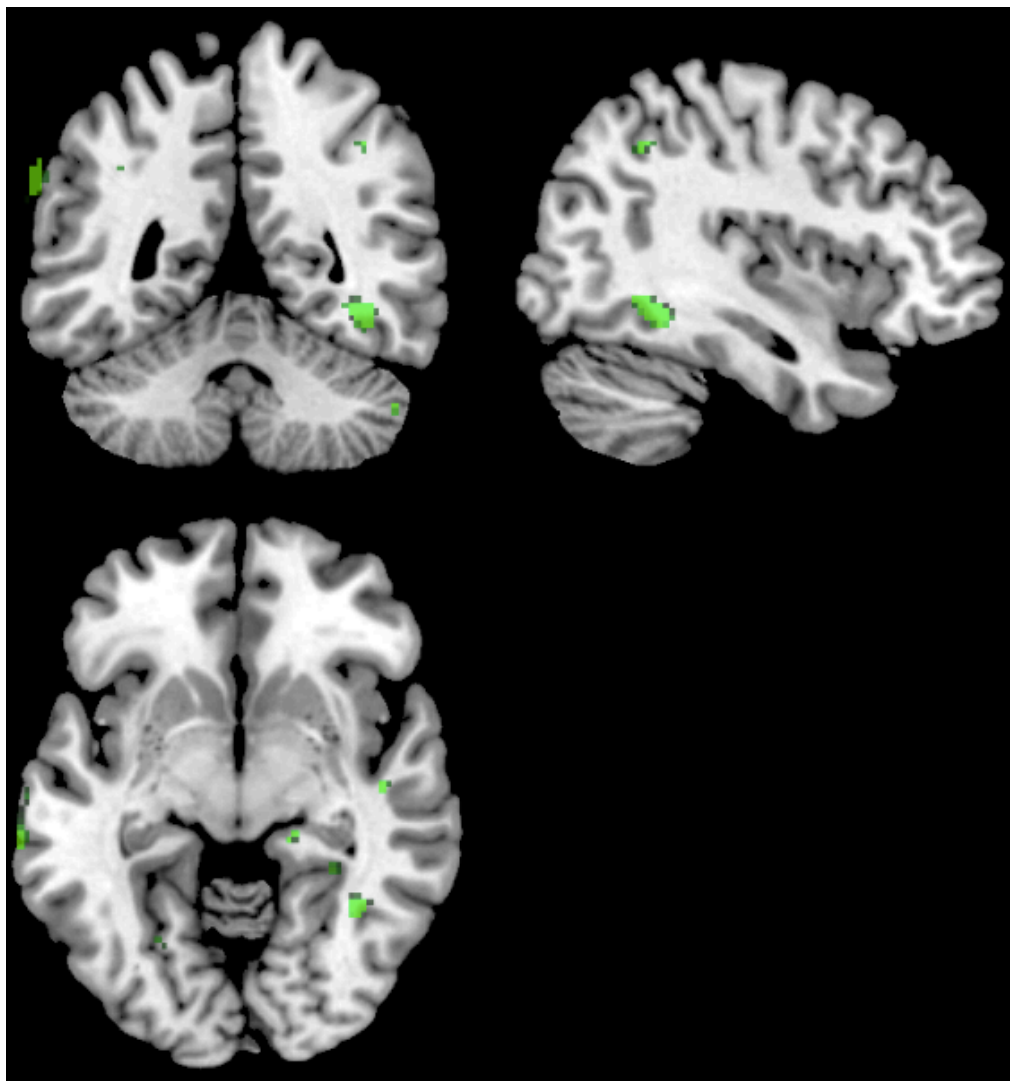


Figura 4.18.A. Regiones con menor metabolismo en el grupo de pacientes apáticos con DFT vc (azul), EA (rojo) y APP no logopénica (verde): cortes coronal, sagital y axiales (orientación neurológica)

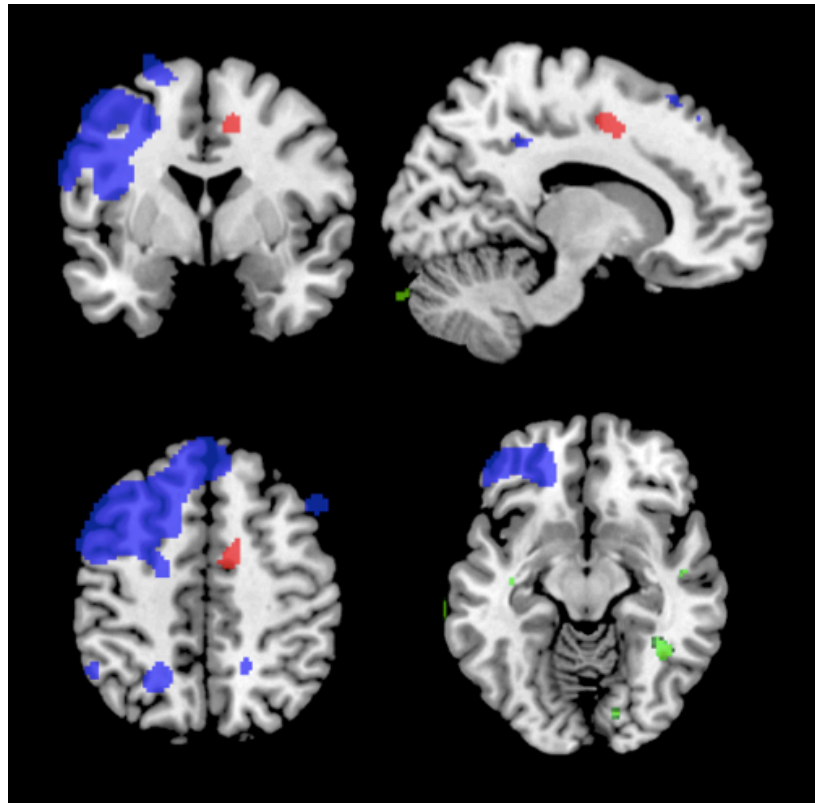
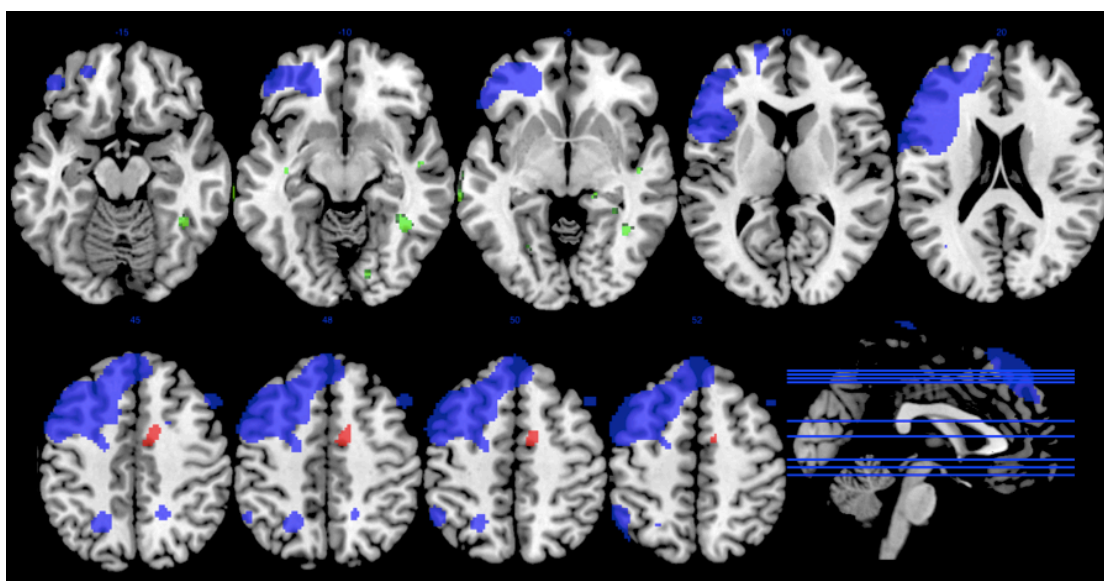


Figura 4.18.B. Regiones con menor metabolismo en el grupo de pacientes apáticos con DFT vc (azul), EA (rojo) y APP no logopénica (verde): cortes axiales (orientación neurológica)



#### **4.7.2. CORRELACIÓN ENTRE LOS NIVELES DE APATÍA Y EL METABOLISMO CEREBRAL EN LA DEMENCIA FRONTOTEMPORAL VARIANTE CONDUCTUAL Y LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER**

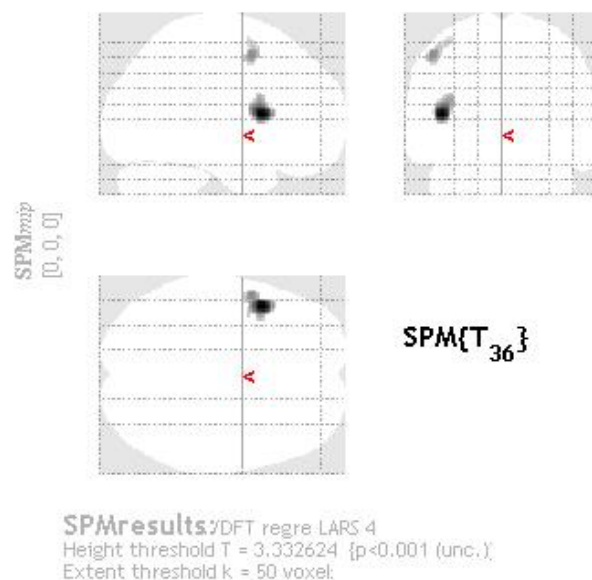
Se estudió la correlación entre la puntuación total (PT) de la escala LARS y el metabolismo cerebral mediante un análisis de regresión múltiple, introduciendo la edad, el sexo y el rendimiento cognitivo en el ACE como covariables. El nivel de significación escogido fue un valor de  $P = 0,001$  no corregida. Los análisis se realizaron por separado, en los grupos DFT vc y EA. De forma análoga, se analizó la correlación entre la subescala NPI-apatía (producto “frecuencia x gravedad”) y el metabolismo cerebral en pacientes con DFT vc y con EA mediante un análisis de regresión múltiple, introduciendo la edad, el sexo y el rendimiento cognitivo en el ACE como covariables. El nivel de significación escogido fue un valor de  $P = 0,001$  no corregida.

Los grupos APP-logopénica y APP-no logopénica no se analizaron al considerarse que el tamaño muestral de cada uno de ellos ( $n = 9$ ) era insuficiente para ejecutar un análisis de regresión múltiple con cuatro variables independientes.

##### **4.7.2.1. Correlación entre los niveles de apatía según la escala LARS y el metabolismo cerebral en la demencia frontotemporal variante conductual**

La Figura 4.19 refleja el mapa SPM de las regiones cerebrales que mostraron un metabolismo relacionado de forma inversamente proporcional a la PT de la LARS en los sujetos con DFT vc, con un nivel de significación  $P < 0,001$  no corregido. Con este nivel de significación, se identificaron dos clústeres, uno de mayor tamaño ( $k = 243$ ) en la región de la ínsula izquierda (área 13 de Brodmann), y otro de menor tamaño ( $k = 83$ ) en el giro frontal medio izquierdo (Tabla 4.18.). La Figura 4.20. muestra el mapa SPM sobre una plantilla de RM cerebral para una mejor visualización espacial de los resultados.

**Figura 4.19. Mapa SPM. Regiones con metabolismo inversamente relacionado con la puntuación total de la escala LARS en el grupo DFT vc**

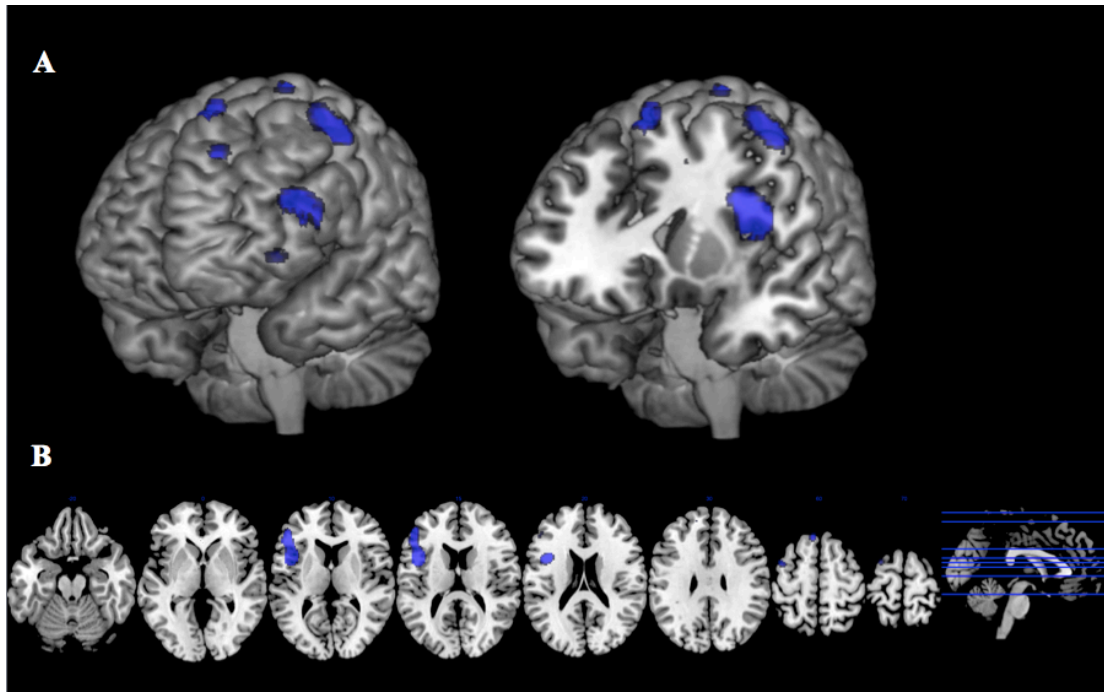


**Tabla 4.18. Clústeres con metabolismo inversamente relacionado con la puntuación total de la escala LARS en el grupo DFT vc**

Región cerebral (área de Brodmann)	Coordenadas (x, y, z)						k	T	Z <sub>s</sub>
	MNI			Tailarach					
Ínsula izquierda, giro frontal inferior (13, 9)	-44	12	10	-42	9	11	240	4,39	3,40
Giro frontal medio izquierdo (6)	-52	4	50	-51	5	46	83	3,71	3,39
	-40	2	60	-40	5	55		3,43	3,17

*Nota:* Análisis de regresión múltiple, covariado por edad, sexo y ACE. El grupo de estudio fue el grupo DFT vc (n = 42). Se reflejan los clústeres que alcanzaron el pico de significación y que tuvieron un tamaño mínimo de vóxeles  $k \geq 50$ . DFT vc: demencia frontotemporal variante conductual. MNI: espacio internacional de Montreal; AB: área de Brodmann; ACE: *Addenbrooke's cognitive examination*.

**Figura 4.20. Regiones con metabolismo inversamente relacionado con la puntuación total de la escala LARS en el grupo DFT vc ( $P < 0,001$ ). Mapa SPM sobre una plantilla de RM cerebral: (A) representación tridimensional; (B) cortes axiales (orientación neurológica)**



#### **4.7.2.2. Correlación entre los niveles de apatía según la escala LARS y el metabolismo cerebral en la enfermedad de Alzheimer**

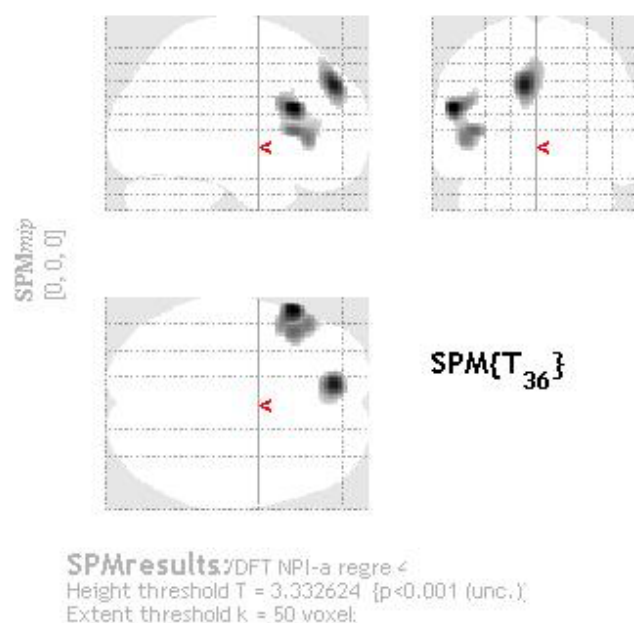
En los sujetos con EA, no se identificó ningún clúster de tamaño mayor o igual de 50 vóxeles con metabolismo relacionado de forma inversamente proporcional a la PT de la escala LARS con el nivel de significación escogido ( $P < 0,001$ ).

#### **4.7.2.3. Correlación entre los niveles de apatía según la subescala de apatía del NPI y el metabolismo cerebral en la demencia frontotemporal variante conductual**

Las Figuras 4.21. y 4.22 muestran el mapa SPM de las regiones cerebrales que mostraron un metabolismo relacionado de forma inversa a la puntuación de la subescala NPI-apatía en los sujetos con DFT vc ( $P < 0,001$  no corregido).

Con este nivel de significación, se identificó un clúster extenso ( $k = 798$ ) que incluía el giro frontal inferior, la ínsula, y el giro frontal medio izquierdos (áreas 9, 13, 45, 44 y 6 de Brodmann), así como otro de  $k = 499$ , en el giro frontal superior izquierdo. La Tabla 4.19. muestra los clústeres de tamaño mayor o igual a 50 vóxeles que mostraron un pico de significación más alto.

**Figura 4.21. Mapa SPM. Regiones con metabolismo inversamente relacionado con la puntuación de la subescala NPI-apatía en el grupo DFT vc**

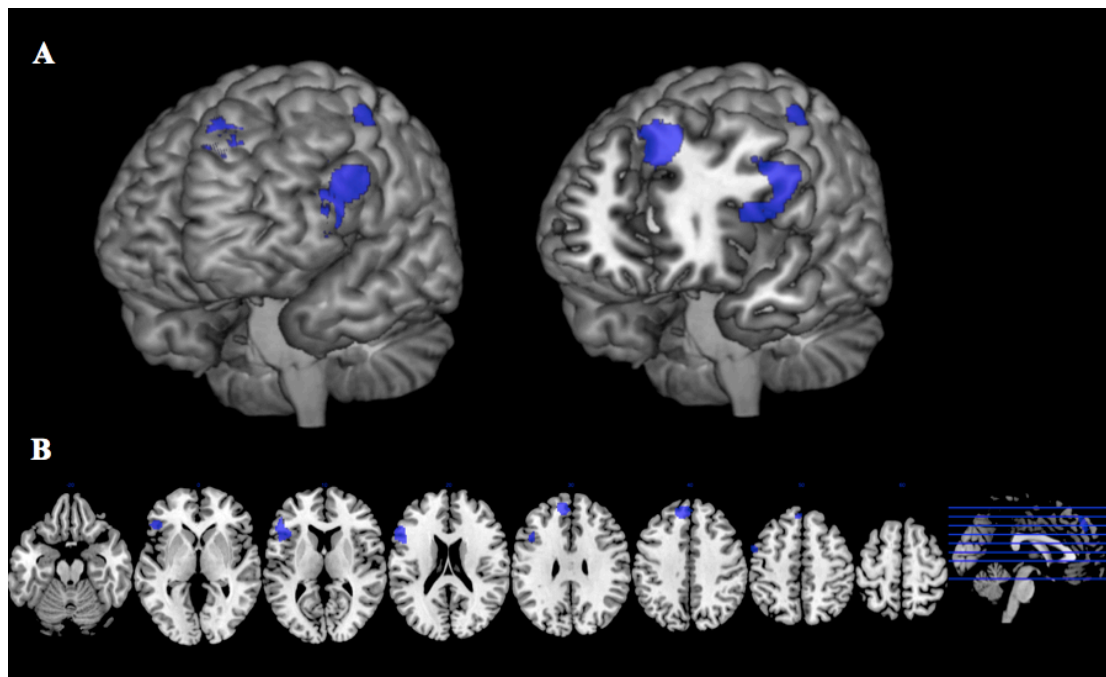


**Tabla 4.19. Clústeres con metabolismo inversamente relacionado con la puntuación de la subescala NPI-apatía en el grupo DFT vc**

Región cerebral (área de Brodmann)	Coordenadas (x, y, z)						k	T	Z <sub>s</sub>
	MNI			Tailarach					
Giro frontal inferior, frontal medio e ínsula izquierdos (9, 13, 45, 44, 6)	-56	20	22	-54	19	22	798	5,22	4,48
	-44	20	8	-42	17	10		4,34	3,86
	-48	30	2	-40	7	50		4,16	3,74
Giro frontal superior izquierdo medial (9, 8)	-10	48	36	-10	47	32	499	4,97	4,31
Giro precentral izquierdo (6)	-54	2	52	-53	3	48	48	3,98	3,60

*Nota:* Análisis de regresión múltiple, covariado por edad, sexo y ACE. El grupo de estudio fue el grupo DFT vc ( $n = 42$ ). Se reflejan los clústeres que alcanzaron el pico de significación y que tuvieron un tamaño mínimo de vóxeles  $k \geq 50$ . NPI: *Neuropsychiatric inventory*; DFT vc: demencia frontotemporal variante conductual. MNI: espacio internacional de Montreal; AB: área de Brodmann; ACE: *Addenbrooke's cognitive examination*.

**Figura 4.22. Regiones con metabolismo inversamente relacionado con la puntuación de la subescala NPI-apatía en la DFT vc ( $P < 0,001$ ): (A) representación tridimensional; (B) cortes axiales (orientación neurológica)**



#### 4.7.2.4. Correlación entre los niveles de apatía según la subescala de apatía del NPI y el metabolismo cerebral en la enfermedad de Alzheimer

Las Figuras 4.23. y 4.24 muestran el mapa SPM de las regiones cerebrales que mostraron un metabolismo inversamente relacionado con la subescala NPI-apatía en el grupo EA ( $P < 0,001$  no corregido). Con el nivel de significación escogido, se identificó un clúster ( $k = 65$ ) en el cíngulo anterior derecho (Tabla 4.20). No se identificó ningún otro clúster mayor o igual a 50 vóxeles.

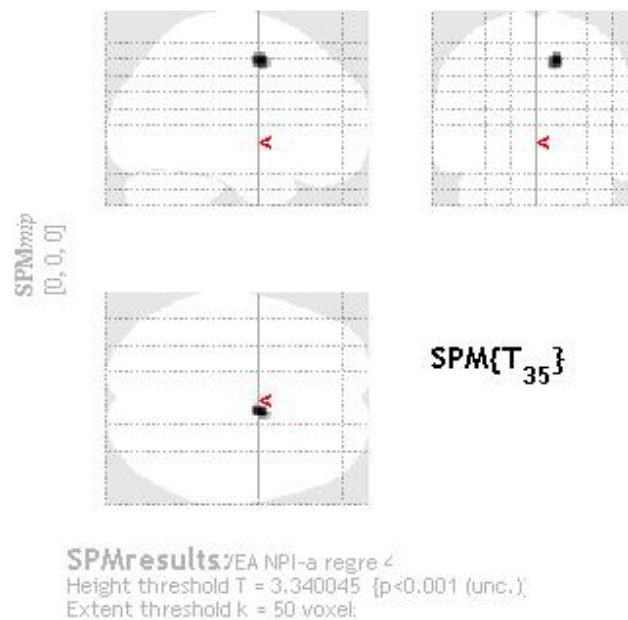
**Tabla 4.20. Clústeres con metabolismo inversamente relacionado con la puntuación de la subescala NPI-apatía en el grupo EA**

Región cerebral (área de Brodmann)	Coordenadas (x, y, z)						k	T	$Z_s$
	MNI			Tailarach					
Cíngulo anterior derecho (24)	10	-2	48	10	0	44	65	4,28	3,81

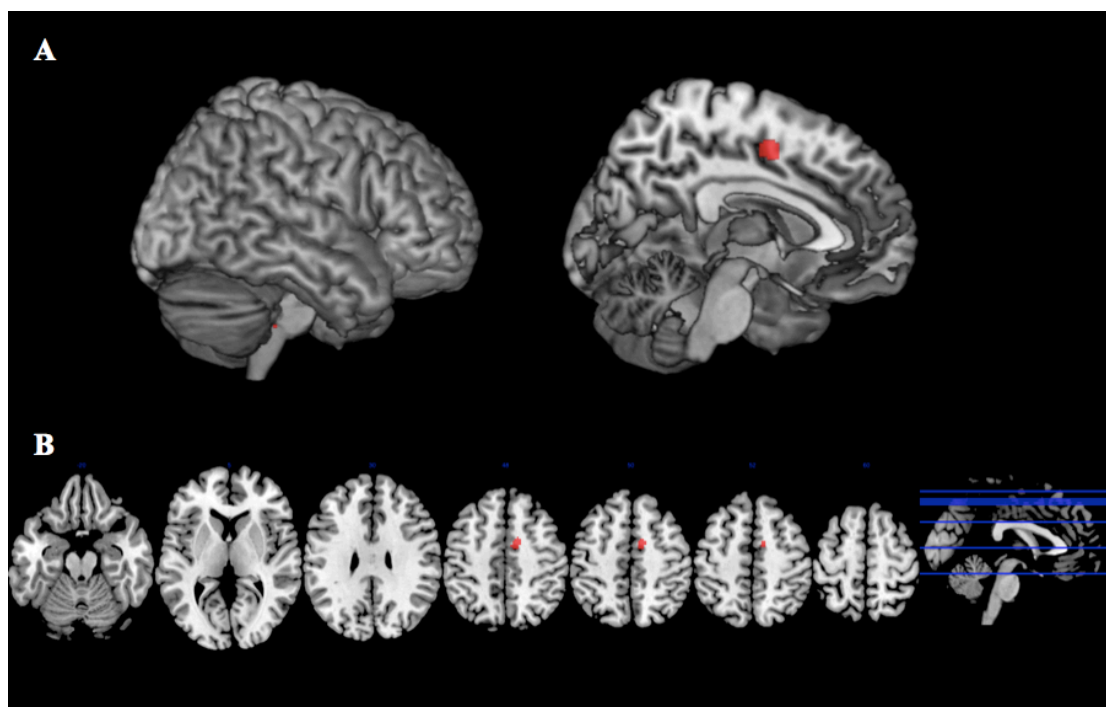
*Nota:* Se realizó una análisis de regresión múltiple, covariado por edad, sexo y ACE. El grupo de estudio fue la muestra de pacientes con EA ( $n = 42$ ). Se reflejan los clústeres que

alcanzaron el pico de significación y que tuvieron un tamaño mínimo de vóxeles  $k \geq 50$ . NPI: *Neuropsychiatric inventory*; EA: enfermedad de Alzheimer; MNI: espacio internacional de Montreal; AB: área de Brodmann; ACE: *Addenbrooke's cognitive examination*.

**Figura 4.23. Mapa SPM. Regiones con metabolismo inversamente relacionado con la puntuación de la subescala NPI-apatía en el grupo EA**



**Figura 4.24. Regiones con metabolismo inversamente relacionado con la puntuación de la subescala NPI-apatía en la EA ( $P < 0,001$ ). Mapa SPM sobre plantilla de RM cerebral: (A) representación tridimensional; (B) cortes axiales (orientación neurológica)**



### **4.7.3. ANÁLISIS MULTIDIMENSIONAL DE LA APATÍA MEDIANTE NEUROIMAGEN FUNCIONAL: CORRELACIÓN ENTRE LAS DIFERENTES DIMENSIONES DE LA APATÍA Y EL METABOLISMO CEREBRAL**

Presumiendo, tal y como se menciona en la introducción, que la apatía es un síndrome multidimensional y aprovechando que la escala LARS nos ofrece la posibilidad de cuantificar las diferentes dimensiones de la misma, decidimos realizar una aproximación a la fisiopatología de la apatía mediante el análisis del metabolismo cerebral. Así, se estudió la correlación entre la puntuación de cada una de las dimensiones de la apatía (“Curiosidad Intelectual”, “Iniciativa de Acción”, “Emoción” y “Autoconsciencia”) y el metabolismo cerebral mediante un análisis de regresión múltiple, introduciendo la edad, el sexo y el rendimiento cognitivo en el ACE como covariables. El nivel de significación escogido fue un valor de  $P = 0,001$  no corregida.

#### **4.7.3.1. Curiosidad Intelectual**

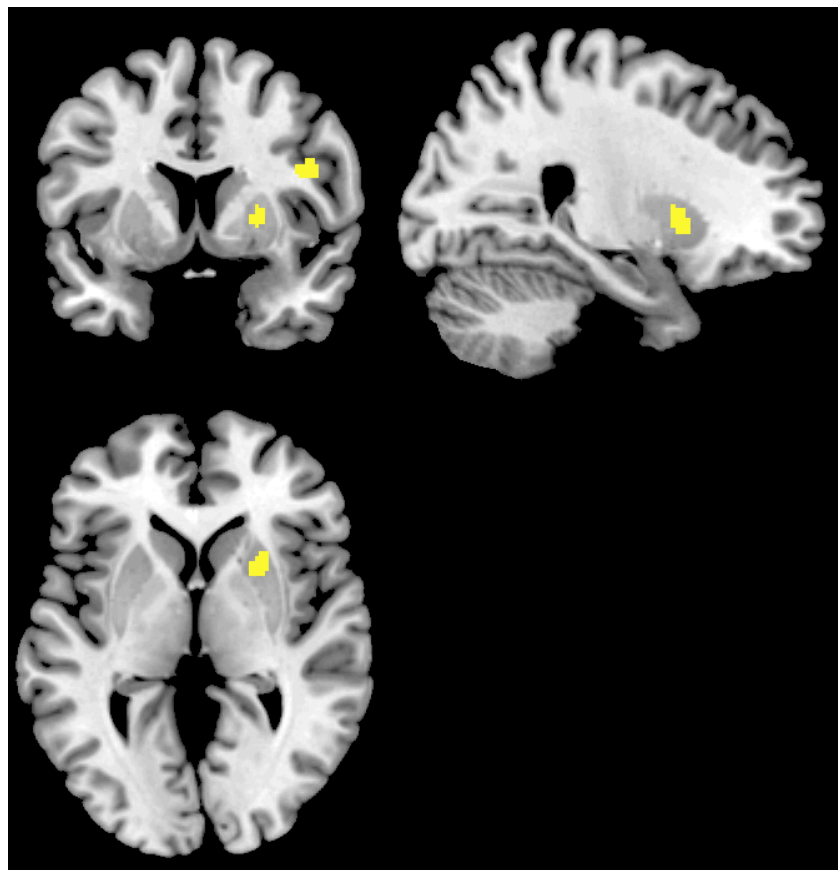
La puntuación en la dimensión “Curiosidad Intelectual” mostró una asociación inversa con los niveles de metabolismo en lenticular derecho y giro frontal inferior derecho (área 9 de Brodmann) ( $P < 0,001$ ). Con el nivel de significación escogido no se identificaron otros clústeres asociados mayores o iguales a 50 vóxeles. Ver Tabla 4.21. En la Figura 4.25 se muestra el mapa SPM de las regiones con metabolismo relacionado de forma inversamente proporcional con la puntuación en esta dimensión, representado sobre una plantilla de RM cerebral.

**Tabla 4.21. Clústeres con metabolismo relacionado de forma inversamente proporcional con la puntuación en la dimensión “Curiosidad Intelectual” de la escala LARS**

Región cerebral (área de Brodmann)	Coordenadas (x, y, z)						k	T	Z <sub>s</sub>
	MNI			Tailarach					
Giro frontal inferior derecho (9)	44	6	24	42	5	25	62	3,89	3,73
Lenticular derecho	26	12	2	25	9	5	57	3,43	3,32

*Nota:* Se realizó una análisis de regresión múltiple, covariado por edad, sexo y ACE. El grupo de estudio fue la muestra total (n = 102). Se reflejan los clústeres que alcanzaron el pico de significación y que tuvieron un tamaño mínimo de vóxeles  $k \geq 50$ . MNI: espacio internacional de Montreal; AB: área de Brodmann; ACE: *Addenbrooke’s cognitive examination*.

**Figura 4.25. Regiones con metabolismo inversamente relacionado con la puntuación en la dimensión “Curiosidad intelectual” ( $P < 0,001$ ). Mapa SPM sobre plantilla de RM cerebral: cortes coronal, sagital y axial (orientación neurológica)**



### 4.7.3.2. Iniciativa de Acción

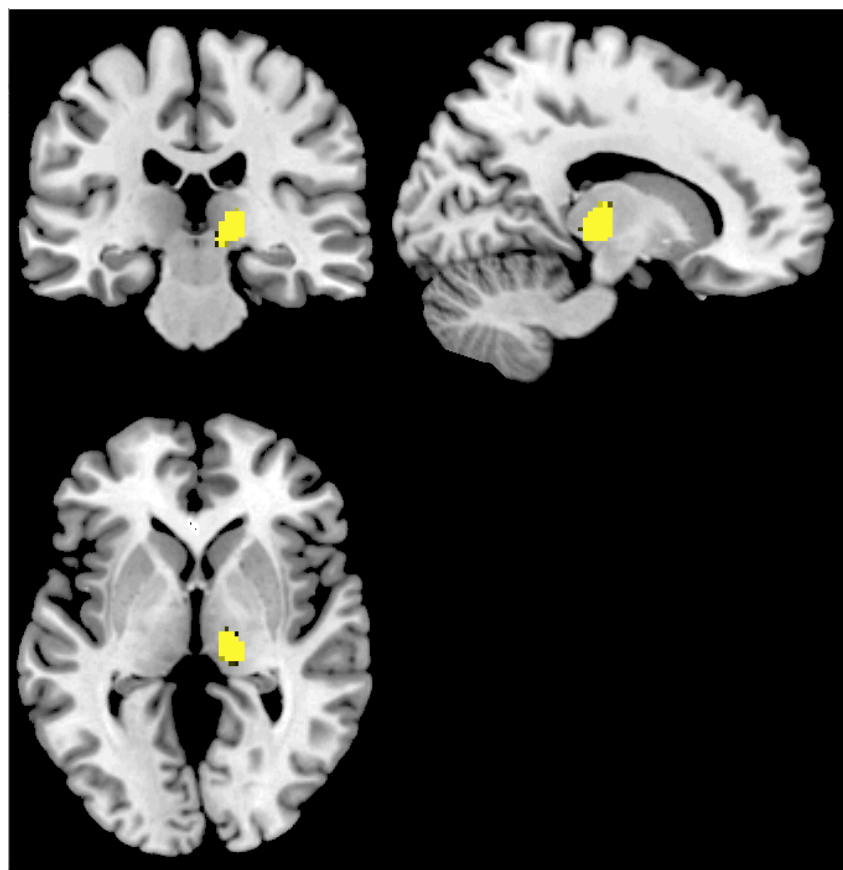
La puntuación en la subescala “Iniciativa de acción” se asoció de forma inversa con los niveles de metabolismo en tálamo derecho (área 9 de Brodmann) ( $P < 0,001$ ) (Tabla 4.22). La Figura 4.26. muestra el mapa SPM representado sobre una plantilla de RM cerebral.

**Tabla 4.22. Clústeres con metabolismo inversamente relacionado con la puntuación en la dimensión “Iniciativa de acción” de la escala LARS**

Región cerebral	Coordenadas (x, y, z)						k	T	$Z_s$
	MNI			Tailarach					
Tálamo derecho	14	-24	0	13	-25	3	155	3,76	3,62

*Nota:* Se realizó una análisis de regresión múltiple, covariado por edad, sexo y ACE. El grupo de estudio fue la muestra total ( $n = 102$ ). Se reflejan los clústeres que alcanzaron el pico de significación y que tuvieron un tamaño mínimo de vóxeles  $k \geq 50$ . MNI: espacio internacional de Montreal; AB: área de Brodmann; ACE: *Addenbrooke’s cognitive examination*.

**Figura 4.26. Regiones con metabolismo inversamente relacionado con la puntuación en la dimensión “Iniciativa de acción” ( $P < 0,001$ ). Mapa SPM sobre plantilla de RM cerebral: cortes coronal, sagital y axial (orientación neurológica)**



### 4.7.3.3. Emoción

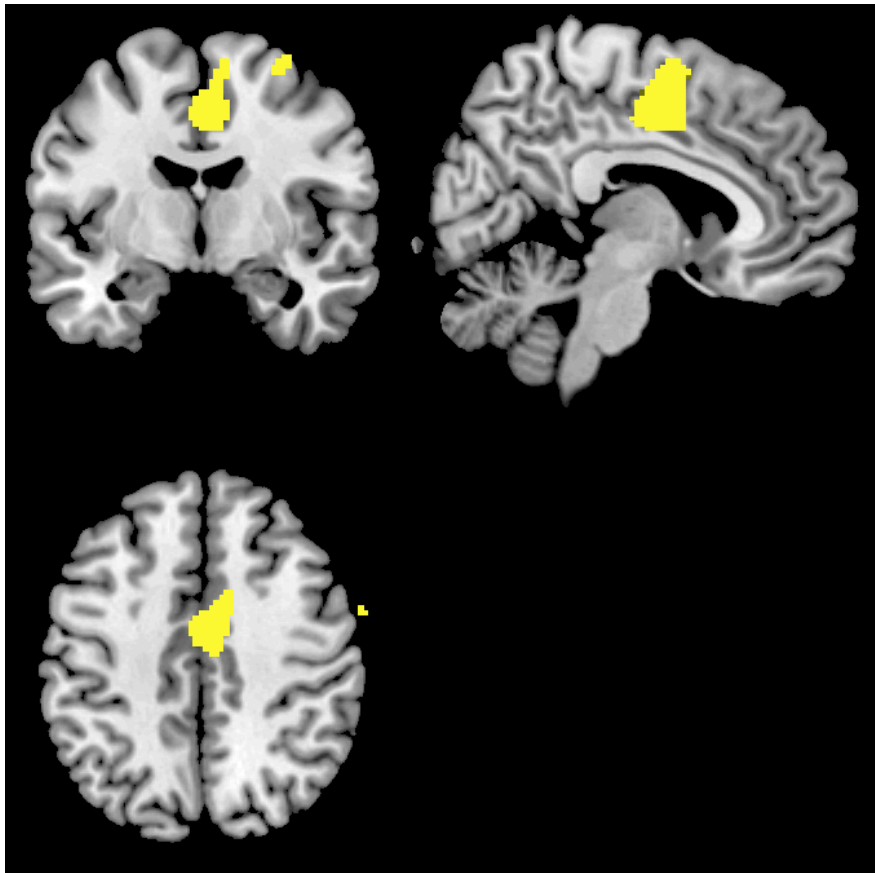
La Figura 4.26. muestra el mapa SPM de las regiones que mostraron correlación con la dimensión “Emoción”, representado sobre una plantilla de RM cerebral. La puntuación en esta subescala mostró una correlación inversa con el metabolismo cerebral en el cíngulo anterior y giro frontal medial derechos (áreas 24 y 6 de Brodmann) ( $P < 0,001$ ). Se identificaron asimismo otros dos clústeres de menor tamaño en el giro frontal inferior (área 9 de Brodmann) y giro frontal medio (área 6 de Brodmann) derechos ( $P < 0,001$ ). Ver Tabla 4.22. para más detalle.

**Tabla 4.23. Clústeres con metabolismo inversamente relacionado con la puntuación en la dimensión “Emoción” de la escala LARS**

Región cerebral (área de Brodmann)	Coordenadas (x, y, z)						k	T	Z <sub>s</sub>
	MNI			Tailarach					
Cíngulo anterior y giro frontal medial derechos (24, 6)	6	-6	44	6	-4	41	604	4,00	3,83
	10	2	54	10	5	49		3,52	3,49
Giro frontal inferior derecho (9)	46	6	24	44	5	25	73	4,08	3,90
Giro frontal medio derecho (6)	30	-4	64	31	0	58	55	3,35	3,25

*Nota:* Se realizó una análisis de regresión múltiple, covariado por edad, sexo y ACE. El grupo de estudio fue la muestra total (n = 102). Se reflejan los clústeres que alcanzaron el pico de significación y que tuvieron un tamaño mínimo de vóxeles  $k \geq 50$ . MNI: espacio internacional de Montreal; AB: área de Brodmann; ACE: *Addenbrooke's cognitive examination*.

**Figura 4.27. Regiones con metabolismo inversamente relacionado con la puntuación en la dimensión “Emoción” ( $P < 0,001$ ). Mapa SPM sobre plantilla de RM cerebral: cortes coronal, sagital y axial (orientación neurológica)**



#### **4.7.3.4. Autoconsciencia**

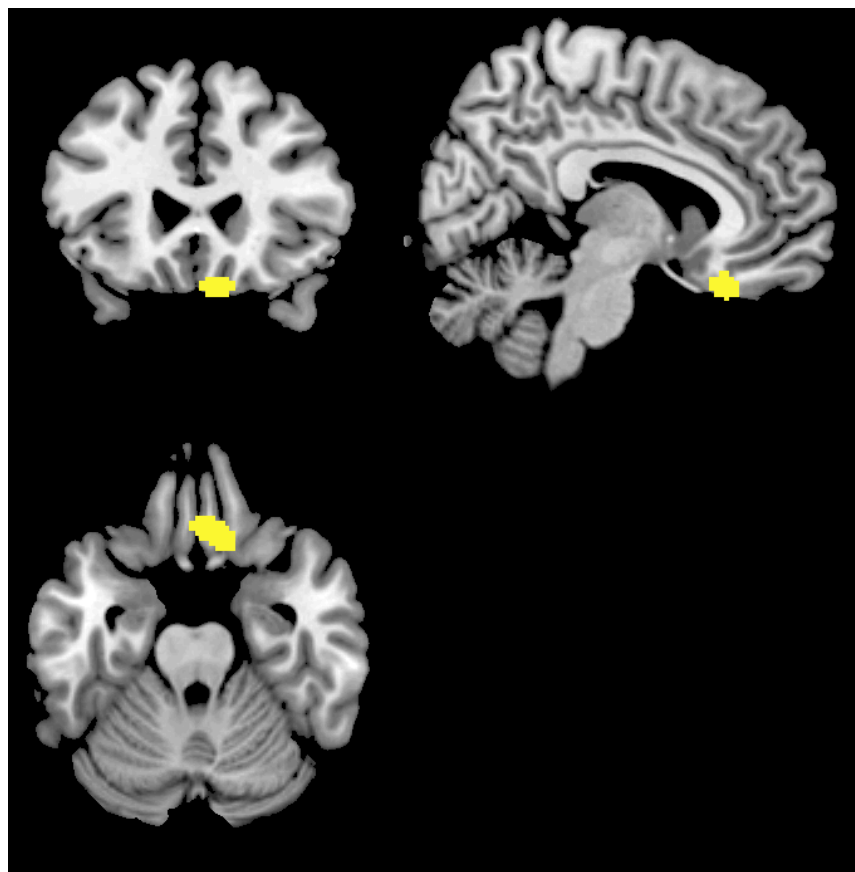
Por último, la subescala “Autoconsciencia” se asoció a un menor metabolismo en región orbitofrontal (giro recto y giro orbitario derechos – áreas 11 y 47 de Brodmann-), así como en el tálamo derecho ( $P < 0,001$ ). Ver Tabla 4.24. En la Figura 4.28. puede observarse el mapa SPM resultante de este análisis, representado sobre una plantilla de RM cerebral.

**Tabla 4.24. Clústeres con metabolismo inversamente relacionado con la puntuación en la dimensión “Autoconsciencia” de la escala LARS**

Región cerebral (área de Brodmann)	Coordenadas (x, y, z)						k	T	Z <sub>s</sub>
	MNI			Tailarach					
Giro recto y giro orbitario derechos (11, 47)	6	26	-24	5	21	-21	136	3,52	3,40
Tálamo derecho	16	-14	10	15	-15	12	92	3,49	3,38

*Nota:* Se realizó una análisis de regresión múltiple, covariado por edad, sexo y ACE. El grupo de estudio fue la muestra total (n = 102). Se reflejan los clústeres que alcanzaron el pico de significación y que tuvieron un tamaño mínimo de vóxeles  $k \geq 50$ . MNI: espacio internacional de Montreal; AB: área de Brodmann; ACE: *Addenbrooke’s cognitive examination*.

**Figura 4.28. Regiones con metabolismo inversamente relacionado con la puntuación en la dimensión “Autoconsciencia” ( $P < 0,001$ ). Mapa SPM sobre plantilla de RM cerebral: cortes coronal, sagital y axial (orientación neurológica)**



## **5. DISCUSIÓN**



## 5.1. CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS Y CLÍNICAS Y PATRÓN DE METABOLISMO CEREBRAL EN CADA GRUPO DIAGNÓSTICO

En consonancia con la literatura, nuestra muestra de pacientes con DFT vc mostró una mayor frecuencia de varones (59,5% vs. 28,6%) y una menor edad ( $71,6 \pm 8,3$  vs.  $76,3 \pm 6,9$  años) que los pacientes con EA (Johnson, 2005). Tras ajustar por comparaciones múltiples, no se encontraron diferencias significativas en cuanto a edad o sexo entre los pacientes con APP y cada uno de los otros dos grupos diagnósticos. La DFT vc comienza habitualmente antes de los 65 años, con una edad media al inicio en torno a los 58 años (Johnson, 2005), mientras que la EA afecta fundamentalmente a mayores de 65 años (Lobo y cols., 2000) y su incidencia aumenta de forma exponencial con la edad (Jorm y Jolley, 1998; Lobo y cols., 2000). La DFT vc afecta predominantemente a varones mientras que la EA muestra un ligero predominio en mujeres, lo que podría explicarse por la mayor esperanza de vida en el género femenino (Miech y cols., 2002). Según la literatura, la edad de comienzo habitual de la APP oscila entre los 50 y los 70 años (Mesulam, 2001) y la frecuencia es similar entre ambos sexos (Gorno-Tempini y cols., 2004; Westbury y Bub, 1997). Estudios recientes, algunos de ellos realizados en nuestro medio, sugieren que la edad de comienzo en la APP podría ser superior a la descrita previamente (Matias-Guiu y cols., 2014). En nuestra cohorte de pacientes con APP la edad media fue  $74,9 \pm 6,8$  años (tiempo medio de evolución de la enfermedad:  $3,8 \pm 3,8$  años) y hubo un ligero predominio de mujeres (61,1%). La edad media de nuestro grupo DFT vc fue  $71,6 \pm 8,3$  años (tiempo de evolución:  $3,8 \pm 2,1$  años), lo cual contrasta con la edad de inicio reportada por estudios previos (58 años; Johnson, 2005). El área de referencia que atiende nuestro centro se caracteriza por presentar un elevado porcentaje de población de edad avanzada. La derivación de pacientes a nuestra Unidad de Cognición y Conducta se lleva a cabo de forma accesible y directa desde Atención Primaria. Considerando todo esto, podría sugerirse que en realidad la APP y la DFT vc fueran más frecuentes en población añosa de lo que se sospechaba. Aunque hay que tener en cuenta también que en pacientes con DFT vc a menudo la edad de inicio es difícil de precisar y el diagnóstico puede retrasarse durante años. Sería interesante realizar estudios poblacionales para estudiar con más detalle la epidemiología de estas

enfermedades en nuestro medio.

Los tres grupos fueron comparables en cuanto a nivel educacional y tiempo de evolución de la enfermedad. Los pacientes con DFT vc presentaron mayor deterioro funcional que los pacientes con EA, y estos a su vez mayor deterioro que los pacientes con APP. Esto concuerda con lo descrito por otros autores (Kipps y cols., 2008; Rosen y cols., 2005; Wicklund y cols., 2007; Le Rhun y cols., 2005), que también encuentran que en la DFT vc las actividades de la vida diaria se alteran de forma más grave y precoz que en las variantes con afectación del lenguaje o en la EA. No obstante, hay que tener en cuenta que la escala CDR, a pesar de ser la escala funcional más empleada en los estudios realizados en demencias (Morris, 1997), fue concebida inicialmente para evaluar pacientes con EA, por lo que valora fundamentalmente la alteración de la memoria y tiende a infraestimar la interferencia funcional ocasionada por las alteraciones comportamentales y el déficit del lenguaje (Knopman y cols., 2008; Osher y cols., 2007). Por ello, es posible que el deterioro funcional del grupo DFT vc sea en realidad aún mayor del encontrado y que el rendimiento funcional de los pacientes con APP esté sobreestimado.

Respecto a los tests neuropsicológicos de cribado, la puntuación en el MMSE no mostró diferencias entre grupos. Sí se encontraron diferencias entre los tres grupos en la puntuación en el ACE I y en el cociente VLOM, lo que apoya la utilidad de ambos como herramienta de cribado en el diagnóstico diferencial entre DFT y EA, tal y como sugiere la literatura (Kipps y cols., 2008; Sarasola y cols., 2005). Al ajustar por comparaciones múltiples las diferencias en el ACE I no alcanzaron la significación estadística pero sí lo hicieron las diferencias en el cociente VLOM, presentando los pacientes con EA un valor VLOM más alto que los pacientes con DFT vc y APP. Por tanto, el cálculo de este cociente parece efectivamente una estrategia útil en la discriminación entre estas entidades, tal y como defienden algunos autores (Sarasola y cols., 2005).

El patrón de hipometabolismo cerebral fue diferente en cada uno de los grupos diagnósticos, y similar a los patrones anatómicos descritos previamente en estudios de neuroimagen. Nuestros resultados, apoyaron la utilidad de la FDG-PET en el diagnóstico diferencial entre los diferentes subtipos clínicos de las DFT y la EA.

Los pacientes con DFT vc presentaron hipometabolismo en ambas regiones prefrontales dorsolaterales, orbitofrontales y ventromediales, así como en cíngulo anterior, giro temporal medio e inferior bilateral y lóbulo parietal inferior bilateral. Estos hallazgos concuerdan con el patrón de hipometabolismo típicamente descrito en la DFT vc, de predominio frontotemporal (Kanda y cols., 2008). La DFT vc se caracteriza por presentar cambios insidiosos en la personalidad, conducta interpersonal y modulación emocional, que indican una desintegración progresiva de los circuitos neurales implicados en la cognición social, el procesamiento de las emociones, la motivación y la toma de decisiones (Kipps y cols., 2009; Seeley, 2008). Diversos estudios sugieren que la neurodegeneración comienza de forma focal y selectiva en cíngulo anterior, región orbitofrontal e ínsula anterior, áreas implicadas en el procesamiento de las emociones y la conducta (Seeley, 2008). Se ha postulado que estas estructuras forman parte de un circuito neural funcionalmente diferenciado (*Saliency network*), caracterizado por presentar una población neuronal única, las células de von Economo (Seeley, 2008; Seeley y cols., 2009). Con la evolución, la enfermedad se extiende afectando a otras regiones del lóbulo frontal, y progresa hacia regiones posteriores, afectando a los lóbulos temporales y parietales (Kersaitis y cols., 2004; Seeley y cols., 2008; Whitwell y cols., 2009). En nuestra cohorte de DFT vc, destaca también la presencia de hipometabolismo parietal bilateral, lo que parece ser un hallazgo relativamente frecuente en estos pacientes y no debe inducir a errores diagnósticos (Womack y cols., 2011). Según afirman Womack y cols. (2011), la presencia de hipometabolismo en cíngulo anterior y/o región temporal anterior indica una alta probabilidad diagnóstica de DFT vc, incluso en presencia de hipometabolismo temporoparietal.

Los pacientes con EA mostraron hipometabolismo en cíngulo posterior, así como en ambas regiones temporales (giros temporal medio e inferior) y parietales (precuneus, giro angular y lóbulos parietal superior e inferior). Este patrón de hipometabolismo es el característico de la EA y ha sido descrito ampliamente en la literatura (Mielke y cols., 1996; Minoshima y cols., 1994). La afectación del giro cingulado posterior es uno de los signos más precoces, pudiendo aparecer incluso en fases preclínicas (Minoshima y cols., 1997; Reiman y cols., 1996). Nuestra cohorte de pacientes con EA presentó hipometabolismo del cíngulo posterior, a diferencia de los pacientes con DFT vc y con APP-L (como se tratará más adelante), lo que apoya la

utilidad de esta región para discriminar entre estas entidades. En fases avanzadas de la EA, además de afectación t mporoparietal puede existir también disfunción frontal (Minoshima y cols., 1997). Nuestro grupo de EA no mostró hipometabolismo en región frontal, posiblemente porque los estadios más avanzados (CDR = 3) no se incluyeron en el estudio.

El metabolismo cerebral en nuestra muestra de pacientes con APP fue diferente en cada una de las tres formas clínicas y comparable al patrón anatómico descrito en estudios previos (Gorno-Tempini y cols., 2004; Matias-Guiu y cols., 2014). Los pacientes con APP-L presentaron menor metabolismo en región temporal (giros fusiforme, temporal inferior, temporal medio y parte posterior del giro temporal superior; áreas de Brodmann 20, 21, 36, 37) y parietal izquierdas (lóbulo parietal inferior y superior; áreas de Brodmann 39, 40, 7). Esta localización coincide en gran medida con la descrita previamente en resonancia magnética (Gorno-Tempini y cols., 2004), si bien en nuestra muestra no hallamos afectación hipocámpica izquierda ni del giro angular derecho. La ausencia de afectación hipocámpica y del cíngulo posterior (Leech y cols 2012), en contraposición con los pacientes con enfermedad de Alzheimer t pica puede justificar la preservación de la memoria en la APP-L. Clínicamente, la APP-L se asemeja a una afasia de conducción, que se caracteriza por presentar una alteración marcada en la repetic n de frases largas y parafasias fonémicas, y se relaciona con problemas en la memoria de trabajo fonológica o auditivo-verbal a corto plazo (Gorno-Tempini y cols., 2008; Diéguez-Vide y Peña-Casanova, 2012). Se postula que la región t mpero-parietal izquierda desempeña un papel fundamental en la memoria de trabajo fonológica (Buchsbaum y cols., 2011). Esta es precisamente la región que encontramos afectada en nuestros pacientes, lo que apoya que la fisiopatología de la APP-L puede ser similar a la de la afasia de conducción clásica. Los pacientes con APP-NF presentaron hipometabolismo en los giros frontal superior, medio e inferior izquierdos ( reas de Brodmann 6, 9, 46), así como en la región del giro precentral izquierdo correspondiente al área de Broca ( rea de Brodmann 44). Por lo tanto, el área hipometab lica en nuestro grupo de pacientes con APP-NF excede al área de Broca y se extiende por el córtex premotor. Este hecho parece razonable, ya que después de muchos años de debate, hoy en día parece estar bien documentado que la lesión aislada del área de Broca no produce afasia de Broca, sino que para que ésta se produzca la lesión debe ser más extensa (Mohr y cols 2004;

Keller y cols 2009). El área Broca sigue considerándose una región crucial en la producción del lenguaje y posiblemente funcione como la estación final en la función articulatoria (Dronkers y cols., 2007; Keller y cols., 2009; Poeppel y Hickok, 2004), aunque cada vez hay más evidencias que apoyan la inclusión de otras áreas colindantes en la red del lenguaje del lóbulo frontal izquierdo (Hagoort, 2005). Los pacientes con DS presentaron hipometabolismo en la región temporal izquierda (giros temporal superior, medio e inferior, giro fusiforme y uncus; áreas de Brodmann 36, 37, 38, 20, 28), así como un pequeño clúster de hipometabolismo en región anteroinferior temporal izquierda (giro temporal superior anterior; área de Brodmann 38). La afectación de esta región en la DS es uno de los argumentos principales para considerar al lóbulo temporal anterior como el “núcleo” de la información semántica distribuida por el córtex, si bien existen otras hipótesis sobre el papel de esta región en la memoria semántica (Binder y cols., 2009; Simmons y Martin, 2009; Williams y cols., 2005).

## **5.2. PERFILES NEUROPSICOLÓGICOS Y SINTOMATOLOGÍA NEUROPSIQUIÁTRICA EN CADA GRUPO DIAGNÓSTICO**

Los pacientes con DFT vc presentaron peor rendimiento que los pacientes con EA en la repetición del error semántico, en los subtests de programación motora y en la interpretación de proverbios. La ausencia de inhibición del error semántico y la alteración de la interpretación de proverbios indicarían una alteración en el razonamiento y la formación de conceptos. La alteración de los subtests de programación motora se podría explicar por una alteración en la capacidad de planificación, producción y secuenciación motora. Todas ellas serían indicativas de una alteración ejecutiva, que constituye un hallazgo característico de pacientes con disfunción frontal dorsolateral y es el perfil cognitivo clásicamente descrito en pacientes con DFT vc (Neary y cols., 1998; Rascovsky y cols., 2007). No se encontraron diferencias significativas entre grupos en las praxias, excepto en un único subtest que evaluó la imitación de praxias ideomotoras transitivas (“mímica de uso de objeto a la imitación”) con la mano izquierda. Los pacientes con DFT vc presentaron una menor puntuación en este subtest que los pacientes con EA. Aunque esta diferencia alcanzó la significación estadística, no la consideramos clínicamente

relevante, dado que la diferencia de medias entre ambos grupos fue pequeña (DFT vc:  $8,41 \pm 3,06$  vs. EA:  $9,57 \pm 1,56$ ) y se trata de un único subtest alterado de entre todos los que evalúan las praxias. Podríamos asumir, por tanto, que el rendimiento en las praxias en pacientes con DFT vc y EA fue similar. Esto concuerda con lo descrito por otros autores, que defienden que la alteración de las praxias es un hallazgo frecuente en ambos grupos de pacientes, incluso desde fases tempranas (Johnen y cols., 2015). Dado que en fases iniciales el lóbulo parietal se suele encontrar relativamente preservado en pacientes con DFT vc, este hallazgo apoya la importancia de ciertas regiones del lóbulo frontal en las praxias (Bohlhalter y cols., 2011; Buxbaum y cols., 2014).

Los pacientes con EA presentaron peor rendimiento que los pacientes con DFT vc en todos los subtests de memoria verbal y en el recuerdo de la FCRO a los 30 minutos. Así, aunque está descrito que la alteración de la memoria episódica es un hallazgo relativamente frecuente en pacientes con DFT vc (Hornberger y Piguet, 2012; Hornberger y cols., 2010), nuestros resultados apoyan que el FCSRT y la FCRO podrían ser herramientas útiles en el diagnóstico diferencial con la EA. Por otra parte, los pacientes con EA y APP no mostraron diferencias en el rendimiento en los subtests de memoria verbal pero sí en los subtests de memoria visual (recuerdo de la FCRO a los 3 y a los 30 min), en los que los pacientes con EA presentaron puntuaciones menores. Las bajas puntuaciones obtenidas en el FCSRT en los pacientes con APP, podrían deberse a que el déficit en la nominación interfiere en las tareas de evocación del material verbal. Así, mientras que los tests de memoria verbal no serían un instrumento del todo fiable, la FCRO sería una herramienta más adecuada para evaluar la memoria en estos pacientes.

Por tanto, los subtests de memoria verbal y visual, y algunos subtests que evaluaron la función ejecutiva compleja y el razonamiento y la formación de conceptos, fueron los más útiles para discriminar entre estas tres entidades. En este sentido, la FCRO podría ser especialmente útil en el diagnóstico diferencial entre pacientes con EA y APP; el FCSRT, la FCRO, la inhibición del error semántico, la coordinación recíproca y la interpretación de refranes podrían tener un papel importante en la discriminación entre EA y DFT vc; y la inhibición del error semántico en la discriminación de la DFT vc frente a la APP.

En cuanto a la evaluación de la apatía, los pacientes con DFT vc presentaron mayor frecuencia y mayores niveles de apatía (según la LARS y las subescalas de apatía del NPI y FBI) que los sujetos con EA y APP. La frecuencia de apatía en cada grupo de nuestra muestra fue de 76,2% en los pacientes con DFT vc, de 54,8% en los pacientes con EA y de 33,3% en los pacientes con APP. Estas cifras son similares a las frecuencias de apatía descritas en la literatura: en torno al 60-90% en la DFT vc (Chow, 2005; Chow y cols., 2002; Miller y cols., 1996; Mendez y cols., 2008); al 60% en la EA (Robert y cols., 2006) y 56% en las APP (Rohrer y Warren, 2010).

Respecto a la evaluación neuropsiquiátrica global, los pacientes con DFT vc presentaron mayores puntuaciones que los pacientes con EA y con APP en las escalas NPI y FBI, de forma similar a lo descrito previamente por otros autores (Kertesz y cols., 2000; Rosen y cols., 2006). No se encontraron diferencias entre grupos en los niveles de depresión según la HDRS-17. Los pacientes con DFT vc presentaron mayor frecuencia de agitación, apatía, desinhibición y alteraciones en la dieta que los sujetos con EA y con APP. Asimismo, presentaron mayor frecuencia de irritabilidad y conducta motora aberrante que los pacientes con EA. Estos resultados son similares a los descritos en la literatura. Según Liu y cols. (2004), los pacientes con DFT vc presentaron mayor frecuencia de apatía, alteraciones en la dieta, desinhibición y conducta motora aberrante que los pacientes con EA. Asimismo, Banks y Weintraub (2008), compararon el número de alteraciones neuropsiquiátricas según el NPI en pacientes con DFT vc y con APP, y encontraron que los pacientes con DFT vc presentaban un número mayor de alteraciones. Sin embargo, al comparar con el subgrupo de APP de larga evolución (5 años o más) no se encontraron diferencias significativas (Banks y Weintraub, 2008). Existen varios estudios que analizan las alteraciones conductuales en cada tipo de APP, encontrando que la DS es la que más alteraciones neuropsiquiátricas presenta, seguida de la APP-NF y en último lugar de la APP-L, que muestra alteraciones comparables a la EA (Knopman y cols., 2008; Rosen y cols., 2006). Según otro trabajo, las únicas alteraciones conductuales que mostraron diferencias significativas entre los pacientes con DFT vc y con DS fueron la apatía (mayor en DFT vc) y las alteraciones del sueño (mayor en DS) (Liu y cols., 2004). Dado que en nuestro estudio la muestra de pacientes con APP se compone sólo de 18 pacientes (APP-L, n = 9; APP-NF, n = 6; DS, n = 3) se realizó un análisis de las alteraciones conductuales de la muestra de APP global, y no por subtipos.

### **5.3. LOS PACIENTES CON APATÍA MOSTRARON PEOR RENDIMIENTO EN TAREAS DE ABSTRACCIÓN VERBAL**

Al comparar el rendimiento neuropsicológico entre pacientes con apatía y sin apatía en un análisis univariado, se encontró que el grupo de pacientes con apatía presentó un peor rendimiento en los subtests “orientación en espacio”, “material verbal complejo” –puntuación directa- y “comprensión-abstracción”, así como en el recuerdo total y recuerdo diferido total del FCSRT. No se encontraron diferencias significativas entre ambos grupos en el resto de tests administrados.

Para evitar posibles factores de confusión, se realizó un modelo de regresión logística multivariado ajustado por edad, sexo, estadio funcional según la CDR, depresión (HDRS > 7) y diagnóstico clínico, que incluyó los tests que mostraron diferencias estadísticamente significativas en el análisis univariado. Este análisis de regresión mostró, que el único de los tests neuropsicológicos que se asociaba al diagnóstico de apatía de forma significativa e independiente a la edad, el sexo, el estadio funcional, la depresión y el diagnóstico clínico fue el subtest “comprensión-abstracción”.

La tarea denominada “comprensión-abstracción” es un apartado del subtest de abstracción verbal del Test Barcelona. Evalúa la comprensión de sentidos figurados de una serie de expresiones y proverbios y, por tanto, estudia la capacidad de razonamiento abstracto y formación de conceptos.

El razonamiento abstracto y la formación de conceptos representan una de las funciones más complejas y elaboradas que se han relacionado con el lóbulo frontal. Dentro de las funciones clásicamente conocidas como “frontales” se pueden distinguir tres niveles. En primer lugar, las funciones ejecutivas básicas que incluyen la atención, la memoria de trabajo, la concentración, la atención focalizada, la atención dividida y la velocidad de procesamiento. Estas funciones se pueden evaluar mediante los tests span verbal y visual (directo e inverso), test de Stroop, TMT A y B, o SDMT, entre otros. En segundo lugar, las funciones ejecutivas complejas, comprenden: la volición o conducta intencionada, la planificación y decisión (que exploramos con la Torre de

Londres o mediante la copia de la FCRO), la acción propositiva – producción, flexibilidad y cambio - (que evaluamos mediante las fluencias verbales, los patrones gráficos alternantes y la maniobra de Luria, entre otros) y la realización efectiva. En el último y tercer nivel, se encontraría el razonamiento abstracto y la formación de conceptos, que podemos explorar mediante la interpretación de refranes, las semejanzas, o la repetición del error semántico, entre otros. Existen otros tests como el *Wisconsin Card Sorting Test* (Grant y Berg, 1948) o el test de matrices progresivas de Raven (Tesi y Boutourline Young, 1962), que también exploran esta dimensión. Todas estas funciones, conocidas como “ejecutivas”, son operaciones mentales críticamente involucradas en el manejo y adaptación a situaciones nuevas y contribuyen a la organización de ideas y acciones simples en comportamientos complejos dirigidos a un fin. Es complicado localizar la topografía de funciones como estas, que dependen probablemente de una correcta integración de diferentes áreas de la corteza prefrontal. Sin embargo, tal y como hemos encontrado en nuestro estudio, no es sorprendente que la presencia apatía y la capacidad de razonamiento abstracto se encuentren relacionados. Tampoco es de extrañar que pacientes apáticos, que puedan presentar disfunción en funciones frontales complejas como el razonamiento abstracto y la formación de conceptos, no presenten sin embargo diferencias significativas respecto a los no apáticos en el rendimiento en otros tests neuropsicológicos que evalúen lenguaje, memoria, praxias u otros dominios cognitivos. Es más, un paciente con disfunción ejecutiva puede puntuar normalmente en los tests de inteligencia y ser objeto de exploraciones neuropsicológicas con resultados normales y, sin embargo, no conseguir llevar a cabo sus metas o fines en la vida real. Esta dificultad para poner de manifiesto esta “función”, la ejecutiva, que es capaz de provocar semejante fracaso en la consecución de metas, hizo que durante muchos años se etiquetara como misteriosa a la función frontal. Llama la atención, que a pesar de presentar un peor rendimiento en abstracción verbal, los pacientes apáticos no mostraron diferencias significativas frente a los no apáticos en otros tests que evalúan funciones ejecutivas básicas y complejas. Esto puede sugerir que la apatía, guarda una mayor relación con funciones frontales de este “tercer nivel” de que hemos mencionado y no tanto con funciones ejecutivas de niveles inferiores de complejidad, que posiblemente no estén tan directamente relacionadas con el lóbulo frontal sino que dependan de redes funcionales más amplias. Otra explicación complementaria es que algunas de las regiones cerebrales involucradas en la

fisiopatología de la apatía, como la corteza orbitofrontal y la prefrontal medial, no suelen producir manifestaciones cognitivas objetivables mediante los test neuropsicológicos.

#### **5.4. LA PRESENCIA DE APATÍA EN PACIENTES CON DEMENCIA SE ASOCIA A UN MAYOR DETERIORO FUNCIONAL**

Según diversos estudios, la presencia de la apatía en pacientes con deterioro cognitivo se relaciona con una mayor morbilidad y un peor pronóstico. Como hemos mencionado, en pacientes con deterioro cognitivo ligero, la presencia de apatía se relaciona con un mayor riesgo de conversión a demencia tipo Alzheimer (Robert y cols., 2006), y en pacientes con enfermedad de Alzheimer, se asocia a un mayor riesgo de institucionalización temprana (Starkstein y cols., 2009), desarrollo de parkinsonismo (Starkstein y cols., 2009), a un empeoramiento cognitivo más rápido (Lechowski y cols., 2009; Starkstein y cols., 2009) y a un mayor uso de drogas psicotrópicas (Benoit y cols., 2008).

En esta línea, nuestros resultados también muestran una asociación entre la presencia de apatía y un mayor deterioro funcional. Los niveles de apatía según la LARS mostraron una correlación moderada con la puntuación en las escalas funcionales. Por otra parte, la puntuación total de la LARS se incrementó de forma significativa con el estadio funcional del paciente, y discriminó bien entre las diferentes categorías del CDR. En el análisis de regresión lineal múltiple, las puntuaciones en la CDR y en la IDDD se asociaron de forma significativa a los niveles de apatía, independientemente de la edad, el sexo, el diagnóstico clínico, el tiempo de evolución de la enfermedad y el rendimiento cognitivo en el ACE. En pacientes con demencia, un abordaje terapéutico adecuado de la apatía podría permitir mejorar el rendimiento funcional del paciente y, con ello, la calidad de vida del sujeto y su familia.

## 5.5. LAS DIFERENTES DIMENSIONES DE LA APATÍA SE ASOCIAN A DISFUNCIÓN DE DIFERENTES CIRCUITOS NEURALES

La escala LARS está basada en los nuevos conceptos fisiopatológicos de la apatía y en los principios conceptuales de apatía enunciados por Marin. Tres de las cuatro dimensiones de la apatía representan bien los tres dominios del criterio B de los criterios diagnósticos de apatía enunciados por Robert y cols. (2009): la dimensión “Curiosidad intelectual” se relaciona con el dominio “Cognición” (B2) de Robert y cols., la dimensión “Emoción” con el dominio “Emociones” (B3) y la “Iniciativa de acción” con el dominio “Conducta” (B1). En otras palabras, podríamos decir que la dimensión “Curiosidad intelectual” de la LARS hace referencia al subtipo de apatía cognitiva, la dimensión “Emoción” a la apatía emocional y la dimensión “Iniciativa de acción” al subtipo por déficit en la autoactivación.

La apatía cognitiva o inercia cognitiva se refiere a una disminución de los comportamientos o actos dirigidos por objetivos debido a una alteración de las funciones cognitivas necesarias para planificar la ejecución de una acción. En nuestro estudio, la puntuación en la dimensión “Curiosidad Intelectual”, que hemos equiparado a la apatía cognitiva, mostró una asociación inversa con los niveles de metabolismo en núcleo lenticular derecho y giro frontal inferior derecho (área 9 de Brodmann). Estos hallazgos concuerdan con lo descrito previamente por otros autores, que vinculan este subtipo de apatía con lesiones en el córtex prefrontal lateral o lesiones en el territorio cognitivo de los ganglios basales (fundamentalmente caudado dorsal y pálido dorsal) (Zamboni y cols., 2008).

La puntuación en la subescala “Iniciativa de acción”, que se refiere a la apatía por déficit en la autoactivación, se asoció de forma inversa con los niveles de metabolismo en tálamo derecho (área 9 de Brodmann). La apatía por déficit en la autoactivación es el subtipo de apatía más grave. Está caracterizada por una dificultad para iniciar las acciones y los pensamientos automotivados manteniendo, en cambio, la capacidad de iniciar los actos dirigidos por estímulos externos (García-Ramos y cols., 2010). Ocurre por una incapacidad para alcanzar el umbral de activación

necesario por los pensamientos y actos cuando el sujeto actúa por un impulso interno voluntario y no basado en respuestas automáticas a la percepción externa. Este subtipo de apatía se ha vinculado a lesiones del córtex prefrontal medial así como a lesiones de la parte cognitiva y límbica de los ganglios basales (Bogousslavsky, 2003). La hipótesis que se postula es que los ganglios de la base jugarían un papel importante en la autoactivación a la hora de seleccionar las acciones que se van a llevar a cabo. En condiciones normales, el córtex frontal recibiría estímulos externos e internos necesarios para tomar una decisión acerca de qué posibles acciones llevar a cabo. Esta información sería procesada posteriormente en los ganglios de la base, que se encargarían de seleccionar y amplificar la señal más relevante, para posteriormente transferirla al córtex prefrontal (Yelnik, 2002). En resumen, la apatía por déficit de autoactivación es aquella en la que los actos voluntarios no alcanzarían el umbral de activación necesario debido a una disminución del cociente señal/ruido a nivel del cortex prefrontal. La asociación encontrada en nuestro estudio, entre este subtipo de apatía y el metabolismo talámico derecho, apoya el papel de los ganglios de la base para seleccionar y amplificar la señal relevante que propone esta hipótesis (Kimura y cols., 2003). No hemos encontrado, sin embargo, una asociación entre esta dimensión y el metabolismo en prefrontal medial/cingulado anterior. Como se comentará más adelante, el tálamo es la vía final común de los tres circuitos fronto-subcorticales que regulan la conducta. Por ello, la alteración a nivel del tálamo podría estar indicando una disfunción de cualquiera de estos tres circuitos, entre ellos el circuito prefrontal medial/cingulado anterior.

La puntuación en la dimensión “Emoción”, referida a la apatía emocional, mostró una correlación inversa con el metabolismo cerebral en el cíngulo anterior y giro frontal medial derechos (áreas 24 y 6 de Brodmann). Se identificaron asimismo otros dos clústeres de menor tamaño en el giro frontal inferior (área 9 de Brodmann) y giro frontal medio (área 6 de Brodmann) derechos. Clásicamente, la apatía emocional se ha relacionado con lesiones en la región orbitofrontal aunque en nuestro trabajo no hemos hallado una relación entre este subtipo de apatía y el metabolismo cortical en esta región. En cualquier caso, la corteza prefrontal medial y el cíngulo anterior son dos estructuras que, al igual que el córtex orbitofrontal, forman parte de la corteza paralímbica, una corteza de transición entre la allocorteza y la isocorteza que se encuentra estrechamente interconectada con otras estructuras límbicas y es

fundamental en el procesamiento de las emociones. Cualquier lesión de la corteza prefrontal orbitofrontal, prefrontal medial (Eslinger y Damasio, 1985) o de la zona límbica de los ganglios basales (estriado ventral y pálido ventral), que produjera una disrupción del circuito límbico corticotálamo-estriatal, podría dar lugar a la aparición de este subtipo de apatía.

Por último, la subescala “Autoconsciencia” se asoció a un menor metabolismo en región orbitofrontal (giro recto y giro orbitario derechos – áreas 11 y 47 de Brodmann-), así como en el tálamo derecho. La autoconsciencia es una habilidad metacognitiva por la cual el individuo es capaz de ser consciente de sí mismo y de las consecuencias de sus acciones sobre su entorno. La corteza prefrontal orbitomedial se ocupa de la integración de la información sobre emociones, memoria y estímulos ambientales y, por tanto está involucrada en la personalidad y en las normas sociales (Wood y Grafman, 2003). En pacientes con lesiones focales en la región prefrontal orbitomedial se ha observado una menor reactividad emocional, así como una menor sensibilidad personal a la recompensa, lo que se traduce en una incapacidad para evaluar desde un punto de vista afectivo las consecuencias de las decisiones y acciones propias y redundante en una disminución de los comportamientos dirigidos por objetivos (Bonelli y Cummings, 2007). La falta de autoconsciencia es, por tanto, una de las manifestaciones que pueden aparecer como consecuencia de una disfunción orbitofrontal, tal y como sugieren también nuestros resultados.

En nuestro conocimiento, este es el primer estudio que evalúa las diferentes dimensiones de la apatía en pacientes con demencias degenerativas mediante neuroimagen funcional. Tras revisar la literatura sólo hemos encontrado un estudio con RM de estas características. Stanton y cols (2013) realizaron un estudio con RM en pacientes con EA (n = 17) y con SPSP (n = 17) y analizaron los ítems “falta de iniciativa” y “frialidad emocional” mediante la *Apathy Inventory*. Estos autores encontraron un patrón de atrofia diferente asociado a cada una de estas dimensiones. La “falta de iniciativa” se asoció a un menor volumen en corteza orbitofrontal medial y la “frialidad emocional” a un menor volumen en la ínsula izquierda. Nuestros resultados también apoyan que la apatía se trata de un síndrome multidimensional y que cada dimensión se asocia a disfunción de diferentes circuitos neurales.

## **5.6. LA DEMENCIA FRONTOTEMPORAL VARIANTE CONDUCTUAL Y LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER PRESENTAN DIFERENTES PERFILES CLÍNICOS DE APATÍA**

Al estudiar las características de la apatía en los grupos DFT vc y EA, encontramos que los pacientes apáticos con DFT vc tuvieron mayores puntuaciones en las dimensiones “Emoción”, “Iniciativa de acción” y “Autoconsciencia” que los pacientes apáticos con EA. Sin embargo, no se encontraron diferencias significativas en la dimensión “Curiosidad Intelectual”. Al analizar los 9 dominios de la escala LARS en un modelo de regresión logística, las subescalas que se asociaron de forma significativa e independiente al diagnóstico de DFT vc fueron la “Respuesta emocional” y la “Autoconsciencia”. Por tanto, nuestros resultados sugieren que los pacientes con DFT vc muestran un perfil clínico de apatía diferente al de los pacientes con EA, fundamentalmente a expensas de una mayor afectación de la dimensión afectiva de la apatía, o dicho de otra forma de la apatía emocional, y de una menor capacidad de autoconsciencia en los pacientes con DFT vc. Como se expondrá en el apartado siguiente, diversos estudios de neuroimagen estructural y funcional sostienen que los mecanismos neurales implicados en la aparición de la apatía en la EA y en la DFT vc son distintos. Esto explicaría las diferencias encontradas en nuestro estudio en la expresión clínica de la apatía entre ambas entidades.

En nuestro conocimiento, sólo existen hasta la fecha otros dos estudios dirigidos a comparar el perfil clínico de la apatía en la DFT y la EA, y presentan resultados contradictorios (Chow y cols., 2009; Quaranta y cols., 2012).

Por una parte, Chow y cols. (2009) estudiaron una cohorte de pacientes con EA (n = 457) y DFT (DFT vc n = 53; APP, n = 39) y encontraron que el perfil clínico de la apatía era similar en ambos grupos. La división de la apatía en diferentes subtipos se basó en la respuesta a cuatro de los ocho ítems de la subescala de Apatía/Indiferencia del NPI: A) Emocional = pérdida de la reactividad emocional, B) conductual = inactividad, abandono de actividades o C) cognitiva = falta de interés en las actividades de los demás. Sin embargo, estos autores observaron que existía una asociación entre la apatía y diferentes alteraciones conductuales en cada uno de los

grupos diagnósticos: compulsiones e impulsividad en el caso de la DFT y disforia en la EA.

Por otra parte, Quaranta y cols. (2012), evaluaron las características clínicas de la apatía en 28 pacientes con DFT vc y 20 pacientes con EA, basándose en las respuestas a cada uno de los ítems del subtest de apatía del NPI. Encontraron diferencias significativas en el fenotipo clínico de la apatía de ambas enfermedades. En comparación con el grupo de EA, los pacientes con DFT vc presentaron una mayor frecuencia de síntomas afectivos (ítems del NPI 3 y 5: “¿Es menos cariñoso o emotivo de lo que solía ser?” “¿Ha perdido el interés por sus amigos y familiares?”). En otras palabras, los pacientes con DFT vc presentaron un perfil de apatía que encajaría con la definición de “apatía emocional”. Estos autores defendían la plausibilidad de estos resultados argumentando que la “apatía emocional” se había asociado a lesiones orbitofrontales, y esta precisamente era una de las regiones que se afectaba selectivamente en la DFT vc. Nuestros hallazgos concuerdan con los encontrados por Quaranta y cols. y apoyan la hipótesis de que los circuitos neurales implicados en la aparición de la apatía en la EA y en la DFT vc son distintos.

Como limitación de los estudios de Chow y cols. y de Quaranta y cols., cabe mencionar que ninguno de los dos empleó una escala específica en la caracterización de la apatía, sino que se basó en el NPI. La definición de los subtipos de apatía no se basó en unos criterios uniformes, sino que se estableció en función de la respuesta a determinados ítems de la subescala de apatía del NPI, seleccionados de forma arbitraria por cada uno de los autores. Así, por ejemplo, mientras que Chow y cols. definieron la apatía cognitiva en función de la respuesta al ítem “¿Ha perdido el interés por sus amigos y familiares?”, Quaranta y cols. consideraron que una respuesta afirmativa a esta pregunta indicaba una disfunción afectiva, encuadrable dentro del concepto de apatía emocional. Por otra parte, Chow y cols. sólo atendieron a las respuestas de cuatro de los ocho ítems de la subescala de apatía del NPI, mientras que no tuvieron en cuenta la respuesta a los cuatro restantes. Esta decisión, se basó en el criterio de los expertos que participaron en el estudio. Cabe mencionar también, que mientras que Quaranta y cols. incluyeron una población homogénea de pacientes con DFT vc, el 42% de los pacientes (n = 39) del grupo DFT de Chow y cols. estaba compuesto por pacientes con diagnóstico de APP. Es posible que esta

falta de homogeneidad en la metodología, influya en la disparidad de los resultados entre estos dos trabajos. Nuestro estudio, sin embargo, se basa en la aplicación de la LARS, una escala validada, estructurada y específica para apatía, que evalúa este síndrome desde un punto de vista multidimensional. La consistencia interna y fiabilidad de los nueve dominios de la escala ha sido ampliamente validada y demostrada en trabajos previos, tanto en población con EP (García-Ramos, y cols., 2014; Sockeel y cols., 2006) como, más recientemente, en población con demencia (Fernández-Matarrubia y cols., 2015). Las cuatro dimensiones de la apatía que establece esta escala, se calcularon mediante la combinación de dos o más dominios tras un análisis factorial (García-Ramos y cols., 2014). Como ya hemos comentado, tres de estas cuatro dimensiones muestran una adecuada correlación con los dominios del criterio B de los de los criterios diagnósticos de apatía enunciados por Robert y cols. (2009): la dimensión “Curiosidad intelectual” se relaciona con el dominio “Cognición”, la dimensión “Emoción” con el dominio “Emociones” (B3) y la “Iniciativa de acción” con el dominio “Conducta” (B1). Por tanto, la escala empleada en nuestro estudio ofrece una adecuada caracterización de la apatía, no sólo desde un punto de vista cuantitativo, sino también cualitativo y, en nuestra opinión, se trata de una herramienta más apropiada que el NPI para establecer el perfil de la apatía en las demencias.

Hay que tener en cuenta, que al igual que el estudio de Chow y cols., nuestro trabajo también incluye una cohorte de pacientes con APP (n = 18). Sin embargo, determinar el perfil de apatía de pacientes con APP no se encuentra entre los objetivos de nuestro estudio y por tanto, no se incluyó este grupo en el análisis comparativo de las características de la apatía entre grupos. Los grupos que se compararon en este análisis fueron pacientes con EA (n = 42) y con DFT vc (n = 42). No obstante, podría ser interesante plantear la realización de estudios con mayor número de pacientes dirigidos a determinar el perfil de apatía en pacientes con APP dado que hasta la fecha no existe suficiente información acerca de ello en la literatura.

## **5.7. LAS REGIONES CEREBRALES RELACIONADAS CON LA APATÍA SON DIFERENTES EN CADA TIPO DE DEMENCIA**

Los pacientes con DFT vc presentaron mayor frecuencia y mayores niveles de apatía (según la LARS y las subescalas de apatía del NPI y FBI) que los pacientes con EA. Por otra parte, los pacientes con DFT vc presentaron una mayor afectación de la dimensión afectiva de la apatía, o apatía emocional, y una menor capacidad de autoconsciencia. Por tanto, nuestros resultados sugieren que el perfil de apatía en pacientes con DFT vc y EA es distinto desde un punto de vista cualitativo.

Asimismo, el análisis de imagen basado en vóxeles mostró que las regiones cerebrales asociadas a la apatía en la DFT vc y la EA fueron distintas. Los pacientes apáticos con DFT vc presentaron hipometabolismo cortical prefrontal dorsolateral, prefrontal medial, orbitofrontal lateral e insular anterior. Por otra parte, los pacientes apáticos con EA mostraron hipometabolismo en el cíngulo anterior. Estos hallazgos sugieren que los circuitos neurales implicados en la fisiopatología de la apatía en la DFT vc y la EA son distintos, lo que explicaría la diferente expresión clínica de la apatía en cada una de ellas.

Nuestros resultados son similares a los descritos en estudios previos de neuroimagen estructural y funcional (tablas 5.1 y 5.2). En la DFT vc la corteza frontal dorsolateral (Massimo y cols., 2009; Zamboni y cols., 2008) y orbitofrontal (Peters y cols., 2006) son las principales regiones que se han asociado a la apatía, aunque también se han implicado otras como el cíngulo anterior (Massimo y cols., 2009), la ínsula anterior (Eslinger y cols., 2012) y el opérculo frontal (Eslinger y cols., 2012). Estos hallazgos son similares a los del grupo DFT vc de nuestro estudio, en los que la apatía se asoció a una disfunción del córtex prefrontal lateral izquierdo, así como en región frontal medial/cíngulo anterior, región orbitofrontal e ínsula anterior izquierdos. Por otra parte, en la EA la apatía se ha relacionado fundamentalmente con afectación del cíngulo anterior (Apostolova y cols., 2007; Bruen y cols., 2008; Marshall y cols., 2007; Stanton y cols., 2013), aunque algunos estudios también la han vinculado con al córtex orbitofrontal (Bruen y cols., 2008; Holthoff y cols., 2005; Marshall y cols., 2007; Stanton y cols., 2013) y prefrontal dorsolateral (Bruen y cols.,

2008), y en otros estudios no se ha logrado establecer una clara asociación con ninguna región de la corteza cerebral (Rosen y cols., 2005; Starkstein y cols., 2009). En consonancia con algunos de estos autores, en nuestro estudio se ha encontrado una relación entre la presencia de apatía y el metabolismo cerebral en el cíngulo anterior en pacientes con EA. Los hallazgos encontrados en nuestro análisis se limitan a la región del cíngulo anterior derecho, aunque en otros estudios se hace referencia al cíngulo anterior bilateral (Apostolova y cols., 2007; Bruen y cols., 2008; Marshall y cols., 2007; Stanton y cols., 2013). Es posible que este aspecto se deba a una limitación de la potencia estadística del estudio, y que con un mayor número de sujetos o con un umbral de significación menor halláramos una disfunción bilateral del cíngulo anterior. Lo mismo cabe decir de los hallazgos relativos a los pacientes con DFT vc, que se localizaron en el hemisferio izquierdo, aunque probablemente tuvieran una representación hemisférica bilateral si se disminuyera el umbral de significación estadística o se aumentara el número de sujetos de la muestra.

Hasta donde alcanza nuestro conocimiento, sólo existe otro estudio hasta la fecha que emplee FDG-PET para evaluar la apatía en la DFT vc (Peters y cols., 2006). En este estudio, la puntuación en los subtests de apatía y desinhibición de la NPI se correlacionó con un menor metabolismo en la región posterior de la corteza orbitofrontal. Los autores de este trabajo sugirieron que en la DFT vc la apatía y la desinhibición podrían compartir un sustrato anatómico común localizado en la región orbitofrontal, por estar este área implicada en el procesamiento emocional. Una de las ventajas de nuestro estudio frente al de Peters y cols. (2006) es que emplea una escala específica y estructurada en la evaluación de la apatía y no se basa únicamente en el subtest de apatía de una escala neuropsiquiátrica global como la NPI. Además, en nuestro trabajo, la evaluación neuropsiquiátrica se completó mediante la administración de una escala de depresión (HDRS-17) y escalas neuropsiquiátricas globales (NPI y FBS). El estudio de Peters y cols. (2006) se realizó en una cohorte de 41 pacientes con DFT vc. Nuestro estudio, además de incluir una *n* mayor de sujetos con DFT vc ( $n = 42$ ), incluye un grupo de pacientes con EA ( $n = 42$ ) y con APP ( $n = 18$ ). De todos los trabajos sobre la apatía en la DFT vc con RM cerebral, sólo el de Eslinger y cols. (2012), emplea una escala específica en la evaluación de la apatía, la *Apathy evaluation scale*. No obstante, a diferencia de la LARS, esta escala no permite estudiar la apatía desde un punto de vista multidimensional.

**Tabla 5.1. Estudios de correlación neuroanatómica de la apatía en la demencia frontotemporal y síndromes relacionados mediante análisis de imagen basado en vóxeles**

Referencia	Muestra	Evaluación apatía	Regiones cerebrales
(Eslinger y cols., 2012)	12 DFT vc, 7 APP-NF, 7 DS	<i>Apathy evaluation scale</i> (versión del cuidador)	Opérculo frontal e ínsula anterior izquierdos Caudado, unión tèmporo-parietal, giro temporal medio e inferior derechos
(Zamboni y cols., 2008)	48 DFT vc, 14 APP	<i>Frontal systems behavior scale</i>	Prefrontal dorsolateral derecho
(Peters y cols., 2006)	41 DFT vc	<i>Neuropsychiatric inventory</i>	Orbitofrontal posterior (giro recto)
(Massimo y cols., 2009)	26 DFT vc, 14 APP	<i>Neuropsychiatric inventory</i>	Cíngulo anterior, prefrontal dorsolateral
(Rosen y cols., 2005)	39 DFT vc, 23 DS, 13 APP-NF, 12 SCB, 9 SPSP, 52 EA	<i>Neuropsychiatric inventory</i>	Giro frontal superior ventromedial derecho (DFT vc, DS)
(Rohrer y Warren, 2010)	14 DS, 9 APP-NF, 7 APP-L, 3 APP asociada a mutación PGRN	<i>Neuropsychiatric inventory</i>	Orbitofrontal y prefrontal dorsolateral derecho

*Nota:* DFT-vc: demencia frontotemporal variante conductual; APP-NF: afasia primaria progresiva no fluente; DS: demencia semántica; APP-L: afasia primaria progresiva logopénica; SCB: síndrome córticobasal; SPSP: síndrome de parálisis supranuclear progresiva; RM: resonancia magnética; FDG-PET: tomografía por emisión de positrones con fluorodeoxiglucosa.

En la tabla 5.2 se recogen los principales estudios de correlación neuroanatómica de la apatía en la EA. De entre todos ellos, sólo dos emplean escalas específicas en la evaluación de la apatía. Starkstein y cols. (2009) utilizan la *Apathy Scale*, una versión abreviada de 14 ítems de la *Apathy evaluation scale*, que tampoco permite una evaluación multidimensional de la apatía. En este trabajo, la presencia de depresión se investigó por medio de la escala de Hamilton. En el análisis de imagen no sólo se cuantificó el volumen de la sustancia gris sino que también se estudiaron las lesiones hiperintensas de la sustancia blanca encefálica. Así, se encontró que los pacientes con apatía presentaban un mayor volumen de lesiones hiperintensas subcorticales en el lóbulo frontal que los pacientes sin apatía ( $P < 0,05$ ), mientras que los pacientes con depresión asociaban mayor carga de lesiones hiperintensas en el lóbulo parietal derecho que los pacientes sin depresión ( $P < 0,001$ ). A diferencia de en otros estudios, estos autores no encontraron una asociación entre la presencia de apatía o depresión y el volumen cortical. Estos autores sugirieron que la presencia de lesiones subcorticales en el lóbulo frontal podría ocasionar una disrupción del circuito frontal-ganglios basales, y ser este mecanismo el responsable de la aparición de la apatía en estos pacientes.

Stanton y cols. (2013) emplean el Apathy Inventory para la evaluación de la apatía, un cuestionario muy breve compuesto por tres ítems. Estos autores encuentran una asociación entre la apatía y un menor volumen cortical en cíngulo anterior, córtex orbitofrontal medial e ínsula anterior. Como limitación importante de este estudio, cabe destacar que evalúa un grupo mixto compuesto por pacientes con EA ( $n = 17$ ) y SPSP ( $n = 17$ ) y los resultados hacen referencia a la muestra global. No se realizó un análisis de imagen de los grupos por separado por lo que la interpretación de los resultados ha de hacerse con precaución.

**Tabla 5.2. Estudios de correlación neuroanatómica de la apatía en la enfermedad de Alzheimer mediante análisis de imagen basado en vóxeles**

Referencia	Muestra	Evaluación apatía	Regiones cerebrales
(Stanton y cols., 2013)	17 EA 17 SPSP	<i>Apathy Inventory</i> Criterios clínicos	Cíngulo anterior, orbitofrontal ventromedial, ínsula izquierda
(Marshall y cols., 2007)	41 EA	<i>Scale for the Assessment of Negative Symptoms in Alzheimer Disease</i>	Cíngulo anterior bilateral, orbitofrontal medial y tálamo medial bilateral
(Apostolova y cols., 2007)	35 EA	<i>Neuropsychiatric inventory</i>	Cíngulo anterior bilateral, córtex frontal medial izquierdo
(Starkstein, y cols., 2009)	79 EA	<i>Apathy scale</i> Criterios clínicos	No asociación con atrofia cortical; sí con lesiones en sustancia blanca frontal
(Bruen y cols., 2008)	31 EA	<i>Neuropsychiatric inventory</i>	Cíngulo anterior, orbitofrontal, dorsolateral bilateral; putamen bilateral y cabeza del núcleo caudado izquierdo
(Holthoff y cols., 2005)	53 EA	<i>Neuropsychiatric inventory</i>	Orbitofrontal izquierdo

*Nota:* EA: enfermedad de Alzheimer; RM: resonancia magnética; FDG-PET: tomografía por emisión de positrones con fluorodeoxiglucosa.

Respecto a la APP, existen menos estudios de correlación de síntomas conductuales y neuroimagen. El estudio de Rohrer y Warren (2010) evalúa un grupo mixto de APP conformado por pacientes con DS (n = 9), APP-NF (n = 14), APP-L (n = 7) y por mutación de la progranulina (n = 3). Aunque este estudio no dispone de datos de necropsia, cabría esperar que esta cohorte fuera bastante heterogénea desde el punto de vista anatomopatológico, debido a que la APP-L habitualmente se asocia a patología Alzheimer, mientras que la APP-NF y la DS se engloban dentro de las degeneraciones lobares frontotemporales. En nuestro estudio, para llevar a cabo el análisis de imagen, el grupo de APP se dividió en APP logopénica (n = 9) y APP no logopénica (n = 9), con el objetivo de obtener grupos teóricamente más homogéneos desde el punto de vista anatomopatológico. Las alteraciones conductuales en el estudio de Rohrer y Warren (2010) se evaluaron mediante la escala NPI y no se empleó una escala específica para la evaluación de la apatía. Rohrer y Warren (2010) encontraron que la presencia de ansiedad, apatía, irritabilidad y alteraciones de la dieta se correlacionaron de forma estadísticamente significativa ( $P < 0,001$  no corregida) con un menor volumen cortical en la región orbitofrontal lateral derecha, mientras que la desinhibición se relacionó con un menor volumen en la región orbitofrontal lateral izquierda. Además, en los pacientes con apatía se identificó también un pequeño clúster de hipometabolismo en la región prefrontal dorsolateral derecha ( $P < 0,001$  no corregida). En nuestro estudio, en el grupo de pacientes APP-L no se encontró ninguna asociación entre la apatía y el metabolismo cerebral. En el grupo APP no logopénica, los pacientes apáticos presentaron un pequeño clúster de hipometabolismo en la región posterior del giro temporal superior derecho. Este hallazgo no coincide con los descritos por Rohrer y Warren (2010), si bien hay que tener en cuenta que la muestra de estos autores está compuesta por un grupo mixto de APP mientras que en nuestro estudio la cohorte de APP se dividió en dos grupos: APP-L y APP no logopénica. Debido al limitado tamaño y heterogeneidad de las muestras de APP de ambos estudios, la interpretación de estos resultados ha de realizarse con cautela. Sería interesante realizar un estudio con mayor número de sujetos para contrastar los hallazgos encontrados.

De todos los estudios revisados, el único que incluye una cohorte mixta de pacientes con EA además de pacientes con DFT vc y APP es el de Rosen y cols. (2005). En este estudio, la técnica empleada fue la RM cerebral y los síntomas

conductuales fueron evaluados mediante la escala NPI. En un primer paso se analizó la relación entre la gravedad de cada uno de los síntomas conductuales, estimada mediante el producto Frecuencia x Severidad (FxS) de la escala NPI, y el valor de cada vóxel, asumiendo que a mayor gravedad de cada síntoma menor contenido tisular. Se observó que 4 de los 12 síntomas (la apatía, la desinhibición, las alteraciones en la dieta y la conducta motora aberrante) presentaron una asociación significativa ( $P < 0,05$ ) con un menor volumen cerebral en algunas regiones del lóbulo frontal derecho. Al analizar la relación del producto FxS de estas cuatro alteraciones conductuales y el volumen cerebral regional, introduciendo como covariables el diagnóstico clínico (DFT/DS vs. No DFT/no DS), el MMSE, la edad y el volumen intracraneal total, se observó que en el grupo no DFT/no DS no existía asociación entre estos síntomas y el volumen cerebral regional. Sin embargo, en el grupo DFT/DS se apreciaban varios clusters con una significación  $P < 0,05$  corregido, el mayor de ellos en el cíngulo anterior ventral y en el giro frontal superior ventromedial derechos. Posteriormente, se realizó un análisis por separado de cada uno de estos síntomas conductuales, empleando morfometría basada en vóxeles y análisis por regiones de interés (frontal ventromedial e ínsula) para correcciones de por volumen parcial. Se observó que la apatía, la desinhibición y la conducta motora aberrante mostraban una correlación significativa con determinadas regiones cerebrales. La apatía y la desinhibición sólo mostraron asociaciones estadísticamente significativas en el grupo DFT/DS, no así en el grupo no DFT/no DS. En el grupo DFT/DS, la apatía se asoció a atrofia del giro frontal superior ventromedial y la desinhibición a atrofia en el giro cingulado anterior derecho ( $P < 0,05$  corregido). En el caso de la conducta motora aberrante, al analizar al total de pacientes se observó un menor volumen del córtex cingulado anterior dorsal derecho ( $P < 0,05$  corregido). Además, en el grupo no DFT/no DS se halló un menor volumen en el córtex premotor izquierdo. Estos autores propusieron que la falta de asociación entre la apatía y el cíngulo y la corteza frontal mesial podría ser debida al pequeño tamaño de la muestra.

## **5.8. LA APATÍA, EL LÓBULO FRONTAL Y EL SISTEMA LÍMBICO EN LA DFT Y LA EA: INTEGRACIÓN DE CONCEPTOS CLÍNICOS, ANATÓMICOS Y FUNCIONALES**

Nuestros resultados muestran que la apatía y el lóbulo frontal se encuentran en estrecha relación. Por lo que no se puede entender la apatía sin analizar previamente la complejidad del lóbulo frontal y conocer las intrincadas conexiones que establece con otras áreas implicadas en el procesamiento emocional.

El lóbulo frontal es una estructura crítica en el desarrollo del sistema nervioso, que distingue al ser humano de los otros primates. Se trata de la última región cerebral en alcanzar su desarrollo desde un punto de vista ontogenético y filogenético. Constituyendo un tercio del total de la corteza cerebral, ha permitido al ser humano sobrevivir y dominar sobre otras especies en las que es menos voluminosa (Semendeferi y cols., 2002). Esta capacidad de sobrevivir y dominar supone una idónea adaptación al medio, al mismo tiempo que otorga una independencia del mismo a la hora de llevar a cabo determinadas conductas complejas (Mesulam, 1986). Todas estas funciones, se relacionan con una parte del lóbulo frontal, la corteza prefrontal. Probablemente, más que una cuestión de volumen, lo que hace especial a la corteza prefrontal es la intrincada red de conexiones que establece con otras regiones cerebrales (Petrides y cols., 2012). Se encuentra conectada con la práctica totalidad de las áreas corticales, subcorticales y límbicas, lo que le proporciona información de toda clase de sucesos externos e internos. En cualquier caso, está situada en una posición privilegiada para dar lugar a la respuesta más adecuada ante un estímulo concreto, dependiendo de las condiciones externas y de la situación del individuo (Miller y Cohen, 2001). Producto de esta complejidad de conexiones es el hecho de que la corteza prefrontal no madure, es decir no alcance su tamaño definitivo, conexiones y mielinización hasta el final de la adolescencia. Es la última área de asociación en madurar y, por tanto, los procesos cognitivos y emocionales que conllevan dicha corteza no están plenamente operativos hasta esa edad (Diamond, 2000). Desde un punto de vista histológico, la corteza prefrontal es un área de asociación heteromodal o supramodal, lo que representa un gran número de conexiones con gran complejidad. Según Mesulam (Mesulam, 1998), en estas áreas

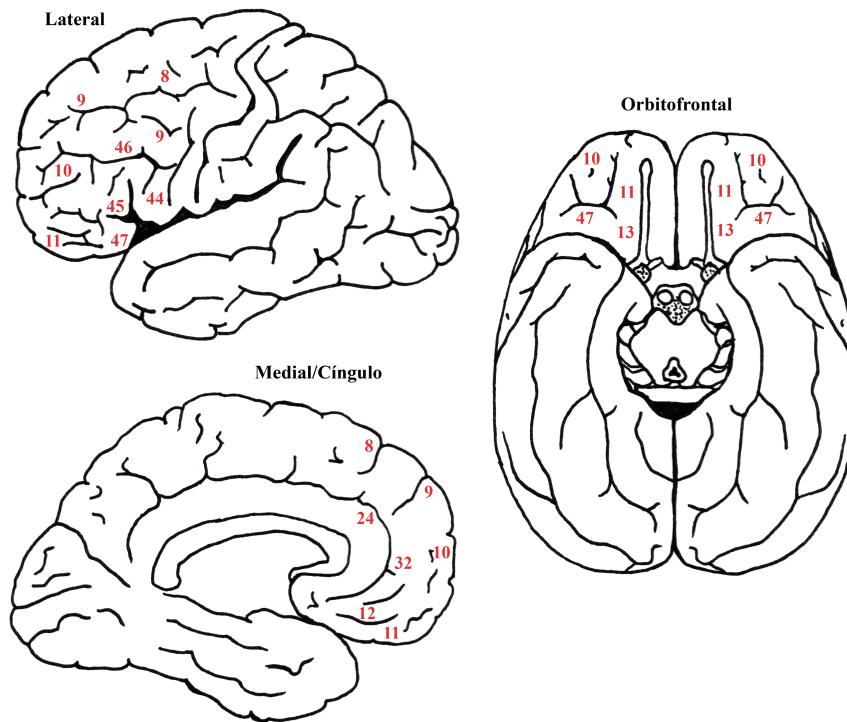
de asociación es donde las sensaciones se transforman en conceptos y pensamientos, convirtiéndose después en lenguaje y otras conductas complejas.

Desde un punto de vista anatómico la corteza prefrontal se puede dividir en tres regiones: lateral, orbitofrontal y medial (Figura 5.1). Clásicamente, se ha hablado de tres síndromes frontales diferenciados producidos por disfunción de cada una de estas regiones. No obstante, esta clasificación no deja de ser algo artificiosa y cierta solo en parte, debido a la gran diversidad de conexiones que establecen cada una de las áreas prefrontales. Así, podríamos decir que lesiones en una área prefrontal concreta tienden a producir un conjunto determinado de síntomas, pero esto es muy variable y depende en gran medida de la localización, lateralidad y extensión de la lesión. En enfermedades neurodegenerativas difusas, por tanto, a menudo este escenario se desdibuja y aparecen manifestaciones derivadas de la afectación de más de una de estas áreas.

La corteza prefrontal lateral se corresponde con la corteza prefrontal de la convexidad lateral del lóbulo frontal. Está formada por parte o la totalidad de las áreas 8, 9, 10 y 46 de Brodmann. Tiene conexiones recíprocas con regiones cerebrales asociadas al control motor (ganglios basales, corteza premotora y área motora suplementaria), a la monitorización de los actos motores (corteza del cíngulo) y con áreas de procesamiento sensorial de alto nivel (áreas de asociación parietal).

La corteza orbitofrontal se corresponde con el córtex de la parte ventral del lóbulo frontal. Está formada principalmente por las áreas 11 y 13 de Brodmann, así como la parte inferior de las áreas 10 y 47 de Brodmann. Presenta conexiones recíprocas con regiones cerebrales asociadas al procesamiento emocional (parte medial y ventral del núcleo caudado, amígdala), memoria (hipocampo) y el procesamiento visual de alto nivel (áreas de asociación visual temporal), así como con la corteza lateral prefrontal.

Figura 5.1. Visión lateral, orbitofrontal y medial del córtex prefrontal



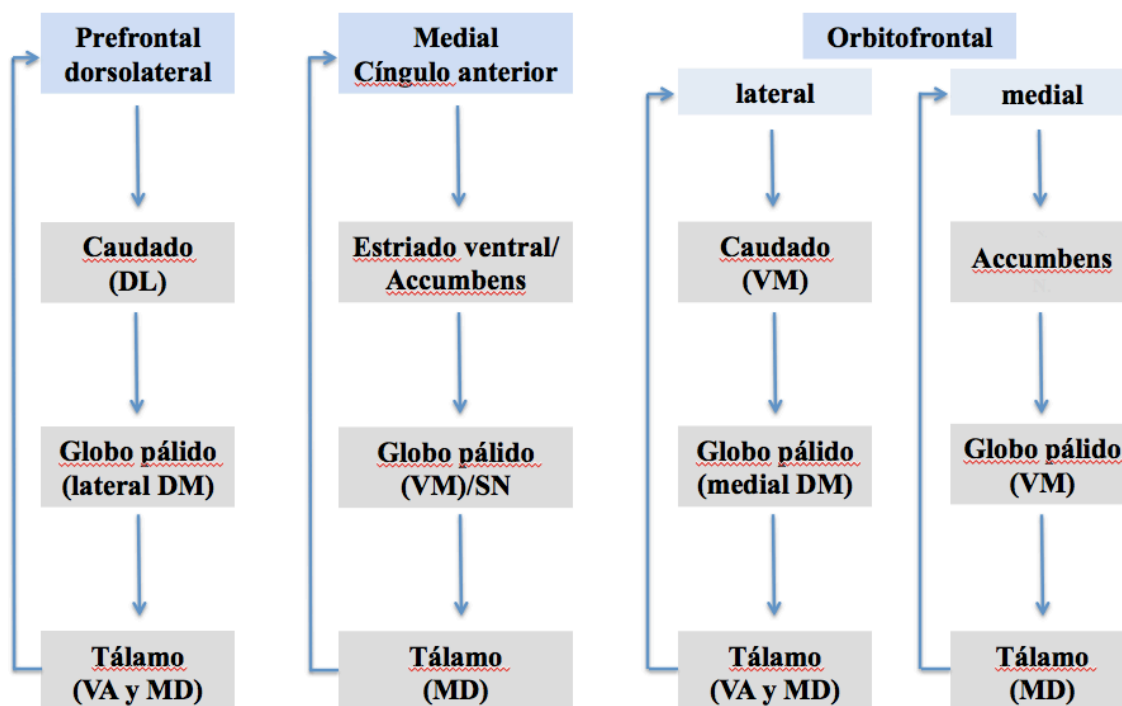
*Nota:* Los números en rojo se refieren a las áreas de Brodmann correspondientes

La corteza prefrontal medial está constituida por parte de las áreas 8, 9, 10, 12, 24 y 32 de Brodmann. Concretamente, las áreas 24 y 32 de Brodmann constituyen lo que conocemos como corteza del cíngulo anterior. El córtex cingulado anterior tiene importantes conexiones con la amígdala, hipocampo, septum, hipotálamo anterior, caudado y putamen, núcleo dorsomedial del tálamo, lóbulo parietal inferior y lóbulos frontales. Se trata una encrucijada de vías entre el sistema límbico y el neocórtex, por lo que integra la información elaborada por el resto de la corteza prefrontal con los inputs procedentes del sistema límbico, ejerciendo, probablemente, una función de conexión entre los aspectos volicionales, motores, cognitivos, emocionales y mnésicos. Esto le confiere un papel fundamental para canalizar la motivación y la emoción a dianas apropiadas al medio, e interviene además en los aspectos de modulación de la voz o prosodia (p.e. tristeza, felicidad).

Existen cinco circuitos fronto-subcorticales que funcionan en paralelo conectando diferentes regiones de la corteza frontal con diversas estructuras de los ganglios basales y el tálamo (Bonelli y Cummings, 2007). Dos de estos circuitos se encargan del control motor, del sistema musculoesquelético y oculomotor, respectivamente. Los otros tres circuitos conectan diferentes regiones “no motoras” del lóbulo frontal (la corteza prefrontal dorsolateral, la corteza prefrontal medial/cingulada anterior y la corteza orbitofrontal) con estructuras subcorticales (Postuma y Dagher, 2006) (Figura 5.2). Estos tres circuitos funcionales están involucrados en tareas de planificación, memoria de trabajo, aprendizaje, atención y procesamiento emocional. Todos los circuitos se originan en la corteza frontal y emiten proyecciones hacia el estriado (caudado, putamen o estriado ventral). Posteriormente, desde el estriado parten eferencias hacia el globo pálido y la sustancia negra, y desde allí se emiten nuevas conexiones que terminan en determinados núcleos talámicos para finalmente cerrar el circuito conectando de nuevo con el lóbulo frontal. Además de esta vía directa, cada uno de estos circuitos posee una vía indirecta, que proyecta desde el estriado hacia el globo pálido externo, y desde allí con el complejo globo pálido interno/sustancia negra a través del núcleo subtalámico. Ambas vías, la directa y la indirecta, proyectan sobre el tálamo. El circuito orbitofrontal puede a su vez subdividirse en dos: medial y lateral. El circuito orbitofrontal medial permite la integración de las funciones viscerales amigdalares con la información acerca del estado interno del organismo. La división lateral del

circuito orbitofrontal está implicada en la integración de la información límbica y emocional y en la elaboración de respuestas conductuales contextualmente apropiadas.

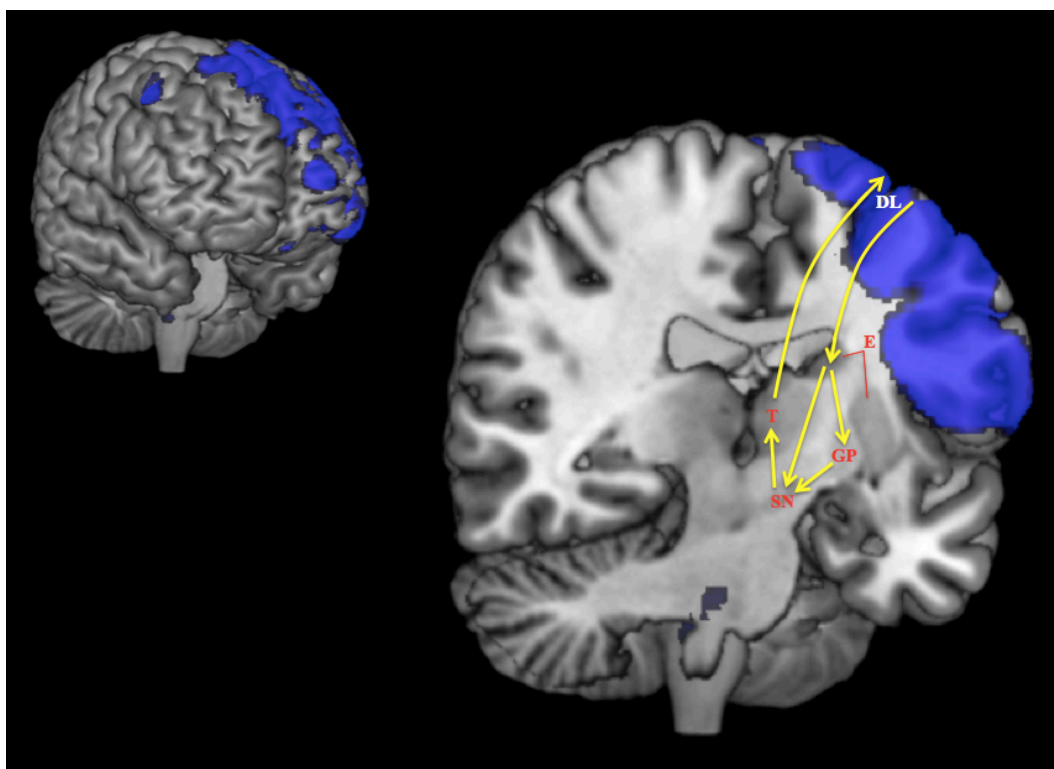
**Figura 5.2. Circuitos fronto-subcorticales “no motores”**



En los pacientes con DFT vc de nuestra muestra, la apatía se asoció a un menor metabolismo prefrontal dorsolateral, así como en la región prefrontal medial/cíngulo anterior, en la región orbitofrontal lateral y en la ínsula anterior. Asimismo, se encontró una asociación inversa entre los niveles de apatía y el metabolismo en determinadas áreas de la corteza prefrontal dorsolateral y la ínsula anterior, siendo menor el metabolismo en estas regiones a mayores niveles de apatía. De forma similar, en estudios previos de RM (Zamboni y cols., 2008) y PET (Peters y cols., 2006) la gravedad de la apatía en pacientes con DFT vc se ha relacionado con alteraciones en la región orbitofrontal, así como con pérdida de volumen en el cíngulo anterior dorsal y en el córtex prefrontal dorsolateral (Massimo y cols., 2009). Nuestros hallazgos, en línea con la evidencia procedente de la literatura, sugieren que en pacientes con DFT vc la apatía se asocia a una disfunción de estructuras implicadas en los circuitos dorsolateral, medial/cíngulo anterior y orbitofrontal (figura 5.3 y 5.4). Por otra parte, en nuestra muestra de pacientes con EA la presencia de

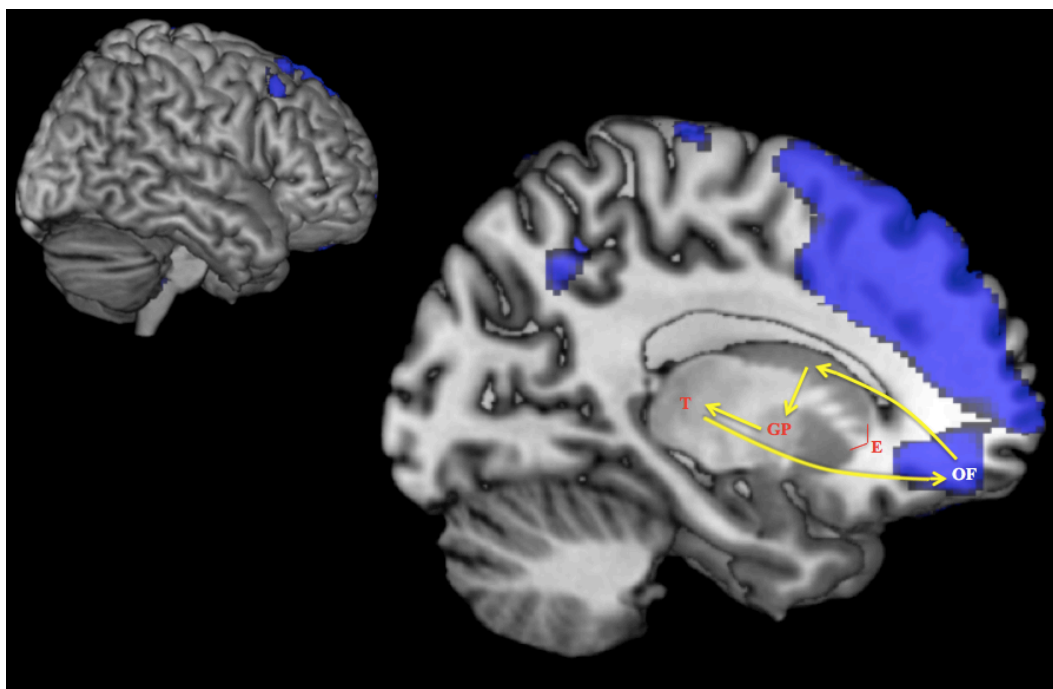
apatía se asoció a un menor metabolismo en la corteza cingulada anterior. No se encontró una asociación entre la apatía y el metabolismo cerebral en otras regiones del lóbulo frontal. En esta línea, estudios previos han relacionado la gravedad de la apatía AD con la densidad de ovillos neurofibrilares en el giro cingulado anterior (Marshall y cols., 2006) y con una mayor atrofia en el cíngulo anterior y la corteza prefrontal medial (Apostolova y cols., 2007). Nuestros hallazgos sugieren que en el caso de los pacientes con EA, la apatía se asocia principalmente a una disfunción del circuito prefrontal medial/cíngulo anterior. Sin embargo, no hemos encontrado evidencias que sugieran una relación entre la apatía y la función de los otros dos circuitos fronto-subcorticales en la EA (figura 5.5). A la luz de estos resultados, podríamos afirmar que la fisiopatología de la apatía en la DFT vc y la EA parece ser distinta, implicado la participación de diferentes circuitos neurales en cada una de ellas.

**Figura 5.3. Circuito prefrontal dorsolateral y regiones con hipometabolismo en el grupo DFT vc con apatía ( $P < 0,001$ )**



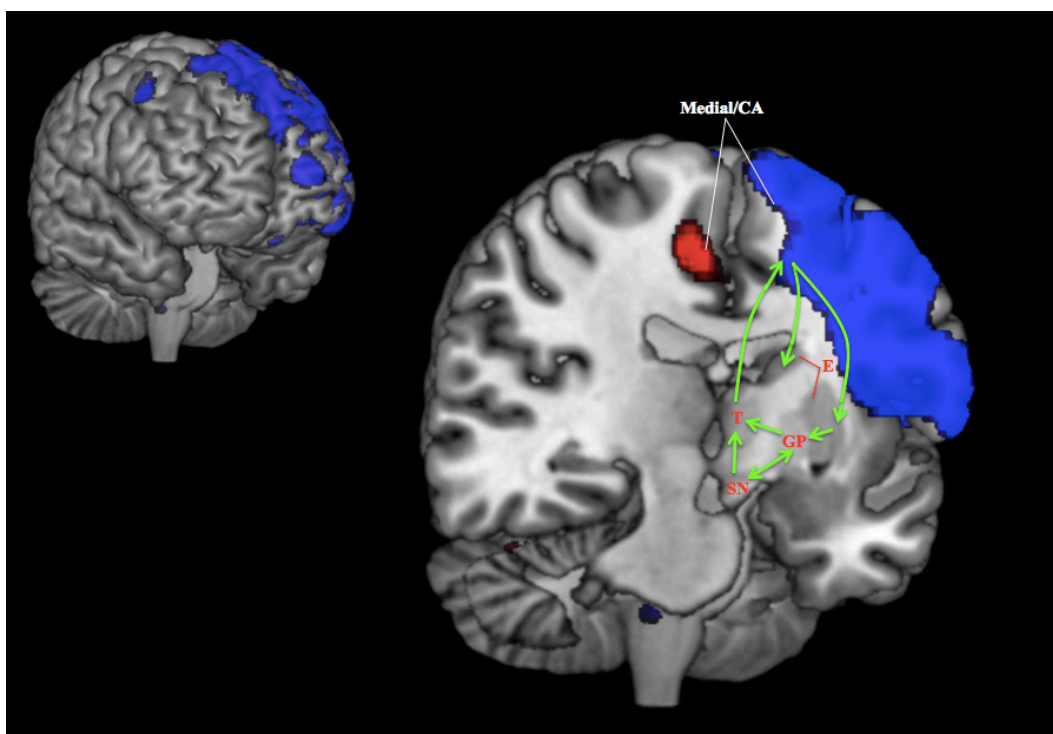
*Nota:* DL: corteza prefrontal dorsolateral; E: estriado; GP: globo pálido; T: tálamo; SN: sustancia negra.

**Figura 5.4. Circuito orbitofrontal y regiones con hipometabolismo en el grupo DFT vc con apatía ( $P < 0,001$ )**



*Nota:* OF: corteza orbitofrontal; E: estriado; GP: globo pálido; T: tálamo.

**Figura 5.5. Circuito frontal medial/cingulado anterior y regiones con hipometabolismo en pacientes apáticos con DFT vc (azul) y EA (rojo) ( $P < 0,001$ )**



*Nota:* CA: cíngulo anterior; E: estriado; GP: globo pálido; T: tálamo; SN: sustancia negra.

Nuestros resultados mostraron también diferencias en la expresión clínica de la apatía entre estos dos grupos. Los pacientes con DFT vc presentaron mayor frecuencia y mayores niveles de apatía que los pacientes con EA, lo que se podría justificar por la existencia de una disfunción frontal más extensa en la DFT vc que en la EA, con afectación de estructuras pertenecientes a los tres circuitos fronto-subcorticales “no motores”.

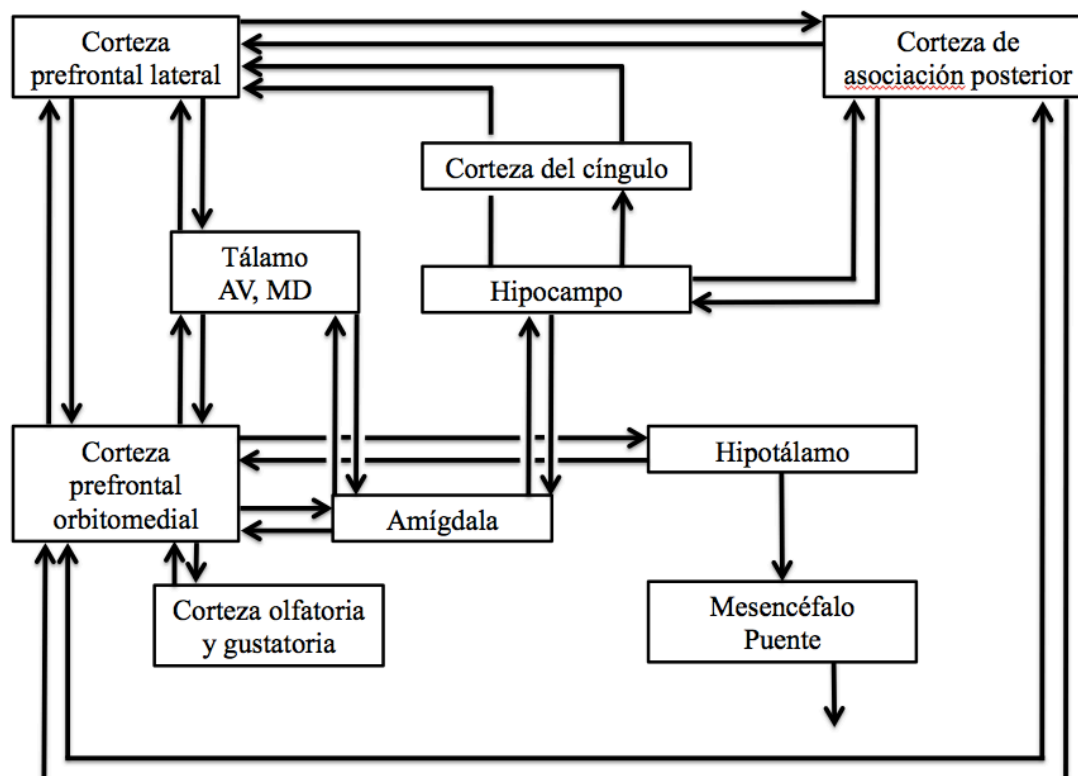
Por otra parte, encontramos diferencias cualitativas en el perfil de apatía de estos dos grupos, presentando los pacientes con DFT vc una mayor afectación de la dimensión emocional de la apatía. Clásicamente, las lesiones orbitofrontales se han vinculado a la apatía emocional, como consecuencia de una incapacidad para asociar las señales afectivas y emocionales con los actos y comportamientos en curso. En nuestra cohorte de pacientes, la corteza orbitofrontal lateral y la ínsula anterior fueron dos de las regiones que se asociaron a la presencia de apatía en la DFT vc y no en la EA. Estas dos estructuras pertenecen al sistema límbico y juegan un papel determinante en el procesamiento de las emociones. Su implicación en la fisiopatología de la apatía en la DFT vc, y no en la de la EA, podría explicar el mayor protagonismo de la dimensión emocional de la apatía en estos pacientes.

En la DFT vc, la apatía emocional podría entenderse como una forma de expresión de los cambios de personalidad y conducta inherentes a la enfermedad, como lo son la frialdad emocional y la falta de empatía, reflejo de una afectación precoz y selectiva regiones de importancia crítica en el procesamiento de las emociones (Seeley, 2008): el cíngulo anterior, la corteza orbitofrontal y la ínsula anterior. Estas estructuras forman parte de un circuito neural funcionalmente diferenciado (*Saliency network*), que posee un papel fundamental en la motivación y la conducta social, y se caracteriza por presentar una población neuronal única, las células de *von Economo* (Seeley, 2008; Seeley y cols., 2009).

La corteza orbitofrontal y el cíngulo anterior están en estrecha interconexión con estructuras del sistema límbico, especialmente la amígdala. Desde un punto de vista histológico, este córtex está constituido por la perialocorteza y la proisocorteza, que constituyen una gradual transición de la alo corteza a la isocorteza, con un progresivo incremento de la complejidad y diferenciación. Por este motivo y por su

proximidad y conexiones con el sistema límbico también se conocen como como corteza paralímbica. Forman parte también de la corteza paralímbica en primates otras estructuras como la ínsula, el polo temporal y la circunvolución parahipocámpica. Esta corteza transicional constituye un anillo que bordea las porciones mediales y basales de los hemisferios cerebrales. El conjunto corticoideo, límbico y paralímbico forma parte del sistema límbico (Mesulam, 2000). El concepto actual de sistema límbico es el resultado de la evolución de los estudios de anatomía comparativa realizados por Broca, en los que usa el término “grand lobe limbique” (Broca, 1878), para designar un conjunto de estructuras situadas alrededor del tronco del encéfalo, en el limbo o extremo de los hemisferios. Estas estructuras iban a ser estudiadas con detalle por James Papez y por Paul McLean, quienes las relacionaron abiertamente con las emociones (Marshall y Magoun, 1998). Sus interconexiones son el fundamento más importante para unir todas estas estructuras en un sistema. En ciertos casos la lesión en un componente tiende a desencadenar una degeneración retrógrada que permite seguir las vías afectadas. La estructura del sistema límbico es muy compleja y su extensión puede variar según los autores. En la actualidad, y en una visión amplia, en el concepto de sistema límbico se incluyen las siguientes estructuras (Mesulam, 2000): amígdala, hipotálamo, sistemas septohipocámpicos y cerebro anterior basal (zonas límbicas, corticoideas, y allocorticales), la circunvolución cingular, parahipocámpica, polo temporal, ínsula anterior y corteza orbitofrontal caudal (zona mesocortical o paralímbica). En un sentido más amplio se incluyen también los núcleos límbicos y paralímbicos del tálamo (dorsal anterior, ventral anterior, medial anterior, dorsolateral, dorsomediano, pulvinar y otros núcleos de la línea media), el estriado límbico o ventral (tubérculo olfativo y núcleo accumbens), pálido límbico, área tegmental ventral del Tsai y habénula. Las conexiones entre las estructuras del sistema límbico y la corteza prefrontal son complejas y forman varios circuitos (figura 5.6), en los que el córtex orbitofrontal desempeña un papel protagonista. Estos circuitos son fundamentales en el procesamiento de las emociones y en la implicación activa en las conductas a partir de la valencia afectiva incorporada a los estímulos.

**Figura 5.6. Conexiones entre el córtex prefrontal y estructuras implicadas en el procesamiento de las emociones**



*Nota:* AV: Núcleo anterior ventral; MD: núcleo mediodorsal.

Sollberger y cols. (2009), reportaron que los pacientes con DFT vc y DS presentaban una mayor frialdad emocional, y encontraron que en series largas de pacientes con diversas enfermedades neurodegenerativas, la frialdad emocional se asociaba a disfunción de ciertas estructuras corticales y subcorticales hemisféricas derechas, que incluían el córtex orbitofrontal, el córtex insular, la amígdala y la región hipocampal y parahipocampal. Estos hallazgos resultan interesantes, ya que muestran una asociación entre la frialdad emocional y estructuras implicadas en mecanismos de recompensa cerebral. La apatía emocional podría estar en relación con una alteración en el procesamiento de sentimientos fundamentales en la conducta social (como la culpabilidad, la vergüenza o la lástima), que están asociados a la falta de empatía. Moll y cols. (2011), describieron que los pacientes con DFT vc presentan una reducción de estos sentimientos “morales”, y que esto se relacionaba con un menor metabolismo en la región frontopolar y septal. En pacientes con lesiones focales en la región orbitofrontal se ha observado una menor reactividad emocional, así como una menor sensibilidad personal a la recompensa, lo que se traduce en una incapacidad

para evaluar desde un punto de vista afectivo las consecuencias de las decisiones y acciones propias y redundante en una disminución de los comportamientos dirigidos por objetivos (Bonelli y Cummings, 2007). La frialdad emocional y la falta de empatía, dos manifestaciones cardinales de la DFT vc, pueden aparecer como consecuencia de una disfunción orbitofrontal (Rosen y cols., 2002) y, de hecho, son claves para entender este tipo de apatía.

Además de mostrar hipometabolismo en regiones críticas en el procesamiento emocional, como son la corteza orbitofrontal, la ínsula y el cíngulo anterior, los sujetos apáticos con DFT vc presentaron también hipometabolismo en otras regiones frontales mediales y en la corteza prefrontal dorsolateral. Tal y como se ha mencionado, la afectación precoz del cíngulo anterior y la corteza orbitofrontal-insular anterior es un rasgo común en la DFT vc y podría explicar porqué en los pacientes que desarrollan apatía la dimensión emocional es especialmente marcada. Sin embargo, la asociación con otras regiones frontales podría indicar que la aparición de la apatía como síndrome clínico en pacientes con DFT vc requiera de la existencia de una alteración más extensa, con afectación de la corteza prefrontal dorsolateral y otras regiones de la corteza frontal medial. De hecho, se encontró una correlación entre los niveles de apatía y el metabolismo en la región frontal dorsolateral, siendo menor el metabolismo en esa región a mayores niveles de apatía. La región prefrontal dorsolateral es importante en el mantenimiento de la atención “selectiva” o “inclusiva”, es decir de la capacidad para focalizar la atención en un estímulo interno o externo. Así pues, en lesiones prefrontales laterales el individuo suele ser incapaz de conducir y mantener la atención sobre los estímulos. La incapacidad para dirigir y mantener el interés hacia los estímulos hace que el paciente sea vulnerable a la interferencia y conduce, entre otras cosas, a desarrollar conductas de perseveración. Esta alteración atencional influye en el resto de funciones cognitivas frontales, conocidas como funciones ejecutivas. Por ello, en lesiones prefrontales laterales, se habla del típico “síndrome disejecutivo o síndrome prefrontal lateral”, que se manifiesta con una alteración de la atención, de la memoria de trabajo, y de la planificación. Así pues, estos pacientes no sólo son incapaces de iniciar acciones espontáneas o dirigidas por objetivos, sino que también tienen dificultad para llevar a término aquellas acciones que sí han sido capaces de iniciar. Los problemas en la capacidad de planificación y en la memoria de trabajo, frecuentes en lesiones

prefrontales laterales, son responsables de la falta de integración temporal de la conducta, lo que refleja en cierta medida la dificultad para mantener la atención en las representaciones internas. Ambas, son más frecuentes en lesiones izquierdas que derechas, con la excepción de la alteración de las tareas de memoria de trabajo visual no verbal, que son más frecuentes en lesiones hemisféricas derechas. En pacientes con DFT vc, una posible explicación sería que la enfermedad comenzara en la región orbitofrontal-ínsular anterior y con la progresión a otras regiones (prefrontal dorsolateral y/o frontal medial) se produjera la aparición de la apatía, con una especial afectación de la dimensión emocional debido a la topografía en la que característicamente se inicia la neurodegeneración.

En nuestra muestra de pacientes con EA encontramos una relación entre la presencia de apatía y el metabolismo en el cíngulo anterior derecho, así como una asociación inversa entre la gravedad de la apatía según el NPI y el metabolismo cingulado anterior. Estos hallazgos coinciden con los descritos en trabajos previos, que describen una asociación entre la gravedad de la apatía y el grado de atrofia/hipometabolismo en el cíngulo anterior (Apostolova y cols., 2007; Marshall y cols., 2007), y la densidad de ovillos neurofibrilares en el cíngulo anterior (Marshall y cols., 2006). A diferencia de otros trabajos (Bruen y cols., 2008; Holthoff y cols., 2005; Marshall y cols., 2007; Stanton y cols., 2013), no encontramos una asociación entre la apatía y el metabolismo orbitofrontal en la EA. De entre los estudios que reportan una correlación con el córtex orbitofrontal, sólo el de Stanton y cols. (2013) emplea una escala específica en la evaluación de la apatía, los otros tres emplean escalas neuropsiquiátricas globales. No obstante, el estudio de Stanton y cols. (2013) analiza una cohorte mixta compuesta por pacientes con EA (n = 17) y SPSP (n = 17) y, a diferencia del nuestro, no realiza un análisis por separado en ambos grupos. Nuestros resultados sugieren que en la EA, la apatía se relaciona fundamentalmente con una disfunción del circuito cingulado anterior. Existen evidencias acerca de la existencia de un déficit de actividad colinérgica en el cíngulo anterior en la EA (Davis, 1978). Diversas estructuras del circuito del cíngulo anterior, como el núcleo basal de la amígdala y los núcleos de la línea media del tálamo, reciben proyecciones colinérgicas prosencefálicas y pedunculopontinas, procedentes del sistema reticular activador ascendente. El déficit colinérgico relativo que existe en la EA puede producir una “desconexión colinérgica” entre el circuito cingulado anterior y

estructuras implicadas en el mantenimiento del nivel de alerta. Por tanto, existe una base teórica sólida que apoya la posible existencia de una disfunción en el cíngulo anterior en la EA, que justificaría el desarrollo de la apatía en estos pacientes.

En resumen, nuestros resultados apoyan la hipótesis de que la apatía se trata de un síndrome complejo, con expresiones clínicas diferentes según la patología de la que se trate. Basándonos en nuestros hallazgos, podríamos decir que las diferencias cualitativas en el perfil de la apatía de la DFT vc y la EA, podrían deberse a la afectación de diferentes estructuras y circuitos neurales. En la DFT vc la apatía se asociaría a disfunción de los tres circuitos frontosubcorticales “no motores” (prefrontal dorsolateral, medial/cíngulo anterior y orbitofrontal), mientras que en la EA la aparición de la apatía se explicaría por una disfunción del circuito cingulado anterior.

## **5.9. POSIBLES SISTEMAS DE NEUROTRANSMISORES INVOLUCRADOS**

La diferente topografía de la apatía en la DFT vc y la EA sugiere la implicación de distintos circuitos neurales, y plantea también que existan diferentes sistemas de neurotransmisores implicados. Las diferencias anatómicas, funcionales y bioquímicas de la fisiopatología de la apatía en estas enfermedades podrían tener implicaciones prácticas desde un punto de vista terapéutico. Existen algunos estudios que sugieren que el uso de anticolinesterásicos en la EA podría ser útil como tratamiento de la apatía (Cummings y cols., 2005; Kaufer y cols., 1996; Tanaka y cols., 2004). No obstante, otros estudios no han mostrado una mejoría estadísticamente significativa de la apatía con estos fármacos (Rea y cols., 2014). Como hemos mencionado, el déficit colinérgico relativo que existe en la EA podría producir una “desconexión colinérgica” entre el circuito cingulado anterior y estructuras implicadas en el mantenimiento del nivel de alerta, con la consecuente aparición de apatía clínica. La mejoría de la apatía en la EA con anticolinesterásicos podría, por tanto, explicarse por una corrección parcial de las aferencias colinérgicas sobre el circuito cingulado anterior. Los inhibidores de la acetilcolinesterasa podrían tener un papel en el tratamiento de la apatía en la EA, pudiendo retrasar o disminuir la

necesidad de otros fármacos, como los antipsicóticos. Asimismo, la importante conexión entre el córtex cingulado anterior y el núcleo accumbens, podría sugerir que la dopamina, cuya actividad en el núcleo accumbens ha sido relacionada con conductas adictivas en otras patologías, desempeñara también un papel en la fisiopatología de la apatía en la EA. Los ensayos clínicos realizados hasta la fecha no emplean en general escalas específicas para evaluar los cambios en la apatía, que muchas veces es tan sólo un objetivo secundario del estudio. Es necesario realizar ensayos clínicos aleatorizados y controlados, diseñados para evaluar la respuesta de la apatía al tratamiento mediante escalas específicas y criterios internacionalmente aceptados.

Existen evidencias de que los sistemas de neurotransmisores implicados en la DFT son distintos. Se cree que en la DFT existe una relativa preservación del sistema colinérgico (Hirano y cols., 2010), y que los principales sistemas de neurotransmisión afectados son el serotoninérgico y el dopaminérgico. Diversos estudios de neuroimagen funcional, estudios necrópsicos y de líquido cefalorraquídeo apuntan a la existencia de un déficit postsináptico serotoninérgico en la DFT (Huey y cols., 2006). Existen también diversos estudios que sugieren la existencia de un déficit dopaminérgico pre- y postsináptico (Huey y cols., 2006). Los sistemas serotoninérgico y dopaminérgico se originan en el tronco del encéfalo e inervan el córtex prefrontal mediante fibras ascendentes que atraviesan el tálamo. Las fibras ascendentes del sistema serotoninérgico se originan en las neuronas de los núcleos del rafe y se proyectan de forma difusa sobre la corteza, fundamentalmente sobre áreas sensitivas (Fuster, 2008). La existencia de niveles bajos de serotonina se han asociado con alteraciones conductuales como agresividad, impulsividad, depresión, ansiedad, y el bloqueo de R 5HT<sub>3</sub> y 2C con hiperfagia, todas ellas manifestaciones que podríamos encontrar en pacientes con DFT (Huey y cols., 2006). La corteza orbitomedial recibe numerosas proyecciones dopaminérgicas procedentes del tegmento ventral y estructuras del sistema límbico. Forma parte del sistema mesocorticolímbico que está íntimamente relacionado con la motivación y los mecanismos de recompensa cerebral (Fuster, 2008). En algunos pacientes con DFT, existen evidencias clínicas que sugieren la existencia de una disfunción dopaminérgica, como por ejemplo, la presencia de parkinsonismo (Fernández-Matarrubia y cols., 2013). También existe un paralelismo entre las alteraciones

conductuales de la DFT y las manifestaciones de ciertos trastornos psiquiátricos en los que existe una disfunción dopaminérgica. Por ejemplo, se ha descrito que en la esquizofrenia o en el trastorno por déficit de atención e hiperactividad puede existir un síndrome disejecutivo asociado a hipometabolismo prefrontal, con buena respuesta a terapias dopaminérgicas (Fuster, 2008).

Se postula que puede haber también otros sistemas de neurotransmisores implicados en la DFT, como el glutamatérgico (Ferrer, 1999; Ferrer y cols., 1993; Francis y cols., 1993; Procter y cols., 1999) o el noradrenérgico (Francis y cols., 1993; Sjögren y cols., 2002; Sjögren y cols., 1998; Yang y Schmitt, 2001), pero las evidencias son más escasas. El glutamato es el principal neurotransmisor excitatorio del neocórtex. No sólo actúa a nivel de los circuitos locales del lóbulo frontal, sino que también está implicado en las conexiones que establece el córtex prefrontal con estructuras estriatales, talámicas y límbicas. Los receptores NMDA de glutamato se encuentran localizados de forma difusa por la corteza cerebral y el hipocampo y desempeñan un papel fundamental en el aprendizaje y la consolidación de la memoria. Se ha observado que en la DFT existe una sobreexpresión de receptores de NMDA. El sistema noradrenérgico es el tercero de los sistemas monoaminérgicos cerebrales, y tiene origen al igual que los otros dos en el tronco del encéfalo (*locus coeruleus*). Inerva de forma difusa el neocórtex, especialmente las regiones de la corteza somatosensitiva. Debido a esta distribución cortical global difusa, se cree que la noradrenalina tiene una función como neuromodulador global y también en una variedad de funciones corticales especializadas. Incrementos moderados en las concentraciones de noradrenalina, producidos por ejemplo por fármacos agonistas, facilitan funciones cognitivas prefrontales como la memoria de trabajo, fundamentalmente a través de determinados adrenorreceptores. Concentraciones más altas, sin embargo, pueden tener un efecto deletéreo sobre esas funciones. Algo similar ocurre con las concentraciones de dopamina y las funciones del córtex prefrontal.

Es muy posible que en la fisiopatología de la apatía en la DFT participen varios de estos sistemas, que poseen extensa representación a nivel prefrontal (Fuster, 2008). Sería lógico pensar que, de entre ellos, el sistema dopaminérgico jugara un papel especialmente importante debido a su particular distribución sobre el córtex

orbitofrontal y a las evidencias que lo señalan como uno de los principales sistemas afectados en la DFT. Su participación en la fisiopatología de la apatía en la DFT vc podría tener implicaciones interesantes desde un punto de vista teórico y práctico. Existe un ensayo clínico con dextroanfetamina, un agonista dopaminérgico, que mostró una mejoría de las manifestaciones conductuales, fundamentalmente de la apatía y la desinhibición, en pacientes con DFT vc (Huey y cols., 2008). En esta línea, se han reportado también resultados favorables con agonistas dopaminérgicos en casos aislados de pacientes con apatía por lesiones estructurales tras un ictus (Adam y cols., 2013; Kohno y cols., 2010). En la EA existe un ensayo clínico aleatorizado frente a placebo con metilfenidato que encuentra mejoría de la apatía a las 6 semanas (Rosenberg y cols., 2013). No obstante, otro ensayo clínico con modafinilo no reporta un efecto significativo sobre la apatía en estos pacientes (Frakey y cols., 2012). Los ensayos clínicos con anticolinesterásicos en la DFT vc, la mayoría de pequeño tamaño y no controlados, muestran resultados contradictorios, por lo que no hay evidencia suficiente que apoye su uso sistemático en estos pacientes (Kertesz y cols., 2008; Kimura y Takamatsu, 2013; Mendez y cols., 2007; Moretti y cols., 2004). La evidencia actual tampoco apoya el uso de la memantina en la DFT vc, tras los resultados obtenidos en dos ensayos clínicos aleatorizados, controlados y doble ciego, que no mostraron mejoría significativa a nivel cognitivo ni conductual (Boxer y cols., 2009; Vercelletto y cols., 2011). Algunos estudios de series de casos y ensayos clínicos abiertos de pequeño tamaño, sugieren que los ISRS pueden ser útiles en el manejo de los síntomas conductuales de la DFT vc (Herrmann y cols., 2012; Huey y cols., 2006; Lebert y cols., 2004; Moretti y cols., 2003). En concreto, existen ensayos clínicos abiertos no controlados con citalopram, paroxetina y trazodona que reportan cierta mejoría de algunos síntomas conductuales (Herrmann y cols., 2012; Lebert, y cols., 2004; Moretti y cols., 2003), aunque no específicamente de la apatía. Hay que tener en cuenta que ninguno de estos estudios emplea una escala específica para evaluar la apatía, sino que la evaluación neuropsiquiátrica se realiza con escalas globales. Tampoco se debe que olvidar que estos fármacos pueden producir efectos secundarios extrapiramidadales, por lo que es recomendable utilizar la mínima dosis efectiva y monitorizar la respuesta a cada cambio de dosis cada 4-6 semanas. La evidencia acerca del uso de neurolépticos en la DFT vc es escasa y normalmente estos fármacos se reservan para aquellos pacientes con alteraciones conductuales graves, como agitación/agresividad intensas o síntomas psicóticos (Chow y Mendez, 2002;

Curtis y Resch, 2000; Moretti y cols., 2003; Reeves y Perry, 2013). Los neurolépticos y otros antagonistas dopaminérgicos pueden empeorar la apatía y deberían tratar de evitarse siempre que fuera posible (Powell y cols., 1996). Podría tener sentido plantearse emplear terapias que potencien los sistemas serotoninérgico y dopaminérgico, como los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina o los agonistas dopaminérgicos, como el modafinilo. Los antidepresivos duales, inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina como la venlafaxina o la reboxetina, podrían ser útiles al tener un perfil más activador aunque no existen evidencias acerca de su uso. Actualmente la evidencia acerca del tratamiento farmacológico de la apatía en la DFT vc es escasa. Se necesitan ensayos clínicos aleatorizados y controlados con placebo, que emplean escalas específicas para evaluar los cambios en la apatía en estos pacientes.

## **5.10. APORTACIONES DEL ESTUDIO E IMPLICACIONES EN LA PRÁCTICA CLÍNICA**

Nuestro estudio tiene la particularidad de ser el primer trabajo en evaluar las diferentes dimensiones de la apatía en pacientes con demencias degenerativas mediante neuroimagen funcional. Con RM tan solo existe un estudio en enfermedades neurodegenerativas que realice un abordaje dimensional de la apatía (Stanton, 2013), aunque emplea una escala de tan solo tres ítems, la *Apathy Inventory*, analiza sólo dos ítems de la misma (“falta de iniciativa” y “frialdad emocional”), posee un menor tamaño muestral (n = 34) que el nuestro, y evalúa una cohorte mixta compuesta por pacientes con EA (n = 17) y con SPSP (n = 17) sin realizar análisis por separado en cada grupo. En cualquier caso, en la misma línea que nuestro trabajo, estos autores encontraron un patrón de atrofia diferente asociado a cada una de las dimensiones de la apatía.

Los resultados de nuestro estudio, apoyan la hipótesis de que la apatía es un síndrome complejo en el que se pueden distinguir varias dimensiones, asociadas a disfunción de diferentes circuitos neurales. La expresión clínica de la apatía en la DFT vc y la EA es diferente, y posiblemente se deba a la afectación de diferentes estructuras y circuitos neurales en cada una de ellas. Desde nuestro punto de vista,

estos hallazgos son relevantes para realizar una aproximación a la fisiopatología de la misma en estas demencias y permiten plantear posibles estrategias farmacológicas. Hemos encontrado una asociación entre la apatía y un mayor deterioro funcional por lo que un adecuado tratamiento de los síntomas de la apatía podría proporcionar una mejoría en el rendimiento funcional del individuo, con la consiguiente disminución de la carga de estrés de sus cuidadores. Asimismo, algunas de las regiones cerebrales implicadas en la fisiopatología de la apatía, como la corteza prefrontal medial y la corteza orbitofrontal, no suelen producir manifestaciones cognitivas objetivables mediante los test neuropsicológicos. De hecho, de todos los test neuropsicológicos administrados en nuestro protocolo, el único que se asoció de forma significativa e independiente con la apatía fue la “comprensión-abstracción”, no así el resto de test relacionados con funciones ejecutivas. Una valoración detallada de las características de la apatía puede ser útil en el diagnóstico diferencial de pacientes con DFT vc y EA, y también para monitorizar la respuesta al tratamiento en estos sujetos. Por todo ello, consideramos que la exploración neuropsiquiátrica de un paciente con sospecha de deterioro cognitivo debería incluir escalas que evalúen específicamente la apatía desde un punto de vista multidimensional.

### **5.11. LIMITACIONES DEL ESTUDIO**

El estudio presenta algunas limitaciones que deben tenerse en cuenta. En primer lugar, la clasificación de los casos en cada una de las categorías diagnósticas se ha basado en criterios clínicos y en ninguno de ellos se realizó confirmación necrópsica o estudio de biomarcadores de líquido cefalorraquídeo. Por lo tanto, las conclusiones referentes a posibles entidades patológicas subyacentes deberían ser corroboradas con los estudios pertinentes. No obstante, todos los pacientes cumplieron los criterios de diagnóstico aceptados internacionalmente para cada una de estas patologías, con confirmación mediante PET-FDG, lo que ha demostrado en diferentes estudios y metaanálisis incrementar la correlación clínico-patológica (Foster et al., 2007; Minoshima et al., 2001; Perani et al., 2014). Por otra parte, dado que el diseño del estudio es transversal, no poseemos datos acerca de la evolución de los pacientes posterior al momento de su inclusión en el estudio. Debemos considerar también que no se registró la medicación que tomaba el paciente en el momento de su

reclutamiento. La posible influencia de determinados fármacos con acción psicotrópica sobre la apatía podría ser un aspecto a tener en cuenta en líneas de investigación futuras, si bien a día de hoy la evidencia disponible de ensayos clínicos no apoya que los fármacos actuales de uso en demencias tenga un efecto relevante sobre la misma (Huey y cols., 2006; Rea y cols., 2014).

Por otra parte, el diagnóstico clínico de apatía se definió mediante los criterios propuestos por Robert y cols. (2009) aunque, hasta la fecha, no existen en la literatura datos acerca de la sensibilidad y especificidad de los mismos. Así, una vía de investigación interesante para el futuro podría tener como objetivo contrastar la validez de estos criterios diagnósticos frente a otras escalas de apatía validadas.

La escala de apatía LARS fue administrada directamente al paciente. Teniendo en cuenta que la anosognosia es un síntoma frecuente en pacientes con demencia, y con el propósito de evitar sesgos, la escala se administró siempre en presencia de un familiar o del cuidador principal. El clínico puntuó los ítems teniendo en cuenta las respuestas del paciente, así como la información procedente del acompañante. Esta precaución se tomó con la intención de evitar respuestas imprecisas o erróneas debido a la posible existencia de anosognosia. Sin embargo, hay que tener en cuenta que esta aproximación implica cierto grado de interpretación subjetiva, que requiere de la experiencia de personal entrenado en la Neurología de la Cognición y Conducta para una correcta valoración.

Cabe destacar que nuestra muestra de casos no incluye estadios avanzados de demencia (todos los pacientes presentaron una puntuación en la escala CDR menor o igual a 2). Por tanto, la extrapolación de los resultados ha de limitarse a la población de pacientes que están representados en nuestra muestra. La validación de la escala LARS en demencias se ha realizado en pacientes en estadios de muy leves a moderados. En estadios avanzados, suele existir cierta alteración en la comprensión del lenguaje, lo que probablemente dificultaría la entrevista del paciente. En estos estadios la aplicabilidad de la escala LARS no se ha contrastado, por lo que sería interesante hacer estudios dirigidos a esta población en concreto. Los autores de la escala original en francés, desarrollaron también una versión de la misma para ser administrada directamente al cuidador. Esta versión mostró buenas propiedades

psicométricas. Es posible que, en estadios avanzados, la versión de la LARS dirigida al cuidador sea una herramienta más apropiada. La validación de esta versión de la LARS en una población específica con demencia podría ser un tema interesante para futuras investigaciones.

Es necesario mencionar también el limitado tamaño de nuestra muestra de pacientes con APP, que hace difícil extrapolar conclusiones en este subgrupo. Sería interesante ampliar tamaño de esta muestra de sujetos en estudios posteriores.

Existen además una serie de limitaciones relacionadas con la metodología del análisis de imagen basado en vóxeles (Ashburner y Friston, 2001; Bookstein, 2001). La presencia de atrofia cerebral, rasgo característico en enfermedades neurodegenerativas, supone un problema en la normalización de las imágenes al espacio MNI y puede dificultar la localización anatómica de las estructuras cerebrales. Esta limitación se ha intentado evitar con el suavizado de las imágenes obtenidas y mediante la realización de una plantilla propia. El diseño de una plantilla propia y la obtención de todas las imágenes en un mismo equipo con idénticos parámetros aumentan las posibilidades de que las diferencias encontradas sean debidas a diferencias de los propios sujetos del estudio y no a diferencias en la adquisición (Gispert y cols 2003b; Mechelli y cols 2005). La creación de una plantilla propia realizada exclusivamente a partir de controles podría conducir a que los controles se normalizaran mejor que los casos patológicos (sesgo de normalización). Aunque algunos estudios afirman que esto no parece tener un efecto en la sensibilidad y exactitud de los resultados (Gispert y cols 2013b), en el diseño de nuestra plantilla se incluyeron pacientes además de controles con el fin de minimizar este posible efecto. Asimismo, en la fase de normalización se utilizó el cerebelo como región de referencia. Dado que en las patologías incluidas en el estudio el metabolismo cerebeloso se encuentra preservado hasta fases finales de la enfermedad, este método es más adecuado que la normalización a la media global del metabolismo cerebral (Dukart et al., 2010; Yakushev et al., 2008).

Otra limitación a destacar está en relación con la validez de las inferencias estadísticas. Dado que la prueba de la *t* es un test paramétrico que se basa en la normalidad de los datos, en comparaciones realizadas con pocos sujetos este análisis

podría no ser adecuado. Con el propósito de evitar este problema, los datos se suavizaron a un FWHM de 12 mm. De esta forma, se consigue atenuar la posible no normalidad de los datos y los tests utilizados continúan siendo válidos (Salmond y cols., 2002).

Hay que tener en cuenta también, que la técnica FDG-PET presenta ciertas limitaciones de resolución espacial, por lo que definir la localización exacta en estructuras cerebrales de pequeño tamaño (por ejemplo, regiones del tálamo) excede los objetivos del presente estudio.

Algunos estudios de análisis de imagen basada en vóxeles muestran escasa transparencia al describir los métodos utilizados, lo que los convierte en difíciles de replicar y por lo tanto las conclusiones resultan cuestionables. En este trabajo, se han seguido las recomendaciones acerca de la comunicación de los resultados de los análisis de imagen basados en vóxeles, con el fin de que el estudio fuera “transparente, replicable y útil” (Ridgway y cols., 2008)

## **6. CONCLUSIONES**



El análisis de nuestros resultados y la revisión de la literatura nos permiten enunciar las siguientes conclusiones:

- Las diferentes dimensiones de la apatía se asocian a disfunción de distintos circuitos neurales: 1) corteza prefrontal lateral y ganglios basales (núcleo lenticular) derechos en la apatía cognitiva; 2) corteza prefrontal medial/cíngulo anterior en la apatía emocional; y 3) ganglios basales (tálamo derecho) en la apatía por disfunción en la autoactivación.
- La DFT y la EA presentan diferentes perfiles clínicos de apatía, a expensas de una mayor afectación de la dimensión emocional de la apatía y de una menor capacidad de autoconsciencia en los pacientes con DFT vc.
- Estas diferencias se explican por la existencia de distintos sustratos neuroanatómicos y funcionales asociados a la apatía en cada una de ellas: región prefrontal lateral, medial/cíngulo anterior, orbitofrontal e ínsula izquierdas en la DFT vc y cíngulo anterior derecho en la EA.
- La presencia de apatía en pacientes con demencia se asocia a un mayor deterioro funcional y a un peor rendimiento en tareas de abstracción verbal.



## **7. BIBLIOGRAFÍA**



- Aarsland, D., Brønnick, K., Ehrt, U., De Deyn, P. P., Tekin, S., Emre, M., Cummings, J. L. (2007). Neuropsychiatric symptoms in patients with Parkinson's disease and dementia: frequency, profile and associated care giver stress. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 78, 36-42.
- Aarsland, D., Karlsen, K. (1999). Neuropsychiatric aspects of Parkinson's disease. *Curr Psychiatry Rep*, 1, 61-68.
- Aarsland, D., Litvan, I., Larsen, J. P. (2001). Neuropsychiatric symptoms of patients with progressive supranuclear palsy and Parkinson's disease. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*, 13, 42-49.
- Adam, R., Leff, A., Sinha, N., Turner, C., Bays, P., Draganski, B., Husain, M. (2013). Dopamine reverses reward insensitivity in apathy following globus pallidus lesions. *Cortex*, 49, 1292-1303.
- Adlam, A.-L. R., Patterson, K., Rogers, T. T., Nestor, P. J., Salmond, C. H., Acosta-Cabronero, J., Hodges, J. R. (2006). Semantic dementia and fluent primary progressive aphasia: two sides of the same coin? *Brain*, 129, 3066-3080.
- Agüera-Ortiz, L., Gil-Ruiz, N., Cruz-Orduña, I., Ramos-García, I., Osorio, R. S., Valenti-Soler, M., Martínez-Martín, P. (2015). A Novel Rating Scale for the Measurement of Apathy in Institutionalized Persons with Dementia: The APADEM-NH. *Am J Geriatr Psychiatry*. 23, 149-159.
- Ali-Cherif, A., Royere, M. L., Gosset, A., Poncet, M., Salamon, G., Khalil, R. (1984). [Behavior and mental activity disorders after carbon monoxide poisoning. Bilateral pallidal lesions]. *Rev Neurol*, 140(6-7), 401-405.
- Alladi, S., Xuereb, J., Bak, T., Nestor, P., Knibb, J., Patterson, K., Hodges, J. R. (2007). Focal cortical presentations of Alzheimer's disease. *Brain*, 130, 2636-2645.

- American Academy of Sleep Medicine (2005). The International Classification of Sleep Disorders: Diagnostic and Coding Manual (2nd ed). Westchester: American Academy of Sleep Medicine.
- American Diabetes Association. (2004). Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care*, 27 Suppl 1, S5-S10.
- Anchisi, D., Borroni, B., Franceschi, M., Kerrouche, N., Kalbe, E., Beuthien-Beumann, B., Perani, D. (2005). Heterogeneity of brain glucose metabolism in mild cognitive impairment and clinical progression to Alzheimer disease. *Arch of Neurol*, 62, 1728-1733.
- Apostolova, L. G., Akopyan, G. G., Partiali, N., Steiner, C. A., Dutton, R. A., Hayashi, K. M., Thompson, P. M. (2007). Structural correlates of apathy in Alzheimer's disease. *Dement Geriatr Cogn Disord*, 24, 91-97.
- Arai, T., Hasegawa, M., Akiyama, H., Ikeda, K., Nonaka, T., Mori, H., ... Oda, T. (2006). TDP-43 is a component of ubiquitin-positive tau-negative inclusions in frontotemporal lobar degeneration and amyotrophic lateral sclerosis. *Biochem Biophys Res Commun*, 351, 602-611.
- Arnáiz, E., Jelic, V., Almkvist, O., Wahlund, L. O., Winblad, B., Valind, S., Nordberg, A. (2001). Impaired cerebral glucose metabolism and cognitive functioning predict deterioration in mild cognitive impairment. *Neuroreport*, 12, 851-855.
- Ashburner, J., Friston, K. J. (2001). Why voxel-based morphometry should be used. *NeuroImage*, 14, 1238-1243.
- Attwell, D., Iadecola, C. (2002). The neural basis of functional brain imaging signals. *Trends Neurosci*, 25, 621-625.

- Baley, DL., Townsen, DW., Valk, PE., Maisey, MN. (2005). Positron Emission Tomography. Basic sciences. London: Springer.
- Banks, S. J., Weintraub, S. (2008). Neuropsychiatric symptoms in behavioral variant frontotemporal dementia and primary progressive aphasia. *J Geriatr Psychiatry Neurol*, 21, 133-141.
- Bechara, A. (2004). The role of emotion in decision-making: evidence from neurological patients with orbitofrontal damage. *Brain Cogn*, 55, 30-40.
- Bechara, A., Damasio, A. R., Damasio, H., Anderson, S. W. (1994). Insensitivity to future consequences following damage to human prefrontal cortex. *Cognition*, 50, 7-15.
- Benejam, B., Sahuquillo, J., Poca, M. A., Frasccheri, L., Solana, E., Delgado, P., Junqué, C. (2009). Quality of life and neurobehavioral changes in survivors of malignant middle cerebral artery infarction. *J Neurol*, 256, 1126-1133.
- Benoit, M., Andrieu, S., Lechowski, L., Gillette-Guyonnet, S., Robert, P. H., Vellas, B., REAL-FR group. (2008). Apathy and depression in Alzheimer's disease are associated with functional deficit and psychotropic prescription. *Int J Geriatr Psychiatry*, 23, 409-414.
- Bessi, V., Bagnoli, S., Nacmias, B., Tedde, A., Sorbi, S., Bracco, L. (2010). Semantic dementia associated with mutation V363I in the tau gene. *J Neurol Sci*, 296, 112-114.
- Bhatia, K. P., Marsden, C. D. (1994). The behavioural and motor consequences of focal lesions of the basal ganglia in man. *Brain*, 117, 859-876.
- Binder, J. R., Desai, R. H., Graves, W. W., Conant, L. L. (2009). Where is the semantic system? A critical review and meta-analysis of 120 functional neuroimaging studies. *Cereb Cortex*, 19, 2767-2796.

- Boada, M., Cejudo, J. C., Tàrraga, L., López, O. L., Kaufer, D. (2002).  
[Neuropsychiatric inventory questionnaire (NPI-Q): Spanish validation of an  
abridged form of the Neuropsychiatric Inventory (NPI)]. *Neurología*, 317-323.
- Bobes, J., Bulbena, A., Luque, A., Dal-Ré, R., Ballesteros, J., Ibarra, N., Grupo de  
Validacion en Espanol de Escalas Psicometricas. (2003). [A comparative  
psychometric study of the Spanish versions with 6, 17, and 21 items of the  
Hamilton Depression Rating Scale]. *Med Clin*, 120, 693-700.
- Bocchetta, M., Galluzzi, S., Kehoe, P. G., Aguera, E., Bernabei, R., Bullock, R., ...  
Frisoni, G. B. (2015). The use of biomarkers for the etiologic diagnosis of  
MCI in Europe: An EADC survey. *Alzheimers Dement*, 11,195-206
- Bogousslavsky, J. (2003). William Feinberg lecture 2002: emotions, mood, and  
behavior after stroke. *Stroke*, 34, 1046-1050.
- Bohlhalter, S., Vanbellingen, T., Bertschi, M., Wurtz, P., Cazzoli, D., Nyffeler, T., ...  
Müri, R. (2011). Interference with gesture production by theta burst  
stimulation over left inferior frontal cortex. *Clin Neurophysiol*, 122, 1197-  
1202.
- Böhm, P., Peña-Casanova, J., Aguilar, M., Hernández, G., Sol, J. M., Blesa, R.  
(1998). Clinical validity and utility of the interview for deterioration of daily  
living in dementia for Spanish-speaking communities NORMACODEM  
Group. *Intern Psychogeriatr*, 10, 261-270.
- Bohnen, N. I., Djang, D. S. W., Herholz, K., Anzai, Y., Minoshima, S. (2012).  
Effectiveness and Safety of 18F-FDG PET in the Evaluation of Dementia: A  
Review of the Recent Literature. *J Nucl Med*, 53, 59-71.
- Bonelli, R. M., Cummings, J. L. (2007). Frontal-subcortical circuitry and behavior.  
*Dialogues Clin Neurosci*, 9, 141-151.

- Bonner, M. F., Ash, S., Grossman, M. (2010). The new classification of primary progressive aphasia into semantic, logopenic, or nonfluent/agrammatic variants. *Curr Neurol Neurosci Rep*, 10, 484-490.
- Bookstein, F. L. (2001). «Voxel-based morphometry» should not be used with imperfectly registered images. *NeuroImage*, 14, 1454-1462.
- Bouchard, M., Suchowersky, O. (2011). Tauopathies: one disease or many? *Can J Neurol Sci*, 38, 547-556.
- Boxer, A. L., Lipton, A. M., Womack, K., Merrilees, J., Neuhaus, J., Pavlic, D., ... Miller, B. L. (2009). An open-label study of memantine treatment in 3 subtypes of frontotemporal lobar degeneration. *Alzheimer Dis Assoc Disord*, 23, 211-217.
- Broca, P. Anatomie comparée des circonvolutions cérébrales (1878). Le grand lobe limbique et la scissure limbique dans la série de mammifères. *Rev antropol Paris*, 2, 385-498.
- Brodaty, H., Altendorf, A., Withall, A., Sachdev, P. (2010). Do people become more apathetic as they grow older? A longitudinal study in healthy individuals. *Int Psychogeriatr*, 22, 426-436.
- Brown, R. G., Pluck, G. (2000). Negative symptoms: the «pathology» of motivation and goal-directed behaviour. *Trends Neurosci*, 23, 412-417.
- Bruen, P. D., McGeown, W. J., Shanks, M. F., Venneri, A. (2008). Neuroanatomical correlates of neuropsychiatric symptoms in Alzheimer's disease. *Brain*, 131, 2455-2463.
- Buchsbaum, B. R., Baldo, J., Okada, K., Berman, K. F., Dronkers, N., D'Esposito, M., Hickok, G. (2011). Conduction aphasia, sensory-motor integration, and

- phonological short-term memory - an aggregate analysis of lesion and fMRI data. *Brain Lang*, 119, 119-128.
- Buxbaum, L. J., Shapiro, A. D., Coslett, H. B. (2014). Critical brain regions for tool-related and imitative actions: a componential analysis. *Brain*, 137, 1971-1985.
- Carreras-Delgado, J.L., Pérez-Castejón, M.J., Jiménez-Vicioso, A., Melgarejo, M., Kiblawi, S., Madariaga, P. (1997). Características de la tomografía por emisión de positrones. Principales aplicaciones en Neurología. *Rev Neurol*, 25, 404-414.
- Cairns, N. J., Bigio, E. H., Mackenzie, I. R. A., Neumann, M., Lee, V. M.-Y., Hatanpaa, K. J., Mann, D. M. A. (2007). Neuropathologic diagnostic and nosologic criteria for frontotemporal lobar degeneration: consensus of the Consortium for Frontotemporal Lobar Degeneration. *Acta Neuropathol*, 114, 5-22.
- Chase, T. N. (2011). Apathy in neuropsychiatric disease: diagnosis, pathophysiology, and treatment. *Neurotox Res*, 19, 266-278.
- Chen, J. C., Borson, S., Scanlan, J. M. (2000). Stage-specific prevalence of behavioral symptoms in Alzheimer's disease in a multi-ethnic community sample. *Am J Geriatr Psychiatry*, 8, 123-133.
- Chetelat, G., La Joie, R., Villain, N., Perrotin, A., de La Sayette, V., Eustache, F., Vandenberghe, R. (2013). Amyloid imaging in cognitively normal individuals, at-risk populations and preclinical Alzheimer's disease. *NeuroImage Clin*, 2, 356-365.
- Chobanian, A. V., Bakris, G. L., Black, H. R., Cushman, W. C., Green, L. A., Izzo, J. L., National High Blood Pressure Education Program Coordinating Committee. (2003). Seventh report of the Joint National Committee on

- Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. Hypertension, 42, 1206-1252.
- Chow, T. W. (2005). Treatment approaches to symptoms associated with frontotemporal degeneration. *Curr Psychiatr Rep*, 7, 376-380.
- Chow, T. W., Binns, M. A., Cummings, J. L., Lam, I., Black, S. E., Miller, B. L., van Reekum, R. (2009). Apathy Symptom Profile and Behavioral Associations in Frontotemporal Dementia vs. Alzheimer's Disease. *Arch neurol*, 66, 888-893.
- Chow, T. W., Graff-Guerrero, A., Verhoeff, N. P., Binns, M. A., Tang-Wai, D. F., Freedman, M., Pollock, B. G. (2011). Open-label study of the short-term effects of memantine on FDG-PET in frontotemporal dementia. *Neuropsychiatr Dis Treat*, 7, 415-424.
- Chow, T. W., Mendez, M. F. (2002). Goals in symptomatic pharmacologic management of frontotemporal lobar degeneration. *Am J Alzheimers Dis Other Demen*, 17, 267-272.
- Chow, T. W., Miller, B. L., Boone, K., Mishkin, F., Cummings, J. L. (2002). Frontotemporal dementia classification and neuropsychiatry. *Neurologist*, 8, 263-269.
- Clark, C. M., Pontecorvo, M. J., Beach, T. G., Bedell, B. J., Coleman, R. E., Doraiswamy, P. M., AV-45-A16 Study Group. (2012). Cerebral PET with florbetapir compared with neuropathology at autopsy for detection of neuritic amyloid- $\beta$  plaques: a prospective cohort study. *Lancet. Neurol*, 11, 669-678.
- Clayton, D. F., George, J. M. (1998). The synucleins: a family of proteins involved in synaptic function, plasticity, neurodegeneration and disease. *Trends Neurosci*, 21, 249-254.

- Cognat, E., Lagarde, J., Decaix, C., Hainque, E., Azizi, L., Gaura-Schmidt, V., ...  
Levy, R. (2010). «Habit» gambling behaviour caused by ischemic lesions affecting the cognitive territories of the basal ganglia. *J Neurol*, 257, 1628-1632.
- Conn, D., Thorpe, L. (2007). Assessment of behavioural and psychological symptoms associated with dementia. *Can J Neurol Sci*, 34 Suppl 1, S67-71.
- Cummings, J. L. (2004). Alzheimer's disease. *N Eng J Med*, 351, 56-67.
- Cummings, J. L., Koumaras, B., Chen, M., Mirski, D., Rivastigmine Nursing Home Study Team. (2005). Effects of rivastigmine treatment on the neuropsychiatric and behavioral disturbances of nursing home residents with moderate to severe probable Alzheimer's disease: a 26-week, multicenter, open-label study. *Am J Geriatr Pharmacotherapy*, 3, 137-148.
- Cummings, J. L., Mega, M., Gray, K., Rosenberg-Thompson, S., Carusi, D. A., Gornbein, J. (1994). The Neuropsychiatric Inventory: comprehensive assessment of psychopathology in dementia. *Neurology*, 44, 2308-2314.
- Curtis, R. C., Resch, D. S. (2000). Case of pick's central lobar atrophy with apparent stabilization of cognitive decline after treatment with risperidone. *J Clin Psychopharmacol*, 20, 384-385.
- Davies, P., (1978). In: Katzman, R., Terry, R.D., Bick, K.L. (Eds.), *Studies on the Neurochemistry of Central Cholinergic System in Alzheimer's Disease: Senile Dementia and Related Disorders* (pp. 453–459). New York: Raven.
- Davies, R. R., Hodges, J. R., Kril, J. J., Patterson, K., Halliday, G. M., Xuereb, J. H. (2005). The pathological basis of semantic dementia. *Brain*, 128, 1984-1995.
- Davies, R. R., Scahill, V. L., Graham, A., Williams, G. B., Graham, K. S., Hodges, J. R. (2009). Development of an MRI rating scale for multiple brain regions:

- comparison with volumetrics and with voxel-based morphometry. *Neuroradiology*, 51, 491-503.
- Delacourte, A., Buée, L. (1997). Normal and pathological Tau proteins as factors for microtubule assembly. *Inter rev cytol*, 171, 167-224.
- Diamond, A. (2000). Close interrelation of motor development and cognitive development and of the cerebellum and prefrontal cortex. *Child Dev*, 71, 44-56.
- Dickerson, B. C. (2011). Quantitating severity and progression in primary progressive aphasia. *J Mol Neurosci*, 45, 618-628.
- Diéguez-Vide, F., Peña-Casanova, J. (2012). *Cerebro y lenguaje. Sintomatología neurolingüística*. Madrid: editorial Panamericana.
- Djaldetti, R., Treves, T. A., Ziv, I., Melamed, E., Lorberboym, M. (2007). 123I-FP-CIT SPECT imaging of dopamine transporters in patients with recurrent sudden falls: are such falls a distinct entity? *J Nucl Med Technol*, 35, 232-236.
- Drevets, W. C. (2000). Functional anatomical abnormalities in limbic and prefrontal cortical structures in major depression. *Prog Brain Res*, 126, 413-431.
- Dronkers, N. F., Plaisant, O., Iba-Zizen, M. T., Cabanis, E. A. (2007). Paul Broca's historic cases: high resolution MR imaging of the brains of Leborgne and Lelong. *Brain*, 130, 1432-1441.
- Drzezga, A., Grimmer, T., Riemenschneider, M., Lautenschlager, N., Siebner, H., Alexopoulos, P., Kurz, A. (2005). Prediction of Individual Clinical Outcome in MCI by Means of Genetic Assessment and 18F-FDG PET. *J Nucl Med*, 46, 1625-1632.
- Drzezga, A., Lautenschlager, N., Siebner, H., Riemenschneider, M., Willoch, F., Minoshima, S., Kurz, A. (2003). Cerebral metabolic changes accompanying

- conversion of mild cognitive impairment into Alzheimer's disease: a PET follow-up study. *Eur J Nucl Med*, 30, 1104-1113.
- Dubois, B. (2000). «Prodromal Alzheimer's disease»: a more useful concept than mild cognitive impairment? *Curr Opin Neurol*, 13, 367-369.
- Dujardin, K., Sockeel, P., Delliaux, M., Destée, A., Defebvre, L. (2009). Apathy may herald cognitive decline and dementia in Parkinson's disease. *Mov Disord*, 24, 2391-2397.
- Dukart, J., Mueller, K., Horstmann, A., Vogt, B., Frisch, S., Barthel, H., ... Schroeter, M. L. (2010). Differential effects of global and cerebellar normalization on detection and differentiation of dementia in FDG-PET studies. *NeuroImage*, 49, 1490-1495.
- Duyckaerts, C., Hauw, J. J. (1997). Diagnosis and staging of Alzheimer disease. *Neurobiol Aging*, 18(4 Suppl), S33-42.
- Engelborghs, S., Maertens, K., Nagels, G., Vloeberghs, E., Mariën, P., Symons, A., De Deyn, P. P. (2005). Neuropsychiatric symptoms of dementia: cross-sectional analysis from a prospective, longitudinal Belgian study. *Intl J Geriatr Psychiatry*, 20, 1028-1037.
- Engelborghs, S., Marien, P., Pickut, B. A., Verstraeten, S., De Deyn, P. P. (2000). Loss of psychic self-activation after paramedian bithalamic infarction. *Stroke*, 31, 1762-1765.
- Erkinjuntti, T., Ostbye, T., Steenhuis, R., Hachinski, V. (1997). The effect of different diagnostic criteria on the prevalence of dementia. *N Engl J Med*, 337, 1667-1674.
- Eslinger, P. J., Damasio, A. R. (1985). Severe disturbance of higher cognition after bilateral frontal lobe ablation: patient EVR. *Neurology*, 35, 1731-1741.

- Eslinger, P. J., Flaherty-Craig, C. V., Benton, A. L. (2004). Developmental outcomes after early prefrontal cortex damage. *Brain Cogn*, 55, 84-103.
- Eslinger, P. J., Moore, P., Antani, S., Anderson, C., Grossman, M. (2012). Apathy in frontotemporal dementia: Behavioral and neuroimaging correlates. *Behav neurol*, 25, 127-136.
- Faerden, A., Finset, A., Friis, S., Agartz, I., Barrett, E. A., Nesvåg, R., Melle, I. (2010). Apathy in first episode psychosis patients: one year follow up. *Schizophr Res*, 116, 20-26.
- Fauth, E. B., Gibbons, A. (2014). Which behavioral and psychological symptoms of dementia are the most problematic? Variability by prevalence, intensity, distress ratings, and associations with caregiver depressive symptoms. *Int J Geriatr Psychiatry*, 29, 263-271.
- Feierstein, C. E., Quirk, M. C., Uchida, N., Sosulski, D. L., Mainen, Z. F. (2006). Representation of spatial goals in rat orbitofrontal cortex. *Neuron*, 51, 495-507.
- Fernandez-Duque, D., Black, S. E. (2005). Impaired recognition of negative facial emotions in patients with frontotemporal dementia. *Neuropsychol*, 43, 1673-1687.
- Fernandez-Duque, D., Hodges, S. D., Baird, J. A., Black, S. E. (2010). Empathy in frontotemporal dementia and Alzheimer's disease. *J clin exp neuropsychol*, 32, 289-298.
- Fernández-Matarrubia, M., Matías-Guiu, J. A., Moreno-Ramos, T., Matías-Guiu, J. (2014). Behavioural variant frontotemporal dementia: Clinical and therapeutic approaches. *Neurología*, 29, 464-72.

- Fernández-Matarrubia, M., Matías-Guiu, J. A., Moreno-Ramos, T., Matías-Guiu, J. (2015). Biomarkers: A new approach to behavioural variant frontotemporal dementia. *Neurología*, 30, 50-61.
- Fernández-Matarrubia, M., Matías-Guiu, J. A., Moreno-Ramos, T., Valles-Salgado, M., Marcos-Dolado, A., García-Ramos, R., Matías-Guiu, J. (2015). Validation of the Lille's Apathy Rating Scale in Very Mild to Moderate Dementia. *Am J Geriatr Psychiatry*. doi.org/10.1016/j.jagp.2015.09.004
- Ferrer, I. (1999). Neurons and their dendrites in frontotemporal dementia. *Dement Geriatr Cogn Disord*, 10, 55-60.
- Ferrer, I., Tuñón, T., Serrano, M. T., Casas, R., Alcántara, S., Zújar, M. J., Rivera, R. M. (1993). Calbindin D-28k and parvalbumin immunoreactivity in the frontal cortex in patients with frontal lobe dementia of non-Alzheimer type associated with amyotrophic lateral sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 56, 257-261.
- Folstein, M. F., Folstein, S. E., McHugh, P. R. (1975). «Mini-mental state». A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res*, 12, 189-198.
- Foster, N. L., Heidebrink, J. L., Clark, C. M., Jagust, W. J., Arnold, S. E., Barbas, N. R., Minoshima, S. (2007). FDG-PET improves accuracy in distinguishing frontotemporal dementia and Alzheimer's disease. *Brain*, 130, 2616-2635.
- Frakey, L. L., Salloway, S., Buelow, M., Malloy, P. (2012). A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of modafinil for the treatment of apathy in individuals with mild-to-moderate Alzheimer's disease. *J Clin Psychiatry*, 73, 796-801.

- Francis, P. T., Holmes, C., Webster, M. T., Stratmann, G. C., Procter, A. W., Bowen, D. M. (1993). Preliminary neurochemical findings in non-Alzheimer dementia due to lobar atrophy. *Dementia*, 4, 172-177.
- Friston, KJ., Ashburner, JT., Kiebel, SJ., Nichols, TE., Penny, WD. (2006). Statistical parametric mapping. The analysis of functional brain images. London: Academic Press.
- Fuster J.M. (2008). The prefrontal cortex (4<sup>th</sup> ed.). London: Academic Press.
- García-Ramos, R., Villanueva, C., del Val, J., Matías-Guío, J. (2010). [Apathy in Parkinson's disease]. *Neurología*, 25, 40-50.
- García-Ramos, R., Villanueva Iza, C., Catalán, M. J., Reig-Ferrer, A., Matías-Guío, J. (2014). Validation of a Spanish Version of the Lille Apathy Rating Scale for Parkinson's Disease. *The Scientific World Journal*.  
[doi.org/10.1155/2014/849834](https://doi.org/10.1155/2014/849834)
- Garcin, B., Lillo, P., Hornberger, M., Piguet, O., Dawson, K., Nestor, P. J., Hodges, J. R. (2009). Determinants of survival in behavioral variant frontotemporal dementia. *Neurology*, 73, 1656-1661.
- Gendron, T. F., Petrucelli, L. (2009). The role of tau in neurodegeneration. *Mol Neurodegener*, 4, 13.
- Gerring, J. P., Freund, L., Gerson, A. C., Joshi, P. T., Capozzoli, J., Frosch, E., ... Denckla, M. B. (1996). Psychometric characteristics of the Children's Motivation Scale. *Psychiatry Res*, 63, 205-217.
- Ghika-Schmid, F., Bogousslavsky, J. (2000). The acute behavioral syndrome of anterior thalamic infarction: a prospective study of 12 cases. *Ann Neurol*, 48, 220-227.

- Gispert, JD., Pascau, J., Reig, S., García-Barreno, P., Desco, M. (2003a). Mapas de estadísticos paramétricos (SPM) en medicina nuclear. *Rev Esp Med Nuclear*, 22, 43-43.
- Gispert, JD., Pascau, J., Reig, S., Martínez-Lázaro, R., Molina, V., García-Barreno, P., Desco, M. (2003b). Influence of the normalization template on the outcome of statistical parametric mapping of PET scans. *Neuroimage*, 19, 601-612.
- Gispert, JD., Reig, S., Martínez-Lázaro, R., Pascau, J., Penedo, M., Desco, M. (2002). Cuantificación en estudios PET: métodos y aplicaciones. *Rev R Acad Cienc Exact Fis Nat (Esp)*, 96, 13-27.
- Goldman-Rakic, P. S. (1987). Circuitry of the frontal association cortex and its relevance to dementia. *Arch Gerontol Geriatr*, 6, 299-309.
- Gorno-Tempini, ML., Brambati, SM., Ginex, V., Ogar, J., Dronkers, NF., Marcone, A., Perani, D., Garibotto, V., Cappa, SF., Miller, BL. (2008). The logopenic/phonological variants of primary progressive aphasia. *Neurology*, 71, 1227-1234.
- Gorno-Tempini, M. L., Dronkers, N. F., Rankin, K. P., Ogar, J. M., Phengrasamy, L., Rosen, H. J., Miller, B. L. (2004). Cognition and Anatomy in Three Variants of Primary Progressive Aphasia. *Ann Neurol*, 55(3), 335-346.
- Gorno-Tempini, M. L., Hillis, A. E., Weintraub, S., Kertesz, A., Mendez, M., Cappa, S. F., ... Grossman, M. (2011). Classification of primary progressive aphasia and its variants. *Neurology*, 76, 1006-1014.
- Graham, A., Davies, R., Xuereb, J., Halliday, G., Kril, J., Creasey, H., Hodges, J. (2005). Pathologically proven frontotemporal dementia presenting with severe amnesia. *Brain*, 128, 597-605.

- Grant, D. A., Berg, E. A. (1948). A behavioral analysis of degree of reinforcement and ease of shifting to new responses in a Weigl-type card-sorting problem. *J Exp Psychol*, 38, 404-411.
- Gregory, C., Lough, S., Stone, V., Erzinclioglu, S., Martin, L., Baron-Cohen, S., Hodges, J. R. (2002). Theory of mind in patients with frontal variant frontotemporal dementia and Alzheimer's disease: theoretical and practical implications. *Brain*, 125, 752-764.
- Grossman, M. (2010). Primary progressive aphasia: clinicopathological correlations. *Nat Rev Neurol*, 6, 88-97.
- Grundy, S. M., Cleeman, J. I., Merz, C. N. B., Brewer, H. B., Clark, L. T., Hunninghake, D. B. American Heart Association. (2004). Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III guidelines. *Circulation*, 110, 227-239.
- Guyton, AC., Hall, JE. (2001). *Tratado de fisiología médica* (10ª ed.). Madrid: McGraw Hill – Interamericana.
- Habib, M. (2004). Athymhormia and disorders of motivation in Basal Ganglia disease. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*, 16, 509-524.
- Hagoort, P. (2005). On Broca, brain, and binding: a new framework. *Trends Cogn Sci*, 9, 416-423.
- Hamilton, J. M., Salmon, D. P., Corey-Bloom, J., Gamst, A., Paulsen, J. S., Jerkins, S., ... Peavy, G. (2003). Behavioural abnormalities contribute to functional decline in Huntington's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 74, 120-122.
- Hartlage, S., Alloy, L. B., Vázquez, C., Dykman, B. (1993). Automatic and effortful processing in depression. *Psychol Bull*, 113, 247-278.

- Harvey, P.-O., Fossati, P., Pochon, J.-B., Levy, R., Lebastard, G., Lehericy, S., ...  
Dubois, B. (2005). Cognitive control and brain resources in major depression:  
an fMRI study using the n-back task. *NeuroImage*, 26, 860-869.
- Hebert, L. E., Weuve, J., Scherr, P. A., Evans, D. A. (2013). Alzheimer disease in the  
United States (2010-2050) estimated using the 2010 census. *Neurology*, 80,  
1778-1783.
- Herholz, K. (2003). PET studies in dementia. *Ann Nucl Med*, 17, 79-89.
- Herholz, K., Ebmeier, K. (2011). Clinical amyloid imaging in Alzheimer's disease.  
*Lancet. Neurol*, 10(7), 667-670.
- Herholz, K., Nordberg, A., Salmon, E., Perani, D., Kessler, J., Mielke, R., ... Heiss,  
W. D. (1999). Impairment of neocortical metabolism predicts progression in  
Alzheimer's disease. *Dement Geriatr Cogn Disord* 10, 494-504.
- Herrmann, N., Black, S. E., Chow, T., Cappell, J., Tang-Wai, D. F., Lanctôt, K. L.  
(2012). Serotonergic function and treatment of behavioral and psychological  
symptoms of frontotemporal dementia. *Am J Geriatr Psychiatry*, 20, 789-797.
- Hirano, S., Shinotoh, H., Shimada, H., Aotsuka, A., Tanaka, N., Ota, T., Suhara, T.  
(2010). Cholinergic imaging in corticobasal syndrome, progressive  
supranuclear palsy and frontotemporal dementia. *Brain*, 133(7), 2058-2068.
- Hodges, J. R., Davies, R. R., Xuereb, J. H., Casey, B., Broe, M., Bak, T. H., ...  
Halliday, G. M. (2004). Clinicopathological correlates in frontotemporal  
dementia. *Ann Neurol*, 56, 399-406.
- Hodges, J. R., Davies, R., Xuereb, J., Kril, J., Halliday, G. (2003). Survival in  
frontotemporal dementia. *Neurology*, 61, 349-354.
- Hodges, J. R., Mitchell, J., Dawson, K., Spillantini, M. G., Xuereb, J. H.,  
McMonagle, P., Patterson, K. (2010). Semantic dementia: demography,

- familial factors and survival in a consecutive series of 100 cases. *Brain*, 133, 300-306.
- Hodges, J. R., Patterson, K. (2007). Semantic dementia: a unique clinicopathological syndrome. *Lancet Neurol*, 6, 1004-1014.
- Hollerman, J. R., Tremblay, L., Schultz, W. (2000). Involvement of basal ganglia and orbitofrontal cortex in goal-directed behavior. *Prog Brain Res*, 126, 193-215.
- Holthoff, V. A., Beuthien-Baumann, B., Kalbe, E., Lüdecke, S., Lenz, O., Zündorf, G., Herholz, K. (2005). Regional cerebral metabolism in early Alzheimer's disease with clinically significant apathy or depression. *Biol Psychiatry*, 57, 412-421.
- Hornberger, M., Piguet, O. (2012). Episodic memory in frontotemporal dementia: a critical review. *Brain*, 135, 678-692.
- Hornberger, M., Piguet, O., Graham, A. J., Nestor, P. J., Hodges, J. R. (2010). How preserved is episodic memory in behavioral variant frontotemporal dementia? *Neurology*, 74, 472-479.
- Hornberger, M., Piguet, O., Kipps, C., Hodges, J. R. (2008). Executive function in progressive and nonprogressive behavioral variant frontotemporal dementia. *Neurology*, 71, 1481-1488.
- Hornberger, M., Shelley, B. P., Kipps, C. M., Piguet, O., Hodges, J. R. (2009). Can progressive and non-progressive behavioural variant frontotemporal dementia be distinguished at presentation? *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 80, 591-593.
- Huey, E. D., Garcia, C., Wassermann, E. M., Tierney, M. C., Grafman, J. (2008). Stimulant treatment of frontotemporal dementia in 8 patients. *J Clin Psychiatry*, 69, 1981-1982.

- Huey, E. D., Goveia, E. N., Paviol, S., Pardini, M., Krueger, F., Zamboni, G., ... Grafman, J. (2009). Executive dysfunction in frontotemporal dementia and corticobasal syndrome. *Neurology*, 72, 453-459.
- Huey, E. D., Putnam, K. T., Grafman, J. (2006). A systematic review of neurotransmitter deficits and treatments in frontotemporal dementia. *Neurology*, 66, 17-22.
- Hughes, C. P., Berg, L., Danziger, W. L., Coben, L. A., Martin, R. L. (1982). A new clinical scale for the staging of dementia. *The British Journal of Psychiatry: The Journal of Mental Science*, 140, 566-572.
- Hyman, B. T., Phelps, C. H., Beach, T. G., Bigio, E. H., Cairns, N. J., Carrillo, M. C., ... Montine, T. J. (2012). National Institute on Aging-Alzheimer's Association guidelines for the neuropathologic assessment of Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement*, 8, 1-13.
- Jagust, W., Reed, B., Mungas, D., Ellis, W., Decarli, C. (2007). What does fluorodeoxyglucose PET imaging add to a clinical diagnosis of dementia? *Neurology*, 69, 871-877.
- Jellinger, K. A., Bancher, C. (1998). Neuropathology of Alzheimer's disease: a critical update. *J Neural Transm*, 54, 77-95.
- Jia, Q., Deng, Y., Qing, H. (2014). Potential therapeutic strategies for Alzheimer's disease targeting or beyond  $\beta$ -amyloid: insights from clinical trials. *Biomed Res Int*, 2014, 837157.
- Johnen, A., Tokaj, A., Kirschner, A., Wiendl, H., Lueg, G., Duning, T., Lohmann, H. (2015). Apraxia profile differentiates behavioural variant frontotemporal from Alzheimer's dementia in mild disease stages. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 86, 809-815.

- Johnson, J. K. (2005). Frontotemporal Lobar Degeneration: Demographic Characteristics of 353 Patients. *Arch Neurol*, 62, 925.
- Jonsson, M., Edman, A., Lind, K., Rolstad, S., Sjögren, M., Wallin, A. (2010). Apathy is a prominent neuropsychiatric feature of radiological white-matter changes in patients with dementia. *Int J Geriatr Psychiatry*, 25, 588-595.
- Jorm, A. F., Jolley, D. (1998). The incidence of dementia: a meta-analysis. *Neurology*, 51, 728-733.
- Kanda, T., Ishii, K., Uemura, T., Miyamoto, N., Yoshikawa, T., Kono, A. K., Mori, E. (2008). Comparison of grey matter and metabolic reductions in frontotemporal dementia using FDG-PET and voxel-based morphometric MR studies. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 35, 2227-2234.
- Kant, I. (1991). *Antropología en sentido pragmático*. (Trad. de Gaos J.) Madrid: Alianza Editorial S.A. (Obra original publicada en 1798)
- Kaplan, B., Ratner, V., Haas, E. (2003). Alpha-synuclein: its biological function and role in neurodegenerative diseases. *Journal of Molecular Neuroscience: MN*, 20, 83-92.
- Katsuno, M., Tanaka, F., Sobue, G. (2012). Perspectives on molecular targeted therapies and clinical trials for neurodegenerative diseases. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 83, 329-335.
- Kaufer, D. I., Cummings, J. L., Christine, D. (1996). Effect of tacrine on behavioral symptoms in Alzheimer's disease: an open-label study. *J Geriatr Psychiatr Neurol*, 9, 1-6.
- Keller, S. S., Crow, T., Foundas, A., Amunts, K., Roberts, N. (2009). Broca's area: nomenclature, anatomy, typology and asymmetry. *Brain Lang*, 109, 29-48.

- Kelley, B. J., Petersen, R. C. (2007). Alzheimer's disease and mild cognitive impairment. *Neurol Clin*, 25, 577-609.
- Keller, SS., Crow, T., Foundas, A., Amunts, K., Roberts, N. (2009). Broca's area: nomenclature, anatomy, tipology and asymmetry. *Brain Lang*, 109, 29-48.
- Kersaitis, C., Halliday, G. M., Kril, J. J. (2004). Regional and cellular pathology in frontotemporal dementia: relationship to stage of disease in cases with and without Pick bodies. *Acta Neuropathol*, 108, 515-523.
- Kertesz, A., Blair, M., McMonagle, P., Munoz, D. G. (2007). The diagnosis and course of frontotemporal dementia. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 21, 155-163.
- Kertesz, A., McMonagle, P., Blair, M., Davidson, W., Munoz, D. G. (2005). The evolution and pathology of frontotemporal dementia. *Brain*, 128, 1996-2005.
- Kertesz, A., Morlog, D., Light, M., Blair, M., Davidson, W., Jesso, S., Brashear, R. (2008). Galantamine in frontotemporal dementia and primary progressive aphasia. *Dement Geriatr Cogn Disord*, 25, 178-185.
- Kertesz, A., Nadkarni, N., Davidson, W., Thomas, A. W. (2000a). The Frontal Behavioral Inventory in the differential diagnosis of frontotemporal dementia. *J Int Neuropsychol Int*, 6, 460-468.
- Kertesz, A., Nadkarni, N., Davidson, W., Thomas, A. W. (2000b). The Frontal Behavioral Inventory in the differential diagnosis of frontotemporal dementia. *J Int Neuropsychol Int*, 6, 460-468.
- Khoo, S. A., Chen, T. Y., Ang, Y. H., Yap, P. (2013). The impact of neuropsychiatric symptoms on caregiver distress and quality of life in persons with dementia in an Asian tertiary hospital memory clinic. *Int Psychogeriatr*, 25, 1991-1999.

- Kimura, M., Matsumoto, N., Okahashi, K., Ueda, Y., Satoh, T., Minamimoto, T., ... Yamada, H. (2003). Goal-directed, serial and synchronous activation of neurons in the primate striatum. *Neuroreport*, 14, 799-802.
- Kimura, T., Takamatsu, J. (2013). Pilot study of pharmacological treatment for frontotemporal dementia: risk of donepezil treatment for behavioral and psychological symptoms. *Geriatr Gerontol Int*, 13, 506-507.
- Kipps, C. M., Hodges, J. R. (2005). Cognitive assessment for clinicians. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 76 Suppl 1, 22-30.
- Kipps, C. M., Mioshi, E., Hodges, J. R. (2009). Emotion, social functioning and activities of daily living in frontotemporal dementia. *Neurocase*, 15, 182-189.
- Kipps, C. M., Nestor, P. J., Dawson, C. E., Mitchell, J., Hodges, J. R. (2008). Measuring progression in frontotemporal dementia: Implications for therapeutic interventions. *Neurology*, 70, 2046-2052.
- Kipps, C. M., Nestor, P. J., Fryer, T. D., Hodges, J. R. (2007). Behavioural variant frontotemporal dementia: not all it seems? *Neurocase*, 13, 237-247.
- Knopman, D. S., Boeve, B. F., Parisi, J. E., Dickson, D. W., Smith, G. E., Ivnik, R. J., Petersen, R. C. (2005). Antemortem diagnosis of frontotemporal lobar degeneration. *Ann Neurol*, 57, 480-488.
- Knopman, D. S., Kramer, J. H., Boeve, B. F., Caselli, R. J., Graff-Radford, N. R., Mendez, M. F., Mercaldo, N. (2008). Development of methodology for conducting clinical trials in frontotemporal lobar degeneration. *Brain*, 131, 2957-2968.
- Kohno, N., Abe, S., Toyoda, G., Oguro, H., Bokura, H., Yamaguchi, S. (2010). Successful treatment of post-stroke apathy by the dopamine receptor agonist ropinirole. *J Clin Neurosci*, 17, 804-806.

- Kramer, J. H., Miller, B. L. (2000). Alzheimer's disease and its focal variants. *Semin Neurol*, 20, 447-454.
- Kremen, S. A., Mendez, M. F., Tsai, P.-H., Teng, E. (2011). Extrapiramidal signs in the primary progressive aphasia. *Am J Alzheimers Dis Other Demen*, 26(1), 72-77.
- Kuzis, G., Sabe, L., Tiberti, C., Dorrego, F., Starkstein, S. E. (1999). Neuropsychological correlates of apathy and depression in patients with dementia. *Neurology*, 52(7), 1403-1407.
- Lacadie, C. M., Fulbright, R. K., Rajeevan, N., Constable, R. T., Papademetris, X. (2008). More accurate Talairach coordinates for neuroimaging using non-linear registration. *NeuroImage*, 42, 717-725.
- Laforce, R., Rabinovici, G. D. (2011). Amyloid imaging in the differential diagnosis of dementia: review and potential clinical applications. *Alz Res Ther*, 3, 31.
- Lancaster, J. L., Rainey, L. H., Summerlin, J. L., Freitas, C. S., Fox, P. T., Evans, A. C., ... Mazziotta, J. C. (1997). Automated labeling of the human brain: a preliminary report on the development and evaluation of a forward-transform method. *Hum Brain Mapp*, 5, 238-242.
- Lancaster, J. L., Woldorff, M. G., Parsons, L. M., Liotti, M., Freitas, C. S., Rainey, L., ... Fox, P. T. (2000). Automated Talairach atlas labels for functional brain mapping. *Hum Brain Mapp*, 10, 120-131.
- Landes, A. M., Sperry, S. D., Strauss, M. E. (2005). Prevalence of apathy, dysphoria, and depression in relation to dementia severity in Alzheimer's disease. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*, 17, 342-349.

- Lane-Brown, A. T., Tate, R. L. (2009a). Apathy after acquired brain impairment: a systematic review of non-pharmacological interventions. *Neuropsychol Rehabil*, 19, 481-516.
- Lane-Brown, A. T., Tate, R. L. (2009b). Measuring apathy after traumatic brain injury: Psychometric properties of the Apathy Evaluation Scale and the Frontal Systems Behavior Scale. *Brain Inj*, 23, 999-1007.
- Laplane, D., Levasseur, M., Pillon, B., Dubois, B., Baulac, M., Mazoyer, B., ... Baron, J. C. (1989). Obsessive-compulsive and other behavioural changes with bilateral basal ganglia lesions. A neuropsychological, magnetic resonance imaging and positron tomography study. *Brain*, 112, 699-725.
- Lavretsky, H., Zheng, L., Weiner, M. W., Mungas, D., Reed, B., Kramer, J. H., ... Mack, W. J. (2008). The MRI brain correlates of depressed mood, anhedonia, apathy, and anergia in older adults with and without cognitive impairment or dementia. *Int J Geriatr Psychiatry*, 23, 1040-1050.
- Lebert, F., Stekke, W., Hasenbroekx, C., Pasquier, F. (2004). Frontotemporal dementia: a randomised, controlled trial with trazodone. *Dement Geriatr Cogn Disord* 17, 355-359.
- Lechowski, L., Benoit, M., Chassagne, P., Vedel, I., Tortrat, D., Teillet, L., Vellas, B. (2009). Persistent apathy in Alzheimer's disease as an independent factor of rapid functional decline: the REAL longitudinal cohort study. *Int J Geriatr Psychiatry*, 24, 341-346.
- Le Rhun, E., Richard, F., Pasquier, F. (2005). Natural history of primary progressive aphasia. *Neurology*, 65, 887-891.

- Levy, M. L., Cummings, J. L., Fairbanks, L. A., Masterman, D., Miller, B. L., Craig, A. H., ... Litvan, I. (1998). Apathy is not depression. *The J Neuropsychiatry Clin Neurosci*, 10, 314-319.
- Levy, M. L., Miller, B. L., Cummings, J. L., Fairbanks, L. A., Craig, A. (1996). Alzheimer disease and frontotemporal dementias. Behavioral distinctions. *Arch Neurol*, 53, 687-690.
- Levy, R. (2012). Apathy: a pathology of goal-directed behaviour: a new concept of the clinic and pathophysiology of apathy. *Rev Neurol*, 168(8-9), 585-597.
- Levy, R., Czernecki, V. (2006). Apathy and the basal ganglia. *J Neurol*, 253 Suppl 7, VII54-61.
- Levy, R., Goldman-Rakic, P. S. (2000). Segregation of working memory functions within the dorsolateral prefrontal cortex. *Exp Brain Res*, 133, 23-32.
- Leyton, C. E., Hornberger, M., Mioshi, E., Hodges, J. R. (2010). Application of Addenbrooke's cognitive examination to diagnosis and monitoring of progressive primary aphasia. *Dement Geriatr Cogn Disord*, 29, 504-509.
- Lezak MD. (2004). *Neuropsychological assessment* (4<sup>a</sup> ed.). New York: Oxford University Press.
- Lezak, MD., Howieson, DB., Bigler, ED., Tranel, D. (2012). *Neuropsychological assessment* (5<sup>a</sup> ed.). Oxford: Oxford University Press.
- Lillo, P., Garcin, B., Hornberger, M., Bak, T. H., Hodges, J. R. (2010). Neurobehavioral features in frontotemporal dementia with amyotrophic lateral sclerosis. *Arch Neurol*, 67, 826-830.
- Liu, W., Miller, B. L., Kramer, J. H., Rankin, K., Wyss-Coray, C., Gearhart, R., ... Rosen, H. J. (2004). Behavioral disorders in the frontal and temporal variants of frontotemporal dementia. *Neurology*, 62, 742-748.

- Lobo, A., Launer, L. J., Fratiglioni, L., Andersen, K., Di Carlo, A., Breteler, M. M., ... Hofman, A. (2000). Prevalence of dementia and major subtypes in Europe: A collaborative study of population-based cohorts. Neurologic Diseases in the Elderly Research Group. *Neurology*, 54(11 Suppl 5), S4-9.
- Lough, S., Kipps, C. M., Treise, C., Watson, P., Blair, J. R., Hodges, J. R. (2006). Social reasoning, emotion and empathy in frontotemporal dementia. *Neuropsychologia*, 44, 950-958.
- Loy, C. T., Kril, J. J., Trollor, J. N., Kiernan, M. C., Kwok, J. B. J., Vucic, S., ... Hodges, J. R. (2010). The case of a 48 year-old woman with bizarre and complex delusions. *Nat Rev Neurol*, 6, 175-179.
- Mackenzie, I. R. A., Neumann, M., Baborie, A., Sampathu, D. M., Plessis, D. D., Jaros, E., ... Lee, V. M. Y. (2011). A harmonized classification system for FTLTD-TDP pathology. *Acta Neuropathol*, 122, 111-113.
- Manes, F. F., Torralva, T., Roca, M., Gleichgerrcht, E., Bekinschtein, T. A., Hodges, J. R. (2010). Frontotemporal dementia presenting as pathological gambling. *Nat Rev Neurol*, 6, 347-352.
- Marin, null. (1996). Apathy: Concept, Syndrome, Neural Mechanisms, and Treatment. *Seminars in Clinical Neuropsychiatry*, 1, 304-314.
- Marin, R. S. (1990). Differential diagnosis and classification of apathy. *Am J Psychiatry*, 147, 22-30.
- Marin, R. S. (1991). Apathy: a neuropsychiatric syndrome. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*, 3, 243-254.
- Marin, R. S., Biedrzycki, R. C., Firinciogullari, S. (1991). Reliability and validity of the Apathy Evaluation Scale. *Psychiatry Res*, 38, 143-162.

- Marin, R. S., Firinciogullari, S., Biedrzycki, R. C. (1993). The sources of convergence between measures of apathy and depression. *J Affec Disord*, 28, 117-124.
- Marin, R. S., Firinciogullari, S., Biedrzycki, R. C. (1994). Group differences in the relationship between apathy and depression. *J Nerv Ment Dis*, 182, 235-239.
- Marra, C., Quaranta, D., Zinno, M., Misciagna, S., Bizzarro, A., Masullo, C., ... Gainotti, G. (2007). Clusters of cognitive and behavioral disorders clearly distinguish primary progressive aphasia from frontal lobe dementia, and Alzheimer's disease. *Dement Geriatr Cogn Disord* 24, 317-326.
- Marshall, G. A., Fairbanks, L. A., Tekin, S., Vinters, H. V., Cummings, J. L. (2006). Neuropathologic correlates of apathy in Alzheimer's disease. *Dement Geriatr Cogn Disord* 21, 144-147.
- Marshall, G. A., Monserratt, L., Harwood, D., Mandelkern, M., Cummings, J. L., Sultzer, D. L. (2007). Positron emission tomography metabolic correlates of apathy in Alzheimer disease. *Arch Neurol*, 64, 1015-1020.
- Marshall, L.H., Magoun, H.W. (1998). Discoveries in the human brain. Neuroscience prehistory, brain structure and function. Totowa, NJ: Humana press.
- Martínez-Selva, J. M., Sánchez-Navarro, J. P., Bechara, A., Román, F. (2006). [Brain mechanisms involved in decision-making]. *Rev Neurol*, 42, 411-418.
- Massimo, L., Powers, C., Moore, P., Vesely, L., Avants, B., Gee, J., Grossman, M. (2009). Neuroanatomy of apathy and disinhibition in frontotemporal lobar degeneration. *Dement Geriatr Cogn Disord* 27, 96-104.
- Mathis, C. A., Mason, N. S., Lopresti, B. J., Klunk, W. E. (2012). Development of Positron Emission Tomography -Amyloid Plaque Imaging Agents. *Semin Nucl Med*, 42, 423-432.

- Mathuranath, P. S., Nestor, P. J., Berrios, G. E., Rakowicz, W., Hodges, J. R. (2000).  
A brief cognitive test battery to differentiate Alzheimer's disease and  
frontotemporal dementia. *Neurology*, 55, 1613-1620.
- Matias-Guiu, J. A., Cabrera-Martín, M. N., García-Ramos, R., Moreno-Ramos, T.,  
Valles-Salgado, M., Carreras, J. L., Matias-Guiu, J. (2014). Evaluation of the  
new consensus criteria for the diagnosis of primary progressive aphasia using  
fluorodeoxyglucose positron emission tomography. *Dement Geriatr Cogn  
Disord* 38, 147-152.
- Matias-Guiu, J. A., Cabrera-Martín, M. N., Moreno-Ramos, T., García-Ramos, R.,  
Porta-Etessam, J., Carreras, J. L., Matias-Guiu, J. (2015). Clinical course of  
primary progressive aphasia: clinical and FDG-PET patterns. *J Neurol*, 262,  
570-577.
- Matias-Guiu, J. A., García-Ramos, R. (2012). Primary progressive aphasia: from  
syndrome to disease. *Neurología*, 28, 366-374
- Mayberg, H. S. (2003). Positron emission tomography imaging in depression: a neural  
systems perspective. *Neuroimag Clin N Am*, 13, 805-815.
- Mayeux, R. (2003). Epidemiology of neurodegeneration. *Annu Rev Neurosci*, 26, 81-  
104.
- Mayo, N. E., Fellows, L. K., Scott, S. C., Cameron, J., Wood-Dauphinee, S. (2009).  
A longitudinal view of apathy and its impact after stroke. *Stroke*, 40, 3299-  
3307.
- McKeith, I., Cummings, J. (2005). Behavioural changes and psychological symptoms  
in dementia disorders. *Lancet Neurol*, 4, 735-742.
- McKhann, G., Drachman, D., Folstein, M., Katzman, R., Price, D., Stadlan, E. M.  
(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.
- McKhann, G. M., Albert, M. S., Grossman, M., Miller, B., Dickson, D., Trojanowski, J. Q. (2001). Clinical and pathological diagnosis of frontotemporal dementia: report of the Work Group on Frontotemporal Dementia and Pick's Disease. *Arch Neurol*, 58, 1803-1809.
- McKhann, G. M., Knopman, D. S., Chertkow, H., Hyman, B. T., Jack, C. R., Kawas, C. H., ... Phelps, C. H. (2011). 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*, 7, 263-269.
- Mechelli, A., Price, C.J., Friston, K.J., Ashburner, J. (2005). Voxel-based morphometry of the human brain: methods and applications. *Curr Med Imag Rev* 1, 00-00.
- Mega, M. S., Cummings, J. L., Fiorello, T., Gornbein, J. (1996). The spectrum of behavioral changes in Alzheimer's disease. *Neurology*, 46, 130-135.
- Mendez, M. F., Adams, N. L., Lewandowski, K. S. (1989). Neurobehavioral changes associated with caudate lesions. *Neurology*, 39, 349-354.
- Mendez, M. F., Lauterbach, E. C., Sampson, S. M., ANPA Committee on Research. (2008). An evidence-based review of the psychopathology of frontotemporal dementia: a report of the ANPA Committee on Research. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*, 20, 130-149.
- Mendez, M. F., Shapira, J. S., McMurtray, A., Licht, E. (2007). Preliminary findings: behavioral worsening on donepezil in patients with frontotemporal dementia. *The Am J Geriatr Psychiatry*, 15, 84-87.

- Mesulam, MM. (2000). Behavioral neuroanatomy. Large-scale networks, association cortex, frontal syndromes, the limbic system and the hemispheric specializations. En: Mesulam MM (Ed.). Principles of Behavioral and Cognitive Neurology (pp. 1-120). New York: 2<sup>a</sup> ed. Oxford University Press
- Mesulam, M. (2007). Progranulin Mutations in Primary Progressive Aphasia: The PPA1 and PPA3 Families. *Arch Neurol*, 64, 43.
- Mesulam, M. M. (1986). Frontal cortex and behavior. *Ann Neurol*, 19, 320-325.
- Mesulam, M. M. (1998). From sensation to cognition. *Brain*, 121, 1013-1052.
- Mesulam, M. M. (2001). Primary progressive aphasia. *Ann Neurol*, 49, 425-432.
- Miech, R. A., Breitner, J. C. S., Zandi, P. P., Khachaturian, A. S., Anthony, J. C., Mayer, L. (2002). Incidence of AD may decline in the early 90s for men, later for women: The Cache County study. *Neurology*, 58, 209-218.
- Mielke, R., Schröder, R., Fink, G. R., Kessler, J., Herholz, K., Heiss, W. D. (1996). Regional cerebral glucose metabolism and postmortem pathology in Alzheimer's disease. *Acta Neuropathol*, 91, 174-179.
- Miller, BL., Boeve, BF. (2009). The Behavioral Neurology of dementia. New York: Cambridge University Press.
- Miller, E. K., Cohen, J. D. (2001). An integrative theory of prefrontal cortex function. *Annu Rev Neurosci*, 24, 167-202.
- Minoshima, S., Foster, N. L., Kuhl, D. E. (1994). Posterior cingulate cortex in Alzheimer's disease. *Lancet*, 344, 895.
- Minoshima, S., Foster, N. L., Sima, A. A., Frey, K. A., Albin, R. L., Kuhl, D. E. (2001). Alzheimer's disease versus dementia with Lewy bodies: cerebral metabolic distinction with autopsy confirmation. *Ann Neurol*, 50, 358-365.

- Minoshima, S., Giordani, B., Berent, S., Frey, K. A., Foster, N. L., Kuhl, D. E. (1997). Metabolic reduction in the posterior cingulate cortex in very early Alzheimer's disease. *Ann Neurol*, 42, 85-94.
- Mioshi, E., Kipps, C. M., Dawson, K., Mitchell, J., Graham, A., Hodges, J. R. (2007). Activities of daily living in frontotemporal dementia and Alzheimer disease. *Neurology*, 68, 2077-2084.
- Mohr, JP., Lazar, RM., Marshall, RS., Hier, DB. (2004). Middle cerebral artery. En: Mohr, JP., Choi, DW., Grotta, JC., Weir, B., Wolf, PA. (Eds.). *Stroke: pathophysiology, diagnosis and management* (4<sup>a</sup> ed.). Philadelphia: Churchill Livingstone.
- Moll, J., Zahn, R., de Oliveira-Souza, R., Bramati, I. E., Krueger, F., Tura, B., ... Grafman, J. (2011). Impairment of prosocial sentiments is associated with frontopolar and septal damage in frontotemporal dementia. *NeuroImage*, 54, 1735-1742.
- Moretti, R., Torre, P., Antonello, R. M., Cattaruzza, T., Cazzato, G., Bava, A. (2004). Rivastigmine in frontotemporal dementia: an open-label study. *Drugs Aging*, 21, 931-937.
- Moretti, R., Torre, P., Antonello, R. M., Cazzato, G., Bava, A. (2003). Frontotemporal dementia: paroxetine as a possible treatment of behavior symptoms. A randomized, controlled, open 14-month study. *Eur neurol*, 49, 13-19.
- Moretti, R., Torre, P., Antonello, R. M., Cazzato, G., Griggio, S., Bava, A. (2003). Olanzapine as a treatment of neuropsychiatric disorders of Alzheimer's disease and other dementias: a 24-month follow-up of 68 patients. *Am J Alzheimers Dis Other Demen*, 18, 205-214.

- Morris, J. C. (1993). The Clinical Dementia Rating (CDR): current version and scoring rules. *Neurology*, 43, 2412-2414.
- Morris, J. C. (1997). Clinical dementia rating: a reliable and valid diagnostic and staging measure for dementia of the Alzheimer type. *Int psychogeriatr*, 9, 173-178.
- Mosconi, L., Mistur, R., Switalski, R., Tsui, W. H., Glodzik, L., Li, Y., ... de Leon, M. J. (2009). FDG-PET changes in brain glucose metabolism from normal cognition to pathologically verified Alzheimer's disease. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 36, 811-822.
- Munoz, D. G., Dickson, D. W., Bergeron, C., Mackenzie, I. R. A., Delacourte, A., Zhukareva, V. (2003). The neuropathology and biochemistry of frontotemporal dementia. *Ann Neurol*, 54 (Suppl 5), S24-28.
- Nauta, W. J. (1971). The problem of the frontal lobe: a reinterpretation. *J Psychiatr Res*, 8, 167-187.
- Neary, D., Snowden, J. S., Gustafson, L., Passant, U., Stuss, D., Black, S., Benson, D. F. (1998). Frontotemporal lobar degeneration: a consensus on clinical diagnostic criteria. *Neurology*, 51, 1546-1554.
- Neumann, M., Rademakers, R., Roeber, S., Baker, M., Kretzschmar, H. A., Mackenzie, I. R. A. (2009). A new subtype of frontotemporal lobar degeneration with FUS pathology. *Brain*, 132, 2922-2931.
- Neumann, M., Roeber, S., Kretzschmar, H. A., Rademakers, R., Baker, M., Mackenzie, I. R. A. (2009). Abundant FUS-immunoreactive pathology in neuronal intermediate filament inclusion disease. *Acta Neuropathol*, 118, 605-616.

- Neumann, M., Sampathu, D. M., Kwong, L. K., Truax, A. C., Micsenyi, M. C., Chou, T. T., ... Lee, V. M.-Y. (2006). Ubiquitinated TDP-43 in frontotemporal lobar degeneration and amyotrophic lateral sclerosis. *Science*, 314, 130-133.
- Olazarán, J., Mouronte, P., Bermejo, F. (2005). [Clinical validity of two scales of instrumental activities in Alzheimer's disease]. *Neurología*, 20, 395-401.
- Ortiz, F., Fitten, L. J., Cummings, J. L., Hwang, S., Fonseca, M. (2006). Neuropsychiatric and behavioral symptoms in a community sample of Hispanics with Alzheimer's disease. *Am J Alzheimers Dis Other Demen*, 21, 263-273.
- Osher, J. E., Wicklund, A. H., Rademaker, A., Johnson, N., Weintraub, S. (2007). The mini-mental state examination in behavioral variant frontotemporal dementia and primary progressive aphasia. *Am J Alzheimers Dis Other Demen*, 22, 468-473.
- Panegyres, P. K., Rogers, J. M., McCarthy, M., Campbell, A., Wu, J. S. (2009). Fluorodeoxyglucose-Positron Emission Tomography in the differential diagnosis of early-onset dementia: a prospective, community-based study. *BMC Neurol*, 9, 41.
- Pan, X., Sawa, K., Tsuda, I., Tsukada, M., Sakagami, M. (2008). Reward prediction based on stimulus categorization in primate lateral prefrontal cortex. *Nat Neurosci*, 11, 703-712.
- Pasquier, F., Richard, F., Lebert, F. (2004). Natural history of frontotemporal dementia: comparison with Alzheimer's disease. *Dement Geriatr Cogn Disord* 17, 253-257.

- Peña-Casanova, J. (1991). Programa integrado de exploración neuropsicológica “Test Barcelona”. Normalidad, semiología y patología neuropsicológicas. Barcelona: Masson S.A.
- Peña-Casanova. (2005). Test Barcelona revisado: teoría e interpretación. Normalidad, semiología y patología neuropsicológicas (2ª Ed). Barcelona: Masson S.A.
- Peña-Casanova, J., Blesa, R., Aguilar, M., Gramunt-Fombuena, N., Gómez-Ansón, B., Oliva, R., NEURONORMA Study Team. (2009). Spanish Multicenter Normative Studies (NEURONORMA Project): methods and sample characteristics. *Arch Clin Neurol*, 24, 307-319.
- Perani, D. (2014). FDG-PET and amyloid-PET imaging: the diverging paths. *Curr Opin Neurol*, 27, 405-413.
- Perani, D., Daniela, P., Schillaci, O., Orazio, S., Padovani, A., Alessandro, P., ... Carlo, C. (2014). A survey of FDG- and amyloid-PET imaging in dementia and GRADE analysis. *Biomed Res Int*, 2014, 785039.
- Perl, D. P. (2010). Neuropathology of Alzheimer’s disease. *Mt Sinai J Med*, 77, 32-42.
- Peters, F., Perani, D., Herholz, K., Holthoff, V., Beuthien-Baumann, B., Sorbi, S., ... Salmon, E. (2006). Orbitofrontal dysfunction related to both apathy and disinhibition in frontotemporal dementia. *Dement Geriatr Cogn Disord* 21, 373-379.
- Petrides, M., Tomaiuolo, F., Yeterian, E. H., Pandya, D. N. (2012). The prefrontal cortex: comparative architectonic organization in the human and the macaque monkey brains. *Cortex*, 48, 46-57.

- Pfeffer, R. I., Kurosaki, T. T., Harrah, C. H., Chance, J. M., Filos, S. (1982).  
Measurement of functional activities in older adults in the community. *J Gerontol*, 37, 323-329.
- Phan, K. L., Wager, T., Taylor, S. F., Liberzon, I. (2002). Functional neuroanatomy of emotion: a meta-analysis of emotion activation studies in PET and fMRI. *NeuroImage*, 16, 331-348.
- Pickering-Brown, S. M., Rollinson, S., Du Plessis, D., Morrison, K. E., Varma, A., Richardson, A. M. T., Mann, D. M. A. (2008). Frequency and clinical characteristics of progranulin mutation carriers in the Manchester frontotemporal lobar degeneration cohort: comparison with patients with MAPT and no known mutations. *Brain*, 131, 721-731.
- Pietrzyk, U. (1997). Positron emission tomography: pyshical background and applications (edición revisada en 2011). Wuppertal: Shaker Verla
- Piguet, O. (2011). Eating disturbance in behavioural-variant frontotemporal dementia. *J mol neurosci*, 45, 589-593.
- Piguet, O., Hornberger, M., Mioshi, E., Hodges, J. R. (2011). Behavioural-variant frontotemporal dementia: diagnosis, clinical staging, and management. *Lancet Neurol*, 10, 162-172.
- Pluck, G. C., Brown, R. G. (2002). Apathy in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 73, 636-642.
- Poeppel, D., Hickok, G. (2004). Towards a new functional anatomy of language. *Cognition*, 92, 1-12.
- Postiglione, A., Milan, G., Pappatà, S., De Falco, C., Lamenza, F., Schiattarella, V., Striano, S. (2008). Fronto-temporal dementia presenting as Geschwind's syndrome. *Neurocase*, 14, 264-270.

- Postuma, R. B., Dagher, A. (2006). Basal ganglia functional connectivity based on a meta-analysis of 126 positron emission tomography and functional magnetic resonance imaging publications. *Cereb Cortex*, 16, 1508-1521.
- Powell, J. H., al-Adawi, S., Morgan, J., Greenwood, R. J. (1996). Motivational deficits after brain injury: effects of bromocriptine in 11 patients. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 60, 416-421.
- Prayson, RA. (2005). *Neuropathology*. Philadelphia: Elsevier Churchill Livingstone.
- Prestia, A., Caroli, A., van der Flier, W. M., Ossenkoppele, R., Van Berckel, B., Barkhof, F., Frisoni, G. B. (2013). Prediction of dementia in MCI patients based on core diagnostic markers for Alzheimer disease. *Neurology*, 80, 1048-1056.
- Procter, A. W., Qurne, M., Francis, P. T. (1999). Neurochemical features of frontotemporal dementia. *Dement Geriatr Cogn Disord*, 10 Suppl 1, 80-84.
- Quaranta, D., Marra, C., Rossi, C., Gainotti, G., Masullo, C. (2012). Different Apathy Profile in Behavioral Variant of Frontotemporal Dementia and Alzheimer's Disease: A Preliminary Investigation. *Curr Gerontol Geriatr Res*, 719250
- Quintana, M., Peña-Casanova, J., Sánchez-Benavides, G., Langohr, K., Manero, R. M., Aguilar, M., ... Neuronorma Study Team. (2011). Spanish multicenter normative studies (Neuronorma project): norms for the abbreviated Barcelona Test. *Arch Clin Neurol*, 26, 144-157.
- Rascovsky, K., Hodges, J. R., Kipps, C. M., Johnson, J. K., Seeley, W. W., Mendez, M. F., ... Miller, B. M. (2007). Diagnostic criteria for the behavioral variant of frontotemporal dementia (bvFTD): current limitations and future directions. *Alzheimer Dis Assoc Disord*, 21, S14-18.

- Rascovsky, K., Salmon, D. P., Lipton, A. M., Leverenz, J. B., DeCarli, C., Jagust, W. J., ... Galasko, D. (2005). Rate of progression differs in frontotemporal dementia and Alzheimer disease. *Neurology*, 65, 397-403.
- Ratnavalli, E., Brayne, C., Dawson, K., Hodges, J. R. (2002). The prevalence of frontotemporal dementia. *Neurology*, 58, 1615-1621.
- Rea, R., Carotenuto, A., Fasanaro, A. M., Traini, E., Amenta, F. (2014). Apathy in Alzheimer's Disease: Any Effective Treatment? *The Scientific World Journal*. doi.org/10.1155/2014/421385
- Reeves, R. R., Perry, C. L. (2013). Aripiprazole for sexually inappropriate vocalizations in frontotemporal dementia. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, 33, 145-146.
- Reiman, E. M. (2011). Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography: Emerging Roles in the Evaluation of Putative Alzheimer's Disease-Modifying Treatments. *Neurobiol Aging*, 32 (Suppl 1), S44-S47.
- Reiman, E. M., Caselli, R. J., Yun, L. S., Chen, K., Bandy, D., Minoshima, S., ... Osborne, D. (1996). Preclinical evidence of Alzheimer's disease in persons homozygous for the epsilon 4 allele for apolipoprotein E. *N Eng J Med*, 334, 752-758.
- Reisberg, B., Ferris, S. H., de Leon, M. J., Crook, T. (1982). The Global Deterioration Scale for assessment of primary degenerative dementia. *Am J Psychiatry*, 139, 1136-1139.
- Reitz, C., Brayne, C., Mayeux, R. (2011). Epidemiology of Alzheimer disease. *Nat Rev Neurol*, 7, 137-152.

- Reyes, S., Viswanathan, A., Godin, O., Dufouil, C., Benisty, S., Hernandez, K., ...  
Chabriat, H. (2009). Apathy: a major symptom in CADASIL. *Neurology*, 72(9), 905-910.
- Richard, I. H. (2006). Apathy does not equal depression in Parkinson disease: why we should care. *Neurology*, 67, 10-11.
- Ridgway, G. R., Henley, S. M. D., Rohrer, J. D., Scahill, R. I., Warren, J. D., Fox, N. C. (2008). Ten simple rules for reporting voxel-based morphometry studies. *NeuroImage*, 40, 1429-1435.
- Roberson, E. D., Hesse, J. H., Rose, K. D., Slama, H., Johnson, J. K., Yaffe, K., ...  
Miller, B. L. (2005). Frontotemporal dementia progresses to death faster than Alzheimer disease. *Neurology*, 65, 719-725.
- Robert, P. H., Berr, C., Volteau, M., Bertogliati, C., Benoit, M., Sarazin, M., ...  
PréAL study. (2006). Apathy in patients with mild cognitive impairment and the risk of developing dementia of Alzheimer's disease: a one-year follow-up study. *Clin Neurol Neurosurg*, 108, 733-736.
- Robert, P. H., Claret, S., Benoit, M., Koutaich, J., Bertogliati, C., Tible, O., ...  
Bedoucha, P. (2002). The apathy inventory: assessment of apathy and awareness in Alzheimer's disease, Parkinson's disease and mild cognitive impairment. *Int J Geriatr Psychiatry*, 17, 1099-1105.
- Robert, P., Onyike, C. U., Leentjens, A. F. G., Dujardin, K., Aalten, P., Starkstein, S.,  
Byrne, J. (2009). Proposed diagnostic criteria for apathy in Alzheimer's disease and other neuropsychiatric disorders. *Eur Psychiatry*, 24, 98-104.
- Rogalski, E. J., Mesulam, M. M. (2009). Clinical trajectories and biological features of primary progressive aphasia (PPA). *Curr Alzheimer Res*, 6, 331-336.

- Rohrer, J. D., Geser, F., Zhou, J., Gennatas, E. D., Sidhu, M., Trojanowski, J. Q., ... Seeley, W. W. (2010). TDP-43 subtypes are associated with distinct atrophy patterns in frontotemporal dementia. *Neurology*, 75, 2204-2211.
- Rohrer, J. D., Warren, J. D. (2010). Phenomenology and anatomy of abnormal behaviours in primary progressive aphasia. *J Neurol Sci*, 293, 35-38.
- Rosenberg, P. B., Lanctôt, K. L., Drye, L. T., Herrmann, N., Scherer, R. W., Bachman, D. L., ... ADMET Investigators, null. (2013). Safety and efficacy of methylphenidate for apathy in Alzheimer's disease: a randomized, placebo-controlled trial. *J Clin Psychiatry*, 74, 810-816.
- Rosen, H. J., Allison, S. C., Ogar, J. M., Amici, S., Rose, K., Dronkers, N., ... Gorno-Tempini, M. L. (2006). Behavioral features in semantic dementia vs other forms of progressive aphasia. *Neurology*, 67, 1752-1756.
- Rosen, H. J., Allison, S. C., Schauer, G. F., Gorno-Tempini, M. L., Weiner, M. W., Miller, B. L. (2005). Neuroanatomical correlates of behavioural disorders in dementia. *Brain*, 128, 2612-2625.
- Rosen, H. J., Hartikainen, K. M., Jagust, W., Kramer, J. H., Reed, B. R., Cummings, J. L., ... Miller, B. L. (2002). Utility of clinical criteria in differentiating frontotemporal lobar degeneration (FTLD) from AD. *Neurology*, 58, 1608-1615.
- Rosso, S. M., Kaat, L. D., Baks, T., Joosse, M., Koning, I. de, Pijnenburg, Y., ... Swieten, J. C. van. (2003). Frontotemporal dementia in The Netherlands: patient characteristics and prevalence estimates from a population-based study. *Brain*, 126, 2016-2022.
- Rozzini, L., Lussignoli, G., Padovani, A., Bianchetti, A., Trabucchi, M. (1997). Alzheimer disease and frontotemporal dementia. *Arch Neurol*, 54, 350.

- Sagarra Mur, D., Oliván Usieto, J. A. (2010). [Frontotemporal dementia and motor neuron disease]. *Neurología*, 25, 62-63.
- Sagen, U., Finset, A., Moum, T., Mørland, T., Vik, T. G., Nagy, T., Dammen, T. (2010). Early detection of patients at risk for anxiety, depression and apathy after stroke. *Gen Hosp Psychiatry*, 32, 80-85.
- Salmond, C. H., Ashburner, J., Vargha-Khadem, F., Connelly, A., Gadian, D. G., Friston, K. J. (2002). Distributional assumptions in voxel-based morphometry. *NeuroImage*, 17, 1027-1030.
- Sánchez-Benavides, G., Manero, R. M., Quiñones-Ubeda, S., de Sola, S., Quintana, M., Peña-Casanova, J. (2009). Spanish version of the Bayer Activities of Daily Living scale in mild cognitive impairment and mild Alzheimer disease: discriminant and concurrent validity. *Dement Geriatr Cogn Disord* 27, 572-578.
- Sapolsky, D., Bakkour, A., Negreira, A., Nalipinski, P., Weintraub, S., Mesulam, M.-M., Dickerson, B. C. (2010). Cortical neuroanatomic correlates of symptom severity in primary progressive aphasia. *Neurology*, 75, 358-366.
- Sarasola, D., de Luján-Calcano, M., Sabe, L., Crivelli, L., Torralva, T., Roca, M., ... Manes, F. (2005). [Validity of the Spanish version of the Addenbrooke's Cognitive Examination for the diagnosis of dementia and to differentiate Alzheimer's disease and frontotemporal dementia]. *Rev Neurol*, 41, 717-721.
- Seeley, W. W. (2008). Selective functional, regional, and neuronal vulnerability in frontotemporal dementia. *Curr Opin Neurol*, 21, 701-707.
- Seeley, W. W., Crawford, R. K., Zhou, J., Miller, B. L., Greicius, M. D. (2009). Neurodegenerative diseases target large-scale human brain networks. *Neuron*, 62, 42-52

- Seeley, W. W., Crawford, R., Rascovsky, K., Kramer, J. H., Weiner, M., Miller, B. L., Gorno-Tempini, M. L. (2008). Frontal Paralimbic Network Atrophy in Very Mild Behavioral Variant Frontotemporal Dementia. *Arch Neurol*, 65, 249-255.
- Semendeferi, K., Lu, A., Schenker, N., Damasio, H. (2002). Humans and great apes share a large frontal cortex. *Nat Neurosci*, 5, 272-276.
- Shinagawa, S., Ikeda, M., Nestor, P. J., Shigenobu, K., Fukuhara, R., Nomura, M., Hodges, J. R. (2009). Characteristics of abnormal eating behaviours in frontotemporal lobar degeneration: a cross-cultural survey. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 80, 1413-1414.
- Silverman, D. H. (2009). PET in the evaluation of Alzheimer's disease and related disorders. New York: Springer.
- Silverman, D. H. (2004). Brain 18F-FDG PET in the diagnosis of neurodegenerative dementias: comparison with perfusion SPECT and with clinical evaluations lacking nuclear imaging. *Journal of Nuclear Medicine: Official Publication, Society of Nuclear Medicine*, 45, 594-607.
- Silverman, D. H., Small, G. W., Chang, C. Y., Lu, C. S., Kung De Aburto, M. A., Chen, W., ... Phelps, M. E. (2001). Positron emission tomography in evaluation of dementia: Regional brain metabolism and long-term outcome. *JAMA*, 286, 2120-2127.
- Simmons, W. K., Martin, A. (2009). The anterior temporal lobes and the functional architecture of semantic memory. *J Int Neuropsychol Int*, 15, 645-649.
- Simon, J. J., Biller, A., Walther, S., Roesch-Ely, D., Stippich, C., Weisbrod, M., Kaiser, S. (2010). Neural correlates of reward processing in schizophrenia--relationship to apathy and depression. *Schizophr Res*, 118, 154-161.

- Sjögren, M., Minthon, L., Passant, U., Blennow, K., Wallin, A. (1998). Decreased monoamine metabolites in frontotemporal dementia and Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging*, 19, 379-384.
- Sjögren, M., Wikkelsö, C., Ostling, S., Wallin, A., Blennow, K. (2002). Biological correlates of clinical subgroups of Alzheimer's disease. *Dement Geriatr Cogn Disord* 14, 191-197.
- Small, G. W., Ercoli, L. M., Silverman, D. H. S., Huang, S.-C., Komo, S., Bookheimer, S. Y., Phelps, M. E. (2000). Cerebral metabolic and cognitive decline in persons at genetic risk for Alzheimer's disease. *Proc Natl Acad Sci US*, 97, 6037-6042.
- Small, G. W., Kepe, V., Ercoli, L. M., Siddarth, P., Bookheimer, S. Y., Miller, K. J., Barrio, J. R. (2006). PET of brain amyloid and tau in mild cognitive impairment. *N Eng J Med*, 355, 2652-2663.
- Snowden, J. S., Austin, N. A., Sembi, S., Thompson, J. C., Craufurd, D., Neary, D. (2008). Emotion recognition in Huntington's disease and frontotemporal dementia. *Neuropsychologia*, 46, 2638-2649.
- Snowden, J. S., Pickering-Brown, S. M., Mackenzie, I. R., Richardson, A. M. T., Varma, A., Neary, D., Mann, D. M. A. (2006). Progranulin gene mutations associated with frontotemporal dementia and progressive non-fluent aphasia. *Brain*, 129, 3091-3102.
- Sockeel, P., Dujardin, K., Devos, D., Deneve, C., Destee, A., Defebvre, L. (2006). The Lille apathy rating scale (LARS), a new instrument for detecting and quantifying apathy: validation in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 77, 579-584.

- Sollberger, M., Stanley, C. M., Wilson, S. M., Gyurak, A., Beckman, V., Growdon, M., ... Rankin, K. P. (2009). Neural basis of interpersonal traits in neurodegenerative diseases. *Neuropsychologia*, 47, 2812-2827.
- Sperling, R. A., Aisen, P. S., Beckett, L. A., Bennett, D. A., Craft, S., Fagan, A. M., ... Phelps, C. H. (2011). Toward defining the preclinical stages of Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement*, 7, 280-292.
- Spillantini, M. G., Goedert, M. (2013). Tau pathology and neurodegeneration. *Lancet Neurol*, 12, 609-622.
- Srikanth, S., Nagaraja, A. V., Ratnavalli, E. (2005). Neuropsychiatric symptoms in dementia-frequency, relationship to dementia severity and comparison in Alzheimer's disease, vascular dementia and frontotemporal dementia. *J Neurol Sci*, 236, 43-48.
- Stanton, B. R., Leigh, P. N., Howard, R. J., Barker, G. J., Brown, R. G. (2013). Behavioural and emotional symptoms of apathy are associated with distinct patterns of brain atrophy in neurodegenerative disorders. *J Neurol*, 260, 2481-2490.
- Starkstein SE. (2000). Apathy and withdrawal. *Int Psychogeriatr*, 12 (Suppl 1), 135-138.
- Starkstein, S. E., Ingram, L., Garau, M. L., Mizrahi, R. (2005). On the overlap between apathy and depression in dementia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 76, 1070-1074.

- Starkstein, S. E., Jorge, R., Mizrahi, R., Robinson, R. G. (2006). A prospective longitudinal study of apathy in Alzheimer's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 77, 8-11.
- Starkstein, S. E., Leentjens, A. F. G. (2008). The nosological position of apathy in clinical practice. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 79, 1088-1092.
- Starkstein, S. E., Mayberg, H. S., Preziosi, T. J., Andrezejewski, P., Leiguarda, R., Robinson, R. G. (1992). Reliability, validity, and clinical correlates of apathy in Parkinson's disease. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*, 4, 134-139.
- Starkstein, S. E., Merello, M., Brockman, S., Bruce, D., Petracca, G., Power, B. D. (2009). Apathy predicts more severe parkinsonism in Alzheimer's disease. *Am J Geriatr Psychiatry*, 17, 291-298.
- Starkstein, S. E., Mizrahi, R., Capizzano, A. A., Acion, L., Brockman, S., Power, B. D. (2009). Neuroimaging correlates of apathy and depression in Alzheimer's disease. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*, 21, 259-265.
- Strauss, M. E., Sperry, S. D. (2002). An informant-based assessment of apathy in Alzheimer disease. *Neuropsychiatry, Neuropsychology, and Behavioral Neurology*, 15, 176-183.
- Sturm, V. E., Ascher, E. A., Miller, B. L., Levenson, R. W. (2008). Diminished Self-Conscious Emotional Responding in Frontotemporal Lobar Degeneration Patients. *Emotion*, 8, 861-869.
- Stuss DT, van Reekum R, Murphy KJ (2000). Differentiation of states and causes of apathy. In: Borod J. (Ed.), *The Neuropsychology of Emotion* (pp 340–363). New York: Oxford University Press.

- Tanaka, M., Namiki, C., Thuy, D. H. D., Yoshida, H., Kawasaki, K., Hashikawa, K., Kita, T. (2004). Prediction of psychiatric response to donepezil in patients with mild to moderate Alzheimer's disease. *J Neurol Sci*, 225, 135-141.
- Tatsch, M. F., Bottino, C. M. de C., Azevedo, D., Hototian, S. R., Moscoso, M. A., Folquitto, J. C., ... Louzã, M. R. (2006). Neuropsychiatric symptoms in Alzheimer disease and cognitively impaired, nondemented elderly from a community-based sample in Brazil: prevalence and relationship with dementia severity. *Am J Geriatr Psychiatry*, 14, 438-445.
- Tekin, S., Fairbanks, L. A., O'Connor, S., Rosenberg, S., Cummings, J. L. (2001). Activities of daily living in Alzheimer's disease: neuropsychiatric, cognitive, and medical illness influences. *Am J Geriatr Psychiatry*, 9, 81-86.
- Tesi, G., Boutourline Young, H. (1962). A standardization of Raven's Progressive Matrices 1938 (Revised Order 1956). *Arch Psicol Neurol Psichiatr*, 23, 455-464.
- Teunisse, S., Derix, M. M. (1991). [Measurement of activities of daily living in patients with dementia living at home: development of a questionnaire]. *Tijdschr Gerontol Geriatr*, 22, 53-59.
- Thobois, S., Ardouin, C., Lhommée, E., Klinger, H., Lagrange, C., Xie, J., ... Krack, P. (2010). Non-motor dopamine withdrawal syndrome after surgery for Parkinson's disease: predictors and underlying mesolimbic denervation. *Brain*, 133, 1111-1127.
- Thompson, J. C., Snowden, J. S., Craufurd, D., Neary, D. (2002). Behavior in Huntington's disease: dissociating cognition-based and mood-based changes. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*, 14, 37-43.

- Torralva, T., Roca, M., Gleichgerrcht, E., Bekinschtein, T., Manes, F. (2009). A neuropsychological battery to detect specific executive and social cognitive impairments in early frontotemporal dementia. *Brain*, 132, 1299-1309.
- Torrente, F., Lischinsky, A., Torralva, T., López, P., Roca, M., Manes, F. (2011). Not always hyperactive? Elevated apathy scores in adolescents and adults with ADHD. *J Attention Disord*, 15, 545-556.
- Trejo-Martínez, D., Jiménez-Ponce, F., Marcos-Ortega, J., Conde-Espinosa, R., Fárber- Barquera, A., Velasco-Monroy, AL., Velasco-Campos, F. (2007). Aspectos anatómicos y funcionales sobre el área de Broca en neurocirugía funcional. *Rev Med Hosp Gen Mex*, 70, 141-149.
- Urwin, H., Josephs, K. A., Rohrer, J. D., Mackenzie, I. R., Neumann, M., Authier, A., ... Isaacs, A. M. (2010). FUS pathology defines the majority of tau- and TDP-43-negative frontotemporal lobar degeneration. *Acta Neuropathol*, 120, 33-
- Vandenberghe, R., Adamczuk, K., Dupont, P., Laere, K. V., Chetelat, G. (2013). Amyloid PET in clinical practice: Its place in the multidimensional space of Alzheimer's disease. *NeuroImage*, 2, 497-511.
- Vercelletto, M., Boutoleau-Bretonnière, C., Volteau, C., Puel, M., Auriacombe, S., Sarazin, M., ... Lacomblez, L. (2011). Memantine in behavioral variant frontotemporal dementia: negative results. *J Alzheimers Dis*, 23, 749-759.
- Villemagne, V. L., Okamura, N. (2014). In vivo tau imaging: obstacles and progress. *Alzheimers Dement*, 10 (3 Suppl), S254-264.
- Villemagne, V. L., Pike, K. E., Chetelat, G., Ellis, K. A., Mulligan, R. S., Bourgeat, P., ... Rowe, C. C. (2011). Longitudinal Assessment of A $\beta$  and Cognition in Aging and Alzheimer Disease. *Ann Neurol*, 69, 181-192.

- Volle, E., Kinkingnéhun, S., Pochon, J.-B., Mondon, K., Thiebaut de Schotten, M., Seassau, M., ... Levy, R. (2008). The functional architecture of the left posterior and lateral prefrontal cortex in humans. *Cereb Cortex*, 18, 2460-2469.
- Wahlund, L. O., Barkhof, F., Fazekas, F., Bronge, L., Augustin, M., Sjögren, M., ... Scheltens, P. (2001). A New Rating Scale for Age-Related White Matter Changes Applicable to MRI and CT. *Stroke*, 32, 1318-1322.
- Watanabe, M. (2008). [Motivational control of learning in the prefrontal cortex]. *Brain Nerve*, 60, 815-824.
- Wells, RG., deKemp, RA., Beanlands, RSB. (2009). Positron emission tomography instrumentation. En: Heller GV, Mann A y Hendel R, Nuclear cardiology: technical applications. New York: McGraw-Hill Medical.
- Westbury, C., Bub, D. (1997). Primary progressive aphasia: a review of 112 cases. *Brain Lang*, 60, 381-406.
- Whitwell, J. L., Jack, C. R., Senjem, M. L., Parisi, J. E., Boeve, B. F., Knopman, D. S., ... Josephs, K. A. (2009). MRI Correlates of Protein Deposition and Disease Severity in Postmortem Frontotemporal Lobar Degeneration. *Neurodegener dis*, 6, 106-117.
- Wicklund, A. H., Johnson, N., Rademaker, A., Weitner, B. B., Weintraub, S. (2007). Profiles of decline in activities of daily living in non-Alzheimer dementia. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 21, 8-13.
- Williams, G. B., Nestor, P. J., Hodges, J. R. (2005). Neural correlates of semantic and behavioural deficits in frontotemporal dementia. *NeuroImage*, 24, 1042-1051.

- Wilson, R. S., Hoganson, G. M., Rajan, K. B., Barnes, L. L., Mendes de Leon, C. F., Evans, D. A. (2010). Temporal course of depressive symptoms during the development of Alzheimer disease. *Neurology*, 75, 21-26.
- Winograd-Gurvich, C., Fitzgerald, P. B., Georgiou-Karistianis, N., Bradshaw, J. L., White, O. B. (2006). Negative symptoms: A review of schizophrenia, melancholic depression and Parkinson's disease. *Brain Res Bull*, 70, 312-321.
- Womack, K. B., Diaz-Arrastia, R., Aizenstein, H. J., Arnold, S. E., Barbas, N. R., Boeve, B. F., ... Foster, N. L. (2011). Temporoparietal hypometabolism is common in FTLD and is associated with imaging diagnostic errors. *Arch Neurol*, 68, 329-337.
- Wood, J. N., Grafman, J. (2003). Human prefrontal cortex: processing and representational perspectives. *Nat Rev Neurosci*, 4, 139-147.
- Yakushev, I., Landvogt, C., Buchholz, H.-G., Fellgiebel, A., Hammers, A., Scheurich, A., ... Bartenstein, P. (2008). Choice of reference area in studies of Alzheimer's disease using positron emission tomography with fluorodeoxyglucose-F18. *Psychiatry Res*, 164, 143-153.
- Yang, Y., Schmitt, H. P. (2001). Frontotemporal dementia: evidence for impairment of ascending serotonergic but not noradrenergic innervation. Immunocytochemical and quantitative study using a graph method. *Acta Neuropathol*, 101, 256-270.
- Yao, H., Takashima, Y., Mori, T., Uchino, A., Hashimoto, M., Yuzuriha, T., ... Sasaguri, T. (2009). Hypertension and white matter lesions are independently associated with apathetic behavior in healthy elderly subjects: the Sefuri brain MRI study. *Hypertension Res*, 32, 586-590.

- Yelnik, J. (2002). Functional anatomy of the basal ganglia. *Mov Disord*, 17 Suppl 3, S15-21.
- Zamboni, G., Huey, E. D., Krueger, F., Nichelli, P. F., Grafman, J. (2008). Apathy and disinhibition in frontotemporal dementia. *Neurology*, 71, 736-742.
- Zgaljardic, D. J., Borod, J. C., Foldi, N. S., Rocco, M., Mattis, P. J., Gordon, M. F., Eidelberg, D. (2007). Relationship between self-reported apathy and executive dysfunction in nondemented patients with Parkinson disease. *Cogn Behav Neurol*, 20, 184-192.
- Zilles, K., Amunts, K. (2010). Centenary of Brodmann's map--conception and fate. *Nat Rev Neurosci*, 11, 139-145.

## **8. ANEXOS**



---

**ANEXO I. CRITERIOS DIAGNÓSTICOS DE APATÍA** (Robert y cols., 2009)

---

Se deben cumplir los criterios A, B, C y D

---

**A. Pérdida o disminución de la motivación en comparación con el nivel previo de funcionamiento del paciente, que no es acorde a su edad o a su cultura**

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

**Dominio B1: Pérdida o disminución de conductas dirigidas por objetivos. Al menos uno de los siguientes:**

- Falta de conductas autoiniciadas (por ejemplo, iniciar una conversación, realizar tareas de la rutina diaria, buscar contacto social)
- Falta de conductas en respuesta a estímulos externos (por ejemplo, responder a una conversación, participar en actividades sociales)

**Dominio B2: Pérdida o disminución de actividad cognitiva dirigida por objetivos. Al menos uno de los siguientes:**

- Ausencia de ideas y curiosidad espontáneas por eventos nuevos y cotidianos (por ejemplo, retos, noticias recientes, oportunidades sociales, asuntos personales y familiares)
- Ausencia de ideas y curiosidad por eventos nuevos y cotidianos relacionados con el entorno (residencia, vecindario o comunidad)

**Dominio B3: Pérdida o disminución de respuesta emocional. Al menos uno de los siguientes:**

- Falta emotividad espontánea (sensación subjetiva de ausencia de emociones o frialdad emocional percibida por otros)
- Falta de respuesta emocional ante estímulos positivos o negativos (por ejemplo, fallecimiento o enfermedad de un ser querido, noticias, eventos novedosos)

**C. Los síntomas (A-B) causan un deterioro significativo en el ámbito personal, social o laboral**

**D. Los síntomas (A-B) no se deben a una alteración física (por ejemplo, ceguera o hipoacusia) o motora, disminución del nivel de consciencia o uso de sustancias psicoactivas (por ejemplo, drogas o medicación)**

---

## ANEXO II. CRITERIOS DIAGNÓSTICOS DE LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER (NIA-AA, 2011)

---

- **Demencia debida a EA posible: criterios clínicos centrales**

Se debería establecer un diagnóstico de demencia debida a EA en cualquiera de las circunstancias que se mencionan en los siguientes apartados:

- Curso atípico: el curso atípico cumple con los criterios clínicos centrales para demencia debida a EA en los términos relativos a la naturaleza de los déficits cognitivos, pero bien tiene un comienzo súbito del deterioro cognitivo, o bien muestra un detalle histórico insuficiente o no está suficientemente documentado un declive progresivo.
- Presentación etiológicamente mixta: cumple con todos los criterios centrales para la demencia debida a EA, pero existe evidencia de:
  - Enfermedad cerebrovascular concomitante, definida mediante una historia de ictus con relación temporal con el comienzo o el empeoramiento del deterioro cognitivo, o la presencia de infartos múltiples o extensos, o de una fuerte carga de hiperintensidades en la sustancia blanca, o
  - Características de la demencia con cuerpos de Lewy distintas de la demencia en sí, o
  - Evidencia de otra enfermedad neurológica, o de una comorbilidad médica no neurológica, o del uso de medicación, que pudieran tener un efecto sustancial sobre la cognición.

- **Demencia debida a EA probable: criterios clínicos centrales**

La demencia debida a EA probable es diagnosticada cuando el paciente cumple con los criterios de demencia en general y, además, tiene las siguientes características:

- Comienzo insidioso. Los síntomas tienen un comienzo gradual desde meses a años, no súbito entre horas o días
- Una historia bien definida de empeoramiento de la cognición obtenida mediante informe u observación, y
- Los déficits cognitivos iniciales y más prominentes son evidentes en la historia clínica y en el examen clínico en una de las categorías siguientes:
  - Presentación amnésica: deterioro en el aprendizaje y en el recuerdo de información aprendida recientemente
  - Presentaciones no amnésicas:
    - Lenguaje
    - Visuoespacial
    - Disfunción ejecutiva

El diagnóstico de demencia debida a EA probable no debería ser aplicado cuando exista evidencia de:

- Enfermedad cerebrovascular sustancial concomitante, definida por una historia de
-

---

ictus con relación temporal con el comienzo o el empeoramiento del deterioro cognitivo; o la presencia de infartos múltiples o extensos o una fuerte carga de hiperintensidades en la sustancia blanca; o

- Características centrales de demencia con cuerpos de Lewy distintas de la demencia en sí; o
- Características prominentes de la variante conductual de la demencia frontotemporal; o
- Características prominentes de la variante semántica de la progresiva primaria o de la variante no fluente/agramatical de la afasia progresiva primaria; o
- Evidencia de otra enfermedad neurológica activa concurrente, o de una comorbilidad médica no neurológica, o del uso de medicación, que pudieran tener un efecto sustancial sobre la cognición.

- **Demencia debida a EA probable con un nivel de certeza incrementado**

- Demencia debida a EA probable con declive documentado: evidencia de deterioro cognitivo progresivo en evaluaciones subsiguientes, basada en la información aportada por los acompañantes, y la evaluación cognitiva (mediante una exploración neuropsicológica formal o exámenes estandarizados del estado mental).
- Demencia debida a EA probable en un portador de una mutación genética causante de EA: en personas que cumplen con los criterios clínicos centrales para demencia debida a EA probable, la evidencia de una mutación genética causal (en los genes de la proteína precursora de amiloide APP, de la presenilina 1 -PSEN1- o de la presenilina 2 -PSEN2-) aumenta la certeza de que la condición está causada por patología de EA. El alelo  $\epsilon 4$  del gen de la Apolipoproteína E (APOE) no se considera dentro de esta categoría.

- **Demencia debida a EA probable con evidencia de proceso fisiopatológico de EA**

Los principales biomarcadores de EA que han sido ampliamente investigados durante la elaboración de estos criterios pueden dividirse en dos clases, según el parámetro biológico que miden:

- Biomarcadores del depósito de proteína  $\beta$ -amiloide ( $\beta A$ ): niveles bajos de proteína  $\beta A_{42}$  en líquido cefalorraquídeo, y positividad en la neuroimagen de amiloide en tomografía de emisión de positrones (PET).
- Biomarcadores de lesión o degeneración neuronal: proteína tau ( $\tau$ ) elevada en el líquido cefalorraquídeo (tanto la proteína  $\tau$  total como la fosforilada), captación disminuida de fluorodesoxiglucosa en el córtex temporoparietal en la PET y/o una atrofia desproporcionada en la neuroimagen de resonancia magnética (RM) en el córtex temporal y parietal.

\* En las personas que cumplen con los criterios clínicos centrales de demencia debida a EA probable, la evidencia del biomarcador aumenta la certeza de que la base del síndrome clínico de demencia es el proceso fisiopatológico de la EA, en tres categorías posibles: claramente positiva, claramente negativa o indeterminada.

---

- **Demencia debida a EA posible con evidencia de proceso fisiopatológico de EA**

Pacientes que cumplen con criterios de una demencia no-EA, pero que tienen evidencia de biomarcadores de proceso fisiopatológico de EA o cumplen con los criterios neuropatológicos de EA. Entre los ejemplos posibles pueden estar pacientes que cumplan con los criterios clínicos de demencia con cuerpos de Lewy o de un subtipo de degeneración lobar frontotemporal, pero que tienen un estudio positivo de biomarcadores de EA, o en la autopsia se descubre que cumplen criterios patológicos de EA. Este diagnóstico no descarta la posibilidad de que esté presente también una segunda condición fisiopatológica.

- **Demencia debida a EA fisiopatológicamente probada**

Si cumple con los criterios clínicos y cognitivos para la demencia debida a EA descritos anteriormente y, además, el examen neuropatológico demuestra la presencia de patología de EA utilizando criterios ampliamente aceptados.

- **Demencia improbablemente debida a ENFERMEDAD DE ALZHEIMER**

- No cumple los criterios clínicos de demencia debida a EA
- Cumple determinados criterios, pero:
  - A pesar de cumplir los criterios clínicos de demencia posible o probable debida a EA, existe suficiente evidencia para un diagnóstico alternativo, como la demencia del virus de inmunodeficiencia adquirida (VIH), demencia de la enfermedad de Huntington, u otras que raramente se solapan con la EA, si es que alguna vez lo hacen.
  - A pesar de cumplir criterios clínicos de demencia debida a EA posible, son negativos los biomarcadores tanto de  $\beta$ A como de lesión neuronal.

---

*\*Nota:* EA: enfermedad de Alzheimer.

### ANEXO III. CRITERIOS DIAGNÓSTICOS DE LA DEMENCIA FRONTOTEMPORAL VARIANTE CONDUCTUAL (Rascovsky y cols., 2007).

- 
- **Enfermedad neurodegenerativa:** Deterioro progresivo del comportamiento y/o cognición evidenciado mediante la observación o la historia clínica
- 

- **Posible DFT vc**

Al menos tres de los siguientes síntomas cognitivos o conductuales, de forma persistente o recurrente (A-F):

- A. Desinhibición conductual precoz (3 años)
- B. Apatía o inercia precoz (3 años)
- C. Pérdida de empatía precoz (3 años)
- D. Conducta perseverante, estereotipada, compulsiva o con rituales
- E. Hiperoralidad y cambios en la dieta
- F. Perfil neuropsicológico: Déficits en la función ejecutiva con relativa preservación de la memoria y habilidades visuoespaciales

- **Probable DFT vc**

Todos los siguientes deben estar presentes:

- A. Cumplir criterios de DFT vc posible
- B. Deterioro funcional significativo
- C. Hallazgos compatibles en neuroimagen: Atrofia (TC o RM) o hipoperfusión (SPECT)/hipometabolismo (PET) frontal y/o temporal anterior

- **DFT vc definitiva**

Debe cumplirse el criterio A y estar presentes el B o el C:

- A. Cumplir criterios de DFT vc posible o probable
- B. Evidencia histopatológica de DLFT en biopsia o autopsia
- C. Presencia de una mutación patogénica conocida

- **Criterios de exclusión de DFT vc**

- A. Presencia de enfermedad médica o neurológica no degenerativa que explique mejor los déficits
- B. Presencia de enfermedad psiquiátrica que justifique la alteración conductual
- C. Presencia de biomarcadores altamente sugestivos de enfermedad de Alzheimer u otra enfermedad neurodegenerativa\*

---

\*Nota: El criterio C no es de exclusión para el diagnóstico de DFT vc posible; sí para el de DFT vc probable; DFT vc: demencia frontotemporal variante conductual; SPECT: Tomografía computarizada por emisión de fotón único.;PET: Tomografía por emisión de positrones; DLFT: degeneración lobar frontotemporal.

**ANEXO IV. CRITERIOS DIAGNÓSTICOS DE LA AFASIA PROGRESIVA PRIMARIA** (Gorno-Tempini y cols., 2011; Matías-Guiu y García-Ramos, 2012)

<b>Variante agramatical o no fluente</b>	Agramatismo en la producción del lenguaje o habla dificultosa, con esfuerzo, con errores inconsistentes y distorsiones (apraxia del habla)	Y <u>dos</u> de los siguientes: <ul style="list-style-type: none"> <li>◦ Afectación de la comprensión de frases gramaticalmente complejas</li> <li>◦ Comprensión de palabras sencillas respetada</li> <li>◦ Conocimiento de los objetos respetado</li> </ul>
<b>Demencia semántica</b>	Nominación por confrontación y comprensión de palabras sencillas alteradas	Y <u>tres</u> de los siguientes: <ul style="list-style-type: none"> <li>◦ Conocimiento de los objetos alterado, particularmente para términos poco utilizados o poco familiares</li> <li>◦ Dislexia superficial o disgrafía</li> <li>◦ Producción del lenguaje conservada (funciones gramatical y motora)</li> </ul>
<b>Variante logopénica</b>	Recuperación de palabras individuales en el habla espontánea, nominación y repetición de frases alteradas	Y <u>tres</u> de los siguientes: <ul style="list-style-type: none"> <li>◦ Errores fonológicos en el habla espontánea y la nominación</li> <li>◦ Comprensión de palabras sencillas y del conocimiento de los objetos respetados</li> <li>◦ Función motora del habla respetada</li> <li>◦ Ausencia de agramatismo franco</li> </ul>

## ANEXO V. HOJA DE REGISTRO

REGISTRO ESTUDIO CLÍNICO Y MEDIANTE NEUROIMAGEN FUNCIONAL DE LA APATÍA EN LA DFT Y LA EA		
<b>Fecha entrevista:</b>		
1	NHC	
2	Apellidos, Nombre	
3	F.nacimiento	
4	Teléfono	
5	Edad	
6	Peso	
7	Talla	
8	Sexo	1=varón, 2=mujer
9	Diagnóstico clínico	
10	Edad de inicio síntomas	
11.1	Fecha 1ª visita Neurología	
11.2	Edad al diagnóstico	
12.1	Grado de escolarización,	1=No escolarizado 2=Primarios incompletos 3=Primarios 4=Secundarios 5=Diplomatura 6=Licenciatura
12.2	Años de escolarización	
12.3	¿Leía y escribía?	1=analfabeto 2=leía y escribía sin fluidez 3=leía y escribía con fluidez
13	Profesión	
14.1	Idioma materno	
14.2	¿Segunda lengua? (materna o aprendida?)	
<b>ANTECEDENTES PERSONALES</b>		
15	HTA	1=sí, 2=no
16	DM	1=sí, 2=no
17	Dislipemia	1=sí, 2=no
18.1	Cardiopatía	1=sí, 2=no

18.2	¿Qué cardiopatía?	
19	Ictus previo	1=sí, 2=no
20	Preferencia manual	1=zurdo, 2=diestro, 3=lateralidad cruzada
21	Enfermedad motoneurona	1=sí, 2=no
22	Parkinsonismo	1=sí, 2=no
23	Trastorno psiquiátrico	1=sí, 2=no
24	¿Tr.auditivos?	
25	¿Tr.visuales?	
26	Otros AP	
<b>TRATAMIENTO</b>		
27	Cambios en la medicación en los últimos 3 meses	1=sí, 2=no
28	Neurolépticos	
29	Antidepresivos	
30	Antiepilépticos	
31	Hipnóticos-sedantes	
32	Por demencia:	
<b>ANTECEDENTES FAMILIARES</b>		
33.1	Demencia	1=sí, 2=no

33.2	Tipo de demencia	
34	Enfermedad psiquiátrica	
35	Enfermedad motoneurona	1=sí, 2=no
36	Parkinsonismo	1=sí, 2=no
<b>MANIFESTACIONES CLÍNICAS</b>		
37	Enfermedad actual (primeros síntomas, evolución, otros...).	
38	Primer síntoma	
39	Síntomas lingüísticos: ¿cuáles? ¿cuál primero?	
40	¿Cree que ha disminuído la fluencia desde el inicio?	
41	¿Problemas de memoria? ¿Cuándo?	
42	¿Conoce a la gente?	
45	¿Caídas precoces?	
46	¿Tr.deglución?	
47	¿Tr.marcha?	
48	¿Síncopes?	
48.2	Disautonomía?	

49	<b>Criterios Apatía (Robert, 2009)</b>	1=sí, 2=no
<b>EXPLORACIÓN</b>		
50	<p>Exploración neurológica general</p> <p>-Func.cognoscitivas:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>*negligencia (bisectriz).</li> <li>*extinción sensitiva y visual.</li> <li>*reflejos de liberación frontal: <ul style="list-style-type: none"> <li>palmomentoniano,</li> <li>grasping,</li> <li>hociqueo,</li> <li>glabelar.</li> </ul> </li> </ul> <p>-Pares craneales:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>*pupilas.</li> <li>*mov.oculares: Alineamiento.</li> <li style="padding-left: 20px;">Seguimiento.</li> <li style="padding-left: 20px;">Sacadas.</li> <li style="padding-left: 20px;">Sacadas reflejas.</li> <li>Otros:</li> <li>*resto de pares craneales.</li> </ul>	
	<p>-Motor:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>*fuerza</li> <li>*reflejos</li> <li>*r.plantar.</li> <li>*tono.</li> <li>*rigidez axial.</li> <li>*bradicinesia</li> <li>*Froment.</li> <li>*atrofia</li> <li>*fasciculaciones</li> </ul> <p>-Sensibilidad.</p>	
	<p>-Coordinación:</p> <p>-Apraxia visuoconstructiva copia casa</p>	
51	<ul style="list-style-type: none"> <li>*apraxia por imitación.</li> <li>*apraxia ideatoria.</li> </ul>	

52	Lateralidad (Test de Harris) *Ojo *Mano *Pie Conclusión:	
53	Evaluación del habla -disartria -apraxia del habla -apraxia orofacial (besar, silbar, sacar lengua, soplar).	
54	Apraxia de miembros	1=sí, 2=no
55	Apraxia orofacial	1=sí, 2=no
56	Parkinsonismo	1=sí, 2=no
57	Motoneurona	1=sí, 2=no
58	Alt. oculomotoras	1=sí, 2=no
59	Apraxia visuoespacial	1=sí, 2=no.
<b>TESTS NEUROPSICOLÓGICOS UTILIZADOS PREVIAMENTE</b>		
60.1	Fecha 1	
60.2	Fecha 2	
60.3	Fecha 3	
<b>TESTS NEUROPSICOLÓGICOS ACTUALES</b>		
61	Addenbrooke Cognitive Examination	Puntuación total:  Falla en:
62	MMSE (a partir del Addenbrooke)	Puntuación total:  Falla en:

<b>63. Test Barcelona</b>		
63.1	Orientación espacio	
63.2	Orientación en tiempo	
63.3	Series en orden inverso *Directa *Tiempo	
63.4	Repetición error semántico	
63.5	Evocación categorial *Semántica (animales) 1 min *Formal (p) 3 min	
63.6	Material verbal complejo *Directa *Tiempo	
63.7	Gesto simbólico *Orden *Imitación	
63.8	Mímica de uso de objeto *Orden *Imitación	
63.9	Imitación de posturas *Unimanual *Bimanual	
63.10	Secuencias de posturas	
63.11	Praxis constructiva gráfica a la copia *Directa *Tiempo	

63.12	Abstracción verbal *Semejanzas-abstracción	
	*Comprensión-abstracción	
<b>64. Neuronorma</b>		
64.1	Span verbal directo e inverso	
64.2	Span visual (cubos de Corsi)	
64.3	TMT A	
	TMT B	
64.4	SDMT	
64.5	Boston naming test	
64.6	Figura de Rey	
64.7	Free and cued selective reminding test	
64.8	Evocación verbal categorial	
64.9	Evocación categorial formal	
64.10	Stroop test	
64.11	VOSP	

64.12	Torre de Londres	
65	Test de los 5 puntos	
<b>EVALUACIÓN NEUROPSIQUIÁTRICA</b>		
66	NPI total (Frec x gravedad)	
	NPI-Delirios	
	NPI-Alucinaciones	
	NPI-Agitación/agresión	
	NPI-Depresión/disforia	
	NPI-Ansiedad	
	NPI-Excitación/euforia	
	NPI-Apatía/indiferencia	
	NPI-Desinhibición	
68	LARS total	
	Curiosidad Intelectual	
	Iniciativa de acción	
	Emoción	
	Autoconsciencia	
	Productividad diaria	
	Aficiones	
	Tomar la iniciativa	
	Búsqueda de novedades	
	Motivación	
	Respuesta emocional	
	Preocupación	
	Vida social	
	Autoconsciencia	
69	HDRS-17	
<b>EVALUACIÓN FUNCIONAL</b>		
70	IDDD	
71	FAQ	

72	CDR	
<b>ESTUDIOS DE NEUROIMAGEN</b>		
73	TC craneal	1=sí, 2=no
	Fecha TC	
	Resultado TC	
74	Resonancia Magnética	1=sí, 2=no
	Fecha RM	
	Resultado RM	
75	SPECT	1=sí, 2=no
	Fecha SPECT	
	Resultado SPECT	
76	PET	1=sí, 2=no
	Fecha PET	
	Resultado PET	

## ANEXO VI. VERSIÓN EN CASTELLANO DE LA LARS



### - Escala de Apatía de Lille -

#### 1. Productividad diaria

- ¿Qué hace durante el día? Hábleme sobre su vida diaria.

Tiempo que tarda en responder<sup>7</sup>

Sin respuesta	2
Respuesta después de insistirle	1
Respuesta espontánea, pero tras un cierto tiempo	0
Respuesta inmediata, una actividad mencionada sin dudar	-1
Respuesta inmediata, varias actividades mencionadas sin dudar	-2

Número y variedad de las actividades mencionadas

Ninguna	2
Una actividad, pero fue necesario insistir para que mencionara otra	1
Varias actividades mencionadas	0
Horario detallado de un día típico, pero hace lo mismo todos los días	-1
Horario detallado de un día típico, pero la respuesta muestra que sus actividades cambian según el día de la semana o según la estación (por ejemplo, trabajos domésticos, ir al cine, ver la televisión, jardinería, visitar a los amigos, etc.)	-2

## 2. Aficiones

- ¿Qué le interesa? ¿Qué le gusta hacer para mantenerse ocupado?

<sup>7</sup> El retraso tiene que reflejar un déficit o una ausencia de reactividad del sujeto. Los retrasos debidos a dificultades al hablar o al buscar las palabras adecuadas no deberían considerarse al puntuar estos elementos.

Tiempo que tarda en responder<sup>8</sup>

Sin respuesta	2
Respuesta después de insistirle	1
Respuesta espontánea, pero tras un cierto tiempo	0
Respuesta inmediata, una actividad mencionada sin dudar	-1
Respuesta inmediata, varias actividades mencionadas sin dudar	-2

Número de actividades mencionadas

Ninguna o solamente una	1
Varias	0
Siente tener que escoger entre tantas posibilidades	-1

- ¿Cuántas veces a la semana... (se dedica a la primera afición o al primer pasatiempo mencionados anteriormente)?

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

## 3. Tomar la iniciativa

- En general, ¿decide usted mismo hacer las cosas o tiene que animarle alguien un poco?

Me tienen que animar	1
N.A. <input type="checkbox"/> Respuesta inclasificable <input type="checkbox"/>	0
Me decido yo mismo a hacer las cosas	-1

- Cuando tiene que acudir a una cita, a una reunión o a una celebración formal, ¿alguien tiene que decirle que se arregle y se prepare?

Necesito que me lo digan	1
N.A. <input type="checkbox"/> Respuesta inclasificable <input type="checkbox"/>	0
Me arreglo y me preparo sin que me lo digan	-1

- Cuando tiene que concertar una cita (por ejemplo, con el médico o con el dentista), ¿lo hace usted mismo o espera a que alguien lo haga por usted?

Espero a que alguien lo haga por mí	1
N.A. <input type="checkbox"/> Respuesta inclasificable <input type="checkbox"/>	0
Lo hago yo mismo	-1

<sup>8</sup> El retraso tiene que reflejar un déficit o una ausencia de reactividad del sujeto. Los retrasos debidos a dificultades al hablar o al buscar las palabras adecuadas no deberían considerarse al puntuar estos elementos.

- ¿Participa espontáneamente en actividades de la vida diaria o alguien tiene que pedirselo?

Alguien tiene que pedirselo	1
N.A. <input type="checkbox"/> Respuesta inclasificable <input type="checkbox"/>	0
Participo espontáneamente	-1

#### 4. Búsqueda de novedades

- ¿Le gusta descubrir cosas nuevas (un nuevo programa de televisión o un nuevo libro)?

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

- ¿Le gusta probar nuevos productos, herramientas o recetas que no conoce?

No, eso no me interesa	1
N.A. <input type="checkbox"/> Respuesta inclasificable <input type="checkbox"/>	0
Sí, me gusta probar cosas que no conozco	-1

- ¿Le gusta visitar lugares en los que no ha estado nunca antes?

No, eso no me interesa	1
N.A. <input type="checkbox"/> Respuesta inclasificable <input type="checkbox"/>	0
Sí, me gusta visitar lugares en los que nunca he estado	-1

- Cuando va en coche o cuando viaja en tren o en autobús, ¿le gusta mirar el paisaje, las casas?

No, eso no me interesa	1
N.A. <input type="checkbox"/> Respuesta inclasificable <input type="checkbox"/>	0
Sí, me gusta ver si algo ha cambiado	-1

#### 5. Motivación – acciones voluntarias

- Cuando decide hacer alguna cosa, ¿le resulta fácil o difícil esforzarse?

Me resulta difícil esforzarme	1
N.A. <input type="checkbox"/> Respuesta inclasificable <input type="checkbox"/>	0
Me esfuerzo con facilidad	-1

- Cuando no consigue hacer alguna cosa, ¿intenta encontrar otras soluciones?

No, me rindo	1
N.A. <input type="checkbox"/> Respuesta inclasificable <input type="checkbox"/>	0
Sí, lo intento de nuevo	-1

- Cuando decide hacer alguna cosa, ¿continúa hasta el final o suele rendirse?

Suelo rendirme (me desanimo fácilmente)	1
N.A. <input type="checkbox"/> Respuesta inclasificable <input type="checkbox"/>	0
Continúo hasta el final	-1

- Cuando no puede encontrar algo (por ejemplo un documento o un objeto), ¿se esfuerza mucho en encontrarlo?

No, si no lo encuentro rápidamente, dejo de buscar	1
N.A. <input type="checkbox"/> Respuesta inclasificable <input type="checkbox"/>	0
Sí, sigo buscando hasta que lo encuentro	-1

#### 6. Respuesta emocional

- Cuando ve una película, ¿se emociona o se conmueve fácilmente?

No, no siento ninguna emoción especial	1
N.A. <input type="checkbox"/> Respuesta inclasificable <input type="checkbox"/>	0
Sí, me emociono fácilmente	-1

- Cuando alguien le cuenta un chiste o cuando ve un programa cómico en la televisión, ¿se ríe fácilmente?

No, no siento ninguna emoción especial	1
N.A. <input type="checkbox"/> Respuesta inclasificable <input type="checkbox"/>	0
Sí, me hace reír	-1

- Cuando oye buenas noticias, ¿se siente feliz?

No, no siento ninguna emoción especial	1
N.A. <input type="checkbox"/> Respuesta inclasificable <input type="checkbox"/>	0
Sí, me siento feliz	-1

- Cuando oye malas noticias, ¿se siente triste?

No, no siento ninguna emoción especial	1
N.A. <input type="checkbox"/> Respuesta inclasificable <input type="checkbox"/>	0
Sí, me siento triste, me preocupa	-1

#### 7. Preocupación

- Cuando tiene un problema (por ejemplo, cuando su televisor se estropea), ¿se preocupa?

No	1
N.A. <input type="checkbox"/> Respuesta inclasificable <input type="checkbox"/>	0
Sí, me preocupo fácilmente	-1

- Cuando algo no funciona o cuando sucede algo inesperado, ¿busca una solución?

No, me rindo	1
--------------	---

N.A. <input type="checkbox"/> Respuesta inclasificable <input type="checkbox"/>	0
Sí, busco una solución	-1

- Cuando su pareja o sus hijos tienen un problema poco importante (por ejemplo, cuando tienen alguna enfermedad leve), ¿se preocupa por ellos?

No, no me preocupa mucho	1
N.A. <input type="checkbox"/> Respuesta inclasificable <input type="checkbox"/>	0
Sí, me preocupo	-1

- ¿Le gusta preguntar habitualmente cómo están su familia y sus amigos?

No, suelo esperar a que alguien me diga cómo están	1
N.A. <input type="checkbox"/> Respuesta inclasificable <input type="checkbox"/>	0
Sí, les suelo preguntar cómo están (les llamo por teléfono, etc.)	-1

### 8. Vida social

- ¿Tiene amigos?

No, no muchos o ya no los veo	1
N.A. <input type="checkbox"/> Respuesta inclasificable <input type="checkbox"/>	0
Sí, y tener amigos es muy importante para mí	-1

- Cuando se encuentra con sus amigos, ¿le gusta pasar tiempo con ellos o le resulta pesado?

Me resulta pesado	1
N.A. <input type="checkbox"/> Respuesta inclasificable <input type="checkbox"/>	0
Me gusta	-1

- Al hablar con los demás, ¿suele iniciar usted la conversación o espera a que la otra persona hable primero?

Sólo hablo si alguien me habla primero	1
N.A. <input type="checkbox"/> Respuesta inclasificable <input type="checkbox"/>	0
Empiezo a hablar yo	-1

- Durante una discusión, ¿da usted su opinión o acepta la opinión de los demás?

Suelo aceptar la opinión de los demás	1
N.A. <input type="checkbox"/> Respuesta inclasificable <input type="checkbox"/>	0
Suelo dar mi opinión	-1

## 9. Autoconciencia

- Cuando ha terminado de hacer algo, ¿revisa usted la situación y piensa qué cosas han salido bien o han podido salir mal?

No, no pienso en el resultado	1
N.A. <input type="checkbox"/> Respuesta inclasificable <input type="checkbox"/>	0
Sí, reviso la situación	-1

- Después de tomar una decisión, ¿piensa a veces en si se ha equivocado?

No, me contento con lo que he decidido	1
N.A. <input type="checkbox"/> Respuesta inclasificable <input type="checkbox"/>	0
Sí, a veces me arrepiento de la decisión que he tomado	-1

- Cuando no se ha portado bien con alguien, ¿se siente a veces culpable?

No, no me importa	1
N.A. <input type="checkbox"/> Respuesta inclasificable <input type="checkbox"/>	0
Sí, me avergüenzo	-1

- Si, durante una discusión, se da cuenta de que está equivocado, ¿es capaz de admitirlo, al menos para usted mismo?

No, no admito que estoy equivocado	1
N.A. <input type="checkbox"/> Respuesta inclasificable <input type="checkbox"/>	0
Sí, lo admito	-1

Puntuación total	/36
------------------	-----

Sub-escalas		Puntuaciones
Productividad diaria	PD	-4 -3 -2 -1 0 1 2 3 4
Aficiones	AF	-4 -3 -2 -1 0 1 2 3 4
Tomar la iniciativa	INI	-4 -3 -2 -1 0 1 2 3 4
Búsqueda de novedades	BN	-4 -3 -2 -1 0 1 2 3 4
Motivación – Acciones voluntarias	M	-4 -3 -2 -1 0 1 2 3 4
Respuesta emocional	RE	-4 -3 -2 -1 0 1 2 3 4
Preocupación	P	-4 -3 -2 -1 0 1 2 3 4
Vida social	VS	-4 -3 -2 -1 0 1 2 3 4
Autoconciencia	AC	-4 -3 -2 -1 0 1 2 3 4

## ANEXO VII. CONSENTIMIENTO INFORMADO

### HOJA DE INFORMACIÓN AL PARTICIPANTE

**Título del estudio:** ESTUDIO CLÍNICO Y DE NEUROIMAGEN FUNCIONAL DE LA APATÍA EN LA DEMENCIA FRONTOTEMPORAL Y LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER

**Explicación general del estudio:** El servicio de Neurología de este Hospital está llevando a cabo un estudio de investigación clínica para analizar las características y la correlación neuroanatómica de la apatía en la demencia frontotemporal y la enfermedad de Alzheimer. La apatía es uno de los síndromes más frecuentes e invalidantes de las demencias. Este estudio pretende evaluar las características clínicas de la apatía en la demencia frontotemporal y la enfermedad de Alzheimer e identificar las áreas cerebrales afectadas mediante tomografía por emisión de positrones (PET).

#### **Procedimiento:**

##### 1. Entrevista y exploración

-En primer lugar se le realizará una entrevista para recabar datos demográficos (edad, sexo...) y acerca de su historia clínica.

-Seguidamente se le pasarán una serie de tests neuropsicológicos (lenguaje, memoria, atención, concentración, etc.) y escalas para valorar apatía y depresión. En algunos casos se le pedirá que vuelva otro día para repetir alguno de los test.

##### 2. Pruebas complementarias

-Se solicitará un PET cerebral para estudiar la función de diferentes áreas cerebrales.

**Beneficios:** Los beneficios que le brinda la participación en este proyecto incluyen el conocer mejor su forma de pensar, su capacidad verbal, memoria, atención, concentración, razonamiento y rapidez mental. También obtendremos información muy útil acerca de la anatomía y función de su cerebro. El disponer en nuestro hospital estos datos, tiene un interés especial para usted ya que sirve como una

“fotografía” de su estado actual que se podría comparar con las pruebas que se le puedan realizar dentro de varios años si su estado de salud lo requiriera.

Por otra parte, su contribución ayudará también a otros pacientes ya que mejorará el conocimiento acerca de la demencia frontotemporal y la enfermedad de Alzheimer, concretamente acerca de la apatía y las áreas cerebrales que juegan un papel importante en su aparición.

**Confidencialidad:** De acuerdo con la Ley 15/1999 de Protección de Datos de Carácter Personal, todos los registros se mantendrán de forma que su participación en este proyecto sea confidencial, de tal manera que si los resultados del estudio se hacen públicos, su nombre o datos confidenciales no aparecerán en ningún momento. Los datos obtenidos en este estudio podrán ser revisados por un monitor designado por el equipo de investigadores y serán usados exclusivamente para extraer conclusiones científicas. Su identidad sólo será conocida por el responsable del proyecto en el centro y sus colaboradores.

**Discontinuación del estudio:** Su participación en este proyecto es totalmente voluntaria y usted puede abandonar el mismo en el momento que lo desee y sin que ello repercuta en su asistencia sanitaria futura. En caso de tener alguna pregunta, por favor diríjase al responsable del estudio en el centro o a sus colaboradores. Se le entregará una copia de este documento.

**CONSENTIMIENTO INFORMADO (PACIENTE)**

Título del estudio: ESTUDIO CLÍNICO Y DE NEUROIMAGEN FUNCIONAL DE LA APATÍA EN LA DEMENCIA FRONTOTEMPORAL Y LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER

Yo, (nombre del voluntario).....

He leído la hoja de información que se me ha entregado.

He podido hacer preguntas sobre el estudio

He recibido suficiente información sobre el estudio

He recibido respuesta satisfactoria a mis preguntas

He hablado con (nombre del investigador).....

Comprendo que mi participación es voluntaria

Comprendo que puedo retirarme del estudio:

1. Cuando quiera
2. Sin tener que dar explicaciones
3. Sin que esto repercuta en mis cuidados médicos

Presto libremente mi conformidad para participar en el estudio

Firma del voluntario:

Nombre del voluntario: .....

Lugar: .....

Fecha: .....

Investigador .....

**CONSENTIMIENTO INFORMADO (ACOMPAÑANTE)**

Título del estudio: ESTUDIO CLÍNICO Y DE NEUROIMAGEN FUNCIONAL DE LA APATÍA EN LA DEMENCIA FRONTOTEMPORAL Y LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER

Yo, (nombre del acompañante).....

He leído la hoja de información que se me ha entregado.

He podido hacer preguntas sobre el estudio

He recibido suficiente información sobre el estudio

He recibido respuesta satisfactoria a mis preguntas

He hablado con (nombre del investigador).....

Comprendo que la participación en este estudio es voluntaria

Comprendo el sujeto puede retirarse del estudio:

1. Cuando quiera
2. Sin tener que dar explicaciones
3. Sin que esto repercuta en sus cuidados médicos

Presto libremente mi conformidad para que (nombre del voluntario).....

.....participe en el estudio

Firma del acompañante:

Nombre del acompañante: .....

Lugar: .....

Fecha: .....

Investigador .....