



## ORIGINAL

### Anosognosia en la enfermedad de Alzheimer: prevalencia, factores asociados e influencia en la evolución de la enfermedad<sup>☆</sup>



A. Castrillo Sanz<sup>a</sup>, M. Andrés Calvo<sup>b</sup>, I. Repiso Gento<sup>c</sup>, E. Izquierdo Delgado<sup>b</sup>, R. Gutiérrez Ríos<sup>d</sup>, R. Rodríguez Herrero<sup>e</sup>, F. Rodríguez Sanz<sup>a</sup> y M.A. Tola-Arribas<sup>f,\*</sup>

<sup>a</sup> Sección de Neurología, Complejo Hospitalario de Segovia, Segovia, España

<sup>b</sup> Servicio de Medicina Interna, Hospital Universitario Río Hortega de Valladolid, Valladolid, España

<sup>c</sup> Medicina de Familia, Centro de Salud Valladolid-Rural 1, Área Oeste de Valladolid, Valladolid, España

<sup>d</sup> Sección de Neurología, Complejo Asistencial de Ávila, Ávila, España

<sup>e</sup> Sección de Geriatría, Complejo Hospitalario de Segovia, Segovia, España

<sup>f</sup> Sección de Neurología, Hospital Universitario Río Hortega de Valladolid, Valladolid, España

Recibido el 23 de octubre de 2014; aceptado el 5 de marzo de 2015

Accesible en línea el 12 de mayo de 2015

#### PALABRAS CLAVE

Demencia;  
Enfermedad de Alzheimer;  
Anosognosia;  
Prevalencia;  
Estudio prospectivo

#### Resumen

**Introducción:** La anosognosia es frecuente en la enfermedad de Alzheimer (EA). El objetivo fue describir su prevalencia en el momento del diagnóstico y analizar los factores predisponentes y su influencia en la evolución posterior de la EA.

**Métodos:** Estudio observacional, multicéntrico, prospectivo, analítico, realizado en consultas de neurología general. Se incluyó a pacientes recién diagnosticados de EA (criterios NINCDS-ADRDA). Se realizaron 2 evaluaciones —cognitivas, funcionales y neuropsiquiátricas—, con un intervalo de 18 meses. Se empleó la Clinical Insight Rating scale como medida de anosognosia (CIR, rango 0-8). El criterio de progresión fue un incremento en la Clinical Dementia Rating-sum of boxes mayor a 2,5 puntos. Las variables predictoras se analizaron mediante regresión logística.

**Resultados:** Se incluyó a 127 pacientes, 94 completaron las 2 evaluaciones. El 31,5% mostraba anosognosia grave (CIR 7-8), el 39,4% conciencia alterada (CIR 3-6) y el 29,1% conciencia normal (CIR 0-2). La mediana del CIR basal en la cohorte fue 4 (Q<sub>1</sub>-Q<sub>3</sub>: 1-7) y a los 18 meses 6 (Q<sub>1</sub>-Q<sub>3</sub>: 3-8);  $p < 0,001$ . La edad avanzada (*odds ratio* [OR] 2,43; IC del 95%, 1,14-5,19), menor escolaridad (OR 2,15; IC del 95%, 1,01-4,58) y mayor afectación neuropsiquiátrica (OR 2,66; IC del 95%, 1,23-5,74) fueron variables predictoras de anosognosia. El CIR basal fue similar en los grupos con y sin progresión clínica significativa.

<sup>☆</sup> Este trabajo fue presentado de forma parcial en sendas comunicaciones orales en la LXV Reunión Anual de la SEN en Barcelona en 2013 y la LXVI Reunión Anual de la SEN en Valencia en 2014.

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [mtola.nrl@gmail.com](mailto:mtola.nrl@gmail.com) (M.A. Tola-Arribas).

**Conclusiones:** La gran mayoría de los pacientes con EA en el momento del diagnóstico muestran un grado significativo de anosognosia que se asocia a mayor edad, menor escolaridad y mayor afectación conductual. No se demostró influencia de la anosognosia sobre la evolución inicial de la EA tras el diagnóstico.

© 2014 Sociedad Española de Neurología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

## KEYWORDS

Dementia;  
Alzheimer disease;  
Anosognosia;  
Prevalence;  
Prospective study

## Anosognosia in Alzheimer disease: Prevalence, associated factors, and influence on disease progression

### Abstract

**Introduction:** Anosognosia is a frequent symptom in Alzheimer disease (AD). The objective of this article is to describe prevalence of this condition at time of diagnosis and analyse any predisposing factors and their influence on disease progression.

**Methods:** Observational, prospective, and analytical multi-centre study in an outpatient setting. Patients recently diagnosed with AD (NINCDS-ADRDA criteria) were included. Each patient underwent two cognitive, functional, and neuropsychiatric assessments separated by an interval of 18 months. The Clinical Insight Rating Scale was employed as a measure of anosognosia (CIR, scored 0-8). Progression was defined as an increase in the Clinical Dementia Rating Scale-sum of boxes of more than 2.5 points. The predictor variables were analysed using binary logistic regression.

**Results:** The study included 127 patients, and 94 completed both assessments. Of the total, 31.5% displayed severe anosognosia (CIR 7-8); 39.4%, altered level of consciousness (CIR 3-6); and 29.1%, normal awareness (CIR 0-2). The median baseline CIR in this cohort was 4 (Q<sub>1</sub>-Q<sub>3</sub>: 1-7), and at 18 months, 6 (Q<sub>1</sub>-Q<sub>3</sub>: 3-8),  $P < .001$ . Advanced age (odds ratio (OR) 2.43; CI 95%:1.14-5.19), lower educational level (OR 2.15; CI 95%:1.01-4.58), and more marked neuropsychiatric symptoms (OR 2.66; CI 95%:1.23-5.74) were predictor variables of anosognosia. Baseline CIR was similar in the groups with and without significant clinical progression.

**Conclusions:** The large majority of patients with AD at the time of diagnosis showed significant anosognosia, and this condition was associated with advanced age, lower educational level, and more marked behavioural symptoms. Our results did not show that anosognosia had an effect on the initial clinical progression of AD after diagnosis.

© 2014 Sociedad Española de Neurología. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

## Introducción

La anosognosia se define como la incapacidad para reconocer no solo la presencia de déficits característicos de una enfermedad –cognitivos, motores, sensoriales o afectivos– sino también su magnitud, su progresión y las limitaciones que producen en la vida diaria<sup>1</sup>. Es común en el curso de infartos hemisféricos derechos, donde fue descrita en 1914 por Babinski. Constituye un síntoma muy habitual en la enfermedad de Alzheimer (EA), incluso en fases precoces, aunque también es frecuente en otros procesos, como la demencia frontotemporal o la esquizofrenia<sup>2</sup>. La anosognosia no tiene un correlato anatómico o bioquímico específico por tratarse de un fenómeno complejo, multidimensional, no unitario en su naturaleza ni en su intensidad. Estudios recientes con SPECT de perfusión y RM funcional sugieren que se asocia a afectación del córtex prefrontal dorsolateral derecho<sup>3</sup>, el *gyrus* frontal inferior derecho<sup>4</sup>, el córtex cingulado anterior y regiones parietotemporales del hemisferio derecho<sup>5</sup>. Las puntuaciones de los test neuropsicológicos que evalúan algunas de estas áreas, como los que exploran las funciones ejecutivas y las habilidades visuoespaciales, se

ven afectadas en mayor medida en pacientes que presentan este síntoma<sup>6</sup>.

La relevancia de la anosognosia en la EA procede de su elevada frecuencia y de sus consecuencias personales, familiares y sociosanitarias. La falta de conciencia de enfermedad se asocia a conductas de riesgo de los pacientes<sup>7</sup> y con un aumento de la carga del cuidador<sup>8,9</sup>. En la práctica, puede suponer un problema muy importante en la falta de adherencia a los tratamientos y para la realización de tareas esenciales, como la conducción de vehículos, el control de las finanzas o para otorgar un testamento.

Las investigaciones previas sobre la prevalencia de anosognosia en la EA proceden de estudios transversales de series clínicas o consultas de demencias. Diferencias conceptuales y la existencia de distintos instrumentos de medición son la causa de cifras dispares, entre el 5 y el 70%<sup>1,10,11</sup>. En España, un estudio reciente de Turro-Garriga et al. mostró una prevalencia del 46,7%, que se incrementa hasta el 91% en demencia moderada-avanzada<sup>12</sup>.

El estudio prospectivo DEMDIAG (Evaluación de la demencia tipo Alzheimer en el momento del diagnóstico) fue diseñado para evaluar distintas características clínicas,

sociodemográficas y nutricionales de la EA cuando se realiza el diagnóstico, así como para analizar su influencia en la evolución de la enfermedad a los 18 meses. Los objetivos del trabajo que presentamos fueron evaluar la prevalencia de anosognosia, sus factores predisponentes y su influencia en la evolución posterior de la EA.

## Pacientes y métodos

### Diseño del estudio

Estudio observacional, multicéntrico, prospectivo, analítico. Se realizó en las consultas externas de Neurología General del Hospital Universitario Río Hortega de Valladolid y el Complejo Hospitalario de Segovia. Se realizaron 2 evaluaciones a los pacientes. Para la evaluación basal se efectuó un reclutamiento prospectivo entre octubre del 2009 y marzo del 2011. La segunda evaluación se realizó a los 18 ± 1 meses de la basal, entre abril del 2011 y octubre del 2012.

### Criterios de inclusión de los pacientes

Los criterios de inclusión en el estudio fueron: 1) sujetos de cualquier edad y sexo; 2) residentes en la comunidad; 3) consultaban por primera vez, en el ámbito de atención especializada, por síntomas de deterioro cognitivo en cualquier grado; 4) el estudio diagnóstico posterior confirmó una demencia por EA, y 5) existencia de un cuidador o informador fiable. No se incluyó a pacientes institucionalizados. Para el diagnóstico de demencia por EA se emplearon los criterios NINCDS-ADRDA de EA probable<sup>13</sup>.

### Protocolo del estudio

Los pacientes fueron sometidos a una evaluación neurológica y neuropsicológica en 2 ocasiones (basal y a los 18 meses). Entre estas se realizó el seguimiento habitual a criterio de los neurólogos responsables, expertos en evaluación y tratamiento de la demencia. En la evaluación basal se realizó una entrevista estructurada que recogió distintas variables sociodemográficas y los años de escolaridad. El nivel de estudios se estratificó en «sin estudios» (analfabetos y estudios primarios incompletos), «estudios primarios» y «secundarios o más». Se recogieron los antecedentes médicos, de forma específica factores de riesgo vascular y hábitos, así como antecedentes familiares de demencia. Se realizó un estudio diagnóstico diferencial de demencias secundarias que incluyó un estudio analítico completo con determinación de iones, función renal, hormonas tiroideas y vitamina B<sub>12</sub>. Se determinó el genotipo ApoE. En todos los casos se realizaron pruebas de neuroimagen; de forma preferente, una RM cerebral y, cuando no fuera posible, una tomografía computarizada cerebral. Se calculó el retraso en el diagnóstico como el tiempo en meses entre el inicio de los primeros síntomas de la enfermedad y su confirmación diagnóstica.

### Instrumentos de medida

Para evaluar el grado de anosognosia se empleó la Clinical Insight Rating scale (CIR)<sup>14</sup> cuya puntuación está basada en

la información proporcionada durante la entrevista clínica por el propio paciente y su cuidador. La escala CIR evalúa 4 componentes: 1) conciencia de la situación (motivos y circunstancias de la visita a la consulta); 2) conciencia del déficit de memoria u otros problemas cognitivos; 3) conciencia del deterioro en actividades de la vida diaria, y 4) conciencia de progresión del deterioro cognitivo. En cada uno de ellos se puntuó como 0, reconocimiento intacto; 1, reconocimiento alterado, y 2, reconocimiento ausente. La puntuación total de la escala (rango 0-8) es la suma de la puntuación de cada componente. El valor más alto es indicativo de una ausencia de conciencia de enfermedad.

Para la evaluación del estado cognitivo se empleó la versión española del Cambridge Cognitive Examination-Revised (CAMCOG-R; rango 0-105)<sup>15</sup>, que incluye la puntuación del Mini-Mental State Examination (MMSE) de Folstein. Para la evaluación funcional se empleó la versión española de la Rapid Disability Rating Scale-2 (RDRS-2; rango 18-72)<sup>16</sup>. Para la evaluación conductual se empleó la versión española breve del inventario neuropsiquiátrico (Neuropsychiatric Inventory Questionnaire [NPI-Q])<sup>17</sup>, que mide la presencia y la gravedad de 12 aspectos patológicos de la conducta, así como el estrés que producen en el cuidador. Se obtienen 2 puntuaciones, gravedad (rango 0-36) y estrés (rango 0-60). Para la evaluación de la carga del cuidador se empleó la escala de Zarit (rango 22-110)<sup>18</sup>. Como medida global de la gravedad de la demencia se empleó la Clinical Dementia Rating (CDR)<sup>19</sup>. Se calculó la puntuación total según el algoritmo propuesto por Morris<sup>20</sup>. Adicionalmente, se calculó la CDR «sum of boxes» (CDR-SB) como la suma de las puntuaciones individuales de cada uno de los 6 dominios que evalúa la escala<sup>21</sup>. El criterio de progresión de la enfermedad entre las 2 evaluaciones del estudio fue un incremento en la CDR-SB mayor de 2,5 puntos<sup>22</sup>.

### Análisis estadístico

Las características clínicas y sociodemográficas fueron analizadas mediante frecuencias absolutas y relativas en el caso de variables cualitativas y con medidas de tendencia central y dispersión para las variables cuantitativas. Se evaluó el ajuste a la curva normal de las variables mediante el test de Kolmogorov-Smirnov previo a la elección de test paramétricos o no paramétricos. La comparación entre proporciones se realizó con el test de  $\chi^2$ . En las pruebas de contraste de hipótesis, para las variables normales se emplearon la prueba de la t de Student (para datos independientes o relacionados) y ANOVA de un factor. Para las variables cuantitativas ordinales o cuantitativas no normales, se emplearon la U de Mann-Whitney o la H de Kruskal-Wallis en el caso de variables independientes y la prueba de los signos de Wilcoxon para datos pareados.

En el análisis de variables predictoras de anosognosia se categorizó la puntuación del CIR según el valor basal fuera menor o, igual o superior a la mediana (variable dependiente CIR  $\geq$  5) y se realizó un estudio de regresión logística multivariable con el método de pasos hacia delante. Se categorizaron todas las variables cuantitativas incluidas en el modelo según el valor de su mediana en la evaluación basal. Se calcularon las *odds ratio* (OR) ajustadas con intervalos de confianza (IC) del 95%.

Previamente, se realizó un estudio de fiabilidad de la escala CIR en 35 pacientes con EA. La concordancia interobservador mostró un coeficiente de correlación intraclase (CCI) de 0,93; IC del 95%, 0,87-0,96,  $p < 0,01$ , con un índice kappa de 0,6. La fiabilidad test-retest (concordancia intraobservador) mostró un CCI de 0,89, IC del 95%, 0,77-0,95,  $p < 0,01$ , con un índice kappa de 0,43. Para todos los análisis se categorizó la puntuación del CIR en conciencia preservada (puntuación 0-2), conciencia alterada (puntuación 3-6) y anosognosia (puntuaciones 7 y 8).

El análisis estadístico se realizó con el programa SPSS v. 22.0 (IBM Corp, Armonk, Nueva York, EE. UU.). El nivel de significación empleado fue  $p < 0,05$ .

### Consideraciones éticas

El estudio fue aprobado por los Comités de Ética e Investigación Clínica del Hospital Universitario Río Hortega de Valladolid y el Complejo Hospitalario de Segovia. Se solicitó la firma de un documento de consentimiento informado al paciente o a su representante legal o familiar más próximo en caso de incapacidad.

### Resultados

Se incluyó en la evaluación basal a 127 pacientes con demencia por EA. Hubo 21 pérdidas de seguimiento, 3 exclusiones por enfermedad grave y 9 fallecimientos. Completaron las 2 evaluaciones 94 pacientes. En la [tabla 1](#) se muestran algunas características sociodemográficas y los principales antecedentes de todos los sujetos incluidos y los que completaron las 2 evaluaciones. El porcentaje de mujeres fue mayor (87,9% vs. 67%;  $p < 0,05$ ) en el grupo de una evaluación

( $n = 33$ ) con respecto al de 2 evaluaciones ( $n = 94$ ). La edad fue también más alta (81,7 vs. 79,4;  $p = 0,06$ ). No hubo diferencias en el resto de las características sociodemográficas entre los 2 grupos.

La [tabla 2](#) muestra las características clínicas de la demencia de todos los sujetos incluidos y las de los que completaron las 2 evaluaciones, así como las diferencias entre la evaluación basal y la de los 18 meses. Se determinó el genotipo ApoE en 115 pacientes; 55 (43,3%) eran portadores del alelo ApoE  $\epsilon 4$ . El porcentaje de pacientes con demencia grave (CDR 3) fue mayor en el grupo de una evaluación respecto al de 2 (9,1% vs. 1,1%;  $p < 0,05$ ). Empeoraron de forma significativa las puntuaciones de todas las escalas entre la evaluación basal y la de los 18 meses. El 84% de los pacientes estaban en tratamiento activo con inhibidores de la colinesterasa en la segunda evaluación. La mediana del CIR fue 5 ( $Q_1$ - $Q_3$ : 1-7) en la evaluación basal de los 127 sujetos incluidos. La conciencia de enfermedad estaba preservada en 37 (29,1%), alterada en 50 (39,4%) y 40 mostraban anosognosia (31,5%).

La [figura 1](#) muestra la distribución de las puntuaciones del CIR en la evaluación basal de todos los sujetos evaluados. Esta distribución es bimodal, con mayor representación de la puntuación más baja y las más altas de la escala. La [figura 2](#) muestra la evolución de las puntuaciones entre las 2 evaluaciones. El porcentaje de anosognosia aumentó del 30,9 al 39,4% y la conciencia alterada del 37,2 al 38,3%. La conciencia preservada disminuyó del 31,9 al 22,3%. La falta de conciencia de progresión de la enfermedad fue el dominio que más contribuyó a la puntuación global de la escala CIR, aunque sin diferencias significativas respecto a los otros 3.

En la [tabla 3](#) se muestran las características sociodemográficas y clínicas según el grado de anosognosia en la evaluación basal en todos los pacientes incluidos. Un mayor

**Tabla 1** Características sociodemográficas de todos los sujetos evaluados

	Evaluación basal n = 127	Evaluación prospectiva n = 94
<b>Sexo (n; %)</b>		
Hombres	35; 27,6	31; 33
Mujeres	92; 72,4	63; 67
<b>Edad evaluación basal (media <math>\pm</math> DE; rango)</b>	80,0 $\pm$ 5,9; 55,5-91	79,4 $\pm$ 6,3; 55,5-91
<b>Años escolaridad (mediana [<math>Q_1</math>-<math>Q_3</math>])</b>	8 [6-8]	8 [5,75-8]
<b>Nivel de estudios (n; %)</b>		
Sin estudios <sup>a</sup>	74; 58,3	54; 57,4
Primarios	41; 32,3	32; 34
Secundarios o más	12; 9,4	8; 8,5
<b>Viven solos (n; %)</b>	25; 19,7	14; 14,9
<b>Antecedentes médicos y hábitos (n; %)</b>		
HTA	66; 52	50; 53,2
Cardiopatía isquémica	5; 3,9	5; 5,3
DM	27; 21,3	16; 17
Ictus	12; 9,4	7; 7,4
Bebedor activo	21; 16,5	18; 19,1
Tabaquismo actual o previo	24; 18,9	21; 22,3
Sedentarios	26; 20,5	17; 18,1
AF de demencia	44; 34,6	30; 31,9

AF: antecedentes familiares; DM: diabetes mellitus; HTA: hipertensión arterial.

<sup>a</sup> Sin estudios incluye: analfabetos ( $n = 2$  en evaluación basal) y estudios primarios incompletos ( $n = 72$  en la evaluación basal).

**Tabla 2** Características clínicas de la demencia

	Evaluación basal n = 127	Cohorte basal n = 94	Cohorte 18 m n = 94	p (basal vs. 18 m)
<b>Detección y diagnóstico</b>				
Edad primeros síntomas, años (media ± DE)	77,7 ± 5,9	77,13 ± 6,1		
Retraso diagnóstico, meses (mediana [Q1-Q3]; [rango])	25 [13-36]; [1-102]	25 [12,75-36]; [1-98]		
Edad basal, años (media ± DE)	80,0 ± 5,9	79,4 ± 6,3		
CIR (mediana [Q1-Q3])	5 [1-7]	4 [1-7]	6 [3-8]	0,001 <sup>a</sup>
<b>Evaluación clínica</b>				
MMSE inicial (media ± DE)	19,0 ± 4,2	19,3 ± 3,8	16,8 ± 5,5	< 0,001 <sup>b</sup>
CAMCOG-R inicial (media ± DE)	56,2 ± 13,1	57,2 ± 11,9	48,7 ± 16,7	< 0,001 <sup>b</sup>
RDRS-2 (media ± DE)	29,0 ± 8,3	28,3 ± 7,7	33,5 ± 9,5	< 0,001 <sup>b</sup>
NPI-Q gravedad (mediana [Q1-Q3])	7 [3-11]	6,5 [3-11]	8 [4-12]	< 0,001 <sup>a</sup>
NPI-Q estrés cuidador (mediana [Q1-Q3])	8 [4-14]	8 [4-13,25]	9 [4,75-16,25]	< 0,001 <sup>a</sup>
Zarit, (media ± DE)	31,0 ± 17,3	30,5 ± 16,4	37,2 ± 17,2	< 0,001 <sup>b</sup>
<b>CDR (n; %)</b>				
CDR 1	97; 76,4	74; 78,7	47; 50	< 0,001 <sup>c</sup>
CDR 2	26; 20,5	19; 20,2	33; 35,1	
CDR 3	4; 3,1	1; 1,1	14; 14,9	
CDR-SB (mediana [Q1-Q3])	6 [5-9]	6 [5-9]	10 [6-12,25]	< 0,001 <sup>a</sup>
Genotipo ApoE ε4+ (n; %; n evaluada)	55, 43,3; 115	40; 44,4; 90		
Tratamiento IACE (n; %)	102; 80,3	79; 84	79; 84	

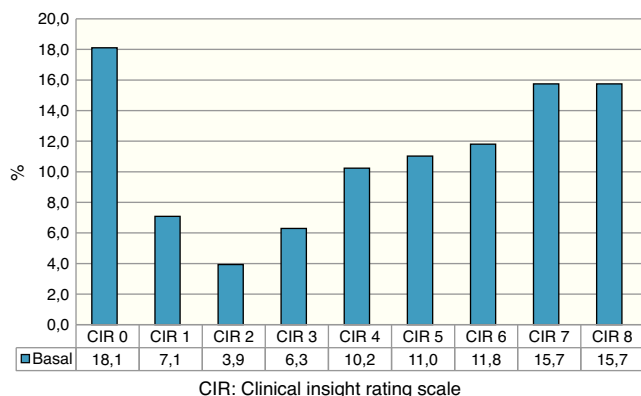
CAMCOG-R: prueba cognitiva de Cambridge revisada; CDR: Clinical Dementia Rating; CDR-SB: Clinical Dementia Rating «sum of boxes»; IACE: inhibidores de la acetil-colinesterasa; MMSE: Mini-Mental State Examination; NPI-Q: Cuestionario del inventario neuropsiquiátrico; RDRS-2: Rapid Disability Rating Scale-2.

<sup>a</sup> Prueba de los rangos con signo de Wilcoxon.

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

<sup>c</sup> Chi al cuadrado.

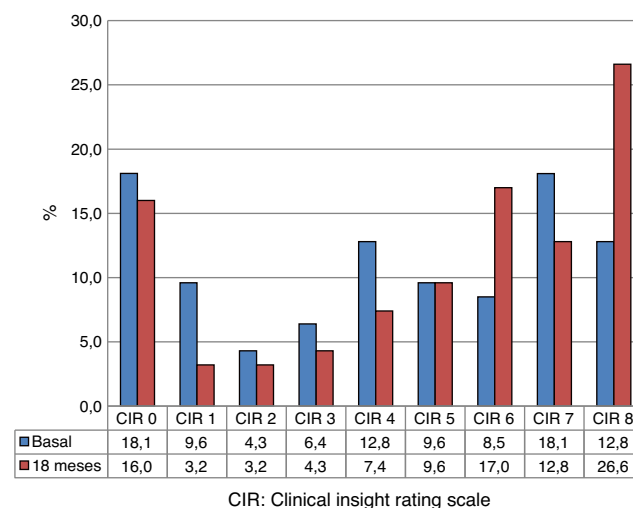
deterioro cognitivo en el MMSE y el CAMCOG-R se asoció a una menor conciencia de enfermedad. La frecuencia de los factores de riesgo vascular analizados (hipertensión arterial, cardiopatía isquémica, ictus previo, diabetes mellitus, tabaquismo y sedentarismo) fue similar entre los distintos grados de anosognosia, sin ninguna diferencia significativa. La mediana del CIR fue significativamente mayor en los pacientes con genotipo ApoE ε4 negativos respecto a los positivos (5 [Q<sub>1</sub>-Q<sub>3</sub>: 2,25-7] vs. 4 [Q<sub>1</sub>-Q<sub>3</sub>: 1-6]; p < 0,05). Las puntuaciones basales en las pruebas cognitivas fueron similares entre los grupos con genotipo ApoE ε4 positivo y



Se muestra el porcentaje de sujetos con cada puntuación de la escala respecto al total.

**Figura 1** Distribución de las puntuaciones en la escala CIR en la evaluación basal (n = 127).

los negativos (MMSE 19,0 y 19,1, respectivamente; p = 0,93; CAMCOG-R 57,5 y 55,2, respectivamente; p = 0,35). No hubo diferencias en la mediana del CIR por sexos (hombres 5 [Q<sub>1</sub>-Q<sub>3</sub>: 3-7], mujeres 5 [Q<sub>1</sub>-Q<sub>3</sub>: 1-7]; p = 0,33) o nivel de estudios (sin estudios 5 [Q<sub>1</sub>-Q<sub>3</sub>: 2-7], primarios o más 4 [Q<sub>1</sub>-Q<sub>3</sub>: 1-6]; p = 0,21). El cambio en la puntuación del CIR a los 18 meses



Se muestran los porcentajes de sujetos con cada puntuación de la escala respecto al total en cada una de las dos evaluaciones

**Figura 2** Evolución de las puntuaciones de la escala CIR entre las 2 evaluaciones (n = 94).



**Tabla 3** Características sociodemográficas y clínicas según el grado de anosognosia en la evaluación basal (n = 127)

	Conciencia preservada CIR 0-2 (n = 37)	Conciencia alterada CIR 3-6 (n = 50)	Anosognosia CIR 7-8 (n = 40)	p
<i>Factores sociodemográficos</i>				
Edad evaluación basal, años (media ± DE)	79,8 ± 6,2	79,2 ± 5,6	81,1 ± 6,1	0,335 <sup>a</sup>
Sexo femenino (n; %)	30; 81,1	35; 70	27; 67,5	0,364 <sup>b</sup>
Sin estudios (n; %)	19; 51,4	29; 58	26; 65	0,478 <sup>b</sup>
Años escolaridad (mediana [Q1-Q3]; [rango])	8 [6-8]; [2-13]	8 [6-8]; [0-17]	7 [4-8]; [0-16]	0,189 <sup>c</sup>
Genotipo ApoE ε4+ (n; %; muestra evaluada)	20; 57,1; 35	24, 52,2; 46	11, 32,4; 34	0,089 <sup>b</sup>
<i>Evaluación clínica</i>				
MMSE inicial (media ± DE)	20,7 ± 3,8	18,7 ± 3,8	17,8 ± 4,6	0,009 <sup>a</sup>
CAMCOG-R inicial (media ± DE)	62,0 ± 12,0	54,4 ± 11,3	53,0 ± 14,7	0,004 <sup>a</sup>
RDRS-2 (media ± DE)	26,9 ± 6,3	30,0 ± 9,0	29,9 ± 8,7	0,164 <sup>a</sup>
NPI-Q gravedad (mediana; [Q1-Q3])	5; [2,5-9]	7; [3,75-10]	9; [4-11]	0,100 <sup>c</sup>
NPI-Q estrés cuidador (mediana; [Q1-Q3])	7; [3-11,5]	8,5; [4-13]	9,5; [5-15,75]	0,283 <sup>c</sup>
Zarit (media ± DE)	30,3 ± 16,8	32,8 ± 15,0	29,5 ± 20,4	0,635 <sup>a</sup>
<i>CDR (n; %)</i>				
CDR 1	30; 81,1	36; 72	31; 77,5	
CDR 2	7; 18,9	12; 24	7; 17,5	0,649 <sup>b</sup>
CDR 3	0; 0	2; 4	2; 5	
CDR-SB (mediana; [Q1-Q3])	6; [4,5-8]	6,5; [5-10]	7,25; [5,5-9,75]	0,137 <sup>c</sup>
CAMCOG-R: prueba cognitiva de Cambridge revisada; CDR: Clinical Dementia Rating; CDR-SB: Clinical Dementia Rating «sum of boxes»; MMSE: Mini-Mental State Examination; NPI-Q: Cuestionario del inventario neuropsiquiátrico; RDRS-2: Rapid Disability Rating Scale-2.				
<sup>a</sup> ANOVA de 1 factor.				
<sup>b</sup> Chi al cuadrado.				
<sup>c</sup> Prueba de Kruskal-Wallis.				

mostro una correlación negativa con el cambio en la puntuación de MMSE ( $r = -0,43$ ,  $p < 0,001$ ), CAMCOG-R ( $r = -0,34$ ;  $p < 0,001$ ) y positiva con el cambio en CDR ( $r = 0,28$ ;  $p < 0,01$ ) y CDR-SB ( $r = 0,25$ ;  $p < 0,05$ ).

En la [tabla 4](#) se muestran algunas características clínicas y demográficas y las puntuaciones basales en las escalas de evaluación empleadas según la evolución de la enfermedad a los 18 meses. En ese momento, 58 pacientes permanecieron estables según el criterio establecido y 36 empeoraron. La mediana del CIR fue similar en la evaluación basal de ambos grupos (4,5 [Q<sub>1</sub>-Q<sub>3</sub>: 1-7] vs. 4 [Q<sub>1</sub>-Q<sub>3</sub>: 2,25-7];  $p = 0,83$ ).

En la [tabla 5](#) se muestra el análisis de factores asociados a anosognosia en toda la población evaluada (variable dependiente CIR  $\geq 5$ ). La edad avanzada (OR 2,43 para edad superior a 80,3 años), los años de escolaridad (OR 2,15 para menos de 8 años) y la puntuación de NPI-Q subescala de gravedad (OR 2,7 para puntuación mayor a 7) fueron incluidas en el modelo final como variables predictoras de anosognosia.

## Discusión

Un aspecto prioritario en el análisis de la frecuencia de anosognosia en poblaciones con EA es el instrumento de evaluación empleado, dado que no existe una herramienta bien establecida o reconocida para este fin<sup>23</sup>. La evaluación de la anosognosia en personas con demencia puede realizarse con distintos métodos: basados en escalas clínicas, basados en cuestionarios, basados en la ejecución de diferentes test, métodos fenomenológicos y métodos multidimensionales<sup>24</sup>.

Las técnicas más utilizadas hasta ahora han sido el juicio clínico en entrevistas estructuradas (escalas clínicas) y el análisis de la discrepancia entre el paciente y el cuidador ante un mismo cuestionario<sup>23,25</sup>. Aunque analiza pocas dimensiones y es un instrumento simple, en nuestro estudio decidimos emplear una escala clínica sencilla y rápida, con aceptables parámetros de fiabilidad. La prevalencia de conciencia alterada de enfermedad o anosognosia (CIR mayor o igual a 3) fue del 71% en nuestra población, lo que representa cifras más elevadas que las obtenidas en otros estudios con distintas herramientas de medición, que hace que sean difícilmente comparables. En trabajos previos, las cifras de prevalencia oscilan entre el 20 y el 68%<sup>1,10-12,25-27</sup>. Algunos se han centrado en la descripción de este síntoma en EA leve. Orfei et al., en un estudio realizado en deterioro cognitivo leve amnésico y EA leve, encontraron una tasa de anosognosia del 3 y el 42%, respectivamente<sup>28</sup>. Kalbe et al., en un trabajo previo en pacientes con puntuaciones en el MMSE  $\geq 24$ , describieron una tendencia significativa a infraestimar los déficits cognitivos en los sujetos con demencia leve por EA en comparación con los pacientes con deterioro cognitivo leve<sup>29</sup>.

La principal característica diferenciadora del estudio DEMDIAG es que está ligado intrínsecamente a una situación concreta: el momento en el que se realiza el diagnóstico de la EA. Esta circunstancia puede tener importantes connotaciones prácticas dado que supone el primer contacto especializado con el paciente y su proceso, y puede contribuir a una primera aproximación pronóstica si se detectan factores asociados a una evolución más agresiva de la enfermedad. Este aspecto, sin duda, justifica la realización de estudios en el momento del diagnóstico. Lógicamente,

**Tabla 4** Características sociodemográficas y clínicas según evolución (n = 94)

	CDR SOB empeora < 3 (n = 58)	CDR-SOB empeora > 2,5 (n = 36)	p
Edad (media ± DE)	78,9 ± 5,9	80,1 ± 6,9	0,357 <sup>a</sup>
Sexo femenino (n; %)	36; 62,1	27, 75	0,195 <sup>b</sup>
Años escolaridad (mediana [Q1-Q3])	8 [4,75-8]	8 [6-8]	0,593 <sup>c</sup>
Sin estudios (n; %)	35; 60,3	19; 52,8	0,471 <sup>b</sup>
Tratamiento con IACE (n; %)	50; 86,2	29; 80,6	0,467 <sup>b</sup>
CIR basal (mediana; [Q1-Q3])	4,5; [1-7]	4 [2,25-7]	0,829 <sup>c</sup>
MMSE (media ± DE)	19,3 ± 4,3	19,3 ± 2,9	0,989 <sup>a</sup>
CAMCOG-R (media ± DE)	58,3 ± 13,5	55,4 ± 8,5	0,246 <sup>a</sup>
RDRS-2 (media ± DE)	28,4 ± 8,1	28,2 ± 7,3	0,873 <sup>a</sup>
NPI-Q gravedad (mediana [Q1-Q3])	6 [3-10,25]	7 [4-11]	0,283 <sup>c</sup>
NPI-Q estrés (mediana; [Q1-Q3])	7,5; [3-14]	9,5; [4-13]	0,729 <sup>c</sup>
Zarit (media ± DE)	29,7 ± 17,4	31,9 ± 14,9	0,518 <sup>a</sup>
CDR basal (mediana [Q1-Q3])	1 [1-1]	1 [1-1]	0,705 <sup>c</sup>
CDR-SB (mediana; [Q1-Q3])	6 [5-9]	6,75; [5-8]	0,707 <sup>c</sup>
Genotipo ApoE (n = 90)			
ApoE ε4+ (n; %)	25; 45,5	15; 42,9	
ApoE ε4- (n; %)	30; 54,5	20; 57,1	0,809 <sup>b</sup>

CAMCOG-R: prueba cognitiva de Cambridge revisada; CDR: Clinical Dementia Rating; CDR-SB: Clinical Dementia Rating «sum of boxes»; MMSE: Mini-Mental State Examination; NPI-Q: Cuestionario del inventario neuropsiquiátrico; RDRS-2: Rapid Disability Rating Scale-2.

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

<sup>b</sup> Chi al cuadrado.

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

está muy influido por las características de la asistencia sanitaria (modelo empleado, diferencias territoriales, facilidad de acceso al médico especialista), factores culturales y sociales (reconocimiento de los síntomas, repercusión global, antecedentes de EA en el entorno) y clínicos (síntomas de inicio, presencia de síntomas conductuales, comorbilidades). En nuestro estudio, casi todos los pacientes fueron diagnosticados en estadios leves a moderados (CDR 1 y 2, media de MMSE 19), con una edad media de 79 años y una mediana del retraso entre los primeros síntomas y el diagnóstico de 25 meses. Estas cifras son muy similares a las del estudio observacional EACE, extensa evaluación en consultas de neurología y geriatría realizada recientemente en España en ese mismo momento «evolutivo» de la EA<sup>30</sup>.

Por este motivo, pueden acercarse a la «realidad» de la EA en el momento del diagnóstico en nuestro país.

El estudio DEMDIAG aporta además una visión prospectiva de la evolución de la enfermedad en los primeros 18 meses tras el diagnóstico. En los análisis se empleó como criterio de progresión un incremento en la CDR-SB mayor o igual a 3 puntos en ese periodo. El incremento anual en esta escala es 1,9 en pacientes con CDR basal de 1, según los resultados de un extenso estudio longitudinal reciente, siendo mayor en pacientes más ancianos y con alelo ApoE ε4<sup>22</sup>. Recientemente, teniendo en cuenta sus propiedades psicométricas, se ha propuesto la CDR-SB como medida evolutiva primaria en ensayos clínicos en EA<sup>31</sup>. En nuestra serie, aunque empeoró significativamente la puntuación de

**Tabla 5** Análisis de factores de riesgo de anosognosia (variable dependiente: CIR ≥ 5 en evaluación basal), n = 127

	OR crudas (IC del 95%)	p	OR ajustadas (IC del 95%)	p
Edad (> 80,3)	2,19 (1,06-4,49)	0,032	2,43 (1,14-5,19)	0,021
Años escolaridad (< 8)	2,43 (1,04-5,67)	0,038	2,15 (1,01-4,58)	0,048
Sin estudios	1,38 (0,59-3,21)	0,456		
Sexo femenino	0,70 (0,29-1,67)	0,419		
MMSE (< 20)	1,50 (0,74-3,04)	0,259		
CAMCOG-R (< 57)	1,37 (0,68-2,78)	0,379		
NPI-Q gravedad (> 7)	2,12 (1,04-4,35)	0,038	2,66 (1,23-5,74)	0,013
NPI-Q estrés (> 8)	1,39 (0,69-2,82)	0,355		
Zarit (> 29)	0,85 (0,42-1,71)	0,646		
RDRS-2 (> 28)	1,54 (0,76-3,12)	0,233		
CDR total (> 1)	0,79 (0,28-2,21)	0,653		
CDR-SOB (> 6)	1,32 (0,65-2,66)	0,441		
Genotipo ApoE ε4+ <sup>a</sup>	0,61 (0,26-1,46)	0,266	—	

Variables incluidas en el modelo de regresión logística: edad, años de escolaridad, NPI-Q gravedad y genotipo ApoE ε4+.

<sup>a</sup> n = 115 para CIR ≥ 5.

todas las escalas evaluadas entre las 2 evaluaciones, solo cumplió el criterio de progresión el 38% de los pacientes. La puntuación basal del CIR fue similar entre el grupo que permaneció estable y el que empeoró, por lo que la anosognosia no parece estar asociada a mayor riesgo de progresión clínica, al menos en los meses siguientes al diagnóstico. Apenas existen investigaciones previas con carácter prospectivo que evalúen este aspecto de la enfermedad. Starkstein et al. describen un incremento significativo en la frecuencia de anosognosia en el seguimiento de una serie de 62 pacientes con EA. Los sujetos con anosognosia grave mostraron una mayor duración de la enfermedad<sup>32</sup>.

El análisis bivariable puso de manifiesto una clara asociación entre la falta de conciencia de enfermedad y un mayor deterioro cognitivo. Además, las puntuaciones en los test cognitivos y las escalas globales empeoraron de forma paralela al grado de anosognosia. Estos hallazgos ya han sido detectados en otros estudios previos<sup>1,6,11,12,33,34</sup>. En cambio, no apreciamos diferencias en otras variables como el sexo, la edad o el nivel de estudios que sí han sido publicadas previamente<sup>7,11,12,35</sup>. Tampoco detectamos asociación con peor estado funcional o mayor carga del cuidador, aspectos que sí se han relacionado con este síntoma en otros trabajos<sup>8,9,12,36</sup>. De forma llamativa, el grado de anosognosia fue significativamente menor en los pacientes con genotipo ApoE ε4 positivo. Cualquier intento de explicación a este fenómeno sería meramente especulativo.

El análisis multivariable identificó como variables predictoras de anosognosia una edad más avanzada, un menor grado de escolaridad y mayor afectación en la esfera de la conducta. La información de estudios previos relativos a estas variables muestra datos discrepantes. Clare et al. describieron el efecto contrario en relación con la edad, mayor anosognosia en los pacientes más jóvenes<sup>37</sup>. Por el contrario, Aalten et al. y Turro-Garriga et al. han descrito la asociación de una edad más avanzada con anosognosia más intensa<sup>12,38</sup>, de forma similar a nuestro trabajo. En relación con la escolaridad, se ha relacionado una menor reserva cognitiva, midiéndola en forma de educación, tipo de ocupación y capacidad lectora, con mayores grados de anosognosia<sup>39</sup>. Por otro lado, el efecto de los trastornos de conducta ha sido evaluado recientemente por Horning et al. en 107 pacientes con EA probable. Como cabría esperar, una buena conciencia de enfermedad se asoció a depresión y ansiedad, incluso después de controlar la variable de rendimiento cognitivo. En cambio, la anosognosia se asoció a mayores niveles de apatía<sup>40</sup>.

El estudio DEMDIAG tiene algunas limitaciones. En primer lugar, el número de pacientes reclutados y las pérdidas en el seguimiento, sobre todo de los pacientes más ancianos. El análisis previo de fiabilidad de la escala CIR no fue óptimo, especialmente en la concordancia intraobservador (test-retest). La estratificación de los pacientes según el resultado de la escala no deja de ser un método artificial. El criterio de progresión en la escala CDR-SB ha podido ser estricto, teniendo en cuenta la edad media en la evaluación basal y la frecuencia del alelo ApoE ε4. Por último, la menor proporción de portadores de este alelo en el grupo con anosognosia no permite descartar la posible inclusión de demencias no Alzheimer en este grupo. En cualquier caso, consideramos que la principal limitación es la que impone la evaluación de un síntoma fluctuante y complejo, tanto

en sus distintas dimensiones como en su magnitud, sin olvidar su estrecha relación con la percepción de una tercera persona, el cuidador.

Los resultados de nuestro estudio confirman que la anosognosia es un síntoma de elevada prevalencia en la EA, ya presente en el momento del diagnóstico en la mayoría de las ocasiones. Sin embargo, el grado de conciencia de enfermedad no parece influir en la evolución global de la enfermedad tras el diagnóstico. Una mejor atención a este síntoma tan frecuente en la EA podría contribuir a mejorar la adherencia a los tratamientos, de la demencia u otras comorbilidades y, sobre todo, a prevenir conductas de riesgo de los pacientes.

## Financiación

El estudio DEMDIAG recibió financiación pública por parte de la Gerencia de Salud de Castilla y León, expediente GRS 556/A/10.

## Conflicto de intereses

Los autores declaran que no tienen ningún conflicto de interés.

## Agradecimientos

Los autores desean agradecer la colaboración en la selección de los pacientes a todos los miembros de las Secciones de Neurología del Complejo Hospitalario de Segovia y el Hospital Universitario Río Hortega de Valladolid.

## Bibliografía

1. Starkstein SE, Jorge R, Mizrahi R, Robinson RG. A diagnostic formulation for anosognosia in Alzheimer's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2006;77:719–25.
2. Salmon E, Perani D, Collette F, Feyers D, Kalbe E, Holthoff V, et al. A comparison of unawareness in frontotemporal dementia and Alzheimer's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2008;79:176–9.
3. Antoine C, Antoine P, Guermonprez P, Frigard B. Awareness of deficits and anosognosia in Alzheimer's disease. *Encephale*. 2004;30:570–7.
4. Vogel A, Hasselbalch SG, Gade A, Ziebell M, Waldemar G. Cognitive and functional neuroimaging correlate for anosognosia in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2005;20:238–46.
5. Amanzio M, Torta DM, Sacco K, Cauda F, D'Agata F, Duca S, et al. Unawareness of deficits in Alzheimer's disease: Role of the cingulate cortex. *Brain*. 2011;134:1061–76.
6. Lopez OL, Becker JT, Somsak D, Dew MA, DeKosky ST. Awareness of cognitive deficits and anosognosia in probable Alzheimer's disease. *Eur Neurol*. 1994;34:277–82.
7. Starkstein SE, Jorge R, Mizrahi R, Adrian J, Robinson RG. Insight and danger in Alzheimer's disease. *Eur J Neurol*. 2007;14:455–60.
8. Conde-Sala JL, Rene-Ramirez R, Turro-Garriga O, Gascón-Bayarri J, Juncadella-Puig M, Moreno-Cordón L, et al. Clinical differences in patients with Alzheimer's disease according to



- the presence or absence of anosognosia: Implications for perceived quality of life. *J Alzheimers Dis.* 2013;33:1105–16.
9. Turro-Garriga O, Garre-Olmo J, Vilalta-Franch J, Conde-Sala JL, de Gracia Blanco M, Lopez-Pousa S. Burden associated with the presence of anosognosia in Alzheimer's disease. *Int J Geriatr Psychiatry.* 2013;28:291–7.
  10. Ecklund-Johnson E, Torres I. Unawareness of deficits in Alzheimer's disease and other dementias: Operational definitions and empirical findings. *Neuropsychology Rev.* 2005;15:147–66.
  11. Migliorelli R, Teson A, Sabe L, Petracca G, Petracchi M, Leiguarda R, et al. Anosognosia in Alzheimer's disease: A study of associated factors. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci.* 1995;7:338–44.
  12. Turro-Garriga O, Conde-Sala JL, Rene-Ramirez R, Lopez-Pousa S, Gascon-Bayarri J, Garre-Olmo J. Prevalencia de anosognosia en la enfermedad de Alzheimer. *Med Clin (Barc).* 2014;143:13–9.
  13. McKhann G, Drachman D, Folstein M, Katzman R, Price D, Stadlan EM. Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: Report of the NINCDS-ADRDA Work Group under the auspices of Department of Health and Human Services Task Force on Alzheimer's Disease. *Neurology.* 1984;34:939–44.
  14. Ott BR, Fogel BS. Measurement of depression in dementia: Self vs clinician rating. *Int J Geriatr Psychiatry.* 1992;7:899–904.
  15. Roth M, Huppert F, Mountjoy CQ, Tym E. CAMDEX-R. Prueba de exploración CAMBRIDGE revisada para la evaluación de los trastornos mentales en la vejez. Madrid: TEA ediciones; 2006.
  16. Monllau A, Aguilar M, Pena-Casanova J, Böhm P, Blesa R, Sol JM, et al. Estudio de la Escala de Evaluación Rápida de Discapacidad-2 (Rapid Disability Rating Scale-2) en la enfermedad de Alzheimer: datos del proyecto NORMACODEM. *Neurologia.* 2006;21:282–8.
  17. Boada M, Cejudo JC, Tarraga L, Lopez OL, Kaufer D. Neuropsychiatric Inventory Questionnaire (NPI-Q): validación española de una forma abreviada del Neuropsychiatric Inventory (NPI). *Neurologia.* 2002;17:317–23.
  18. Zarit SH, Reever KE, Bach-Peterson J. Relatives of the impaired elderly: Correlates of feelings of burden. *Gerontologist.* 1980;20:649–55.
  19. Hughes CP, Berg L, Danziger WL, Coben LA, Martin RL. A new clinical scale for the staging of dementia. *Br J Psychiatry.* 1982;140:566–72.
  20. Morris JC. The Clinical Dementia Rating (CDR): Current version and scoring rules. *Neurology.* 1993;43:2412–4.
  21. Lynch CA, Walsh C, Blanco A, Moran M, Coen RF, Walsh JB, et al. The clinical dementia rating sum of box score in mild dementia. *Dement Geriatr Cogn Disord.* 2006;21:40–3.
  22. Williams MM, Storandt M, Roe CM, Morris JC. Progression of Alzheimer's disease as measured by Clinical Dementia Rating Sum of Boxes scores. *Alzheimers Dement.* 2013;9:S39–44.
  23. Turro-Garriga O, Lopez-Pousa S, Vilalta-Franch J, Garre-Olmo J. Evaluación de la anosognosia en la enfermedad de Alzheimer. *Rev Neurol.* 2012;54:193–8.
  24. Clare L, Markova I, Verhey F, Kenny G. Awareness in dementia: A review of assessment methods and measures. *Aging Ment Health.* 2005;9:394–413.
  25. Leicht H, Gertz HJ. Methods for assessing impaired insight in Alzheimer's disease—a critical review. *Psychiatr Prax.* 2009;36:58–66.
  26. Reed BR, Jagust WJ, Coulter L. Anosognosia in Alzheimer's disease: Relationships to depression, cognitive function, and cerebral perfusion. *J Clin Exp Neuropsychol.* 1993;15:231–44.
  27. Sevush S, Leve N. Denial of memory deficit in Alzheimer's disease. *Am J Psychiatry.* 1993;150:748–51.
  28. Orfei MD, Varsi AE, Blundo C, Celia E, Casini AR, Caltagirone C, et al. Anosognosia in mild cognitive impairment and mild Alzheimer's disease: Frequency and neuropsychological correlates. *Am J Geriatr Psychiatry.* 2010;18:1133–40.
  29. Kalbe E, Salmon E, Perani D, Holthoff V, Sorbi S, Elsner A, et al. Anosognosia in very mild Alzheimer's disease but not in mild cognitive impairment. *Dement Geriatr Cogn Dis.* 2005;19:349–56.
  30. Alom Poveda J, Baquero M, Gonzalez-Adalid Guerreiro M. Estado evolutivo de los pacientes con enfermedad de Alzheimer que acuden a la consulta especializada en España. Estudio EACE. *Neurologia.* 2013;28:477–87.
  31. Cedarbaum JM, Jaros M, Hernandez C, Coley N, Andrieu S, Grundman M, et al. Rationale for use of the clinical dementia rating sum of boxes as a primary outcome measure for Alzheimer's disease clinical trials. *Alzheimers Dement.* 2013;9:S45–55.
  32. Starkstein SE, Chemerinski E, Sabe L, Kuzis G, Petracca G, Tesón A, et al. Prospective longitudinal study of depression and anosognosia in Alzheimer's disease. *Br J Psychiatry.* 1997;171:47–52.
  33. Zanetti O, Vallotti B, Frisoni GB, Geroldi C, Bianchetti A, Pasqualetti P, et al. Insight in dementia: When does it occur? Evidence for a nonlinear relationship between insight and cognitive status. *J Gerontol B Psychol Sci Soc Sci.* 1999;54:P100–6.
  34. Ott BR, Lafleche G, Whelihan WM, Buongiorno GW, Albert MS, Fogel BS. Impaired awareness of deficits in Alzheimer disease. *Alzheimer Dis Assoc Disord.* 1996;10:68–76.
  35. Derouesne C, Thibault S, Lagha-Pierucci S, Baudouin-Madec V, Ancri D, Lacomblez L. Decreased awareness of cognitive deficits in patients with mild dementia of the Alzheimer type. *Int J Geriatr Psychiatry.* 1999;14:1019–30.
  36. Seltzer B, Vasterling JJ, Yoder JA, Thompson KA. Awareness of deficit in Alzheimer's disease: Relation to caregiver burden. *Gerontologist.* 1997;37:20–4.
  37. Clare L, Whitaker CJ, Nelis SM, Martyr A, Markova IS, Roth I, et al. Multidimensional assessment of awareness in early-stage dementia: A cluster analytic approach. *Dement Geriatr Cogn Disord.* 2011;31:317–27.
  38. Aalten P, van Valen E, de Vugt ME, Lousberg R, Jolles J, Verhey FR. Awareness and behavioral problems in dementia patients: A prospective study. *Int Psychogeriatr.* 2006;18:3–17.
  39. Spitznagel MB, Tremont G. Cognitive reserve and anosognosia in questionable and mild dementia. *Arch Clin Neuropsychol.* 2005;20:505–15.
  40. Horning SM, Melrose R, Sultzer D. Insight in Alzheimer's disease and its relation to psychiatric and behavioral disturbances. *Int J Geriatr Psychiatry.* 2014;29:77–84.