

**UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI**

**Facultat de Medicina i Ciències de la Salut**

**GRADO EN MEDICINA**

*Curso 2022-2023*

**TRABAJO FIN DE GRADO**

**Modalidad:** Trabajo de revisión bibliográfica.

**Título:** Apatía y depresión en la Enfermedad de Parkinson:  
Revisión sistemática.

**Alumno/a:** Alejandra Herrero Gutiérrez.

**Tutor/a:** Ángela Monterde Ortega.

*A mi abuelo Pascual, quien desde que nací ya soñaba con que eligiera la medicina como profesión. Gracias por recordarme que tengo las herramientas para hacer feliz a los demás, aliviar a quien sufre y acompañar a quienes lo necesitan.*

*A mi padre Javier, de quien siempre recordaré la gran valentía con la que se enfrentó al Parkinson. Vivir de cerca la enfermedad y desde tan pequeña me ha enseñado grandes lecciones de vida.*

*A mi madre Patricia, por compartir mi ilusión por ser médico y apoyarme en mis estudios.*

# **ÍNDICE DE CONTENIDOS**

RESUMEN .....	5
1. INTRODUCCIÓN .....	6
1.1    EPIDEMIOLOGÍA .....	6
1.2    FISIOPATOLOGÍA DE LA EP Y RECUERDO ANATÓMICO .....	6
1.3    ANATOMÍA PATOLÓGICA DE LA EP .....	7
1.4    CLÍNICA DE LA ENFERMEDAD DE PARKINSON.....	7
1.4.1 SÍNTOMAS NO MOTORES COGNITIVO-CONDUCTUALES.....	8
1.4.1.1 APATÍA .....	8
1.4.1.2 DEPRESIÓN .....	10
1.5    SÍNTESIS DE LA INTRODUCCIÓN.....	11
2. OBJETIVO Y JUSTIFICACIÓN DE LA REVISIÓN SISTEMÁTICA .....	12
2.1 OBJETIVO .....	12
2.2 JUSTIFICACIÓN .....	12
3. MATERIAL Y MÉTODOS .....	13
3.1    DISEÑO .....	13
3.2    ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA .....	13
3.2.1 Fuentes de búsqueda .....	13
3.2.2 Fuentes de información.....	13
3.3 PREGUNTA PICO.....	14
3.4 CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN.....	15
3.5 SELECCIÓN DE LOS ESTUDIOS.....	15
3.6 INFORMACIÓN DE LOS ESTUDIOS .....	15
3.7 EVALUACIÓN DE LA CALIDAD DE LOS ESTUDIOS Y DE LA EVIDENCIA .....	16
4. RESULTADOS .....	17
4.1 SELECCIÓN DE LOS ESTUDIOS Y DIAGRAMA DE FLUJO .....	17
4.2 CARACTERÍSTICAS DE LOS ESTUDIOS INCLUIDOS.....	21

4.3 SÍNTESIS CUALITATIVA.....	23
5. DISCUSIÓN .....	24
5.1 RESUMEN DE LA EVIDENCIA.....	24
5.2 LIMITACIONES DE LOS ESTUDIOS INCLUIDOS .....	28
5.3 LIMITACIONES DE LA REVISIÓN.....	28
5.4 VALORACIÓN DE LA CALIDAD .....	28
6. CONCLUSIONES .....	29
7. ANEXOS.....	30
<i>Anexo 1. Cuestionario PDQ-39.....</i>	30
<i>Anexo 2. Criterios diagnósticos de apatía.....</i>	32
<i>Anexo 3. Apathy Evaluation Scale (AES).....</i>	34
<i>Anexo 4. Lille Apathy Rating Scale (LARS) .....</i>	36
<i>Anexo 5. Criterios diagnósticos de un episodio depresivo según DSM-V .....</i>	41
<i>Anexo 6. Escala de depresión de Hamilton (HAMD-17).....</i>	42
<i>Anexo 7. Evaluación de la calidad con GRADE .....</i>	43
BIBLIOGRAFÍA .....	48

## **RESUMEN**

La Enfermedad de Parkinson (EP) es una enfermedad neurodegenerativa que se caracteriza por síntomas motores como temblor de reposo, rigidez, acinesia o bradicinesia e inestabilidad postural. Además de los síntomas motores, en la EP coexisten otros síntomas de tipo no motor, de entre los cuales se tratarán los síntomas neuropsiquiátricos. Dentro de estos, se encuentran la apatía y la depresión, que muchas veces se usan como sinónimos pero que tienen manifestaciones clínicas diferentes, aunque en ocasiones puedan solaparse unas con otras dificultando el diagnóstico diferencial entre ambas. Aunque muchos de los mecanismos fisiopatológicos implicados todavía se desconocen, se ha intentado hacer distinción entre apatía y depresión, así como de los diferentes subdominios de la apatía con el fin de poder ofrecer a los pacientes el tratamiento más apropiado. En este trabajo se estudiará la literatura existente en el campo de la apatía y la depresión en enfermos de EP con el propósito de destacar la relevancia de hacer distinción entre ambas entidades, así como entre los diferentes subdominios de la apatía, y así poder proporcionar un manejo enfocado a los diferentes síntomas de cada paciente.

Para el desarrollo de esta revisión sistemática se han empleado los criterios de búsqueda PRISMA, obteniéndose un total de 11 estudios que evalúan la presencia de apatía y/o depresión en pacientes con Enfermedad de Parkinson.

Inicialmente se ha realizado una síntesis de distintos artículos principalmente de tipo revisión bibliográfica con la intención de conocer en profundidad los diferentes mecanismos fisiopatológicos implicados en el desarrollo de síntomas neuropsiquiátricos en la EP. No obstante, esta parte es más bien un complemento que ha permitido el correcto desarrollo del núcleo central del trabajo.

Posteriormente, se ha realizado una segunda revisión de diferentes estudios con el fin de conocer el diagnóstico y manejo de los pacientes afectados de apatía y/o depresión en contexto de EP, constituyendo esto el eje central del proyecto, con el fin de aportar un mejor conocimiento de este campo a la práctica clínica.

**Palabras clave:** Parkinson, apatía, depresión, síntomas no motores, síntomas neuropsiquiátricos.

# **1. INTRODUCCIÓN**

Para poder estudiar de manera adecuada el fundamento de esta revisión bibliográfica se debe estar familiarizado con los mecanismos fisiopatológicos implicados en el origen de los síntomas de la EP. De esta forma comenzaremos la introducción haciendo una descripción general de esta patología abordando también las manifestaciones clínicas más características de la EP, así como sus principios etiológicos.

## **1.1 EPIDEMIOLOGÍA**

La Enfermedad de Parkinson (EP) es una enfermedad neurodegenerativa con una prevalencia a nivel global de 100-300 personas por cada 100.000 habitantes (3). La edad media de debut se sitúa en los 60 años, aunque un 5-10% de los pacientes pueden presentar un inicio antes de los 40 años (4). Por detrás de la Enfermedad de Alzheimer, la EP es la segunda enfermedad neurodegenerativa más frecuente (3)

## **1.2 FISIOPATOLOGÍA DE LA EP Y RECUERDO ANATÓMICO**

Son múltiples los factores implicados en la etiología de esta enfermedad, siendo muchos de ellos hoy en día desconocidos. La interacción entre factores genéticos y ambientales constituye uno de los mecanismos relacionados con el desarrollo de la enfermedad (5).

Para una mejor comprensión de los diferentes procesos implicados en la etiología de los diversos síntomas en la EP, a continuación, se hará una breve introducción anatómica a las diferentes áreas cerebrales implicadas en la fisiopatología de los diferentes síntomas de la EP.

Los ganglios de la base (GGBB) son estructuras de sustancia gris subcorticales interconectadas entre sí que participan en la facilitación, modulación y control de los movimientos, funciones cognitivas, conductuales y afectivas. Formando los GGBB se encuentran los núcleos neoestriados (caudado, putamen, accumbens) y paleoestriados (pálido interno, externo y ventral), el núcleo subtalámico (NST), la sustancia negra (pars reticulata y pars compacta) y núcleo pedunculopontino (4). El circuito motor se relaciona con el putamen, el ámbito cognitivo y de funciones ejecutivas está vinculado al caudado y el circuito límbico al accumbens. Además, la sustancia negra pars compacta (SNc) actúa a modo de regulador de los GGBB (4). Por tanto, se puede deducir que los GGBB guardan relación con la génesis de los síntomas neuropsiquiátricos por consecuencia del déficit dopaminérgico en sus circuitos límbico y cognitivo.

El córtex prefrontal se encarga de la organización temporal del comportamiento y las acciones cognitivas. Es el encargado de controlar la ejecución, el orden y el tiempo de los actos secuenciales hacia una finalidad (6). Se subdivide en córtex prefrontal orbitomedial- implicado

en el control de los impulsos y el comportamiento emocional- y córtex prefrontal dorsolateral- dedicado a la planificación y ejecución de nuevas estructuras temporales complejas de comportamiento, habla y razonamiento lógico (6). La memoria a corto plazo también está asociada a estas regiones (6).

El córtex cingulado también forma parte del sistema límbico. Está formado por numerosas subdivisiones relacionadas con funciones cognitivas, emocionales, motoras, nociceptivas y visuoespaciales (7). La subdivisión anterior asume funciones ejecutivas, mientras que la región posterior es más bien evaluativa (7). Además, cabe destacar el área subgenual, vinculada con el control directo de la expresión de las emociones y con la formación de memoria (8).

### **1.3 ANATOMÍA PATOLÓGICA DE LA EP**

A nivel anatomopatológico, se evidencia una pérdida selectiva de neuronas dopaminérgicas en la *pars compacta* de la sustancia negra del mesencéfalo, así como la presencia de depósitos de la proteína alfa-sinucleína plegada de manera anómala constituyendo los Cuerpos de Lewy y neuritas de Lewy (4). Todo este proceso tiene como consecuencia una denervación dopaminérgica de las vías nigroestriadas, condicionando por tanto una alteración en los procesos fisiológicos de los GGBB donde cabe destacar la alteración de circuitos implicados en el control de los movimientos (4) en el caso de los síntomas motores y alteración de circuitos implicados en la planificación, ejecución y mantenimiento de las conductas dirigidas a objetivos en el caso de los síntomas no motores.

### **1.4 CLÍNICA DE LA ENFERMEDAD DE PARKINSON**

Podemos diferenciar dos tipos de manifestaciones. Los síntomas motores (SM)- temblor de reposo, rigidez, acinesia o lentitud de movimiento e inestabilidad postural serían las manifestaciones clínicas ‘cardinales’ a los que pueden añadirse otras como la postura en flexión o la congelación de la marcha (3) (4). Por otro lado, los síntomas no motores (SNM)- afectación a nivel cognitivo-conductual (apatía, ansiedad, depresión), sensitivo-sensorial, disautonómico (estreñimiento, hipotensión ortostática) y alteraciones del sueño (Sd. Piernas inquietas, alteración conducta del sueño REM) (3) (4). Estos síntomas pueden preceder hasta 5-10 años antes de la aparición de los SM (4). Cabe destacar que, los ejemplos mencionados no son los únicos, y que otras manifestaciones clínicas también están englobadas en el espectro de los síntomas no motores.

Los apartados siguientes tratarán más específicamente los SNM, concretamente síntomas neuropsiquiátricos tales como apatía y depresión ya que son el fundamento de este trabajo.

### **1.4.1 SÍNTOMAS NO MOTORES COGNITIVO-CONDUCTUALES**

Los SNM también tienen un gran impacto en la calidad de vida de los pacientes y de su entorno además de los SM(9)(10). Dentro de estos, los trastornos del estado de ánimo y cognitivos afectan a un 80,6% de los pacientes y son los que más influyen negativamente sobre su percepción de bienestar(3).

Existen diferentes escalas que permiten evaluar la satisfacción con la vida, la percepción y la autoevaluación del paciente sobre los efectos de su enfermedad y su experiencia con ella, es decir, la calidad de vida relacionada con su estado de salud (HRQoL), siendo el Cuestionario de la Enfermedad de Parkinson-39 (PDQ-39) el más utilizado hoy en día (11). Este cuestionario evalúa diferentes aspectos del funcionamiento y bienestar de las personas afectadas por la EP. Se divide en ocho dimensiones: movilidad, actividades de la vida diaria (AVD), bienestar emocional, estigma, apoyo social, cognición, comunicación y malestar corporal (11). Asimismo, cada una de estas dimensiones permite analizar aspectos específicos que influyen en la HRQoL de los pacientes con EP (11) (*Anexo 1*).

En los siguientes subapartados se profundizará en la apatía y la depresión, los síntomas principales en los que se enfoca esta revisión sistemática.

#### **1.4.1.1 APATÍA**

Como ya explicado anteriormente, la apatía es altamente prevalente entre los enfermos de Parkinson, así como en otras enfermedades neurodegenerativas (9). La definición de apatía está en constante debate, siendo Marin quien inicialmente propuso una definición que posteriormente fue adaptada por Starkstein et al con el fin de establecer los primeros criterios diagnósticos los cuales hasta la fecha han sido ampliamente utilizados (10) (12). La definición de apatía más aceptada hoy en día la propuesta por Levy y Dubois quienes la consideran como una reducción de los comportamientos dirigidos a un objetivo, viéndose los intereses o emociones también afectados(9)(10)(12).

Se han descrito tres subdominios dentro de la apatía (9) (10), basados en los diferentes mecanismos fisiopatológicos implicados, las regiones cerebrales afectas y las diferentes manifestaciones clínicas de cada uno, permitiendo así un abordaje terapéutico más exacto y por tanto individualizado a cada paciente.

La *apatía afectivo-emocional* a su vez puede dividirse en síndrome de déficit de recompensa y distrés emocional (9). Clínicamente se observa una reducción de los comportamientos o actos dirigidos por objetivos propios. En el *síndrome de déficit de recompensa* se asocia a estos síntomas un embotamiento emocional y/o resonancia emocional disminuida, lo que impide al

paciente sentir motivación y placer ante estímulos ambientales o internos (12). En el *distrés emocional* son los afectos negativos como el pesimismo y la tristeza los que se añaden a este déficit de comportamientos dirigidos por objetivos propios (9) (10). La región orbitomedial del córtex prefrontal y el área límbica de los ganglios de la base se asocian al síndrome de déficit de recompensa. El córtex cingulado subgenual, córtex prefrontal dorsolateral y córtex cingulado anterior se asocian al *distrés emocional* (9) (10). Los agonistas del receptor de la dopamina, el metilfenidato y el bupropion se proponen para el manejo terapéutico del síndrome de déficit de recompensa, mientras que inhibidores selectivos de la recaptación de la noradrenalina, antidepressivos tricíclicos y tetracíclicos y bupropion se consideran para el tratamiento del *distrés emocional* (9).

La *apatía cognitiva* se caracteriza por una dificultad para elaborar estrategias y/o planes de acción destinados a objetivos (10). Además, pueden asociarse alteraciones en la memoria de trabajo, lo cual se suma a esta dificultad de planificación. Por tanto, encontramos un paciente con dificultades para redirigir su atención a estímulos novedosos, manipular complejos de información externa o interna, o generar planes de futuro (12). Las regiones cerebrales con las que se relaciona son principalmente el córtex prefrontal lateral, caudado, globo pálido dorsal, putamen y córtex cingulado anterior (9) (10). A nivel terapéutico se proponen los inhibidores de la acetilcolinesterasa (9).

En el caso de la *apatía por déficit de la autoactivación*, el paciente muestra dificultad para el inicio de acciones y pensamientos automotivados que revierte ante estímulos externos, es decir, son los actos voluntarios (estímulos internos) los que no alcanzan el umbral de activación necesario (10). El paciente no puede involucrarse con el mundo externo y con sus propios pensamientos internos y emociones, lo que le lleva a un estado de vacío mental en el que no tiene ‘nada que decir’ y ‘nada le importa’ (12). Son los ganglios basales en sus regiones cognitiva y límbica principalmente y la zona dorsomedial del córtex prefrontal las áreas cerebrales implicadas (10). Los agonistas dopaminérgicos son el fármaco propuesto para el abordaje de este tipo de *apatía* (9).

Dada la diversidad conceptual de la *apatía* y el solapamiento entre sus manifestaciones clínicas y las de otras entidades, ha sido difícil establecer un consenso acerca de unos criterios diagnósticos estandarizados para el diagnóstico de *apatía* (13). No obstante, en la conferencia de consenso organizada por la European Association of Biological Psychiatry fueron propuestos y validados unos criterios diagnósticos de *apatía* para diversas patologías psiquiátricas y neurológicas (*Anexo 2*) (13) (14).

El diagnóstico de la apatía es clínico mediante la anamnesis y apoyado en escalas diseñadas para la evaluación de este síntoma (10). La Apathy Evaluation Scale (AES) (*Anexo 3*) es la escala más utilizada para evaluar la apatía en los estudios clínicos, no obstante, pese a que los datos disponibles en la EP son fiables, no se dispone de datos de validez (10). Sin embargo, una variante de la AES, la Apathy Scale (AS) sí que tiene datos de validez y fiabilidad en su uso con pacientes con EP, aunque en muestras de enfermos bastante pequeñas (10) (13). Más tarde, en 2006, Sockeel et al desarrollaron la Lille Apathy Rating Scale (LARS) (*Anexo 4*), diseñada no sólo para el diagnóstico de apatía en EP sino también para evaluar las diferentes áreas de esta, así como también la severidad (10) (13). Ya en 2014 se propuso la Dimensional Apathy Scale (DAS) que evalúa la apatía de manera multidimensional, incorporando el subtipo de apatía de Levy y Dubois (apatía de autoactivación) en la tercera de sus 3 subescalas (12). Cabe remarcar que las escalas empleadas para evaluar la apatía dependerán de los objetivos y población a evaluar, por lo que habrá que tenerlo en consideración en el momento de seleccionarlas (*Anexo 5*) (12).

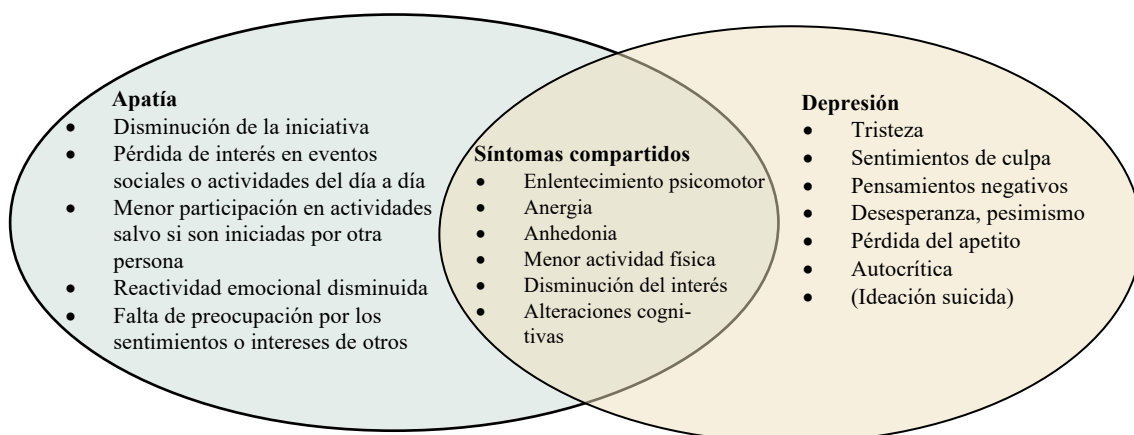
#### **1.4.1.2 DEPRESIÓN**

Alrededor de un 35% de los pacientes con EP sufren depresión (15) (16), y con frecuencia, es un cuadro persistente (17). Tanto en sus formas mayores como menores, es el trastorno neuropsiquiátrico con mayor impacto en cuanto a la morbilidad de la EP (3) (18). El episodio depresivo no se correlaciona con la gravedad de la enfermedad ni tampoco con la efectividad o no del tratamiento con L-Dopa (16), de hecho, según algunos autores, la depresión puede preceder a la EP hasta en un 40% de los pacientes (16) (19) (17).

Etiológicamente la depresión asociada a la EP es desconocida (17) (20). Podría relacionarse la aparición de depresión en estos pacientes con los cambios en los sistemas dopaminérgico, serotoninérgico y dopaminérgico propios de la EP (20). De hecho, se ha encontrado una reducción en el metabolismo del córtex frontal y temporal y del núcleo caudado, así como niveles reducidos de ácido 5-hidroxiindolacético en el líquido cefalorraquídeo de pacientes con EP (20). Su manifestación previa al desarrollo de los SM, su asociación con formas hereditarias de la EP, así como la falta de relación con la severidad de los síntomas motores en la EP, sugieren una importante implicación de cierto componente biológico (17).

Su diagnóstico en pacientes con EP es difícil dada la superposición de síntomas con la apatía (10) (20). Por ejemplo, tanto apatía como depresión pueden dar síntomas como enlentecimiento psicomotor, anergia, anhedonia, disminución de los intereses, disminución de la actividad física, cambio de la expresión facial, descenso del volumen de la voz y alteraciones del sueño y cognitivas (*Figura 1*) (9) (10). Así pues, la depresión puede quedar infradiagnosticada en estos pacientes si se considera la apatía como un síntoma más de la EP (10). Paradójicamente, también es posible que suceda un sobrediagnóstico de depresión en los enfermos de EP, y sucede cuando

consideramos la apatía como una manifestación más de la depresión, sin tener en consideración la posibilidad de apatía como entidad aislada (13).



**Figura 1.** Diagnóstico diferencial de apatía y depresión por síntomas exclusivos y superpuestos (9) (10).

No existen unos criterios diagnósticos estandarizados para el diagnóstico de depresión en la EP, por lo que este se basa en la anamnesis, el cumplimiento de los criterios diagnósticos del DSM-V o CIE-10 (*Anexo 5*) y se apoya en escalas, siendo las más utilizada la escala de depresión de Hamilton (HAMD-17) (20) (*Anexo 6*). La escala de depresión de Montgomery-Asberg (MADRS) y la escala de depresión geriátrica (GDS) son también adecuadas para evaluar la depresión en la EP tal y como concluyó la Movement Disorders Society en 2007 (20).

## 1.5 SÍNTESIS DE LA INTRODUCCIÓN

Por tanto, y con la intención de organizar las ideas hasta este punto, vamos a tratar acerca de apatía y depresión en la Enfermedad de Parkinson, síntomas que afectan de manera importante la calidad de vida de los pacientes con EP y que en ocasiones pueden pasar desapercibidos o puede resultar difícil discernir entre ambos.

Partiendo de esta idea hemos de centrarnos en detectar aquellos pacientes que presentan estos síntomas y hacer una correcta distinción entre ambos y entre las distintas formas clínicas de cada uno para así poder proporcionar un tratamiento integral e individualizado a los pacientes, mejorando así su percepción de calidad de vida.

## **2. OBJETIVO Y JUSTIFICACIÓN DE LA REVISIÓN SISTEMÁTICA**

### **2.1 OBJETIVO**

El objetivo principal de esta revisión sistemática es profundizar en los conocimientos actuales acerca de los síntomas neuropsiquiátricos en EP, concretamente la apatía y la depresión, lo cual permitirá un manejo adecuado para cada una de las diferentes manifestaciones clínicas dentro de ambas entidades.

Para lograr este objetivo, esta revisión sistemática también trata secundariamente temas como: los diferentes mecanismos fisiopatológicos implicados en cada uno de ellos, los distintos subdominios dentro de la apatía y el diagnóstico diferencial entre apatía y depresión en el enfermo de Parkinson.

El propósito de este trabajo se basa en que apatía y depresión comparten características en común, pudiendo así resultar difícil de diferenciar un paciente que se muestra apático de un paciente que verdaderamente tiene un episodio depresivo.

En lo que respecta al manejo de los diferentes tipos de apatía y de la depresión el objetivo es que se pueda ofrecer un tratamiento individualizado a cada paciente según su clínica, lo cual es importante para evitar sobretratar con antidepresivos a aquellos pacientes que no lo necesitan.

### **2.2 JUSTIFICACIÓN**

La realización de esta revisión se justifica porque los síntomas neuropsiquiátricos en la EP son muy importantes y de reciente consideración y que hay que tener en cuenta en estos pacientes dada su repercusión sobre su calidad de vida. Es importante la realización de un diagnóstico diferencial entre apatía y depresión. Cada vez más, hay más estudios que describen síntomas neuropsiquiátricos en EP, sin embargo, no se han constatado los posibles beneficios de evaluar estos síntomas de forma protocolizada en los pacientes, así como de realizar un correcto diagnóstico diferencial entre ambos.

### **3. MATERIAL Y MÉTODOS**

En este apartado se desarrollará el proceso por el que se obtuvieron los artículos empleados para realizar la revisión bibliográfica. A parte de los artículos, se han empleado libros de texto y manuscritos tanto para desarrollar la introducción como de consulta para partir de una base de conocimientos para realizar el trabajo.

#### **3.1 DISEÑO**

Se ha realizado una revisión sistemática de documentos de sociedades científicas del campo de la neurología y neurociencias. Concretamente, se han revisado aquellas investigaciones dirigidas a la Enfermedad de Parkinson, en particular, los síntomas no motores, dentro de los cuales, los síntomas neuropsiquiátricos.

La búsqueda se llevó a cabo en 4 bases de datos: CINAHL, Pubmed, Cochrane y Ebsco.

#### **3.2 ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA**

Esta revisión sistemática fue realizada de acuerdo con la declaración PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses) para la presentación de revisiones sistemáticas. Fue previamente registrada con el número CRD130128 en la base datos internacional de revisiones sistemáticas registradas prospectivamente, denominada PROSPERO (International Prospective Register of Systematic Reviews), que tiene como objetivo proporcionar una lista completa de las revisiones sistemáticas registradas al principio para evitar duplicación y reducir las posibilidades de sesgo (21).

##### **3.2.1 Fuentes de búsqueda**

La búsqueda se llevó a cabo en 4 bases de datos: Pubmed, CINAHL, Web of Science y Cochrane. Ningún filtro de búsqueda fue aplicado durante la búsqueda bibliográfica. Las referencias de cada artículo incluido fueron buscadas a mano para identificar y examinar artículos no encontrados en las bases de datos que pudieran cumplir los criterios de inclusión.

##### **3.2.2 Fuentes de información**

Para la búsqueda se utilizó una combinación de términos MeSH (Medical Subject Heading): ‘Parkinson Disease, `neuropsychiatric’, ‘affective disorder’, ‘apathy’, ‘depression’, `quality of life’, `levodopa’ y otros términos no controlados: ‘nonmotor symptoms’, ‘disease’, ‘emotional distress’, ‘emotional blunting’. Se utilizaron operadores Booleanos (‘OR’ y ‘AND’) para combinar los términos MeSH y no MeSH. (*Tabla 2*). Los artículos obtenidos fueron exportados a Mendeley para descartar duplicados. La búsqueda cubrió hasta el mes de abril del 2023.

**Tabla 2. Búsqueda bibliográfica.**

---

‘Parkinson Disease’ OR ‘Parkinson’ OR ‘neurodegenerative disease’

AND

Apathy OR Nonmotor symptoms OR neuropsychiatric symptoms OR neurocognitive disorder OR affective disorder

AND

Emotional blunting OR Emotional distress

AND

Depression

AND

HRQoL OR Quality of life

---

### 3.3 PREGUNTA PICO

Se formuló la siguiente pregunta de investigación: En pacientes con Enfermedad de Parkinson que presentan apatía y/o depresión ¿se hace una correcta distinción entre ambos, y por consecuencia, un tratamiento adecuado? (*Tabla 3*).

**Tabla 3. Pregunta PICO**

---

P – Población	Pacientes con EP que presentan apatía y/o depresión.
I – Intervención	Detección de estos síntomas en consulta y tratarlos.
C – Comparación-Control	Pacientes con otros trastornos del movimiento o controles sanos.
O – Resultados	Mejoría en HRQoL por parte de los pacientes que han recibido un diagnóstico y tratamiento adecuado.

---

EP, Enfermedad de Parkinson. HRQOL, Health-Related Quality of Life

### 3.4 CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN

Se incluyeron artículos como estudios de cohortes, estudios de casos y controles y revisiones sistemáticas. No obstante, los artículos que cumplieron con los criterios de inclusión estipulados y por tanto incluidos para la síntesis cualitativa eran de tipo observacional transversal. Tanto estudios prospectivos como retrospectivos fueron incluidos. Se descartaron las publicaciones en idiomas que no fueran español, inglés o francés. No hubo ninguna restricción en cuanto al año de publicación, si bien se puso principal interés en la búsqueda de las publicaciones más recientes. Los criterios de inclusión fueron apoyados en las recomendaciones de la Center for Reviews and Dissemination (22), las cuales recomiendan incluir estudios observacionales de cohortes o casos controles, con al menos 50 pacientes, estudios de pacientes con EP que presentaban síntomas neuropsiquiátricos, entre ellos apatía y/o depresión, que fueron evaluados mediante las escalas LARS, AES, AS y el NPI para apatía así como los criterios diagnósticos del DSM-IV y otras escalas para depresión, y donde se haya dado también relevancia a la entrevista clínica. Así pues, se han incluido también estudios en los que se evalúa la calidad de vida de los pacientes mediante cuestionarios como PDQ-39. Los criterios de exclusión fueron: estudios enfocados a síntomas motores, estudios en los que no se evaluaran apatía y depresión con las escalas anteriormente mencionadas y no se hacía una entrevista clínica, estudios en los que se incluyeran pacientes afectados de otras enfermedades neurodegenerativas en paralelo a la EP.

### 3.5 SELECCIÓN DE LOS ESTUDIOS

Un único investigador evaluó sistemáticamente los títulos y resúmenes de todos los artículos encontrados. Para los artículos en los que el *abstract* no mostraba suficiente información para ser descartado, se examinó el artículo completo.

### 3.6 INFORMACIÓN DE LOS ESTUDIOS

Para cada artículo seleccionado se examinaron las siguientes variables: autor y año de publicación, tipo de estudio epidemiológico, diseño del estudio, tamaño muestral, variables demográficas como la edad y el sexo, tiempo de seguimiento, mecanismos utilizados para evaluar los síntomas neuropsiquiátricos y por último las conclusiones a las que se llegó en cada estudio. La selección inicial de los artículos se muestra en la **Tabla 4**, localizada en el apartado de resultados. Cabe destacar que en esta tabla sólo se han incluido los artículos de investigación clínica de tipo observacionales, concretamente de cohortes tanto transversales como longitudinales. No obstante, diferentes artículos de revisión sistemática también fueron estudiados principalmente con el objetivo de desarrollar el marco teórico del trabajo. Posteriormente, se descartaron una serie de artículos por diversas razones tal y como se explica en la **Figura 2** y en el apartado 4.1 de Resultados.

### **3.7 EVALUACIÓN DE LA CALIDAD DE LOS ESTUDIOS Y DE LA EVIDENCIA**

Los artículos se valoraron atendiendo a su calidad siguiendo el modelo '*Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation*' (GRADE) que permite una evaluación rigurosa y transparente en la clasificación del nivel de evidencia, así como en la asignación del grado de fortaleza de la recomendación (25). El sistema GRADE clasifica inicialmente la calidad de la evidencia en alta o baja según si se trata de estudios experimentales u observacionales y posteriormente según una serie de consideraciones la evidencia queda en alta, moderada, baja o muy baja (25). Mediante esta herramienta se ha valorado la calidad de la evidencia aportada por los diferentes estudios.

Por otro lado, también se ha consultado la Declaración STROBE para estudios de tipo observacional transversal. Dicha Declaración facilita la evaluación crítica y la interpretación de los estudios por parte de revisores, editores de revistas y lectores (23). Consiste en una lista de verificación de elementos (checklist) que deben abordarse en aquellos artículos que informen sobre los tres principales tipos de diseños de estudios epidemiológicos analíticos: cohorte, caso-control y estudios transversales (24).

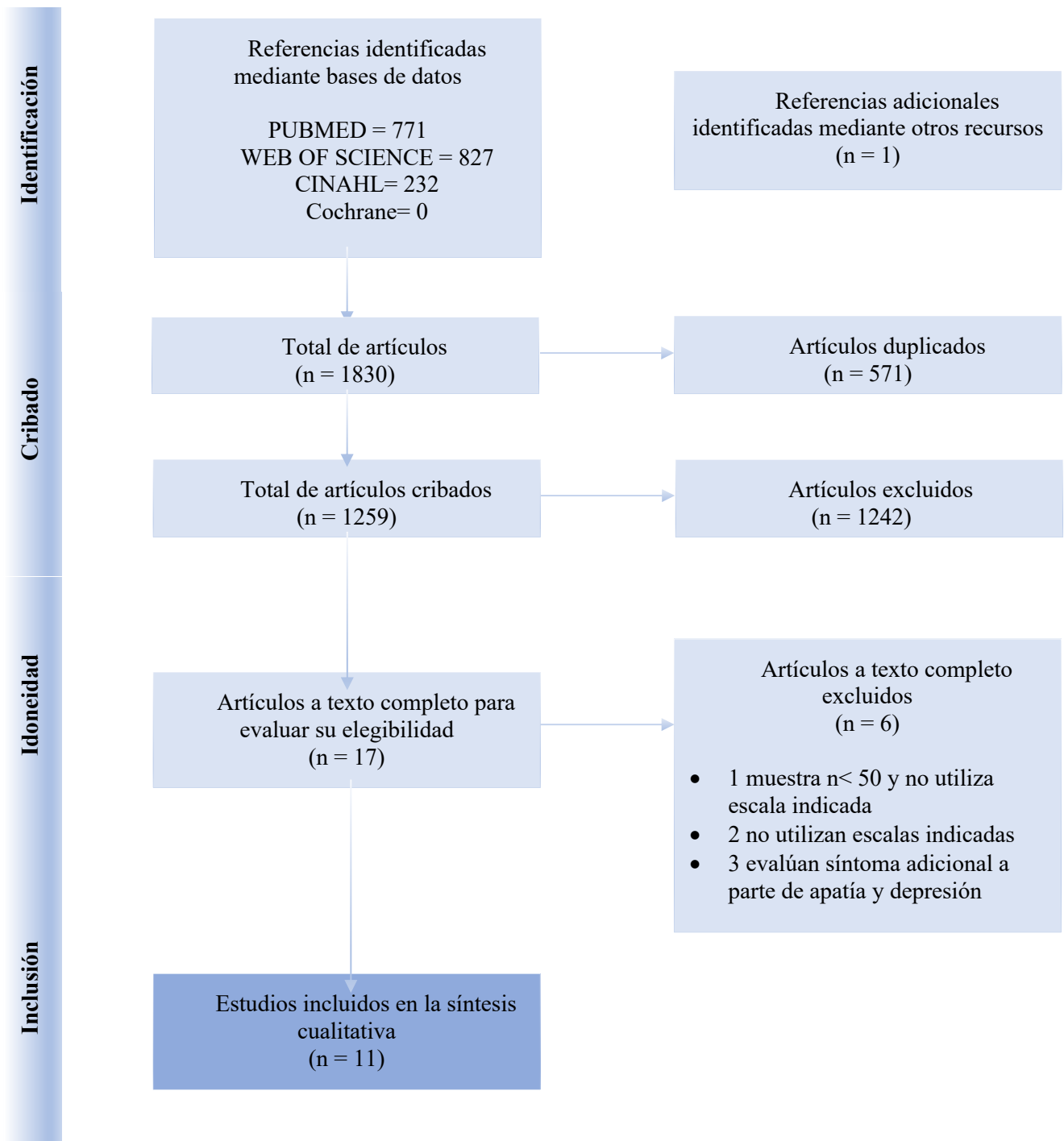
Además, de esta 'checklist' de elementos, se utilizó como apoyo el artículo de explicación y elaboración de STROBE de Vandembroucke, J. *et al* (2007). En este documento se explica el significado y la justificación de cada elemento de la lista de verificación. Para cada artículo, se proporcionan uno o varios ejemplos e incluso referencias a estudios empíricos y literatura metodológica relevantes cuando esto es posible, así como también se incluyen ejemplos de diagramas de flujo útiles (23).

## **4. RESULTADOS**

### **4.1 SELECCIÓN DE LOS ESTUDIOS Y DIAGRAMA DE FLUJO**

En la búsqueda inicial se identificaron 1830 referencias relacionadas con apatía y/o depresión en EP, de los cuales 771 fueron encontradas en PubMed, 232 en CINAHL, 827 en Web of Science y 0 en Cochrane. Se identificó una referencia en un manuscrito. Tras eliminar 571 artículos duplicados, los 1259 artículos restantes fueron cribados. De esos 1259 artículos, 1240 artículos fueron rechazados tras leer el título y el resumen ya que no estaban relacionados con la pregunta de investigación o no cumplían los criterios de inclusión. Tras examinar a texto completo los 17 artículos restantes, 6 fueron excluidos debido a que tampoco cumplían con los criterios de inclusión descritos: el estudio de Still, A. *et al* (2021) tenía una muestra n= 19 pacientes y además no emplea ninguna de las escalas para evaluar la apatía previamente mencionadas; los estudios de Szymkowitz, SM *et al* (2022) y de Cohen, E. *et al* (2022) evalúan la apatía únicamente mediante una sección del MDS-UPDRS; Skorvanek, M. *et al* (2015) y Kulisevsky, J. *et al* (2008) evalúan no sólo la apatía y la depresión sino también la presencia de fatiga en el primer caso y diferentes síntomas no motores en el segundo. Finalmente, el estudio de Ouguru, M. *et al* (2009), pese a que tiene como objetivo disociar apatía de depresión en la EP, también se propone relacionar estos síntomas neuropsiquiátricos con la función cognitiva. Finalmente, 11 artículos fueron incluidos en la síntesis cualitativa. El proceso completo de selección de los artículos puede observarse en el diagrama de flujo de PRISMA. (*Figura 2*).

Figura 2. Diagrama de flujo, PRISMA.



**Tabla 4. Selección de los artículos**

Autor y año	Tipo de estudio	Diseño del estudio	Tamaño muestral (n)	Edad media (años)	Sexo	Análisis	Escala/ criterios diagnósticos APATÍA					Escala/ criterios diagnósticos DEPRESIÓN			
							Criterios diagnósticos	LARS	NPI	DAS	Otras	DSM-IV	HAMD-17	MADRS	Otras
Morgan, L. et al. 1998	Observacional Transversal	5 grupos: Alzheimer (30) Demencia frontotemporal (28) EP (40) Huntington (34) PSP (22)	154	Alzh: 74 FTD: 63 EP: 65 Hunt: 65 PSP: 67	Alzh: 11♂ 19♀ FTD: 15♂ 13♀ EP: 32♂ 8♀ Hunt: 16♂ 18♀ PSP: 15♂ 7♀	Una única visita			X						NPI (subescala depresión)
Kirsch-Darrow, L. et al. 2006	Observacional Transversal	Un único grupo	100 (80 PD y 20 distonía)	68,9 ± 9,5	-	Una única visita durante control rutinario					AES				BDI, CES-D
Drijgers, R. et al. 2010	Observacional Transversal	Dos grupos: Apáticos vs no apáticos	122	64,6	72 ♂ 50 ♀	Una única visita	X	X	X			X	X		MINI
Kirsch-Darrow, L. et al. 2011	Transversal	Un único grupo: pacientes con EP	161	64,1	111♂ 50 ♀	Una única visita					AS				BDI-II
Ziropadja, Lj. et al. 2011	Transversal	Un único grupo, cuatro subgrupos: 1.PDa +/ d- 2.PDa-/d+ 3.PDa +/d+ 4.PDa -/d-	360	PDa +/d-: 65,98 PDa-/d+: 59,50 PDa +/d+: 65,05 PDa -/d-: 60,85	PDa +/d-: 55,02♂ 28,98♀ PDa-/d+: 10♂ 6♀ PDa +/d+: 83♂ 50♀ PDa -/d-: 86♂ 41♀	Una única visita				AS		X			
Cubo, E. et al. 2012	Transversal	Un único grupo: pacientes con EP	557	68,8 ± 9,7	335,9 ♂ 221,12♀	Una única visita		X					X		

Skorvanek, M. et al. 2013	Transversal	2 grupos: apáticos VS no apáticos	106	Apáticos: 74,8 ± 5,2 No apáticos: 73,8 ± 4,5	Apáticos: 28♂ 29♀ No apáticos: 22♂ 27♀	Una única visita (entrega cuestionarios + evaluación neurológica)			AS	X		BDI-II
Dujardin, K. et al. 2013	Transversal	2 grupos: EP vs controles sanos	472 (416 EP y 56 controles)	EP: 63,42 ± 9,97 Controles: 61,30 ± 11,16	EP: 242 ♂ 174 ♀ Controles: 29♂ 27♀	Una única visita	X	X			X	MDRS-UPDRS
Weintraub, R. et al. 2015	Transversal	2 grupos: apáticos vs no apáticos	584	Apáticos: 68 No apáticos: 67	Apáticos: 56♂ 51♀ No apáticos: 287♂ 190♀	Una única visita.	X	X			X	MDRS UPDRS S Criterios DSM-V
Martinez-Fernandez, R. et al. 2016	Cohortes Longitudinal	1 cohorte dividida en 2 grupos: apáticos vs no apáticos	88	58,4	38♂ 50♀	Evaluación clínica → mes anterior a la cirugía y a los 12 ± 1 meses post cirugía. Evaluación cognitiva → en el seguimiento postoperatorio de 3 meses. Cuestionario PDQ-39 → al inicio y a los 12 meses.			AS			BDI
Santangelo, G. et al. 2017	Transversal	2 grupos: EP vs controles sanos (HC)	207	66.02 ± 9.01 EP; 64.52 ± 8.79 HC	Grupo EP: 65♂ 42♀	Una única visita (entrevista clínica + escalas y cuestionarios)	X		X			AES Self-report BDI-II
MEDIA			n = 264,63	65,8 años	59,3%♂ 40,7%♀							

## 4.2 CARACTERÍSTICAS DE LOS ESTUDIOS INCLUIDOS

Los estudios incluidos en esta revisión sistemática contenían una muestra mínima de 88 pacientes. El estudio más numeroso fue el de Weintraub, R. *et al* (2015) con 584 pacientes afectados de Enfermedad de Parkinson. El tamaño muestral medio de los artículos incluidos fue de 264,63 pacientes aproximadamente.

Todos los estudios excepto el de Dujardin, K. *et al* (2014) describían la edad media de los participantes. Además, en los estudios de Kirsch- Darrow, L *et al* (2006) y Dujardin, K. *et al* (2014), no se describía una distribución por sexo de la muestra. En los estudios incluidos, los pacientes tenían una edad media de aproximadamente 65,8 años. Cabe destacar que, en los artículos que daban información acerca de la distribución por sexos, el porcentaje de hombres era mayor, excepto en los estudios de Martínez-Fernández, R. *et al* (2016) y Skorvanek, M. *et al* (2013) en los que el número de mujeres era mayor.

De los 11 artículos, todos son estudios observacionales y transversales en el tiempo salvo el de Martínez-Fernández, R. *et al* (2016), que es un estudio longitudinal en el que se van realizando seguimientos de los pacientes a lo largo de un año. Kirsch- Darrow, L *et al* (2006), Ziropadja, Lj. *et al* (2011), Cubo, E. *et al* (2012) y Martínez- Fernández, R. *et al* (2016) describen una sola cohorte, mientras que el resto de los autores dividen la muestra en dos o más cohortes. El estudio de Morgan, L. *et al* (1998) es el que hace más divisiones en cohortes de los pacientes, describiéndose así 5 cohortes conformadas por pacientes con Alzheimer, demencia frontotemporal, EP, parálisis supranuclear y enfermedad de Huntington, cada una por separado.

Con respecto a la calidad de los estudios, como ya se ha explicado previamente, se empleó principalmente el sistema GRADE para valorar la calidad de la evidencia aportada por los estudios (*Anexo 7*). Se plantearon tres preguntas principales y diferentes posibles desenlaces:

- ¿Cuál es el curso de la apatía en la Enfermedad de Parkinson?
  - o Desenlace 1: apatía aislada
  - o Desenlace 2: apatía y depresión
  - o Desenlace 3: depresión sin apatía
- ¿Cómo de afectada está la calidad de vida en aquellos enfermos apáticos?
- ¿Deberían utilizarse los criterios diagnósticos de apatía definidos por Robert *et al* para detectar la apatía en consulta?
- ¿Debería utilizarse la escala LARS en la práctica clínica diaria para detectar la apatía?

La evidencia aportada por los estudios con respecto a estas preguntas fue alta. Para valorarla, se analizó el tipo de estudio (observacional de tipo transversal), el riesgo de sesgo, la consistencia

de los resultados, la evidencia directa y la precisión de los resultados. Dicho análisis de los datos se llevó a cabo con la ayuda del software GRADEpro Guideline Development Tool.

Además, la mayoría de los artículos incluidos cumplían gran parte de los criterios estipulados por la Declaración STROBE. No obstante, cabe puntualizar en distintos aspectos:

- Ninguno de los artículos incluía en el título el tipo de estudio llevado a cabo, correspondiendo esto al ítem 1a de la Declaración.
- Ninguno de los artículos incluidos explica cómo se ha calculado la muestra (n) necesaria para poder llevar a cabo el estudio (ítem 10).
- Sólo el artículo de Martínez-Fernández, R. *et al* (2014) reporta el número de individuos que formaron parte de cada fase del estudio (potencialmente elegibles, examinados para elegibilidad, confirmados elegibles, finalmente incluidos, pacientes que completaron el estudio y finalmente fueron analizados) y, además, aporta una descripción gráfica de este proceso mediante un diagrama de flujo. También aborda el manejo de los datos perdidos o incompletos (ítem 13a, b y c).

Kirsch- Darrow, L *et al* (2006) también especifica el número de pacientes en cada fase del estudio, sin embargo, no aporta un diagrama de flujo explicativo.

- El ítem 21 corresponde a la validez externa, es decir, la posibilidad de extrapolar estos resultados a la población general. De los 11 artículos incluidos, son 3 los que no abordan este aspecto: Kirsch- Darrow, L *et al* (2006), Ziropadja, Lj. *et al* (2011) y Santangelo, G. *et al* (2017).

### 4.3 SÍNTESIS CUALITATIVA

Se evaluó la presencia de apatía y/o depresión en pacientes afectados de Enfermedad de Parkinson mediante los criterios diagnósticos y/o las escalas pertinentes (ver **Tabla 4**). De los 11 artículos, en 6 los pacientes fueron clasificados según si presentaban apatía aislada, apatía junto a depresión o depresión aislada, por lo que podemos concluir que en estos 6 estudios se trató de disociar apatía de depresión. Con mayor frecuencia los pacientes presentaban síntomas conjuntos de apatía y depresión, describiéndose prevalencias desde 16% (Kirsch-Darrow *et al*, 2011) hasta un 43% (Skorvanek *et al*, 2013). Respecto a la apatía aislada, aunque menos prevalente, su frecuencia oscilaba entre 5% (Morgan *et al*, 1998) a 33,4% (Cubo *et al*, 2012). Finalmente, de 4,4% (Ziropadja *et al*, 2011) a 28% (Morgan *et al*, 1998) de los pacientes presentaban síntomas de depresión aislada.

Además de obtener los datos directamente del paciente mediante escalas y/o mediante la entrevista clínica estructurada, en 2 de los estudios (Morgan *et al*, 1998 y Drijgers *et al*, 2010) la información acerca de síntomas neuropsiquiátricos en los pacientes también se obtuvo a través del cuidador principal mediante el Neuropsychiatric Inventory (NPI).

La calidad de vida (HRQoL) de los pacientes fue evaluada en 2 estudios mediante la escala PDQ-39, encontrándose diferencias estadísticamente significativas entre la calidad de vida de los pacientes apáticos frente a los no apáticos ( $p < 0,02$ ), siendo los primeros quienes presentaban una peor HRQoL. Por otro lado, la calidad de vida del cuidador no fue valorada en ninguno de los dos estudios en los que a estos se les realiza también una entrevista, aunque Skorvanek *et al* (2013) sí que afirman en sus conclusiones que la apatía incrementa el ‘burnout’ del cuidador.

## **5. DISCUSIÓN**

### **5.1 RESUMEN DE LA EVIDENCIA**

Los estudios previos se han centrado en describir la presencia de apatía y/o depresión en los pacientes con Enfermedad de Parkinson y su repercusión sobre su calidad de vida. El principal objetivo de esta revisión sistemática fue profundizar en los conocimientos acerca de los síntomas neuropsiquiátricos en la EP, concretamente en la apatía y la depresión, ya que tienen síntomas en común, pudiendo generar confusión a la hora de detectarlas en consulta. Un mejor conocimiento sobre ambas entidades permitirá un manejo adecuado de los pacientes.

En líneas generales, los estudios demuestran que la apatía es un síntoma frecuente en los pacientes con Enfermedad de Parkinson y que es independiente de la depresión. Ambas afectan la calidad de vida del paciente y sus cuidadores. Además, en dichos estudios se ha llegado a la conclusión de la necesidad de una adecuada detección en consulta de estos síntomas neuropsiquiátricos para reducir el impacto de estos síntomas sobre la calidad de vida de los pacientes y sus cuidadores.

Los estudios de Cubo E, *et al* (2011) y Ziropadja Lj, *et al* (2012) examinan la prevalencia de la apatía en los pacientes con Enfermedad de Parkinson. En ambos se obtienen unas prevalencias de apatía elevadas, de 72% y 60,3% respectivamente. Además, en ambos estudios se relaciona la aparición de apatía con otros factores de tipo sociodemográficos. Según Cubo *et al*, un entorno rural, baja comorbilidad y pocos síntomas motores, estudios superiores y lateralidad izquierda de los síntomas motores se asocian a un riesgo más bajo de apatía. Para Ziropadja *et al* la apatía se asocia a puntuaciones más bajas de MMSE, uso de mayores dosis de L-Dopa, mayores puntuaciones de discapacidad axial en UPDRS, y estados tempranos de Hoehn y Yahr (HY). Además, este segundo estudio también relaciona la depresión con pacientes más jóvenes y estadios HY más avanzados. Este segundo hallazgo les permite deducir que apatía y depresión son dos condiciones diferentes.

Otro estudio que también apoya el carácter multifactorial de la apatía en EP es el de Weintraut R, *et al* (2016). Describen factores asociados a mayores puntuaciones de la escala LARS y por tanto a mayor presencia de apatía. Dichos factores son: sexo masculino, mayor afectación neurocognitiva, recibir poca o nula dosis de agonistas dopaminérgicos y la presencia de depresión más severa.

Morgan L, *et al* (1998) demuestran que apatía y depresión son síndromes neuropsiquiátricos diferentes, tal y como se observa en los diferentes grupos de pacientes quienes bien presentaban solo apatía o bien solo depresión. Sin embargo, en el grupo formado por pacientes con EP era mayor el número de pacientes con ambos síntomas (apatía y depresión) o bien depresión aislada.

Contrariamente, Kirsch-Darrow L, *et al* (2006) describen la apatía en ausencia de depresión como un hallazgo frecuente en EP y que no sucedía en el grupo control con distonía. A estos resultados se suman los del estudio de Kirsch-Darrow *et al* (2011), donde la apatía en ausencia de depresión también fue un hallazgo significativo. Puede haber varias explicaciones para esta discrepancia entre los resultados del primer estudio con el resto. En primer lugar, la selección en el primer estudio de pacientes candidatos a palidotomía, ya que para considerar un paciente adecuado para someterse a una cirugía se debe descartar que padezca síntomas psiquiátricos significativos, esto explicaría la tasa más baja de síntomas neuropsiquiátricos. En segundo lugar, la escala NPI utilizada en el estudio de Morgan *et al* evalúa menos síntomas de apatía y depresión que escalas como la AES o la BDI utilizadas en los estudios de Kirsch-Darrow *et al*, lo que explicaría la posibilidad de no haber detectado todos los pacientes que presentaban apatía y/o depresión.

Las herramientas de las que se dispone para poder detectar la apatía y la depresión en los pacientes son principalmente la entrevista clínica, los criterios diagnósticos (Robert *et al*) y diferentes escalas.

Drijgers R, *et al* (2010) defienden la utilidad en la práctica clínica y en la investigación de los criterios diagnósticos propuestos por Robert *et al* en pacientes con EP. Según este estudio, los criterios tienen una gran validez interna y aceptabilidad, ya que se demostró una fuerte correlación entre dichos criterios y la sección de apatía del NPI y la escala LARS, lo que implica buena validez concurrente. Además, cabe destacar que estos criterios demostraron una validez discriminatoria entre apatía y depresión. Aplicando los criterios diagnósticos se detectó apatía en un 17% de los pacientes. Según la literatura, la frecuencia de pacientes apáticos comprende de un 17% a un 70% (26), por lo que en este caso la prevalencia de apatía descrita se sitúa en el límite inferior del rango. Una posible explicación a esta baja prevalencia de apatía en este estudio puede ser que no fueran incluidos aquellos pacientes con EP que además presentaban demencia, pacientes en los cuales la frecuencia de apatía suele ser mayor.

Una de las escalas para la detección de apatía en los pacientes con EP recomendadas por la Movement Disorders Society es la Lille Apathy Rating Score (LARS). Esta escala fue analizada en profundidad en el estudio de Weintraut R, *et al* (2016), que demostró que tanto LARS como el ítem referente a la apatía de la UPDRS son instrumentos potencialmente operacionales, beneficiosos y de fácil uso para detectar el síndrome apático en EP. Esto se demuestra al existir una correlación positiva y estadísticamente significativa entre LARS y el ítem de apatía de la UPDRS ( $p < 0,001$ ). Además, la escala LARS demostró tener una alta especificidad y una sensibilidad moderada para la detección de apatía.

En el mismo estudio, Weintraut *et al* buscan una puntuación de corte válida para la escala LARS. Se ha explicado previamente que en este artículo se describen diferentes factores que afectan a la puntuación de LARS, lo que dificulta notablemente la existencia de una puntuación de corte global para todos los pacientes. Es por eso por lo que Weintraut y colegas calculan 4 valores definitorios de apatía en la escala LARS según si el paciente presenta o no depresión y según si presenta o no alteración neurocognitiva. No obstante, reiteran que no existe todavía un único valor de corte universal en la escala capaz de identificar la apatía bajo cualquier circunstancia del paciente.

Por otra parte, Dujardin K, *et al* (2013) proponen otra herramienta de detección de la apatía en la práctica clínica diaria: la forma corta (short-form) de la escala LARS. Se justifica ya que la versión completa de LARS requiere un mayor tiempo para su uso, por lo que se suele reservar para investigación y no para el día a día en la consulta. Esta versión abreviada de la escala LARS tiene unas propiedades muy similares a la versión completa, es una herramienta fidedigna, rápida (menos de 5 minutos) y basada en la entrevista al paciente. El principal inconveniente de este estudio es que la escala solo se probó en sujetos sanos y pacientes con EP sin demencia o con demencia leve, por lo que debería estudiarse su validez en pacientes con demencias más graves. Ahora bien, Dujardin *et al* explican que, en estados de demencia avanzada, el empleo de escalas respondidas por el paciente o basadas en la entrevista con el mismo es difícil, por lo que se considera más apropiado en estos casos el uso del NPI ya que permite obtener la información a través del cuidador.

Santangelo G, *et al* (2017) también tienen como objetivo validar la Dimensional Apathy Scale (DAS) para su empleo en la práctica clínica diaria. Este estudio se asemeja a los de Drijgers *et al* y Dujardin *et al* en que tampoco se incluyen pacientes con EP y demencia. Esto implica que la validez tanto los criterios diagnósticos como de la DAS debería ser estudiada en pacientes con EP y demencia.

Con todo, Santangelo G, *et al* demuestran que la DAS es una escala válida y fiable para evaluar la apatía en todas sus dimensiones en la EP independientemente de los síntomas motores. Dicha validez se demuestra al obtenerse una correlación moderada entre la DAS y la AES y el BDI. Esta correlación se explica porque, al igual que la DAS, la AES es una escala de valoración de la apatía y el BDI también posee ítems destinados a la evaluación de la apatía. La ausencia de correlación con los elementos que evalúan síntomas motores en la UPDRS y la pobre correlación con las escalas de ansiedad y cognición, demuestran que la DAS evalúa únicamente apatía en EP. Otro de los objetivos de este estudio fue determinar el perfil de apatía específico en los pacientes con EP en comparación con controles sanos. El resultado fue que los pacientes con EP con mayor frecuencia presentaban apatía por déficit de autoactivación, distrés emocional y apatía cognitiva.

Este análisis pudo llevarse a cabo sin el efecto confusor de los síntomas motores, que como ya se ha explicado previamente, no influyen sobre la puntuación de la DAS.

Respecto a la calidad de vida (QoL), dos estudios de los once incluidos son los que la estudian en profundidad y además ofrecen resultados con ciertas discrepancias. Por una parte, Skorvanek M, *et al* (2013) describen un aumento de las puntuaciones del PDQ-39 en aquellos pacientes con apatía, lo cual se asocia significativamente a la QoL en los modelos de regresión en los que no se incluyen ni la ansiedad ni la depresión. Sin embargo, cuando ansiedad y depresión se añaden al análisis de regresión, la peor QoL se relacionaban con mayores niveles de ansiedad y depresión entre otros factores también analizados, pero no con la apatía. Estos resultados permiten deducir que la apatía no es un factor independiente de predicción de una peor QoL en los enfermos, sino que esta también depende de otros factores como la edad, diferentes síntomas neuropsiquiátricos como la ansiedad y/o la depresión, así como los años de evolución de la enfermedad entre otros. Por otra parte, Martínez-Fernández R, *et al* (2015) demuestran una correlación estadísticamente significativa ( $p=0,009$ ) entre la presencia de apatía y la HRQoL, por lo que sí que consideran la apatía como un factor que influye en la QoL de manera independiente. Esta controversia puede explicarse por el hecho que en el segundo estudio se analizó la correlación entre apatía y QoL y depresión y QoL por separado, pero no se hizo el análisis de regresión entre apatía junto a depresión y QoL a diferencia que en el primer estudio. Además, la baja correlación entre la puntuación de la AES y el PDQ-39 a los 12 meses cuando se controla la depresión sugiere que la depresión también es un factor influyente en la HRQoL.

## **5.2 LIMITACIONES DE LOS ESTUDIOS INCLUIDOS**

Los estudios incluidos muestran heterogeneidad en cuanto a los instrumentos utilizados para la evaluación de la apatía y depresión, lo que puede conducir a un sesgo de comparación. El tamaño muestral es adecuado en la mayoría de los estudios, pero en futuros estudios lo ideal sería aumentar el número de la muestra y el tiempo de seguimiento para poder establecer conclusiones más ciertas. Los resultados habrían sido más significativos si en todos los estudios incluidos en la síntesis cualitativa hubiera existido un grupo control con otros trastornos del movimiento para mejorar la comparabilidad entre grupos.

## **5.3 LIMITACIONES DE LA REVISIÓN**

Un solo autor llevó a cabo la búsqueda bibliográfica y la selección de los estudios, por lo que es posible que la información obtenida sea incompleta. No ha habido ninguna limitación en cuanto al idioma. Una limitación es la falta de artículos recientes que cumplieran con los criterios de inclusión para la síntesis cualitativa de esta revisión.

## **5.4 VALORACIÓN DE LA CALIDAD**

Como se ha explicado en el apartado 4.2 referente a las características de los estudios incluidos, todos los estudios poseían una calidad de la evidencia alta. Ver *Anexo 7*.

## **6. CONCLUSIONES**

Los resultados de esta revisión sistemática sugieren, en primer lugar, que apatía y depresión en Enfermedad de Parkinson son dos síndromes neuropsiquiátricos diferentes, tal y como queda demostrado en los estudios analizados, donde la presencia de apatía en ausencia de depresión fue un hallazgo significativo.

En segundo lugar, la apatía sucede en la EP por los mecanismos fisiopatológicos de la propia enfermedad. Sin embargo, su aparición también se ve favorecida por ciertos factores extrínsecos al curso de la patología. Será necesaria la realización de una entrevista clínica exhaustiva y tener en cuenta estos factores. Dichos datos permitirán considerar si el paciente tiene un mayor riesgo de padecer apatía para así tomar las medidas necesarias en el manejo.

En tercer lugar, que además de la entrevista clínica, la detección de apatía y depresión en consulta puede apoyarse en los criterios diagnósticos de apatía, así como en diferentes escalas. Todas han demostrado tener buena validez y fiabilidad. Ahora bien, cabe puntualizar que escalas como LARS requieren que se dedique un tiempo considerable en consulta del que habitualmente no se dispone, por lo que se pueden emplear alternativas como la versión corta de la escala LARS o el ítem de apatía de la UPDRS. Además, para evaluar las diferentes dimensiones de la apatía se puede utilizar la DAS. No obstante, estas escalas no han sido probadas en pacientes con demencia o bien estos tenían un grado leve, por lo que, de cara a un futuro, resultaría interesante estudiar estas escalas en pacientes con demencias más graves. En los casos en los que las escalas no puedan utilizarse debido a la gravedad de la demencia del paciente, puede emplearse el NPI, obteniendo la información a través del cuidador.

Finalmente, los resultados obtenidos en los estudios permiten deducir que la apatía por sí misma no influye sobre la calidad de vida de los pacientes. Sin embargo, como se ha descrito anteriormente, existen más factores en el contexto personal, social y demográfico del paciente que pueden sumarse con la apatía generando una peor QoL. Uno de estos factores a destacar es la depresión.

## **7. ANEXOS**

### **Anexo 1. Cuestionario PDQ-39**

SEÑALE CON QUÉ FRECUENCIA HA PRESENTADO, COMO CONSECUENCIA DE LA ENFERMEDAD DE PARKINSON Y DURANTE EL ÚLTIMO MES, LAS SIGUIENTES SITUACIONES. Como consecuencia de la Enfermedad de Parkinson, ¿con qué frecuencia ha tenido durante el último mes los siguientes problemas o sentimientos?

	Nunca	Ocasional- mente	Algunas veces	Frecuente- mente	Siempre o incapaz de hacerlo (si es aplicable)
1. Dificultad para realizar las actividades de ocio que le gustaría hacer					
2. Dificultad para realizar tareas de la casa (por ejemplo, efectuar reparaciones, cocinar, ordenar cosas, decorar, limpieza,...)					
3. Dificultad para cargar con paquetes o las bolsas de la compra					
4. Problemas para caminar una distancia de unos 750 metros					
5. Problemas para caminar unos 100 metros					
6. Problemas para dar una vuelta alrededor de casa con tanta facilidad como le gustaría					
7. Problemas para moverse en sitios públicos					
8. Necesidad de que alguien le acompañara cuando salía a la calle					
9. Sensación de miedo o preocupación por si se caía en público					
10. Permanecer confinado en casa más tiempo del que usted desearía					
11. Dificultades para su aseo personal					
12. Dificultades para vestirse solo					
13. Problemas para abotonarse la ropa o atarse los cordones de los zapatos					
14. Problemas para escribir con claridad					
15. Dificultad para cortar los alimentos.					
16. Dificultades para sostener un vaso o una taza sin derramar el contenido.					
17. Sensación de depresión					
18. Sensación soledad y aislamiento					
19. Sensación de estar lloroso o con ganas de llorar					
20. Sensación de enfado o amargura					
21. Sensación de ansiedad o nerviosismo					
22. Preocupación acerca de su futuro					
23. Tendencia a ocultar su Enfermedad de Parkinson a la gente					
24. Evitar situaciones que impliquen comer o beber en público					
25. Sentimiento de vergüenza en público debido a tener la Enfermedad de Parkinson					
26. Sentimiento de preocupación por la reacción de otras personas hacia usted					

27. Problemas en las relaciones personales con las personas íntimas					
28. Falta de apoyo de su esposo/a o pareja de la manera que usted necesitaba (Si usted no tiene esposo/a o pareja marque esta casilla, por favor)					
29. No ha recibido apoyo de sus familiares o amigos íntimos de la manera que usted necesitaba					
30. Quedarse inesperadamente dormido durante el día					
31. Problemas para concentrarse; por ejemplo, cuando lee o ve la televisión					
32. Sensación de que su memoria funciona mal.					
33. Alucinaciones o pesadillas inquietantes					
34. Dificultad al hablar					
35. Incapacidad para comunicarse adecuadamente con la gente					
36. Sensación de que la gente le ignora					
37. Calambres musculares o espasmos dolorosos					
38. Molestias o dolores en las articulaciones o en el cuerpo					
39. Sensaciones desagradables de calor o frío					

## **Anexo 2. Criterios diagnósticos de apatía.**

El diagnóstico de apatía necesita el cumplimiento de los criterios A, B, C y D.

---

A. Pérdida o disminución de la motivación en comparación con el estado anterior o el funcionamiento normal para la edad y el nivel cultural del paciente. Este cambio es reportado por el propio paciente o su entorno.

---

B. Persistencia, durante al menos 4 semanas, de al menos un síntoma en al menos dos de las tres áreas siguientes:

### B1. Comportamiento

Pérdida o reducción de comportamientos voluntarios, evidenciada por al menos uno de los siguientes síntomas:

- Pérdida de comportamientos autoiniciados (por ejemplo: iniciar una conversación, realizar actividades de la vida cotidiana, iniciar una actividad social, comunicar decisiones).
- Pérdida de comportamientos en respuesta a las solicitudes del entorno (por ejemplo: responder en la conversación, participar de una actividad social).

### B2. Cognición

Pérdida o reducción de las actividades cognitivas orientadas a un propósito, evidenciada por al menos uno de los siguientes síntomas:

- Pérdida de espontaneidad o curiosidad por los eventos nuevos o habituales (por ejemplo: iniciar tareas complejas, estar en los eventos recientes, responder a las oportunidades sociales, manifestar interés por asuntos personales, familiares o sociales).
- Pérdida de reactividad a los comentarios o preguntas del entorno sobre los eventos nuevos o habituales (Por ejemplo: sobre la residencia, el vecindario o el vecindario).

### B3. Emoción

Pérdida o disminución de las emociones evidenciadas por al menos uno de los siguientes síntomas:

- Falta de sentimiento emocional (por ejemplo: sentimiento subjetivo de falta o ausencia de emoción u observación por otros de embotamiento afectivo), reportado por el sujeto mismo u observado por otros.
- Pérdida de actividad emocional a los eventos positivos o negativos del entorno (por ejemplo: el entorno informa de una ausencia o una baja actividad emocional frente a eventos agradables, una prueba personal, una enfermedad grave, noticias perturbadoras).

---

C. Los criterios (A y B) son el origen del sufrimiento y/o interferencia con la vida social y ocupacional.

---

D. Los criterios (A y B) no están vinculadas a una reducción del nivel de conciencia o a los efectos directos de una sustancia; no se explican exclusivamente por una discapacidad física o trastornos motores.

---

Extraído de Robert P, et al. Proposed diagnostic criteria for apathy in Alzheimer's disease and other neuropsychiatric disorders).

### **Anexo 3. Apathy Evaluation Scale (AES)**

#### **Apathy Evaluation Scale (Self-rated)**

Name: \_\_\_\_\_ Date: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_

For each statement, circle the answer that best describes the subject's thoughts, feelings, and activity in the past 4 weeks.

1. I am interested in things.  
NOT AT ALL      SLIGHTLY      SOMEWHAT A LOT
2. I get things done during the day.  
NOT AT ALL SLIGHTLY      SOMEWHAT      A LOT
3. Getting things started on my own is important to me.  
NOT AT ALL SLIGHTLY      SOMEWHAT      A LOT
4. I am interested in having new experiences.  
NOT AT ALL SLIGHTLY      SOMEWHAT      A LOT
5. I am interested in learning new things.  
NOT AT ALL SLIGHTLY      SOMEWHAT      A LOT
6. I put little effort into anything.  
NOT AT ALL SLIGHTLY      SOMEWHAT      A LOT
7. I approach life with intensity.  
NOT AT ALL SLIGHTLY      SOMEWHAT      A LOT
8. Seeing a job through to the end is important to me.  
NOT AT ALL SLIGHTLY      SOMEWHAT      A LOT
9. I spend time doing things that interest me.  
NOT AT ALL      SLIGHTLY      SOMEWHAT      A LOT
10. Someone has to tell me what to do each day.  
NOT AT ALL      SLIGHTLY      SOMEWHAT A LO

- |     |   |            |          |          |       |
|-----|---|------------|----------|----------|-------|
| 11. | I am less concerned about my problems than I should be. |            |          |          |       |
|     |   | NOT AT ALL | SLIGHTLY | SOMEWHAT | A LOT |
| 12. | I have friends.   |            |          |          |       |
|     |   | NOT AT ALL | SLIGHTLY | SOMEWHAT | A LOT |
| 13. | Getting together with friends is important to me.       |            |          |          |       |
|     |   | NOT AT ALL | SLIGHTLY | SOMEWHAT | A LOT |
| 14. | When something good happens, I get excited.             |            |          |          |       |
|     |   | NOT AT ALL | SLIGHTLY | SOMEWHAT | A LOT |
| 15. | I have an accurate understanding of my problems.        |            |          |          |       |
|     |   | NOT AT ALL | SLIGHTLY | SOMEWHAT | A LOT |
| 16. | Getting things done during the day is important to me.  |            |          |          |       |
|     |   | NOT AT ALL | SLIGHTLY | SOMEWHAT | A LOT |
| 17. | I have initiative.                                      |            |          |          |       |
|     |   | NOT AT ALL | SLIGHTLY | SOMEWHAT | A LOT |
| 18. | I have motivation.                                      |            |          |          |       |
|     |   | NOT AT ALL | SLIGHTLY | SOMEWHAT | A LOT |

The Apathy Evaluation Scale was developed by Robert S. Marin, M.D. Development and validation studies are described in RS Marin, RC Biedrzycki, S Firinciogullari: "Reliability and Validity of the Apathy Evaluation Scale," *Psychiatry Research*, 38:143-162, 1991.

## Anexo 4. Lille Apathy Rating Scale (LARS)

### - Instructions for administration of the Lille Apathy Rating Scale –

The Lille Apathy Rating Scale (LARS) comprises 33 queries belonging to nine domains, each corresponding to a clinical manifestation of apathy.

The interview is structured and the questions should be posed exactly as stated. To obtain the best validity, it is not advisable to change the vocabulary or to add additional comments to the questions.

Before beginning the interview, the patient has to be instructed as follows:

*"I am going to ask you some questions about your daily life. It is important that you base your answers on your life over the last four weeks"*

If the patient evokes general events or any that predate the last month, he or she must be reminded that only the current situation must be referred to: *"Please try to answer according to your current way of life, by referring to the last four weeks"*

A precise scoring mode is proposed for each reply and should be followed as closely as possible. When an item does not apply to the patient, it is scored "0", for non-applicable (NA). When the reply is not clear at all and cannot be classified, it is also scored "0" for a non-classifiable reply.

The scale's overall score ranges from -36 to +36

### 1. Everyday productivity

- What do you do during the day? Tell me about your day-to-day life.

Time taken to reply<sup>1</sup>

no reply	2
reply after prompting	1
spontaneous reply but only after some time	0
immediate reply, one activity mentioned without hesitation	-1
immediate reply, several activities mentioned without hesitation	-2

Number and variety of activities mentioned

none	2
one activity but prompting needed to obtain another	1
several activities mentioned	0
detailed organisation of a typical day but every day follows the same schedule.	-1
detailed organisation of a typical day but the reply shows that the activities change according to the day of the week or the time of year (for example housework, going to the cinema, watching TV, gardening, visiting friends, etc.)	-2

### 2. Interests

- What are you interested in? What do you like doing to keep yourself occupied?

<sup>1</sup> The delay must reflect a deficit in or absence of reactivity from the subject. Delays due to speaking or word-finding difficulties should not be considered when scoring these items

<u>Time taken to reply</u>	no reply	2
	reply after prompting	1
	spontaneous reply but only after some time	0
	immediate reply, one activity mentioned without hesitation	-1
	immediate reply, several activities mentioned without hesitation	-2

<u>Number of activities mentioned</u>	none or only one	1
	several	0
	regrets having to choose between so many activities	-1

- How many times a week do you ...(*do the first hobby or pastime mentioned above*)?

Less than once a week	1
Once or several times a week	0
Regrets not being able to devote more time to the activity	-1

### 3. Taking the initiative

- In general, do you decide to do things or does someone have to push you a little?

I have to be pushed	1
N.A. Non-classifiable reply	0
I decide to do things myself	-1

- When you have to go to an appointment, a meeting or a formal occasion, do you have to be told to get yourself ready?

I need to be told	1
N.A. Non-classifiable reply	0
I get ready spontaneously	-1

- When you have to make an appointment (for example with the doctor or dentist), do you do it yourself or do you wait for someone to do it for you?

I wait for someone to do it for me	1
N.A. Non-classifiable reply	0
I do it myself	-1

- Do you take part spontaneously in daily living activities or do you need to be asked?

I have to be asked	1
N.A. Non-classifiable reply	0
I take part spontaneously	-1

### 4. Novelty seeking

- Do you like finding out about something new (a new TV programme or a new book)?

No, that doesn't interest me	1
N.A. Non-classifiable reply	0
Yes, that interests me	-1

- Do you like trying out new products, tools or recipes that you're not familiar with?

No, that doesn't interest me	1
N.A. Non-classifiable reply	0
Yes, I like trying things I'm not familiar with	-1

- Do you like visiting places you've never been to before?

No, that doesn't interest me	1
N.A. Non-classifiable reply	0
Yes, I like visiting places I've never been to before	-1

- When you go out for a drive or when you're travelling by train or bus, do you enjoy looking at the countryside, the houses?

No, that doesn't interest me	1
N.A. Non-classifiable reply	0
Yes, I like to see if anything has changed	-1

## 5. Motivation - Voluntary actions

- When you decide to do something, are you easily able to make an effort or is it difficult?

I find it difficult to make an effort	1
N.A. Non-classifiable reply	0
I can easily make an effort	-1

- When you don't manage to do something, do you try to find other solutions?

No, I give up	1
N.A. Non-classifiable reply	0
Yes, I try again	-1

- When you decide to do something, do you see it through to the end or do you tend to give up?

I tend to give up (I am easily discouraged)	1
N.A. Non-classifiable reply	0
I see it through to the end	-1

- When you can't find something (for example a document or an object), do you go to a lot of trouble looking for it?

No, if I don't find it quickly, I stop looking	1
N.A. Non-classifiable reply	0
Yes, I keep looking until I find it	-1

## 6. Emotional responses

- When you watch a film, do you easily become emotional or moved?

No, I don't experience any particular emotion	1
N.A. Non-classifiable reply	0
Yes, I am easily moved	-1

- When someone tells you a joke or when you watch a comedy sketch on TV, do you laugh easily?

No, I don't experience any particular emotion	1
N.A. Non-classifiable reply	0
Yes, it makes me laugh	-1

- Do you feel happy when you hear some good news?

No, I don't experience any particular emotion	1
N.A. Non-classifiable reply	0
Yes, I'm happy	-1

- Do you feel sad when you hear some bad news?

No, I don't experience any particular emotion	1
N.A. Non-classifiable reply	0
Yes, I'm sad, it worries me	-1

## 7. Concern

- When you have a problem (for example when your TV set breaks down), does it worry you?

No			1
N.A.	Non-classifiable reply		0
Yes, I worry easily			-1

- When something's not working or when something unexpected happens, do you think about finding a solution?

No, I give up			1
N.A.	Non-classifiable reply		0
Yes, I look for a solution			-1

- When your partner or children have a minor problem (when they're ill, for example), does that concern you, do you worry about them?

No, I don't feel very concerned about that			1
N.A.	Non-classifiable reply		0
Yes, I worry.			-1

- Do you like to ask how your family and friends are on a regular basis?

No, often I wait until someone tells me how they are			1
N.A.	Non-classifiable reply		0
Yes, I often ask them how they are (I phone them, etc).			-1

## 8. Social life

- Do you have friends?

No, not many or I don't see them any more			1
N.A.	Non-classifiable reply		0
Yes, and having friends matters a lot to me			-1

- When you meet friends, do you enjoy spending time with them or it is a chore?

It's a chore			1
N.A.	Non-classifiable reply		0
I enjoy it			-1

- In conversation, do you start talking or do the others tend to speak to you first?

I only talk if someone starts talking to me			1
N.A.	Non-classifiable reply		0
I start talking with no prompting			-1

- During a discussion, do you give your own opinion spontaneously or do you fall into line with someone else's opinion?

I tend to fall into line with someone else's opinion			1
N.A.	Non-classifiable reply		0
I give my own opinion spontaneously			-1

## 9. Self-awareness

- When you've finished doing something, do you take stock of the situation and think about what is going well and what's not?

No, I don't think about the end result		1
N.A.	Non-classifiable reply	0
Yes, I take stock of the situation		-1

- After having taken a decision, do you sometimes think that you've made the wrong choice?

No, I'm happy with the choice I make		1
N.A.	Non-classifiable reply	0
Yes, I sometimes regret having made certain choices		-1

- When you've been unpleasant to someone, do you sometimes feel guilty afterwards?

No, I don't care		1
N.A.	Non-classifiable reply	0
Yes, I'm ashamed of myself		-1

- If, during a discussion, you realize that you're in the wrong, are you able to admit it - at least to yourself?

No, I don't admit that I'm in the wrong		1
N.A.	Non-classifiable reply	0
Yes, I admit it.		-1

	<b>Total score</b>	/36
--	--------------------	-----

Sub-scales		Scores								
Everyday productivity	EP	-4	-3	-2	-1	0	1	2	3	4
Interests	INT	-4	-3	-2	-1	0	1	2	3	4
Taking the initiative	INI	-4	-3	-2	-1	0	1	2	3	4
Novelty seeking	NS	-4	-3	-2	-1	0	1	2	3	4
Motivation - Voluntary actions	M	-4	-3	-2	-1	0	1	2	3	4
Emotional responses	ER	-4	-3	-2	-1	0	1	2	3	4
Concern	C	-4	-3	-2	-1	0	1	2	3	4
Social life	SL	-4	-3	-2	-1	0	1	2	3	4
Self-awareness	SA	-4	-3	-2	-1	0	1	2	3	4

Factorial sub-scores are calculated from sub-scale scores using the formulas given below.

Factorial	sub-scores		Scores								
Intellectual curiosity	$(INT+NS+M+SL)/4$	IC	-4	-3	-2	-1	0	1	2	3	4
Emotion	$(ER+C)/2$	E	-4	-3	-2	-1	0	1	2	3	4
Action initiation	$(EP+INI)/2$	AI	-4	-3	-2	-1	0	1	2	3	4
Self-awareness	(SA)	SA	-4	-3	-2	-1	0	1	2	3	4

## **Anexo 5. Criterios diagnósticos de un episodio depresivo según DSM-V**

**A.** Cinco o más de los siguientes síntomas han estado presentes durante el mismo período de 2 semanas y representan un cambio del funcionamiento anterior; al menos uno de los síntomas es estado de ánimo deprimido o pérdida de interés o placer.

1. Estado de ánimo deprimido la mayor parte del día, casi todos los días, como se indica en un informe subjetivo o por la observación hecha por otros.
2. Disminución del interés o placer marcadamente en todas o casi todas las actividades la mayor parte del día, casi todos los días (subjetiva u observación).
3. Pérdida de peso significativa sin hacer dieta o aumento de peso, o disminución o aumento del apetito casi todos los días.
4. Insomnio o hipersomnio casi todos los días.
5. Agitación psicomotora o retraso casi todos los días (observable por otros, no simplemente sentimientos subjetivos de inquietud o ralentización).
6. Fatiga o pérdida de energía casi todos los días.
7. Sentimientos de inutilidad o culpa excesiva o inapropiada (que puede ser delirante) casi todos los días (no solo reproche o culpa por estar enfermo).
8. Disminución de la capacidad de pensar o concentrarse, o indecisión, casi todos los días (ya sea por cuenta subjetiva o según lo observado por otros).
9. Pensamientos recurrentes de muerte (no solo miedo a morir), ideas suicidas recurrentes sin un plan específico, o un intento de suicidio o un plan específico para suicidarse.

*Nota: Los criterios A a C representan un episodio depresivo mayor (MDE).*

**B.** Los síntomas causan angustia o deterioro clínicamente significativo en áreas sociales, ocupacionales u otras áreas importantes de funcionamiento.

**C.** El episodio no es atribuible a los efectos fisiológicos de una sustancia u otra afección médica.

**D.** La aparición del MDE no se explica mejor por un trastorno esquizoafectivo, la esquizofrenia, el trastorno esquizofreniforme, el trastorno delirante u otro espectro de esquizofrenia especificado y no especificado y otros trastornos psicóticos.

**E.** Nunca ha habido un episodio maníaco o un episodio hipomaniaco.

## Anexo 6. Escala de depresión de Hamilton (HAMD-17)

<b>1. Humor depresivo (tristeza, desesperanza, desamparo, sentimiento de inutilidad)</b>	0 <input type="checkbox"/> Ausente. 1 <input type="checkbox"/> Estas sensaciones las expresa solamente si le preguntan como se siente. 2 <input type="checkbox"/> Estas sensaciones las relata espontáneamente. 3 <input type="checkbox"/> Sensaciones no comunicadas verbalmente (expresión facial, postura, voz, tendencia al llanto) 4 <input type="checkbox"/> Manifiesta estas sensaciones en su comunicación verbal y no verbal en forma espontánea
<b>2. Sentimientos de culpa</b>	0 <input type="checkbox"/> Ausente. 1 <input type="checkbox"/> Se culpa a sí mismo, cree haber decepcionado a la gente 2 <input type="checkbox"/> Tiene ideas de culpabilidad o medita sobre errores pasados o malas acciones. 3 <input type="checkbox"/> Siente que la enfermedad actual es un castigo. Delirios de culpa. 4 <input type="checkbox"/> Oye voces acusatorias o de denuncia y/o experimenta alucinaciones visuales de amenaza.
<b>3. Suicidio</b>	0 <input type="checkbox"/> Ausente. 1 <input type="checkbox"/> Siente que la vida no vale la pena ser vivida 2 <input type="checkbox"/> Desearía estar muerto o tiene pensamientos sobre la posibilidad de morirse 3 <input type="checkbox"/> Ideas o amenazas de suicidio 4 <input type="checkbox"/> Intentos de suicidio (cualquier intento serio)
<b>4. Insomnio precoz</b>	0 <input type="checkbox"/> Sin dificultad. 1 <input type="checkbox"/> Dificultad ocasional para dormir, por ej. más de media hora para conciliar el sueño. 2 <input type="checkbox"/> Dificultad para dormir cada noche
<b>5. Insomnio intermedio</b>	0 <input type="checkbox"/> Sin dificultad. 1 <input type="checkbox"/> Esta desvelado e inquieto o se despierta varias veces durante la noche. 2 <input type="checkbox"/> Esta despierto durante la noche, cualquier ocasión de levantarse de la cama se clasifica en 2 (excepto por motivos de evacuar)
<b>6. Insomnio tardío</b>	0 <input type="checkbox"/> Sin dificultad. 1 <input type="checkbox"/> Se despierta a primeras horas de la madrugada, pero se vuelve a dormir. 2 <input type="checkbox"/> No puede volver a dormirse si se levanta de la cama.
<b>7. Trabajo y actividades</b>	0 <input type="checkbox"/> Sin dificultad. 1 <input type="checkbox"/> Ideas y sentimientos de incapacidad, fatiga o debilidad (trabajos, pasatiempos) 2 <input type="checkbox"/> Pérdida de interés en su actividad (disminución de la atención, indecisión y vacilación). 3 <input type="checkbox"/> Disminución del tiempo actual dedicado a actividades o disminución de la productividad. Califique 3 si el paciente no dedica al menos tres horas al día a actividades (trabajo o pasatiempos) excluidas las tareas rutinarias. 4 <input type="checkbox"/> Dejó de trabajar por la presente enfermedad. Califique 4 si el paciente no realiza ninguna actividad, excepto las tareas rutinarias, o si el paciente no realiza las tareas rutinarias sin ayuda.
<b>8. Inhibición psicomotora (lentitud de pensamiento y lenguaje, concentración disminuida, disminución de la actividad motora)</b>	0 <input type="checkbox"/> Palabra y pensamiento normales 1 <input type="checkbox"/> Ligero retraso en el habla. 2 <input type="checkbox"/> Evidente retraso en el habla. 3 <input type="checkbox"/> Dificultad para expresarse. 4 <input type="checkbox"/> Incapacidad para expresarse.
<b>9. Agitación psicomotora</b>	0 <input type="checkbox"/> No. 1 <input type="checkbox"/> Juega con sus dedos. 2 <input type="checkbox"/> Juega con sus manos, cabello, etc. 3 <input type="checkbox"/> No puede quedarse quieto ni permanecer sentado. 4 <input type="checkbox"/> Retuerce las manos, se muerde las uñas, se tira de los cabellos, se muerde los labios.
<b>10. Ansiedad psíquica</b>	0 <input type="checkbox"/> Sin dificultad. 1 <input type="checkbox"/> Tensión subjetiva e irritabilidad. 2 <input type="checkbox"/> Preocupación por pequeñas cosas. 3 <input type="checkbox"/> Actitud aprensiva en la expresión o en el habla. 4 <input type="checkbox"/> Expresa sus temores sin que le pregunten.
<b>11. Ansiedad somática (signos físicos de ansiedad):</b> gastrointestinales (sequedad de boca, diarrea, eructos, indigestión, etc.); cardiovasculares (palpitaciones, cefaleas); respiratorios: (hiperventilación, suspiros); frecuencia de micción incrementada; transpiración.	0 <input type="checkbox"/> Ausente. 1 <input type="checkbox"/> Leve. 2 <input type="checkbox"/> Moderada. 3 <input type="checkbox"/> Severa. 4 <input type="checkbox"/> Incapacitante.
<b>12. Síntomas somáticos gastrointestinales</b>	0 <input type="checkbox"/> No. 1 <input type="checkbox"/> Pérdida del apetito, pero come sin necesidad de que lo estimulen. Sensación de pesadez en el abdomen. 2 <input type="checkbox"/> Dificultad en comer si no se le insiste. Solicita laxantes o medicación intestinal para sus síntomas gastrointestinales
<b>13. Síntomas somáticos generales</b>	0 <input type="checkbox"/> No. 1 <input type="checkbox"/> Pesadez en las extremidades, espalda o cabeza. Dorsalgias. Cefaleas, algias musculares. Pérdida de energía y fatigabilidad. 2 <input type="checkbox"/> Cualquier síntoma bien definido se clasifica en 2.
<b>14. Síntomas genitales</b> (tales como: disminución de la libido y trastornos menstruales)	0 <input type="checkbox"/> Ausente. 1 <input type="checkbox"/> Leves. 2 <input type="checkbox"/> Severos.
<b>15. Hipocondría</b>	0 <input type="checkbox"/> Ausente. 1 <input type="checkbox"/> Preocupado de sí mismo (corporalmente). 2 <input type="checkbox"/> Preocupado por su salud. 3 <input type="checkbox"/> Se lamenta constantemente, solicita ayuda, etc. 4 <input type="checkbox"/> Delirios hipocondríacos.
<b>16. Pérdida de peso (Clasificación a O b)</b>	a) Según el paciente:: 0 <input type="checkbox"/> Sin pérdida de peso. 1 <input type="checkbox"/> Probable pérdida de peso asociada con la enfermedad actual. 2 <input type="checkbox"/> Pérdida de peso definitiva (según el paciente). 3 <input type="checkbox"/> No evaluado.  b) Según mediciones semanales:: 0 <input type="checkbox"/> Pérdida de peso de menos de 500 g (1 libra) en la semana. 1 <input type="checkbox"/> Más de 500 g (1 libra) de pérdida de peso en la semana. 2 <input type="checkbox"/> Pérdida de peso superior a 1 kg (2 libras) en la semana. 3 <input type="checkbox"/> No evaluado.
<b>17. Introspección (insight)</b>	0 <input type="checkbox"/> Se da cuenta de que está deprimido y enfermo. 1 <input type="checkbox"/> Se da cuenta de su enfermedad, pero atribuye la causa a la mala alimentación, clima, exceso de trabajo, virus, necesidad de descanso, etc. 2 <input type="checkbox"/> No se da cuenta de que está enfermo.
<b>Puntuación total:</b>	_ _

## Anexo 7. Evaluación de la calidad con GRADE

**Pregunta:** Curso de Apatía en Enfermedad de Parkinson

**Bibliografía:** 1,2,3,4,5,6,7

**Autor(es):** Alejandra Herrero Gutiérrez

Nº de estudios	Evaluación de certeza						Impacto	Certeza
	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones		
6	estudios observacionales	no es serio	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	<p><i>Morgan L, et al (1998):</i> Apatía aislada en 2 pacientes, un 5% de un grupo de 40 pacientes con EP.</p> <p><i>Kirsch- Darrow L, et al (2006):</i> Apatía aislada en 4 de 18 pacientes, un 22% de una muestra de 18 pacientes con EP.</p> <p><i>Kirsch- Darrow L, et al (2011):</i> Apatía aislada en 28 pacientes, un 17,4% de una muestra de 161 pacientes con EP.</p> <p><i>Ziropadja Lj, et al (2011):</i> Apatía aislada en 84 pacientes, un 23% de una muestra de 360 pacientes con EP.</p> <p><i>Cubo E, et al (2012):</i> Apatía aislada en 186 pacientes, un 33,4% de una muestra de 557 pacientes con EP.</p> <p><i>Skorvanek M, et al (2013):</i> Apatía aislada en 12 pacientes, un 11% de una muestra de 106 pacientes.</p> <p>1,2,3,4,5,6,</p>	⊕⊕⊕⊕ Alta
6	estudios observacionales	no es serio	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	<p><i>Morgan L, et al (1998):</i> Apatía y depresión en 11 pacientes, un 28% de un grupo de 40 pacientes con EP.</p> <p><i>Kirsch- Darrow L, et al (2006):</i> Apatía y depresión en 6 de 18 pacientes con EP.</p> <p><i>Kirsch- Darrow L, et al (2011):</i> Apatía y depresión en 26 pacientes, un 16% de una muestra de 161 pacientes con EP.</p> <p><i>Ziropadja Lj, et al (2011):</i> Apatía coexistía con depresión en 133 pacientes, un 36,9% de una muestra de 360 pacientes con EP.</p> <p><i>Cubo E, et al (2012):</i> Apatía y depresión en 215 pacientes, un 38,6% de una muestra de 557 pacientes con EP.</p> <p><i>Skorvanek M, et al (2013):</i> Apatía y depresión en 45 pacientes, un 43% de una muestra de 106 pacientes.</p> <p>1,2,3,4,5,6</p>	⊕⊕⊕⊕ Alta

Nº de estudios	Evaluación de certeza						Impacto	Certeza
	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones		
5	estudios observacionales	no es serio	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	<p><b>Morgan L, et al (1998):</b> Depresión aislada en 11 pacientes, un 28% de un grupo de 40 pacientes con EP.</p> <p><b>Kirsch- Darrow L, et al (2011):</b> Depresión aislada en 15 pacientes, un 9,3% de una muestra de 161 pacientes con EP.</p> <p><b>Ziropadja Lj, et al (2011):</b> Depresión aislada en 16 pacientes, un 4,4% de una muestra de 360 pacientes con EP.</p> <p><b>Skorvanek M, et al (2013):</b> Depresión aislada en 20 pacientes, un 19% de una muestra de 106 pacientes.</p> <p>2,3,4,5</p>	⊕⊕⊕⊕ Alta

#### Referencias

- 1.Kirsch- Darrow, L. Dissociating apathy and depression in Parkinson's disease. Neurology; 2006.
- 2.Kirsch- Darrow, Lindsey. Apathy and Depression: Separate Factors in Parkinson's Disease. J Int Neuropsychol Soc; 2011.
- 3.Skorvanek, Matej. Apathy in Elderly Nondemented Patients With Parkinson's Disease: Clinical Determinants and Relationship to Quality of Life. Journal of Geriatric Psychiatry and Neurology; 2013.
- 4.Ziropadja, Lj. Apathy and depression in Parkinson's disease: The Belgrade PD study report. Parkinsonism and Related Disorders; 2012.
- 5.Morgan, L. Apathy Is Not Depression. Journal of Neuropsychiatry; 1998.
- 6.Cubo, Esther. Clinical Correlates of Apathy in Patients Recently Diagnosed With Parkinson's Disease: The ANIMO Study. Neuroepidemiology; 2012.

**Pregunta:** Calidad de vida en Pacientes apáticos con EP

**Bibliografía:** 1

**Autor(es):** Alejandra Herrero Gutiérrez

Nº de estudios	Evaluación de certeza						Impacto	Certeza
	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones		
1	estudios observacionales	no es serio	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	Diferencias significativas ( $p < 0,02$ ) en la puntuación de PDQ-39 total entre grupo apáticos (37,2 +/- 19,4) vs grupo no apáticos (28,5 +/- 17,0). Aunque la apatía no parece ser un predictor independiente de peor calidad de vida, específicamente en pacientes de edad avanzada con EP, es relevante ya que su presencia incrementa el 'burnout' sobre el cuidador. <sup>1</sup>	⊕⊕⊕⊕ Alta

**Referencias**

1.Skorvanek, Matej. Apathy in Elderly Nondemented Patients With Parkinson&#x27;s Disease: Clinical Determinants and Relationship to Quality of Life. Journal of Geriatric Psychiatry and Neurology; 2013.

**Autor(es):** Alejandra Herrero Gutiérrez

**Pregunta:** Criterios diagnósticos (Robert et al) de apatía para detectar apatía en Enfermedad de Parkinson

**Bibliografía: 1**

Evaluación de certeza							Impacto	Certeza
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones		
1	estudios observacionales	no es serio	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	De los pacientes incluidos, el 17,2 % fue diagnosticado con apatía de acuerdo con los criterios. La aceptabilidad y la validez interna de los criterios fueron buenas, al igual que la validez concurrente con LARS y sección de apatía del NPI. La validez discriminatoria de los criterios con depresión fue de moderada a buena. Todos los dominios del criterio B (comportamiento, cognición, emoción) contribuyeron al diagnóstico de la apatía, de la cual el comportamiento reducido dirigido a objetivos fue el síntoma observado con más frecuencia. Conclusión: Los criterios de diagnóstico recientemente propuestos para la apatía son útiles en la práctica clínica y en la investigación con pacientes con EP con y sin deterioro cognitivo. 1	⊕⊕⊕⊕ Alta

**Referencias**

1.Drijgers, Rosa,L. Validation of diagnostic criteria for apathy in Parkinson's Disease. Parkinsonism and Related Disorders; 2010.

**Autor(es):** Alejandra Herrero Gutiérrez

**Pregunta:** Escala LARS para detectar apatía en EP

**Bibliografía:** <sup>1,2</sup>

Evaluación de certeza							Impacto	Certeza
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones		
2	estudios observacionales	no es serio	no es serio	no es serio	no es serio	asociación muy fuerte todos los posibles factores de confusión residuales podrían reducir el efecto demostrado	La escala LARS y el ítem 'apatía' de MDS-UPDRS confirmaron ser potencialmente operacionales, beneficiosos y de fácil aplicación para detectar la apatía en pacientes con EP. No obstante, no existe un valor de corte universal para la escala LARS adecuado para todo tipo de pacientes.	⊕⊕⊕⊕ Alta
2	estudios observacionales	no es serio	no es serio	no es serio	no es serio	asociación muy fuerte	El formato corto LARS es un instrumento fiable, práctico y basado en entrevistas a pacientes para evaluar la apatía en la práctica clínica diaria	⊕⊕⊕⊕ Alta

### Referencias

1. Dujardin, K. Assessing apathy in everyday practice with the short-form Lille Apathy Rating Scale. *Mov Disord*; 2013.

2. Weintraut, Rita. Lille Apathy Rating Scale and MDS-UPDRS for screening apathy in Parkinson's disease. *Journal of Parkinson's Disease*; 2016.

## **BIBLIOGRAFÍA**

1. Ziropadja L, Stefanova E, Petrovic M, Stojkovic T, Kostic VS. Apathy and depression in Parkinson's disease: The Belgrade PD study report. *Parkinsonism and Related Disorders*. 2012;(18).
2. Cubo E, Benito-Leon J, Coronell C, Armesto D, ASG. Clinical Correlates of Apathy in Patients Recently Diagnosed with Parkinson's Disease: The ANIMO Study. 2012 Enero;(38).
3. Candel-Parra Eea. Relationship between Motor and Nonmotor Symptoms and Quality of Life in Patients with Parkinson's Disease. *Nursing Reports*. 2022; 12(1).
4. Viñas Gaya J. Trastornos del movimiento. 2021. Manuscrito, contenido teórico de la asignatura Malalties del Sistema Nerviós.
5. Hurtado Fea. La Enfermedad de Parkinson: Etiología, Tratamientos y Factores Preventivos. *Universitas Psychologica*. 2016; 15(5).
6. Fuster JM. Prefrontal Cortex. In Smelser NJ, Baltes PB, editors. *International Encyclopedia of the Social & Behavioral Sciences*.: Pergamon; 2001. p. 11969-11976.
7. Bush G, Luu P, Posner M. Cognitive and emotional influences in anterior cingulate cortex. *Trends in Cognitive Sciences*. 2000 June; 4(6).
8. Drevets W, Savitz J, Trimble M. The Subgenual Anterior Cingulate Cortex in Mood Disorders. *CNS Spectrums*. 2008; 13(8).
9. Pagonabarraga J, Kulisevsky J, P Strafella A, Krack P. Apathy in Parkinson's disease: clinical features, neural substrates, diagnosis, and treatment. *Lancet Neurol*. 2015 Mayo; 14.
10. Garcia-Ramos R, Villanueva C, Del Val J, Matias-Guiu J. Apatía en la enfermedad de Parkinson. *Neurologia*. 2010.
11. Sanchez-Luengos I, Lucas-Jimenez O, Ojeda N, Peña J, Gomez-Esteban JC, Gomez-Beldarrain MA, et al. Predictors of health-related quality of life in Parkinson's disease:

- the impact of overlap between health-related quality of life and clinical measures. *Quality of Life Research*. 2022 November; 31(11).
12. Custodio N, Hernandez-Cordova G, Montesinos R, Bardales Y, Mejia K, Aldinio V. Evaluación de la apatía en la enfermedad de Parkinson y escalas disponibles para su medición en la investigación neuropsiquiátrica y la práctica clínica. *Revista de Neuro-Psiquiatria*. 2018.
  13. Dujardin K, Defebvre L. Apathy in Parkinson's disease: Clinical features, mechanisms and assessment. *Revue Neurologique*. 2012;(168).
  14. Robert P, Onyike C, Leentjens A, Dujardin K, Aalten P, Starkstein S, et al. Proposed diagnostic criteria for apathy in Alzheimer's disease and other neuropsychiatric disorders. *Eur Psychiatry*. 2009; 24(2).
  15. Bieliauskas L, Klawans H, Glantz R. Depression and cognitive changes in Parkinson's disease: a review. *Advances in Neurology*. 1986; 45.
  16. Serrano-Dueñas M. Enfermedad de Parkinson, hemicuerpo afectado y depresión. *REV NEUROL*. 200; 31.
  17. Hammond-Tooke G, Pollock M. Depression, dementia, and Parkinson's disease. *Movement disorders in neurology and neuropsychiatry*. 1999.
  18. Agüera-Ortiz L, Garcia-Ramos R, Grandas FJ, Lopez-Alvarez J, Montes Rodriguez M, Olazaran Rodriguez FJ, et al. Focus on Depression in Parkinson's Disease: A Delphi Consensus of Experts in Psychiatry, Neurology, and Geriatrics. *Parkinson's Disease*. 2021.
  19. Mayeux R. Depression and dementia in Parkinson's disease. *Movement disorders*. 1982.
  20. Rodriguez-Carrillo C, Ibarra M. Depresión y otros trastornos afectivos en la enfermedad de Parkinson. *Acta Neurologica Colombiana*. 2019; 35(3).
  21. Urrutia G, Bonfill X. Declaración PRISMA: una propuesta para mejorar la publicación de revisiones sistemáticas y metaanálisis. *Med Clin (Barc)*. 2010.

22. Dissemination CfRa. Systematic Reviews: CRD's guidance for undertaking reviews in healthcare. 2008.
23. Vanderbroucke JP, von Elm E, Altman G, Gøtzsche PC, Mulrow CD, Pocock SJ, et al. Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE): Explanation and Elaboration. *PLoS Med.* 2007; 4(10).
24. von Elm E, et al. The Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. *Lancet.* 2007;(370).
25. Aguayo- Albasini JL, Flores- Pastor B, Soria- Aledo V. Sistema GRADE: clasificación de la calidad de la evidencia y graduación de la fuerza de la recomendación. *Cirugía española.* 2014; 92(2).
26. Drijgers RL, Dujardin K, Reijnders JSAM, Defevre L, Leentjens AFG. Validation of diagnostic criteria for apathy in Parkinson's disease. *Parkinsonism and related disorders.* 2010;(16).
27. Santangelo G, ea. Assessment of apathy minimising the effect of motor dysfunctions in Parkinson's disease: a validation study of the dimensional apathy scale. *Qual Life Res.* 2017 Abril; 26.
28. Weintraut R, Karadi K, Lucza T, Kovacks M, Makkos A, Janszky J, et al. Lille Apathy Rating Scale and MDS-UPDRS for screening apathy in Parkinson's disease. *Journal of Parkinson's Disease.* 2016 Febrero.
29. Martínez-Fernández R. Actualización en la Enfermedad de Parkinson. *Revista Médica Clínica Las Condes.* 2016; 27(3).
30. Levin B, Tomer R, Rey G. Cognitive impairment in Parkinson's disease. *Neurol Clin.* 1992;(10).
31. Wells G, Shea B, O'Connell D, Peterson J. The Newcastle–Ottawa Scale (NOS) for Assessing the Quality of Non-Randomized Studies in Meta-Analysis. .
32. Skorvanek M, Rosenberger J, Gdovinova Z, Nagyova I, Ghorbani R, Groothoff J, et al. Apathy in Elderly Nondemented Patients With Parkinson's Disease: Clinical

- Determinants and Relationship to Quality of Life. *Journal of Geriatric Psychiatry and Neurology*. 2013 Junio; 26(4).
33. Kirsch-Darrow L, Fernandez HF, Marsiske M, Okun MS, Bowers D. Dissociating apathy and depression in Parkinson's disease. *Neurology*. 2006 Julio; 67(1).
  34. Kirsch-Darrow L, Marsiske M, Okun MS, Bauer R, Bowers D. Apathy and Depression: Separate Factors in Parkinson's Disease. *J Int Neuropsychol Soc*. 2011 Noviembre; 17(6).
  35. Morgan L, Levy , Cummings JL, Fairbanks LA, Masterman D, Miller BL, et al. Apathy Is Not Depression. *The Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences*. 1998; 10(3).

