

APATIA EN ENFERMEDAD DE PARKINSON IMPACTO SOBRE LA CALIDAD DE VIDA

**ALEJANDRO BOTTINI BONFANTI¹, JOSE LUIS ETCHEVERRY¹, GABRIEL G. PERSI²,
HECTOR ZEZZA⁴, SERGIO STARKSTEIN³, EMILIA M. GATTO^{1,2}**

¹Instituto de Neurología de Buenos Aires (INBA); ²Servicio Neurología Sanatorio de la Trinidad Mitre;

³School of Psychiatry and Clinical Neurosciences, University of Western Australia, Australia;

⁴Servicio Neurología, Hospital Teodoro Alvarez, Buenos Aires

Resumen La apatía es uno de los síntomas "no motores" más importantes de la Enfermedad de Parkinson (EP). Su prevalencia en EP oscila entre 20 y 45%. El objetivo de nuestro trabajo fue establecer la prevalencia de apatía en pacientes con EP y su relación con depresión y trastornos en las funciones ejecutivas. Se evaluaron 57 pacientes con EP (54% mujeres), con una edad promedio de 68.7 años y una duración promedio de enfermedad de 7.5 años. Se utilizaron las siguientes escalas: *UPDRS*, *Hoehn & Yahr*, *Mini Mental State Examination*, Escala de Apatía de 14 ítem (EA), Inventario de Depresión de Beck, *Trail Making Test* (TMT) A y B y *Parkinson's Disease Quality of Life Questionnaire* (PDQL). El 31.6% de los pacientes presentaban apatía; en el 33.3% de los apáticos este síntoma se presentó en ausencia de depresión. Alteraciones en el TMT A y B se observaron en 66.7% y 83.3% respectivamente de los pacientes apáticos contra el 46.2% y 61.5% de los no apáticos. La calidad de vida fue afectada en los pacientes apáticos. La apatía en EP es frecuente en esta población, ejerce un impacto negativo sobre la calidad de vida de los pacientes y puede ocurrir en ausencia de depresión. Las alteraciones del TMT en los pacientes apáticos sugerirían una posible relación entre apatía y las alteraciones de las funciones ejecutivas, probablemente por compromiso de circuitos fronto-subcorticales.

Palabras clave: apatía, calidad de vida, depresión, función ejecutiva, enfermedad de Parkinson

Abstract *Apathy in Parkinson's disease. Impairment in quality of life.* Apathy is one of the most prominent non-motor symptoms in Parkinson Disease (PD). Its range of prevalence in PD has been estimated in 20 to 45%. The objective of this work is to assess the prevalence of apathy in PD patients, and its relation with depression and executive function impairment. Fifty seven PD patients (54% women), mean age of 68.7 years, and a disease duration of 7.5 years from diagnosis were included. We used the following scales: *UPDRS*, *Hoehn & Yahr*, *Mini Mental State Examination*, the 14-item *Apathy Scale* (AS), the *Beck Depression Inventory*, and *Trail Making Test* versions A and B (TMT), and *Parkinson's Disease Quality of Life Questionnaire* (PDQL). Apathy was identified in 31.6%; apathy without depression was present in 33.3% of patients. The TMT A and B were abnormal in 66.7% and 83.3% respectively of the apathetic patients vs. 46.2% and 61.5% in non-apathetic patients. Quality of life was impaired in apathetic patients. In our PD sample apathy is highly prevalent, has a great impact on quality of life and it may occur in the absence of depression. The alterations of TMT in apathetic patients contributes to suggest a positive relationship between apathy and the impairment of executive function secondary to the involvement of frontal-subcortical circuits.

Key words: apathy, depression, executive function, quality of life, Parkinson's disease

Clásicamente la Enfermedad de Parkinson (EP) fue interpretada como una afección predominantemente motora, relacionada con una deficiencia de dopamina en *la pars compacta* de la *sustancia nigra*, sin embargo, ya en su descripción *princeps*, James Parkinson menciona la ocurrencia de síntomas "no motores"¹. Estos síntomas

no motores, no-dopaminérgicos, pueden manifestarse en diferentes estadios de la EP y aun preceder al diagnóstico clínico.

En los últimos años un creciente número de publicaciones contribuyeron a destacar el grave impacto que estos síntomas no motores producen sobre la morbilidad y mortalidad de los pacientes con EP^{2,3}. De ahí se entiende que su identificación permitiría un mejor y más efectivo abordaje terapéutico, ya que muchos de ellos no responden a la terapia dopaminérgica.

Estos síntomas "no motores" incluyen entre otros: alteraciones del sueño, trastornos genitourinarios, consti-

Recibido: 15-VIII-2008

Aceptado: 14-XI-2008

Dirección Postal: Dra. Emilia M. Gatto, Juramento 1155, 1428 Buenos Aires, Argentina
Fax: (54-11) 4781-8813 e-mail: emiliagatto@fibertel.com.ar

pación, depresión y alteraciones de la esfera cognitiva y emocional². La presencia de síntomas psiquiátricos (depresión, apatía, ansiedad, anhedonia, alucinaciones, etc.) ha sido referida en aproximadamente un 60% de los pacientes con EP³.

Si bien no existe un consenso reconocido sobre los criterios diagnósticos de apatía, la misma ha sido considerada como un síndrome conductual frecuente, presente en numerosos cuadros incluyendo la EP^{2, 4-11}.

En 1996, Marin define la apatía como una falta de motivación en el afecto, comportamiento y cognición¹²⁻¹⁴. Starkstein y col.¹⁵ toman esta definición y establecen los siguientes criterios:

1) Falta de motivación en comparación con el nivel previo de funcionamiento del paciente, o con el acorde a su edad y su nivel cultural.

2) Presencia de por lo menos uno de los siguientes síntomas: disminución de las conductas y de las cogniciones dirigidas a un fin, disminución en las respuestas emocionales.

3) Los síntomas tienen repercusiones clínicas, en la vida social o en el funcionamiento del paciente.

4) Esto no se debe a una disminución en el nivel de conciencia o al empleo de alguna sustancia.

Frecuentemente se menciona una superposición entre la depresión y la apatía, la cual para Starkstein y col. podría basarse en el hecho conceptual que la pérdida de interés y/o motivación sería un factor clave en ambos síndromes⁴. La depresión se caracteriza por la presencia de al menos uno de dos síntomas principales: humor depresivo o disminución del interés o placer. Estos síntomas se deben acompañar por al menos cuatro de los siguientes síntomas: pérdida o ganancia significativa de peso, insomnio o hipersomnia, agitación o inhibición psicomotriz, fatiga o pérdida de energía, sentimientos de desesperanza o de culpa inapropiada, disminución de la capacidad para pensar o concentrarse y pensamientos recurrentes de muerte¹⁶.

Si bien el DSM IV incluye a la apatía como uno de los síntomas de la depresión, numerosas evidencias actuales demuestran que ambas entidades pueden ocurrir en forma independiente¹⁷. Es por esto que se postula considerarlos como constructos clínicos diferentes, los cuales requerirían distinto abordaje y tratamiento.

El rango de prevalencia de apatía en la EP ha sido estimado entre 20% y 45%¹⁸⁻²³, presentándose como síntoma psiquiátrico inicial en la EP en el 12% al 16.5% de los pacientes^{15, 24}.

Si tenemos en cuenta estimaciones que señalan una duplicación en el número de casos de pacientes con EP hacia el año 2030²⁵, resulta evidente la necesidad de identificar todos los factores que puedan impactar negativamente en la calidad de vida de estos pacientes, incluyendo la apatía²⁶⁻²⁸.

El objetivo de este estudio es estimar la prevalencia de apatía en nuestra población de pacientes con EP y su relación con la depresión y los trastornos en las funciones ejecutivas.

Materiales y métodos

Durante el período comprendido entre marzo de 2006 y diciembre de 2007 se evaluaron en forma consecutiva 57 pacientes con diagnóstico de enfermedad de Parkinson, provenientes de la Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina. Se incluyeron 31 mujeres (54%) y 26 varones (46%), cuya edad promedio fue de 68.7±10.3 años (rango de 40-88), el tiempo de evolución fue de 7.6 años (rango de 0.6-24) y la moda de la escala de Hoehn & Yahr fue 2. Se establecieron como criterios de inclusión: 1) pacientes de ambos sexos, sin límites de edad, con diagnóstico de EP de acuerdo con los criterios del Banco de Cerebros del Reino Unido²⁹; 2) dosis estables en sus tratamientos antiparkinsonianos y concomitantes durante los 30 días previos a la evaluación. Los criterios de exclusión empleados fueron: 1) imposibilidad de mantener dosis estables de medicación durante un mes; 2) presentar al momento del examen el diagnóstico de: esquizofrenia y/o trastorno bipolar tipo I, según criterios del DSM IV¹⁶, o antecedentes de tratamiento crónico por depresión mayor; 3) internación psiquiátrica; 4) empleo de antipsicóticos típicos en algún momento de su evolución; 5) enfermedad grave que implique riesgo de vida o supervivencia menor a 6 meses; 6) demencia (*Mini-Mental State Examination* = 24); 7) historia previa de ACV referido por el paciente o por historia clínica; 8) incapacidad para comprender las consignas del interrogatorio.

Luego de la firma de un consentimiento informado aprobado por el comité institucional local (INEBA), se procedió a la evaluación neurológica de los pacientes, incluyendo datos demográficos (edad, sexo, origen, nacionalidad, años de evolución de la EP, tratamiento actual, tratamientos concomitantes) y evaluación de las siguientes escalas: *Unified Parkinson's Disease Rating Scale*³⁰ y Hoehn & Yahr³¹.

En una segunda entrevista cada uno de los participantes fue evaluado por un psiquiatra mediante las siguientes escalas: Escala de Apatía¹⁵; *Mini Mental State Examination* (MMSE)^{32, 33}; inventario de depresión de Beck^{34, 35}; *Trail Making Test A* y B³⁶; escala de calidad de vida "*Parkinson's Disease Quality of Life Questionnaire*"³⁷.

Escalas de evaluación

Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS): Es un instrumento de clasificación utilizado para el seguimiento de la EP, que consta de 6 secciones: 1. estado mental, conducta y humor. 2. actividad de la vida diaria. 3. escala motora (factor III). 4. complicaciones motoras del tratamiento. 5. y 6. incluyen respectivamente la escala modificada de Hoehn y Yahr y la escala de Schwab y England. En el presente estudio solamente se utilizó el factor III de esta escala³⁰.

Hoehn & Yahr (H&Y): Escala comúnmente usada para evaluar la evolución de los síntomas de la EP. Se puntúa de 0 a 5 para describir el grado de compromiso e incapacidad en pacientes con EP³¹.

Inventario de depresión de Beck (BDI): Esta escala consiste en 21 preguntas de opción múltiple, las cuales son puntuadas de 0 a 3²², siendo considerada como un instrumento útil en la evaluación de depresión en la EP^{38, 39}. Se estableció como valor de corte para el diagnóstico de depresión moderada a grave 18 o más puntos del BDI. En un estudio

previo se demostró que el valor de corte de 18 posee una sensibilidad de 66.7% y una especificidad de 92.9% para el diagnóstico de depresión en pacientes con EP⁴⁰.

Escala de apatía: La misma consiste en un inventario de 14 preguntas que evalúan los síntomas emocionales, cognitivos y conductuales de la apatía. Cada uno es puntuado de 0 a 3. Esta escala ha demostrado tener excelentes propiedades psicométricas en paciente con EP¹⁵. Para la escala de apatía el punto de corte fue de 14, el cual ha demostrado poseer una sensibilidad de 66% y una especificidad del 100%¹⁵.

Trail Making Test (TMT) A y B: Consiste en la unión de 25 círculos que el sujeto debe conectar controlándose el tiempo que demora. La forma A consiste en 25 números que deben ser conectados de menor a mayor. Esta forma evalúa procesos atencionales y velocidad visuomotora. La forma B es más compleja, requiere la conexión de números y letras en forma alternante, por lo cual evalúa la flexibilidad cognitiva y provee una clara valoración de la función ejecutiva³⁶. Los valores normales de TMT A y B se ajustaron según la edad del paciente⁴⁰.

Parkinson's Disease Quality of Life Questionnaire (PDQL): consiste en un cuestionario de 37 preguntas autoadministrado, cada una de las cuales es puntuada de 0 a 3. Mediante esta escala se evalúa el impacto de la EP sobre la calidad de vida del paciente, mayor puntaje en la escala implica una mejor calidad de vida del paciente³⁷.

Análisis estadístico

Se analizaron los resultados utilizando el programa estadístico *G-Stat*, versión 2.0, empleándose tests no paramétricos; para variables independientes dicotómicas se empleó el test de la U de Mann-Whitney (MW); para la distribución de las diferentes variables cualitativas entre los grupos se utilizó Chi-cuadrado (χ^2). Valores de $p \leq 0.05$ fueron considerados estadísticamente significativos.

Resultados

De los 57 pacientes con EP estudiados, el síntoma apatía fue identificado en el 31.6% de ellos (55% mujeres). El 33.3% de los pacientes apáticos presentó apatía aislada (independiente de depresión). No se observó predominancia significativa de sexo en el grupo apático ($p: 0.9$).

Cuando se analizó el síntoma depresión aisladamente, se obtuvo un predominio significativo del mismo en el grupo de EP con apatía respecto de aquellos pacientes con EP sin apatía (66.7% vs. 20.5%; $p: 0.0007$).

La edad promedio de los pacientes con apatía fue de 70.7 ± 10.1 años (rango de 52-85) y en aquellos sin apatía fue de 67.7 ± 10.4 años (rango de 40-88), la diferencia etaria entre ambos grupos no alcanzó significancia estadística ($p: 0.2752$).

El promedio de años de evolución de la EP en los pacientes con apatía fue de 7.7 ± 5.6 (rango de 1-24 años) y en aquellos sin apatía fue 7.5 ± 5.4 (rango de 0.6-2 años), no alcanzando significancia estadística ($p: 0.8429$).

La moda de H&Y fue de 2 para ambos grupos. El tiempo de evolución de la EP en los individuos apáticos con

depresión fue de 8.1 ± 6.2 años (rango de 1-24), y en aquellos sin depresión fue de 7.3 ± 5.0 años (rango de 0.6-21), no alcanzando entre ambos significancia estadística ($p: 0.6368$).

Alteraciones en las evaluaciones del TMT A y B se identificaron en 66.7% y 83.3% respectivamente de los pacientes con apatía; en tanto que aquellos sin apatía estas alteraciones ocurrieron en 46.2% (TMT A) y 61.5% (TMT B) de los mismos, no alcanzando diferencias estadísticamente significativas. El subgrupo de apáticos con depresión evidenció las mayores alteraciones en el TMT A (75%), respecto del grupo de EP apático sin depresión (50%); no obstante ello, el tamaño de la muestra fue insuficiente para alcanzar significancia estadística ($p: 0.2888$).

Cuando se analizaron los síntomas motores de la EP y la presencia de apatía, se objetivó que la forma akinetorígida fue más frecuente en el grupo de apáticos (37.5%) en comparación con los no apáticos (23.1%) (Tabla 1), aunque sin alcanzar significancia estadística ($p: 0.2753$).

La puntuación en la escala PDQL mostró ser inferior en los pacientes apáticos respecto de aquellos sin apatía (mediana: 119 vs. 142; $p: 0.0058$), que señala una peor calidad de vida.

De la misma manera, los pacientes con EP y depresión presentaron una peor calidad de vida que aquellos sin depresión (mediana: 119 vs. 144; $p: 0.0020$). A su vez, los pacientes apáticos con depresión presentaron un mayor impacto en su calidad de vida respecto de los apáticos sin depresión (mediana: 114 vs. 131.5; $p: 0.0306$).

Con respecto al síntoma apatía, los pacientes apáticos no deprimidos mostraron un mayor compromiso en la escala PDQL respecto de aquellos pacientes con EP sin apatía y sin depresión, sin alcanzar una diferencia estadísticamente significativa (mediana: 131.5 vs. 147; $p: 0.2101$).

Discusión

En el presente estudio se evidencia una alta frecuencia del síntoma apatía en los pacientes con EP, siendo la misma cercana al 32% en el total de los pacientes analizados. Los estudios de prevalencia de apatía previamente informados muestran un amplio rango de variación (Tabla 2) que podría atribuirse a diferentes causas, entre ellas: metodología empleada para la evaluación, diferencias poblacionales y/o diseño de los estudios. Sin embargo, a pesar de estas diferencias, la prevalencia de apatía en la presente serie se encuentra comprendida en el rango de variación de los estudios previos¹⁸⁻²³.

Al igual que en estudios previos, la apatía pudo demostrarse en ausencia de depresión, comprometiendo en la presente serie al 33.3% de la población de EP con

TABLA 1.- Descripción de la población evaluada. Resultados expresados en porcentaje

n	Sin apatía		Con apatía	
	39	Total 18	Beck > 18 12	Beck < 18 6
Años de enfermedad (mediana)	6 (0.6-21)	6.5 (1-24)	6 (1-24)	8 (3-11)
H&Y (moda)	2	2	2	2
Inventario de Beck > 18	20.5%	66.7%	-	-
TMT A alterado	46.2%	66.7%	75%	50%
TMT B alterado	61.5%	83.3%	83.3%	83.3%
Predominio Akineto-Rígido	23.1%	37.5%	-	-

TMT: Trail Making Test A y B. H&Y: Hoehn & Yahr.

TABLA 2.- Prevalencia de apatía en enfermedad de Parkinson en otros estudios

	n	Prevalencia %	Referencia
Bottini A y col. 2008*	57	31.6	-
Dujardin K. y col. 2007 ²¹	159	32.1	21
Zgaljardic D y col. 2007 ²⁰	32	43.8	20
Kirsch-Darrow L y col. 2006 ²²	80	51	22
Isella V. y col. 2002 ¹⁸	23	45	18
Aarsland D. y col 1999 ¹⁹	139	20	19
Starkstein S. y col. 1992 ⁴	50	42	15

*El presente estudio

apatía. Estos hallazgos contribuyen a sustentar el concepto que, aunque la apatía se relaciona con la depresión, ambos síntomas no son sinónimos^{15, 24}.

Recientemente R. Levy. definió a la apatía como una disminución cuantitativa de las acciones voluntarias o las acciones dirigidas hacia un fin⁴¹. Este autor sugiere que los mecanismos responsables de la apatía podrían estar relacionados con disfunciones a nivel de la elaboración, ejecución y control de las acciones dirigidas hacia un fin, representadas en áreas frontosubcorticales, o en los centros de recompensa que envuelven a las proyecciones dopaminérgicas entre el tegmento ventral y el núcleo *acumbens*.

En concordancia con esta hipótesis y de acuerdo con los recientes hallazgos comunicados por Zgaljardic y col.²⁰, los pacientes apáticos de nuestra serie presentaron alteraciones del TMT A y B que avalan una posible relación entre apatía y trastornos en las funciones ejecutivas secundarias a un compromiso de los circuitos frontosubcorticales.

Levy divide a la apatía en tres subtipos: emocional, cognitiva y auto-activación. Basándose en un significati-

vo cúmulo de evidencias, propone que cada uno de los tres grupos de mecanismos responsables de la apatía podrían deberse a disfunciones de distintos territorios de la corteza prefrontal (CPF) y los ganglios de la base. El subtipo emocional podría deberse a una alteración en la CPF órbita medial, que a su vez puede repercutir en el área límbica de los ganglios basales (estriado ventral y pálido ventral); el cognitivo a una alteración de la CPF lateral y las áreas dorsales del núcleo caudado y globo pálido, y el de auto-activación a una alteración de la CPF dorsomedial y globo pálido interno^{41, 42}.

Si reconocemos además que muchos de estos circuitos se encuentran implicados en la EP, resulta lógico especular en una asociación entre los síntomas motores de la EP y la apatía, hecho que también contribuiría a explicar la menor prevalencia de temblor en el grupo con apatía respecto de los no apáticos, posiblemente dependiente de una mayor afectación del estriado ventral^{42, 43}. Teniendo en cuenta el compromiso dopaminérgico del área tegmental ventral y de su proyección al estriado ventral y la corteza orbitofrontal, esta forma de apatía podría beneficiarse con el empleo de levodopa o agonistas dopaminérgicos⁴⁴.

Cabe destacar que en nuestra serie la apatía no demostró relacionarse con el estadio de la enfermedad ni con sus años de evolución; en consecuencia, estos hallazgos sugerirían la necesidad de evaluar la ocurrencia de este síntoma en etapas muy tempranas de la enfermedad de Parkinson y/o evaluar si su presencia en individuos no afectados podría considerarse como un factor de riesgo para el desarrollo de EP.

No obstante, es importante señalar algunas debilidades del presente estudio. Se requeriría de un número mayor de pacientes a fin de poder establecer subgrupos de pacientes por estadio y años de evolución de la enfermedad que permitieran confirmar estas observaciones. En la actualidad se encuentra en curso un estudio más amplio.

Otro punto a señalar en el presente estudio es el impacto que la apatía ejerce en la calidad de vida de los pacientes con EP; si bien es conocida la afectación que los síntomas "no motores" provocan en los pacientes con EP, en nuestra casuística la apatía como síntoma independiente de la depresión fue capaz de afectarla, aunque sin alcanzar significación estadística, seguramente debido al bajo número de pacientes del estudio.

En conclusión, la apatía es un síntoma frecuente en la EP, que puede asociarse u ocurrir de modo independiente de la depresión, afecta la calidad de vida de los individuos y podría asociarse con alteraciones en las funciones ejecutivas. Los estudios de prevalencia en distintas poblaciones contribuyen a una mejor comprensión de sus características y fisiopatogenia. El conocimiento de este cuadro resultaría de suma importancia, a fin de encarar nuevas líneas de investigación y estrategias terapéuticas.

Agradecimientos: Agradecemos a la Dra. Virginia Laura Parisi por su colaboración científica y técnica en este trabajo.

Conflictos de interés: Los autores no poseen conflictos de interés en relación a este estudio.

Bibliografía

- Parkinson J. An essay on the shaking palsy [reprint of monograph published by Sherwood, Neely, and Jones, London, 1817]. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2002; 14: 223-36.
- Chaudhuri KR, Healy DG, Schapira AH. Non-motor symptoms of Parkinson's disease: diagnosis and management. *Lancet Neurol* 2006; 5: 235-45
- Schrag A. Psychiatric aspects of Parkinson's disease: an update. *J Neurol* 2004; 251: 795-804
- Starkstein SE, Leentjens AF. The nosological position of apathy in clinical practice. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2008; 79: 1088-92
- Landes AM, Sperry SD, Strauss ME, Geldmacher DS. Apathy in Alzheimer's disease. *J Am Geriatr Soc* 2001; 49: 1700-7.
- Carota A, Staub F, Bogousslavsky J. Emotions, behaviors and mood changes in stroke. *Curr Opin Neurol* 2002; 15: 57-69.
- Roth RM, Flashman LA, Saykin AJ, McAllister TW, Vidaver R. Apathy in schizophrenia: reduced frontal lobe volume and neuropsychological deficits. *Am J Psychiatry* 2004; 161: 157-9.
- Barnhart WJ, Makela EH, Latocha MJ. SSRI-induced apathy syndrome: a clinical review. *J Psychiatric Practice* 2004; 10: 196-9.
- Rosenblatt A, Leroi I. Neuropsychiatry of Huntington's disease and other basal ganglia disorders. *Psychosomatics* 2000; 41: 24-30.
- Chow TW. Personality in frontal lobe disorders. *Curr Psychiatry Rep.* 2000; 2: 446-51.
- Koutsilieris E, Sopper S, Scheller C, ter Meulen V, Riederer P. Parkinsonism in HIV dementia. *J Neural Transm* 2002; 109: 767-75.
- Marin RS. Apathy: Concept, Syndrome, Neural Mechanisms, and Treatment. *Semin Clin Neuropsychiatry* 1996; 1: 304-14.
- Czernecki V, Pillon B, Houeto JL, Pochon JB, Levy R, Dubois B. Motivation, reward, and Parkinson's disease: influence of dopatherapy. *Neuropsychologia* 2002; 40: 2257-67.
- Figved N, Klevan G, Myhr KM, et al. Neuropsychiatric symptoms in patients with multiple sclerosis. *Acta Psychiatr Scand* 2005; 112: 463-8.
- Starkstein SE, Mayberg HS, Preziosi TJ, Andrezewski P, Leiguarda R, Robinson RG. Reliability, validity, and clinical correlates of apathy in Parkinson's disease. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 1992; 4: 134-9.
- American Psychiatric Association: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th edition. Washington, DC: American Psychiatric Press, 1994.
- Levy ML, Cummings JL, Fairbanks LA, et al. Apathy is not depression. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 1998; 10: 314-9.
- Isella V, Melzi P, Grimaldi M, et al. Clinical, neuropsychological, and morphometric correlates of apathy in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2002; 17: 366-71.
- Aarsland D, Larsen JP, Lim NG, et al. Range of neuropsychiatric disturbances in patients with Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1999; 67: 492-6.
- Zgaljardic DJ, Borod JC, Foldi NS, et al. Relationship between self-reported apathy and executive dysfunction in nondemented patients with Parkinson disease. *Cogn Behav Neurol* 2007; 20: 184-92.
- Dujardin K, Sockeel P, Devos D, et al. Characteristics of apathy in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2007; 22: 778-84.
- Kirsch-Darrow L, Fernandez HH, Marsiske M, Okun MS, Bowers D. Dissociating apathy and depression in Parkinson disease. *Neurology* 2006; 67: 33-8.
- Starkstein SE, Petracca G, Chmerinski E, Kremer J. Syndromic validity of apathy in Alzheimer's disease. *Am J Psychiatry* 2001; 158: 872-7.
- Marsh L, McDonald WM, Cummings J, Ravina B. Provisional diagnostic criteria for depression in Parkinson's disease: report of an NINDS/NIMH Work Group. *Mov Disord* 2006; 21: 148-58.
- Dorsey ER, Constantinescu R, Thompson JP, et al. Projected number of people with Parkinson disease in the most populous nations, 2005 through 2030. *Neurology* 2007; 68: 384-6.
- Schrag A, Banks P. Time of loss of employment in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2006; 21: 1839-43.
- Matsui T, Nakaaki S, Murata Y, et al. Determinants of the quality of life in Alzheimer's disease patients as assessed by the Japanese version of the Quality of Life-Alzheimer's disease scale. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2006; 21: 182-91.
- McKinlay A, Grace RC, Dalrymple-Alford JC, Anderson T, Fink J, Roger D. A profile of neuropsychiatric problems and their relationship to quality of life for Parkinson's disease patients without dementia. *Parkinsonism Relat Disord* 2008; 14: 37-42.
- Hughes AJ, Daniel SE, Kilford L, Lees AJ. Accuracy of clinical diagnosis of idiopathic Parkinson's disease: a clinico-pathological study of 100 cases. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1992; 55: 181-4.
- Fahn S, Elton RL, UPDRS Development Committee. Unified Parkinson's Disease Rating Scale. In: Fahn S, Marsden CD, Calne DB, Goldstein M, eds. Recent De-

- velopments in Parkinson's Disease. Florham Park, NJ: Macmillan Health Care Information; 1987: 153-64.
31. Hoehn MM. The natural history of Parkinson's disease in the pre-levodopa and post-levodopa eras. *Neurol Clin* 1992; 10: 331-9.
 32. Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. "Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res* 1975; 12: 189-98.
 33. Butman J, Arizaga RL, Harris P, et al. El "Mini - Mental State Examination" en español, normas para Buenos Aires. *Rev Neurol Arg* 2001; 26:11-5.
 34. Leentjens AF, Verhey FR, Luijckx GJ, Troost J. The validity of the Beck Depression Inventory as a screening and diagnostic instrument for depression in patients with Parkinson's disease. *Mov Disord* 2000; 15: 1221-4.
 35. Conde V, Useros E. Adaptación castellana de la escala de evaluación conductual para la depresión de Beck. *Rev Psiquiatría y Psicología Médica de Europa y América Latina* 1975, 12: 217-36.
 36. Arbuthnott K, Frank J. Trail making test, part B as a measure of executive control: validation using a set-switching paradigm. *J Clin Exp Neuropsychol* 2000; 22: 518-28.
 37. de Boer AG, Wijker W, Speelman JD, de Haes JC. Quality of life in patients with Parkinson's disease: development of a questionnaire. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1996; 61: 70-4.
 38. Levin BE, Llabre MM, Weiner WJ. Parkinson's disease and depression: psychometric properties of the Beck Depression Inventory. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1988; 51: 1401-4.
 39. Silberman CD, Laks J, Capitão CF, Rodríguez CS, Moreira I, Engelhardt E. Recognizing depression in patients with Parkinson's disease: Accuracy and specificity of two depression rating scale. *Arq Neuropsiquiatr* 2006; 64: 407-11.
 40. Spreen, O, & Strauss, E. A compendium of neuropsychological tests: Administration, norms and commentary (2nd ed.). New York: Oxford University Press, 1998.
 41. Levy R, Czernecki V. Apathy and the basal ganglia. *J Neurol* 2006; 253: VII 54-61.
 42. Levy R, Dubois B. Apathy and the functional anatomy of the prefrontal cortex-basal ganglia circuits. *Cereb Cortex* 2006; 16: 916-28.
 43. Yokochi M. Mesolimbic and mesocortical pathways in Parkinson's disease (abstract). *Brain Nerve* 2007; 59: 943-51.
 44. Czernecki V, Schüpbach M, Yaici S, et al. Apathy following subthalamic stimulation in Parkinson disease: a dopamine responsive symptom. *Mov Disord* 2008; 23: 964-9.

The voyage of the Beagle has been by far the most important event in my life, and has determined my whole career; yet it depended on so small a circumstance as my uncle offering to drive me thirty miles to Shrewsbury, which few uncles would have done, and such a trifle as the shape of my nose. I have always felt that I owe to the voyage the first real training or education of my mind; I was led to attend closely to several branches of natural history, and thus my powers of observation were improved, though they were always developed.

El viaje del Beagle ha sido de lejos el acontecimiento más importante de mi vida, y ha determinado toda mi carrera; sin embargo dependió de tan pequeñas circunstancias como que mi tío me ofreciera llevarme treinta millas a Shrewsbury, cosa que pocos tíos hubieran hecho, y de tal trivialidad como la forma de mi nariz. Siempre sentí que debo a ese viaje la primera instrucción o educación de mi mente; me condujo a prestar gran atención a las diferentes ramas de la historia natural, y así mejoré mi capacidad de observación, aunque ésta estuvo siempre desarrollada.

Charles Darwin (1809-1882)

Autobiography of Charles Darwin. London: Watts, 1929, p 34