UNIVERSIDAD NACIONAL DE COLOMBIA

CARACTERIZACIÓN CLÍNICA Y NEUROPSICOLÓGICA DE LA AFASIA PROGRESIVA PRIMARIA NO FLUENTE

Ana Juliana Rodríguez Osorio

Universidad Nacional de Colombia

Facultad de Ciencias Humanas, Departamento de Psicología

Bogotá, Colombia

2012

CARACTERIZACIÓN CLÍNICA Y NEUROPSICOLÓGICA DE LA AFASIA PROGRESIVA PRIMARIA NO FLUENTE

Ana Juliana Rodríguez Osorio

Tesis o trabajo de investigación presentada(o) como requisito parcial para optar al título de:

Magíster en Psicología

Director (a):

Neuropsicóloga Ph.D., Patricia Montañés Ríos

Línea de Investigación:

Neuropsicología

Universidad Nacional de Colombia
Facultad de Ciencias Humanas, Departamento de Psicología
Bogotá, Colombia
2012

A mis padres y a mi novio

Les dedico este trabajo en forma especial, por su apoyo, por su paciencia y por creer incondicionalmente en mí.

Agradecimientos

Manifiesto mis más especiales agradecimientos a la Dra. Patricia Montañés PhD., quien me permitió cumplir este logro tan importante. Con su conocimiento, vocación de enseñanza y paciencia, ha contribuido enormemente a mi formación y me ha dado la oportunidad de desarrollar mi carrera en la dirección que siempre quise.

También manifiesto mis agradecimientos a la Dra. Diana Matallana PhD., Docente Asociada de la Pontificia Universidad Javeriana, y a todo su equipo de trabajo en la Clínica de Memoria del Hospital Universitario San Ignacio, particularmente al doctor Carlos Alberto Cano, Director del Instituto de Envejecimiento la Universidad Javeriana y de la Clínica de Memoria del Hospital San Ignacio, quien me dio acceso a los pacientes de la Clínica de Memoria y a la doctoras Ángela Iragorrí M.D. y Andrea López, quienes me facilitaron los resultados del análisis de las imágenes cerebrales y del estudio de los polimorfismo genéticos. Al psicólogo Msc. en neurociencias, Pablo Alexander Reyes, por sus aportes en cuanto a asesoría en metodología y por compartir los datos del grosor cortical de los controles.

A la División de Investigaciones de la Universidad Nacional, Sede Bogotá, gracias por creer en este proyecto y darle respaldo económico.

Resumen

La afasia progresiva primaria no fluente (APPNF) es una variante de la demencia fronto-temporal, cuya principal característica es una dificultad en la producción del lenguaje (por apraxia del habla o agramatismo). Otras patologías degenerativas como la demencia semántica (DS) y la enfermedad de Alzheimer (EA) también se manifiestan con síntomas lingüísticos, lo cual dificulta el diagnóstico diferencial. El objetivo del presente trabajo es caracterizar el perfil neuropsicológico de pacientes con APPNF, mediante patrones específicos de ejecución en tareas cognoscitivas que difieren de aquellos encontrados en pacientes con EA y DS. Tres grupos de pacientes con diagnóstico de APPNF (n=11), DS (n=9), EA (n=10) y un grupo control (n=15) fueron sometidos a evaluación de sus funciones cognoscitivas y los resultados fueron contrastados mediante análisis de varianza y técnicas de análisis multivariantes para extraer las características que mejor identifican a cada grupo. Las pruebas incluidas fueron discriminativas entre los grupos de APPNF y DTA, pero son poco sensibles a las diferencias entre pacientes con APPNF y DS. Se encontraron ejecuciones inferiores en tareas de naturaleza verbal y mayor presencia de errores de tipo fonológico en la tarea de denominación verbal en los pacientes con APPNF. Clínicamente la APPNF es diferenciable de otras patologías con compromiso del lenguaje.

Palabras Claves: Afasia Progresiva Primaria No-fluente, Demencia Semántica, Enfermedad de Alzheimer, Demencia Fronto-temporal, Afasias Progresivas Primarias

Abstract

The primary progressive non fluent aphasia (PPNFA) is a variant of the so called Fronto-temporal Dementia, which main characteristic is the difficulty in language production (due to speech apraxia or agrammatism). Other degenerative pathologies such as semantic dementia (SD) and Alzheimer's Disease (AD) also present by linguistic symptoms, which makes the differential diagnosis more difficult. The objective of this work is to characterize the PPNFA patient's profile, by analyzing specific patterns of performance in cognitive tasks, which differ from those found in patients with SD and AD. Three groups of patients with diagnoses of PPNA (n=11), SD (n=9), AD (n=10) and a control group (n=15) where cognitively assessed and their results where compared by means of variance analysis and techniques of multivariate analysis in order to extract the characteristics which best identify each group. The tasks included were discriminative between PPNFA and AD, but were less sensible to the differences between patients with PPNA and SD. There were found inferior performances in verbal tasks and more presence of phonological based mistakes in the verbal naming task in patients with PPNFA. From a clinical point of view, PPNFA is distinguishable from other pathologies that compromise language.

Keywords: Non-fluent Primary Progressive Aphasia, Semantic Dementia, Alzheimer's Disease, Fronto-temporal Dementia, Primary Progressive Aphasias

Tabla de Contenido

Tabla de Contenido 7
Lista de Tablas 9
Lista de Figuras 11
Introducción 13
Objetivos 21
Marco Teórico 22
Demencias 22
Demencia Fronto-temporal 25
Enfermedad de Alzheimer 36
Las Afasias Progresivas Primarias 40
Afasia Progresiva Primaria No Fluente 43
La Demencia Semántica 52
La Afasia Progresiva Logopénica 56
Método 60
Diseño 60
Participantes 60
Consideraciones Éticas 63
Procedimiento 64
Análisis Estadísticos 69
Resultados 71
Caracterización Clínica 71
Características demográficas y clínicas de los pacientes con APPNF 71
Datos demográficos y características clínicas de los grupos de pacientes 74
Caracterización Neuropsicológica 77
Caracterización Neuropsicológica del grupo con APPNF 77
Comparaciones Intergrupales en las Pruebas Neuropsicológicas 78
Reducción de Datos Neuropsicológicos Mediante Análisis de Componentes Principales 87

Identificación de Patrones de Adelgazamiento Cortical 96
Correlaciones Clínico-anatómicas en el grupo con APNF 107
Discusión 110
Anexos A 123
Anexos B 139
Bibliografía 145

Lista de Tablas

Tabla 1. Criterios de inclusión para los grupos de pacientes 61
Tabla 2. Criterios de exclusión para los grupos de pacientes..... 61
Tabla 3. Criterios de inclusión para el grupo control 61
Tabla 4. Datos demográficos de la muestra 62
Tabla 5. Descripción de las pruebas de tamizaje y pruebas neuropsicológicas que conforman el protocolo de evaluación utilizado. 64
Tabla 6. Características clínicas del grupo con APPNF..... 71
Tabla 7. Datos demográficos y Resultados de las Escalas de Tamizaje 74
Tabla 8. Desempeño de los grupos en las sub-pruebas que conforman el protocolo de neuropsicología 79
Tabla 9. Análisis de los tipos de errores cometidos y de las características categóricas de los estímulos de la prueba de denominación por confrontación visual entre los grupos con APNF y DS. 82
Tabla 10. Análisis de los tipos de errores cometidos y de las características categóricas de los estímulos de la prueba de denominación por confrontación visual entre los grupos con APNF y DTA..... 82
Tabla 11. Análisis de los tipos de errores cometidos y de las características categóricas de los estímulos de la prueba de denominación por confrontación visual entre los grupos con APNF y controles. 83
Tabla 12. Desempeño de los grupos de APNF y DS en las sub-pruebas de la prueba de fluidez verbal..... 86
Tabla 13. Desempeño de los grupos de APNF y DTA en las sub-pruebas de la prueba de fluidez verbal..... 86
Tabla 14. Desempeño de los grupos de APNF y controles en las sub-pruebas de la prueba de fluidez verbal..... 87
Tabla 15. Tests de Kaiser-Meyer-Olkin y de esfericidad de Barlett 89
Tabla 16. Total de la varianza explicada por cada uno de los factores identificados mediante el ACP 89
Tabla 17. Resultados del Análisis por Componentes Principales (ACP) en los que se muestra qué pruebas contribuyen a cada factor..... 90

Tabla 18. Matriz de estructura que muestra las correlaciones entre las variables discriminativas y las funciones discriminantes canónicas 94
Tabla 19. Resultados de la clasificación basada en el análisis discriminante 94
Tabla 20. Promedios de grosor cortical (mm) para los giros de las regiones frontal, mesial, temporal y parietal de pacientes con APNF, DS y un grupo control..... 98
Tabla 21. Diferencias entre el grosor cortical de los giros izquierdos y derechos para el grupo de pacientes con APNF 102
Tabla 22. Diferencias entre el grosor cortical de los giros izquierdos y derechos para el grupo de pacientes con DS. 103
Tabla 23. Diferencias entre el grosor cortical de los giros izquierdos y derechos para el grupo de controles 104
Tabla 24. Correlaciones entre los giros del área perisilviana izquierda y los puntajes ontenidos en las pruebas neuropsicológicas para el grupo con APNF 107

Lista de Figuras

Figura 1. Síndromes clínicos de la Demencia Fronto-temporal 15
Figura 2. Principales tipos de Afasia Progresiva Primaria y su relación con la patología subyacente más frecuente para cada presentación. 43
Figura 3. Síntomas identificados a través de las escalas de tamizaje.. 76
Figura 4. Puntuaciones en porcentaje para cada ítem del Minimental Status Examination (MMSE)..... 77
Figura 5. Puntuaciones en porcentaje para cada ítem protocolo de neuropsicología.. 80
Figura 6. Puntuaciones totales en porcentaje para cada prueba de lenguaje incluida en el MMSE y en el protocolo de neuropsicología..... 81
Figura 7. Porcentajes de errores cometidos en la prueba de denominación por confrontación visual de 64 figuras.. 84
Figura 8. Porcentajes de aciertos en denominación según las características del estímulo visual..... 85
Figura 9. Porcentajes de los promedios obtenidos en las categorías semánticas y fonológicas que integran la prueba de fluidez verbal.. 87
Figura 10. Gráfica de dispersión de los sujetos de la muestra según sus puntuaciones para los factores 1 y 2, extraídos en el ACP. 91
Figura 11. Gráfica de dispersión de los sujetos de la muestra según sus puntuaciones para los factores 2 y 3, extraídos en el ACP.. 92
Figura 12. Gráfica de dispersión de los sujetos de la muestra según sus puntuaciones para los factores 1 y 3, extraídos en el ACP.. 92
Figura 13. Gráfico de dispersión para las funciones canónicas discriminantes identificadas a través del análisis discriminante. 95
Figura 14. Gráfica de cajas para el promedio total de grosor cortical en milímetros para cada grupo.. 97
Figura 15. Comparación de medias de grosor cortical entre los grupos de APNF, DS y controles para los giros de la región frontal del cerebro.. 100
Figura 16. Comparación de medias de grosor cortical entre los grupos de APNF, DS y controles para los giros de la región mesial del cerebro..... 100
Figura 17. Comparación de medias de grosor cortical entre los grupos de APNF, DS y controles para los giros de la región parietal del cerebro.. 101
Figura 18. Comparación de medias de grosor cortical entre los grupos de APNF, DS y controles para los giros de la región temporal del cerebro.. 101

Figura 19. Diferencias entre el grosor cortical de los giros izquierdos y derechos para el grupo de pacientes con APNF. 105
Figura 20. Diferencias entre el grosor cortical de los giros izquierdos y derechos para el grupo de pacientes con APNF.. 106
Figura 21. Diferencias entre el grosor cortical de los giros izquierdos y derechos para el grupo de pacientes con APNF.. 106

Caracterización Clínica y Neuropsicológica de la Afasia Progresiva Primaria No Fluente

Introducción

La prevalencia de las enfermedades neurodegenerativas primarias, tradicionalmente denominadas demencias, se ha incrementado considerablemente en las últimas décadas (Ferri et al., 2005). Uno de los mecanismos que explica este incremento es el envejecimiento de la población mundial.

De acuerdo con un reporte sobre el envejecimiento de la población mundial emitido por las Naciones Unidas en el año 2009 (basado en estimados y proyecciones realizados por la secretaría de las Naciones Unidas a partir de los datos recogidos en los censos poblacionales, en sistemas de registros demográficos y en encuestas de 294 países pertenecientes a seis regiones principales: África, Asia, Europa, Latinoamérica y el Caribe, Norteamérica y Oceanía) existen algunos determinantes demográficos que explican este fenómeno, principalmente, el aumento de la expectativa de vida y la decreciente fertilidad. Según este informe, durante las próximas cuatro décadas se espera un crecimiento global de la expectativa de vida, que se estima alcanzará los 75.5 años en el 2045. Además de este incremento, se proyecta un aumento en la concentración de adultos mayores en las regiones menos desarrolladas, como es el caso de Latinoamérica. Respecto a este fenómeno, Watson (2005) afirma que la población latinoamericana mayor de 65 años habrá incrementado en casi 50% para el año 2030 (Watson, 2005).

En la medida en que aumenta la expectativa de vida, aumenta la prevalencia de enfermedades de crónicas, degenerativas, ya que la población de personas de la tercera y cuarta edad es la más proclive a desarrollarlas. Entre estas enfermedades, aquellas asociadas al envejecimiento patológico del cerebro, comúnmente denominadas demencias, tienen un impacto cada vez mayor en la población general, ya que generan altos costos sociales y económicos. Ferri estima que aproximadamente 24 millones de personas padecen demencia a nivel mundial y lo que es aún más preocupante es que esta cifra está proyectada a crecer en un 100% durante los próximos 30 años (Ferri et al., 2005). En Colombia, existe una alta prevalencia de cuadros de demencia, de acuerdo con la Guía Colombiana para el

Diagnóstico, Tratamiento y Seguimiento de las Demencias, esta cifra alcanza los 19.1 casos por cada mil habitantes (Osorno, Matallana, Montañés, Alarcón, & Marulanda, 2009).

La demencia se define como un deterioro adquirido, crónico y generalizado de las funciones cognoscitivas, que afecta a dos o más dominios: memoria, lenguaje, atención, funciones ejecutivas (planeación, razonamiento, toma de decisiones, etc.), funciones perceptivo-motrices, control emocional y realización de las actividades diarias (Portellano, 2005). La presentación más común de demencia es la Enfermedad de Alzheimer, seguida de la Demencia Vascular, la Enfermedad de Parkinson y las Demencias Fronto-Temporales (Ostrosky, Madrazo, & Vélez, 2008; Portellano Pérez, 2005).

La Enfermedad de Alzheimer, cuya incidencia es de casi el 50% en adultos mayores de 85 años (United Nations. Department of Economic & Social Affairs, 2010) y explica entre el 50% y 60% de los casos de demencia en la población mayor de 65 años (Manes, 2008), es una condición degenerativa del cerebro cuyo déficit cognoscitivo más prominente es un deterioro de la memoria episódica y de la capacidad para aprender nueva información (Patterson, Nestor, & Rogers, 2007). Aunque el deterioro progresivo de la memoria es el síntoma cardinal de la enfermedad, también se presentan alteraciones en el lenguaje, el cálculo, la percepción viso-espacial, la praxis viso-construccional, las funciones ejecutivas, el comportamiento y la funcionalidad e independencia para la realización de las actividades básicas de auto-cuidado, instrumentales y avanzadas de la vida diaria (Cano, Matallana, & Montañés, 2003).

Desde que la enfermedad de Alzheimer fue descrita por primera vez en 1906 por Alois Alzheimer (Mesulam, 2007), el interés por describir nuevos síndromes clínicos y encontrar nuevas patologías que expliquen la variabilidad de estos síndromes, ha sido considerable. Particularmente fértil ha sido el campo de investigación en demencias asociadas a la degeneración de la región fronto-temporal del cerebro, luego de que Mesulam en 1982 avivara el interés por las descripciones que Pick, Dejerine y Serieux hicieran casi un siglo atrás sobre pacientes con demencias progresivas focales (Mesulam, 2007).

La Degeneración Lobular Fronto-temporal (DLFT) o como algunos autores la han llamado “Complejo de Pick”(Harciarek & Kertesz, 2011; Kertesz, 2011), es la segunda causa de demencia en personas menores de 65 años (J. R. Hodges, Martinos, Woollams,

Patterson, & Adlam, 2008; Ratnavalli, Brayne, Dawson, & Hodges, 2002) y representa aproximadamente entre el 12% y 20% de los casos de demencias (Kertesz, 2006; Snowden, Neary, & Mann, 1996; Weder, Aziz, Wilkins, & Tampi, 2007). La DLFT es un síndrome clínica y neuropatológicamente heterogéneo que abarca varios cuadros clínicos producto de la degeneración focal de la región anterior del cerebro (Marra et al., 2007).

En 1998 el grupo de Neary (Neary et al., 1998) en Manchester (Reino Unido) propuso la subdivisión de la DLFT en tres subtipos: por una parte, la Demencia Fronto-temporal (DFT), un cuadro clínico caracterizado por profundos cambios en el comportamiento y la personalidad, pero sin alteración del lenguaje; y por otra parte, la demencia semántica (DS) y la afasia progresiva primaria no fluente (APPNF), que serían las variantes afásicas que completarían esta tríada. Otros autores, prefieren utilizar el término Demencia Frontotemporal (DFT) como una categoría supra-ordinada equivalente a la DLFT y que abarca tres variantes: la variante conductual (bv-DFT), la DS y la APPNF, tal es el caso de Hodges y sus colaboradores en Cambridge (Reino Unido) (Hodges, 2007).

Por su parte, Mesulam (Mesulam et al., 2009) y algunos de sus colaboradores en Chicago (Estados Unidos) prefieren usar el término afasia progresiva primaria para referirse a la variante temporal o lingüística de la DFT, que abarcaría tanto a la DS como a la APPNF y en cuyo caso se denominarían respectivamente afasia progresiva primaria semántica (APP-S) y afasia progresiva primaria agramática (APP-G).

En la literatura, también es frecuente encontrar otras denominaciones, como por ejemplo, la de variante frontal o demencia frontal para el caso de la variante conductual de la DLFT y la de variante temporal o variante lingüística como equivalentes del término afasia progresiva primaria (que abarcaría a la DS y a la APPNF). A su vez, algunos autores se refieren a la DS como variante semántica y a la APPNF como variante no fluente o variante agramática (Harciarek & Kertesz, 2011). Para evitar confusiones, en adelante se utilizará la nomenclatura de Hodges y colaboradores, indicada en la Figura 1.

Figura 1. Síndromes clínicos de la Demencia Fronto-temporal

Desde la década de los noventas y especialmente a partir del año 1998, año en que el grupo de Neary y Snowden (Neary et al., 1998) estableciera los criterios diagnósticos para la DLFT, los pacientes con afasia progresiva primaria, es decir, aquellos con deterioro progresivo y relativamente aislado del lenguaje (Mesulam, 2007) fueron clasificados dicotómicamente entre DS (si su lenguaje era fluente pero con dificultades en comprensión) o APPNF (si su lenguaje era no fluente y agramático, con conservación de la comprensión) (Harciarek & Kertesz, 2011). No obstante, partir del año 2004 se comenzó a incluir una tercera categoría dentro del grupo de afasias progresivas primarias: la afasia progresiva primaria logopénica o variante logopénica, postulada por el grupo de María Luisa Gorno-Tempini en San Francisco (Estados Unidos) (Gorno-Tempini et al., 2008; Gorno-Tempini et al., 2011).

La variante logopénica surgió en medio de la controversia que generaba la dicotomía fluente versus no fluente, ya que muchos pacientes presentaban características mixtas que no se adecuaban a este sistema binario de clasificación, más aún, no existe una definición única o cuantificable de lo que es la fluidez. Esta variante se caracteriza por una marcada anomia, lenguaje poco fluido (pero sin agramatismo), buena comprensión y dificultad en la repetición de frases. La variante logopénica fue incluida en los nuevos criterios diagnósticos de las afasias progresivas primarias, desarrollados en el año 2011 por un grupo internacional de expertos en el tema liderado por Gorno-Tempini y que incluye a expertos investigadores en el tema, tales como Mesulam, Kertesz, Hodges, Rohrer, Patterson, Grossman, Weintraub, entre otros (Gorno-Tempini et al., 2011).

A diferencia de las otras afasias progresivas primarias (DS y APPNF), que se consideran parte del espectro de la Demencia Fronto-temporal o según la propuesta de Kertesz al Complejo de Pick, la variante logopénica se ha asociado en un alto porcentaje (50%) con la patología de la Enfermedad de Alzheimer y con lesiones localizadas en regiones cerebrales más posteriores, razones por las cuales se le considera una forma de presentación atípica de la EA (Gorno-Tempini et al., 2011; Grossman, 2010).

Resumiendo, la afasia progresiva primaria es un síndrome clínico caracterizado por el deterioro progresivo del lenguaje y relativa conservación de otras funciones cognoscitivas hasta tarde en el curso de la enfermedad (Mesulam, 2007). En la actualidad se reconocen tres tipos de afasia progresiva primaria: (a) una variante no fluente o

agramática (APPNF) caracterizada por alteración de la fluidez y gramática del lenguaje, pero buena comprensión, (b) una variante semántica (DS) caracterizada por dificultades en comprensión, pero fluidez y gramática conservadas, (c) y una variante logopénica caracterizada por dificultad en encontrar las palabras y fluidez intermitente, sin agramatismo ni dificultades en comprensión (Gorno-Tempini et al., 2011; Leyton et al., 2011). Las afasias progresivas primarias están asociadas a dos patologías principales: la DLFT o complejo Pick y la EA, dos de las principales causas actuales de demencia (Grossman, 2010).

La sobre-posición de síntomas entre los subtipos clínicos de afasia progresiva primaria (semántica, agramática y logopénica) es sustancial, son frecuentes los síndromes incompletos o mixtos. La identificación y separación de los pacientes con DS y APPNF puede algunas veces ser difícil, ya que ambos grupos se caracterizan por problemas del lenguaje y anomia (Carthery-Goulart, Knibb, Patterson, & Hodges, 2011). Más aún, la anomia es un síntoma común a todas las presentaciones clínicas de afasia progresiva primaria, incluida la logopénica (Rohrer et al., 2008).

Incluso entre diferentes entidades clínicas y patológicas, los límites son difusos. Una minoría de pacientes con EA puede presentar en un inicio prominentes alteraciones del lenguaje. Además, los déficits semánticos considerados básicos para la demencia semántica, también pueden aparecer en el curso de la EA típica (Patterson et al., 2007). A menudo los pacientes y los informantes pueden confundir los déficits de memoria y lenguaje (por ejemplo, interpretar la anomia como dificultades de memoria episódica), de modo que con frecuencia, los pacientes con APP pueden ser erróneamente diagnosticados con EA (Snowden et al., 1996).

El diagnóstico erróneo está relacionado no sólo con los límites difusos entre las diferentes entidades clínicas y patológicas, sino también con la alta heterogeneidad clínica de algunos de los síndromes (por ejemplo, hasta hace poco se reconoce a la variante logopénica como un cuadro independiente, de manera que en el pasado muchos de estos pacientes fueron clasificados en el grupo de APPNF), la variabilidad en la tasa de progresión clínica (características premórbidas de la enfermedad que afectan el curso de la misma, como la reserva cognoscitiva) y la baja prevalencia del cuadro clínico de las APP en comparación con la EA.

En la actualidad, ninguno de estos síndromes tiene aún una clara correspondencia clínico-anatómo-patológica. Existe una alta heterogeneidad en el espectro de las APP que ha sido ampliamente descrita (Ratnavalli, 2010; Rohrer et al., 2008) y prevalecen las múltiples clasificaciones y dilemas diagnósticos, frente al afán de unificar criterios siempre cambiantes (Drachman, 2011). En la búsqueda de correlaciones clínico-patológicas, algunos esfuerzos se han realizado por identificar biomarcadores que soporten el diagnóstico clínico y algunos ya han sido validados mediante casos confirmados por autopsia. Tal es el caso de las imágenes cerebrales estructurales y funcionales (mediante novedosos compuestos que se adhieren a las proteínas como el beta-amiloide), de algunos polimorfismos genéticos (principalmente en los genes MAPT y PGRN), de la concentración de ciertas moléculas en el líquido céfalo-raquídeo (LCR) e incluso de resultados cuantitativos de pruebas neuropsicológicas (Grossman, 2010; Hu et al., 2010).

Una tendencia reciente de los estudios que buscan encontrar marcadores de la enfermedad es formular algoritmos basados en los correlatos neuropsicológicos cuantificables de cada síndrome, que permitan clasificar a los pacientes de manera más acertada en los diferentes grupos de APP (Leyton et al., 2011; Mesulam et al., 2009). A pesar de que los estudios muestran el potencial de estos marcadores (imágenes cerebrales, marcadores genéticos, análisis del LCR, medidas neuropsicológicas cuantificables y algoritmos) para contribuir a la formulación de diagnósticos más precisos, algunos concluyen que ninguno de ellos por sí mismo es suficiente, la combinación de varios de ellos es la clave para lograr un diagnóstico confiable y poder predecir con éxito la patología subyacente (Hu et al., 2010).

En la ausencia de biomarcadores in vivo definitivos para estas enfermedades (la patología sólo puede ser identificada con certeza post-mortem), el diagnóstico de las demencias sigue siendo esencialmente clínico. Las herramientas clínicas como la semiología y las pruebas neuropsicológicas cobran relevancia, ya que la confiabilidad de estos diagnósticos es de vital importancia para que cada paciente pueda obtener un tratamiento adecuado en el tiempo oportuno. La patología subyacente de los subtipos de APP está siendo elucidada y nuevos posibles tratamientos para estas condiciones se están proponiendo día a día (Boxer et al., 2009; Kertesz et al., 2008). Frente a esta mayor disponibilidad de tratamientos aumenta la responsabilidad del clínico, ya que por lo general

estos tratamientos son específicos para cada patología. Aumentar el valor de predicción de los diagnósticos es por tanto, la mejor forma de disminuir el costo social y económico al que se enfrentan estos pacientes y sus familias.

Tal como lo ha descrito Carthery-Goulart (2011), aunque existen muchos estudios que comparan los perfiles neuropsicológicos de pacientes con DLFT y EA, extrañamente son pocas las comparaciones sistemáticas entre las variantes de la APP (Carthery-Goulart et al., 2011). Aunque en la literatura científica existen algunos acuerdos claves para el diagnóstico diferencial de estas enfermedades neurodegenerativas primarias (Gorno-Tempini et al., 2011; Mesulam, 2001; Neary et al., 1998), en Latinoamérica y especialmente en Colombia existen pocos estudios sobre el tema (Montañés & Reyes, 2009).

En Latinoamérica, vale la pena mencionar al grupo de investigación de Facundo Manes y Teresa Torralva en Argentina, quienes han adelantado investigaciones relacionadas con las tres variantes de la DFT, principalmente estudios descriptivos de casos de pacientes y de correlaciones clínico-anatómicas (Gleichgerrcht et al., 2012; Manes, 2012; Manes & Gleichgerrcht, 2011; Torralva, Roca, Gleichgerrcht, Bekinschtein, & Manes, 2009; Torralva, Roca, Gleichgerrcht, Lopez, & Manes, 2009). En Chile, los doctores Rafael González y Archibaldo Donoso encabezan un grupo de trabajo especializado en las APP, han publicado principalmente descripciones de casos clínicos (Donoso, Gonzalez, & Beherens, 2009; Gonzalez, Vásquez, Venegas, Beherens, & Massardo, 2007).

En Colombia existen algunos estudios sobre demencias en general, pero son escasos los estudios sobre las variantes lingüísticas de la DFT. Se han publicado principalmente artículos relacionados con la Enfermedad de Alzheimer, entre los cuales vale la pena destacar el trabajo de Franciso Lopera y colaboradores sobre polimorfismos de la Enfermedad de Alzheimer atípica encontrados en familias antioqueñas (Acosta et al., 2011; Lopera et al., 1997; Lopera et al., 1999). Patricia Montañés y Diana Matallana con el grupo de trabajo interdisciplinar de Clínica de Memoria del Hospital Universitario San Ignacio (HUSI) y la Universidad Javeriana, han publicado varios trabajos investigativos en Demencia Fronto-temporal, principalmente estudios de caso, artículos de revisión teórica y correlaciones clínico-neuropsicológicas y clínico-anatómicas de grupos de pacientes con

esta condición (Iragorri, 2007; Matallana & Montañés, 2010; Montanes, Matallana, Garcia, & Cano, 2001; Montañés, Matallana, Gamez, & Moreno, 2001; Montañés & Reyes, 2009). El presente estudio, constituye una extensión del trabajo de este grupo y está basado en los datos de la población de pacientes atendida en esta clínica de memoria.

Pensando en la necesidad de aportar herramientas clínicas para mejorar el problema de los límites difusos en patologías en las que se solapan los síntomas (como en el caso de las APP) y poder enriquecer los procesos a nivel de diagnóstico e investigación clínica basándose en datos propios de la población colombiana, el Instituto de Envejecimiento de la Universidad Javeriana en asociación con la Clínica de Memoria del HUSI, ha desarrollado un proyecto de investigación orientado a encontrar los marcadores psiquiátricos, genéticos y neuropsicológicos de un grupo de pacientes diagnosticados con Demencia Fronto-temporal. Este grupo de pacientes ha sido sometido a exámenes genéticos, de imágenes cerebrales y evaluación neuropsicológica.

Es en el marco de este proyecto ("Identificación de Marcadores Genéticos, Neuropsicológicos, Psicopatológicos y Psiquiátricos De La Demencia Frontotemporal en una Muestra de Pacientes Colombianos") que se ha concebido el presente estudio, con el propósito de contribuir a la búsqueda de marcadores que permitan esclarecer las características que definen a la Afasia Progresiva Primaria No-fluente, un cuadro clínico con una alta heterogeneidad y cuyo diagnóstico diferencial con patologías como la EA y la DS es difícil.

Realizar estudios basados en los instrumentos y datos socio-demográficos de la población local aportará validez de predicción a los diagnósticos emitidos en las clínicas de memoria y otros puntos de atención para estos pacientes. Un objetivo de este estudio es evaluar si el protocolo neuropsicológico de clínica de memoria permite diferenciar los pacientes y mostrar cómo con base en el análisis clínico del protocolo es posible detectar el perfil neuropsicológico de cada grupo.

En suma, los casos de pacientes con APPNF son cada vez más frecuentes, se estima que la APPNF tiene una representación aproximada del 25% de los casos con DFT (Kertesz, 2006) y en la experiencia de la Clínica de Memoria del HUSI, la frecuencia de consulta de pacientes con síndromes como la APPNF ha aumentado en Colombia.

Objetivos

Tomando en cuenta lo descrito en líneas anteriores, la presente investigación tiene varios objetivos: (a) Realizar una revisión actualizada del estado del arte sobre la APPNF. (b) Trazar un perfil clínico y neuropsicológico de la APPNF. (c) Establecer si clínicamente existen diferencias entre APPNF, DS y EA y caracterizar dichas diferencias (d) Identificar cuáles pruebas neuropsicológicas de las que integran el protocolo utilizado son más adecuadas para el diagnóstico diferencial.

Marco Teórico

Demencias

Con la edad sobrevienen cambios físicos, cognoscitivos y psicosociales. Muchos de estos cambios son normales en la evolución ontológica del individuo, sin embargo, algunos otros pueden ser señales de alarma, ya que existe una difusa línea entre el envejecimiento exitoso y el envejecimiento patológico.

Casi todas las funciones cognoscitivas declinan con la edad en alguna medida y especialmente después de los 60 años. Una de las funciones más vulnerables al paso del tiempo es la memoria. Por lo general, se observa un mayor compromiso en memoria a largo plazo (debido a los cambios que sufren el hipocampo y la corteza entorrinal) y en memoria de trabajo (que se asocia con cambios en la corteza frontal dorso-lateral), mientras que la memoria a corto plazo, la memoria implícita y la memoria sensorial permanecen conservadas. Por otra parte, la memoria explícita, la memoria episódica y la memoria prospectiva pueden verse afectadas en mayor medida que la memoria implícita y la memoria semántica. Se ha descrito que las fallas observadas en la memoria en la adultez tardía pueden deberse a problemas de codificación y disminución en los recursos o estrategias de recuperación de información (Montañés & Brigard, 2001; Papalia, Olds, & Feldman, 2010; Portellano Pérez, 2005).

Otros dominios cognoscitivos que pueden verse disminuidos con el paso del tiempo son la velocidad de procesamiento y los tiempos de reacción, la atención dividida, las habilidades viso-espaciales y viso-construccionales, las habilidades motrices y algunas funciones ejecutivas como la flexibilidad mental, la abstracción y la conceptualización (Ardila & Rosselli, 2007; Portellano Pérez, 2005).

Algunos de los mecanismos biológicos del envejecimiento cerebral que podrían explicar estos cambios cognoscitivos incluyen: disminución de flujo sanguíneo y procesos de arterioesclerosis; aumento de depósitos de sustancias producidas por degeneración celular (cambios neuroquímicos similares a los de la EA como las placas seniles y los ovillos neurofibrilares); disminución de la velocidad de conducción de impulsos nerviosos por degeneración progresiva de las vainas de mielina; atrofia axónica y reducción del

número de sinapsis; aumento del índice neuroglia por muerte neuronal; signos de atrofia en el hipocampo, el rinencéfalo, en los núcleos diencefálicos y en el hipotálamo; pérdida progresiva de núcleos colinérgicos (la disminución de la acetilcolina tiene un impacto sobre la atención, el aprendizaje y la memoria); reducción en el metabolismo de la glucosa y el flujo cerebral, que afecta principalmente a los lóbulos frontales (corteza frontal dorso-lateral), temporales (lóbulo temporal medial, hipocampo) y parietales (Ardila & Rosselli, 2007).

En este punto es inevitable preguntarse por qué algunas personas envejecen con éxito y otras se deterioran mucho más. Frente a este interrogante, se han descrito algunas correlaciones positivas entre hábitos de vida saludables (buena alimentación, ejercicio físico, reserva cognoscitiva, etc.) y un proceso de envejecimiento exitoso, mientras que hábitos poco saludables como el consumo de alcohol y cigarrillo parecen acelerar el decline cognoscitivo. No obstante el envejecimiento exitoso parece depender en mayor medida de factores genéticos y de una sólida neuroplasticidad (Montañés & Brigard, 2001; Papalia et al., 2010).

Si bien muchos de estos cambios son normales ¿cuándo dejan de serlo y se convierten en signos de alarma que pueden indicar la instauración de un proceso patológico? Por lo general, una elevada queja de memoria y un bajo rendimiento en pruebas cognoscitivas formales pueden ser indicadores de un deterioro cognoscitivo leve (DCL). El deterioro cognoscitivo leve se define como una etapa de deterioro cognoscitivo que va más allá de lo que se considera normal para la edad, pero no tiene la magnitud suficiente para garantizar el diagnóstico de una demencia (Petersen & Negash, 2008). Algunos autores consideran al DCL como una etapa preclínica o pre-sintomática de la demencia, particularmente de la Demencia debida a la Enfermedad de Alzheimer (Albert et al., 2011; Snyder et al., 2011), sin embargo, algunos consideran que no todos los sujetos con DCL evolucionan hacia la Enfermedad de Alzheimer, de hecho no en todos los DCL predominan los síntomas en memoria, de modo que hoy en día se reconocen dos tipos de DCL, uno amnésico y el otro no amnésico (Petersen & Negash, 2008).

Aunque los cambios cognoscitivos que trae la vejez son considerados normales, no todas las personas envejecen con éxito, muchos adultos mayores sí desarrollan demencia. La prevalencia de enfermedades debidas al envejecimiento patológico del

cerebro ha aumentado considerablemente en las últimas décadas. Un estudio epidemiológico nacional (EPINEURO) estima que el 13 % de los adultos mayores de 50 años en Colombia padecen demencia (Pradilla, 2003).

Montañés define la demencia como “un síndrome caracterizado por el desarrollo de múltiples déficit cognoscitivos, debidos a efectos fisiológicos directos de una condición médica general, a los efectos persistentes de una sustancia o a etiologías múltiples” (Montañés, 2001, p. 212). Portellano define la demencia como “un deterioro adquirido, crónico y generalizado de las funciones cognoscitivas, que afecta a dos o más áreas: memoria, capacidad para resolver problemas, realización de actividades perceptivo-motrices, utilización de habilidades de la vida diaria y control emocional” (Portellano, 2005, p.323). Las diversas clasificaciones nosológicas de la demencia, principalmente el CIE-10 y el DSM-IV (APA, 2004) coinciden en identificar algunas de sus principales características, tales como: su carácter crónico, una duración de los síntomas superior a seis meses y afectación de la capacidad de adaptación laboral y social de quien la padece. Otras de las características incluidas en estas clasificaciones y señaladas por muchos autores incluyen: ausencia de trastornos de conciencia o delirio y el carácter irreversible del deterioro (Portellano, 2005).

Las causas de la demencia son variadas, la clasificación etiológica de las demencias incluye causas degenerativas, vasculares, infecciosas, alteraciones endocrino-metabólicas, procesos neoplásicos, déficits nutricionales o vitamínicos, toxinas, hidrocefalia de presión normal, traumas cráneo-encefálicos, procesos de desmielinización y depresión, entre las más frecuentes. Aunque es común clasificar los diferentes síndromes demenciales según su etiología, muchos autores prefieren clasificar las demencias según la localización de la lesión (cortical, sub-cortical y axial). De acuerdo con esta última clasificación, las principales demencias corticales incluyen síndromes como: la Enfermedad de Alzheimer, la Enfermedad de Pick, la demencia multi-infarto, la enfermedad de Creutzfeldt-Jacob, neurosífilis y demencia secundaria a trauma craneoencefálico. Por otra parte, las demencias sub-corticales incluyen condiciones como: la Enfermedad de Parkinson, la Enfermedad de Huntington, la enfermedad de Wilson, la demencia vascular, la demencia talámica, la Esclerosis Múltiple, la hidrocefalia de presión normal, la parálisis supranuclear progresiva y la demencia por

VIH. Finalmente el paradigma de las demencias axiales es la demencia tipo Korsakoff (Cano et al., 2003; Portellano Pérez, 2005).

Dado que el interés de este estudio es describir el diagnóstico diferencial de algunos síndromes neurodegenerativos que se acompañan de deterioro del lenguaje, específicamente las variantes afásicas de la Demencia Fronto-temporal y la Enfermedad de Alzheimer, en adelante todas aquellas causas de demencia que no entren en la categoría de causas degenerativas serán consideradas como criterios de exclusión. A continuación, se procederá a describir el espectro de la Demencia Fronto-temporal y la Enfermedad de Alzheimer.

Demencia Fronto-temporal

La Demencia Fronto-temporal es un desorden neurodegerativo focal que compromete la región anterior del cerebro (lóbulos frontales y temporales) y que por lo general es de aparición presenil (Kértesz, 2006). En la actualidad constituye una de las principales causas de demencia en la población mundial, llegando a explicar aproximadamente entre el 12% y 20% de los casos y situándose como la segunda causa de degeneración cerebral en personas menores de 65 años (J. R. Hodges et al., 2008); Ostrosky-Solís, 2008).

Desde la perspectiva clínica y neuropatológica, la Demencia Fronto-temporal es una condición heterogénea que incluye al menos tres síndromes clínicos diferenciables entre sí: una variante frontal, con síntomas predominantemente conductuales y dos variantes temporales, con síntomas predominantemente afásicos. Las dos variantes temporales son la afasia progresiva primaria no fluente o agramática, en la que priman las dificultades en producción del lenguaje y la demencia semántica, en la que destacan las dificultades en comprensión del lenguaje (Carthery-Goulart et al., 2011).

Para entender la heterogeneidad de esta condición, es preciso conocer cómo se ha desarrollado este concepto desde una perspectiva histórica. El origen tanto de la Demencia Fronto-temporal, como del concepto de demencias focales puede rastrearse hasta finales del siglo XIX y principios del siglo XX (1892-1904), época en la cual Arnold Pick, profesor de neuropsiquiatría en la Universidad de Praga, publicara una serie

de manuscritos en los que describía con gran precisión y detalle las correlaciones clínico-patológicas encontradas en un grupo de sus pacientes (Kertesz, 2006). Las descripciones cuidadosamente documentadas por Pick incluían el caso de un paciente con alteraciones de la gramática y deterioro progresivo del habla, que presentaba una marcada atrofia del lóbulo temporal izquierdo y la descripción del caso de una paciente con cambios progresivos en su personalidad y comportamiento (una mezcla aespontaneidad, negligencia en el cuidado personal, conductas estereotipadas y glotonería), cuyo cerebro analizado post-mortem revelaba una marcada atrofia frontal bilateral, entre otras descripciones similares (Kertesz, 2006; Snowden et al., 1996). En una época en la que primaba el concepto de la demencia como una entidad difusa y generalizada que afectaba a todo el cerebro, los hallazgos de lesiones circunscritas a pequeñas áreas del cortex que se manifestaban con floridos síntomas psiquiátricos y del lenguaje, eran algo novedoso.

Años más tarde Alois Alzheimer (1911), valiéndose de recientes técnicas de tinción y preservación de los tejidos describiría la patología post-mortem de los cerebros de los pacientes de Pick, encontrando: (a) células inflamadas y pálidas (células de Pick), (b) espongiosis en la capa superficial de la corteza, (c) proliferación de glia (por pérdida neuronal), (d) y unas inclusiones citoplasmáticas redondas teñidas de color plata (distinguibles de los ovillos neurofibrilares y placas seniles que había descrito en 1906, que son el rasgo característico de la Enfermedad de Alzheimer). Hoy en día, estas inclusiones citoplasmáticas se conocen como cuerpos de Pick y son el rasgo distintivo de esta Enfermedad (Kertesz, 2006).

Las descripciones de los pacientes de Pick llamaron la atención de algunos investigadores en años posteriores porque que cada vez con mayor frecuencia síndromes de atrofia focal eran descritos, no obstante, algunos patólogos se encontraron con una gran contradicción, que no todos los pacientes que presentaban un cuadro clínico consistente con la Enfermedad de Pick tenían cuerpos de Pick en sus cerebros al ser analizados post-mortem. Debido a que estos casos no poseían la característica distintiva de la enfermedad (los cuerpos de Pick) no podían ser atribuidos a esta patología, de modo que se agruparon bajo nuevas categorías emergentes como la Degeneración Frontal del tipo no Alzheimer, la Demencia Fronto-temporal y la Degeneración Lobar Frontal, entre otras (J. Hodges, 2007; Kertesz, 2006).

El término Demencia Fronto-temporal es uno de los más utilizados en la actualidad, sin embargo, ha sido fuente de gran controversia. En primer lugar, este término ha sido frecuentemente relacionado con sólo uno de los síndromes clínicos descrito por Pick, aquel en que predominan las alteraciones en el comportamiento y se acompaña de atrofia del lóbulo frontal. La razón para esto es que cuando Carl Schneider (1927) introdujo el término "Enfermedad de Pick", se centró en la descripción del componente frontal del síndrome, es decir, en los cambios conductuales observados por Pick. Debido a esto, por mucho tiempo se omitió el síndrome asociado con los lóbulos temporales, la variante afásica que con tanto ahínco describiera Pick en sus primeras publicaciones. Cuando por efectos prácticos, el término Demencia Fronto-temporal pasó a reemplazar al diagnóstico de Enfermedad de Pick (que sólo puede ser diagnosticada post-mortem), heredó esta limitación a pesar de que para muchos resultaba confuso ya que implicaba la participación de los lóbulos temporales en un síndrome atribuible sólo a atrofia del lóbulo frontal (Hodges, 2007).

El interés por la variante temporal o lingüística del síndrome descrito por Pick se reavivó en 1982 gracias al neurólogo Marek-Marsel Mesulam, quien reportó los casos de seis pacientes con afasia lentamente progresiva y relativa conservación de sus demás funciones cognoscitivas (Mesulam, 2007). Para explicar el patrón encontrado en sus pacientes, Mesulam encontró en las descripciones iniciales de Pick uno de los casos arquetípicos (también se fundamentó en descripciones posteriores de Serieux y Dejerine) que le permitirían formular un nuevo síndrome clínico: La Afasia Progresiva Primaria. Aunque originalmente Pick había incluido en sus descripciones pacientes con deterioro progresivo del lenguaje y atrofia focal del lóbulo temporal, ya existía una fuerte asociación entre la presentación frontal y las denominaciones de Enfermedad de Pick y su sucesora (la Demencia Fronto-temporal), de manera que muchos autores no se sentían cómodos incluyendo a la Afasia Progresiva Primaria dentro de estas categorías sindrómicas y se desarrolló como un síndrome clínica y patológicamente independiente a la variante frontal.

Nuevas técnicas de neuroimágenes, de análisis genéticos e histopatológicos han develado solapamiento de características entre el síndrome frontal y la afasia progresiva primaria. A nivel clínico, es frecuente que los pacientes con afasia progresiva primaria

presenten cambios en su comportamiento que se asemejan a aquellos de la demencia frontal (en especial aquellos pacientes con demencia semántica) y también es frecuente que los pacientes con demencia frontal evolucionen hacia la manifestación de un compromiso semántico. También se ha descrito sobreposición de síntomas clínicos y cognoscitivos entre las variantes frontal y temporal con síndromes como la Degeneración Cortico-basal y la Parálisis Supranuclear Progresiva, en las que prima un desorden del movimiento, pero también se presentan síntomas afásicos y conductuales. Se ha descrito que muchos casos de afasia progresiva primaria evolucionan hacia una degeneración cortico-basal y muchos casos de la variante frontal evoluciona hacia una enfermedad de Motoneurona (Kertesz, McMonagle, & Jesso, 2011). La sobre-posición, también se presenta entre los diferentes síndromes a nivel de hallazgos radiológicos, biológicos y genéticos, razón por la cual autores como Kertesz han postulado la creación de categorías que engloben a estos síndromes con características comunes, tal es el caso del término "Complejo de Pick", que incluiría no sólo a la variante frontal y a la variante lingüística descritas por Pick y posteriormente por autores como Mesulam, sino también a otras entidades clínicas, tales como: la Degeneración Cortico-basal, la Parálisis Supranuclear Progresiva y la Enfermedad de Motoneurona (Harciarek & Kertesz, 2011); Hodges, 2007;(Weder et al., 2007).

Toda la controversia alrededor de la enfermedad de Pick (si debería usarse o no este término para cuadros clínicos sin patología definitiva o no, si debería incluir a las formas de presentación afásica o sólo a la variante conductual) y del término aún más controvertido de Demencia Fronto-temporal (si debería incluir a la afasia progresiva primaria o no), se apaciguó en 1994 cuando un grupo de expertos formuló los criterios de Lund-Manchester para la Demencia Fronto-temporal, criterios que incluían tanto síntomas conductuales como síntomas del lenguaje (Tabla A-1) (Ostrosky-Solís, 2008). Más adelante estos criterios se reformularían, dando paso a los criterios de Neary para la Degeneración Lobular Fronto-temporal (Neary et al., 1998), los cuales proponían la subdivisión de la Degeneración Lobular Fronto-temporal en tres síndromes diferenciables: la demencia fronto-temporal (DFT), que sería la variante conductual sin déficits lingüísticos; la afasia progresiva no fluente (APPNF), que sería la variante lingüística con dificultades en fluidez y gramaticalidad; y la demencia semántica (DS),

que sería la variante lingüística con compromiso semántico. Esta propuesta de dividir la DLFT en tres síndromes estuvo basada en los trabajos de autores como Mesulam, Warrington y Snowden, los cuales se abordarán en el apartado de variantes temporales o lingüísticas de la DFT (Neary et al., 1998). En el año 2001, McKhann propuso renovar estos criterios diagnósticos de modo que fueran más amigables y fáciles de usar en el contexto clínico (Tabla A2) (G. M. McKhann et al., 2001; Weder et al., 2007).

La heterogeneidad de la DFT no se presenta sólo a nivel clínico, a diferencia de la Enfermedad de Alzheimer, la DFT se ha asociado a múltiples patologías. Tal vez el único acuerdo hasta el momento reside en los hallazgos macroscópicos que desde principios del siglo XX describiera Pick y confirmaran posteriormente autores como Alzheimer (1911), Onari y Spatz (1926), entre otros, esto es: el carácter focal y circunscrito de la atrofia de los cerebros de los pacientes.

Una de las razones para que el desconocimiento de la patología de la DFT haya subsistido por tantos años y hasta ahora se esté comenzando a descifrar, es la fragmentación clínica que históricamente ha sufrido este síndrome desde que lo describiera Pick por primera vez. Dado que muchos de los cerebros que fueron analizados post-mortem no cumplían con todas las características histopatológicas descritas anteriormente (algunos presentaban células inflamadas pero no cuerpos de Pick, otros tantos presentaban espongiosis, gliosis y atrofia focal, sin células inflamadas ni cuerpos de Pick), muchos clínicos decidieron que la enfermedad de Pick no podía diagnosticarse in vivo y más aún, que no era clínicamente diferenciable de la Enfermedad de Alzheimer. Esta confusión dio lugar a la proliferación de entidades clínicas independientes como la demencia frontal, la afasia progresiva primaria y la demencia semántica, cada uno con sus propias características clínicas y patológicas (Kertesz, 2010).

Hace tan sólo dos décadas, se comenzaron a hacer notar las convergencias clínicas, histopatológicas y genéticas de estos síndromes y se han establecido categorías y acuerdos para integrarlos en un mismo síndrome global, ya sea bajo la etiqueta de Complejo de Pick, Degeneración Lobular Fronto-temporal o Demencia Fronto-temporal. Algunas de las características histopatológicas que a menudo convergen o se superponen entre los diferentes síndromes incluidos bajo el nombre de DFT/ Complejo Pick incluyen: la Enfermedad de Pick, la Degeneración Cortico-basal, la Parálisis Supra-nuclear

Progresiva, la DFT familiar, la DFT con inclusiones ubiquitinadas, la Demencia carente de Patología Distintiva y la Enfermedad de Alzheimer. Otras menos comunes son la Enfermedad de los Granos Argiofílicos, la demencia sólo por ovillos, la DFT asociada con mutaciones Tau, la demencia por inclusión de neurofilamentos y la DFT carente de anormalidades tau (J. Hodges, 2007).

La proteína tau anormal (hiperfosforilada) y las inclusiones de ubiquitina negativas para Tau son dos de las principales características histopatológicas descritas para la DFT. La taupatía es el producto de una mutación en la proteína tau, una proteína estructural esencial para el funcionamiento del sistema nervioso, ya que es responsable de estabilizar las proteínas microtubulares y participa en el transporte axonal de químicos a través de las fibras nerviosas; la mutación transforma a la proteína tau en una proteína insoluble que se acumula intra-plasmáticamente formando los depósitos conocidos como cuerpos de Pick y provocando así la pérdida de funcionalidad de las neuronas. Las mutaciones asociadas a taupatías han sido frecuentemente relacionadas con cambios en el codón 301 del gen MAPT, gen que codifica la formación de la proteína tau, que se conoce como la mutación P301L. Aún se desconocen los mecanismos que explican el rol de la proteína tau anormal en la presentación de los síntomas clínicos, sin embargo, se han propuesto al menos dos aproximaciones, una estructural (la mutación provoca una alteración estructural de la proteína) y una funcional (la mutación provoca una disminución en el desempeño de sus funciones) (J. Hodges, 2007; Kertesz, 2006)

Las inclusiones positivas para ubiquitina y negativas para tau, también se conocen como las inclusiones tipo FTD-MND debido a su correlación con los síndromes clínicos de demencia fronto-temporal y la Enfermedad de Motoneurona y se cree que son el hallazgo histopatológico más común en la Demencia Fronto-temporal. Este biomarcador ha sido frecuentemente relacionado con la mutación del gen que codifica la proteína TDP-43 en el cromosoma 9 y en el gen PGRN en el cromosoma 17 (Kertesz, 2006, 2011).

Aunque se sabe que aproximadamente el 40% de los casos de DFT son familiares (Kertesz, 2006), aún se desconocen los mecanismos mediante los cuales las mutaciones descritas provocan los síntomas manifiestos en este grupo de pacientes, más aún, se desconoce la razón por la cual, mutaciones en diferentes genes pueden dar origen a los

mismos cuadros clínicos. En el futuro, nuevos hallazgos en el área de la genética molecular aportarán claridad sobre los mecanismo mediante los cuales la alteración de dos proteínas diferentes pueden dar origen a cuadros cínicos muy similares y tal vez puedan combinarse los marcadores genéticos con otros biomarcadores para aumentar la validez de predicción de las correlaciones clínico-patológicas de la Demencia Fronto-temporal.

La Variante Frontal o Conductual. Las profundas alteraciones en la personalidad, en el comportamiento social y en la cognición, características de la variante frontal de la DFT, se han correlacionado con una marcada atrofia de la porción anterior del lóbulo frontal (cortezas orbitofrontal, ventromedial y dorsolateral), tal como lo describiera Arnold Pick hace más de un siglo (Rascovsky et al., 2011). Las descripciones de los pacientes de Pick y posteriores descripciones de pacientes con degeneración focal del lóbulo frontal, por lo general, incluyen síntomas conductuales como la desinhibición, la apatía y los comportamientos estereotipados, entre otros. Uno de los casos prototípicos de esta enfermedad, descrito en la segunda publicación de Pick en 1906, reúne las características más sobresalientes de este síndrome:

> "Una ama de casa de 41 años cambió gradualmente. Se volvió descuidada, torpe… No llevaba a cabo sus deberes cotidianos, no cuidaba de sus hijos, no se cambiaba su ropa ni hacía la cama y dejó de peinar su pelo. Dejaba inconcluso el trabajo y se quedaba sentada de brazos cruzados. No iniciaba conversaciones, repetía preguntas, tendía a dar respuestas estereotipadas, y frecuentemente perseveraba. Su única preocupación era su cuerpo, se quejaba de tener pulgas y hambre y siempre estaba pidiendo comida." (Tomado de Kertesz, 2006, p: 3)

Existe una variabilidad en los síntomas conductuales que presentan los pacientes con la variante conductual de la DFT. Se han descrito principalmente dos tendencias entre estos pacientes, la primera es a desarrollar síntomas negativos (que indican disminución de la actividad), tales como: la apatía, la aespontaneidad, la indiferencia, la inflexibilidad, la negligencia personal, la desorganización, la inatención, la pérdida del insight, la disminución del discurso verbal, el síndrome de la mano extraterrestre y los errores semánticos. La otra tendencia es a presentar síntomas positivos, tales como: perseveraciones, obsesiones, irritabilidad, jocosidad, juicio pobre e impulsividad,

acumulación, inapropiedad, hiperactividad, agresión, hiperoralidad y alteraciones de la dieta, hipersexualidad, comportamientos de utilización e incontinencia (Kertesz, 2006).

Además de los síntomas conductuales, se ha descrito en estos pacientes un perfil de deterioro cognoscitivo característico, en el que predominan fallas a nivel de funciones ejecutivas, tales como, abstracción, planeación, inhibición, toma de decisiones, solución de problemas, flexibilidad mental, entre otras, perfil que frecuentemente se conoce como síndrome disejecutivo (Hodges, 2007; Snowden, 1996).

Algunos estudios han encontrado una correlación entre las características que predominan en cada cuadro clínico y el compromiso de áreas topográficas específicas en la corteza pre-frontal. Se ha correlacionado la atrofia de la corteza orbitofrontal con síntomas conductuales positivos como la hiperactividad y desinhibición; la corteza cingular ventromedial se ha correlacionado con síntomas negativos como la apatía; la corteza dorsolateral se ha correlacionado con los síntomas cognoscitivos descritos como síndrome disejecutivo (Ostrosky-Solís, 2008; Portellano, 2005).

A pesar de que los síntomas conductuales y cognoscitivos han sido ampliamente descritos, el diagnostico de la variante conductual de la DFT muchas veces pasa desapercibido. Una posible explicación es que en fases tempranas de la enfermedad los síntomas cognoscitivos son incipientes y estos pacientes obtienen altas puntuaciones en escalas de tamizaje como el MMSE, que son ampliamente usadas en contextos clínicos e incluso utilizadas como criterio diagnóstico. Adicionalmente, este cuadro clínico suele confundirse con enfermedades psiquiátricas como el Trastorno Afectivo Bipolar, la depresión y la esquizofrenia (Ostrosky-Solís, 2008).

Debido a que la heterogeneidad histopatológica y genética de la variante conductual es alta, el diagnóstico sigue siendo esencialmente clínico. Los criterios formulados por Neary y colaboradores en 1998 (Neary et al., 1998), han sido ampliamente utilizados en el contexto clínico para el diagnóstico de la variante conductual de la DFT. Estos criterios como herramienta clínica e investigativa han evolucionado y en la actualidad, un grupo de expertos ha formulado nuevos criterios basándose en un estudio de correlaciones clínico-patológicas (Rascovsky et al., 2011). Estos criterios proponen el diagnóstico de

variante conductual de la DFT posible cuando se cumplen al menos tres de seis características clínicas que incluyen la apatía o inercia, la pérdida de empatía, la perseveración, los comportamientos compulsivos, la hiperoralidad y el perfil neuropsicológico disejecutivo; el diagnóstico probable estaría apoyado por la pérdida de funcionalidad y las neuroimágenes características; finalmente, el diagnóstico definitivo requeriría confirmación patológica o que una mutación genética patogénica estuviera presente (Rascovsky et al., 2011).

Algunos autores han desarrollado herramientas clínicas para facilitar el diagnóstico, tal es el caso del grupo de Andrew Kertesz, en Ontario (Canadá), que construyó y estandarizó un Inventario de Comportamiento Frontal (FBI) para identificar y estimar la severidad de los síntomas conductuales. El FBI explora 24 comportamientos desadaptativos, indaga tanto por síntomas negativos, como por síntomas positivos (Kertesz, 2006; Kertesz, Nadkarni, Davidson, & Thomas, 2000).

Las pruebas neuropsicológicas y las imágenes cerebrales también son valiosas herramientas que contribuyen al diagnóstico diferencial. Además de pruebas tradicionales que permiten valorar funciones ejecutivas, como es el caso del Wisconsin Card Sorting Test (flexibilidad), la Torre de Londres (planeación y solución de problemas), el Test de Stroop (atención selectiva, inhibición de interferencias), el Test de Raven (abstracción, flexibilidad mental), entre muchos otros (Hodges, 2007; Portellano, 2005), existen pruebas específicamente diseñadas para evaluar este grupo de pacientes. En Argentina, por ejemplo, el grupo de Manes y Torralva ha desarrollado instrumentos como el INECO, una batería de screening que permite diferenciar confiablemente entre pacientes con la variante frontal de la DFT y la Enfermedad de Alzheimer (Torralva, Roca, Gleichgerrcht, Lopez et al., 2009). Este mismo grupo, ha implementado una batería que incluye tanto pruebas para valoración de funciones ejecutivas, como pruebas que permiten valorar el deterioro en cognición social (Torralva, Roca, Gleichgerrcht, Bekinschtein et al., 2009).

Aunque las herramientas clínicas y neuropsicológicas pueden contribuir al diagnóstico probable de esta variante de la DFT, el diagnóstico definitivo requiere soporte de los hallazgos patológicos y genéticos. En la variante conductual se ha descrito cierta heterogeneidad frente a estos hallazgos neuropatológicos; no obstante, la mayoría

de casos se han relacionado con la presencia de inclusiones citoplasmáticas neuronales que son inmunoreactivas para ubiquitina, pero no para tau (FTD-U), asociadas a mutaciones en el gen de la progranulina (PGRN). Este hallazgo es frecuente en la demencia semántica, cuadro clínico en el que se presentan muchos de los síntomas conductuales característicos de la variante conductual (Kertesz, 2006; Mackenzie et al., 2006).

La Variante Temporal o Lingüística. La variante temporal o variante lingüística de la Demencia Fronto-temporal se caracteriza por el predominio de síntomas del lenguaje y se correlaciona anatómicamente con atrofia focalizada bilateral del lóbulo fronto-temporal. La localización de la lesión en estas regiones, tal como ocurre en la variante frontal, se correlaciona con los síntomas que componen el cuadro clínico. Se han descrito dos síndromes clínicamente diferenciables en la variante temporal de la DFT: la afasia progresiva no fluente o agramática (región perisilviana izquierda del lóbulo frontal) y la demencia semántica o afasia progresiva fluente (giros inferior y medial del lóbulo temporal anterior) (Bonner, Ash, & Grossman, 2010; Gorno-Tempini et al., 2011).

El término afasia progresiva primaria (APP) fue acuñado en 1987 por el Dr. Mesulam, quien en ese entonces trabajaba en la Unidad de Neurología Conductual en el hospital Beth Israel (Nueva York), donde recibió media docena de casos de pacientes afásicos con síntomas de lenguaje relativamente selectivos y focales, en ausencia de trastornos de la memoria. Dado que los síntomas eran progresivos, su origen no podía ser vascular (como en las afasias vasculares) y como no había compromiso de la memoria, tampoco podían ser atribuidos a la Enfermedad de Alzheimer. Motivado por la idea de que estuviese frente a una entidad clínica nueva, Mesulam indagó los registros históricos de casos análogos y se encontró con descripciones similares de pacientes de Arnold Pick y de Paul Serieux, casi un siglo atrás (Mesulam, 2007).

La descripción de un caso de Serieux (1891), en que describe a una mujer con pérdida progresiva de la comprensión del lenguaje, en ausencia de deterioro intelectual y amnesia (Ceccadi, M., 1996) llama su atención, ya que, era congruente con la descripción de sus propios casos y porque existía un reporte neuropatológico de la paciente (el cerebro fue examinado por el neurólogo francés Dejerine). Dicho reporte indicaba una

atrofia temporal bilateral con pérdida neuronal, pero no era posible descartar a través de estos hallazgos, que se tratase de una enfermedad de Alzheimer, puesto que en esta época Alois Alzheimer aún no había publicado sus hallazgos sobre la patología que lleva su nombre. Finalmente, Mesulam tuvo acceso a las preparaciones del cerebro de la paciente de Serieux y pudo descartar la presencia de placas seniles u ovillos neurofibrilares, que son las características distintivas de la patología descrita por Alzheimer. El descubrimiento de este caso, sumado a los seis que personalmente atendió en su clínica, alentó a Mesulam a postular el hallazgo de una nueva entidad clínica y patológica: la afasia progresiva primaria.

El diagnóstico de Afasia Progresiva Primaria se haría en cualquier paciente en quien: un deterioro del lenguaje (*afasia*), causado por una enfermedad neurodegenerativa (*progresiva*), constituye el aspecto más prominente del cuadro clínico (*primaria*) al menos durante los dos primeros años de la enfermedad (Mesulam, M., 2007). Posteriormente, al observar que en algunos pacientes el compromiso de lenguaje estaba dado por dificultades en producción y en otros, por dificultades en comprensión, propuso establecer dos sub-tipificaciones dentro del síndrome general de la afasia progresiva primaria: agramática o disfluente y semántica.

La variante agramática, se caracterizaría por un deterioro de la sintaxis y fluidez del lenguaje, pero conservación de la comprensión verbal, mientras que la variante semántica se distinguiría por una pobre comprensión de las palabras pero conservación de la sintaxis y la fluidez. Incluso, postuló la delimitación de un tercer grupo de pacientes, en que la fluidez esta intermitentemente afectada por bloqueos anómicos (logopenia), pero no hay compromiso de la gramática o la comprensión, esta tercera variante se conocería años más tarde como la variante logopénica de la afasia progresiva primaria (Mesulam, 2007).

La variante logopénica no sería reconocida como un cuadro independiente dentro de las afasias progresivas primarias hasta hace apenas poco menos de una década, cuando el grupo de Gorno-Tempini definiera las características y criterios clínicos para su diagnóstico (Gorno-Tempini et al., 2008; Gorno-Tempini et al., 2004) y posteriormente liderara una reunión internacional de expertos en el tema de las afasias progresivas primarias para definir nuevos criterios diagnósticos que incluyeran a la variante

logopénica (Gorno-Tempini et al., 2011). No obstante, debido a la alta prevalencia de la Enfermedad de Alzheimer en los hallazgos histopatológicos de esta variante (50 % de los casos), se considera más una presentación focal de la EA que una variante de la DFT(Hu et al., 2010).

Las variantes temporales de la DFT se han relacionado con diferentes patrones de acumulación proteínica en el cerebro, asociados a cambios genéticos en los genes MAPT y PGRN. Se ha descrito en la literatura una correlación más frecuente entre la afasia progresiva primaria no fluente y las inclusiones de proteína tau asociadas a mutaciones en el gen MAPT y una correlación entre la demencia semántica e inclusiones negativas para tau y positivas para ubiquitina, asociadas a cambio en los exones del gen PGRN (Bonner et al., 2010; Grossman, 2010). Los hallazgos específicos para cada variante temporal de la DFT, se abordarán con mayor profundidad en el capítulo de Afasias Progresivas Primarias.

Enfermedad de Alzheimer

La enfermedad de Alzheimer es la causa más frecuente de enfermedades degenerativas del cerebro, se cree que explica el 50 % de los casos de demencia y tiene una mayor incidencia en la población senil (47%) (Fillit, 2006; Manes, 2008; United Nations. Department of & Social Affairs. Population, 2010). Su característica primaria es un trastorno amnésico progresivo, al que se le suman otros déficits cognitivos a medida que evoluciona la enfermedad (Cano et al., 2003). Se ha relacionado con la atrofia de los lóbulos temporales y parietales y su marca neuropatológica distintiva es la presencia de ovillos neurofibrilares y placas seniles en el cortex asociativo (Portellano, 2005).

A nivel clínico, se caracteriza por fallas en memoria episódica de predominio reciente (olvidos), desorientación espacio-temporal, dificultad para planificar y resolver problemas, pérdida de funcionalidad y autonomía, dificultad para comprender imágenes visuales, problemas con el uso del lenguaje, cambios de humor y de la personalidad, entre otros (Montañés & Brigard, 2001; Portellano Pérez, 2005). Aunque el síntoma cardinal son las fallas en memoria, por lo general en fases intermedias de la enfermedad

se instaura un síndrome afaso-apraxo-agnósico, que compromete además de la memoria, el lenguaje, el procesamiento sensorial y motor complejo (Montañés & Brigard, 2001).

El perfil neuropsicológico de los pacientes con EA se ha descrito por etapas o estadios, de acuerdo con la Escala de Deterioro Global de Reisberg (GDS). La etapa inicial, que se corresponde con los estadios 3 y 4, se caracteriza por la instauración progresiva de un déficit cognoscitivo leve de predominio amnésico: los olvidos o fallos en memoria episódica reciente son cada vez más frecuentes; se presentan episodios de desorientación espacio-temporal; dificultad para acceder a las palabras (bloqueos anómicos) y disortografía, a nivel del lenguaje; incapacidad de llevar a cabo movimientos aprendidos con un propósito (apraxia); alteraciones en el estado de ánimo (con tendencia a la apatía y la depresión); y cambios en la personalidad (exacerbación de rasgos de personalidad premórbida). En la fase intermedia, que corresponde a los estadios 5-6 de la escala de Reisberg, los déficits cognoscitivos progresan, especialmente la memoria y se comprometen la atención, la concentración, el lenguaje expresivo (afasia en jerga, caracterizada por la presencia de agramatismo, parafasias, disortografia y neologismos), el reconocimiento de información visual (agnosia) y las praxias (especialmente la construccional); en otras palabras, se instaura un síndrome afaso-apraxo-agnósico que afecta significativamente la independecia y funcionalidad del paciente, además, empeoran los síntomas conductuales y a menudo hacen su aparición fenómenos patológicos tipo alucinaciones y delirios. En la etapa terminal (GDS 7) hay pérdida total de la autonomía tanto física como mental del paciente y por lo general, se presenta incontinencia, agitación, mutismo y dificultades en la deglución (Ardila & Rosselli, 2007; Cano et al., 2003).

Los criterios más utilizados para el diagnóstico de la Enfermedad de Alzheimer han sido los propuestos en 1984 por el “Instituto Nacional de Desórdenes Neurológicos y de la Comunicación y Derrames (NINCDS)” y la “Asociación para la Enfermedad de Alzheimer y Desórdenes Relacionados (ADRDA)”, mejor conocidos como los criterios NINCDS-ADRDA (ver Tabla A3). Recientemente, un grupo de expertos liderado por MacKhann, ha actualizado estos criterios diagnósticos con tres propósitos principales: incluir tres fases a través de las cuales se cree que progresa la Enfermedad de Alzheimer, a saber, una fase preclínica o asintomática, una fase de deterioro cognoscitivo leve y una fase de Demencia

Tipo Alzheimer. En segundo lugar, expandir los criterios diagnósticos para incluir el deterioro de otras funciones cognoscitivas diferentes a la memoria que también pueden ser síntomas iniciales de la EA, tales como la anomia y la alteración del juicio. Finalmente, incluir nuevos biomarcadores (tales como análisis del líquido céfalo-raquídeo (LCR), de marcadores genéticos y de imágenes cerebrales), que han sido integrados al diagnóstico probable de la EA (G. M. McKhann et al., 2011).

Otros criterios clínicos para el diagnóstico de la EA incluyen: los criterios de Dubois (Dubois et al., 2007) , los del DSM-IV (American Psychiatric, 2000) y los del CIE-10. La existencia de diferentes criterios ha generado controversias y ha dificultado la generalización de resultados de las investigaciones, por esta razón, en el futuro la tendencia será hacia la unificación de los criterios diagnósticos.

Instrumentos clínicos como el Examen de Estado Mínimo Mental de Folstein (MMSE), son muy útiles para discriminar sujetos normales de aquellos en los que se está instaurando una demencia. Además del MMSE, otros instrumentos de tamizaje como el MOCA, el Blessed, el CAMDEX, también han probado tener una alta sensibilidad para detectar demencias. Uno de los más utilizados tanto en la práctica clínica como investigativa es el MMSE, sin embargo, es también unos de los más controvertidos, ya que numerosos estudios han probado que aunque tiene una alta sensibilidad para detectar demencias, tiene poca especificidad para discriminar entre ellas, no obstante, cuenta con la ventaja de que ha sido validado con neuropatología (Cano et al., 2003; Le Rhun, Richard, & Pasquier, 2006).

El deterioro cognoscitivo y el desarrollo de demencia en esta enfermedad, se explican por pérdida neuronal y sináptica, producto de tres procesos histopatológicos: la presencia de placas neuríticas o seniles (cúmulo de péptido beta-amiloide y proteína tioflavina S, rodeado por terminaciones nerviosas degeneradas), ovillos neurofibrilares (microtúbulos asociados a la proteína tau hiperfosforilada) y una marcada atrofia cerebral (los déficits cognoscitivos se han asociado principalmente con la pérdida de neuronas colinérgicas) (Ardila, 2007; Fillit, H., 2006).

En el curso de la enfermedad de Alzheimer, también se presentan síntomas lingüísticos de importancia, tales como la afasia fluente, el uso de expresiones vacilantes, la anomia, el empobrecimiento progresivo del lenguaje, ecolalia, palilalia y logoclonia (en

fases avanzadas), pero, conservación de la morfología del lenguaje y el uso de la sintaxis. Por esta razón, el diagnóstico diferencial entre esta patología y los síndromes incluidos en la variante temporal de la DFT, no es fácil (Marra et al., 2007). Más aún, algunas formas focales del presentación atípica de la demencia tipo Alzheimer pueden comenzar con afasia progresiva (Le Rhun, E. & Cols., 2006).

Alzheimer Atípico (Presentaciones Focales). En la actualidad se reconoce que existen síndromes corticales progresivos focales que pueden presentar características clínicas y/o patológicas de la Enfermedad de Alzheimer (EA) (Alladi et al., 2007; Galton, Patterson, Xuereb, & Hodges, 2000).

En los nuevos criterios para la EA se incluyen síntomas diferentes a la memoria como criterios diagnósticos de una EA posible, debido a que se admite que existen formas atípicas de presentación de la misma, en que la memoria no es el síntoma inicial o primario del cuadro demencial (G. M. McKhann et al., 2011). Por ejemplo, Le Ruhnn y otros autores señalan que aunque la DFT es la causa más frecuente de la APP, otras patologías como la Enfermedad de Alzheimer, también pueden iniciar con una afasia progresiva (Bonner et al., 2010; Le Rhun et al., 2006).

En la literatura, se distinguen al menos cuatro patrones diferentes de presentaciones de la EA: un patrón típico con síndrome amnésico inicial, una disfunción visual progresiva (con síntomas como la agnosia y la alexia), un síndrome biparietal progresivo (con síntomas del síndrome de Balint o del síndrome parietal derecho) y una afasia progresiva (que incluye presentaciones fluentes y no fluentes). Los estudios de neuroimágenes han mostrado una correlación entre estos patrones clínicos y la distribución de la lesión en la corteza cerebral, por ejemplo, se sabe que las presentaciones afásicas de la EA frecuentemente presentan conservación de las estructuras de lóbulo temporal medial (hipocampo y corteza entorrinal) y que las presentaciones con disfunción visual, tienden a mostrar atrofia severa de la región occipito-parietal (Galton et al., 2000).

Otros autores relacionan las presentaciones atípicas de la EA con síndromes clínicos establecidos como la atrofia cortical posterior (ACP), el síndrome cortico-basal (SCB), la variante conductual de la DFT (vcDFT) y la afasia progresiva no fluente

(APPNF). Un estudio clínico-patológico realizado en el año 2007, encontró una alta correlación entre los hallazgos histopatológicos de la EA y la manifestación clínica de la ACP (100%), el cuadro clínico del SCB (50%) y los casos de APPNF (41%). En contraste, sólo un 7,1% de los pacientes con vcDFT tenía como patología post-mortem la EA. Este estudio concluye que la EA es una causa mucho más común de lo que se reconoce en síndromes corticales focales como la ACP, la SCB y la APPNF (Alladi et al., 2007).

Estas formas atípicas de la EA, en que el síntoma primario no son las fallas en memoria episódica, sino otros síntomas como las fallas en el lenguaje, se han correlacionado con atrofia focal de la corteza cerebral. La variante logopénica de la APP, por ejemplo, se considera una presentación atípica de la Enfermedad de Alzheimer y numerosos estudios han descrito atrofia circunscrita a regiones focales de la corteza temporal posterior y parietal inferior en las imágenes cerebrales y hallazgos macroscópicos post-mortem de pacientes con este cuadro clínico (Leyton et al., 2011; Ratnavalli, 2010).

A pesar de que existe reconocimiento por parte de la comunidad científica de la existencia de procesos neurodegenerativos focales en estas presentaciones atípicas de la EA, aún existen algunas posiciones escépticas que arguyen que aquellos pacientes que inician la enfermedad con estos síntomas, también tienen problemas de memoria episódica asociados y que invariablemente evolucionarán hacia la instauración de una Demencia Tipo Alzheimer, sin embargo, predomina la posición que reconoce que los síntomas focales pueden manifestarse relativamente aislados durante varios años de la enfermedad.

Las Afasias Progresivas Primarias

La afasia progresiva primaria (APP), fue descrita por primera vez en la última década del siglo XIX por Arnold Pick y Paul Serieux, como un desorden del lenguaje asociado con la atrofia de las regiones frontal y temporal del hemisferio izquierdo (Gorno-Tempini et al., 2011) y reintroducida en la literatura moderna por Marsel

Mesulam en 1982. De acuerdo con Mesulam, la APP puede ser definida como un deterioro del lenguaje (*afasia*), causado por una enfermedad neurodegenerativa (*progresiva*), que constituye el aspecto más prominente del cuadro clínico (*primaria*) al menos durante los dos primeros años de la enfermedad (Mesulam, 2007).

Hoy en día la mayoría de definiciones de la APP son bastante similares: La APP es un desorden progresivo del lenguaje debido a una enfermedad neurodegenerativa primaria del cerebro (Ratnavalli, 2010). La APP es un desorden neurodegenerativo progresivo caracterizado por el deterioro del lenguaje, mientras otras funciones superiores están relativamente preservadas inicialmente (Hong, Sinnappu, & Lim, 2007), por citar sólo algunas. A pesar de que el concepto básico de la APP como un síndrome de degeneración cerebral focal que afecta la red del lenguaje no ha cambiado, la noción de que la APP es una entidad clínico-patológica independiente y homogénea se ha ido desintegrando, para dar paso a la emergencia de un concepto fragmentado y dinámico que reúne a diferentes patologías que en común tienen un deterioro progresivo y relativamente selectivo de la función del lenguaje, pero cuyas características difieren en muchos niveles.

Desde que Mesulam pusiera a la APP de nuevo en el radar de la neurología moderna, la evolución de los criterios clínicos, el desarrollo de instrumentos neuropsicológicos cada vez más sensibles y específicos, los avances en genética molecular y las novedosas técnicas en obtención y análisis de neuroimágenes, han dado lugar a una transformación en este concepto. En un principio y durante al menos dos década, las APP se concibieron en el marco de la DFT (Neary et al., 1998 ; Snowden, Neary, Mann, Benson, 1996), pero, en la actualidad se reconoce a la APP como un síndrome clínico que reúne a un grupo heterogéneo de condiciones neurodegenerativas, cuyos perfiles clínicos y patológicos son diversos (Enfermedad de Pick, Degeneración Cortico-basal, Parálisis Supra-nuclear Progresiva, la DFT familiar, la DFT con inclusiones ubiquitinadas, la Demencia Carente de Patología Distintiva y la Enfermedad de Alzheimer, entre otras).

Los criterios más utilizados para el diagnóstico de una APP, son los propuestos por Mesulam en el año 2001 (Mesulam, 2001) (Tabla A-4); no obstante, aunque estos criterios son fundamentales para determinar la presencia de una APP, no permiten

discernir entre los subtipos que se reconocen hoy en día. En el año 2011 se publicaron los nuevos criterios para el diagnóstico de las Afasias Progresivas Primarias (Gorno-Tempini et al., 2011), criterios que incluyen a las tres presentaciones clínicas o variantes de la APP: La Afasia Progresiva No-fluente (APPNF), la Demencia Semántica (DS) y la Afasia Progresiva Logopénica (APL), sin embargo, es de notar que se requiere de la utilización de los criterios de Mesulam para determinar si en primera instancia se está frente a una APP posible.

Cada una de las variantes clínicas de la APP tiene biomarcadores particulares y diferenciables entre sí, ya sea desde la perspectiva de la semiología, la neuropsicología, la anatomía, la patología o la genética. En la literatura, cada una de estas entidades clínicas ha recibido múltiples denominaciones, tal como se indica en la Tabla A-5.

Aunque los criterios por consenso internacional reconocen tres tipos de afasias progresivas, algunos autores han sugerido que además de la APPNF, la DS y la APL, existen otras enfermedades progresivas en las que hay compromiso del lenguaje que pueden ser consideradas como afasias progresivas primarias. La anomia en particular, parece ser un síntoma compartido no sólo entre las afasias progresivas primarias, sino también por otros síndromes clínicos que han sido descritos, tales como: la disartria progresiva, la apraxia del habla progresiva, la anomia progresiva y la afasia progresiva mixta. No obstante, aún no existe suficiente evidencia de que estos cuadros clínicos constituyan entidades clínico-patológicas independientes de las afasias progresivas primaria, más aún, por lo general estas presentaciones evolucionan hacia una síndrome afásico: los cuadros de anomia progresiva suelen evolucionar hacia la instauración de una DS y la apraxia progresiva del habla, por lo general evoluciona hacia una APPNF (Rohrer et al., 2008).

A continuación, se describen las características clínicas y neuropsicológicas, los hallazgos de neuroimágenes, los hallazgos patológicos y genéticos para cada una las tres variantes incluidas en la clasificación de Gorno-tempini (Figura 2). En los capítulos siguientes se usaran las nomenclaturas indicadas en la Tabla A-5.

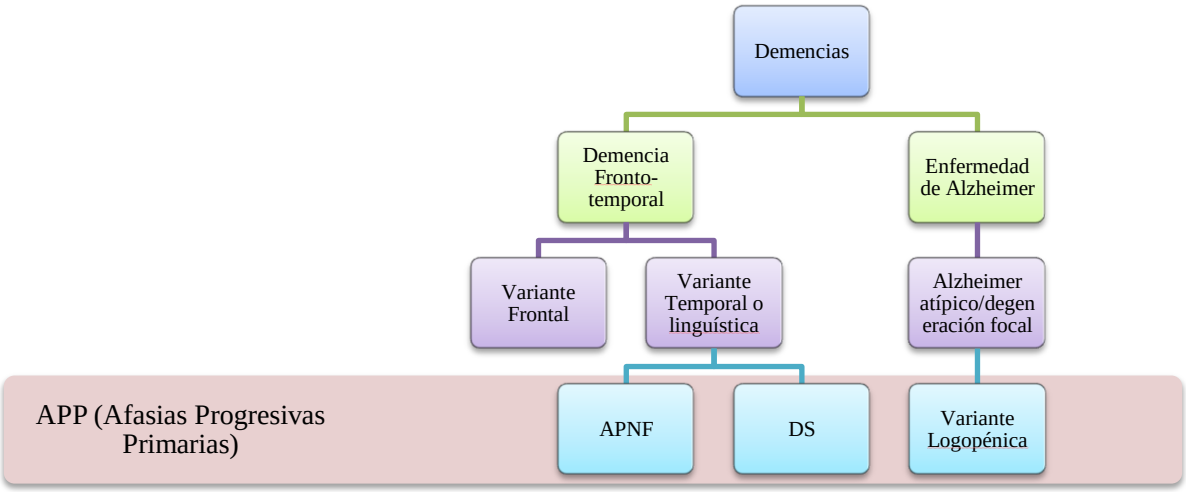


Figura 2. Principales tipos de Afasia Progresiva Primaria y su relación con la patología subyacente más frecuente para cada presentación.

Afasia Progresiva Primaria No Fluente

La APPNF es una afasia progresiva primaria ocasionada por la neurodegeneración focal de las redes neurales relacionadas con la producción del lenguaje. Forma parte del espectro de las DFT y junto con la demencia semántica, constituye su variante lingüística. Aunque no existen estudios epidemiológicos de la prevalencia de las APP, en el contexto clínico se estima que representa aproximadamente el 25% de las DFT (la variante frontal explica un 50% de los casos y la DS el otro 25%). Suele presentarse iniciando la sexta década de vida y tiene una duración media de 10 años, su incidencia es mayor en mujeres que en hombres. (Ratnavalli, 2010).

El rasgo prototípico de la APPNF es un compromiso notorio y relativamente aislado del lenguaje expresivo, al menos durante los dos primeros años de la enfermedad. Otros dominios, diferentes al lenguaje, suelen estar conservados en etapas iniciales (memoria episódica y no verbal, atención, habilidades viso-espaciales y viso-construccionales, comprensión y conducta, independencia y habilidades sociales). Ocurre con frecuencia en estos pacientes, que además de los síntomas cognoscitivos, en el curso de la enfermedad se manifiesten también dificultades motoras, como la apraxia del miembro (o síndrome de la mano ajena) y que estas dificultades progresen hacia el desarrollo de un síndrome generalizado de problemas motores, compatibles con el diagnóstico de DCB y PSP, los cuales han sido abordados en el capítulo de la DFT (Bonner et al., 2010; Gorno-Tempini et al., 2011; Grossman, 2010).

Tal como se ha descrito en capítulos anteriores, la historia de la APPNF tiene una larga data, se remonta a las descripciones clínicas y los hallazgos macroscópicos de los cerebros de los primeros pacientes de Arnold Pick y Paul Serieux en la última década del siglo XIX y se consolida con los artículos seminales de Mesulam en 1982 y de Grossman en 1996 (Gorno-Tempini et al., 2011; Harciarek & Kertesz, 2011). Desde entonces, numerosos autores, entre los que destacan Neary, Hodges, Kertesz, Grossman y el propio Mesulam, entre muchos otros, han nutrido el cuerpo investigativo de este síndrome, cuyas características clínicas, patológicas, anatómicas y genéticas se develan cada vez más.

A medida que el conocimiento sobre las características de la APPNF ha crecido en las últimas décadas, los criterios para el diagnóstico diferencial han evolucionado. Los criterios más recientes para el diagnóstico de la APPNF son los Criterios de Consenso Internacional publicados por Gorno-Tempini y producto del trabajo de un panel internacional de expertos en el tema de las APP (Gorno-Tempini et al., 2011). Estos criterios constituyen uno de los mayores avances en el área de las enfermedades neurodegenerativas, ya que la unificación de criterios permitirá encaminar las investigaciones clínico-patológicas en la misma dirección, aumentando las probabilidades de la emergencia de nuevos tratamientos y teorías. Los criterios de Consenso Internacional para el diagnóstico de las APP se presentan en la Tabla A-6.

Cognición en la Afasia Progresiva Primaria No Fluente. En la Afasia Progresiva No-Fluente (APPNF), el compromiso del lenguaje ocurre debido a un deterioro en la fluidez lingüística, que generalmente culmina en mutismo. La pérdida de la fluidez, por lo general, se manifiesta a través del curso de la enfermedad con síntomas como la anomia (dificultad para encontrar las palabras), la afemia (tartamudez), la logopenia (disminución de la expresión verbal) y en etapas avanzadas, el mutismo (Kertesz, 2006). Existe un consenso general en que el agramatismo es la causa esencial de la pérdida de la fluidez en estos pacientes, aunque, algunos autores le atribuyen también un papel importante a la apraxia del habla. Otros dominios cognoscitivos no relacionados con el lenguaje suelen estar conservados hasta etapas tardías de la enfermedad (Gorno-Tempini et al., 2011); Hodges, 2007).

En el perfil neuropsicológico de los pacientes con APPNF, el compromiso del lenguaje expresivo es la característica definitoria. El lenguaje es no fluente (esforzado) y agramático, tal como se expuso en líneas anteriores. También son características típicas del perfil lingüístico de estos pacientes: (a) comisión de errores fonológicos y sintácticos, (b) dificultades en repetición de pseudo-palabras, (c) la anomia, (d) el tartamudeo, (e) la escritura telegráfica, y (f) la disminución de la fluidez verbal fonológica (Hodges, 2007; Portellano, 2006). En contraste con el compromiso lingüístico, otros dominios cognoscitivos como la comprensión de palabras (su significado), el conocimiento de los objetos, el cálculo, la percepción, la memoria episódica y no verbal, las habilidades viso-espaciales, las funciones ejecutivas (como la flexibilidad y la conceptualización no verbal, etc.) y la memoria no verbal (incluidas la semántica y episódica) están relativamente conservados (Gorno-Tempini et al., 2011; Rohrer et al., 2008 ; Snowden, Mann, Neary, Benson, 1996).

En la evaluación objetiva de las funciones cognoscitivas, comúnmente se encuentra a nivel del lenguaje: una mejor fluidez verbal semántica que fonológica; denominación conservada, pero con errores fonológicos; agramatismo, bloqueos anómicos, parafasias fonológicas y algunas veces tartamudeo o apraxia verbal en el lenguaje expresivo (verbal y escrito); dificultades en la repetición de pseudo-palabras (que deben ser leídas por la ruta fonológica puesto que no tienen significado) y en la comprensión de frases sintácticamente complejas. La función de la memoria suele estar

preservada para tareas de memoria no verbal y memoria episódica (autobiográfica), pero el desempeño de estos pacientes es pobre en tareas de memoria verbal. Aunque en estos pacientes es infrecuente el pensamiento concreto, la inflexibilidad y la perseveración, suele haber un compromiso de las funciones ejecutivas de abstracción y conceptualización, secundario a los déficits del lenguaje. En pruebas que evalúan atención y praxis viso-construccional, por lo general su rendimiento es bueno. (Hodges, 2007;(Ratnavalli, 2010); Snowden, Neary, Mann & Benson, 1996).

Entre las características clínicas y neuropsicológicas de la APPNF y otros síndromes con compromiso lingüístico, tales como, la EA, la DS y la APL, se han encontrado algunos elementos que pueden orientar el diagnóstico diferencial. En la EA, a diferencia de la APPNF, la afasia es fluente, la memoria no verbal está comprometida, el cálculo se afecta tempranamente, puede haber alteraciones perceptivas (como la agnosia aperceptiva), puede haber apraxia ideomotora e ideacional y la distribución de la atrofia es temporo-parietal posterior (Hodges, 2008; Snowden, Neary, Mann & Benson, 1996).

También existen algunas diferencias claves entre la APPNF y la DS, principalmente que en la APPNF es el lenguaje expresivo el que está afectado (por pérdida de fluidez y agramatismo), mientras que en la demencia semántica es la comprensión del lenguaje el dominio más comprometido (la fluidez y la sintaxis están conservadas). Otras diferencias incluyen que la DS por lo general se acompaña de síntomas conductuales que semejan aquellos de la variante conductual, mientras que en la APPNF las alteraciones del comportamiento se presentan sólo en etapas tardías de la enfermedad; que la APPNF frecuentemente se acompaña de síntomas asociados a la DCB, lo cual es poco usual en la DS; que en la APPNF la percepción está conservada, mientras que la DS puede cursar con prosopagnosia y agnosia asociativa; que en la DS la memoria semántica está comprometida y en la APPNF está conservada. Finalmente, mientras en la APPNF están afectadas áreas del cerebro predominantemente del lóbulo frontal (atrofia fronto-insular posterior), en la DS la atrofia se distribuye predominantemente en el lóbulo temporal anterior y medial (Gorno-Tempini et al., 2011; Rohrer et al., 2009).

Algunas diferencias entre la APPNF y las otras APP son más sutiles, existen algunos síntomas que aunque son comunes a más de una variante, pero que bajo el

escrutinio de la neuropsicología revelan las enormes diferencias entre uno y otro cuadro clínico. Por ejemplo, aunque la comprensión de frases puede estar afectada en las tres variantes, en la APPNF estas dificultades están relacionadas con la complejidad sintáctica de las mismas y no con la longitud o el significado de las frases, como ocurre en la APL y la DS, respectivamente. La anomia también suele estar presente en las tres variantes, sin embargo, en la demencia semántica es secundaria al deterioro de la red semántica, mientras que en la APP es secundaria a un déficit fonológico (Gorno-Tempini et al., 2011; Rohrer et al., 2008).

Algunos estudios han buscado trazar un perfil cognoscitivo que facilite el diagnóstico diferencial entre la afasia progresiva y los otros sub-síndromes clínicos de la DFT y la EA. Tal es el caso de estudios como el de Marra, C. & Cols. (2007), quienes haciendo un análisis factorial de la información recogida mediante pruebas clínicas y neuropsicológicas, pudieron determinar qué agrupaciones cognoscitivas definen mejor a cada síndrome, encontrando una clara correlación entre la EA y los síntomas mnésicos, entre la APPNF y el lenguaje (fluidez verbal y denominación), y entre la variante conductual de la DFT y el comportamiento. Se concluyó que la APPNF sí es clínicamente diferenciable de las demás patologías.

Otro estudio llevado a cabo por Le Rhun & Cols. (2006) buscó comparar los diferentes ítems del MMSE en pacientes con APP, pareados con pacientes con EA, para determinar si el perfil de respuestas podría diferenciar a los pacientes con uno u otro diagnóstico. Encontraron que varios de los ítems del MMSE (evocación, praxis viso-construccional, denominación, repetición y comprensión verbal) pueden ser útiles en diferenciar la APP de la enfermedad de Alzheimer en fases tempranas de la enfermedad.

Otra tendencia entre los estudios descriptivo-comparativos que buscan caracterizar y diferenciar neuropsicológicamente a los pacientes con APPNF, es compararlos con otras variantes dentro del grupo de las APP, es decir, con la DS y APL. Carthery-Goulard y colaboradores usaron un análisis de componentes principales para reducir los resultados obtenidos por pacientes con APPNF y DS en la Batería de Cambridge para la Evaluación del Lenguaje Progresivo y las Habilidades Motoras, a cinco factores principales o clústeres cognoscitivos que describen mejor las características neuropsicológicas centrales de estos pacientes: la memoria semántica

(factor 1), la memoria de trabajo verbal y el procesamiento fonológico (factor 2), la memoria semántica, la evocación lexical y las funciones ejecutivas (factor 3), las funciones ejecutivas y la velocidad de procesamiento (factor 4) y las habilidades viso-construccionales y la memoria episódica no verbal (factor 5). Este estudio concluyó que los pruebas que evalúan asociaciones semánticas verbales y no verbales, la memoria de trabajo verbal y el procesamiento fonológico son las más útiles para distinguir entre pacientes con APPNF y DS.

Autores como Mesulam y Leyton, se han esforzado por cuantificar las diferencias de los puntajes en pruebas neuropsicológicas para formular algoritmos que permitan diferenciar y clasificar los pacientes con APP de manera más exacta. Mesulam, por ejemplo, diseñó una plantilla cuantitativa que permite clasificar a los pacientes con APPNF, DS y APL con base en los resultados de dos pruebas neuropsicológicos: el Northwestern Anagram Test, una prueba de conocimiento gramatical y sintaxis y el Peabody Picture Vocabulary Test, una prueba de conocimiento léxico-semántico. Su estudio concluyó que usando un simple algoritmo basado en los resultados de dos pruebas cortas y de fácil aplicación, es posible clasificar a los pacientes con APP encontrando un 100% de concordancia con el diagnóstico clínico previamente asignado a cada uno de estos pacientes; más aún, se hizo confirmación de la validez biológica de estos hallazgos, mediante un análisis del grosor cortical de la red del lenguaje, usando las imágenes estructurales de sus cerebros. (Mesulam et al., 2009).

Leyton por su parte, formuló un algoritmo para el diagnóstico de las APP basado en cuatro características clínicas: la comprensión de palabras, los desórdenes motores del habla, el agramatismo y la repetición de frases. Usando este algoritmo, lograron clasificar, consistentemente con el diagnóstico clínico, al 96% (hubo dos casos inclasificables) de una muestra de 47 pacientes con APP en las tres variantes, la APNF, la DS y la APL. La conclusión de este estudio es que usando una escala de evaluación del lenguaje y el habla, los Criterios del Consenso Internacional pueden ser aplicados a la mayoría de casos con APP (Leyton et al., 2011).

Lenguaje en la Afasia Progresiva Primaria No Fluente. Por lo general, los principales dominios que se tienen en cuenta para determinar el perfil lingüístico que

conduce al diagnóstico de una APP son las características de la producción del lenguaje (gramática, componente motor del habla, errores fonológicos y pausas para encontrar las palabras), la repetición, la comprensión de palabras y estructuras sintácticas, la denominación por confrontación, el conocimiento semántico y las habilidades lecto-escritas (Gorno-Tempini et al., 2011).

El perfil lingüístico de la APPNF está caracterizado por dos déficits principales asociados a la producción de lenguaje: habla esforzada no fluente y agramatismo. El agramatismo consiste en la utilización de frases cortas y simples, con omisión de morfemas gramaticales (palabras funcionales, inflexiones, etc.). El habla esforzada se refiere a una producción del habla que es lenta, entrecortada, por lo general secundaria a un déficit en la programación de la articulación, lo cual se conoce como apraxia del habla. Además del habla esforzada y del agramatismo, en el discurso de estos pacientes suelen encontrarse otras alteraciones como los errores fonológicos, que consisten en distorsiones, deleciones, substituciones, inserciones, o transposiciones de morfemas y sílabas dentro de las palabras. La prosodia y la tasa de producción del habla también pueden estar afectadas en la APPNF, así como la comprensión sintáctica (en especial para las construcciones sintácticas más complejas, como por ejemplo, los pasivos negativos).

Algunos estudios han buscado trazar el perfil neurolinguístico de la APPNF. Ash (2010), por ejemplo, diferencia dos tipos de errores en la producción del habla: los fonémicos (errores en la selección de los fonemas que serán ejecutados, no se presentan como distorsiones) y los fonéticos (errores en la ejecución de un fonema programado, se distinguen por la presencia de distorsiones) y afirma que los pacientes con APPNF producen una proporción de errores, tanto fonémicos como fonéticos, cuatro veces mayor que los sujetos normales; más aún, presentan una mayor proporción de errores fomémicos que fonéticos, mientras que los controles no producen ningún error fonémico. Basado en estos hallazgos, Ash concluye que los errores en el habla producidos por estos pacientes son principalmente errores en el nivel fonémico del procesamiento del lenguaje, que no son causados por una falla en la planificación motora (Ash et al., 2010).

Algunas de las pruebas lingüísticas que son más sensibles a los déficits de la APPNF, incluyen: la descripción de escenas o dibujos, el relato de historias y producción

de frases, para evaluar el componente gramatical. Repetición de palabras multisilábicas y habla espontánea, para la valoración del componente motor del habla. El pareamiento de frases y fotos, el seguimiento de instrucciones, respuestas si/no a preguntas cerradas, para evaluar comprensión ante el efecto de complejidad gramatical de las frases (Gorno-Tempini et al., 2011).

Diversos autores han encontrado con éxito que algunas pruebas neuropsicológicas tienen un alto índice de confiabilidad para discriminar a la APPNF de otras afasias progresivas primarias. Hodges, por ejemplo, desarrollo una prueba corta, de fácil aplicación que permite diferenciar a pacientes con APPNF y DS, el Repeat and Point Test. En esta prueba, se le pide al paciente que repita una palabra multisilábica (herramientas, vehículos, animales, etc.) y luego de repetirla, señalarla en una lámina que contiene distractores semánticos y perceptuales. Hodges encontró que los pacientes con APPNF fallan en la tarea de repetición, pero no en la tarea de señalar, mientras que el patrón opuesto se observa en los pacientes con DS (J. R. Hodges et al., 2008).

Carthery-Goulard, por su parte, utilizó la batería Cambridge Assessment of Progressive Language and Motor Abilities para diferenciar un grupo de pacientes con APNF de un grupo de pacientes con DS, encontrando que los pacientes con DS obtuvieron desempeños inferiores en las prueba basadas en comprensión semántica y los pacientes con APNF obtuvieron peores desempeños en pruebas basadas en la memoria de trabajo verbal y el procesamiento fonológico, concluyendo que las pruebas que evalúan estos dominios son las más útiles para distinguir entre la APNF y la DS (Carthery-Goulart et al., 2011).

Leyton comprobó la eficacia de la Progressive Aphasia Language Scale (PALS), una escala diseñada por su equipo, que consiste en 7 ítems que evalúan lenguaje; cuatro de los componentes de la PALS permitieron clasificar correctamente al 96% de pacientes con APP en las tres variantes propuestas por Gorno-Tempini, estos son: el componente motor del habla, el agramatismo, la comprensión de palabras y la repetición de frases. (Leyton, C. et al. 2011).

Neuroimágenes en la Afasia Progresiva Primaria No Fluente. Según los nuevos criterios de Gorno-tempini (2011) para el diagnóstico de las APP, la atrofia predominante de la región posterior fronto-insular izquierda (giro frontal inferior, ínsula, áreas premotora y motora suplementaria), es uno de los criterios diagnósticos para esta variante (Gorno-Tempini et al., 2011). Este criterio fue establecido con base en los hallazgos previos de numerosos estudios de correlaciones clínico-anatómicas y anatómico-patológicas.

Algunos estudios de resonancia magnética usando morfometría basada en voxels (VBM) han demostrado que la atrofia selectiva de áreas específicas se correlaciona con variaciones en la presentación clínica de la APPNF. En general, los pacientes en los que predomina un trastorno motor del habla (apraxia del habla) tienen un compromiso selectivo de las áreas motoras suplementaria y premotora dorsal izquierdas; mientras que aquellos pacientes en los que predomina el agramatismo tienden a tener una mayor afectación de los giros frontales inferior y medial izquierdos (Ratnavalli, 2010).

Entre estos estudios que buscan identificar los substratos cerebrales de las enfermedades neurodegenerativas, mediante el uso de técnicas relativamente novedosas como la medida del grosor cortical, aún hay pocos que examinen el adelgazamiento cortical en los síndromes del lenguaje de la DFT. Un estudio de Mesulam en el año 2009, encontró diferentes picos de atrofia cortical en los tres grupos de las APP; aunque, todos los grupos manifestaron mayor atrofia en el hemisferio izquierdo, el grupo con APPNF tuvo una atrofia más marcada en el giro frontal inferior (área de Broca), en la unión temporo-parietal y de manera más leve en el área pre-motora y en la corteza pre-frontal dorso-lateral. A la luz de estos resultados, Mesulam sugiere que el daño de las regiones más frontales de la región fronto-temporal del cerebro, podría estar más relacionado con la alteración de la fluidez y la gramática.

Rohrer, por su parte, realizó un análisis de las imágenes cerebrales de pacientes con diagnóstico de APNF y DS para examinar los patrones de adelgazamiento cortical en estos pacientes, encontrando patrones distintivos para caga grupo, el grupo con APNF mostró picos de atrofia particularmente en el lóbulo temporal superior izquierdo, en el lóbulo frontal inferior y en la ínsula (Rohrer et al., 2009).

Patología y Genética en la Afasia Progresiva Primaria No Fluente. La APPNF se ha asociado principalmente con dos patologías, la degeneración lobular fronto-temporal (en un 70% de los casos) y la Enfermedad de Alzheimer (en un 30% de los casos). La DLFT puede presentar dos variaciones histopatológicas, taupatías (acumulaciones anormales de la proteína tau) y ubiquinopatías, que generalmente se acompañan de vacuolización, gliosis y pérdida neuronal. El rasgo patológico más común en casos de pacientes con afasia progresiva primaria no fluente sin penetrancia genética (casos no familiares) es la taupatía. Dentro de las taupatías, las más frecuentemente asociadas a la APPNF han sido la PSP, la CBD y la Enfermedad de Pick. Aunque menos frecuentes, las inclusiones negativas para tau y positivas para ubiquitina, también se presentan en la APPNF, con una representación aproximada del 10% de los casos (Mesulam, 2007; Ratnavalli, 2010).

Grossman realizó un meta-análisis de los hallazgos patológicos en las APP publicados hasta el momento. Los datos muestran que en la mitad de los casos, los pacientes con APNF tuvieron patología tau positiva, incluyendo a la demencia por cuerpos de Pick, a la degeneración cortico-basal y a la parálisis supranuclear progresiva (Grossman, 2010).

La APPNF puede ser heredada en una forma autosómica dominante, la mayoría de pacientes tiene tienen mutaciones en el gen que codifica la proteína asociada a los microtúbulos tau (MAPT) (Gorno-Tempini et al., 2011). No obstante, algunos estudios recientes han descrito mutaciones en el gen de la PGRN del cromosoma 17 (Ratnavalli, 2010).

La Demencia Semántica

La demencia semántica ha sido descrita como un tipo de síndrome afásico fluente caracterizado por un deterioro gradual del conocimiento conceptual (Henry, M & Cols., 2008). El conocimiento conceptual o semántico, es aquel que corresponde al conocimiento general de objetos, significados de palabras, hechos o personajes, sin una autorreferencia temporal o contextual (Patterson, K., 2007). La DS se considera una

variante lingüística de la DFT, aunque no hay estudios epidemiológicos disponibles, algunas clínicas han estimado la incidencia de la DS en un 25% de sus pacientes con DFT. La edad de inicio es de 65 años en promedio, la duración de la enfermedad es de aproximadamente 12 años y la incidencia es igual para hombres y mujeres (Kertesz, Jesso, Harciarek, Blair, & McMonagle, 2010; Ratnavalli, 2010).

La historia del concepto de Demencia semántica, al igual que el de la APPNF, ha estado ligada al concepto de las APP y tiene sus orígenes en los trabajos seminales de Pick, Serieux y Mesulam. No obstante, la consolidación de la DS como entidad clínica independiente de la APP se debe a los trabajos seminales de Warrington y Snowden. Fue caracterizada por primera vez en 1975 por Elizabeth Warrington, y fue nombrada años más tarde por Julie Snowden (1989). Hodges (1992), por su parte, es el responsable de la reconocida asociación entre la demencia semántica y la atrofia del lóbulo temporal (Kertesz et al., 2010).

Los criterios diagnósticos para la DS más vigentes y aceptados por consenso internacional, son los publicados por Gorno-Tempini en el año 2011, criterios que se presentan en la Tabla A-7

Cognición en la Demencia Semántica. Clínicamente, la demencia semántica se caracteriza por un deterioro de las redes semánticas del lenguaje. El rasgo característico es la dificultad en comprender las palabras (según Kertesz, el rasgo definitorio de la DS es la pregunta ¿qué es?), pero también se presenta dificultad en encontrar las palabras (anomia), un lenguaje fluente pero con circunlocuciones y parafasias semánticas, en etapas intermedias y avanzadas puede presentarse agnosia visual asociativa y agnosia auditiva verbal (sordera a las palabras), y cambios conductuales semejantes a los de la variante frontal (distintivamente, desórdenes de la alimentación, desinhibición, comportamientos estereotipados y obsesivos compulsivos). En contraste con estos síntomas, suele haber conservación de la memoria episódica y memoria de trabajo, de la fluidez, de la gramática, de la repetición, del cálculo y de las funciones viso-espaciales (Ratnavalli, 2010).

La evaluación neuropsicológica en este grupo de pacientes revela por lo general incomprensión del significado de las palabras, dislexia y disgrafia de superficie,

parafasias semánticas y reducción en el uso de sustantivos, su fluidez verbal fonológica suele ser mejor que la fluidez verbal semántica. En cuanto a la memoria, suelen tener mal desempeño en pruebas de memoria verbal, tales como la memorización de listas de palabras y pruebas que evalúan memoria retrospectiva de eventos socioculturales, ya que son pruebas con un componente lingüístico. La memoria autobiográfica y la memoria no verbal, sin embargo, están conservadas en estos pacientes, de manera que su desempeño es bueno en pruebas no verbales y en pruebas que requieren recordación de material sin significado. Se ha descrito un compromiso de en funciones ejecutivas secundario a déficit del lenguaje, razón por la cual su desempeño en pruebas como refranes y semejanzas es inferior; sin embargo, en pruebas que no están mediadas por el lenguaje, tales como pruebas de atención sostenida, flexibilidad mental y abstracción no verbal, su desempeño es bueno.

Dado que el déficit semántico en estos pacientes se presenta no sólo en tareas verbales, sino también en tareas no verbales y a través de diferentes modalidades sensoriales, se cree que es un rompimiento en el conocimiento conceptual y no en el lenguaje, el mecanismo que subyace a la DS. Patterson, por ejemplo, ha propuesto un modelo teórico en el que una red semántica, cuyo eje está localizado en el lóbulo temporal anterior (LTA) es la responsable del conocimiento conceptual y de las generalizaciones que hacemos sobre la base del conocimiento que tenemos sobre los objetos y el mundo. Según Patterson, dos argumentos neuroanatómicos soportan la hipótesis de que el eje amodal de la red semántica esté localizado en el lóbulo temporal anterior, en primer lugar, la proximidad que tiene el LTA con las estructuras del sistema límbico (como la amígdala) y otras estructuras del lóbulo temporal medial, que se sabe juegan un papel importante en la memorización. Otro argumento para elegir al LTA como centro de procesamiento de la información conceptual amodal, es la evidencia de la imágenes estructurales y funcionales de pacientes con compromiso de la memoria semántica, tales como la propia DS, el virus herpex encefalitis y los eventos cerebrovasculares (Lambon Ralph, Lowe, & Rogers, 2007; Patterson et al., 2007).

Lenguaje en la Demencia Semántica. Las funciones lingüísticas, en la demencia semántica, por lo general se caracterizan por un lenguaje expresivo fluido, con reducción en el uso de sustantivos, comisión de errores semánticos (parafasias semánticas), incomprensión del significado de algunas palabras, dislexia y disgrafia de superficie, mejor fluidez verbal fonológica que semántica, conservación de las habilidades fonológicas y sintácticas y de la repetición. A medida que la anomia se incrementa, el paciente substituye las palabras con categorías supra-ordinadas genéricas (por ejemplo decirle a un pájaro animal o cosa) (Hodges, 2007; Snowden, 1996;(Ratnavalli, 2010).

Se han estudiado disociaciones en entre categorías semánticas que están más o menos afectadas en la DS, para elucidar los mecanismos subyacentes a este déficit y se han postulado posiciones encontradas. Algunos arguyen que el daño a la red semántica es generalizado y compromete a todos los conceptos semánticos; otros argumentan que existen disociaciones entre los diferentes conceptos semánticos que se afectan en la DS y por lo tanto el daño en la red semántica debe ser selectivo. Por ejemplo, algunos estudios han demostrado que el conocimiento a un nivel concreto (sobre todo de las características visuales) de los objetos suele afectarse en mayor medida que el conocimiento de los conceptos abstractos y que el concepto de los números se mantiene preservado (Grossman, 2010; Lambon Ralph et al., 2007).

Algunas de las tareas lingüísticas que son más sensibles a los déficits de la DS incluyen: (a) la denominación por confrontación multi-modal (fotos, sonidos, sabores, olores, para evaluar la capacidad de evocación lexical), (b) pareamiento palabra-imagen, definición de palabras, pareamiento de sinónimos (para medir comprensión de palabras), (c) pareamiento imagen-imagen, sacar/marcar el diferente, asociaciones semánticas, pareamiento gesto-objeto, pareamiento sonido-imagen (para medir conocimiento de los objetos y las personas) (d) lectura y deletreo de listas de palabras irregulares, de diferentes clases, pseudopalabras y palabras de diferente longitud (para detectar errores de regularización, dislexia de superficie) (Gorno-Tempini et al., 2011).

Neuroimágenes en la Demencia Semántica. Se ha reportado una asociación entre las características clínicas de la DS y un patrón de lesión neuroanatómica en la región temporal anterior (Gorno-Tempini et al., 2011; Lambon Ralph et al., 2007; Patterson et al., 2007). La atrofia suele ser bilateral asimétrica de predominio izquierdo en los lóbulos temporal medial y anterior, particularmente en las cortezas perirrinal y polar y el giro fusiforme anterior (Ratnavalli, 2010).

Patología y Genética en la Demencia Semántica: Estudios clínico-patológicos han mostrado una alta asociación (70%) entre la demencia semántica y la patología de la DFT positiva para ubiquitina /TDP43, una proteinopatía asociada a mutaciones del gen de la PGRN en el cromosoma 17 (Gorno-Tempini et al., 2011; Grossman, 2010). Un 20% de los casos, sin embargo, se han relacionado patológicamente, con las inclusiones tau positivas como la Enfermedad de Pick y un 10% de los casos se han ligado a la patología de la EA (Ratnavalli, 2010).

La Afasia Progresiva Logopénica

Durante muchos años, los casos de APP se clasificaron como DS (cuando era fluente) o como APPNF (cuando no era fluente), sin embargo, muchos casos no cabían en esta clasificación dicotómica, así que eran catalogados como casos de APP mixta o como casos no clasificables. Fue Gorno-Tempini quien en el año 2004, acuñó el término Afasia Progresiva Logopénica (APL) para caracterizar una nueva variante que incluyera estos casos (Gorno-Tempini et al., 2011).

Los pacientes con la APL se caracterizan por tener dificultades en encontrar las palabras, por lo cual se observan frecuentes pausas en su discurso o conversación, también tienen dificultades en la repetición de frases. Por otras parte, la gramática y la comprensión están conservadas. Se estima que esta variante representa aproximadamente el 30 % de los casos de APP (Gorno-Tempini et al., 2011; Ratnavalli, 2010).

Los criterios diagnósticos para la APP, formulados por Gorno-Tempini en el año 2011, incluyen a la APL. Otras clasificaciones extensamente utilizadas en el pasado, como la de Snowden, no incluían esta variante, de modo que muchos estudios aún no

incluyen esta variante dentro de su análisis. Se espera que el trabajo pionero de Gorno-tempini en caracterizar e incluir esta variante dentro del espectro de las APP, potenciará el conocimiento sobre la misma en años venideros. Los criterios de Gorno-Tempini para la APL se muestran en la Tabla A-8.

Cognición en la Afasia Progresiva Logopénica. Los síntomas cognoscitivos característicos en este grupo de pacientes son el habla lenta y vacilante, con pausas para encontrar las palabras (disnomia), pero bien articulada y gramaticalmente correcta; la comprensión de palabras está conservada, pero la comprensión de frases puede estar comprometida (dependiendo de la longitud); de igual manera, la repetición de palabras está conservada, pero la repetición de frases está comprometida. Muchos autores equiparan los síntomas de la APL con los de la afasia de conducción (en el sistema de clasificación de las afasias vasculares). Además del lenguaje, la memoria episódica, la memoria de trabajo y la atención pueden estar comprometidas en estos pacientes, especialmente, la memoria de trabajo. Otras funciones suelen estar preservadas en etapas iniciales de la enfermedad (praxis, funciones ejecutivas, memoria autobiográfica y semántica, conducta y regulación emocional) (Ratnavalli, 2010).

Se cree que los síntomas descritos en la APL pueden ser explicados por un déficit a nivel de memoria de trabajo, es por esto que los problemas de comprensión y repetición de frases están directamente relacionados con la longitud de estas. Algunos autores han propuesto que el mecanismo cognoscitivo que explica los síntomas de la APL es la falla del bucle fonológico de la memoria de trabajo auditiva verbal, según el modelo de Baddeley (Ratnavalli, 2010).

En la evaluación formal de estos pacientes, es frecuente encontrar un alto porcentaje de bloqueos anómicos y errores fonológicos en el habla espontánea, pero no se evidencia agramatismo ni disartria. En la denominación, el desempeño suele ser mejor que el de los pacientes con DS, pero predominan los errores fonológicos. En la repetición y comprensión de palabras suelen desempeñarse bien, pero no así en la repetición y comprensión de frases, en especial cuando son extensas. Estos pacientes suelen desempeñarse mal en pruebas de memoria de trabajo, tales como la retención de dígitos en orden directo e inverso del WAIS.

Una diferencia con los pacientes con APNF es que la producción lingüística en la APL no es disprosódica ni presenta errores motores o agramatismo. Por otra parte, las dificultades en comprensión que se presentan en la APL, no son atribuibles a la degradación de la memoria semántica (como en el caso de la DS) o a la incomprensión de las reglas gramaticales y sintácticas del lenguaje (como en el caso de la APNF), sino a un problema de base de la memoria de trabajo. Otra diferencia con los pacientes con DS es que la anomia que evidenciada en pruebas de denominación por confrontación, es menos severa y los errores son predominantemente fonológicos (Gorno-Tempini et al., 2011). Finalmente, la memoria episódica suele estar más afectada en los pacientes con APL que en las otras variantes de la APP (Grossman, 2010).

Lenguaje en la Afasia Progresiva Logopénica. Tal como se ha descrito en líneas anteriores, el lenguaje espontáneo en la APL es vacilante, lento, con frecuentes interrupciones para encontrar las palabras y errores fonológicos (errores fonémicos, ya que no hay distorsión), pero sin alteraciones en la articulación o la prosodia y sin agramatismo. La comprensión verbal está conservada para palabras pero no para frases (dependiendo de su longitud). Uno de los rasgos más característicos es el compromiso de la repetición de frases, aunque no de palabras.

Las pruebas más sensibles para reconocer los déficits de este cuadro clínico, incluyen: Repetición oral de palabras, pseudo-palabras (logatomos) y frases, para valorar repetición. El apareamiento de frases y fotos, el seguimiento de instrucciones, respuestas si/no a preguntas, para evaluar comprensión ante el efecto de longitud y frecuencia. Lectura y deletreo de listas de palabras irregulares, de diferentes clases, pseudo-palabras y palabras de diferente longitud, para identificar errores fonológicos (Gorno-Tempini et al., 2011).

Neuroimágenes en la Afasia Progresiva Logopénica. La atrofia es predominantemente en las regiones temporal posterior izquierda y parietal inferior, especialmente en la unión temporo-parietal (áreas temporal posterior, giros supramarginal y angular) (Gorno-Tempini et al., 2011; Ratnavalli, 2010).

Estudios longitudinales han descrito una expansión de la atrofia a medida que avanza la enfermedad, en dirección a regiones más inferiores del lóbulo temporal, a

regiones más superiores del lóbulo parietal y hacia la región anterior sobre la cisura de Silvio hasta el lóbulo frontal (Grossman, 2010; Josephs et al., 2008).

Patología y Genética en la Afasia Progresiva Logopénica. La mayoría de estudios clínico-patológicos han mostrado una asociación entre la variante logopénica y la patología de la Enfermedad de Alzheimer (Gorno-Tempini et al., 2011). También se han reportado hallazgos de patología de DLFT positiva para tau y de patología de DLFT negativa para tau y positiva para ubiquitina (DLFT-U), pero en menor medida que la EA.

Algunos estudios han intentado encontrar biomarcadores de la patología de EA in vivo para el diagnóstico de esta variante de las APP con éxito. Leyton, por ejemplo, uso el compuesto B de Pittsburg como marcador en una tomografía por emisión de positrones (procedimiento que se conoce como PIT-PET scan), para rastrear la concentración y distribución de amiloide en el cerebro de en un grupo de pacientes con APP (variantes no fluente, semántica y logopénica). El estudio concluyó que existe una asociación entre la APL y la mayor concentración de amiloide en la corteza cerebral, aunque en menor medida que en los pacientes con EA predominio amnésico, lo cual confirma que la APL es una variante atípica de la EA (Leyton et al., 2011).

La APL se ha asociado más frecuentemente con mutaciones en el gen de la apolipoproteína EE4 (APOE E4), la cual es una mutación común en la EA (Grossman, 2010).

Método

Diseño

Se trata de un estudio observacional descriptivo, tipo serie de casos. Los puntajes de pacientes con APP, DS y DTA serán comparados entre sí y con un grupo control, pareados por sexo, nivel escolar y tiempo de evolución. Vale la pena señalar no fue posible parear los grupos por edad debido a que no todas las patologías incluidas son de inicio presenil (la enfermedad de Alzheimer es de inicio senil y los casos de aparición temprana son atípicos en cuanto a su perfil cognoscitivo).

Participantes

Los pacientes provienen del grupo de pacientes vistos en la Clínica de la Memoria del Hospital Universitario San Ignacio y la Pontificia Universidad, a partir del año 2004 hasta la fecha. Se seleccionaron retrospectivamente 30 historias de pacientes con diagnóstico de APPNF (11), DS (9) y EA (10) y se tomaron sólo las primeras evaluaciones neuropsicológicas completas de cada paciente. Se incluyeron 15 sujetos normales como grupo control, a los cuales se les aplicó la misma batería de pruebas neuropsicológicas con la que fueron evaluados los pacientes. Para la selección de la muestra se realizó una selección no probabilística por conveniencia.

Adicionalmente, algunos de estos pacientes formaban parte del estudio "Identificación de Marcadores Genéticos, Neuropsicológicos, Psicopatológicos y Psiquiátricos de la Demencia Frontotemporal en una Muestra de Pacientes Colombianos" de la Pontificia Universidad Javeriana, razón por la cual contaban con resultados complementarios de estudios genéticos y radiológicos. Estos resultados fueron suministrados por la Universidad Javeriana en bases de datos en Excel para ser integrados

al presente análisis (a manera de un análisis secundario de esta información), pues se considera que pueden aportar información a la descripción de los perfiles clínicos de estos pacientes. En el apéndice B-1 se describen los procedimientos y hallazgos de dichos estudios (genético y radiológico), los cuales son considerados datos descriptivos complementarios de las características clínicas de algunos de los pacientes incluidos en esta muestra y han sido incluidos en la Tabla 6 de la sección de resultados.

Los criterios generales de inclusión y exclusión para los grupos de pacientes se indican en las Tablas 1 y 2, y los criterios de inclusión del grupo control se indican en la Tabla 3.

Tabla 1

Criterios de inclusión para los grupos de pacientes

Criterios de Inclusión
Paciente con diagnóstico por consenso de APP, DS o EA
Ambulatorio
Capacidad visual y auditiva adecuada para realizar las pruebas
Firma del consentimiento informado

Tabla 2

Criterios de exclusión para los grupos de pacientes

Criterios de Exclusión
Cualquier otro diagnóstico del Eje I diferente a la demencia (enfermedades orgánicas, psiquiátricas, del desarrollo, etc.)
Cualquier condición física o enfermedad médica significativa o activa (por ejemplo, HTA, diabetes no estabilizada, déficit de vitamina B12, enfermedad vascular, etc.)
Hachisnki mayor o igual a 5
MMSE inferior a 10
Demencia complicada con delirium
Ausencia del respaldo de un cuidador
Poca disposición para la participación en el estudio o ausencia de un consentimiento informado

Tabla 3

Criterios de inclusión para el grupo control

Criterios de Inclusión:

Ausencia de trastornos afectivos, alteraciones conductuales o de la personalidad
Ausencia de alteraciones cognoscitivas
Autonomía y funcionalidad conservadas
Queja subjetiva de memoria inferior a 19
Yesavage inferior a 4
Puntaje total de la Escala de Comportamiento Frontal Kertész inferior a 19
Puntaje total de la Escala Barthel entre 80-100
Minimental entre 29-30

El diagnóstico por consenso de los pacientes fue realizado en la Clínica de Memoria de la Universidad Javeriana y el Hospital Universitario San Ignacio (CMPUJ-HUSI) por un grupo interdisciplinar de expertos en demencias. El diagnóstico por consenso se realiza durante una junta médica en la que los diferentes especialistas (neurólogo, psiquiatra, geriatra y neuropsicólogo) tras haber evaluado a cada paciente, discuten el caso sobre la base de las observaciones clínicas y los resultados de las pruebas aplicadas para llegar a un diagnóstico unánime. El diagnóstico de APNF y DS se hizo siguiendo los criterios de Neary (Neary et al., 1998) y el diagnóstico de EA, se hizo con base en los criterios NINCDS-ADRDA (G. McKhann et al., 1984) (Tabla A-3).

De un total de 26 pacientes diagnosticados con la variante lingüística de la DFT (diagnosticados en la Clínica de Memoria de la Universidad Javeriana y el Hospital Universitario San Ignacio, CMPUJ-HUSI), se excluyeron cinco sujetos con diagnóstico de APNF (una paciente que tenía 83 años y antecedentes de infarto cerebral y cuatro pacientes que obtuvieron un MMSE inferior a 10) y un sujeto con diagnóstico de DS (que tenía una puntuación inferior a 10 en el MMSE). A continuación se presentan las variables demográficas de los diferentes grupos que conformaron la muestra (Tabla 4) y las características clínicas de los 11 sujetos que componen el grupo con APPNF se presentan en la Tabla 6 de la sección de resultados.

Tabla 4

Datos demográficos de la muestra

Diagnóstico	N	Género	Edad	Escolaridad	Tiempo evolución (años)

			MEDIA SD	MEDIA SD	MEDIA SD
APNF	11	5F/6M	62,5 (6,64)	14,3 (4,45)	3,6 (2,85)
DS	9	4F/5M	59,88 (8,88)	15,44 (4,22)	5,33 (4,18)
DTA	10	4F/6M	70,3 (4,62)	12,5 (6,33)	5,1 (3,28)
Control	15	7F/8M	64,33 (5,69)	14,33 (3,99)	NA

Consideraciones Éticas

El presente estudio es de corte descriptivo, no incluye tratamientos o procedimientos invasivos que generen modificaciones en los participantes, los cuales a su vez darán su consentimiento para dar constancia de su participación voluntaria y quienes tienen la opción de retirarse del estudio cuando lo deseen. De acuerdo con lo anterior, se considera que el presente estudio es de riesgo mínimo, según lo estipulado en la resolución Nº 008430 de 1993, el 4 de octubre de 1993. Si bien es cierto que se procesan datos de estudios radiológicos y genéticos, se trata de un análisis secundario de estos datos (sólo se trabaja con las bases de datos, no se interviene directamente en los pacientes), los cuales fueron suministrados por un estudio que cuenta con el aval de ética de la Pontificia Universidad Javeriana.

Adicionalmente, se garantiza a los participantes de la investigación que la información por ellos proporcionada (tanto los resultados de la evaluación clínica, como neuropsicológica y genética) sólo será utilizada con fines científicos y se respetará el principio de confidencialidad, para proteger su identidad y así cumplir con los principios éticos de respeto y dignidad referidos en el artículo 50 de la ley 1090 del 2006.

Los participantes del estudio son incluidos luego de firmar un consentimiento informado en el que se les comunican los objetivos del estudio y las condiciones del mismo (Anexo B-3).

El presente estudio fue aprobado por el comité de ética de la Facultad de Medicina de la Universidad Nacional de Colombia correspondiente al día 12 de octubre del año 2010.

Procedimiento

Como parte de la evaluación formal en Clínica de Memoria para llegar a un diagnóstico por consenso, a cada paciente se le aplicaron pruebas clínicas de tamizaje y pruebas neuropsicológicas que evalúan diferentes dominios cognoscitivos: atención, memoria, lenguaje, praxis viso-construccional y funciones ejecutivas. El protocolo de neuropsicología utilizado comprende 6 pruebas de tamizaje y 9 pruebas cognoscitivas y su aplicación tiene una duración aproximada de una hora. En la Tabla 5 se presenta una descripción de cada una de estas pruebas con sus respectivos criterios de calificación y puntajes máximos.

La siguiente fase del procedimiento consistió en la revisión del estado del arte y consiguiente elaboración de un marco teórico, a partir del cual se seleccionaron las hipótesis de trabajo, el enfoque metodológico y los análisis estadísticos pertinentes. Los datos demográficos, clínicos y neuropsicológicos de los participantes del estudio fueron recolectados de las historias clínicas de los pacientes y organizados en bases de datos de Excel y SPSS. Una revisión de los datos recogidos en los motivos de consulta del grupo de APPNF y en las lecturas de las imágenes cerebrales (Tabla A-9) y resultados del estudio genético que realiza la Universidad Javeriana, permitió identificar las características clínicas principales de este grupo (consignadas en la Tabla 6). Posteriormente, se corrieron los análisis estadísticos de comparaciones intergrupales e intragrupales y análisis factoriales y clasificatorios de las variables neuropsicológicas. Finalmente, se analizaron los resultados a la luz de los hallazgos de otros estudios y de las teorías descritas en el marco teórico.

Tabla 5

Descripción de las pruebas de tamizaje y pruebas neuropsicológicas que conforman el protocolo de evaluación utilizado.

PRUEBAS DE TAMIZAJE				
PRUEBA	CONVENCIÓN	DESCRIPCIÓN	CALIFICACIÓN	PUNTAJE MÁXIMO

Queja subjetiva de memoria del paciente y de su familiar	QSMP y QSMF	Es una medida subjetiva de los síntomas mnésicos que pueda estar presentando el paciente y cómo estos han afectado su funcionalidad. Se indaga la percepción tanto del propio paciente, como al de su familiar para contrastar posibles discrepancias, que a menudo son indicadores de anosognosia o de la concomitancia de un problema emocional	A partir de las respuestas afirmativas se obtiene un puntaje total entre 0 y 30. El punto de corte es 19.	45
Escala Lawton de Funcionalidad	Lawton	Es una medida subjetiva de cómo ha cambiado la funcionalidad e independencia para la realización de actividades cotidianas en el paciente. Permite determinar si un paciente ha perdido autonomía en el último año, o si la conserva.	Se obtiene un total entre 0 y 14 para el nivel de funcionamiento previo del paciente y para el funcionamiento actual	14
Escala Barthel	Barthel	Es una escala subjetiva que permite indagar signos de discapacidad física y de pérdida severa de la funcionalidad	Se obtiene un puntaje total entre 0 y 100, en que 100 es la ausencia de discapacidad.	100
Escala de Depresión Geriátrica Yesavaye	Yesavage	Es una escala likert que permite explorar la presencia de síntomas y signos de un trastorno afectivo tipo depresivo	Se obtiene una puntuación total entre 0 y 15 que indica cantidad de síntomas depresivos.	15

Escala de Comportamiento Frontal de Kertesz	Kertesz	Es un instrumento que permite identificar alteraciones en el comportamiento que frecuentemente se presentan en pacientes con compromiso del lóbulo frontal, como por ejemplo, en la Demencia Fronto-temporal	Se obtiene una puntuación total entre 0 y 72 que indica la cantidad alteraciones conductuales presentes.	72
El MMSE de Folstein	MMSE	Es una prueba diseñada para detectar deterioro cognoscitivo, evalúa varios dominios cognoscitivos: orientación, atención y cálculo, memoria inmediata y diferida, lenguaje (repetición, escritura, lectura, comprensión verbal) y praxis viso-construccional	Se obtiene una puntuación general entre 0 y 30 que indica el nivel de deterioro cognoscitivo. También se registran las puntuaciones independientes para cada ítem.	30

PRUEBAS DE NEUROPSICOLOGÍA

PRUEBA	CONVENCIÓN	DESCRIPCIÓN	CALIFICACIÓN	PUNTAJE MÁXIMO
Fluidez verbal fonológica y semántica	FVF y FVS	Promedio de palabras que produce un sujeto en un minuto con base en un criterio fonológico o semántico. Es una medida tanto de la capacidad de evocación lexical, como de la capacidad de crear estrategias para recuperar la información	Se anota el número de palabras que comiencen por la letra P y M, de animales y frutas, que produce en un minuto y se promedian las categorías de letras para un total de fluidez verbal fonológica y se promedian la cantidad de animales y frutas que produce en un minuto para un total de fluidez verbal semántica. También	

			se registra el número de palabras repetidas (perseveraciones) y de palabras que no se ajustan al criterio dado (intrusiones).	
Denominación por confrontación verbal	Denominación	Consiste en un conjunto de 64 dibujos a blanco y negro que pertenecen a 8 categorías semánticas (4 categorías vivientes y cuatro categorías no vivientes). La tarea consiste en nombrar las imágenes que se van mostrando y es una medida de preservación del conocimiento semántico. Se registran las respuestas correctas y tipos de errores.	Se anota el total de respuestas correctas para la puntuación general y se anota la frecuencia de errores que comete clasificando por tipo de error. También se anota la frecuencia con que se denominan los ítems según categorías de complejidad visual y naturaleza del estimulo (vivo o no vivo).	64
Prueba de memoria verbal Grober & Buschke	Grober	Consiste en el aprendizaje de una lista de 16 palabras con codificación controlada. Aporta una medida del recuerdo a corto y largo plazo recobro, tanto libre como asistido por clave semántica y también permite medir el reconocimiento de la información previamente aprendida	Se anota una puntuación total de las palabras evocadas durante tres ensayos sucesivos sin asistencia de clave semántica y el total de palabras evocadas a través de los tres ensayos, pero con asistencia de la clave semántica. También hay un total de evocación libre para el recuerdo diferido y un total de recobro diferido con facilitación de clave semántica.	
Memoria Retrospectiva	Memoria Retrosp.	10 preguntas sobre eventos socioculturales remotos y	Se puntúan las respuestas correctas para un máximo de	10

		recientes que permite valorar memoria declarativa	10.	
Refranes	Refranes	Consiste en la presentación auditiva verbal de 10 refranes, con el propósito de que el examinando infiera el significado abstracto de cada expresión. Es una medida de la capacidad de abstracción.	Se puntúan las respuestas correctas para un máximo de 10.	10
Semejanzas	Semejanzas	Presentación oral de dos palabras relacionadas mediante una categoría conceptual supra-ordinada que el examinando debe inferir. Es una medida de conceptualización y abstracción categorial.	Se puntúan las respuestas correctas con 0,1 ó 2 para una puntuación máxima de 20	20
Trail Making Test A	TMT-A	Es una prueba de búsqueda visual y coordinación viso-motriz, en la que se pide al examinando que en el menor tiempo posible conecte con una línea recta los números del 1-25, dibujados en una hoja de papel. Es una medida de atención sostenida y velocidad de procesamiento de la información visual	Se puntúa la cantidad de uniones correctas para un máximo de 24.	24
Dígito-símbolo	Dígito-símbolo	Es una variación de la prueba dígitos y claves del WAIS, consiste en el apareamiento de símbolos y números mediante el	Se puntúa la cantidad de respuestas correctas para un máximo de 83	83

		llenado sucesivo de unas casillas en blanco, siguiendo la clave de los símbolos. Es una medida de atención dividida y agilidad mental.		
Copia de la Figura de Rey	Rey	Consiste en la copia de una figura geométrica compleja sin significado. Es una medida tanto de la praxis viso-construccional como de la capacidad de planeación y organización viso-perceptual	Se puntúa la cantidad de elementos de la figura correctamente copiados con 0 si está ausente, con 0,5 si está presente pero deforme y mal ubicado, con 1 si está deforme pero bien ubicado o si no es deforme pero está mal ubicado y con 2 si está bien representado y bien situado.	36

Análisis Estadísticos

Todos los análisis estadísticos se realizaron usando el paquete estadístico para las ciencias sociales SPSS 17 para Windows y los datos obtenidos mediante la evaluación clínica y neuropsicológica fueron almacenados en la base de datos Excel 2007. Se trabajó con variables cuantitativas y continuas.

Para conocer si la distribución muestral es normal, se utilizó el test de Kolmogorov-Smirnov, que determinó que la muestra no sigue una distribución normal (Tabla A-10). Debido a que la muestra no está normalmente distribuida, se usaron métodos estadísticos no paramétricos. La prueba Kruskall Wallis seguida de comparaciones pareadas con la prueba U de Mann-Whitney fue usada para analizar diferencias entre las medias de los datos demográficos, clínicos y neuropsicológicos de los pacientes y controles.

A continuación, los datos neuropsicológicos fueron reducidos usando un análisis de componentes principales exploratorio con factor de rotación varimax (ACP). Esta es una técnica de síntesis o reducción de la dimensión (reduce el número de variables) que permite

extraer los factores que mejor describen las características neuropsicológicas esenciales de la muestra de pacientes (los nuevos componentes principales o factores son una combinación lineal de las variables originales). Tiene la ventaja de que no exige supuestos tales como la normalidad u homoscedasticidad y sus únicos requerimientos son la continuidad en las variables y que el número de casos observados sea mayor que el número de variables originales (Estévez, 2002; Hair, Prentice & Cano, 1999; Mercado, 2006). A pesar de que lo recomendable es utilizar muestras con un mínimo absoluto de 50 casos, algunos autores han demostrado que es posible que en un análisis factorial exploratorio (en este caso un análisis por componentes principales) la solución factorial pueda ser confiable en muestras de tamaño inferior a 50 (de Winter, Dodou, & Wieringa, 2009; Preacher & MacCallum, 2002).

Mediante un análisis discriminante (clasificatorio), los pacientes fueron clasificados con base en los factores identificados en el ACP para encontrar el nivel de concordancia con sus diagnósticos originales. Esta es una técnica de análisis multivariante, en la cual la variable dependiente es indicadora y no numérica como en el análisis de regresión. El modelo se construye basado en un set de observaciones para las cuales se conocen las clases (diagnósticos), parte del establecimiento de un modelo similar al de regresión que nos permite explicar la variable categórica en función de las demás variables clasificadoras (Hair et al., 1999).

Finalmente, se analizaron las medidas de espesor cortical para los grupos de APNF y DS, suministradas por la Drs. Ángela María Iragorrí y Pablo Alexander Reyes, quienes analizaron las imágenes de resonancia magnética de algunos pacientes mediante la técnica de morfometría basada en voxels. Para el cálculo de las diferencias en el grosor cortical de los grupos se utilizaron las pruebas Kruskal Wallis y U de Mann Whitney, para comparar el volumen cortical entre hemisferios cerebrales se utilizó la prueba Wilcoxon para muestras dependientes y para buscar correlaciones entre las medidas de grosor cortical de algunas regiones y los resultados de las pruebas neuropsicológicas se utilizó el coeficiente de correlación de Spearman.

Resultados

Caracterización Clínica

Características demográficas y clínicas de los pacientes con APPNF

A continuación se presentan las variables demográficas y características clínicas del grupo de pacientes con diagnóstico de APPNF (Tabla 6). Como puede verse en la Tabla 6, la distribución de géneros es 5:6, siendo mayor la proporción de hombres. Con excepción de una paciente (N.D.), todos los sujetos tienen bachillerato completo y cinco de los once sujetos tienen educación superior (lo cual es un indicador de que se trata de una muestra de pacientes con un alto nivel de escolaridad). El rango de edad de inicio de los síntomas está comprendido entre los 48 y 74 años de edad. Se puede decir que la mayoría de pacientes con APNF incluidos en esta muestra, tuvieron anomia como síntoma inicial y en menor medida alteraciones en la escritura, agramatismo y alteraciones de la memoria episódica y el comportamiento. El lenguaje en todos estos pacientes es disfluente y está caracterizado en la mayoría de casos por apraxia del habla o agramatismo y en menor medida por parafasias, disprosodia y disortografía. En las lecturas de imágenes cerebrales de estos pacientes se observa una mayor frecuencia de atrofia temporal de predominio izquierdo, en algunos casos la atrofia se extiende al lóbulo frontal y en un menor número de casos se extiende hacia áreas parietales. Los hallazgos genéticos identifican cambios en los genes MAPT y PGRN en dos pacientes, de entre seis pacientes a los que se les hicieron pruebas genéticas complementarias.

Tabla 6

Características clínicas del grupo con APPNF

Paciente	Género	Escolaridad	Edad de inicio de los síntomas	Primer síntoma	Lenguaje espontáneo	Lectura de imagen cerebral	Hallazgos genéticos
GC	M	16	48	Anomia	Disfluente, disprosódico, con	Atrofia frontotemporal bilateral de	Ninguno

					dificultades en comprensión	predominio izquierdo	
EA	M	23	74	Anomia y alteraciones en el estado del ánimo y el comportamiento	Disfluente por bloqueos anómicos	Atrofia cortical frontotemporal asimétrica de predominio izquierdo, frontal bilateral y parietal izquierda, con lesiones hiperintensas en sustancia blanca en región periventricular de forma bilateral	Ninguno
JG	M	16	52	Dificultades en memoria episódica	Disfluente, anómico, disártrico	Atrofia cortical temporal izquierda y lesiones de sustancia blanca en región frontal izquierda	Exón 1 de PGRN
BS	M	17	57	Dificultades en escritura y anomia	Disfluente, anómico, agramático, con parafasias fonológicas, dificultades en repetición, comprensión y lecto-escritura.	Infarto antiguo frontal derecho, atrofia cortical difusa de predominio temporal bilateral y lesiones de sustancia blanca periventriculares, frontales bilaterales y parietales bilaterales	Ninguno
ND	F	9	65	Fallas en memoria episódica reciente y de	Anómico, apráxico, con dificultades en escritura.	Atrofia cortical temporoparietal, asimétrica, de predominio	Exón 10 MAPT

				trabajo		izquierdo	
BR	F	11	59	Disminución de la fluidez verbal, paragramatismos, tartamudez y logopenia	Disfluente, agramatico, disprosódico, con parafasias fonológicas y tartamudez	Atrofia cortical temporal bilateral de predominio izquierdo con compromiso principal a nivel perisilviano.	-
EL	M	20	71	Anomia y disortografía	Anómico, agramático, apráxico, disortográfico, con dificultades en comprensión verbal.	Atrofia cortical difusa de predominio temporo-parietal bilateral y muy escasas lesiones de sustancia blanca periventriculares	Ninguno
SE	F	12	59	Cambios en la fluidez, escritura y ortografía	Disfluente, anómico, disortográfico	-	-
MM	F	11	53	Cambios en el comportamiento y el estado del ánimo	Disfluente, anómico, agramático, con circunloquios y parafasias fonológicas y semánticas	-	-
AC	M	11	60,5	Anomia	Anómico, vacío con circunloquios	-	-
BH	F	11	49	Logopenia, dificultades en cálculo y memoria	Disfluente, apráxico, anómico	-	-

Datos demográficos y características clínicas de los grupos de pacientes

Los datos demográficos y resultados de las escalas de tamizaje de los diferentes grupos que componen la muestra son presentados en la Tabla 7. Los grupos son semejantes en educación, distribución de género y duración de la enfermedad, pero el grupo con DTA tiene mayor edad en comparación con los demás grupos. La prueba Kruskall-Wallis (el equivalente no paramétrico a una ANOVA de una vía) se utilizó para comparar las variables demográficas y clínicas de los cuatro grupos, muestra que existen diferencias significativas en la distribución de edades de los grupos, pero no en cuanto a escolaridad y tiempo de evolución.

Tabla 7

Datos demográficos y Resultados de las Escalas de Tamizaje

	APNF (n=11)		DS (n=9)		DTA (n=10)		controles (n=10)		*P*
Variable	MEDIA	SD	MEDIA	SD	MEDIA	SD	MEDIA	SD	
Edad	62,5	6,64	59,9	8,9	70,3	4,62	64,33	5,69	0,012**†
Años escolaridad	14,3	4,45	15,44	4,22	12,5	6,33	14,33	3,99	0,555
Tiempo evolución	3,6	2,85	5,33	4,18	5,1	3,28	0	0	0,489
QSM paciente	19,2	7,38	21,28	10,02	17,2	11,31	10,6	4,84	0,02§
QSM familiar	22,72	8,65	29,33	10,12	30,5	6,62	8,08	5,14	0,000**§
Lawton previo	12,22	2,53	13	1,12	12,3	2,11	13,63	0,67	0,159
Lawton actual	10,22	2,81	9,44	3,74	8,8	2,69	13,45	0,82	0,001**§
Barthel	98,88	2,2	94,44	14,88	88,6	3,37	100	0	0,19
Yesavage	5,5	3,25	4	3,56	2,3	1,49	1,15	0,8	0,004†§
Kértesz	19,4	16,12	26,33	15,9	16,3	8,62	5,42	6,57	0,004**§
MMSE	19,81	5,02	24,12	4,45	24,5	4,99	29,47	0,64	0,000**§
MMSE tiempo	3,36	1,63	4	1,66	2,9	1,85	5	0	0,02*§
MMSE lugar	4,27	0,64	3,55	1,51	4,2	0,78	5	0	0,001**§
MMSE registro	2,72	0,64	2,62	1,06	3	0	3	0	0,232
MMSE atención y cálculo	1,72	2,15	4,25	0,88	4,1	1,52	4,8	0,56	0,003**‡†
MMSE evocación	0,72	0,65	1,62	1,06	1,6	1,17	2,66	0,48	0,000**‡†§
MMSE denominación	1,81	0,4	1,87	0,35	2	0	2	0	0,224
MMSE repetición	0,9	0,3	0,87	0,35	1	0	1	0	0,421
MMSE comprensión	2,27	1,01	2,25	1,04	3	0	3	0	0,002*†§

MMSE lectura	0,81	0,4	0,87	0,35	1	0	1	0	0,224
MMSE escritura	0,54	0,52	0,62	0,52	0,8	0,42	1	0	0,037*§
MMSE praxis	0,63	0,5	0,62	0,52	0,8	0,42	1	0	0,077§

*valores significativos p <0 .05; **valores altamente significativos p < 0.01. *Comparación post hoc de Mann-Whitney*: ‡ Diferencia significativa entre APNF y DS, †Diferencia significativa entre APNF y DTA, § Diferencia significativa entre APNF y controles.

La Figura 3 muestra los porcentajes de síntomas identificados por medio de las escalas de tamizaje. No se hallaron diferencias significativas entre los grupos de APNF y DS en los puntajes totales de las pruebas, lo cual indica que la distribución de las puntuaciones obtenidas en las pruebas de tamizaje en estos grupos es bastante homogénea. Por otra parte, se encontraron diferencias significativas entre los grupos de APNF y DTA en las puntuaciones obtenidas en la escala de depresión geriátrica Yesavage, el grupo de pacientes con APNF presenta un mayor número de síntomas depresivos en comparación con el grupo de pacientes con DTA.

Entre el grupo control y el grupo con APNF existen diferencias significativas en casi todas las pruebas de tamizaje aplicadas, con excepción de la escala de funcionalidad Lawton previa y la escala de discapacidad Barthel, lo cual indica que los pacientes tenían un nivel de funcionamiento basal similar al de los controles y que no presentan alteraciones significativas de discapacidad física, pero sí un mayor número de síntomas de depresión (Yesavage), de pérdida de la funcionalidad (Lawton actual), de quejas de memoria (QSM), de deterioro cognoscitivo (MMSE) y de alteraciones comportamentales (Kertesz).

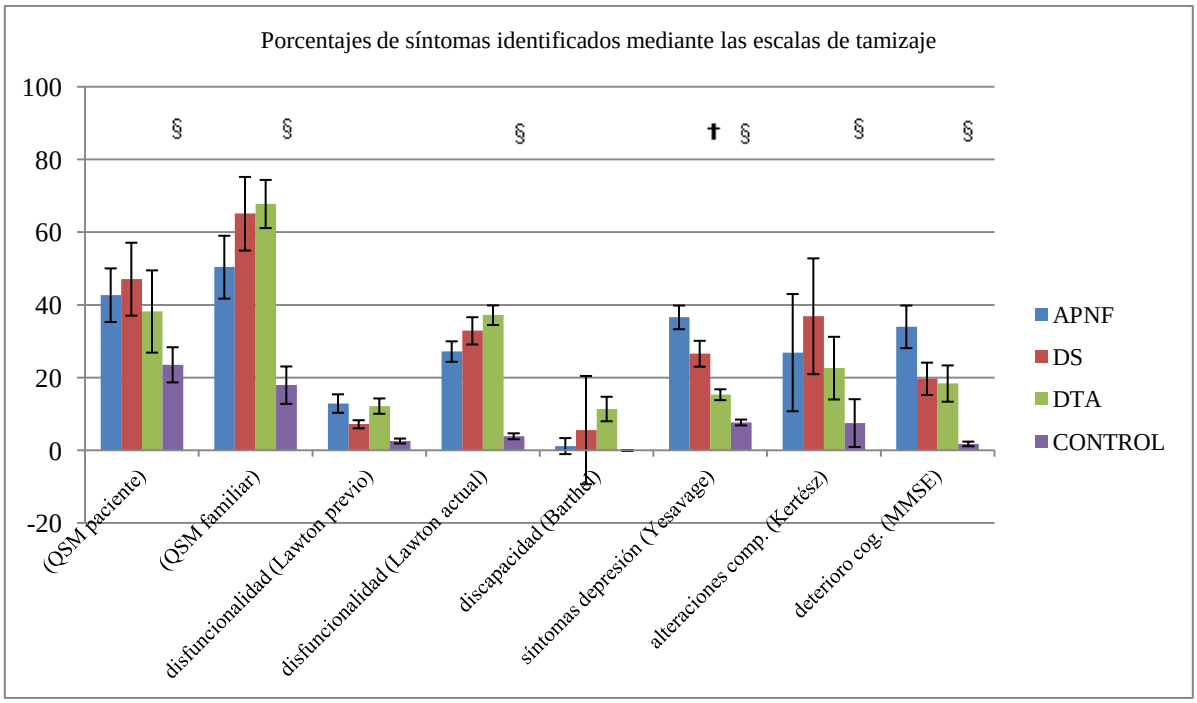


Figura 3. Síntomas identificados a través de las escalas de tamizaje. *Comparación post hoc de Mann-Whitney*: Diferencia significativa entre APNF y DS, †Diferencia significativa entre APNF y DTA, § Diferencia significativa entre APNF y controles. Abreviaturas: APNF, Afasia Progresiva No Fluente; DS, Demencia Semántica; DTA, Demencia Tipo Alzheimer; QSM, queja subjetiva de memoria; comp., comportamentales; cog., cognoscitivo; MMSE, Mini mental Status Examination.

La figura 4 ilustra las sub-puntuaciones obtenidas en la prueba MMSE, los pacientes con APNF se desempeñaron significativamente peor que los pacientes con DS y DTA en evocación (memoria) y en cálculo (atención y cálculo) y significativamente peor en comparación con el grupo DTA en comprensión verbal. Con respecto a los controles, los pacientes con APNF tuvieron un desempeño significativamente inferior en las sub-pruebas de ubicación temporo-espacial, evocación (memoria), comprensión verbal, escritura y praxis viso-construccional.

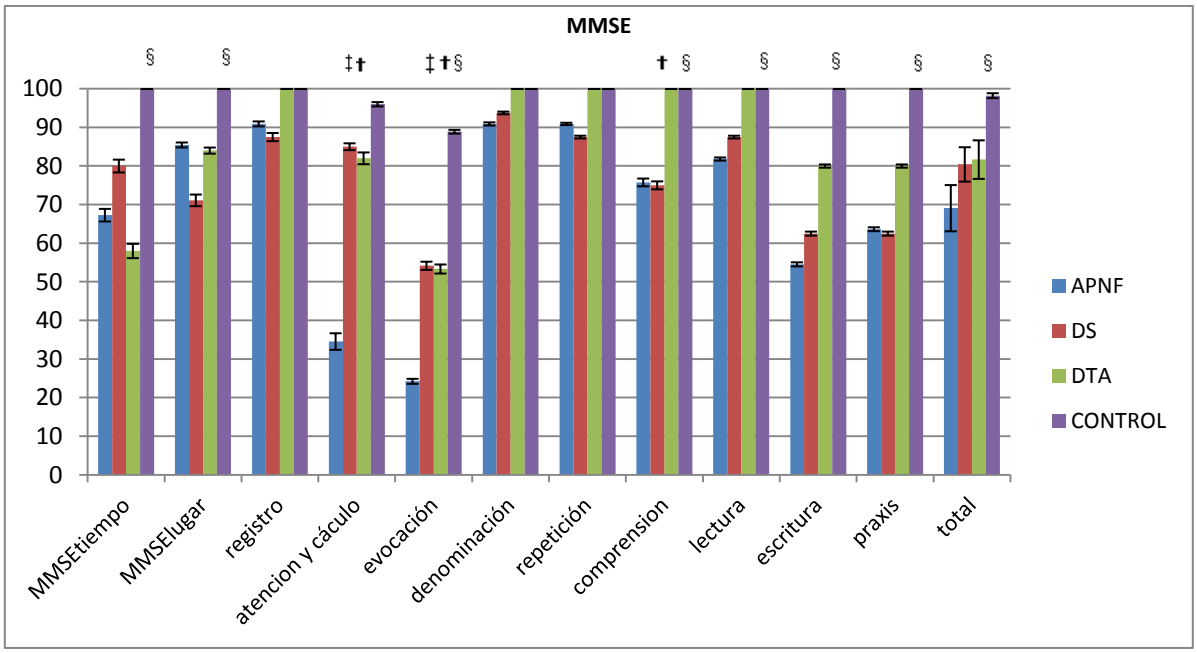


Figura 4. Puntuaciones en porcentaje para cada ítem del Minimental Status Examination (MMSE). *Comparación post hoc de Mann-Whitney*: ‡ Diferencia significativa entre APNF y DS, †Diferencia significativa entre APNF y DTA, § Diferencia significativa entre APNF y controles. Abreviaturas: APNF, Afasia Progresiva No Fluente; DS, Demencia Semántica; DTA, Demencia Tipo Alzheimer.

Caracterización Neuropsicológica

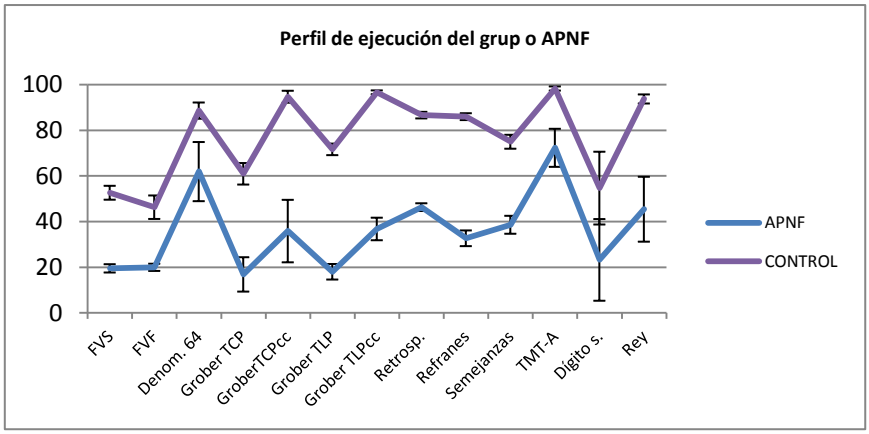
Caracterización Neuropsicológica del grupo con APPNF

Los promedios de puntuaciones obtenidos por el grupo con APPNF en las pruebas neuropsicológicas fueron bajos (en comparación con los obtenidos por los sujetos del grupo control) y se trata de un grupo altamente heterogéneo, tal como lo reflejan las altas desviaciones estándar de la Figura 5. El patrón de desempeño de este grupo en las pruebas neuropsicológicas (Figura 5) muestra un mayor compromiso a nivel de tareas como la fluidez verbal y la memoria verbal (Grober), siendo la evocación libre inferior a la evocación asistida por la clave de facilitación semántica. En la tarea de fluidez verbal, se observa una considerable disminución tanto para categorías semánticas como fonológicas. Es de notar que el grupo obtiene un mejor desempeño en la prueba que denominación por confrontación que en la otras pruebas de lenguaje del protocolo (FVS y FVF). Se observa un mejor rendimiento en comparación con las demás pruebas que integran el protocolo en

la prueba TMT-A. Existe una discrepancia en el rendimiento en tareas atencionales (TMT-A y dígito-símbolo). Finalmente, se observa una disminución considerable del rendimiento en la copia de la figura compleja de Rey.

Figura 5

Perfil de desempeño del grupo de pacientes con APNF en el protocolo de evaluación neuropsicológica



Comparaciones Intergrupales en las Pruebas Neuropsicológicas

La Tabla 8 y la figura 6 resumen los promedios, desviaciones estándar y comparaciones estadísticas entre los cuatro grupos para cada prueba neuropsicológica. Se utilizó un contraste de Kruskall-Wallis para identificar diferencias significativas entre los cuatro grupos. En las pruebas en que se hallaron diferencias significativas, se hicieron comparaciones post-hoc con U de Mann Whitney para probar la significación estadística entre pares individuales.

Los grupos con APNF y DS no difirieron significativamente en ninguno de los puntajes brutos de las pruebas incluidas en el protocolo de neuropsicología. Los pacientes con APNF y DTA difirieron significativamente en las pruebas de fluidez verbal (fonológica y semántica) y refranes.

Se encontraron diferencias significativas entre los pacientes con APNF y el grupo control en casi todas las pruebas incluidas en el protocolo de neuropsicología, con excepción de la prueba atencional TMT-A y la copia de la figura compleja de Rey.

Tabla 8

Desempeño de los grupos en las sub-pruebas que conforman el protocolo de neuropsicología

	APNF (n=11)		DS (n=9)		DTA (n=10)		Controles		
VARIABLE	MEDIA	SD	MEDIA	SD	MEDIA	SD	MEDIA	SD	*P*
FVS	5,86	1,82	6,67	2,92	10,80	3,65	15,80	3,05	0,00**†§
FVF	6,00	1,58	8,61	5,75	12,75	5,02	13,90	5,15	0,001**†§
Denom.	39,64	12,96	28,22	15,85	49,20	7,74	56,73	3,56	0,00**§
Grober TCP	8,11	7,52	13,14	8,49	10,33	6,22	29,27	4,71	0,00**§
Grober TCPcc	17,22	13,68	22,86	15,49	26,11	10,08	45,47	2,61	0,00**§
Grober TLP	2,89	3,41	4,29	3,45	3,11	3,02	11,47	2,53	0,00**§
Grober TLPcc	5,89	4,94	8,14	5,70	7,89	4,96	15,47	0,83	0,00**§
Retrosp.	4,64	1,69	4,38	2,00	6,20	1,81	8,67	1,45	0,00**§
Refranes	3,27	3,44	3,00	4,24	7,10	2,88	8,60	1,50	0,002**†§
Semejanzas	7,73	3,93	6,13	4,94	10,30	4,45	15,00	3,05	0,00**§
TMT-A	17,36	8,33	20,22	6,44	20,80	7,73	23,60	0,91	0,07
Dígito s.	19,30	17,89	27,67	19,64	25,56	13,55	45,40	15,94	0,005**§
Rey	16,36	14,22	28,50	11,34	26,10	11,88	33,75	1,99	0,076

*valores significativos p <0.05; **valores altamente significativos p < 0.01. *Comparación post hoc de Mann-Whitney*: ‡ Diferencia significativa entre APNF y DS, †Diferencia significativa entre APNF y DTA, § Diferencia significativa entre APNF y controles. Abreviaturas: APNF, Afasia Progresiva No Fluente; DS, Demencia Semántica; DTA, Demencia Tipo Alzheimer; FVS, fluidez verbal semántica; FVF, fluidez verbal fonológica; Denom., denominación por confrontación visual; Grober TCP, Grober total a corto plazo libre; Grober TCPcc, Grober total a corto plazo con clave; Grober TLP, Grober total largo plazo libre; Grober TLPcc, Grober total largo plazo con clave; Retrop., memoria retrospectiva; TMT-A, Trail Making Test forma A; Dígito s., dígito-símbolo; Rey, Figura de Rey.

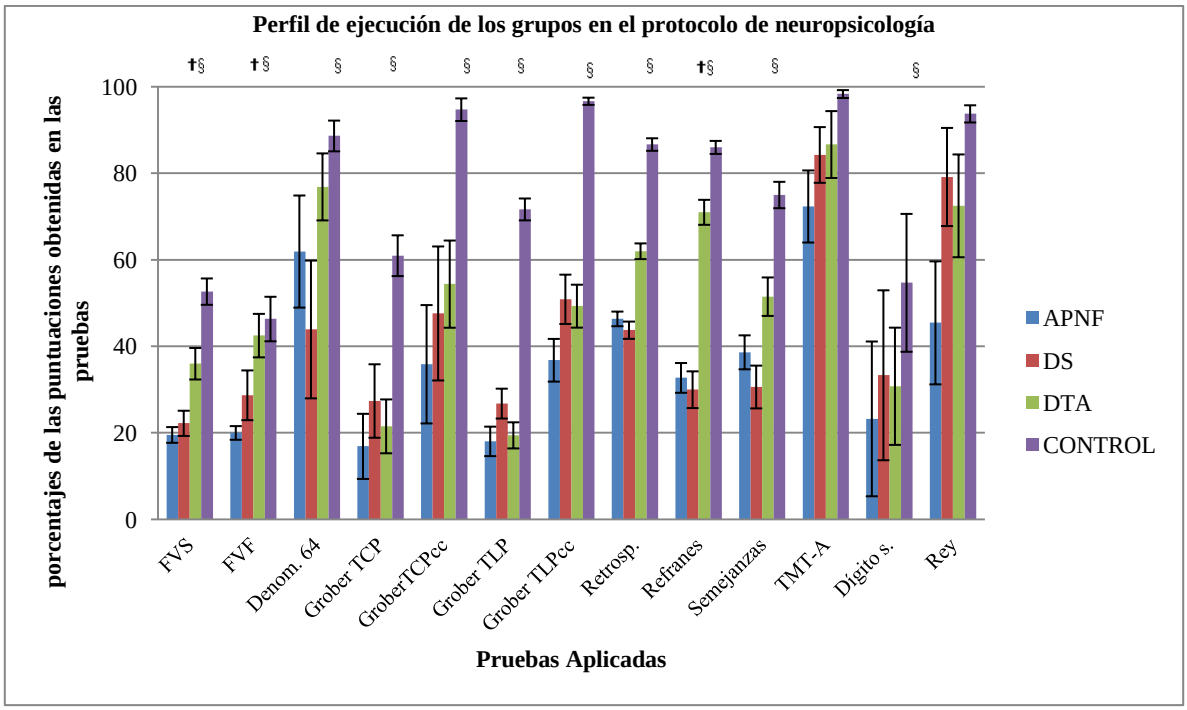


Figura 6. Puntuaciones en porcentaje para cada ítem protocolo de neuropsicología. *Comparación post hoc de Mann-Whitney*: ‡ Diferencia significativa entre APNF y DS, †Diferencia significativa entre APNF y DTA, § Diferencia significativa entre APNF y controles. Abreviaturas: APNF, Afasia Progresiva No Fluente; DS, Demencia Semántica; DTA, Demencia Tipo Alzheimer; FVS, fluidez verbal semántica; FVF, fluidez verbal fonológica; denom.64, denominación por confrontación visual de 64 figuras; TCP, total corto plazo libre; TCPcc, total corto plazo con clave; TLP, total largo plazo libre; TLPcc, total largo plazo con clave; dígito s., dígito-símbolo; Rey, figura compleja de Rey.

Comparaciones Intergrupales en las Pruebas de Lenguaje. A pesar de que no se encontraron diferencias significativas en las puntuaciones globales obtenidas en pruebas que miden lenguaje entre los grupos con APNF y DS (Figura 7), el análisis al interior de estas pruebas permitió encontrar algunas diferencias significativas entre estos grupos y elementos diferenciadores adicionales con respecto al grupo con DTA y los controles.

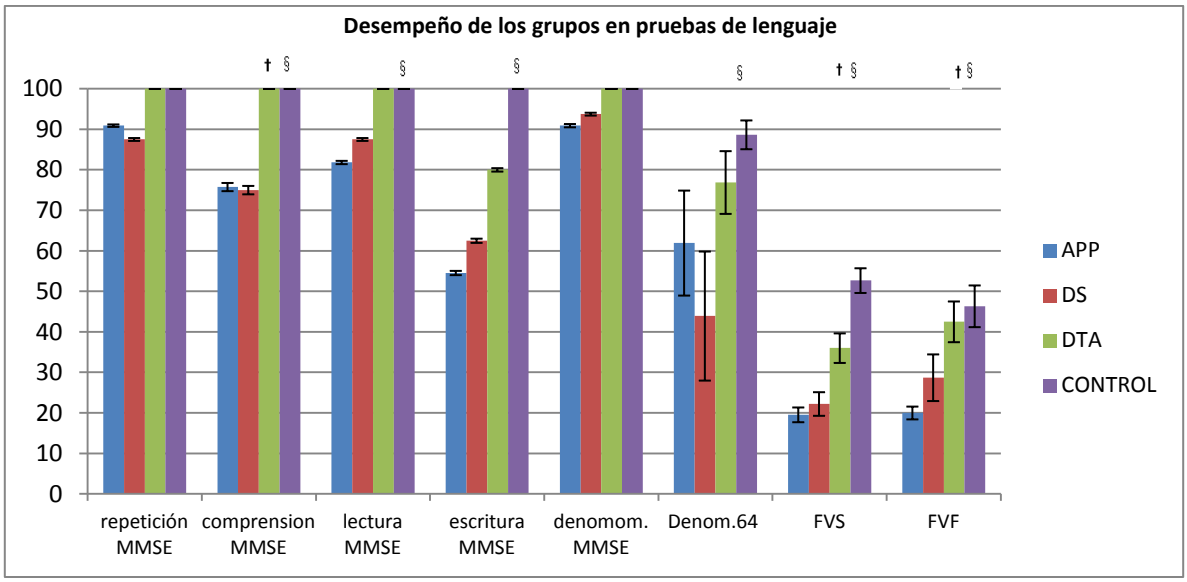


Figura 7. Puntuaciones totales en porcentaje para cada prueba de lenguaje incluida en el MMSE y en el protocolo de neuropsicología. *Comparación post hoc de Mann-Whitney*: ‡ Diferencia significativa entre APNF y DS, †Diferencia significativa entre APNF y DTA, § Diferencia significativa entre APNF y controles. Abreviaturas: APNF, Afasia Progresiva No Fluente; DS, Demencia Semántica; DTA, Demencia Tipo Alzheimer; FVS, fluidez verbal semántica; FVF, fluidez verbal fonológica; denom.64, denominación por confrontación visual de 64 figuras; MMSE, Minimental Status Examination.

En la prueba de denominación por confrontación visual de 64 figuras, además del total de aciertos y errores, se analizaron los tipos de errores cometidos y la frecuencia de aciertos en relación con las características categóricas de los estímulos visuales (categorías vivientes-no vivientes y alta/baja complejidad visual). Las Tablas 9-11 y las figuras 8 y 9 resumen los hallazgos significativos de este análisis al interior de la prueba de denominación.

Los pacientes con APNF cometieron un mayor porcentaje de errores fonológicos con respecto a los grupos con DS, DTA y controles (Tabla 9 y Figura 8). Por otra parte, comparados con el grupo de DS los pacientes con APNF cometieron un número significativamente menor de errores semánticos. Comparados con el grupo de pacientes con DTA, el grupo de APNF cometió una mayor proporción de errores descriptivos, anómicos y otros errores, mientras que los pacientes con DTA cometieron un número significativamente mayor de errores visual-semánticos (Tabla 10 y Figura 8). Con respecto a los controles, el grupo de APNF tuvo un porcentaje significativamente mayor de errores semánticos, descriptivos, fonológicos, anómicos y otros errores (Tabla 11 y Figura 8).

Tabla 9

Análisis de los tipos de errores cometidos y de las características categóricas de los estímulos de la prueba de denominación por confrontación visual entre los grupos con APNF y DS.

	APNF (n=11)		DS (n=9)		
Variable	MEDIA	SD	MEDIA	SD	P
Denom. 64	61,93	12,96	43,92	15,93	0,102
Errores (S)	7,95	4,23	16,60	7,56	0,051*
Errores (V)	2,98	2,17	6,25	3,96	0,293
Errores (VS)	6,96	2,02	10,94	3,25	0,092
Errores (D)	12,22	8,93	9,38	7,91	0,934
Errores (F)	2,27	2,34	0,20	0,35	0,055*
Errores (A)	5,11	2,97	11,91	10,69	0,382
Errores (O)	0,57	0,50	3,52	3,41	0,664
Vivos alta comp	45,45	2,81	19,79	2,39	0,034*
No vivos alta comp	52,27	2,87	41,67	3,38	0,504
Total alta comp	48,86	5,48	30,73	5,58	0,136
Vivos baja comp	66,67	2,24	41,67	3,74	0,085
No vivos baja comp	69,70	3,72	59,38	3,94	0,532
Total baja comp	68,18	5,53	50,52	7,33	0,23
Total vivos	56,06	4,59	30,72	5,97	0,034*
Total no vivos	60,98	6,31	50,52	7,19	0,408

*valores significativos p <0.05; **valores altamente significativos p < 0.01. Abreviaturas: APNF, Afasia Progresiva No Fluente; DS, Demencia Semántica; DTA, Demencia Tipo Alzheimer; errores (S), errores semánticos, errores (VS), errores visual-semánticos; errores (V), errores visuales; errores (D), errores descriptivos; errores (F), errores fonológicos; errores (A), errores anómicos; errores (O), otros errores.

Tabla 10

Análisis de los tipos de errores cometidos y de las características categóricas de los estímulos de la prueba de denominación por confrontación visual entre los grupos con APNF y DTA.

	APNF (n=11)		DTA (n=10)		
Variable	MEDIA	SD	MEDIA	SD	P
Denom. 64	61,93	12,96	76,87	7,74	0,097
Errores (S)	7,95	4,23	4,10	2,56	0,088
Errores (V)	2,98	2,17	4,10	1,92	0,313
Errores (VS)	6,96	2,02	12,69	2,36	0,008**
Errores (D)	12,22	8,93	1,36	1,13	0,012**
Errores (F)	2,27	2,34	0	0,00	0,016**
Errores (A)	5,11	2,97	1,36	1,13	0,039*
Errores (O)	0,57	0,50	0	0,00	0,062
Vivos alta comp	45,45	2,81	57,29	2,17	0,318

No vivos alta comp	52,27	2,87	72,91	1,98	0,054*
Total alta comp	48,86	5,48	65,10	3,29	0,097
Vivos baja comp	66,67	2,24	85,41	1,28	0,012**
No vivos baja comp	69,70	3,72	82,29	1,73	0,576
Total baja comp	68,18	5,53	83,85	2,29	0,123
Total vivos	56,06	4,59	71,35	3,31	0,105
Total no vivos	60,98	6,31	77,60	3,58	0,183

*valores significativos p <0.05; **valores altamente significativos p < 0.01. Abreviaturas: APNF, Afasia Progresiva No Fluente; DS, Demencia Semántica; DTA, Demencia Tipo Alzheimer; errores (S), errores semánticos, errores (VS), errores visual-semánticos; errores (V), errores visuales; errores (D), errores descriptivos; errores (F), errores fonológicos; errores (A), errores anómicos; errores (O), otros errores.

Tabla 11

Análisis de los tipos de errores cometidos y de las características categóricas de los estímulos de la prueba de denominación por confrontación visual entre los grupos con APNF y controles.

	APNF (n=11)		Controles (n=9)		
Variable	MEDIA	SD	MEDIA	SD	P
Denom. 64	61,93	12,96	88,65	3,56	0,00**
Errores (S)	7,95	4,23	0,94	0,74	0,00**
Errores (V)	2,98	2,17	1,25	0,86	0,192
Errores (VS)	6,96	2,02	8,85	2,66	0,114
Errores (D)	12,22	8,93	0,21	0,35	0,00**
Errores (F)	2,27	2,34	0,00	0,00	0,003**
Errores (A)	5,11	2,97	0,10	0,26	0,00**
Errores (O)	0,57	0,50	0,00	0,00	0,013**
Vivos alta comp	45,45	2,81	57,29	3,89	0,002**
No vivos alta comp	52,27	2,87	72,92	4,17	0,001**
Total alta comp	48,86	5,48	65,10	7,85	0,001**
Vivos baja comp	66,67	2,24	85,42	4,17	0,001**
No vivos baja comp	69,70	3,72	82,29	4,21	0,005**
Total baja comp	68,18	5,53	83,85	8,36	0,001**
Total vivos	56,06	4,59	71,35	7,85	0,001**
Total no vivos	60,98	6,31	77,60	8,36	0,001**

*valores significativos p <0.05; **valores altamente significativos p < 0.01. Abreviaturas: APNF, Afasia Progresiva No Fluente; DS, Demencia Semántica; DTA, Demencia Tipo Alzheimer; errores (S), errores semánticos, errores (VS), errores visual-semánticos; errores (V), errores visuales; errores (D), errores descriptivos; errores (F), errores fonológicos; errores (A), errores anómicos; errores (O), otros errores.

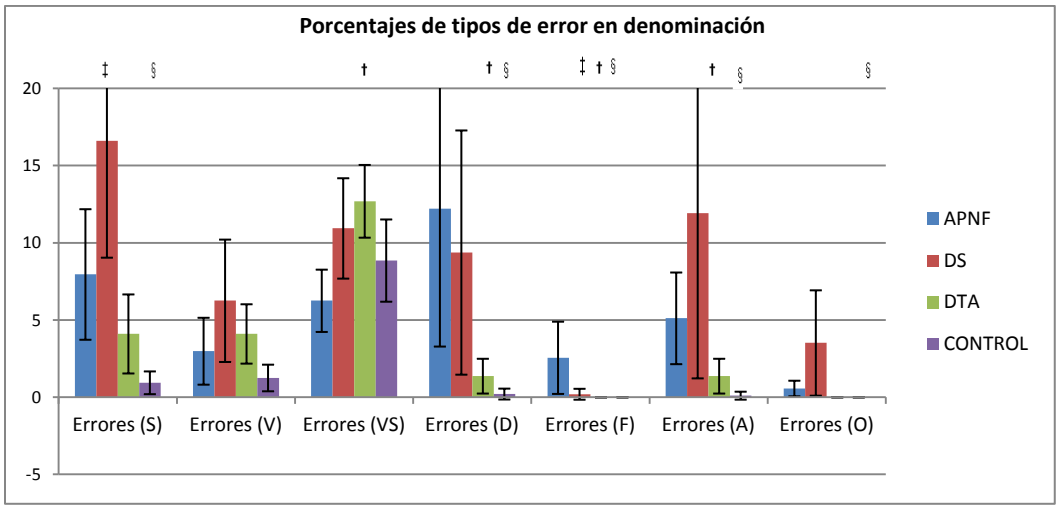


Figura 8. Porcentajes de errores cometidos en la prueba de denominación por confrontación visual de 64 figuras. *Comparación post hoc de Mann-Whitney*: ‡ Diferencia significativa entre APNF y DS, †Diferencia significativa entre APNF y DTA, § Diferencia significativa entre APNF y controles. Abreviaturas: APNF, Afasia Progresiva No Fluente; DS, Demencia Semántica; DTA, Demencia Tipo Alzheimer; errores (S), errores semánticos, errores (VS), errores visual-semánticos; errores (V), errores visuales; errores (D), errores descriptivos; errores (F), errores fonológicos; errores (A), errores anómicos; errores (O), otros errores.

Además del análisis de los tipos de errores cometidos en la prueba de denominación por confrontación, se hizo una exploración de la relación entre el desempeño en denominación y la naturaleza de los estímulos presentados, concretamente a qué categorías pertenecen los estímulos (vivientes o no vivientes) y cuál es su grado de complejidad visual. Las Tablas 9-11 y la Figura 9 resumen las medias y porcentajes de respuestas correctas para cada característica del estímulo visual (vivientes/no vivientes, alta/baja complejidad visual).

Los pacientes con APNF tuvieron un desempeño significativamente superior que los pacientes con DS en denominar estímulos vivientes, especialmente cuando son estímulos vivientes de alta complejidad visual (p.e. langosta, águila) (Tabla 9 y Figura 9). Se presenta un efecto de categoría en el caso de los pacientes con DS, comparados con el grupo de APNF. Con respecto a los pacientes con DTA, el grupo de APNF tuvo un desempeño significativamente inferior en denominar estímulos no vivos de alta complejidad visual y estímulos vivos de baja complejidad visual (Tabla 10 y Figura 9). Esta disociación muestra que no existe un efecto de categoría en el grupo de APNF, como si ocurre en el caso de los pacientes con DS. Comparados con los controles, los pacientes con APNF tuvieron un

desempeño inferior en todas las categorías de los estímulos (vivientes/no vivientes, alta/baja complejidad visual) (Tabla 11 y Figura 9).

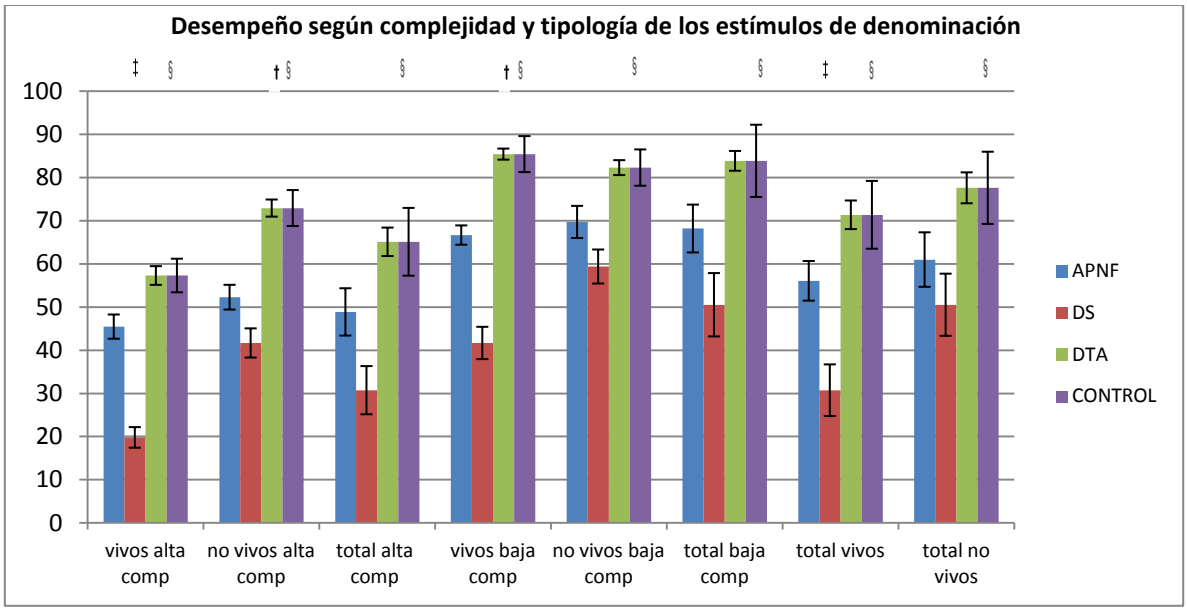


Figura 9. Porcentajes de aciertos en denominación según las características del estímulo visual. *Comparación post hoc de Mann-Whitney*: ‡ Diferencia significativa entre APNF y DS, †Diferencia significativa entre APNF y DTA, § Diferencia significativa entre APNF y controles. Abreviaturas: APNF, Afasia Progresiva No Fluente; DS, Demencia Semántica; DTA, Demencia Tipo Alzheimer; comp., complejidad visual.

En la prueba de fluidez verbal, además de los promedios globales para la fluidez semántica y fonológica, se analizaron las diferencias en los promedios para cada categoría semántica y fonológica según el diagnóstico clínico y los fenómenos patológicos (intrusiones y perseveraciones) totales (Tablas 12-14 y Figura 10).

Se encontró una disminución significativa de la fluidez verbal en el grupo de pacientes con APNF con respecto a los grupos con DTA y los controles, pero no respecto al grupo con DS. Aunque no se encontraron diferencias significativas entre los APNF y los DS, descriptivamente si existe una tendencia de los pacientes con DS a desempeñarse mejor en las tareas de fluidez verbal semántica y fonológica. En todas las categorías semánticas (animales y frutas) y fonológicas (palabras que comiencen por la letra P y por la letra M) y en los promedios de fluidez verbal y fluidez fonológica, los pacientes con APNF difirieron significativamente de los grupos con DTA y controles, evidenciándose un mayor compromiso en los pacientes con APNF. Un análisis de varianza (prueba de rangos con

signo Wilcoxon) entre los promedios de fluidez verbal fonológica y semántica al interior de los grupos de APNF y DS muestra que no existen diferencias significativas entre la fluidez verbal semántica y fonológica, a pesar de que los pacientes con DS evidencian una tendencia a desempeñarse mejor en fluidez verbal fonológica que semántica (Figura 10). En cuanto al análisis de las intrusiones y perseveraciones producidas en la prueba de fluidez verbal, con respecto al grupo de APNF, sólo se encontraron diferencias significativas en el número de perseveraciones producidas por el grupo de pacientes con DTA.

Tabla 12

Desempeño de los grupos de APNF y DS en las sub-pruebas de la prueba de fluidez verbal

	APNF (n=11)		DS (n=9)		
Variable	MEDIA	SD	MEDIA	SD	*P*
Frutas (1')	5,27	2,61	5,89	4,11	0,876
Animales (1')	6,55	2,21	7,44	3,13	0,515
FVS	5,86	1,82	6,67	2,92	0,38
letra P (1')	6,82	2,09	9,00	5,85	0,379
letra M (1')	5,18	1,66	8,22	5,76	0,36
FVF	6,00	1,58	8,61	5,75	0,304
Intrusiones	1,10	1,45	0,88	1,05	0,93
Perseveraciones	1,10	1,19	1,33	1,5	0,86

*valores significativos p <0.05; **valores altamente significativos p < 0.01. Abreviaturas: APNF, Afasia Progresiva No Fluente; DS, Demencia Semántica; DTA, Demencia Tipo Alzheimer; FVF, fluidez verbal fonológica; FVS, fluidez verbal semántica.

Tabla 13

Desempeño de los grupos de APNF y DTA en las sub-pruebas de la prueba de fluidez verbal

	APNF (n=11)		DTA (n=10)		
Variable	MEDIA	SD	MEDIA	SD	P
Frutas (1')	5,27	2,61	10,13	3,60	0,01**
Animales (1')	6,55	2,21	12,75	2,82	0,001**
FVS	5,86	1,82	10,80	3,65	0,005**
letra P (1')	6,82	2,09	13,25	6,14	0,02*
letra M (1')	5,18	1,66	11,38	5,45	0,014**
FVF	6,00	1,58	12,75	5,02	0,005**
Intrusiones	1,10	1,45	1,4	1,89	0,839
Perseveraciones	1,10	1,19	3,5	2,77	0,008**

*valores significativos p <0.05; **valores altamente significativos p < 0.01. Abreviaturas: APNF, Afasia Progresiva No Fluente; DS, Demencia Semántica; DTA, Demencia Tipo Alzheimer; FVF, fluidez verbal fonológica; FVS, fluidez verbal semántica.

Tabla 14

Desempeño de los grupos de APNF y controles en las sub-pruebas de la prueba de fluidez verbal

	APNF (n=11)		Controles (n=15)		
Variable	MEDIA	DESVEST	MEDIA	DESVEST	P
Frutas (1')	5,27	2,61	14,47	3,64	0,00**
Animales (1')	6,55	2,21	17,13	4,73	0,00**
FVS	5,86	1,82	15,80	3,05	0,00**
letra P (1')	6,82	2,09	14,73	5,71	0,00**
letra M (1')	5,18	1,66	13,07	5,31	0,00**
FVF	6,00	1,58	13,90	5,15	0,00**
Intrusiones	1,10	1,45	0,86	1,30	0,811
Perseveraciones	1,10	1,19	1,66	1,75	0,49

*valores significativos p <0.05; **valores altamente significativos p < 0.01. Abreviaturas: APNF, Afasia Progresiva No Fluente; DS, Demencia Semántica; DTA, Demencia Tipo Alzheimer; FVF, fluidez verbal fonológica; FVS, fluidez verbal semántica.

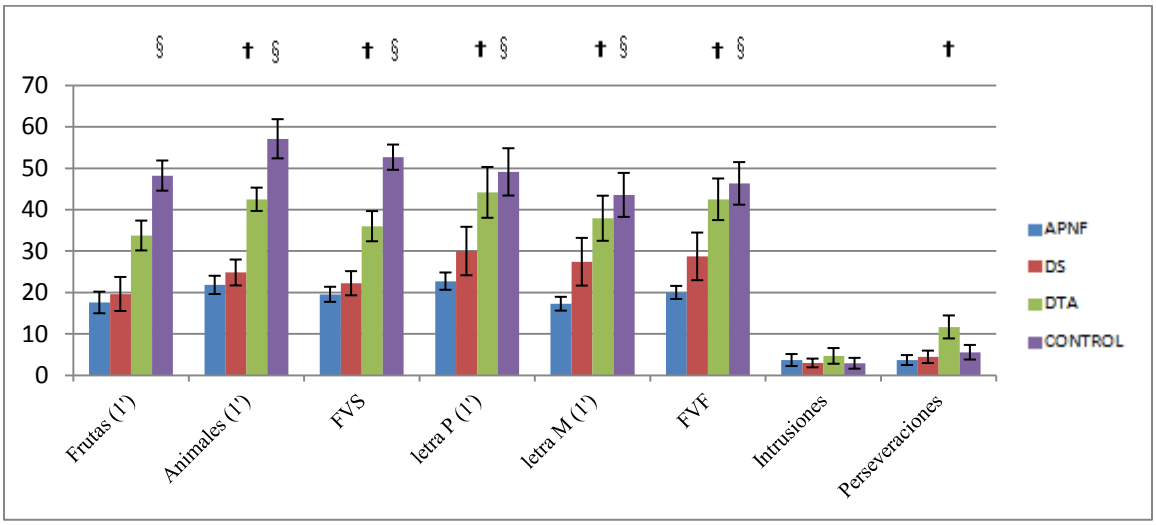


Figura 10. Porcentajes de los promedios obtenidos en las categorías semánticas y fonológicas que integran la prueba de fluidez verbal. *Comparación post hoc de Mann-Whitney*: ‡ Diferencia significativa entre APNF y DS, †Diferencia significativa entre APNF y DTA, § Diferencia significativa entre APNF y controles. Abreviaturas: APNF, Afasia Progresiva No Fluente; DS, Demencia Semántica; DTA, Demencia Tipo Alzheimer; FVF, fluidez verbal fonológica; FVS, fluidez verbal semántica.

Reducción de Datos Neuropsicológicos Mediante Análisis de Componentes Principales

Se utilizó la técnica de análisis de componentes principales para identificar las características neuropsicológicas esenciales que distinguen a los diferentes grupos. La técnica permite reducir la dimensión de los datos (el número de variables) a un número de factores principales que explican la mayoría de la varianza común de la muestra (los factores extraídos son una recombinación lineal de las variables)(Mercado, 2006). Como se indica en la Tabla 15, la prueba Kaiser-Meyer-Olkin arroja un índice alto (KMO=0.776), lo cual indica una buena adecuación muestral.

Los resultados del análisis por componentes se presentan en la Tabla 17. Sólo se tomaron en cuenta factores con valores propios mayores o iguales a 1. Se consideraron variables que contribuían significativamente a un factor, aquellas que excedían un umbral de 0,700. Se extrajeron 3 factores que explicaron el 79,87% de la varianza total (Tabla 16).

El primer factor (factor 1) explicó el mayor porcentaje de la varianza común (28,1%) y consistió en dos pruebas (aquellas que aportan significativamente al factor): (a) la prueba de memoria explícita verbal Grober y Buschke (Grober) a corto plazo (evocación libre), (b) y el Grober a largo plazo (evocación libre). Se referirá a él como el factor de *memoria verbal*.

El segundo factor (factor 2) explicó el 27,9% de la varianza común y consistió en cuatro pruebas (aquellas que aportan significativamente al factor): (a) la prueba de fluidez verbal fonológica (FVF), (b) la prueba de denominación por confrontación visual de 64 figuras (denominación), (c) la prueba de interpretación de refranes (refranes), y (d) la prueba de interpretación de semejanzas (semejanzas). Se referirá al segundo factor como el factor de *recobro lexical y funciones ejecutivas.*

El tercer factor (factor 3) explica el 23,8% de la varianza común y contiene 3 pruebas que alcanzan el nivel de significación: (a) la prueba Trail Making Test forma A (TMT-A), (b) la prueba dígito-símbolo y (c) la copia de la figura de compleja de Rey. A este último factor, se referirá como el factor de *habilidades viso-construccionales y atención*.

Para explorar la habilidad de los factores extraídos mediante el ACP para clasificar a los pacientes de la muestra, se graficaron los casos de cada grupo según sus puntuaciones

en los factores extraídos (Figuras 11-13). Como se puede ver en las figuras 11, 12 y 13, los integrantes del grupo control tuvieron mayores puntuaciones en todos los factores y tienden a distribuirse homogéneamente en el cuadrante superior derecho de la gráfica. Los grupos de pacientes, por el contrario muestran una mayor dispersión de los puntajes y rara vez se sitúan en el extremos superior derecho de la gráfica (el cual indica las mayores puntuaciones para los factores. Se observa una tendencia de los pacientes con DTA a desempeñarse mejor que los de APNF en el factor 2 (recobro lexical y funciones ejecutivas) (Figuras 11 y 12) y de los DS a desempeñarse mejor que los APNF y DTA en el factor 3 (habilidades viso-construccionales y atencionales) (Figuras 12 y 13). Por otra parte, sólo los controles mostraron una clara tendencia a desempeñarse mejor que los pacientes con APNF en el factor 1 (memoria verbal) (Figuras 11 y 13).

Tabla 15

Test de Kaiser-Meyer-Olkin y de esfericidad de Barlett

KMO and Bartlett's Test		
Kaiser-Meyer-Olkin Measure of Sampling Adequacy.		,776
Bartlett's Test of Sphericity	Approx. Chi-Square	314,978
	df	55
	Sig.	,000

Tabla 16

Total de la varianza explicada por cada uno de los factores identificados mediante el ACP

Varianza Total Explicada			
	Sumas de Rotación de las Cargas al Cuadrado		
Componente	Total	% de Varianza	Acumulativa %
1	3.091	28.100	28.100
2	3.074	27.941	56.041
3	2.622	23.832	79.873

Método de Extracción: Análisis de Componentes Principales

Tabla 17

Resultados del Análisis por Componentes Principales (ACP) en los que se muestra qué pruebas contribuyen a cada factor

Matriz de Componentes Rotada[a]

	Componente		
	1	2	3
Fluidez verbal semántica	.653	.464	.359
Fluidez verbal fonológica	.025	**.719**	.436
denominación 64 figuras	.541	**.709**	-.121
Grober TCP	**.917**	.178	.247
Grober TLP	**.919**	.122	.204
Memoria Retrospectiva	.540	.571	.165
Prueba de Refranes	.117	**.855**	.291
Prueba de Semejanzas	.388	**.730**	.325
Trail Making Test A	.095	.194	**.841**
dígito-símbolo	.392	.371	**.738**
Copia de la Figura de Rey	.259	.166	**.847**

Método de Extracción: Análisis de Componentes Principales

Método de Rotación: Varimax con Normalización Kaiser.

a. La rotación convergió en 7 iteraciones.

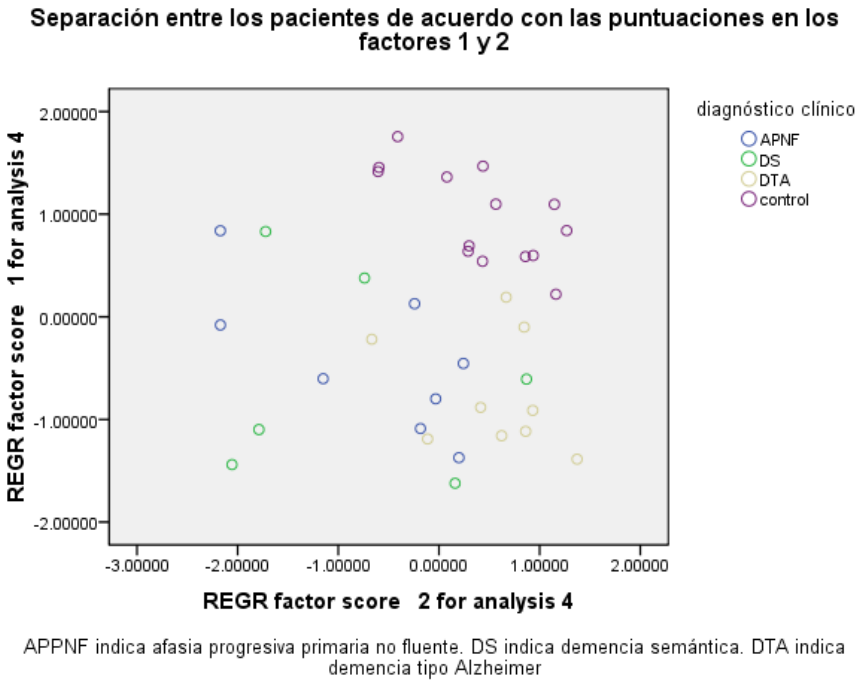


Figura 11. Gráfica de dispersión de los sujetos de la muestra según sus puntuaciones para los factores 1 y 2, extraídos en el ACP. Abreviaturas: APNF, pacientes con afasia progresiva no fluente; DS, pacientes con demencia semántica; DTA, pacientes con demencia tipo Alzheimer; control, grupo control.

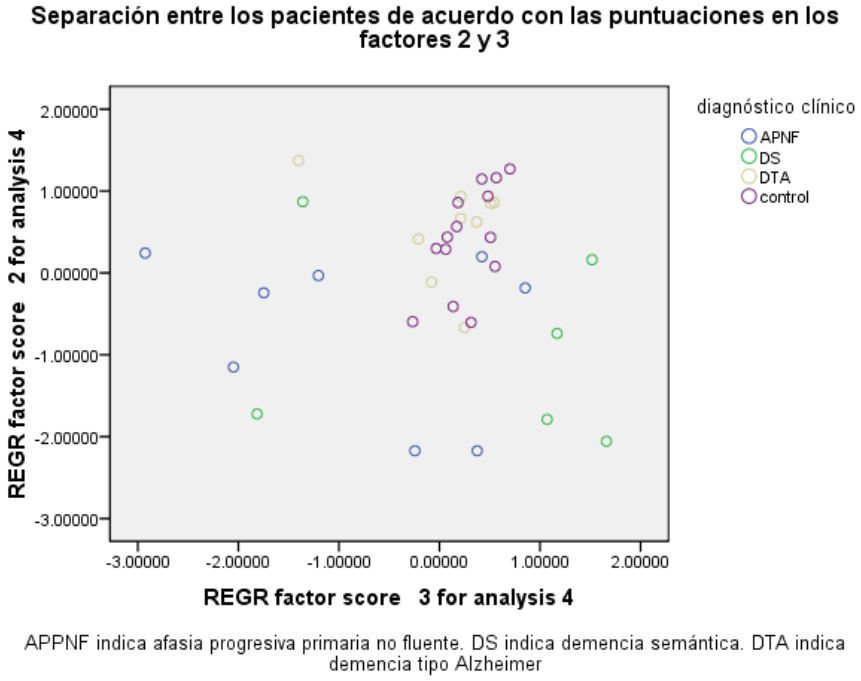


Figura 12. Gráfica de dispersión de los sujetos de la muestra según sus puntuaciones para los factores 2 y 3, extraídos en el ACP. Abreviaturas: APNF, pacientes con afasia progresiva no fluente; DS, pacientes con demencia semántica; DTA, pacientes con demencia tipo Alzheimer; control, grupo control.

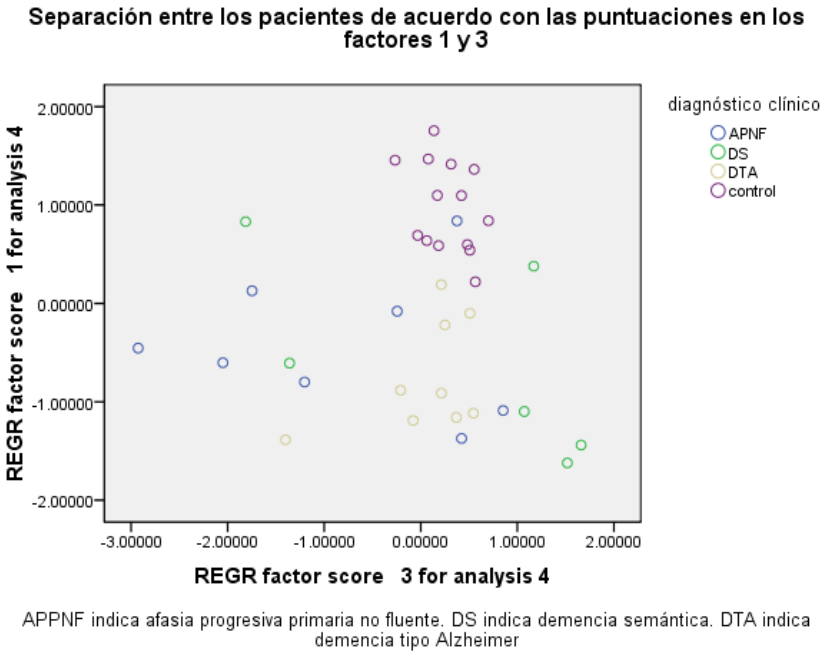


Figura 13. Gráfica de dispersión de los sujetos de la muestra según sus puntuaciones para los factores 1 y 3, extraídos en el ACP. Abreviaturas: APNF, pacientes con afasia progresiva no fluente; DS, pacientes con demencia semántica; DTA, pacientes con demencia tipo Alzheimer; control, grupo control.

Análisis Discriminante. Se realizó un análisis discriminante para explorar cómo las variables neuropsicológicas identificadas mediante el ACP (variables incluidas en los tres factores extraídos que explican el máximo de la varianza total) pueden detectar a los pacientes pertenecientes a los tres grupos (mediante una recombinación linear de las mismas variables) y al mismo tiempo verificar el número de pacientes que fueron correctamente clasificados. Se crearon tres funciones discriminativas, dos de las cuales tenían un valor de la lambda de Wilkins significativo (sig.=0,000 y sig.=0,008), la función 3 fue excluida del análisis debido a que no obtuvo una lambda de Wilkins significativa.

La matriz de estructura (Tabla 18) muestra la mayor correlación absoluta entre cada variable y las funciones canónicas discriminantes, lo cual nos dice qué variable tiene más importancia en la discriminación en una función discriminante u otra. Tal como se muestra en la Tabla 17, las variables que mayor importancia tuvieron para el análisis fueron el Grober a largo plazo, el Grober a corto plazo, la prueba de semejanzas, la prueba dígito símbolo y la prueba de refranes (todas tuvieron una alta correlación con la función 1).

La Tabla 19 recoge los resultados de este análisis, tal como se muestra en la tabla la clasificación final basada en las variables extraídas mediante el análisis discriminante permitió clasificar correctamente al 81,1% de los participantes (Tabla 19). El 75% de los pacientes con APNF, el 50% de los pacientes con DS, el 77,8% de los pacientes con DTA y el 100% de los controles fueron correctamente clasificados según la función discriminante (tomando como variable dependiente el diagnóstico original). Tal como se muestra en la figura 14 los centroides reflejan la distribución de las medias de los grupos según las funciones discriminativas emergentes. Los grupos de controles y DTA presentan una menor dispersión de los datos de acuerdo con las funciones discriminativas y de allí que los casos pertenecientes a estos grupos pudieron ser clasificados con una alta tasa de acierto, mientras que los centroides de los grupos de APNF y DS están muy próximos y los casos tienen un mayor nivel de dispersión, lo cual es consistente con el menor valor de predicción en la clasificación de estos grupos que se muestra en la Tabla 18, que indica que los grupos que mas tienden a confundirse son los de APNF y DS.

Tabla 18

Matriz de estructura que muestra las correlaciones entre las variables discriminativas y las funciones discriminantes canónicas.

Matriz de Estructura			
	Función		
	1	2	3
Grober total corto plazo libre	.704*	-.524	-.130
Total largo plazo libre	.628*	-.528	-.197
Prueba de Semejanzas	.465*	.052	-.212
Dígito-símbolo	.388*	-.213	.310
Prueba de Refranes	.369*	.266	-.054
Denominación por confrontación visual de 64 figuras	.474	.234	-.657*
Fluidez verbal fonológica	.348	.295	.475*
Copia de la Figura de Rey	.327	.080	.421*
Trail Making Test A	.243	.170	.264*

Combinaciones combinadas intra-grupos entre las variables discriminantes y las funciones discriminantes canónicas estandarizadas
Variables ordenadas por valor absoluto de correlación dentro de la función
*. Mayor correlación absoluta entre cada variable y cualquier función discriminante

Tabla 19

Resultados de la clasificación basada en el análisis discriminante

Resultados de la Clasificación[a]	
diagnósti	Pertenencia a los grupos predicha

		co clínico	APNF	DS	DTA	control	Total
Original	Cuenta	APNF	6	2	0	0	8
		DS	2	3	0	1	6
		DTA	1	0	7	1	9
		control	0	0	0	14	14
	%	APNF	75.0	25.0	.0	.0	100.0
		DS	33.3	50.0	.0	16.7	100.0
		DTA	11.1	.0	77.8	11.1	100.0
		control	.0	.0	.0	100.0	100.0

a. 81,1% de los grupos de casos correctamente clasificados.

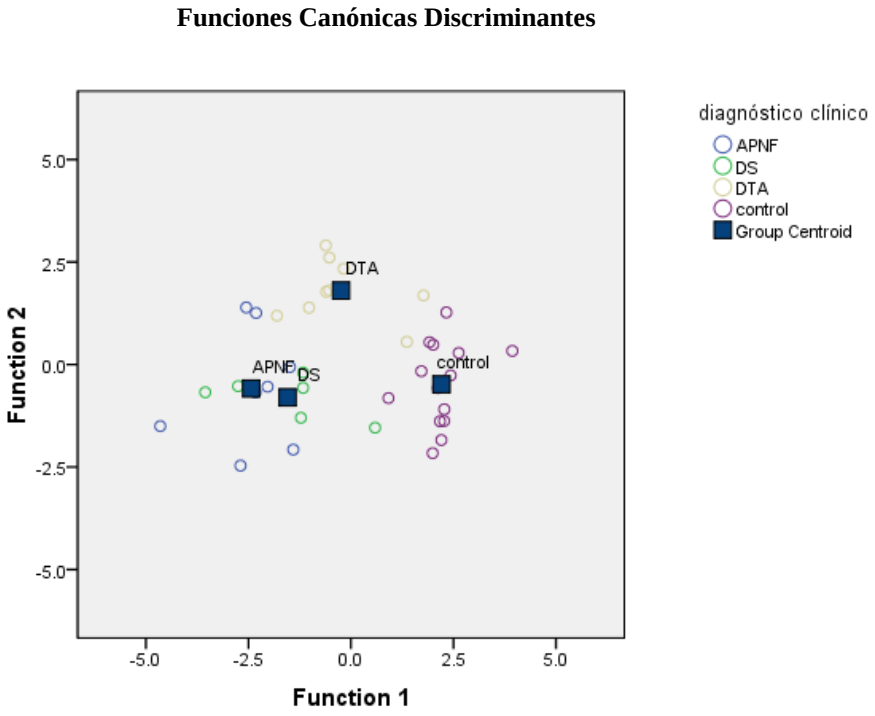


Figura 14. Gráfico de dispersión para las funciones canónicas discriminantes identificadas a través del análisis discriminante. Abreviaturas: APNF, pacientes con afasia progresiva no fluente; DS, pacientes con demencia semántica; DTA, pacientes con demencia tipo Alzheimer; control, grupo control.

Identificación de Patrones de Adelgazamiento Cortical

Dado que el análisis de las imágenes cerebrales mediante la técnica de volumetría basada en voxels (descrita en el Procedimiento, capítulo de Método) permite identificar diferencias en el grosor cortical de diferentes regiones cerebrales, los puntajes brutos de espesor cortical (en mm) fueron comparados entre los grupos mediante la prueba Kruskall Wallis seguida de comparaciones uno a uno mediante la prueba U de Mann Whitney.

Las regiones con mayor adelgazamiento cortical indican la localización de lesiones atróficas, dicha localización es importante no sólo para esclarecer la patología subyacente, sino también para interpretar los hallazgos neuropsicológicos, ya que determinadas áreas guardan una mayor correlación con determinadas funciones cognoscitivas. La Figura 15 resume los promedios totales del grosor cortical para los grupos de pacientes con APNF (no todos los pacientes con APNF fueron incluidos en el estudio radiológico) y DS (no todos los pacientes con DS fueron incluidos en el estudio radiológico), los pacientes con DTA no fueron incluidos en este estudio radiológico (de manera que no se tienen datos de dicho grupo) y los controles son unos controles diferentes a los de esta muestra, Es preciso señalar que estos controles son considerablemente más jóvenes que los pacientes de esta muestra, pero para efectos del presente análisis, tal discrepancia no es tan significativa en la interpretación de los datos, ya que lo más relevante es buscar comparaciones entre los pacientes con APNF y DS y explorar correlaciones entre los datos neuropsicológicos y el adelgazamiento de algunas regiones cerebrales en estos pacientes.

Tal como se muestra en la Figura 15, el mayor tamaño de las cajas y los bigotes en el caso de los pacientes con APNF indica una mayor dispersión de los datos en este grupo. El grupo control tiene un promedio de grosor cortical (en mm) mayor que el de los grupos con APNF y DS, indicando una disminución en el volumen de la materia gris del cerebro en estos pacientes. Existen algunos casos atípicos en los grupos de DS (el paciente RP) y en el grupo control (controles 3 y 4), que se sitúan por encima de la media aritmética grupal.

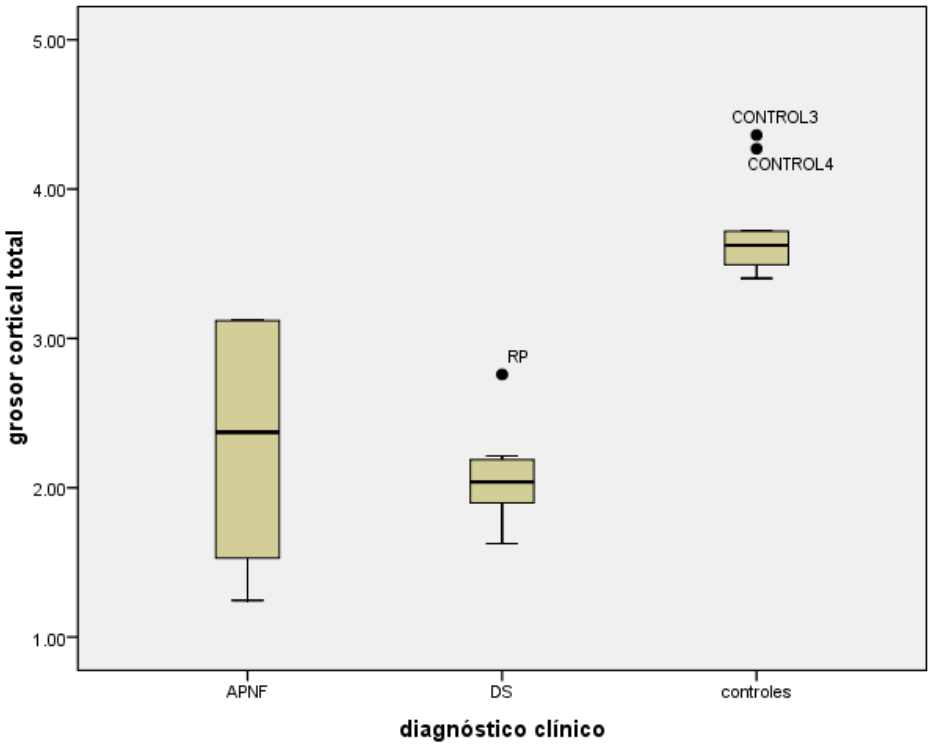


Figura 15. Gráfica de cajas para el promedio total de grosor cortical en milímetros para cada grupo. Abreviaturas: APNF, pacientes con afasia progresiva no fluente; DS, pacientes con demencia semántica; DTA, pacientes con demencia tipo Alzheimer; control, grupo control.

La Tabla 20 y las Figuras 16-19 muestran las diferencias significativas entre el grosor cortical del grupo APNF con relación al grosor cortical de los grupos de DS y controles para cada región cerebral estudiada (lóbulo frontal, estructuras mesiales del lóbulo temporal, lóbulo temporal y lóbulo parietal). En la región frontal los pacientes con APNF difieren significativamente con los de DS en los giros frontal medio izquierdo y recto izquierdo, en las demás regiones cerebrales no se identifican diferencias significativas entre estos grupos.

Respecto a los controles, los pacientes con APNF difieren en casi todos los giros cerebrales, con excepción de algunos giros de la región frontal: frontal superior dorsolateral derecho, frontal medial izquierdo, frontal inferior opercular derecho, frontal inferior triangular izquierdo, frontal inferior triangular derecho, frontal inferior orbital izquierdo, frontal inferior orbital derecho, opérculo rolándico derecho, frontal superior

medial orbital izquierdo y paracentral derecho. En la región mesial, la única estructura que no presenta diferencias significativas con los controles es la ínsula (izquierda y derecha). En el lóbulo temporal, la única estructura en la que el grosor cerebral de los APNF no difiere significativamente de los controles es el giro de Heschl izquierdo. En la región parietal, los giros postcentral derecho, parietal superior izquierdo, parietal superior derecho, parietal inferior derecho, supramarginal derecho y el precuneus izquierdo, no presentan diferencias significativas en el grosor cortical entre APNF y controles. Entre el grupo con DS y el grupo control se presentan diferencias significativas en todos los giros cerebrales estudiados para cada una de las regiones cerebrales.

Tabla 20

Promedio de grosor cortical (mm) para los giros de las regiones frontal, mesial, temporal y parietal de pacientes con APNF, DS y un grupo control.

		APNF (n=6)		DS		CONTROLES		
REGIÓN	Giro	MEDIA	SD	MEDIA	SD	MEDIA	SD	*P*
	Global	2,294	0,785	2,085	0,358	3,731	0,347	0,000
Frontal	Precentral iz	2,042	0,659	1,618	0,437	2,930	0,439	0,002§¤
	Precentraldr	2,063	0,602	1,458	0,792	2,821	0,465	0,004§¤
	Frontal superior dorsolateral iz	1,972	1,198	1,604	0,419	3,041	0,405	0,001§¤
	Frontal superior dorsolateral dr	2,797	1,273	1,723	0,767	3,006	0,560	0,006¤
	Frontal superior orbital iz	2,752	0,761	2,242	0,506	3,576	0,206	0,000§¤
	Frontal superior orbital dr	2,639	1,082	2,260	0,439	3,681	0,389	0,003§¤
	Frontal medio iz	2,925	0,852	1,803	0,580	3,277	0,612	0,005‡¤
	Frontal medio dr	2,380	0,724	1,829	0,781	3,261	0,597	0,003§¤
	Frontal medial orbital iz	2,728	0,724	2,027	0,564	3,404	0,376	0,001§¤
	Frontal medial orbital dr	2,625	0,988	2,081	0,712	3,273	0,181	0,005§¤
	Frontal inferior opercular iz	2,157	0,608	2,192	0,540	3,128	0,368	0,003§¤
	Frontal inferior opercular dr	2,345	1,016	1,811	0,907	3,244	0,430	0,007¤
	Frontal inferior triangular iz	2,550	0,970	1,915	0,595	3,335	0,336	0,004¤
	Frontal inferior triangular dr	2,519	1,021	1,961	0,521	3,230	0,291	0,006¤
	Frontal inferior orbital iz	3,038	0,929	2,199	0,668	3,700	0,349	0,010¤
	Frontal inferior orbital dr	3,041	0,898	2,539	0,601	3,556	0,344	0,035¤
	Opérculo rolándico iz	2,219	0,771	2,544	0,761	3,459	0,418	0,003§¤
	Opérculo rolándico dr	2,262	1,215	2,236	0,914	3,473	0,618	0,047¤
	Área motora suplementaria iz	1,986	0,572	1,873	0,535	3,128	0,754	0,003§¤
	Área motora suplementaria dr	2,039	0,586	1,807	0,650	3,119	0,672	0,001§¤
	Corteza olfatoria iz	2,383	1,313	3,061	1,001	4,093	0,623	0,027§¤
	Corteza olfatoria dr	1,927	0,772	2,696	0,839	3,848	0,633	0,002§¤
	Frontal superior medial iz	2,054	0,910	1,950	0,492	3,104	0,183	0,004§¤
	Frontal superior medial dr	2,407	0,869	1,843	0,451	3,197	0,307	0,002§¤
	Frontal superior medial orbital iz	3,004	0,928	2,515	0,878	3,573	0,466	0,029¤
	Frontal superior medial orbital dr	2,667	1,069	2,357	0,470	3,839	0,438	0,002§¤
	Recto iz	3,256	0,996	2,454	0,459	4,022	0,299	0,002‡§¤

	Recto dr	2,934	1,068	2,581	0,573	4,279	0,467	0,001§¤
	Paracentral iz	3,133	0,905	3,049	0,563	3,813	0,591	0,029§¤
	Paracentral dr	2,819	1,205	2,643	0,690	3,957	0,369	0,114¤
Mesial	Ínsula iz	2,578	0,771	2,564	0,640	3,747	0,455	0,049¤
	Ínsula dr	2,617	0,995	2,466	0,470	3,712	0,423	0,022¤
	Cíngulo anterior iz	2,267	1,004	2,456	0,561	3,870	0,463	0,002§¤
	Cíngulo anterior dr	2,487	1,061	2,422	0,287	3,770	0,416	0,001§¤
	Cíngulo medio iz	2,609	0,709	1,934	0,737	4,096	0,867	0,001§¤
	Cíngulo medio dr	2,301	1,054	1,414	0,583	3,558	0,539	0,004§¤
	Cíngulo posterior iz	2,301	1,387	2,342	0,744	4,564	0,626	0,001§¤
	Cíngulo posterior dr	2,403	1,044	2,163	0,744	4,475	0,319	0,001§¤
	Hipocampo iz	2,983	1,239	2,225	0,721	4,488	0,379	0,001§¤
	Hipocampo dr	2,641	1,101	2,356	0,724	4,657	0,264	0,000§¤
	Parahipocampal iz	1,836	1,572	2,551	0,577	5,091	0,507	0,001§¤
	Parahipocampal dr	3,237	1,750	2,565	0,765	5,224	0,500	0,000§¤
	Amígdala iz	2,615	1,380	2,460	0,617	4,808	0,817	0,000§¤
	Amígdala dr	2,154	1,142	2,492	0,531	4,651	0,919	0,004§¤
	Fusiforme iz	1,731	0,772	1,578	0,515	2,706	0,362	0,001§¤
	Fusiforme dr	1,748	0,876	1,544	0,703	2,596	0,419	0,001§¤
Temporal	Heschl iz	1,763	0,887	1,743	0,341	2,641	0,396	0,038¤
	Heschl dr	1,678	0,822	1,606	0,385	2,570	0,346	0,003§¤
	Temporal superior iz	1,572	0,744	2,030	0,396	3,137	0,416	0,000§¤
	Temporal superior dr	1,660	1,215	1,764	0,575	2,939	0,530	0,001§¤
	Polo temporal superior iz	1,895	0,863	2,015	0,363	3,465	0,324	0,000§¤
	Polo temporal superior dr	1,880	1,165	2,018	0,786	3,222	0,570	0,001§¤
	Temporal medio iz	2,142	0,697	2,116	0,377	3,782	0,815	0,000§¤
	Temporal medio dr	1,808	0,936	2,016	0,527	3,382	0,752	0,000§¤
	Polo temporal medial iz	2,204	1,038	2,062	0,485	3,255	0,593	0,000§¤
	Polo temporal medial dr	2,100	1,035	1,961	0,354	3,392	0,586	0,000§¤
	Giro temporal inferior iz	1,806	1,000	1,475	0,785	2,487	0,434	0,001§¤
	Giro temporal inferior dr	1,825	0,995	1,686	1,073	2,543	0,485	0,001§¤
Parietal	Giro postcentral iz	2,705	1,239	2,445	0,465	3,585	0,938	0,009§¤
	Giro postcentraldr	2,651	0,957	1,987	0,485	3,833	0,862	0,036¤
	Parietal superior iz	2,082	0,543	2,140	0,468	3,581	0,733	0,009¤
	Parietal superior dr	2,109	0,816	1,980	0,577	3,775	0,715	0,012¤
	Parietal inferior iz	2,550	0,703	2,080	0,683	3,783	0,879	0,001§¤
	Parietal inferior dr	2,413	0,769	2,262	0,811	3,822	0,904	0,010¤
	Supramarginal iz	2,602	0,698	2,175	0,543	4,219	0,718	0,000§¤
	Supramarginal dr	2,382	0,957	2,160	0,582	4,388	0,565	0,017¤
	Angular iz	2,441	0,885	1,903	0,967	3,989	0,542	0,001§¤
	Angular dr	2,314	0,944	2,163	0,949	3,876	0,420	0,002§¤
	Precuneus iz	2,954	1,154	2,328	0,668	4,610	0,609	0,013¤
	Precuneus dr	2,794	1,231	2,342	0,612	4,432	0,682	0,006§¤

Comparación post hoc de Mann-Whitney: ‡ Diferencia significativa entre APNF y DS, § Diferencia significativa entre APNF y controles, ¤ Diferencia significativa entre DS y controles. Abreviaturas: APNF, Afasia Progresiva No Fluente; DS, Demencia Semántica; dr, derecho; iz, izquierdo.

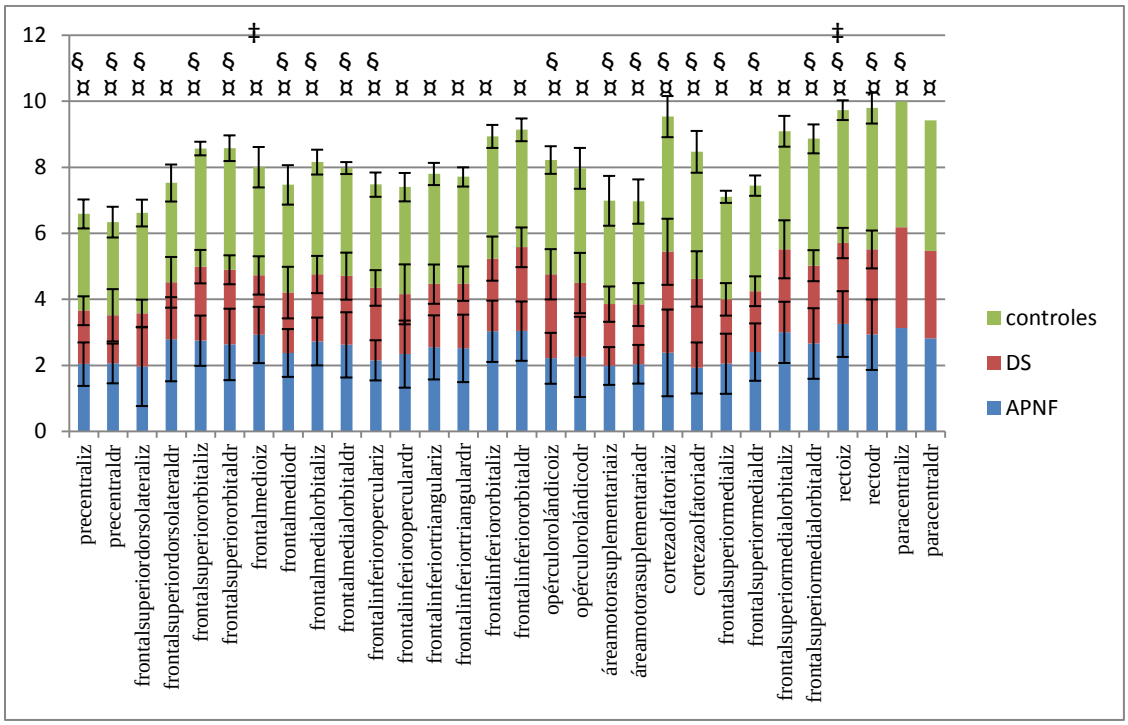


Figura 16. Comparación de medias de grosor cortical entre los grupos de APNF, DS y controles para los giros de la región frontal del cerebro. *Comparación post hoc de Mann-Whitney*: : ‡ Diferencia significativa entre APNF y DS, § Diferencia significativa entre APNF y controles, ¤ Diferencia significativa entre DS y controles. Abreviaturas: APNF, Afasia Progresiva No Fluente; DS, Demencia Semántica; DTA, Demencia Tipo Alzheimer; FVF, fluidez verbal fonológica; FVS, fluidez verbal semántica.

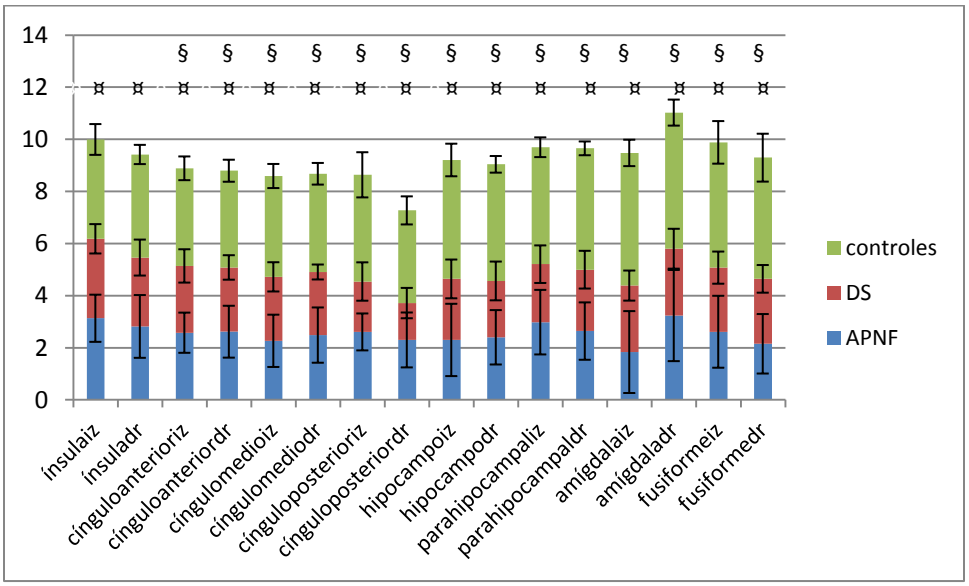


Figura 17. Comparación de medias de grosor cortical entre los grupos de APNF, DS y controles para los giros de la región mesial del cerebro. *Comparación post hoc de Mann-Whitney*: : ‡ Diferencia significativa entre APNF y DS, § Diferencia significativa entre APNF y controles, ¤ Diferencia significativa

entre DS y controles. Abreviaturas: APNF, Afasia Progresiva No Fluente; DS, Demencia Semántica; DTA, Demencia Tipo Alzheimer; FVF, fluidez verbal fonológica; FVS, fluidez verbal semántica.

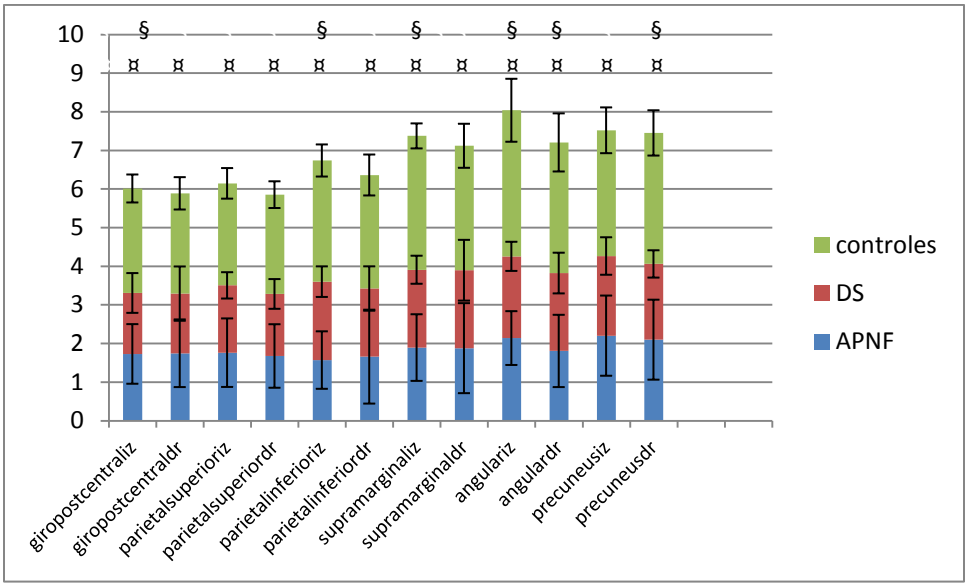


Figura 18. Comparación de medias de grosor cortical entre los grupos de APNF, DS y controles para los giros de la región parietal del cerebro. *Comparación post hoc de Mann-Whitney*: : ‡ Diferencia significativa entre APNF y DS, § Diferencia significativa entre APNF y controles, ¤ Diferencia significativa entre DS y controles. Abreviaturas: APNF, Afasia Progresiva No Fluente; DS, Demencia Semántica; DTA, Demencia Tipo Alzheimer; FVF, fluidez verbal fonológica; FVS, fluidez verbal semántica.

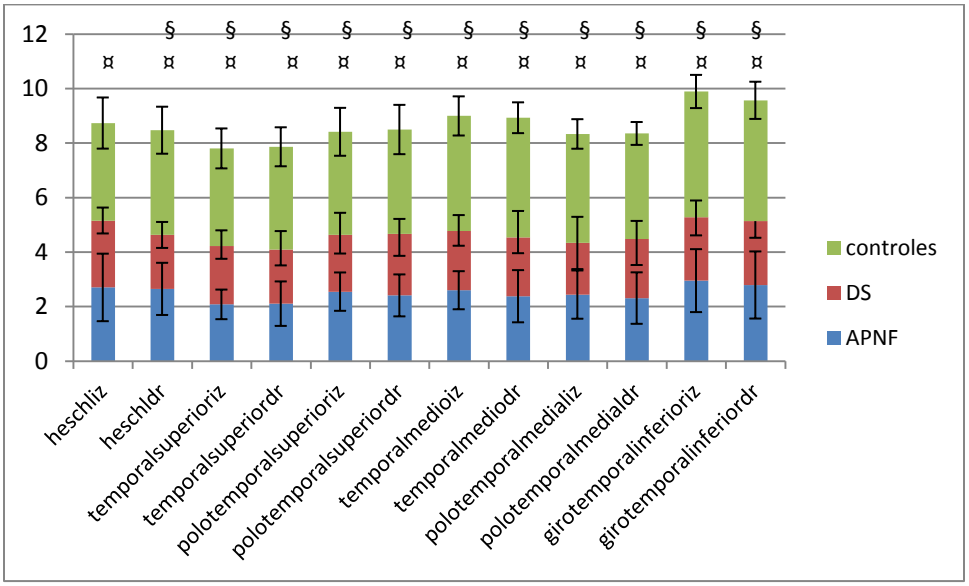


Figura 19. Comparación de medias de grosor cortical entre los grupos de APNF, DS y controles para los giros de la región temporal del cerebro. *Comparación post hoc de Mann-Whitney*: : ‡ Diferencia significativa entre APNF y DS, § Diferencia significativa entre APNF y controles, ¤ Diferencia significativa entre DS y controles. Abreviaturas: APNF, Afasia Progresiva No Fluente; DS, Demencia Semántica; DTA, Demencia Tipo Alzheimer; FVF, fluidez verbal fonológica; FVS, fluidez verbal semántica.

Además de la comparación entre medias de los diferentes grupos, se buscaron las diferencias entre medias entre el grosor cortical de las estructuras del hemisferio izquierdo comparadas con el hemisferio derecho al interior de cada uno de los grupos, tal como se muestra en las Tablas 21-23 y en las Figuras 20-22. El grupo con APNF tuvo una mayor asimetría en el grosor cortical del giro fusiforme de la región mesial del lóbulo temporal, siendo mayor el adelgazamiento cortical del giro fusiforme derecho (Tabla 21). En el grupo con DS se encontró una asimetría significativa en el giro de Heschl del lóbulo temporal, siendo el giro de Heschl derecho el que presenta un mayor adelgazamiento cortical (Tabla 22). En el grupo control se encontraron asimetrías en el grosor cortical del giro precentral, del área motora suplementaria y del giro recto, en la región frontal; y de los giros postcentral y angular del lóbulo parietal (Tabla 23).

Tabla 21

Diferencias entre el grosor cortical de los giros izquierdos y derechos para el grupo de pacientes con APNF

		Izquierdo		Derecho		
APNF		MEDIA	SD	MEDIA	SD	*P*
Frontal	Precentral	2,042	0,659	2,063	0,602	0,916
	Frontal superior dorsolateral	1,972	1,198	2,797	1,273	0,6
	Frontal superior orbital	2,752	0,761	2,639	1,082	0,6
	Frontal medio	2,925	0,852	2,380	0,724	0,115
	Frontal medial orbital	2,728	0,724	2,625	0,988	0,6
	Frontal inferior opercular	2,157	0,608	2,345	1,016	0,172
	Frontal inferior triangular iz	2,550	0,970	2,519	1,021	0,916
	Frontal inferior orbital	3,038	0,929	3,041	0,898	0,6
	Opérculo rolándico	2,219	0,771	2,262	1,215	0,916
	Área motora suplementaria	1,986	0,572	2,039	0,586	0,6
	Corteza olfatoria	2,383	1,313	1,927	0,772	0,345
	Frontal superior medial	2,054	0,910	2,407	0,869	0,345
	Frontal superior medial orbital	3,004	0,928	2,667	1,069	0,115
	Recto	3,256	0,996	2,934	1,068	0,172
	Paracentral	1,806	1,000	1,825	0,995	0,753
Mesial temporal	Ínsula	3,133	0,905	2,819	1,205	0,248
	Cíngulo anterior	2,578	0,771	2,617	0,995	0,6
	Cíngulo medio	2,267	1,004	2,487	1,061	0,115
	Cíngulo posterior	2,609	0,709	2,301	1,054	0,345
	Hipocampo	2,301	1,387	2,403	1,044	0,6
	Parahipocampal	2,983	1,239	2,641	1,101	0,115

	Amígdala	1,836	1,572	3,237	1,750	0,074
	Fusiforme	2,615	1,380	2,154	1,142	0,046*
Temporal	Heschl	2,705	1,239	2,651	0,957	0,753
	Temporal superior	2,082	0,543	2,109	0,816	0,6
	Polo temporal superior	2,550	0,703	2,413	0,769	0,248
	Temporal medio	2,602	0,698	2,382	0,957	0,172
	Polo temporal medial	2,441	0,885	2,314	0,944	0,172
	Giro temporal inferior	2,954	1,154	2,794	1,231	0,463
Parietal	Giro postcentral	1,731	0,772	1,748	0,876	0,916
	Parietal superior	1,763	0,887	1,678	0,822	0,463
	Parietal inferior	1,572	0,744	1,660	1,215	0,753
	Supramarginal	1,895	0,863	1,880	1,165	0,916
	Angular	2,142	0,697	1,808	0,936	0,345
	Precuneus	2,204	1,038	2,100	1,035	0,463

Método de Comparación: prueba de los rangos con signo de Wilcoxon. *valores significativos p <0.05; **valores altamente significativos p < 0.01. Abreviaturas: APNF, Afasia Progresiva No Fluente; DS, Demencia Semántica; DTA, Demencia Tipo Alzheimer; FVF, fluidez verbal fonológica; FVS, fluidez verbal semántica.

Tabla 22

Diferencias entre el grosor cortical de los giros izquierdos y derechos para el grupo de pacientes con DS.

DS		Izquierdo		Derecho		
		MEDIA	SD	MEDIA	SD	*P*
Frontal	Precentral	1,618	0,437	1,458	0,792	0,498
	Frontal superior dorsolateral	1,604	0,419	1,723	0,767	0,612
	Frontal superior orbital	2,242	0,506	2,260	0,439	0,612
	Frontal medio	1,803	0,580	1,829	0,781	1
	Frontal medial orbital	2,027	0,564	2,081	0,712	0,86
	Frontal inferior opercular	2,192	0,540	1,811	0,907	0,17
	Frontal inferior triangular	1,915	0,595	1,961	0,521	0,73
	Frontal inferior orbital	2,199	0,668	2,539	0,601	0,09
	Opérculo rolándico	2,544	0,761	2,236	0,914	0,39
	Área motora suplementaria	1,873	0,535	1,807	0,650	0,39
	Corteza olfatoria	3,061	1,001	2,696	0,839	0,236
	Frontal superior medial	1,950	0,492	1,806	0,423	0,31
	Frontal superior medial orbital	2,515	0,878	2,357	0,470	0,398
	Recto	2,454	0,459	2,581	0,573	0,398
	Paracentral	1,475	0,785	1,686	1,073	0,735
Mesial temporal	Ínsula	3,049	0,563	2,643	0,690	0,128
	Cíngulo anterior	2,564	0,640	2,466	0,470	0,612
	Cíngulo medio	2,456	0,561	2,422	0,287	0,735
	Cíngulo posterior	1,934	0,737	1,414	0,583	0,128
	Hipocampo	2,342	0,744	2,163	0,744	0,09
	Parahipocampal	2,225	0,721	2,356	0,724	0,398

	Amígdala	2,551	0,577	2,565	0,765	1
	Fusiforme	2,460	0,617	2,492	0,531	0,73
Temporal	Heschl	2,445	0,465	1,987	0,485	0,042*
	Temporal superior	2,140	0,468	1,980	0,577	0,612
	Polo temporal superior	2,080	0,683	2,262	0,811	0,398
	Temporal medio	2,175	0,543	2,160	0,582	0,612
	Polo temporal medial	1,903	0,967	2,163	0,949	0,236
	Giro temporal inferior	2,328	0,668	2,342	0,612	0,236
Parietal	Giro postcentral	1,578	0,515	1,544	0,703	0,398
	Parietal superior	1,698	0,333	1,606	0,385	0,612
	Parietal inferior	1,971	0,394	1,776	0,525	0,398
	Supramarginal	2,015	0,363	2,018	0,786	0,735
	Angular	2,116	0,377	2,016	0,527	0,735
	Precuneus	2,062	0,485	1,961	0,354	0,735

Método de Comparación: prueba de los rangos con signo de Wilcoxon. *valores significativos p <0.05; **valores altamente significativos p < 0.01. Abreviaturas: APNF, Afasia Progresiva No Fluente; DS, Demencia Semántica; DTA, Demencia Tipo Alzheimer; FVF, fluidez verbal fonológica; FVS, fluidez verbal semántica.

Tabla 23

Diferencias entre el grosor cortical de los giros izquierdos y derechos para el grupo de controles

Controles		Izquierdo		Derecho		
		MEDIA	SD	MEDIA	SD	*P*
Frontal	Precentral	2,930	0,439	2,821	0,465	0,021*
	Frontal superior dorsolateral	3,041	0,405	3,006	0,560	0,374
	Frontal superior orbital	3,576	0,206	3,681	0,389	0,767
	Frontal medio	3,277	0,612	3,261	0,597	0,594
	Frontal medial orbital	3,404	0,376	3,273	0,181	0,314
	Frontal inferior opercular	3,128	0,368	3,244	0,430	0,214
	Frontal inferior triangular	3,336	0,336	3,230	0,291	0,314
	Frontal inferior orbital	3,700	0,349	3,556	0,344	0,173
	Opérculo rolándico	3,459	0,418	3,473	0,618	0,515
	Área motora suplementaria	3,128	0,754	3,119	0,672	0,767
	Corteza olfatoria	4,093	0,623	3,848	0,633	0,051*
	Frontal superior medial	3,104	0,183	3,197	0,307	0,26
	Frontal superior medial orbital	3,573	0,466	3,839	0,438	0,139
	Recto	4,022	0,299	4,279	0,467	0,051*
	Paracentral	2,487	0,434	2,543	0,485	0,374
Mesial temporal	Ínsula	3,813	0,591	3,957	0,369	0,214
	Cíngulo anterior	3,747	0,455	3,712	0,423	0,953
	Cíngulo medio	3,870	0,463	3,770	0,416	0,441
	Cíngulo posterior	4,096	0,867	3,558	0,539	0,008
	Hipocampo	4,564	0,626	4,475	0,319	0,214

	Parahipocampal	4,488	0,379	4,657	0,264	0,038
	Amígdala	5,091	0,507	5,224	0,500	0,767
	Fusiforme	4,808	0,817	4,651	0,919	0,139
Temporal	Heschl	3,585	0,938	3,833	0,862	0,086
	Temporal superior	3,581	0,733	3,775	0,715	0,11
	Polo temporal superior	3,783	0,879	3,822	0,904	0,767
	Temporal medio	4,219	0,718	4,388	0,565	0,139
	Polo temporal medial	3,989	0,542	3,876	0,420	0,314
	Giro temporal inferior	4,610	0,609	4,432	0,682	0,066
Parietal	Giro postcentral	2,706	0,362	2,596	0,419	0,051*
	Parietal superior	2,641	0,396	2,570	0,346	0,594
	Parietal inferior	3,137	0,416	2,939	0,530	0,139
	Supramarginal	3,465	0,324	3,222	0,570	0,139
	Angular	3,782	0,815	3,382	0,752	0,038*
	Precuneus	3,255	0,593	3,392	0,586	0,051

Método de Comparación: prueba de los rangos con signo de Wilcoxon. *valores significativos p <0.05; **valores altamente significativos p < 0.01. Abreviaturas: APNF, Afasia Progresiva No Fluente; DS, Demencia Semántica; DTA, Demencia Tipo Alzheimer; FVF, fluidez verbal fonológica; FVS, fluidez verbal semántica.

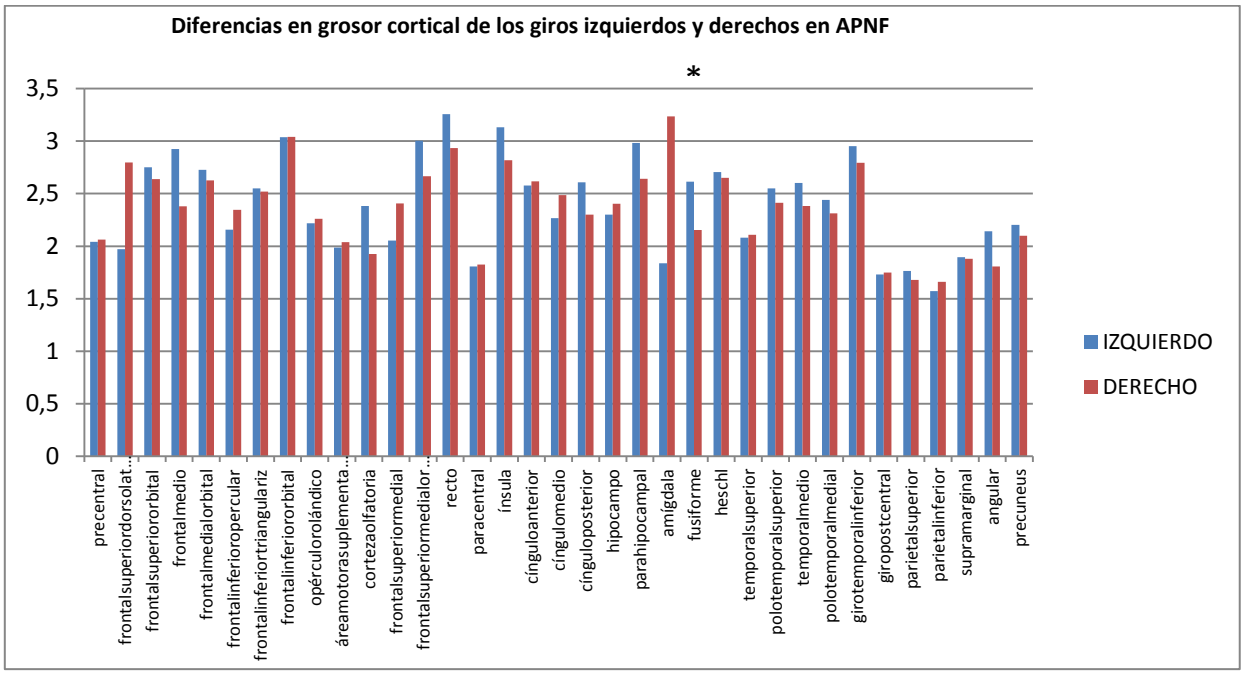


Figura 205. Diferencias entre el grosor cortical de los giros izquierdos y derechos para el grupo de pacientes con APNF. *Método de Comparación: prueba de los rangos con signo de Wilcoxon*. *valores significativos p <0.05; **valores altamente significativos p < 0.01. Abreviaturas: APNF, Afasia Progresiva No Fluente; DS, Demencia Semántica; DTA, Demencia Tipo Alzheimer; FVF, fluidez verbal fonológica; FVS, fluidez verbal semántica.

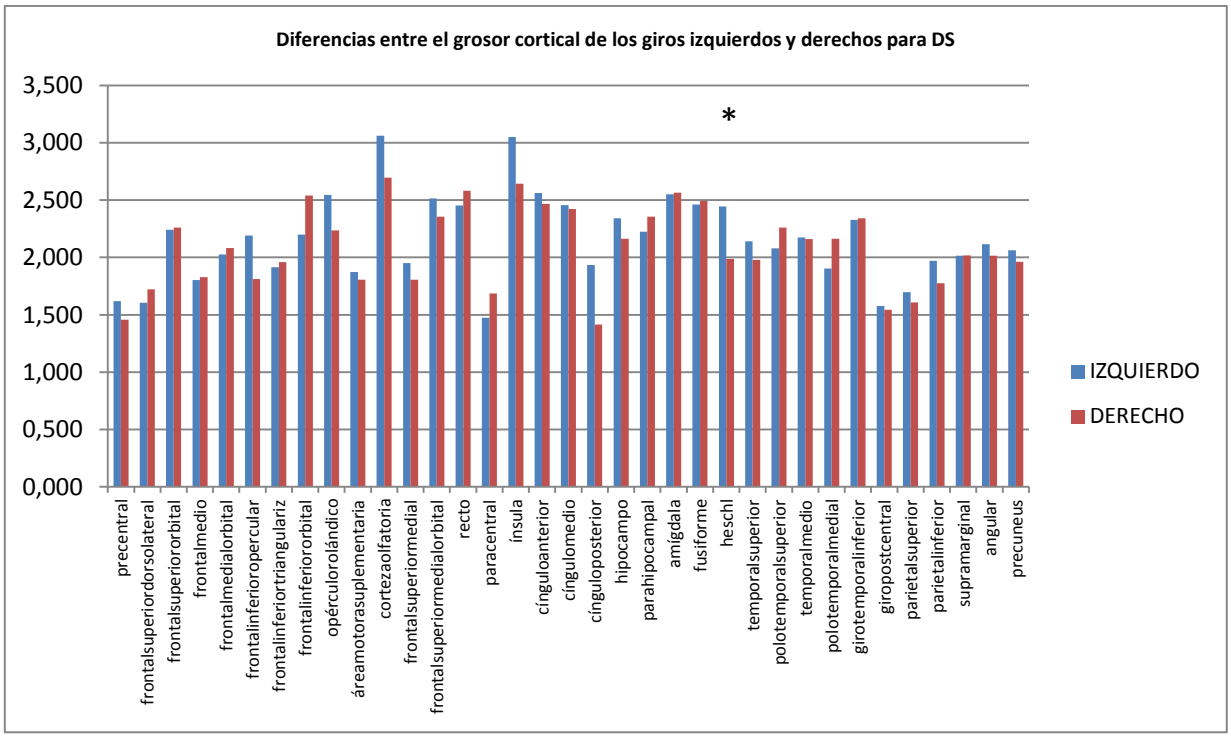


Figura 21. Diferencias entre el grosor cortical de los giros izquierdos y derechos para el grupo de pacientes con DS. *Método de Comparación: prueba de los rangos con signo de Wilcoxon*. *valores significativos p <0.05; **valores altamente significativos p < 0.01. Abreviaturas: APNF, Afasia Progresiva No Fluente; DS, Demencia Semántica; DTA, Demencia Tipo Alzheimer; FVF, fluidez verbal fonológica; FVS, fluidez verbal semántica.

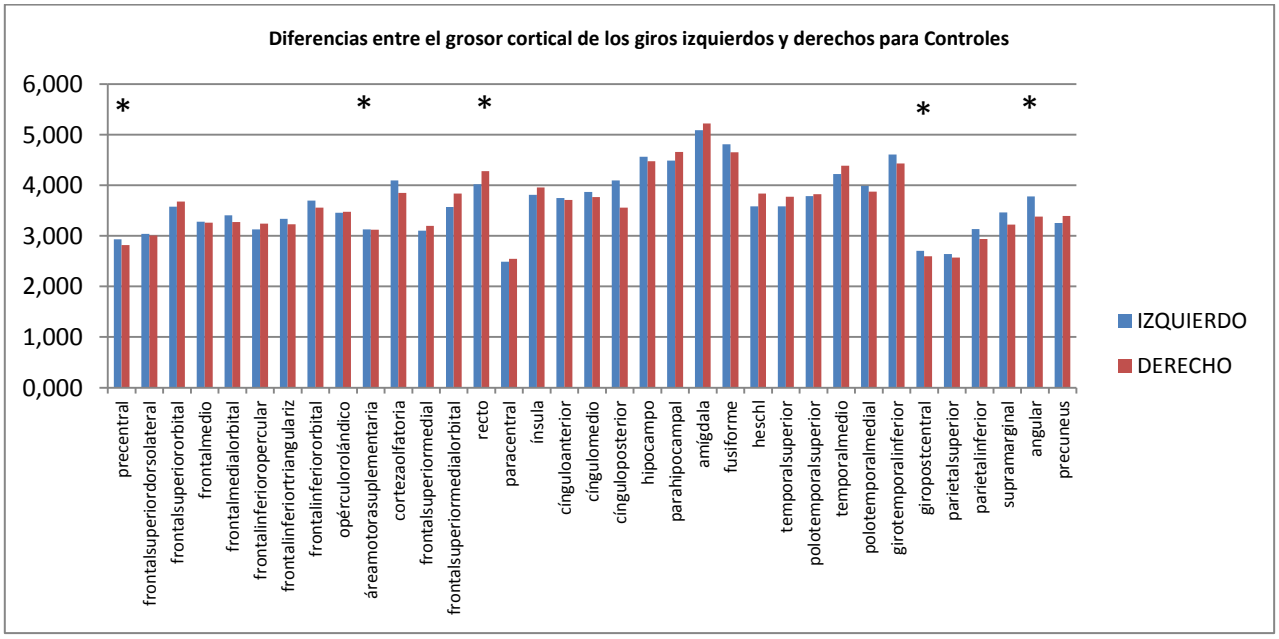


Figura 22. Diferencias entre el grosor cortical de los giros izquierdos y derechos para el grupo de controles. *Método de Comparación: prueba de los rangos con signo de Wilcoxon*. *valores significativos p

<0.05; **valores altamente significativos p < 0.01. Abreviaturas: APNF, Afasia Progresiva No Fluente; DS, Demencia Semántica; DTA, Demencia Tipo Alzheimer; FVF, fluidez verbal fonológica; FVS, fluidez verbal semántica.

Correlaciones Clínico-anatómicas en el grupo con APNF

Dado que en la literatura se ha descrito que el compromiso lingüístico en los pacientes con APNF está relacionado con la atrofia de la región perisilviana izquierda (Bonner et al., 2010; Grossman, 2010) o fronto-insular posterior izquierda (Gorno-Tempini et al., 2011) y se dispone de los datos del medida del grosor cortical de las circunvoluciones que forman parte de esta región, se condujo una correlación mediante el coeficiente de Spearman-Brown para explorar posibles relaciones entre el grosor cortical de esta región y el desempeño en las pruebas neuropsicológicas aplicadas. También se incluyó la prueba clínica Yesavage, que fue la única prueba de tamizaje que arrojó diferencias significativas entre los pacientes con APNF y otros grupos de pacientes (el grupo con DTA), pero no se encontraron correlaciones significativas para esta prueba.

Tal como se muestra en la Tabla 24, se encontró una correlación positiva significativa entre algunas de las circunvoluciones analizadas y las prueba de fluidez verbal y denominación. Existe una correlación significativa entre el opérculo rolándico del lóbulo frontal izquierdo y la prueba de denominación por confrontación visual. También se identificó una correlación significativa entre el giro frontal medial del lóbulo frontal izquierdo y la prueba de fluidez verbal fonológica. Finalmente, se identificó una correlación significativa entre la fluidez verbal semántica y las circunvoluciones frontal inferior (parte triangular) del lóbulo frontal izquierdo y temporal superior del lóbulo temporal izquierdo.

Tabla 24

Correlaciones entre los giros del área perisilviana izquierda y los puntajes obtenidos en las pruebas neuropsicológicas para el grupo con APNF

		grosor cortical total	giro frontal medial del lóbulo frontal izquierdo	giro frontal inferior de la región opercular del lóbulo frontal izquierdo	giro frontal inferior parte triangular del lóbulo frontal izquierdo	opérculo rolándico del lóbulo frontal izquierdo	área motora suplementaria del lóbulo frontal izquierdo	giro frontal superior medial izquierdo	giro temporal superior del lóbulo temporal izquierdo	polo temporal superior del lóbulo temporal izquierdo
Copia de la Figura de Rey	Correlation Coefficient	-0,57977104	0,17393131	-0,69572524	-0,46381683	-0,63774814	-0,0579771	-0,20291986	-0,46381683	-0,31887407
	Sig. (2-tailed)	0,22778396	0,74173393	0,12478934	0,3541643	0,17307111	0,91313179	0,69979797	0,3541643	0,53790056
	N	6	6	6	6	6	6	6	6	6
Dígito-símbolo	Correlation Coefficient	-.900*	-0,6	-.900*	-0,7	-1.000**	-0,3	-0,2	-0,7	-0,4
	Sig. (2-tailed)	0,03738607	0,28475698	0,03738607	0,1881204	.	0,62383766	0,74706008	0,1881204	0,50463158
	N	5	5	5	5	5	5	5	5	5
Trail making test a	Correlation Coefficient	-0,27322953	0,39466488	-0,33394721	-0,15179419	-0,45538256	0,27322953	-0,15179419	-0,15179419	-0,39466488
	Sig. (2-tailed)	0,60035459	0,43873925	0,51770021	0,7740575	0,36414325	0,60035459	0,7740575	0,7740575	0,43873925
	N	6	6	6	6	6	6	6	6	6
Prueba de Semejanzas	Correlation Coefficient	-0,14285714	-0,08571429	0,02857143	-0,31428571	-0,02857143	0,25714286	0,71428571	-0,31428571	-0,08571429
	Sig. (2-tailed)	0,78717201	0,87174344	0,95715452	0,54409329	0,95715452	0,62278717	0,11078717	0,54409329	0,87174344
	N	6	6	6	6	6	6	6	6	6
Prueba de Refranes	Correlation Coefficient	-0,52179393	-0,02898855	-0,34786262	-0,66673669	-0,46381683	0,31887407	0,75370235	-0,66673669	-0,46381683
	Sig. (2-tailed)	0,28834323	0,95652935	0,49925322	0,1480898	0,3541643	0,53790056	0,08352328	0,1480898	0,3541643
	N	6	6	6	6	6	6	6	6	6
Memoria Retrospectiva para eventos sociocultura les	Correlation Coefficient	0,08827348	-0,08827348	0	0,08827348	0,29424494	-0,26482045	-0,02942449	0,08827348	0,73561236
	Sig. (2-tailed)	0,8679337	0,8679337	1	0,8679337	0,57137046	0,61205524	0,955876	0,8679337	0,09561078
	N	6	6	6	6	6	6	6	6	6
Total largo plazo libre	Correlation Coefficient	0,41039134	0,15389675	0,10259784	0,66688593	0,30779351	-0,15389675	-0,66688593	0,66688593	0,56428809
	Sig. (2-tailed)	0,49253578	0,80482882	0,86959792	0,21889398	0,614384	0,80482882	0,21889398	0,21889398	0,32172334

	N	5	5	5	5	5	5	5	5	5
Grober total corto plazo libre	Correlation Coefficient	0,66688593	0,05129892	0,41039134	0,8720816	0,56428809	-0,20519567	-0,66688593	0,8720816	0,56428809
	Sig. (2-tailed)	0,21889398	0,93471285	0,49253578	0,05385422	0,32172334	0,74058194	0,21889398	0,05385422	0,32172334
	N	5	5	5	5	5	5	5	5	5
Errores fonológicos en denominación	Correlation Coefficient	-0,6172134	-0,18516402	-0,77151675	-0,46291005	-0,6172134	-0,49377072	-0,52463139	-0,46291005	-0,15430335
	Sig. (2-tailed)	0,19174436	0,72542821	0,07234296	0,35523243	0,19174436	0,31953692	0,28525219	0,35523243	0,77038192
	N	6	6	6	6	6	6	6	6	6
Denominación por confrontación visual de 64 figuras	Correlation Coefficient	0,66673669	0,69572524	0,46381683	0,52179393	**.812***	0,28988552	0,26089697	0,52179393	0,37685117
	Sig. (2-tailed)	0,1480898	0,12478934	0,3541643	0,28834323	0,04985759	0,57735179	0,61753382	0,28834323	0,46148284
	N	6	6	6	6	6	6	6	6	6
Fluidez verbal fonológica	Correlation Coefficient	0,69572524	**.812***	0,46381683	0,55078248	0,7826909	0,34786262	0,20291986	0,55078248	0,14494276
	Sig. (2-tailed)	0,12478934	0,04985759	0,3541643	0,25736933	0,06570385	0,49925322	0,69979797	0,25736933	0,78410837
	N	6	6	6	6	6	6	6	6	6
Fluidez verbal semántica	Correlation Coefficient	0,77142857	0,08571429	0,65714286	**.886***	0,71428571	-0,14285714	-0,6	**.886***	0,65714286
	Sig. (2-tailed)	0,0723965	0,87174344	0,15617493	0,01884548	0,11078717	0,78717201	0,208	0,01884548	0,15617493
	N	6	6	6	6	6	6	6	6	6
Escala de depresión Yesavage	Correlation Coefficient	-0,6	-0,3	-0,2	-0,5	-0,8	0,1	0,1	-0,5	-0,3
	Sig. (2-tailed)	0,28475698	0,62383766	0,74706008	0,39100222	0,10408804	0,87288857	0,87288857	0,39100222	0,62383766
	N	5	5	5	5	5	5	5	5	5

**. Correlation significativa a nivel de 0.01 (2-tailed).

*. Correlation significant al nivel de 0.05 (2-tailed).

Discusión

La APNF es ciertamente un desorden heterogéneo tanto en términos de perfil clínico como de patología subyacente (Carthery-Goulart et al., 2011). Adicionalmente, otras patologías como la DS, la APL y la EA se presentan con síntomas lingüísticos, dificultando la identificación de estos pacientes (J. R. Hodges et al., 2008; Le Rhun et al., 2006; Marra et al., 2007). El presente estudio se propuso caracterizar clínica y neuropsicológicamente a un grupo de pacientes con APNF, comparándolo con pacientes con diagnóstico de DS y DTA y un grupo control para identificar marcadores clínicos y neuropsicológicos que permitan diferenciar estos grupos entre sí.

A partir de la información recogida de las historias clínicas, del desempeño de los pacientes con APNF en las pruebas utilizadas y del análisis de las diferencias observadas respecto a los demás grupos (descritas en líneas anteriores), es posible identificar un perfil clínico y neuropsicológico de la APNF. A partir de las descripciones de los motivos de consulta (Tabla 6), se puede decir que la mayoría de pacientes con APNF incluidos en esta muestra, tuvieron anomia como síntoma inicial y en menor medida alteraciones en la escritura, agramatismo y alteraciones de la memoria episódica y el comportamiento. La anomia ha sido descrita como el síntoma inicial no sólo de la APNF sino también de otras patologías como la DTA, la DS y la APL, no obstante, en la APNF refleja un compromiso del procesamiento fonológico del lenguaje, a diferencia de la DS y la EA en que se debe a un compromiso de la red semántica del lenguaje (Rohrer et al., 2008). El lenguaje en todos estos pacientes es disfluente y está caracterizado en la mayoría de casos por apraxia del habla o agramatismo y en menor medida por parafasias, disprosodia y disortografía, lo cual ha sido descrito en numeroso estudios (Bonner et al., 2010; Leyton et al., 2011; Rohrer et al., 2008).

A partir de los resultados obtenidos en las escalas clínicas y pruebas neuropsicológicas, se puede decir que ciertamente se trata un desorden altamente heterogéneo (existe una alta dispersión de los puntajes obtenidos en las pruebas de tamizaje y neuropsicológicas), lo cual confirma hallazgos previos (Carthery-Goulart et al., 2011). Las pruebas de tamizaje y neuropsicológicas muestran que los pacientes con APNF

presentan en general un compromiso cognoscitivo generalizado y un alto número de síntomas de depresión.

El patrón de desempeño de este grupo en las pruebas neuropsicológicas (Figura 5) muestra: (a) Un mayor compromiso a nivel de la memoria verbal (Grober), siendo la evocación libre inferior a la evocación asistida por la clave de facilitación semántica, lo cual muestra que tienen mayores dificultades a nivel del recobro de información que a nivel de almacenamiento. (b) En la tarea de fluidez verbal, se observa una considerable disminución tanto para categorías semánticas como fonológicas, lo cual indica una dificultad en el acceso a la información lexical generalizada. (c) El grupo de APNF tuvo una mayor prevalencia de errores fonológicos en la prueba de denominación por confrontación visual. Los errores fonológicos reflejan desintegración en el proceso de codificación fonológica de los conceptos verbales y son característicos de este grupo de pacientes (Marczinski & Kertesz, 2006; Rohrer et al., 2008). (d) Es de notar que el grupo obtiene un mejor desempeño en la prueba que denominación por confrontación que en la otras pruebas de lenguaje del protocolo (FVS y FVF), lo cual puede explicarse por la relativa conservación del almacén de conocimientos semánticos que se ha descrito en estos pacientes. (e) Se observa un mejor rendimiento en comparación con las demás pruebas que integran el protocolo en la prueba TMT-A, la relativa conservación de esta función tiene sentido en el marco de la deficinición de la APNF como una disolución aislada y gradual de la función del lenguaje, con relativa conservación de otras funciones cognoscitivas. La relativa conservación de estos dominios y de la memoria no verbal (que no fue valorada en este estudio) ha sido descrita en estos pacientes (Ratnavalli, 2010). (f) Se evidencia una discrepancia en el rendimiento en tareas atencionales (TMT-A y dígito-símbolo), siendo considerablemente mejor el desempeño para tareas atencionales básicas, que requieren enfocar y sostener la atención, que para tareas atencionales más complejas que involucran también a la atención dividida y la memoria de trabajo (dígito-símbolo). (g) Se observa una disminución considerable del rendimiento en la copia de la figura compleja de Rey, algunos estudios han descrito un fenómeno apráxico en los pacientes con APNF (Xie et al., 2010).

El bajo rendimiento en las pruebas de memoria explícita verbal (Grober y memoria retrospectiva), de refranes y semejanzas puede estar relacionado con la naturaleza verbal de

estas pruebas, ya que es precisamente el lenguaje el dominio más comprometido en estos pacientes. Las pruebas de refranes y semejanzas son pruebas de conceptualización verbal, requieren del uso de habilidades metalingüísticas para su resolución, se han relacionado con la capacidad de abstracción categorial y conceptual, el razonamiento abstracto, el pensamiento asociativo, la comprensión verbal y formación de conceptos verbales(Wechsler & Fernández de la Peña, 2003). En suma, según el patrón de ejecución del grupo con APNF en el protocolo de clínica de memoria es posible afirmar que en general su desempeño es inferior en tareas de naturaleza verbal que no verbal, que la fluidez verbal está consistentemente disminuida (reflejando una característica primaria de este cuadro clínico), que la denominación por confrontación esta mejor conservada que la fluidez lingüística (reflejando la relativa conservación de los recursos semánticos en este grupo), que se observa una tendencia a desempeñarse mal en tareas práxicas viso-construccionales (lo cual ha sido ya descrito por algunos autores) y que en su perfil mnésico se observa un mejor desempeño en tareas de recobro asistidas por clave semántica que en recobro libre (lo cual muestra mayor compromiso en el nivel de recobro que en el de almacenamiento de la información).

En cuanto a las características de la muestra, se encontraron diferencias significativas en la distribución de edades de los grupos, pero no en cuanto a escolaridad y tiempo de evolución. Dado que la DTA es una demencia de inicio senil, mientras que la APNF y la DS son demencias preseniles se esperaba este resultado (Snowden et al., 1996).

A nivel clínico, se encontraron diferencias significativas entre los grupos de APNF y DTA en la escala de depresión geriátrica Yesavage. La comorbilidad entre el diagnóstico de APNF y los síntomas de depresión ha sido descrita (Snowden et al., 1996) y se explica por el alto grado de frustración que experimentan estos pacientes al no poder comunicarse eficientemente con los demás (como solían hacerlo). Adicionalmente, es infrecuente que en etapas tempranas de la enfermedad se presente pérdida de la introspección (suelen ser pacientes con una alta conciencia de su enfermedad), mientras que los pacientes con EA generalmente desarrollan anosognosia, de modo que la menor consciencia de sus problemas puede explicar sus más bajos índices de depresión (Montañés & Quintero, 2007).

El perfil de ejecución de los pacientes con APNF en la prueba MMSE es bastante disperso, evidencian un mayor compromiso que los otros grupos en tareas de atención y cálculo, de memoria y de lenguaje, lo cual puede reflejar un mayor compromiso cognoscitivo generalizado en comparación con los otros grupos. Dado que el MMSE es una prueba muy sensible a los déficits del lenguaje (su naturaleza es predominantemente verbal), es posible también que el bajo rendimiento de los pacientes con APNF en esta prueba esté explicado por su déficit lingüístico (el lenguaje es el principal compromiso de estos pacientes) (Le Rhun et al., 2006).

Entre los hallazgos neuropsicológicos, el hecho de que la fluidez verbal en los pacientes con APNF haya sido significativamente inferior que la de los pacientes con DTA y el grupo control es consistente con la pérdida de la fluidez verbal descrita en estos pacientes y que constituye uno de los síntomas cardinales de este cuadro clínico (Snowden et al., 1996). El bajo rendimiento en la prueba de refranes en el grupo con APNF en comparación con los de DTA y controles puede ser secundario al compromiso lingüístico inherente a la enfermedad, ya que se trata de una prueba de naturaleza verbal. Finalmente, el hecho de que no existan diferencias significativas en los puntajes obtenidos entre los grupos de APNF y controles en las pruebas de atención y praxis viso-construccional (TMT-A y figura de Rey), refleja el compromiso relativamente aislado de la función del lenguaje que se ha descrito que en estos pacientes (otros dominios diferentes al lenguaje, como la atención, la memoria no verbal y las habilidades viso-espaciales, construccionales suelen estar conservados hasta etapas tardías de la enfermedad) (J. Hodges, 2007). Entre los pacientes con DS y APNF no se encontraron diferencias significativas en los puntajes brutos de las pruebas neuropsicológicas aplicadas, esto posiblemente se deba a la naturaleza de las pruebas incluidas en el protocolo utilizado, varios estudios han concluido que se precisa de pruebas específicas que evalúen memoria semántica, repetición, comprensión gramatical, producción del habla, entre otros aspectos del lenguaje, para poder distinguir a los pacientes con APNF de los pacientes con DS (Carthery-Goulart et al., 2011; J. R. Hodges et al., 2008; Mesulam et al., 2009).

Un análisis al interior de las pruebas lingüísticas aplicadas mostró una significativa prevalencia de errores fonológicos en los pacientes con APNF en comparación con los

demás grupos. Las parafasias fonológicas han sido consideradas un síntoma distintivo de los pacientes con APNF y reflejan una alteración a nivel de la estructura fonológica del lenguaje que frecuentemente va de la mano del agramatismo; adicionalmente, los errores fonológicos se consideran un elemento diferenciador de la APNF respecto a otros grupos con dificultades en la producción el lenguaje, como aquellos con DTA (Rohrer et al., 2008). Por otra parte, los pacientes con DS tuvieron mayor prevalencia de errores semánticos, estos se manifiestan como categorizaciones semánticas incorrectas (ya sea de categorías relacionadas, por ejemplo jirafa por cebra; o por la substitución de una categoría específica por una categoría genérica, por ejemplo jirafa por animal) y reflejan un déficit primario a nivel del almacén de conocimiento verbal (Rohrer et al., 2008). Esta doble disociación (predominio de errores fonológicos en APNF y predominio de errores semánticos en DS) ha sido descrita y se considera una característica que apoya el diagnóstico diferencial entre APNF y DS (Ratnavalli, 2010; Rohrer et al., 2008).

Es contradictorio el hecho de que los pacientes con APNF hayan cometido un número mayor de errores descriptivos en comparación con los pacientes con DTA, ya que este tipo de error se ha asociado más frecuentemente con la DS y con DTA, no obstante, en el caso de los pacientes con APNF puede reflejar una dificultad en el acceso lexical más que un detrimento en el conocimiento semántico, como en el caso de los pacientes con DS y DTA. Estos hallazgos confirman que el tipo de error en denominación proporciona importante información sobre el defecto primario del lenguaje (p.e. si se trata de un déficit en percepción visual o del almacén de conocimiento verbal, o de la estructura fonológica del mensaje)(Marczinski & Kertesz, 2006).

Al interior de las pruebas lingüísticas también se analizó el efecto de las características categoriales de los estímulos visuales de la prueba de denominación por confrontación, encontrando un efecto de categoría en el caso de los pacientes con DS, comparados con el grupo de APNF. Los pacientes con DS tuvieron un peor desempeño al denominar estímulos pertenecientes a la categoría de seres vivientes, particularmente cuando se trataba de estímulos vivos de alta complejidad visual. Estos déficits selectivos para categorías de sustantivos han sido descritos en pacientes con DS y por lo general están ligados al compromiso de la red semántica. El efecto de la categoría ha sido frecuentemente asociado con unas patologías más que con otras facilitando el diagnóstico diferencial, en

este caso el hecho de que los pacientes con APNF no presenten efecto de la categoría pero los de DS sí, confirma hallazgos descritos previamente (Lambon Ralph et al., 2007; Rohrer et al., 2008).

Los pacientes con APNF obtuvieron un promedio significativamente inferior de palabras por minuto en todas las categorías semánticas y fonológicas estudiadas en comparación con los pacientes con DTA y controles. Dado que clínicamente la fluidez verbal está comprometida en la APNF, se esperaba que estos pacientes produjeran peores resultados en la prueba de fluidez verbal (Marczinski & Kertesz, 2006). Aunque se ha descrito que por lo general los pacientes con APNF se desempeñan mejor en fluidez verbal semántica que fonológica, en esta muestra no se evidenció esta tendencia. Algunos estudios han encontrado mayor disminución de la fluidez verbal fonológica en la APNF, mientras que otros no (Carthery-Goulart et al., 2011; Gorno-Tempini et al., 2004). El mayor número de errores producidos por repetición de palabras (perseveraciones) en la prueba de fluidez verbal, evidenciado en el grupo de DTA puede estar explicado por déficits en memoria de trabajo (el paciente olvida haber dicho ya esa palabra), lo cual tiene sentido en vista de que los pacientes con DTA se caracterizan por tener dificultades en memoria episódica y de trabajo (Marczinski & Kertesz, 2006).

El análisis de reducción de datos mediante la técnica de análisis de componentes principales (ACP) permitió identificar tres factores que reúnen las características neuropsicológicas esenciales de los grupos y que son claves para la diferenciación de los mismos. Tres factores explicaron el 79,87% de la varianza total. El primer factor se relacionó con pruebas de memoria verbal (Grober a corto y largo plazo). El segundo factor involucró pruebas de evocación lexical y funciones ejecutivas (FVF, denominación por confrontación visual, refranes y semejanzas), la FVF y denominación involucran principalmente procesos de recobro lexical relacionados con el lenguaje, aunque se considera que la prueba de FVF también implica la participación del ejecutivo central de la memoria de trabajo, por lo cual a menudo se utiliza como una medida de funcionamiento ejecutivo (Marczinski & Kertesz, 2006); las pruebas de refranes y semejanzas están relacionadas con la capacidad de abstracción conceptual, que es un proceso implicado en el funcionamiento ejecutivo (Hernandez, Montañés, Gámez, Cano, & Nuñez, 2007). El tercer

factor incluyó tres pruebas que miden habilidades viso-construccionales y atencionales: (a) la prueba Trail Making Test forma A (TMT-A), (b) y la prueba dígito-símbolo, que miden atención sostenida y dividida, y (c) la copia de la figura de compleja de Rey, una prueba que mide habilidades viso-construccionales (Hernandez et al., 2007).

En general, existe una alta dispersión de los puntajes de los pacientes y un número reducido de casos incluidos en el análisis (los pacientes que tenían algún dato faltante en las pruebas incluidas en los factores fueron excluidos del análisis), por lo cual es difícil encontrar disociaciones en la distribución de los puntajes y las tendencias encontradas deben ser interpretadas con cautela. No obstante, el análisis de las puntuaciones individuales de los pacientes en los factores 1 2 y 3 (Figuras 10,11 y 12) muestra que los controles, los pacientes con DTA y los pacientes con DS mostraron en general una menor dispersión de los datos que el grupo de APNF (aunque en los grupos con DTA y DS en términos de valores absolutos hubo algunos casos fuera de la norma, especialmente en el grupo con DS), lo cual confirma la mayor heterogeneidad clínica del grupo con APNF que ha sido descrita (Carthery-Goulart et al., 2011).

Sólo los controles mostraron una clara tendencia a desempeñarse mejor que los pacientes con APNF en el factor de memoria verbal (Figuras 10 y 12), lo cual muestra el compromiso en memoria verbal que presentan todos los grupos de pacientes (DTA, DS y APNF). En los pacientes con DTA se ha descrito un síndrome amnésico que explica el bajo rendimiento en pruebas de memoria declarativa (Marra et al., 2007; Montañés & Brigard, 2001) y en los pacientes con afasia progresiva primaria, como en el caso de los DS y APNF, se ha descrito un pobre desempeño en pruebas de memoria verbal debido al compromiso lingüístico de estos pacientes (que rinden mejor en pruebas de memoria no verbal, ya que no tienen síndrome amnésico) (J. Hodges, 2007; Snowden et al., 1996).

Se observa una tendencia de los pacientes con DTA a desempeñarse mejor que los de APNF en el factor de recobro lexical y funciones ejecutivas. Tal como se ha señalado anteriormente, el compromiso lingüístico de los pacientes con APNF afecta su desempeño no sólo en pruebas que miden lenguaje (como la fluidez verbal y la denominación por confrontación visual) sino también en pruebas que aunque midan otros dominios cognoscitivos son de naturaleza verbal (en este caso las pruebas de refranes y semejanzas).

No obstante, también se ha descrito un mayor compromiso en funciones ejecutivas en pacientes con APNF y otros síndromes con patología tau positiva (como la DCB) en comparación con la DTA y la DS (Xie et al., 2010).

También se observa una tendencia de los pacientes con DS a desempeñarse mejor que los grupos con APNF y DTA en el factor de habilidades viso-construccionales y atencionales (Figuras 11 y 12). Las habilidades viso-construccionales estuvieron en general preservadas en estos pacientes, confirmando hallazgos previos (Carthery-Goulart et al., 2011; Ratnavalli, 2010). Por otra parte se ha descrito afectación de la praxis viso-construccional en pacientes con DTA (Le Rhun et al., 2006; Snowden et al., 1996) y una mayor dificultad en pruebas ejecutivas y viso-construccionales en pacientes con patología tau positiva como en la DCB y la APNF (Xie et al., 2010).

Un análisis discriminante permitió identificar que las variables incluidas en el ACP que explican el máximo de la varianza total y permiten discriminar mejor a los grupos, fueron las pruebas Grober a largo plazo, Grober a corto plazo, semejanzas, dígito-símbolo y refranes. Las pruebas Grober y Buschke a corto y a largo plazo son pruebas de memoria explícita verbal que miden el aprendizaje a través de ensayos sucesivos con codificación controlada (Grober, Buschke, Crystal, Bang, & Dresner, 1988). Las pruebas de refranes y semejanzas miden la capacidad de abstracción conceptual y categorial, son adaptaciones de la batería de pruebas WAIS-III (Hernandez et al., 2007). Finalmente, la prueba dígito símbolo mide atención sostenida y dividida, es una adaptación de la prueba dígitos-claves de la batería WAIS-III (Hernandez et al., 2007). Llama la atención que ninguna prueba de lenguaje de las incluidas en el protocolo fue considerada de importancia para las funciones discriminativas del análisis; este hallazgo confirma que los puntajes numéricos en pruebas de producción lingüística tradicionales como la denominación por confrontación y la fluidez verbal, no distinguen entre pacientes con DS y APNF porque ambos grupos se desempeñan por debajo de los niveles esperados (Hodges, 2008, Repeat and Point). Así mismo, el hecho de que las pruebas figura de Rey y TMT-A tampoco fueran consideradas relevantes en este análisis, confirma los hallazgos de las comparaciones intergrupales en que no se encontraron diferencias significativas en la ejecución de los grupos en estas pruebas (Figura 5).

El análisis discriminante permitió a su vez, hacer una exploración de cómo las variables identificadas a través del ACP pueden detectar a los pacientes pertenecientes a cada grupo. La clasificación final basada en las variables extraídas por el análisis permitió la correcta clasificación del 81,1% de los participantes del estudio en los grupos diagnósticos y control desde un rango de 100% de los controles hasta un 50% de pacientes con DS. La clasificación final a partir del análisis discriminante sugiere que el protocolo de pruebas utilizado es altamente confiable para discriminar sujetos sanos de pacientes (100%) y para identificar pacientes con DTA, pero no es herramienta suficiente para lograr discriminar pacientes con APNF y DS (Figura 13). Es importante aclarar que estos resultados son exploratorios y deben confirmarse en otras muestras de mayor tamaño.

Un análisis del grosor cortical de algunos de los pacientes con DS y APNF respecto a un grupo control usado como referencia, mostró que existen diferencias significativas entre los pacientes con APNF y los de DS en los giros frontal medial izquierdo y el giro recto izquierdo del lóbulo frontal (en las demás regiones cerebrales no se identificaron diferencias significativas entre estos grupos). El giro frontal medial izquierdo corresponde a las áreas 9 y 10 de Brodmann y funcionalmente se ha relacionado con la memoria, el lenguaje y las funciones ejecutivas; en cuanto a la memoria se le ha ligado a procesos de creación de estrategias para recuperación de información (metamemoria) y a la memoria de trabajo (Zhang, Leung, & Johnson, 2003); en cuanto al lenguaje, se le ha relacionado con procesos lingüísticos complejos como el procesamiento sintáctico (Wang et al., 2008), la comprensión de metáforas (Shibata, Abe, Terao, & Miyamoto, 2007), la generación de frases (Brown, Martinez, & Parsons, 2006), entre otros; en cuanto a las funciones ejecutivas, se le ha asociado con el uso de estrategias verbales en el procesamiento ejecutivo, en el razonamiento inferencial, la toma de decisiones y regulación del comportamiento (Bernal & Perdomo, 2008). El giro recto izquierdo por su parte, se ha relacionado con el procesamiento olfativo (Miyanari et al., 2007), la toma de decisiones (Ernst et al., 2004) y la asociación entre rostros y nombres (Herholz et al., 2001). En ambos casos hubo un mayor adelgazamiento cortical en los pacientes con DS, en quienes se han descrito mayores dificultades en regulación del comportamiento y en la asociación entre rostros y nombres en comparación con los pacientes con APNF (Bonner et al., 2010; Kertesz et al., 2010). Adicionalmente, tanto en pacientes con DS como con APNF han sido

descritas dificultades en el uso de estrategias verbales para el procesamiento ejecutivo, de modo que el mayor adelgazamiento cortical de esta región en ambos grupos con relación los controles tiene sentido.

Además del análisis de las diferencias intergrupales del grosor cortical, se realizó un análisis de las diferencias en la simetría hemisférica de los diferentes giros cerebrales. Se encontró que el grupo con APNF tuvo una mayor asimetría en el grosor cortical del giro fusiforme de la región mesial del lóbulo temporal, siendo mayor el adelgazamiento cortical del giro fusiforme derecho. Este giro, es una extensión de las áreas asociativas visuales y se ha ligado a funciones que requieren de asociaciones visuales-lingüísticas como por ejemplo, el reconocimiento de rostros y objetos y la asociación entre los grafemas y la ortografía; además, se cree que esta región está involucrada en el procesamiento de asociaciones léxico-semánticas y se ha descrito que el daño a esta región se manifiesta con síntomas como la anomia, las parafasias semánticas, la prosopagnosia y las dificultades viso-construccionales, entre otros (Bernal & Perdomo, 2008). En el grupo con DS se encontró una asimetría significativa en el giro de Heschl del lóbulo temporal, siendo el giro de Heschl derecho el que presenta un mayor adelgazamiento cortical. Esta estructura corresponde a las áreas 41 y 42 de Brodmann y se conoce también como la corteza auditiva primaria, se cree que está involucrado en el procesamiento básico de los estímulos auditivos y su daño bilateral se manifiesta como sordera cortical (agnosia auditiva) (Bernal & Perdomo, 2008).

Finalmente, se exploraron las relaciones clínico-anatómicas al interior del grupo de APNF, mediante la correlación de las medidas de grosor cortical de las circunvoluciones que forman parte de la región perisilviana izquierda y los puntajes obtenidos en las pruebas neuropsicológicas que integran el protocolo de evaluación. El análisis se limitó a esta región cerebral porque que en los pacientes con APNF se ha descrito atrofia focal circunscrita a este área (Bonner et al., 2010), de hecho, la atrofia o hipoperfusión de esta región ha sido incluida como criterio para el diagnóstico de APNF soportado por imágenes (Gorno-Tempini et al., 2011). Consistentemente con el hecho de que el compromiso primario de la APNF es en el lenguaje, se encontraron correlaciones positivas significativas entre el grosor cortical de las circunvoluciones que integran esta región y las puntuaciones

en las pruebas lingüísticas incluidas en el protocolo de clínica de memoria, pero no entre estas regiones y los puntajes obtenidos en otras que no miden lenguaje, lo cual confirma el rol o implicación de estas áreas en la función del lenguaje. Se encontró una correlación significativa entre el opérculo rolándico del lóbulo frontal izquierdo y la prueba de denominación por confrontación visual, lo cual tiene sentido en vista de que en el opérculo rolándico del lóbulo frontal izquierdo se encuentra el área de Broca, área de vital importancia para lenguaje y que se ha ligado a funciones de procesamiento lexical (Sahin, Pinker, & Halgren, 2006). Dado que el procesamiento lexical es necesario para poder denominar objetos, esta correlación tiene sentido. El área de Broca también se ha relacionado con otras funciones lingüísticas como la programación motora del habla y el procesamiento fonológico y sintáctico (Heim, Opitz, Muller, & Friederici, 2003), lo cual puede explicar al menos en parte la mayor proporción de errores fonológicos producidos por este grupo de pacientes en la prueba de denominación. También se identificó una correlación significativa entre el giro frontal medial del lóbulo frontal izquierdo y la prueba de fluidez verbal fonológica, otros estudios han descrito una relación entre esta circunvolución y la fluidez verbal (Abrahams et al., 2003). Finalmente, se identificó una correlación significativa entre la fluidez verbal semántica y la circunvolución frontal inferior (parte triangular) del lóbulo frontal izquierdo, que también está involucrada con la fluidez verbal, la evocación lexical y el procesamiento fonológico (Bernal & Perdomo, 2008), y entre la fluidez verbal semántica y el giro temporal superior del lóbulo temporal izquierdo, que forma parte del área de Wernicke, área crucial para el procesamiento del lenguaje receptivo que también se ha relacionado con el procesamiento semántico y la generación interna de las palabras (procesos relacionados con la fluidez verbal semántica) (Bernal & Perdomo, 2008).

En suma, los pacientes con APNF presentan una mayor atrofia cortical promedio que los controles, pero menor atrofia cortical global que los pacientes con DS. Con respecto a los controles, los pacientes con APNF presentan adelgazamiento cortical en todas las regiones corticales estudiadas (lóbulo frontal, estructuras mesiales, lóbulo temporal y lóbulo parietal), de manera que las medidas de grosor cortical en esta muestra no reflejan el patrón de atrofia focal circunscrita a la región perisilviana que ha sido reportada por estudios precedentes (Gorno-Tempini et al., 2011; Ratnavalli, 2010). No obstante, un

análisis de las correlaciones existentes entre las estructuras que componen la región perisilviana izquierda y el perfil de ejecución del grupo con APNF en las pruebas neuropsicológicas, mostró que dicha región se correlaciona selectivamente con las pruebas lingüísticas del protocolo utilizado, lo cual confirma su importante rol que tiene esta región en la función del lenguaje en estos pacientes, que ha sido descrita (Gorno-Tempini et al., 2011; Grossman, 2010).

Respecto al estudio genético reportado por Lopez y colaboradores (Granadillo de Luque & Zarante, 2008; Lopez et al., 2010), la secuenciación de los exones de los genes MAPT y PGRN en algunos de estos pacientes identificó sendas mutaciones en dos pacientes con APNF. Estos genes están asociados al cromosoma 17 y la participación de los mismos ha sido descrita y establecida como criterio que apoya el diagnóstico de APNF con patología definitiva (Gorno-Tempini et al., 2011; Grossman, 2010). Estos resultados, sin embargo, deben ser interpretados con cautela, ya que los cambios se registraron en intrones (partes de la unidad de transcripción del ADN y ARN que no codifican para la síntesis de proteínas) y según los análisis del estudio no alteran la formación de la proteína. En estos pacientes se hará una segunda secuenciación (determinación del orden preciso en que se encuentran los nucleótidos en una parte del gen) para determinar el impacto real de estos hallazgos.

Algunas de la limitaciones de este estudio incluyen: (a) que según algunos autores, el hecho de que el diagnóstico de los pacientes se haga clínicamente, sin confirmación neuropatológica de la etiología de la enfermedad constituye una limitación (Carthery-Goulart et al., 2011). En el futuro, el reconocimiento de mutaciones patogénicas en esta muestra permitirá hacer un diagnóstico de APNF con patología definitiva, el grupo de genética de la Universidad Javeriana ya está adelantando progresos en este campo (Lopez et al., 2010), (b) que se condujo un análisis de componentes principales de tipo exploratorio para extraer las características neuropsicológicas esenciales de la muestra y aunque la solución factorial fue consistente con los hallazgos de las comparaciones intergrupales y arrojó interesantes premisas sobre las características neuropsicológicas de los grupos, debido al relativamente pequeño tamaño de la muestra se reconoce que la solución factorial puede ser inestable y debe ser interpretada con precaución, los hallazgos no pueden ser

generalizados más allá de la muestra de este estudio (c) que los criterios diagnósticos utilizados para la clasificación de los pacientes no incluían a la variante logopénica (que fue incluida entre las APP a penas en el año 2011), razón por la cual es muy posible que tales pacientes hayan sido diagnosticados con APNF, aumentando la heterogeneidad de las características clínicas y neuropsicológicas de la muestra (d) que el protocolo de evaluación utilizado no incluyó una evaluación cualitativa del habla (necesaria para el diagnóstico de apraxia del habla), pruebas de procesamiento semántico (claves para identificar la variante semántica) o pruebas de procesamiento de frases (claves para separar la APNF de la APL). Trabajos futuros deben explorar el valor de pruebas adicionales para distinguir la APNF de la DS y de la APL.

En consideración con las limitaciones identificadas, para estudios futuros se sugiere: (a) tomar en cuenta la distinción entre la APNF y la APL, ya que la importancia de esta distinción parece ser el sustrato neural subyacente (hay creciente evidencia que la mayoría de pacientes con APL tiene EA como patología subyacente) (Carthery-Goulart et al., 2011; Gorno-Tempini et al., 2008), (b) Incluir pruebas que midan procesamiento fonológico y semántico y memoria de trabajo en el protocolo de evaluación, tal como ha sido sugerido por otros autores (Carthery-Goulart et al., 2011; J. R. Hodges et al., 2008; Leyton et al., 2011; Mesulam et al., 2009), (c) replicar los análisis por componentes y discriminativo en una muestra de mayor tamaño (d) buscar incluir biomarcadores de la enfermedad (por ejemplo, secuenciaciones genéticas que permitan identificar mutaciones patogénicas conocidas).

En conclusión, los pacientes con APNF tienen un perfil clínico, neuropsicológico y patológico distinguible de otras patologías con compromiso del lenguaje, como la DTA y la DS. Las investigaciones en las APP tienen considerable impacto tanto a nivel clínico (ya que orientan el diagnóstico diferencial), como en la formulación de teorías del funcionamiento del lenguaje. En particular, las investigaciones en la APNF contribuyen a nuestro entendimiento de los procesos motor, fonológico, y sintáctico del cerebro.

Anexos A

Tabla A-1

Criterios Diagnósticos de Lund-Manchester para la Demencia Frontotemporal

Criterios principales
Trastornos de la conducta
Inicio insidioso y progresión lenta
Pérdida precoz de la introspección personal, negligencia en el cuidado personal
Pérdida precoz de la introspección social, descuido de las normas de buen comportamiento social
Signos precoces de desinhibición
Rigidez e inflexibilidad mental
Conducta hiperoral
Conducta perseverativa y estereotipada
Conducta de utilización
Distraibilidad excesiva, impulsividad, impersistencia
Anosognosia precoz
Síntomas afectivos
Depresión, ansiedad, sentimentalismo excesivo, ideación fija o de suicidio, delirio (en estados iniciales, transitorio)
Manifestaciones hipocondríacas (en estados iniciales, transitorio)
Indiferencia emocional, apatía
Ausencia de iniciativa, inercia, pérdida de la espontaneidad
Alteraciones del habla
Reducción progresiva del habla
Estereotipias en el lenguaje
Ecolalia y perseveración
Mutismo, en fase avanzada
Orientación espacial y praxias
(indemnes)
Signos físicos
Aparición precoz de reflejos de desinhibición cortical
Incontinencia urinaria precoz
Acinesia, rigidez, temblor, en fases avanzadas
Presión arterial baja y lábil

Pruebas complementarias
Electroencefalograma normal en estadios con demencia muy evidente
Pruebas de neuroimagen cerebral (estructural, funcional, o ambas): anormalidad de predominio frontal, temporal anterior, o ambos
Exploración neuropsicológica: alteración intensa en las pruebas exploratorias de las funciones frontales, en ausencia de trastorno notable de la memoria, el lenguaje y la percepción espacial
Aspectos que apoyan el diagnóstico
Inicio antes de los 65 años
Antecedente de un trastorno similar en un familiar de primer grado
Enfermedad de la membrana motora (parálisis bulbar, debilidad y atrofia muscular, fasciculaciones)
Aspectos que excluyen el diagnóstico
Inicio brusco, episodios intercurrentes de deterioro agudo
Traumatismo craneal previo próximo al inicio de las manifestaciones
Trastorno de memoria intenso en fases iniciales de la demencia
Desorientación espacial, pérdida del entorno habitual o dificultad para localizar objetos en fases iniciales de la demencia
Apraxia intensa en fases iniciales de la demencia
Logoclonías y pérdida rápida de la cadena de pensamiento
Mioclonías
Deficiencias de tipo seudobulbar o de la médula espinal
Ataxia cerebelosa
Coreoatetosis
Electroencefalograma con alteraciones intensas en fases iniciales de la demencia
Alteraciones de localización predominantemente posrrolándica en las pruebas de neuroimagen estructural o funcional o lesiones cerebrales multifocales en la TC o la IRM
Resultados en las pruebas de laboratorio indicativos de disfunción cerebral o de enfermedad inflamatoria (p.ej., esclerosis múltiple, sífilis, sida o encefalitis herpética)
Datos de exclusión relativa
Alcoholismo crónico
Hipertensión arterial de larga evolución
Antecedentes personales de evento vascular cerebral (claudicación intermitente)

Tabla A-2

Criterios de McKhan para la Demencia Fronto-temporal

1. El desarrollo de déficits conductuales o cognoscitivos manifestados por cualquiera de los siguientes:
a. Cambios tempranos y progresivos en la personalidad, caracterizados por dificultad en modular el comportamiento, resultando generalmente en respuestas o actividades inapropiadas. b. Cambios tempranos y progresivos en el lenguaje, caracterizados por problemas con la expresión del lenguaje o dificultad severa y problemas con el significado o denominación de las palabras.
2. Los déficits indicados en 1a o 1b causan deterioro significativo en el funcionamiento social u ocupacional y representa un declinar significativo desde un nivel de funcionamiento previo.
3. El curso está caracterizado por un comienzo gradual y un declinar continuo en la función.
4. Los déficits indicados en 1a o 1b no son causados por otras condiciones del sistema nerviosos (p.e. accidentes cerebro-vasculares), condiciones sistémicas o condiciones inducidas de SA.
5. Los déficits no ocurren exclusivamente durante un delirio.
6. La alteración no puede ser mejor explicada por otros diagnósticos psiquiátricos.

Tabla A-3

Criterios Diagnósticos NINCDS/ADRDA para el Diagnóstico de la Enfermedad de Alzheimer

- Criterios para el diagnóstico clínico de enfermedad de Alzheimer probable
- Demencia, diagnosticada mediante examen clínico y documentada con el miniexamen mental de Folstein, la escala de demencia de Blessed, u otras similares, y confirmada con test neuropsicológicos
- Deficiencias en dos o más áreas cognitivas
- Empeoramiento progresivo de la memoria y de otras funciones cognitivas
- No alteración del nivel de conciencia
- Comienzo entre los 40 y los 90 años, con mayor frecuencia después de los 65,
- Ausencia de alteraciones sistémicas u otras enfermedades cerebrales que pudieran producir el deterioro progresivo observado de la memoria y de las otras funciones cognitivas

---

- II. Apoyan el diagnóstico de "enfermedad de Alzheimer probable"
- Deterioro progresivo de alguna función cognitiva específica como lenguaje, (afasia) habilidades motoras (apraxia) y trastornos de la percepción (agnosia).
- Alteraciones conductuales y en la realización de las actividades diarias habituales
- Antecedentes familiares de trastorno similar, especialmente si obtuvo confirmación anatomopatológica,
- Pruebas complementarias:
    - líquido cefalorraquídeo normal, en las determinaciones estándar
    - EEG normal, o con alteraciones inespecíficas como incremento de la actividad de ondas lentas,
- Atrofia cerebral en TAC, objetivándose progresión de la misma en observación seriada

---

- III. Aspectos clínicos compatibles con el diagnóstico de "enfermedad de Alzheimer probable", tras excluir otras causas de demencia
- Mesetas en la progresión de la enfermedad
- Síntomas asociados de depresión, insomnio, incontinencia, ideas delirantes, ilusiones, alucinaciones, accesos emocionales, físicos o verbales, alteraciones de la conducta sexual, pérdida de peso.
- Otras alteraciones neurológicas en algunos pacientes, especialmente en los que se hallan en fase avanzada, como hipertonía, mioclonías o alteración de la marcha.
- Convulsiones, en fase avanzada de la enfermedad.
- TAC cerebral normal para la edad del paciente.

- IV. Aspectos que convierten el diagnóstico de "enfermedad de Alzheimer probable" en incierto o improbable
- Instauración brusca o muy rápida
- Manifestaciones neurológicas focales como hemiparesia, alteración de la sensibilidad o de los campos visuales, o incoordinación en fases tempranas de la evolución
- Convulsiones o alteraciones de la marcha al inicio o en fases muy iniciales de la enfermedad

---

- V. Diagnóstico clínico de enfermedad de Alzheimer posible
- Demencia, con ausencia de otras alteraciones sistémicas, psiquiátricas y neurológicas que puedan causar esa demencia, pero con una instauración, manifestaciones o patrón evolutivo que difieren de lo expuesto para el diagnóstico de "enfermedad de Alzheimer probable"
- Presencia de una segunda alteración, cerebral o sistémica, que podría producir demencia pero que no es considerada por el clínico como la causa de esta demencia
- En investigación, cuando se produce deterioro gradual e intenso de una única función cognitiva, en ausencia de otra causa identificable.

- VI. Criterios para el diagnóstico de enfermedad de Alzheimer definitiva
- Criterios clínicos de "enfermedad de Alzheimer probable", y
- Comprobación histopatológica, obtenida a través de biopsia o autopsia.

Tabla A-4

Criterios Básicos para el Diagnóstico de una Afasia Progresiva Primaria, basados en Mesulam (Gorno-Tempini et al., 2011)

Criterios de inclusión y exclusión para el diagnóstico de APP: Basados en los criterios de Mesulam
Inclusión: los criterios 1–3deben ser contestados afirmativamente.
1. La característica clínica más prominente es la dificultad con el lenguaje.
2. Estos déficits son la causa principal del deterioro en las actividades de la vida diaria.
3. La afasia debe ser el déficit más prominente al comienzo de los síntomas y por la fase inicial de la enfermedad.
Exclusión: los criterios 1–4 deben ser contestados negativamente para el diagnóstico de APP
1. El patrón de los déficits es mejor explicado por otros desórdenes no degenerativos del sistema nervioso o médicos.
2. Las alteraciones cognoscitivas pueden ser mejor explicadas por un diagnóstico psiquiátrico.
3. Deterioro prominente e inicial en memoria episódica, memoria visual y habilidades viso-perceptuales.
4. Alteración conductual prominente e inicial.
Abreviación: APP _ afasia progresiva primaria

Tabla A-5

Denominaciones y nomenclaturas alternativas para las Afasia Progresivas Primarias

Afasia progresiva no fluente (APNF)	– Variante no fluente agramática de la Afasia Progresiva Primaria (vnaAPP) – Afasia Primaria Progresiva agramática (APP-G)
Demencia semántica (DS)	– Variante semántica de la Afasia Progresiva Primaria (vsAPP) – Afasia Progresiva Primaria Semántica (APP-S)
Afasia Progresiva Logopénica (APL)	– Variante Logopénica de la Afasia Progresiva Primaria (vlAPP) – Afasia Progresiva Primaria Logopénica (APP-L) – Afasia Progresiva Mixta (APM)

Tabla A-6

Criterios de Gorno-Tempini para el diagnóstico de la APPNF

Características diagnósticas para la variante no fluente/agramática de la APP
I. Diagnostico clínico de la variante no fluente/agramática de la APP Al menos una de las siguientes características esenciales debe estar presente: 1. Agramatismo en la producción del lenguaje 2. Habla esforzada, vacilante, con errores fonológicos y distorsiones inconsistentes (apraxia del habla) Al menos 2 de 3 de las siguientes características deben estar presentes: 1. Deficiente comprensión de frases sintácticamente complejas 2. Comprensión de palabras simples conservada 3. Conocimiento de los objetos conservado
II. Diagnóstico de la variante no fluente/agramática de la APP soportado por imágenes Ambos de los siguientes criterios deben estar presentes: 1. Diagnóstico clínico de la variante no fluente/agramática de la APP 2. La imagen debe mostrar uno o más de los siguientes resultados: a. Atrofia predominantemente fronto-insular posterior izquierda en la IMR o b. Hipoperfusión o hipometabolismo predominantemente fronto-insular posterior izquierdo en la SPECT o TEP
III. La variante no fluente/agramática de la APP con patología definitiva Diagnóstico clínico (criterio 1 abajo) y alguno de los criterios 2 o 3 deben estar presentes: 1.Diagnóstico clínico de la variante no fluente/agramática de la APP 2. Evidencia histopatológica de una enfermedad neurodegenerativa específica (p.e., DLFT-tau, DLFTTDP, EA, otra) 3. Presencia de una mutación patogénica conocida
Abreviaturas: EA_Enfermedad de Alzheimer; DLFT_degeneración lobular fronto-temporal; APP_afasia progresiva primaria

Tabla A-7

Criterios de Gorno-tempini para el diagnóstico de la DS

Criterios Diagnósticos para la variante semántica de la APP
I. Diagnóstico clínico de la variante semántica de la APP Ambas de las siguientes características deben estar presentes 1. Alteración de la denominación por confrontación 2. Alteración de la comprensión de palabras Al menos 3 de las siguientes características diagnósticas deben estar presentes: 1. Alteración en el conocimiento de los objetos, particularmente para los ítems de baja frecuencia y baja familiaridad 2. Dislexia o digrafía de superficie 3. Repetición conservada 4. Producción del habla conservada (gramática y habla motora)
II. Diagnóstico de variante semántica de la APP soportado por imágenes Ambos de los siguientes criterios deben estar presentes: 1. Diagnóstico clínico de variante semántica de la APP 2. La imagen debe mostrar uno o más de los siguientes resultados : a. Atrofia predominantemente del lóbulo temporal anterior b. Hipoperfusión o hipometabolismo predominantemente temporal anterior en SPECT o TEP
III. Variante semántica de la APP con patología definitiva Diagnóstico clínico (criterio 1 abajo) y cualquiera de los criterios 2 y 3 1. Diagnóstico clínico de la variante semántica de la APP 2. Evidencia histopatológica de una patología neurodegenerativa específica (p.e. DLFT-tau, DLFTTDP, EA, otras) 3. Presencia de una mutación patogénica conocida
Abreviaturas: EA_Enfermedad de Alzheimer; DLFT_degeneración lobular fronto-temporal; APP_afasia progresiva primaria

Tabla A-8

Criterios de Gorno-Tempini para el diagnóstico de la APL

Criterios diagnósticos para la variante logopénica de la APP
I. Diagnóstico clínico de la variante logopénica de la APP Ambas de las siguientes características deben estar presentes: 1. Alteración de la evocación de palabras en el lenguaje espontáneo y denominación 2. Alteración de la repetición de frases y oraciones Al menos 3 de las siguientes características deben estar presentes: 1. Errores fonológicos en el habla espontánea y denominación 2. Comprensión de palabras y conocimiento de los objetos conservados 3.Componente motor del Habla conservada 4. Ausencia de franco agramatismo
II. Diagnóstico de la variante logopénica soportado por imágenes Ambos criterios deben estar presentes: 1. Diagnóstico clínico de la variante logopénica de la APP 2. La imagen debe mostrar al menos uno de los siguientes resultados: a. Atrofia predominantemente perisilviana posterior izquierda o parietal en la IRM b. Hipoperfusión o hipometabolismo predominantemente perisilviano posterior o parietal
III. Variante logopénica de la APP con patología definitiva Diagnóstico clínico (criterio 1 abajo) y alguno de los criterios 2 o 3 deben estar presentes: 1. Diagnóstico clínico de la variante logopénica de la APP 2. Evidencia histopatológica de una patología neurodegenerativa específica (p.e. EA, DLFT-tau, DLFT-TDP, otras) 3. Presencia de una mutación patogénica conocida
Abreviaturas: EA_Enfermedad de Alzheimer; DLFT_degeneración lobular fronto-temporal; APP_afasia progresiva primaria

Tabla A-9

Lectura e imágenes cerebrales de algunos de los pacientes con APPNF

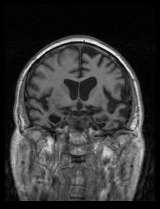
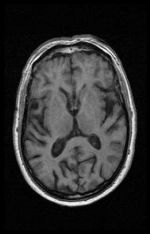
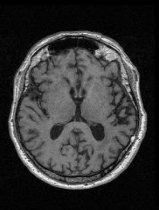
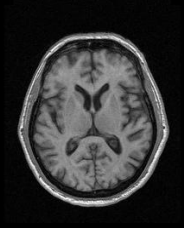
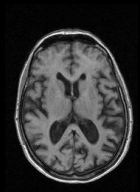
B.S.	Infarto antiguo frontal derecho, atrofia cortical difusa de predominio temporal bilateral y lesiones de sustancia blanca periventriculares, frontales bilaterales y parietales bilaterales	
G.C.	Atrofia frontotemporal bilateral de predominio izquierdo	
E.L.	Atrofia cortical difusa de predominio temporo-parietal bilateral y muy escasas lesiones de sustancia blanca periventriculares	
E.A.	Atrofia cortical frontotemporal asimétrica de predominio izquierdo, frontal bilateral y parietal izquierda, con lesiones hiperintensas en sustancia blanca en región periventricular de forma bilateral	
J.G.	Jorge Hernando Mejía: Atrofia cortical temporal izquierda y lesiones de sustancia blanca en región frontal izquierda	
N.D.	Atrofia cortical temporoparietal, asimétrica, de predominio izquierdo	
B.R.	Atrofia cortical temporal bilateral de predominio izquierdo con compromiso principal a nivel perisilviano.	

Tabla A-10

Resultados de la prueba Kolmogorov-Smirnov para conocer la distribución muestral

	Media	SD	*Kormgorov-Smith Z*	*P*
edad del participante	64,333	7,208	0,497	0,966
años de escolaridad	14,133	4,688	1,411	0,037
tiempo de evolución de la enfermedad	4,633	3,401	1,043	0,227
queja subjetiva de memoria	16,000	9,001	0,649	0,793
queja subjetiva de memoria del familiar	21,810	11,882	0,786	0,567
escala de funcionalidad Lawton previo	12,821	1,775	1,613	0,011
escala de funcionalidad Lawton actual	10,590	3,177	1,003	0,267
escala de autonomía Barthel	95,953	16,419	2,850	0,000
escala de depresión Yesavage	2,895	2,768	1,592	0,013
escala de comportamiento frontal Kertesz	15,263	13,588	0,877	0,425
Minimental State Examination puntuación total	25,205	5,307	1,332	0,058
ítem del MMSE que mide ubicación temporal	3,933	1,587	2,492	0,000

ítem del MMSE que mide ubicación espacial	4,356	,957	2,047	0,000
ítem del MMSE que mide memoria inmediata	2,864	,554	3,510	0,000
ítem del MMSE que mide atención y cálculo	3,773	1,815	2,114	0,000
ítem del MMSE que mide memoria a largo plazo	1,750	1,102	1,410	0,038
ítem del MMSE que mide denominación	1,932	,255	3,564	0,000
ítem del MMSE que mide repetición	,955	,211	3,582	0,000
ítem del MMSE que mide comprensión verbal	2,682	,740	3,064	0,000
ítem del MMSE que mide lectura	,932	,255	3,564	0,000
ítem del MMSE que mide escritura	,773	,424	3,163	0,000
ítem del MMSE que mide praxis visoconstruccional	,795	,408	3,233	0,000
promedio de frutas en un minuto	9,512	5,271	1,002	0,268
promedio de animales en un minuto	11,581	5,779	0,783	0,571

Fluidez verbal semántica	10,433	5,093	0,938	0,342
Fluidez verbal fonológica	10,656	5,571	0,626	0,829
promedio de palabras que comienzan por la letra P en un minuto	11,233	6,003	0,722	0,674
promedio de palabras que comienzan por la letra M	9,721	5,633	0,924	0,360
Perseveraciones fluidez verbal	1,810	1,966	1,190	0,118
Intrusiones fluidez verbal	1,045	1,413	1,894	0,002
denominación por confrontación visual de 64 figuras	45,178	14,690	1,108	0,171
errores semánticos en denominación	4,048	5,273	1,442	0,031
errores visuales en denominación	2,000	2,389	1,669	0,008
errores visuales semánticos en denominación	6,024	2,815	0,793	0,555
errores descriptivos en denominación	3,452	6,470	1,964	0,001
errores fonológicos en denominación	,475	1,414	2,887	0,000
errores anómicos en denominación	2,500	5,465	2,098	0,000

otros errores en denominación	,310	1,000	2,948	0,000
vivos alta complejidad visual	6,381	3,492	1,003	0,267
no vivos alta complejidad visual	7,905	3,519	0,996	0,275
Total estímulos vivos y no vivos alta complejidad visual	14,286	6,755	1,012	0,258
vivos baja complejidad visual	8,714	3,381	1,464	0,028
no vivos baja complejidad visual	9,310	3,446	1,682	0,007
total estímulos vivos y no vivos baja complejidad visual	18,024	6,494	1,622	0,010
total estímulos baja y alta complejidad visual vivos	15,095	6,622	1,197	0,114
Total estímulos baja y alta complejidad visual no vivos	17,214	6,773	1,307	0,066
Grober total corto plazo libre	17,425	11,291	0,756	0,616
Grober total corto plazo con clave	30,800	15,501	1,098	0,179
Total largo plazo libre	6,400	4,940	0,818	0,515
Total largo plazo con clave	10,325	5,677	1,233	0,096
Intrusiones Grober	11,789	15,354	1,422	0,035

Memoria Retrospectiva para eventos socioculturales	6,318	2,457	0,897	0,397
Prueba de Refranes	5,909	3,790	1,540	0,017
Prueba de Semejanzas	10,500	5,227	0,743	0,638
Trail Making Test A	20,778	6,442	2,368	0,000
dígito-símbolo	31,465	19,412	0,683	0,739
Copia de la Figura de Rey	26,591	12,079	1,897	0,001

Anexos B

Anexo B-1

El grupo de genética de la Universidad Javeriana realizó los análisis genéticos de los pacientes con demencia frontotemporal (López, Reyes, Matallana, & Zarante, 2010). Se buscaron los polimorfismos conformacionales de los 14 exones del gen MAPT y de los 12 exones del gen PGRN del cromosoma 17q21. Según sus resultados, se encontró un patrón de corrido anormal en 2 de los pacientes incluidos en esta muestra, los paciente J.G. y N.D, ambos con diagnóstico clínico de APNF. En el primer caso, se detectó una sustitución de la base Guanina por Tiamina y una adición de Adenina en el exón 1 del gen de la progranulina (PGRN). En el segundo caso, se identificó una sustitución de la base nitrogenada Citosina por Adenina en el exón 10 del gen MAPT (Lopez et al., 2010). Estos datos quedaron consignados en la Tabla 6 que contiene la descripción clínica de los pacientes con APNF.

Los resultados del estudio radiológico fueron suministrados por la Dra. Ángela Iragorri (neuróloga y psiquiatra) y Pablo Reyes (psicólogo). A partir de sus bases de datos de pacientes y controles se hicieron las descripciones y análisis secundarios presentados en páginas siguientes. Dicho estudio radiológico consistió en la toma de imágenes cerebrales de resonancia magnética estructural (IRM) con cortes de 1mm x 1mm (Tabla A-9), que fueron analizadas mediante la técnica de morfometría voxel by voxel. Esta técnica permite calcular el grosor cortical de las diferentes regiones del cerebro para determinar si existen regiones con adelgazamiento cortical significativo. La descripción del procedimiento de esta técnica se describe en el Apéndice B-2.

Anexo B-2

Descripción general del procedimiento usado en la técnica de análisis de morfometría basado en voxels.

Las imágenes T1 de cada paciente fueron procesadas en el software MILXView para medir el grosor de la materia gris. El procedimiento general de la técnica de morfometría basada en voxels, de acuerdo con Pascotto de Oliveira (2011) consiste por lo general de las siguientes fases: (a) una fase de segmentación en que la IRM es segmentada entre materia gris, materia blanca y fluido cerebroespinal (FCE), (b) una fase de normalización en que la IMR se normaliza al espacio del Instituto Neurológico de Montreal (MNI) para obtener una matriz de transformación espacial que permita transformar la materia gris al MNI, (c) Una fase de etiquetado automático en que cada voxel de materia gris normalizado es etiquetado basándose en un atlas predefinido, (d) una fase de mapeado, en que atlas individuales son creados a partir de la IMR de cada sujeto, (e) una fase de estadística volumétrica en que se calculan los volúmenes de las estructuras cerebrales predefinidas para cada atlas individual, Cuando los valores voxel de la imagen de materia gris exceden los valores voxel de las imágenes de materia blanca y del FCE, el voxel se incluye para cálculo del volumen (en milímetros, mm) (Pascotto de Oliveira et al., 2011).

Anexo B-3

Modelo estándar de consentimiento informado del proyecto “Identificación de Marcadores Genéticos, Neuropsicológicos, Psicopatológicos y Psiquiátricos De La Demencia Frontotemporal en una Muestra de Pacientes Colombianos" de la Pontificia Universidad Javeriana.

CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA LA PARTICIPACIÓN EN INVESTIGACIÓN

Usted (o su pariente) está invitado a participar en un estudio de investigación en la Clínica de la Memoria, propuesto por el Grupo De Neurociencias de la Universidad Nacional De Colombia, Grupo de Perspectivas en psiquiatría y salud mental y el Instituto de Genética Humana de la Pontificia Universidad Javeriana.

Es muy importante que usted lea y entienda ciertos puntos importantes en la realización de este estudio: (a) Su participación en este estudio es totalmente voluntaria. (b) El participar en este estudio puede no beneficiarlo a usted directamente, pero esta investigación nos permite clarificar muchos conceptos sobre la enfermedad y su mecanismo de herencia, de manera que los beneficios posteriores sean para usted, su familia u otros individuos afectados. (c) Usted puede retirarse del estudio cuando lo desee. La revocación de este consentimiento no tendrá perjuicio alguno sobre la relación médico-paciente. (d) Ninguna persona involucrada en este estudio recibirá beneficios económicos como pago por su participación. (e) Este estudio no tiene ningún interés económico por parte nuestra o de las instituciones colaboradoras, así como tampoco el desarrollo de patentes con base en el material genético. (f) CONFIDENCIALIDAD: Los registros con la información de cada individuo permanecerán archivados en el Instituto de Genética Humana. Las historias médicas, los resultados de exámenes y la información que usted nos ha dado son de carácter absolutamente confidencial, de manera que, solamente usted y el equipo de investigación tendrán acceso a estos datos. Por ningún motivo se divulgará esta información sin su consentimiento. Cuando los resultados de este estudio sean reportados en revistas médicas científicas o en congresos científicos, los nombres de todos aquellos que tomaron parte en el estudio serán omitidos. (g) La naturaleza de este estudio, sus riesgos, sus inconvenientes, incomodidades y cualquier información importante está resumida a continuación y será explicada por el grupo investigador. (h) Si tiene algún interrogante sobre el estudio por favor no dude en manifestarlo a alguno de los investigadores, quien con mucho gusto, le contestará sus preguntas.

Cualquier información adicional usted puede obtenerla de los investigadores.

EXPLICACIÓN DEL PROYECTO DE INVESTIGACIÓN AL INDIVIDUO

OBJETIVO:

Establecer los marcadores neuropsicológicos, radiológicos y genéticos que permitan discriminar tempranamente la DFT de otras alteraciones psiquiátricas en familias colombianas.

PROCEDIMIENTO:

Se realizará una entrevista clínica con usted (su familiar) y se tomará una muestra de aproximadamente 20 ml. de sangre. En caso de que sea necesario repetir los exámenes, usted será notificado para tomar las muestras nuevamente. Estas muestras serán manejadas únicamente por personas involucradas directamente en este proyecto y almacenadas en el laboratorio en el Instituto de Genética Humana. Las muestras para este estudio serán analizadas en su totalidad en los laboratorios del Instituto de Genética Humana en la Universidad Javeriana

Adicionalmente se realizara un examen clínico por parte de los servicios de Neuropsicología, Neurología, Psiquiatría y Geriatría. En la Unidad de Clínica de la Memoria del Hospital Universitario San Ignacio, los datos obtenidos serán almacenados por el centro de estadístico

RIESGOS E INCOMODIDADES

La participación en este estudio representa riesgo mínimo para su salud e integridad y las molestias y efectos adversos estarán representados exclusivamente por la toma de muestra referida en el procedimiento.

BENEFICIOS ADICIONALES:

Este estudio tiene para usted el(los) siguiente(s) beneficio(s) adicionale(s):

1. Identificar el tipo de polimorfismo que tiene usted (su familiar) para los genes de MAPT y PRGN y que le permitirá poder tener, en un futuro, unas posibles recomendaciones para su (la) salud (de su familiar).

RESPONSABILIDAD DEL PACIENTE Y PRECAUCIONES

Al tomar parte de este estudio es importante que usted contemple las siguientes responsabilidades y precauciones:

MANEJO DE RESULTADOS:

Los resultados de los estudios genéticos solo le serán revelados cuando representen una ayuda diagnóstica para la entidad objeto de este estudio; estos resultados le serán entregados durante

consulta clínica en presencia de un MEDICO GENETISTA. Los resultados de pruebas diagnósticas no genéticas y de la Clínica de la Memoria le serán explicados al Familiar y/o paciente en presencia de un médico adscrito a la Clínica de la Memoria.

OTRA INFORMACIÓN PERTINENTE:

_____

_____

_____

_____

AUTORIZACION:

La utilización de la muestra en estudios posteriores nos podría ayudar en el futuro a entender las causas y/o el comportamiento de la(s) entidad(es) anteriormente mencionada(s). Se puede dar el caso en donde usted y su familia no se beneficien directamente de estos estudios, pero tanto su familia como otros individuos afectados podrían beneficiarse. Por lo tanto, por favor marque su decisión con respecto al almacenamiento de la muestra y su utilización en estudios de investigación posteriores:

☐ **Deseo que la muestra que me fue extraída sea DESECHADA una vez completado el estudio de investigación.**

☐ **Autorizo conservar la muestra que me fue extraída con la posibilidad de emplearla en las situaciones señaladas a continuación:**

- En estudios complementarios de diagnóstico para mí o algún miembro de mi familia : ☐Si ☐No
- En estudios de investigación específicos para la(s) entidad(es), objeto de esta toma de muestra, siempre y cuando se conserve en anonimato mis datos de identificación: ☐Si ☐No
- En estudios de investigación de entidades distintas a la(s) entidad(es) objeto de esta toma de muestra, siempre y cuando se conserve en anonimato mis datos de identificación: ☐Si ☐No
- En estudios de investigación colaborativos con otras instituciones nacionales y/o internacionales, siempre y cuando exista acuerdo interinstitucional previo, aprobación del comité de ética y se conserve ☐Si ☐No

en anonimato mis datos de identificación:

AUTORIZACION PARA LA TOMA DE MUESTRAS E INCLUSION VOLUNTARIA EN EL ESTUDIO:

_____

Yo, _____ identificado con documento de identificación: No. _____ de _____, acepto voluntariamente que se me tome una muestra de _____, o a mil familiar _____, del que soy responsable, con el fin de realizar análisis de _____. Así mismo, declaró que se me ha explicado la presencia de los riesgos y el manejo que se le dará al material de muestra.

Fecha: _____

_____ _____

Paciente, Acudiente, Representante legal Testigo

_____

Investigador

Bibliografía

Abrahams, S., Goldstein, L. H., Simmons, A., Brammer, M. J., Williams, S. C., Giampietro, V. P. (2003). Functional magnetic resonance imaging of verbal fluency and confrontation naming using compressed image acquisition to permit overt responses. *Hum Brain Mapp, 20*(1), 29-40. doi: 10.1002/hbm.10126 [doi]

Acosta, N., Sepulveda, D., Lopera, C., Jaramillo, M., Moreno, S., Aguirre, D. . (2011). Pre-dementia clinical stages in presenilin 1 e280a familial early-onset alzheimer's disease: A retrospective cohort study. *Lancet Neurol, 10*(3), 213-220. doi: S1474-4422(10)70323-9 [pii]10.1016/S1474-4422(10)70323-9

Albert, M. S., DeKosky, S. T., Dickson, D., Dubois, B., Feldman, H. H., Fox, N. C. (2011). The diagnosis of mild cognitive impairment due to alzheimer's disease: Recommendations from the national institute on aging-alzheimer's association workgroups on diagnostic guidelines for alzheimer's disease. *Alzheimers Dement, 7*(3), 270-279. doi: S1552-5260(11)00104-X [pii]10.1016/j.jalz.2011.03.008

Alladi, S., Xuereb, J., Bak, T., Nestor, P., Knibb, J., Patterson, K. (2007). Focal cortical presentations of alzheimer's disease. *Brain, 130*(Pt 10), 2636-2645. doi: 130/10/2636 [pii]10.1093/brain/awm213

American Psychiatric, Association. (2000). *Dsm-iv-tr : Diagnostic and statistical manual of mental disorders, fourth edition, text revision*. Washington DC: American Psychiatric Association.

Ardila, Alfredo, & Rosselli, Mónica. (2007). *Neuropsicología clínica*. México: Manual Moderno.

Ash, S., McMillan, C., Gunawardena, D., Avants, B., Morgan, B., Khan, A. (2010). Speech errors in progressive non-fluent aphasia. *Brain Lang, 113*(1), 13-20. doi: S0093-934X(09)00172-2 [pii]10.1016/j.bandl.2009.12.001

Bernal, Byron, & Perdomo, Johana (Producer). (2008, 14/05/2012). Brodmann's interactive atlas 1.1. *brodmann's Interactive Atlas*. Retrieved from http://www.fmriconsulting.com/brodmann

Bonner, M. F., Ash, S., & Grossman, M. (2010). The new classification of primary progressive aphasia into semantic, logopenic, or nonfluent/agrammatic variants. *Curr Neurol Neurosci Rep, 10*(6), 484-490. doi: 10.1007/s11910-010-0140-4

Boxer, A. L., Lipton, A. M., Womack, K., Merrilees, J., Neuhaus, J., Pavlic, D. (2009). An open-label study of memantine treatment in 3 subtypes of frontotemporal lobar degeneration. *Alzheimer Dis Assoc Disord, 23*(3), 211-217. doi: 10.1097/WAD.0b013e318197852f 00002093-200907000-00006 [pii]

Brown, S., Martinez, M. J., & Parsons, L. M. (2006). Music and language side by side in the brain: A pet study of the generation of melodies and sentences. *Eur J Neurosci, 23*(10), 2791-2803. doi: EJN4785 [pii] 10.1111/j.1460-9568.2006.04785.x [doi]

Cano, Carlos, Matallana, Diana, & Montañés, Patricia. (2003). *Diplomado en demencias. Modalidad a distancia* (Vol. 2). Bogotá, Colombia: Ediciones PUJ.

Carthery-Goulart, M. T., Knibb, J. A., Patterson, K., & Hodges, J. R. (2011). Semantic dementia versus nonfluent progressive aphasia: Neuropsychological characterization and differentiation. *Alzheimer Dis Assoc Disord*. doi: 10.1097/WAD.0b013e318218206e

de Winter, J. C. F., Dodou, D., & Wieringa, P. A. (2009). Exploratory factor analysis with small sample sizes. *Multivariate Behavioral Research, 44*(2), 147-181.

Donoso, A., Gonzalez, R., & Beherens, M. (2009). El espectro de las demencias fontotemporales. *Rev Hosp Clín Univ Chile, 20*(1), 231-238.

Drachman, D. A. (2011). The taxonomy of primary progressive aphasia: It walks and quacks like a duck ... But which duck? *Neurology, 76*(11), 942-943. doi: WNL.0b013e3182104130 [pii] 10.1212/WNL.0b013e3182104130

Dubois, B., Feldman, H. H., Jacova, C., Dekosky, S. T., Barberger-Gateau, P., Cummings, J. (2007). Research criteria for the diagnosis of alzheimer's disease: Revising the nincds-adrda criteria. L*ancet Neurol, 6(*8), 734-746. doi: S1474-4422(07)70178-3 [pii] 10.1016/S1474-4422(07)70178-3

Ernst, M., Nelson, E. E., McClure, E. B., Monk, C. S., Munson, S., Eshel, N. (2004). Choice selection and reward anticipation: An fmri study. N*europsychologia, 42(*12), 1585-1597. doi: 10.1016/j.neuropsychologia.2004.05.011 [doi] S0028393204001344 [pii]

Estévez, Jesús Francisco. (2002). La construcción de un índice cuantitativo sobre educación superior utlizando la técnica de análisis de componentes principales R*evista de la Educación Superior, 31(*121).

Ferri, C. P., Prince, M., Brayne, C., Brodaty, H., Fratiglioni, L., Ganguli, M. (2005). Global prevalence of dementia: A delphi consensus study. L*ancet, 366(*9503), 2112-2117. doi: S0140-6736(05)67889-0 [pii] 10.1016/S0140-6736(05)67889-0

Fillit, H. (2006). Expanding the mind in alzheimer's disease N*eurochem.* neurochem.

Galton, C. J., Patterson, K., Xuereb, J. H., & Hodges, J. R. (2000). Atypical and typical presentations of alzheimer's disease: A clinical, neuropsychological, neuroimaging and pathological study of 13 cases. B*rain, 123 Pt 3,* 484-498.

Gleichgerrcht, E., Torralva, T., Roca, M., Szenkman, D., Ibanez, A., Richly, P. (2012). Decision making cognition in primary progressive aphasia. B*ehav Neurol, 25(*1), 45-52. doi: L754X2L401376276 [pii] 10.3233/BEN-2012-0352

Gonzalez, R., Vásquez, C., Venegas, P., Beherens, M., & Massardo, T. (2007). Fluent progressive aphasia: A form of clinical presentation of sementic dementia? R*ev Chil Neuro-Psiquiat, 45(*1), 43-50.

Gorno-Tempini, M. L., Brambati, S. M., Ginex, V., Ogar, J., Dronkers, N. F., Marcone, A. (2008). The logopenic/phonological variant of primary progressive aphasia. N*eurology, 71(*16), 1227-1234. doi: 01.wnl.0000320506.79811.da [pii] 10.1212/01.wnl.0000320506.79811.da

Gorno-Tempini, M. L., Dronkers, N. F., Rankin, K. P., Ogar, J. M., Phengrasamy, L., Rosen, H. J. (2004). Cognition and anatomy in three variants of primary progressive aphasia. A*nn Neurol, 55(*3), 335-346. doi: 10.1002/ana.10825

Gorno-Tempini, M. L., Hillis, A. E., Weintraub, S., Kertesz, A., Mendez, M., Cappa, S. F. (2011). Classification of primary progressive aphasia and its variants. N*eurology, 76(*11), 1006-1014. doi: WNL.0b013e31821103e6 [pii] 10.1212/WNL.0b013e31821103e6

Granadillo de Luque, Jorge, & Zarante, Ignacio. (2008). Genética de la demencia frontotemporal. R*evista Colombiana de Psiquiatría, 37(1*), 95-113.

Grober, E., Buschke, H., Crystal, H., Bang, S., & Dresner, R. (1988). Screening for dementia by memory testing. N*eurology, 38(6*), 900-903.

Grossman, M. (2010). Primary progressive aphasia: Clinicopathological correlations. N*at Rev Neurol, 6(2*), 88-97. doi: nrneurol.2009.216 [pii] 10.1038/nrneurol.2009.216

Hair, Joseph F., Prentice, Esme, & Cano, Diego. (1999). An*álisis multivariante.* Madrid: Prentice-Hall.

Harciarek, M., & Kertesz, A. (2011). Primary progressive aphasias and their contribution to the contemporary knowledge about the brain-language relationship. N*europsychol Rev, 21(3*), 271-287. doi: 10.1007/s11065-011-9175-9

Heim, S., Opitz, B., Muller, K., & Friederici, A. D. (2003). Phonological processing during language production: Fmri evidence for a shared production-comprehension network. B*rain Res Cogn Brain Res, 16(2*), 285-296. doi: S0926641002002847 [pii]

Herholz, K., Ehlen, P., Kessler, J., Strotmann, T., Kalbe, E., & Markowitsch, H. J. (2001). Learning face-name associations and the effect of age and performance: A pet activation study. N*europsychologia, 39(6*), 643-650. doi: S0028-3932(00)00144-5 [pii]

Hernandez, L., Montañés, P., Gámez, A., Cano, C., & Nuñez, E. (2007). Neuropsicología del

envejecimiento normal. Re*vista de la Asociación Colombiana de Gerontología y Geriatría, 21(1*), 992-1004.

Hodges, J. . (2007). Fr*ontotemporal dementia syndromes.* Cambridge; New York: Cambridge University Press.

Hodges, J. R., Martinos, M., Woollams, A. M., Patterson, K., & Adlam, A. L. (2008). Repeat and point: Differentiating semantic dementia from progressive non-fluent aphasia. Co*rtex, 44(9*), 1265-1270. doi: S0010-9452(07)00155-4 [pii] 10.1016/j.cortex.2007.08.018

Hong, F. S., Sinnappu, R. N., & Lim, W. K. (2007). Primary progressive aphasia: A case report. Age *Ageing, 36(6)*, 700-702. doi: afm139 [pii] 10.1093/ageing/afm139

Hu, W. T., McMillan, C., Libon, D., Leight, S., Forman, M., Lee, V. M. (2010). Multimodal predictors for alzheimer disease in nonfluent primary progressive aphasia. Neu*rology, 75(7)*, 595-602. doi: 75/7/595 [pii] 10.1212/WNL.0b013e3181ed9c52

Iragorri, A. (2007). Demencia frontotemporal. Rev*ista Colombiana de Psiquiatría, 36(1)*.

Josephs, K. A., Whitwell, J. L., Duffy, J. R., Vanvoorst, W. A., Strand, E. A., Hu, W. T. (2008). Progressive aphasia secondary to alzheimer disease vs ftld pathology. Neu*rology, 70(1)*, 25-34. doi: 70/1/25 [pii] 10.1212/01.wnl.0000287073.12737.35

Kertesz, A. (2006). The *banana lady : And other stories of curious behavior and speech. V*ictoria, B.C.: Trafford.

Kertesz, A. (2010). Frontotemporal dementia, pick's disease. Ide*ggyogy Sz, 63(1*-2), 4-12.

Kertesz, A. (2011). The overlapping syndromes of the pick complex. Cur*r Alzheimer Res, 8(3)*, 224-228. doi: BSP/CAR /0152 [pii]

Kertesz, A., Jesso, S., Harciarek, M., Blair, M., & McMonagle, P. (2010). What is semantic dementia?: A cohort study of diagnostic features and clinical boundaries. Arc*h Neurol, 67(4)*, 483-489. doi: 67/4/483 [pii] 10.1001/archneurol.2010.55

Kertesz, A., McMonagle, P., & Jesso, S. (2011). Extrapyramidal syndromes in frontotemporal degeneration. J M*ol Neurosci, 45(3)*, 336-342. doi: 10.1007/s12031-011-9616-1

Kertesz, A., Morlog, D., Light, M., Blair, M., Davidson, W., Jesso, S. (2008). Galantamine in frontotemporal dementia and primary progressive aphasia. Dem*ent Geriatr Cogn Disord, 25(2)*, 178-185. doi: 000113034 [pii] 10.1159/000113034

Kertesz, A., Nadkarni, N., Davidson, W., & Thomas, A. W. (2000). The frontal behavioral inventory in the differential diagnosis of frontotemporal dementia. J In*t Neuropsychol Soc, 6(4)*, 460-468.

Lambon Ralph, M. A., Lowe, C., & Rogers, T. T. (2007). Neural basis of category-specific semantic deficits for living things: Evidence from semantic dementia, hsve and a neural network model. Brai*n, 130(Pt* 4), 1127-1137. doi: 10.1093/brain/awm025

Le Rhun, E., Richard, F., & Pasquier, F. (2006). Different patterns of mini mental status examination responses in primary progressive aphasia and alzheimer's disease. Eur *J Neurol, 13(10)*, 1124-1127. doi: ENE1455 [pii] 10.1111/j.1468-1331.2006.01455.x

Leyton, C. E., Villemagne, V. L., Savage, S., Pike, K. E., Ballard, K. J., Piguet, O. (2011). Subtypes of progressive aphasia: Application of the international consensus criteria and validation using β-amyloid imaging. Brai*n, 134(Pt* 10), 3030-3043. doi: awr216 [pii] 10.1093/brain/awr216

Lopera, F., Ardilla, A., Martinez, A., Madrigal, L., Arango-Viana, J. C., Lemere, C. A. (1997). Clinical features of early-onset alzheimer disease in a large kindred with an e280a presenilin-1 mutation. JAMA, *277(10)*, 793-799.

Lopera, F., Tobon, N., Arcos-Burgos, M., Vargas, S., Gutierrez, J. E., Rosselli, M. (1999). [image characterization of alzheimer's disease associated with the e280a-ps1 mutation. Case-control study: Mri findings]. Rev N*eurol, 29(1)*, 6-12.

Lopez, Andrea, Reyes, Pablo, Matallana, Diana, & Zarante, Ignacio. (2010). Caracterización de marcadores genéticos, de la demencia frontotemporal en una muestra de pacientes colombianos. Iatre*ia Revista médica Universidad de Antioquia, 23(4).*

Mackenzie, I. R., Baker, M., West, G., Woulfe, J., Qadi, N., Gass, J. (2006). A family with tau-negative frontotemporal dementia and neuronal intranuclear inclusions linked to chromosome 17. Brain, *129(Pt 4*), 853-867. doi: awh724 [pii] 10.1093/brain/awh724

Manes, F. (2008). Diagnóstico diferencial de las demencias en la práctica clínica. de PS*ICOTERAPIAS.com. Ret*rieved from de PSICOTERAPIAS.com website: http://www.depsicoterapias.com/articulo.asp?IdArticulo=428

Manes, F. (2012). Topics in dementia: Papers from the wfn-rgacd 2010 meeting. Introduction. Behav *Neurol, 25(1),* 1-2. doi: 9663G148157443J7 [pii] 10.3233/BEN-2012-0343

Manes, F., & Gleichgerrcht, E. (2011). Language, memory and the temporal lobes. Behav *Neurol, 24(4),* 263-264. doi: 3473642Q831U2212 [pii] 10.3233/BEN-2011-0336

Marczinski, C. A., & Kertesz, A. (2006). Category and letter fluency in semantic dementia, primary progressive aphasia, and alzheimer's disease. Brain *Lang, 97(3),* 258-265. doi: 10.1016/j.bandl.2005.11.001

Marra, C., Quaranta, D., Zinno, M., Misciagna, S., Bizzarro, A., Masullo, C. (2007). Clusters of cognitive and behavioral disorders clearly distinguish primary progressive aphasia from frontal lobe dementia, and alzheimer's disease. Dement *Geriatr Cogn Disord, 24(5),* 317-326. doi: 000108115 [pii] 10.1159/000108115

Matallana, D., & Montañés, Patricia. (2010). Demencia y creatividad: Emergencia de una actividad pictórica en una paciente con afasia progresiva primaria. Revis*ta Colombiana de Psiquiatría, 39(1),* 211-222.

McKhann, G., Drachman, D., Folstein, M., Katzman, R., Price, D., & Stadlan, E. M. (1984). Clinical diagnosis of alzheimer's disease: Report of the nincds-adrda work group under the auspices of department of health and human services task force on alzheimer's disease. Neuro*logy, 34(7),* 939-944.

McKhann, G. M., Albert, M. S., Grossman, M., Miller, B., Dickson, D., & Trojanowski, J. Q. (2001). Clinical and pathological diagnosis of frontotemporal dementia: Report of the work group on frontotemporal dementia and pick's disease. Arch *Neurol, 58(11),* 1803-1809. doi: nsa10000 [pii]

McKhann, G. M., Knopman, D. S., Chertkow, H., Hyman, B. T., Jack, C. R., Jr., Kawas, C. H. (2011). The diagnosis of dementia due to alzheimer's disease: Recommendations from the national institute on aging-alzheimer's association workgroups on diagnostic guidelines for alzheimer's disease. Alzhe*imers Dement, 7(3),* 263-269. doi: S1552-5260(11)00101-4 [pii] 10.1016/j.jalz.2011.03.005

Mercado, Roberto (Producer). (2006, 12/05/2012). Análisis multivariados (definiciones). Biost*atistics. [pr*esentación en power point] Retrieved from www.pitt.edu/~super7/25011-26001/25191.ppt

Mesulam, M. (2001). Primary progressive aphasia. Ann N*eurol, 49(4),* 425-432.

Mesulam, M. (2007). Primary progressive aphasia: A 25-year retrospective. Alzhe*imer Dis Assoc Disord, 21(4),* S8-S11. doi: 10.1097/WAD.0b013e31815bf7e1 00002093-200710000-00009 [pii]

Mesulam, M., Wieneke, C., Rogalski, E., Cobia, D., Thompson, C., & Weintraub, S. (2009). Quantitative template for subtyping primary progressive aphasia. Arch *Neurol, 66(12),* 1545-1551. doi: 66/12/1545 [pii] 10.1001/archneurol.2009.288

Miyanari, A., Kaneoke, Y., Noguchi, Y., Honda, M., Sadato, N., Sagara, Y. (2007). Human brain activation in response to olfactory stimulation by intravenous administration of odorants. Neuro*sci Lett, 423(1),* 6-11. doi: S0304-3940(07)00695-7 [pii] 10.1016/j.neulet.2007.06.039 [doi]

Montanes, P., Matallana, D., Garcia, R., & Cano, C. (2001). Deterioro selectivo del lenguaje debido a degeneracion temporo focal: Analisis comparativo entre un caso de afasia primaria progresiva y un caso de demencia semantica.

Montañés, P., Matallana, D., Gamez, A., & Moreno, A. (2001). Fragmentación de la memoria en un

paciente con demencia semántica. Neuro*ciencias en Colombia, 9(1),* 53-60.

Montañés, P., & Quintero, E. (2007). La anosognosia en la enfermedad de alzheimer: Una aproximación clínica para el estudio de la conciencia. Revis*ta Latinoamericana de Psicología, 39, 63*-73.

Montañés, Patricia, & Brigard, Felipe de. (2001). Neuro*psicología clínica y cognoscitiva. Bog*otá: Universidad Nacional de Colombia, Facultad de Ciencias Humanas, Departamento de Psicología.

Montañés, Patricia, & Reyes, Pablo. (2009). Análi*sis de componentes cognoscitivos y psiquiátricos en pacientes con demencia frontotemporal y alzheimer. (Ma*ster en Neurociencias Tesis de Maestría), Universidad Nacional de Colombia.

Neary, D., Snowden, J. S., Gustafson, L., Passant, U., Stuss, D., Black, S. (1998). Frontotemporal lobar degeneration: A consensus on clinical diagnostic criteria. Neuro*logy, 51(6),* 1546-1554.

Osorno, Matallana, D., Montañés, P., Alarcón, & Marulanda. (2009). Guía colombiana para el diagnóstico, tratamiento y seguimiento de las demencias. Revis*ta de la Asociación Colombiana de Gerontología y Geriatría, 21(1),* 1-78.

Ostrosky, F., Madrazo, I., & Vélez, A. (2008). Demencia frontotemporal: Estudio neuropsicológico y neuroradiológico de un caso. Revis*ta Neuropsicología, Neuropsiquiatría y Neurociencias, 8(1),* 127-139.

Papalia, Diane E., Olds, Sally Wendkos, & Feldman, Ruth Duskin. (2010). Desar*rollo humano. Mé*xico: McGraw-Hill.

Patterson, K., Nestor, P. J., & Rogers, T. T. (2007). Where do you know what you know? The representation of semantic knowledge in the human brain. Nat R*ev Neurosci, 8(12),* 976-987. doi: nrn2277 [pii] 10.1038/nrn2277

Petersen, R. C., & Negash, S. (2008). Mild cognitive impairment: An overview. CNS S*pectr, 13(1),* 45-53.

Portellano Pérez, José Antonio. (2005). Intro*ducción a la neuropsicología. Mad*rid: McGraw-Hill.

Preacher, K. J., & MacCallum, R. C. (2002). Exploratory factor analysis in behavior genetics ç research: Factor recovery with small sample sizes. Behav *Genet, 32(2),* 153-161.

Rascovsky, K., Hodges, J. R., Knopman, D., Mendez, M. F., Kramer, J. H., Neuhaus, J. (2011). Sensitivity of revised diagnostic criteria for the behavioural variant of frontotemporal dementia. Brain, *134(Pt 9*), 2456-2477. doi: awr179 [pii] 10.1093/brain/awr179

Ratnavalli, E. (2010). Progress in the last decade in our understanding of primary progressive aphasia. Ann I*ndian Acad Neurol, 13(Supp*l 2), S109-115. doi: 10.4103/0972-2327.74255

Ratnavalli, E., Brayne, C., Dawson, K., & Hodges, J. R. (2002). The prevalence of frontotemporal dementia. Neuro*logy, 58(11),* 1615-1621.

Rohrer, J. D., Knight, W. D., Warren, J. E., Fox, N. C., Rossor, M. N., & Warren, J. D. (2008). Word-finding difficulty: A clinical analysis of the progressive aphasias. Brain, *131(Pt 1*), 8-38. doi: awm251 [pii] 10.1093/brain/awm251

Rohrer, J. D., Warren, J. D., Modat, M., Ridgway, G. R., Douiri, A., Rossor, M. N. (2009). Patterns of cortical thinning in the language variants of frontotemporal lobar degeneration. Neurol*ogy, 72(18),* 1562-1569. doi: 72/18/1562 [pii] 10.1212/WNL.0b013e3181a4124e

Sahin, N. T., Pinker, S., & Halgren, E. (2006). Abstract grammatical processing of nouns and verbs in broca's area: Evidence from fmri. Cortex, *42(4), 5*40-562.

Shibata, M., Abe, J., Terao, A., & Miyamoto, T. (2007). Neural mechanisms involved in the comprehension of metaphoric and literal sentences: An fmri study. Brain *Res, 1166, 92-1*02. doi: S0006-8993(07)01424-2 [pii] 10.1016/j.brainres.2007.06.040 [doi]

Snowden, Julie S., Neary, David, & Mann, David M. A. (1996). Fronto-*temporal lobar degeneration : Fronto-temporal dementia, progressive aphasia, semantic dementia. New* York: Churchill Livingstone.

Snyder, P. J., Jackson, C. E., Petersen, R. C., Khachaturian, A. S., Kaye, J., Albert, M. S. (2011).

Assessment of cognition in mild cognitive impairment: A comparative study. Alzhei*mers Dement, 7(3), 3*38-355. doi: S1552-5260(11)00105-1 [pii] 10.1016/j.jalz.2011.03.009

Torralva, T., Roca, M., Gleichgerrcht, E., Bekinschtein, T., & Manes, F. (2009). A neuropsychological battery to detect specific executive and social cognitive impairments in early frontotemporal dementia. Brain, *132(Pt 5)*, 1299-1309. doi: awp041 [pii] 10.1093/brain/awp041

Torralva, T., Roca, M., Gleichgerrcht, E., Lopez, P., & Manes, F. (2009). Ineco frontal screening (ifs): A brief, sensitive, and specific tool to assess executive functions in dementia. J Int *Neuropsychol Soc, 15(5), 7*77-786. doi: S1355617709990415 [pii] 10.1017/S1355617709990415

United Nations. Department of, Economic, & Social Affairs. Population, Division. (2010). World *population ageing, 2009. New* York: United Nations.

Wang, S., Zhu, Z., Zhang, J. X., Wang, Z., Xiao, Z., Xiang, H. (2008). Broca's area plays a role in syntactic processing during chinese reading comprehension. Neurop*sychologia, 46(5), 1*371-1378. doi: S0028-3932(07)00447-2 [pii] 10.1016/j.neuropsychologia.2007.12.020 [doi]

Watson, R. (2005). Falling eu population will affect healthcare provision. BMJ, 3*30(7493)*, 692. doi: 330/7493/692-a [pii] 10.1136/bmj.330.7493.692-a

Wechsler, David, & Fernández de la Peña, Mariana. (2003). Wais-i*ii : Escala weschler de inteligencia para adultos-iii. Méxi*co, D.F.: El Manual Moderno.

Weder, N. D., Aziz, R., Wilkins, K., & Tampi, R. R. (2007). Frontotemporal dementias: A review. Ann Ge*n Psychiatry, 6, 15.* doi: 1744-859X-6-15 [pii] 10.1186/1744-859X-6-15

Xie, S. X., Wang, X., Libon, D. J., Massimo, L., Moore, P., Vesely, L. (2010). Longitudinal patterns of semantic and episodic memory in frontotemporal lobar degeneration and alzheimers disease. J. Int. *Neuropsychol. Soc. Journal of the International Neuropsychological Society, 16(2), 2*78-286.

Zhang, J. X., Leung, H. C., & Johnson, M. K. (2003). Frontal activations associated with accessing and evaluating information in working memory: An fmri study. Neuroi*mage, 20(3), 1*531-1539. doi: S105381190300466X [pii]