

Análisis comparativo de las características neuropsicológicas de pacientes con demencia fronto-temporal, variante conductual y enfermedad de Alzheimer.

Comparative analysis of the neuropsychological features of patients with fronto-temporal dementia, behavioral variant and Alzheimer's disease.

Nilton Custodio^{1,2,3}, Patricia Cortijo^{1,4}, Sheyla Castro⁵, Eder Herrera-Perez^{1,6}, Julio Linares^{1,3}, David Lira^{1,2,3}, Liza Nuñez del Prado⁷, Rosa Montesinos^{1,8}.

RESUMEN

Objetivo: Describir las características neuropsicológicas de pacientes con demencia frontotemporal variante conductual (DFTvc) y compararlas con las de pacientes con enfermedad de Alzheimer (EA). **Pacientes y métodos:** Se evaluó una muestra de 60 controles sanos, 60 pacientes con EA y 32 pacientes con DFTvc, empleando una batería neuropsicológica clásica. **Resultados:** Los pacientes con DFTvc tienen peor rendimiento que pacientes con EA en algunos parámetros de atención y funciones ejecutivas (FE) y menor compromiso de la memoria. La evaluación de atención muestra diferencia altamente significativa en el rendimiento del Trail Making Test (TMT)-A entre EA y DFTvc ($t_{28} = -2,18, p < 0,001$). De la misma manera, en la evaluación de FE, sólo el TMT-B ($t_{31} = -6,8, p < 0,001$) y las respuestas perseverativas en el Wisconsin Card Sorting Test (WCST) ($U = 30,5, p < 0,001$) alcanzaron diferencia estadísticamente significativa entre los grupos EA y DFTvc. **Conclusiones:** Los pacientes con DFTvc en estadios leve a moderado presentan una relativa menor afectación de memoria, lenguaje y habilidades viso-constructivas/viso-espaciales, pero con un marcado deterioro de atención y FE.

PALABRAS CLAVE: Demencia frontotemporal; evaluación neuropsicológica; función ejecutiva; lóbulo frontal; enfermedad de Alzheimer.

SUMMARY

Objectives: To describe the neuropsychological features of patients with behavioral variant of frontotemporal dementia (bvFTD) and compared them with those of patients with Alzheimer's disease (AD). **Patients and methods:** 60 healthy controls, 60 patients with AD and 32 patients with bvFTD were assessed with a complete neuropsychological battery. **Results:** bvFTD patients were relatively more impaired on attention and executive functions (EF) and relatively less impaired in memory than AD patients. Attention tasks show significant differences

1. Unidad de Diagnóstico de Deterioro Cognitivo y Prevención de Demencia. Clínica Internacional. Lima Perú.
2. Unidad de Investigación. Clínica Internacional. Lima, Perú.
3. Servicio de Neurología. Clínica Internacional. Lima, Perú.
4. Unidad de Neuropsicología. Clínica Internacional. Lima, Perú.
5. Servicio de Neurología de la Conducta. Instituto Nacional de Ciencias Neurológicas. Lima, Perú.
6. Unidad de Proyectos de Investigación. Instituto de Salud del Niño. Lima, Perú.
7. Servicio de Neurología. Clínicas Maison de Sante. Lima, Perú.
8. Servicio de Medicina de Rehabilitación. Clínica Internacional. Lima, Perú.

on Trail Making Test (TMT)-A performance in patients with AD vs. bvFTD ($t_{28}=-2.18, p<0.001$). Similarly in EF evaluation, only TMT-B ($t_{31}=-6.8, p<0.001$) and perseverative response on Wisconsin Card Sorting Test (WCST) ($U=30.5, p<0.001$) achieved statistically significant difference between groups. **Conclusions:** bvFTD patients with mild to moderate stages have a relatively minor impairment of memory, language, and visuospatial / visuoconstructive functions, but with a marked deterioration in attention and EF.

KEY WORDS: Frontotemporal dementia; neuropsychological assessment; executive function; frontal lobe; Alzheimer's disease.

INTRODUCCIÓN

La degeneración lobar fronto-temporal (DLFT) representa un grupo de desórdenes de características clínicas, genéticas y patológicamente heterogéneas, que constituyen una causa común de demencia con inicio usualmente antes de los 65 años de edad (1). DLFT es un término descriptivo macro-anatómico que refleja el relativo compromiso selectivo de los lóbulos frontal y temporal (2), y es la segunda causa más común de demencia degenerativa en el periodo pre-senil (45 a 65 años), después de la demencia de la enfermedad de Alzheimer (EA) (3,4), teniendo baja prevalencia en mayores de 65. En Latinoamérica, en una revisión sistemática de estudios basados en comunidad en individuos mayores de 65 años de edad, sólo el 1,53% en Maracaibo-Venezuela, 1,9% en Cercado de Lima-Perú, 2,6% en Catanduva-Brasil y el 2,8% en Ribeirão Preto-Brasil de individuos dementes tenían algún diagnóstico de DLFT (5).

El espectro clínico de DLFT comprende dos síndromes claramente definidos según síntomas clínicos y el patrón regional de atrofia cerebral; el primero, caracterizado por el predominio de síntomas conductuales se denomina demencia fronto-temporal, variante conductual (DFTvc) (6); y el segundo, caracterizado por el predominio del compromiso del lenguaje, se denomina afasia progresiva primaria (APP) (7), e incluye a la afasia progresiva no fluente (APNF), la demencia semántica (DS) y la afasia logopéica (AL). También suele compartir algunas características con la enfermedad de motoneurona, y con síndromes parkinsonianos, como la parálisis supranuclear progresiva y la degeneración cortico basal (2). Los pacientes con DFTvc frecuentemente son mal diagnosticados como portadores de trastornos psiquiátricos u otras enfermedades neurológicas, porque su presentación involucra cambios conductuales y de la personalidad (6,8). Con la apatía puede coexistir desinhibición, la cual suele ser confundida con un episodio maniaco, trastorno obsesivo-compulsivo o un trastorno de la personalidad. Presentan acciones

impulsivas que evidencian falta de tacto o sutileza para hacer o decir lo que realmente se piensa, excesos en sus gastos, actos con contenido sexual inapropiado y un amplio rango de conductas socialmente embarazosas (comportamientos pueriles, excesiva e inapropiada familiaridad con extraños, desobediencia a las normas, entre otros). Por la alteración en la llamada teoría de la mente, se origina falta de empatía y una conducta social deficiente (6,7).

Los pacientes presentan una alteración en sus hábitos alimenticios, con aumento en el apetito, ingieren alimentos entre comidas, y a las horas de comer, comen en exceso y sin guardar las normas sociales. Pierden la compostura en la mesa, tendiendo a llenarse la boca con el alimento, o en otras ocasiones, se llevan objetos a su boca sin el propósito de comerlos (hiperoralidad) (6). El perfil neuropsicológico típico de la DFTvc muestra una relativa preservación de la memoria (sobre todo, la memoria semántica) así como de las habilidades viso-constructivas y espaciales, con un franco deterioro de las funciones ejecutivas (FE) (2,6). Las FE son el resultado final de una secuencia coordinada de procesos cognitivos que tienen la finalidad de alcanzar un objetivo particular de manera flexible y la corteza pre-frontal es esencial en estos procesos. Se conoce que pacientes que desarrollan DFTvc tienen un compromiso temprano y prominente en las FE debido a cambios tempranos en la estructura del lóbulo frontal; mientras que los pacientes con EA pueden presentar una muy leve disfunción ejecutiva, pero no se caracterizan; al menos durante los estadios tempranos, por prominentes problemas ejecutivos (9). En nuestro medio, no existen estudios previos respecto a las características clínicas y neuropsicológicas de la DFTvc, por lo que nos parece de interés plantear el presente manuscrito. El objetivo del presente estudio fue describir las características clínicas y neuropsicológicas de pacientes con DFTvc evaluados en la Unidad de Diagnóstico de Deterioro Cognitivo y Prevención de Demencia de la Clínica Internacional en Lima, Perú y compararlos con pacientes con EA y controles.

MÉTODOS

Participantes: Esta investigación es de tipo transversal con un diseño descriptivo comparativo. El estudio incluyó 152 individuos seleccionados de forma abierta que acudieron a la unidad de Diagnóstico de Deterioro Cognitivo y Prevención de Demencia de la Clínica Internacional entre enero del 2007 y diciembre del 2012. Se estudiaron tres grupos: 60 controles, 60 con diagnóstico de probable EA y 32 con diagnóstico de probable DFTvc en estadios leve-moderado, según puntaje de la Alzheimer's Disease Assessment Scale – parte cognitiva (ADAS-cog). Los criterios de inclusión fueron individuos de sexo masculino y femenino con edades superiores a 60 años de edad que cumplieron con los criterios diagnósticos de demencia según DSM IV (10). El diagnóstico de EA probable se realizó según criterios de *National Institute for Communicative Disorders and Stroke - Alzheimer's Disease and Related Disorders Association* (NINCDS-ADRDA) (11) y el diagnóstico de DFTvc, según criterios de Neary del Consenso para demencia frontotemporal (12). El grupo control estuvo conformado por familiares de los pacientes o voluntarios sanos. Los criterios de exclusión fueron: individuos con dificultad para realizar las pruebas cognitivas, debido a problemas auditivos, visuales u otros problemas físicos que pudieran interferir con su performance; individuos con lengua diferente al español; individuos con bajo nivel de instrucción, definido como aquellos con menor de 4 años de educación; individuos con puntaje mayor a 4 en los criterios del índice modificado de Hachinski; individuos con diagnóstico de depresión; patología cerebro-vascular concomitante; con antecedentes de adicción o abuso de sustancias; e individuos con deterioro cognitivo explicado por otra causa, como hipotiroidismo, deficiencia de vitamina B12, hepatopatía, nefropatía crónica, neuro-infecciones (infección asociada a VIH, sífilis), traumatismo cráneo encefálico severo, hematoma sub-dural, entre otras. Todos los participantes y sus cuidadores (cuando fue apropiado) firmaron un consentimiento informado de acuerdo con las guías éticas para investigación con sujetos humanos. El protocolo de estudio fue aprobado por la Unidad de Investigación de la Clínica Internacional.

Evaluación clínica y neuropsicológica: Los individuos fueron sometidos a las siguientes evaluaciones sucesivas (cribado, diagnóstico de demencia y tipo de demencia) en cada fase. Durante la fase de cribado, los individuos fueron sometidos a una evaluación clínica integral y a pruebas cognitivas

breves, que incluyeron: la Mini Mental State Examination (MMSE) (13), la Prueba de Dibujo de Reloj-Versión de Manos (PDR-M) (14) y el Pfeffer Functional Activities Questionnaire (PFAQ) (15). Los individuos que tuvieron respuestas por debajo de los puntajes establecidos para este protocolo de investigación, fueron sometidos a una segunda evaluación, en la cual se realizó un segundo MMSE y PDR-M por un evaluador distinto al que realizó la fase de cribado. El punto de corte en el MMSE para sospecha de demencia fue ajustado según años de educación: 27 para individuos con más de 7 años de educación, 23 para aquellos con 4 a 7 años de educación, 22 para aquellos con 1 a 3 años de educación y 18 para los iletrados. La PDR-M evalúa la capacidad del individuo para poner sobre un círculo dibujado, los números del 1 al 12, tal como van en un reloj, y luego evalúa la dirección y proporcionalidad de las manecillas del reloj al intentar plasmar las 11:10 horas. El puntaje máximo es 10, y en individuos peruanos el puntaje menor a 7, indica compromiso cognitivo (14). El PFAQ incluye 10 preguntas acerca de las actividades de la vida diaria, con rangos de puntaje de 0 a 3 según la severidad de la discapacidad en cada actividad. El puntaje máximo es 30 y el puntaje mayor de 5 indica compromiso funcional. Los individuos que confirmaron “deterioro cognitivo” en las segundas pruebas, fueron sometidos a exámenes sanguíneos (niveles de hemoglobina, glucosa, urea, creatinina, pruebas de función hepática (TGO y TGP), niveles séricos de albumina y globulina, dosaje de vitamina B12 y ácido fólico, descarte de sífilis (VDRL), descarte de infección por VIH (Elisa VIH), perfil tiroideo (T3, T4 y TSH) y niveles de electrolitos séricos (sodio, potasio y cloro)); tomografía cerebral y/o resonancia magnética cerebral; evaluación de síntomas depresivos (inventario de depresión de Beck-BDI-II) para descartar pseudo-demencia; y se aplicó la adaptación peruana del Addenbroke's Cognitive Examination (ACE) (16) y la ADAS-cog (17). En la última fase con los resultados de los exámenes de sangre, de imágenes cerebrales y el informe neuropsicológico, se realizó el diagnóstico por tipo de demencia, mediante consenso entre neurólogos y neuropsicólogos del equipo. La batería neuropsicológica consistió en las siguientes pruebas: Rey Auditory Verbal Learning Test, Logical Memory Subtest del Weschler Memory Scale revisado, Trail Making Test (TMT) A y B, Figura Compleja de Rey, Test de Denominación de Boston, Wisconsin Card Sorting Test (WCST), Letter-Number (subtest del Weschler Adult Intelligence Scale III), Digit Span, Copia de Dibujos de Strub-Black y Test de los Cubos del WAIS-III. La batería neuropsiquiátrica estuvo

constituida por el Neuropsychiatric Inventory (18).

Análisis de datos: Las variables demográficas fueron comparadas entre los tres grupos utilizando análisis de varianza (ANOVA) de una vía con comparaciones post hoc de Bonferroni cuando fuera necesario. Para aquellas variables categóricas (ej. género), las proporciones fueron comparadas utilizando la prueba de Chi-cuadrado. Para evaluar los datos clínicos, pruebas t para muestras independientes (grupos controles, EA y DFTvc) fueron realizadas para cada prueba. Adicionalmente, ANOVA y post hoc de Bonferroni fueron usadas para comparar los puntajes promedios en cada prueba neuropsicológica para los grupos.

RESULTADOS

En las características demográficas encontramos una diferencia significativa entre los grupos respecto de la edad ($F_{2,95} = 16,2, p < 0,001$) por la edad promedio más elevada de los pacientes con EA sobre los controles ($p < 0,001$) y los pacientes con DFTvc ($p < 0,001$); pero, no se encontraron diferencias significativas entre los grupos respecto de los años de educación ($F_{2,95} = 0,78, p = 0,39$) ni el género ($\chi^2 = 0,15, p = 0,36$). De la misma manera, en la severidad de demencia, si bien el ADAScog difirió significativamente entre los grupos ($F_{2,95} = 225,6, p < 0,001$) debido a la media significativamente más baja de los controles respecto de los pacientes con EA ($p < 0,001$) y DFT ($p < 0,001$), los grupos de demencia no difirieron significativamente entre sí ($p = 0,22$), y según su puntaje los pacientes se encuentran en estadios leves y moderados de la enfermedad, teniendo en cuenta que los puntajes de

ADAS cog para demencia leve, fluctúan entre 16 y 20; y para demencia moderada, entre 21 y 30. No se encontraron diferencias significativas entre los grupos para los síntomas de depresión de acuerdo al puntaje total del BDI-II ($F_{2,95} = 1,38, p = 0,41$). Así mismo, en la tabla 1 se encontraron diferencias significativas entre los grupos, tanto para el puntaje total del MMSE ($F_{2,95} = 166,3, p < 0,001$) como para el del ACE ($F_{2,95} = 356,3, p < 0,001$). En ambos casos, dichas diferencias significativas se observaron entre controles y pacientes (en todos los casos $p < 0,001$), y entre EA y DFT ($p < 0,001$) tanto para el MMSE como para el ACE. Sin embargo, cuando se realiza un análisis de la capacidad discriminatoria entre controles y pacientes del MMSE (Área bajo la curva ROC = 0,984) y el ACE (Área bajo la curva ROC = 1) se demuestra que este último tiene mayor capacidad discriminatoria entre pacientes dementes y controles sanos.

Como vemos en la tabla 2, la evaluación cognitiva de la atención fue diferentemente significativa entre los grupos control y demencia (EA y DFTvc), según la evaluación del span de dígitos hacia adelante ($\chi^2 = 17,9, p < 0,001$) y el TMT-A ($F_{2,46} = 5,7, p < 0,01$). Si bien es cierto no observamos diferencias significativas en el rendimiento del span de dígitos hacia adelante entre el grupo de pacientes con EA y DFTvc, la diferencia en el rendimiento del TMT-A entre EA y DFTvc fue altamente significativa ($t_{28} = -2,18, p < 0,001$). También en la evaluación de memoria, encontramos diferencia significativa entre los grupos control y demencia, incluyendo la evaluación del recuerdo inmediato ($\chi^2 = 19,0, p < 0,001$), recuerdo retrasado ($\chi^2 = 23,4, p < 0,001$) y reconocimiento ($\chi^2 = 19,5, p < 0,001$). Así mismo, se encontró una diferencia significativa entre los grupos

Tabla 1: Media (D.E.) de las variables clínico-demográficas para controles, pacientes con enfermedad de Alzheimer (EA) y con demencia frontotemporal variante conductual (DFTvc) de una unidad especializada en Lima.

	Controles n = 60	EA n = 60	DFTvc n = 32	p
Edad	66,6 (3,9)	73,0 (4,1)	65,9 (3,2)	< 0,001**
Género (F:M)	34 : 26	39 : 21	14 : 18	0,36
Educación (años)	11,4 (2,9)	11,9 (2,5)	12,1 (2,4)	0,39
ADAScog	3,21 (2,4)	22,3 (5,4)	19,6 (2,7)	< 0,001**°
BDI-II	4,76 (2,6)	4,42 (2,3)	3,15 (2,2)	0,41
MMSE	29,2 (0,5)	22,1 (2,7)	26,5(1,3)	< 0,001**+°
ACE	92,3 (2,5)	65,9 (5,3)	77,3 (5,1)	< 0,001**+°

* Control vs. EA $p < 0,001$

° Control vs. DFT $p < 0,001$

+ EA vs DFT $p < 0,001$

ADAS cog: Alzheimer's Disease Assessment Scale – parte cognitiva, BDI-II: Beck Depression Inventory – version II, MMSE: Mini Mental State Examination, ACE: Addenbroke's Cognitive examination.

Tabla 2: Media (*D.E.*) de los puntajes de pruebas neuropsicológicas para controles, pacientes con enfermedad de Alzheimer (EA) y con demencia frontotemporal variante conductual (DFTvc) de una unidad especializada en Lima.

	Controles (n=60)	EA (n=60)	DFTvc (n=32)	p
Atención				
Dígitos hacia adelante	5,16 (2,4)	3,3 (1,7)	3,5 (1,2)	< 0,001*°
TMT-A (s)	41,2 (13,6)	59,4 (14,7)	69,8(16,5)	< 0,01*°+
Memoria				
Recuerdo Inmediato	24,9 (8,6)	11,3 (3,5)	17,4 (4,7)	< 0,001*°+
Recuerdo Retrasado	20,6 (7,9)	7,3 (2,5)	10,6 (3,6)	< 0,001*°+
Reconocimiento	16,9 (3,1)	4,9 (3,6)	13,3 (2,4)	< 0,001*°+
Lenguaje				
Denominación de Boston	18,6 (0,5)	13,6 (1,6)	15,2 (1,5)	< 0,001*°
Fluencia semántica	18,5 (1,2)	11,7 (2,1)	12,3 (2,5)	< 0,001*°
Viso-espacial / constructivo				
Copia de dibujos (Strub y Black)	10,9 (1,6)	4,6 (3,1)	8,5 (3,2)	< 0,001*°+
Test de cubos (WAIS III)	11,8 (1,7)	4,5 (3,4)	6,7 (2,1)	< 0,001*°+
Función Ejecutiva (clásica)				
Dígitos hacia atrás	4,8 (1,1)	3,2 (1,6)	3,9 (1,2)	< 0,01*°
Fluencia fonológica	16,4 (4,9)	12,3 (3,4)	11,3 (4,2)	0,05*°
TMT-B (s)	96,6 (35,3)	145 (58,7)	178,7 (42,2)	< 0,001*°+
WCST (puntaje total)	5,3 (0,6)	3,1 (1,4)	3,2 (1,3)	< 0,01*°
WCST (respuestas perseverativas)	2,1 (1,2)	4,5 (2,3)	9,5 (5,3)	< 0,01*°+

* Control vs. EA

° Control vs. DFT

+ EA vs DFT

TMT: Trail Making Test part A y B, WAIS-III: Wechsler Adult Intelligence Scale-III, WCST: Wisconsin Card Sorting Test.

de EA y DFTvc en el recuerdo inmediato ($U = 29$, $p < 0,001$), recuerdo retrasado ($U = 15,5$, $p < 0,001$) y reconocimiento ($U = 29$, $p < 0,001$). En la evaluación del lenguaje, también encontramos diferencia significativa entre los grupos control y demencia, incluyendo el rendimiento en el Test de Denominación de Boston ($U = 23,8$, $p < 0,001$) y fluencia semántica ($U = 20,0$, $p < 0,001$). Pero no encontramos diferencia significativa en el rendimiento del Test de Denominación de Boston y fluencia semántica entre los grupos de EA y DFTvc. Cuando evaluamos habilidades viso-espaciales/viso-constructivas, encontramos diferencias significativas entre los grupos control y demencia, incluyendo el rendimiento en la copia de dibujos ($\chi^2 = 16,2$, $p < 0,001$) y el Test de los Cubos del WAIS-III ($\chi^2 = 21,3$, $p < 0,001$). Así mismo, se encontró una diferencia significativa entre los grupos de EA y DFTvc en el rendimiento de la copia de dibujos ($U = 2,1$, $p < 0,001$) y el test de los cubos del WAIS-III ($U = 26,3$, $p < 0,001$).

Respecto a la evaluación clásica de las funciones ejecutivas, encontramos diferencias significativas entre los grupos control y demencia, cuando evaluamos el rendimiento en el span de dígitos hacia atrás ($U = 43,4$, $p < 0,01$), fluencia fonológica ($U = 56,6$, $p = 0,05$), TMT-B ($t_{28} = -3,7$, $p < 0,001$), puntaje total en el WCST ($U = 54,5$, $p < 0,01$), y respuestas perseverativas en el WCST ($U = 53,3$, $p < 0,01$). No obstante, sólo el TMT-B ($t_{31} = -6,8$, $p < 0,001$) y respuestas perseverativas en el WCST ($U = 30,5$, $p < 0,001$) alcanzaron diferencia estadísticamente significativa entre los grupos EA y DFTvc.

DISCUSIÓN

Esta muestra de pacientes de Lima se homogeneiza en cuanto a años de educación, pero se debe destacar y advertir que la población estudiada tiene como característica una escolaridad promedio de 11 años.

Dicho nivel de escolaridad no es representativo de toda la población peruana, por lo que los puntos de corte de las pruebas de cribado (MMSE y ACE) deben tomarse cuidadosamente, dado que, si bien la puntuación total del ACE no depende del sexo ni de la edad, sí lo hace con respecto a los años de educación; mientras que el MMSE está influenciado, tanto por la edad como por los años de educación. Para realizar una interpretación adecuada de los valores del ACE, son esenciales puntos de corte estratificados por educación (16). Por lo tanto, es probable que algún número de pacientes con demencia no hayan sido seleccionados; pero sí, hemos asegurado que los pacientes seleccionados tengan un diagnóstico clínico correcto, basados en la evaluación neuropsicológica estandarizada para EA y DFTvc. Los pacientes con EA tuvieron mayor edad que los individuos con DFTvc, lo cual refleja lo reportado por nuestro estudio previo (16), así como estudios en Argentina (20) y Brasil (21). La gran mayoría de pacientes con DLFT se presentan alrededor de los 50 ó 60 años de edad. En una revisión de 112 casos publicados antes de 1997, la edad media de inicio fue a los 59 años (22), no obstante la edad de inicio puede variar desde los 30 hasta los 90 años de edad. Por ello, la DLFT ha sido considerada como una demencia pre-senil; sin embargo, estudios de individuos mayores de 65 y basados en patología pueden representar hasta el 10% de los casos de demencia (23), lo cual quiere decir que si bien es cierto, DLFT es una causa común de demencia de inicio temprano, con una incidencia y prevalencia similar a la EA, es probable que sea una causa sub-diagnosticada de demencia en individuos mayores de 65 (21).

En esta serie de pacientes con DFTvc en estadio leve-moderado se demuestra relativa menor afectación de memoria, lenguaje y habilidades viso-constructivas/espaciales, con un marcado deterioro de atención y FE, cuando los comparamos con los pacientes con EA en el mismo estadio. Los pacientes con DFTvc rinden peor en las pruebas de atención, sobre todo en el TMT-A, en el cual el individuo debe unir los números (del 1 al 25 distribuidos al azar en una hoja carta) con una línea recta en orden consecutivo creciente (de menor a mayor) lo más rápido posible, con la finalidad de evaluar atención sostenida, no obstante, también logra evaluar habilidades motoras y viso-espaciales de búsqueda visual. Este hallazgo es consistente con estudios que utilizan paradigmas de atención con cambios en distintas tareas (24), e inclusive se ha demostrado que en estadios iniciales de DFTvc, los pacientes presentan alteraciones en las pruebas de inhibición de la atención o respuesta al estímulo irrelevante, y

que rinden adecuadamente al test de Stroop y TMT-A y B (25). Por otro lado, nuestra serie de pacientes con EA tiene un severo compromiso de la memoria verbal de tipo episódica (evaluada por recuerdo inmediato, recuerdo retrasado y reconocimiento), la cual también está afectada en pacientes con DFTvc, pero con una diferencia altamente significativa. Típicamente se ha señalado que la memoria de pacientes con DFTvc se mantiene preservada, sin embargo hasta 15% de casos con DFTvc confirmada por patología presentan déficit de memoria tan severo como en EA (26), no obstante los actuales criterios diagnósticos definidos del consenso internacional, publicados en el 2011 (6), exigen preservación de la misma. Quizá el hallazgo más consistente en DFTvc es la relativa preservación de la memoria episódica en relación a otras demencias degenerativas, pero una correcta evaluación adicional de tareas de memoria semántica puede ser particularmente útil para el diagnóstico diferencial en demencia (1,6). Hodges y colaboradores (27) reportaron que los pacientes con DFTvc tenían menor compromiso en memoria episódica que pacientes con DS y los pacientes con EA tenían rendimiento normal en las pruebas de memoria semántica, mientras que los pacientes con DS y DFTvc presentaban compromiso de ambos tipos de memoria. Glosser y colaboradores (28) también encontraron que los pacientes con DFTvc obtuvieron altos puntajes en las pruebas de recuerdo libre, recuerdo con claves y reconocimiento, comparado con los pacientes con EA. Además, ellos reportaron que el recuerdo por series fue más comúnmente afectado en pacientes con DFTvc, sugiriendo estrategias menos eficientes de aprendizaje. Kramer y colaboradores (29) demostraron que los pacientes con EA y DS, comparados con el grupo de DFTvc, presentaron una relativa afectación de la memoria verbal; mientras, que sólo el grupo de EA presentó compromiso de la memoria no verbal (visual), sugiriendo la importancia de la evaluación de memoria tanto en su aspecto verbal, como en modalidad no verbal. De la misma manera, la memoria semántica tiende a estar intacta en pacientes con DFTvc en estadios iniciales, la cual muestra un aparente compromiso en DS y EA (27). En nuestra serie de pacientes la fluencia semántica está comprometida en ambos grupos, aunque con mayor compromiso en los pacientes con EA, sin alcanzar diferencia significativa. Rascovsky y colaboradores (30) estudiaron 16 casos de DFT y 32 casos de EA confirmados por autopsia, con tareas de fluencia fonológica (por letras) y semántica (categorial). A pesar de un adecuado pareo por edad, educación y severidad de demencia; los pacientes con DFT mostraron peor

desempeño, pero similar compromiso en la fluencia fonológica y semántica, mientras que los pacientes con EA muestran peor compromiso en la fluencia semántica comparado con la fluencia fonológica. La medición de la disparidad entre la fluencia fonológica y semántica (el índice semántico) fue efectivo en diferenciar pacientes con EA de DFTvc. Los pacientes con DFTvc también tuvieron un mejor desempeño que los pacientes con DS en las tareas semánticas como memoria autobiográfica y denominación (29). Cuando comparamos el rendimiento de las habilidades viso-espaciales/constructivas, notamos el severo y significativo compromiso en los pacientes con EA, lo cual es consistente con los reportes de Mendez y colaboradores (31), quienes evaluaron longitudinalmente los cambios en pacientes con EA y DFTvc.

Mediante una evaluación clásica de FE, que incluyeron span de dígitos hacia atrás, fluencia fonológica, TMT-B y WCST, encontramos que los pacientes con DFTvc, rinden peor en el TMT-B y WCST en el ítem de repuestas perseverativas. En la parte B del TMT, el paciente debe unir alternadamente círculos con números y letras, siguiendo el orden creciente de los números, y el orden alfabético de las letras. La realización de la parte B del TMT hace intervenir la flexibilidad cognitiva o la capacidad para modificar un plan de acción y mantener simultáneamente dos líneas de pensamiento. Cuando se controlan las funciones instrumentales que pudiesen intervenir en la realización del test, como las capacidades numéricas o el lenguaje, el TMT es sensible a lesiones del cortex prefrontal (CPF), específicamente a lesiones del CPF dorsolateral izquierdo (32). En el WCST los sujetos deben clasificar un juego de cartas según diferentes criterios (color, forma, número). Los rendimientos de los pacientes son medidos con 4 índices diferentes: el número de categorías logradas, de respuestas correctas, de errores y de respuestas perseverativas. Al analizar los rendimientos de un sujeto en el WCST es fundamental considerar que es un test multifactorial, en el cual intervienen diferentes procesos cognitivos, entre los que destacan el análisis perceptivo de las cartas, la comprensión de las exigencias de la tarea y diferentes funciones dependientes de la integridad de los procesos ejecutivos. Por ejemplo, capacidades de conceptualizar los criterios de clasificación y mantenerlos en la memoria de trabajo, la flexibilidad cognitiva, la inhibición de respuestas no pertinentes o perseverativas, la atención selectiva a uno solo de los atributos presentes en las cartas, entre otras. Por lo tanto, pacientes con lesiones en diferentes

regiones cerebrales pueden fallar en la realización del WCST. No obstante, cuando se controlan los procesos cognitivos dependientes de regiones cerebrales no frontales, el WCST es sensible a una disfunción de la CPF, específicamente a lesiones del área dorsolateral y superomediales. Los errores perseverativos, definidos como las repeticiones de una respuesta señalada previamente como incorrecta son, casi patognomónicos de una lesión del CPF (33).

Pero, se ha demostrado que los clásicos tests de FE no son sensibles a los cambios tempranos en DFTvc (34) y dado que los nuevos criterios del consenso internacional (6) han propuesto una adecuada evaluación de FE que incluyan tareas ejecutivas y cognición social, como teoría de la mente y toma de decisiones, es pertinente implementar nuevas baterías de evaluación, como la batería ejecutiva y cognición social propuesta por Torralva y colaboradores (35) que ha demostrado mejor sensibilidad que los tests de FE clásicos para detectar estadios iniciales de DFTvc. Ellos recomiendan que se incluya: 1) El Frontal Assessment Battery (FAB), la cual incluye seis dominios: conceptualización, flexibilidad mental, programación motora, sensibilidad a la interferencia, control inhibitorio y autonomía ambiental; 2) Span de dígitos en orden inverso, el cual explora manipulación mental y memoria de trabajo; 3) Span de letras y números, que también explora manipulación mental; 4) Fluencia verbal, que explora la producción espontánea de palabras que empiezan con una letra determinada o una clase semántica dada en una calidad limitada de tiempo; 5) TMT parte B, que explora velocidad de atención, secuencia, flexibilidad cognitiva, búsqueda visual y programación de cambios sobre la marcha; 6) WCST, que explora la capacidad de abstracción, y la capacidad para cambiar de estrategias cognitivas; 7) Test de diligencias múltiples-versión del hospital, y las tareas del hotel, que involucran una serie de tareas, simulando una situación real, donde inconvenientes de último minuto se pueden presentar; 8) Iowa Gambling Task, que explora la capacidad de toma de decisiones personales de la vida real que incluye recompensa y castigo; 9) The Mind in the Eyes Test (o el Test de la Lectura de la Mente a través de los Ojos), que consiste de 17 fotografías de la región ocular de diferentes rostros humanos y los participantes son requeridos para elegir entre dos opciones que mejor describen lo que los individuos están pensando o sintiendo; y 10) Faux Pas Test o el test de las “metidas de pata”, en donde los participantes leen historias que puedan contener una “metida de pata” social, después de lo cual se interroga si algunos hechos inapropiados se

han cometido, y si esto ha sucedido, se solicita una explicación de porqué el hecho es inapropiado. De esta manera podemos plantear que nuestro estudio tiene dos limitaciones: la primera relacionada a la selección de pacientes, donde es probable que algunos pacientes con EA o DFTvc rindieron adecuadamente en las pruebas de cribado (PFAQ, PDR-M y MMSE), por lo que no fueron seleccionados para la evaluación neuropsicológica; pero, hemos tenido especial cuidado en que los pacientes de la muestra estudiada tuvieran un diagnóstico clínico de EA y DFTvc, según los criterios propuestos. La segunda limitación está relacionada con la evaluación neuropsicológica realizada para evaluar funciones ejecutivas, pues sólo hemos realizado la evaluación clásica y no hemos incluido tareas de cognición social.

En conclusión, el perfil neuropsicológico de pacientes con DFTvc, es distinto de los pacientes con EA, y en estadios de leve a moderado se caracterizan por una relativa menor afectación de memoria, lenguaje y habilidades viso-constructivas/espaciales, pero con un marcado deterioro de atención y FE, sin embargo, debemos ampliar la evaluación de FE para incluir baterías ejecutivas y de cognición social.

Correspondencia:

Nilton Custodio.

Unidad de Investigación. Clínica Internacional.

Garcilazo de la Vega 1420. Cercado de Lima.

51-1-4319677

E-mail: niltoncustodio@neuroconsultas.com

Los autores declaran no tener conflictos de intereses.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Pasquier F, Delacourte A. Non-Alzheimer degenerative dementias. *Curr Opin Neurol*. 1998; 11:417-27.
2. Ravinovic G, Miller B. Frontotemporal lobar degeneration: Epidemiology, pathophysiology, diagnosis and management. *CNS Drugs*. 2010; 24:375-98.
3. Rosso S, DonkerKaas L, Baks T, Joosse M, de Koning I, Pijnenburg Y, et al. Frontotemporal dementia in the Netherlands: patient characteristics and prevalence estimates from a population-based study. *Brain*. 2003; 126:2016-22.
4. Ratnavalli E, Brayne C, Dawson K, Hodges J. The prevalence of frontotemporal dementia. *Neurology*. 2002; 58:1615-21.
5. Custodio N, Herrera-Perez E, Lira D, Montesinos R, Bendezu L. Prevalence of frontotemporal dementia in community-based studies in Latin America. *Dement Neuropsychol*. 2013; 7(1): 27-32.
6. Rascovsky K, Hodges J, Knopman D, Mendez M, Kramer J, Neuhaus J, et al. Sensitivity of revised diagnostic criteria for the behavioural variant of frontotemporal dementia. *Brain*. 2011; 134:2456-77.
7. Gorno-Tempini M, Hillis A, Weintraub S, Kertesz A, Mendez M, Cappa S, et al. Classification of primary progressive and its variants. *Neurology*. 2011; 76:1006-14.
8. Piguet O, Hornberger M, Mioshi E, Hodges J. Behavioural-variant frontotemporal dementia: diagnosis, clinical staging and management. *Lancet Neurol*. 2011; 10:162-72.
9. Rascovsky K, Hodges J, Kipps C, Johnson J, Seeley W, Mendez M, et al. Diagnostic criteria for the behavioral variant of frontotemporal dementia (bvFTD): current limitations and future directions. *Alzheimer Dis Assoc Disord*. 2007; 21:S14-8.
10. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders. 4 ed. Washington DC: APA; 1994.
11. McKhann G, Drachman D, Folstein M, Katzman R, Price D, Stadlan EM. Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: report of the NINCDS-ADRDA work group under the auspices of department of health and human services task force on Alzheimer's disease. *Neurology*. 1984; 34:939-44.
12. Neary D, Snowden JS, Gustafson L, Passant U, Stuss D, Black S, et al. Frontotemporal lobar degeneration: a consensus on clinical diagnostic criteria. *Neurology*. 1998; 51:1546-54.
13. Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. "Mini-mental state": a practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiat Res*. 1975; 12:189-98.
14. Custodio N, Garcia A, Montesinos R, Lira D, Bendezu L. Validación de la prueba de dibujo del reloj-versión de Manos-como prueba de cribado para detectar demencia en una población adulta mayor de Lima, Perú. *Rev Peru Med Exp Salud Publica*. 2011; 28(1):29-34.
15. Pfeffer RI, Kurosaki TT, Harrah CH Jr, Chance JM, Filos S. Measurement of functional activities in older adults in the community. *J Gerontol*. 1982; 37:323-9.
16. Custodio N, Lira D, Montesinos R, Gleichgerrcht E, Manes F. Utilidad del Addenbrookes's Cognitive Examination versión en español en pacientes peruanos con enfermedad de Alzheimer y demencia frontotemporal. *Vertex Rev Arg de Psiquiat*. 2012; 23:165-72.
17. Rosen WG, Mohs RC, Davis KL. A new rating scale for Alzheimer's disease. *Am J Psychiatry*. 1984; 141:1356-64.
18. Cummings JL, Mega M, Gray K, Rosenberg-

- Thompson S, Carusi DA, Gornbein J. The Neuropsychiatric Inventory: comprehensive assessment of psychopathology in dementia. *Neurology*. 1994; 44: 2308-14.
19. Torralva T, Roca M, Gleichgerrcht E, Bekinschtein T and Manes F. A neuropsychological battery to detect specific executive and social cognitive impairments in early frontotemporal dementia. *Brain*. 2009; 132:1299-309.
 20. Sarazola D, de Lujan Calcagno M, Sabe L, Crivelli L, Torralva T, Roca M, et al. Validity of Spanish version of the Addenbrookes's Cognitive Examination for the diagnosis of dementia and to differentiate Alzheimer's disease and frontotemporal dementia. *Rev Neurol*. 2005; 41(12):717-21.
 21. Costa Beber M, Chaves M. Evaluation of patients with behavioral and cognitive complaints. Misdiagnosis in frontotemporal dementia and Alzheimer's disease. *Dement Neuropsychol*. 2013;7(1): 27-32.
 22. Westbury C, Bub D: Primary progressive aphasia: a review of 112 cases. *Brain Lang*. 1997, 60:381-406.
 23. Brunnstrom H, Gustafson L, Passant U, et al. Prevalence of dementia subtypes: a 30-year retrospective survey of neuropathological reports. *Arch Gerontol Geriatr*. 2009; 49:146-9.
 24. Rahman S, Sahakian BJ, Hodges JR, Rogers RD, Robbins TW. Specific cognitive deficits in mild frontal variant frontotemporal dementia. *Brain*. 1999; 122:1469-93.
 25. Kramer JH, Bird A, Dean D, Miller BL. Inhibition deficits in very early frontotemporal dementia. Paper presented at the American Academy of Neurology; Boston: 2007.
 26. Rascovsky K, Salmon D, Ho G, Galasko D, Peavy G, Hansen L, et al. Cognitive profiles differ in autopsy-confirmed frontotemporal dementia and AD. *Neurology*. 2002; 58:1801-8.
 27. Hodges J, Patterson K, Ward R, Garrard P, Bak T, Perry R, et al. The differentiation of semantic dementia and frontal lobe dementia (temporal and frontal variants of frontotemporal dementia) from early Alzheimer's disease: a comparative neuropsychological study. *Neuropsychology*. 1999; 13:31-40.
 28. Glosser G, Gallo J, Clark C, Grossman M. Memory encoding and retrieval in frontotemporal dementia and Alzheimer's disease. *Neuropsychology*. 2002; 16:190-6.
 29. Kramer J, Jurik J, Sha S, Rankin K, Rosen H, Johnson J, et al. Distinctive neuropsychological patterns in frontotemporal dementia, semantic dementia, and Alzheimer disease. *Cogn Behav Neurol*. 2003; 16:211-8.
 30. Rascovsky K, Salmon D, Hansen L, Thal L, Galasko D. Disparate letter and semantic category fluency deficits in autopsy-confirmed frontotemporal dementia and Alzheimer's disease. *Neuropsychology*. 2007; 21:20-30.
 31. Mendez MF, Shapira JS, McMurtray A, Licht E, Miller BL. Accuracy of the clinical evaluation for frontotemporal dementia. *Archives of Neurology*. 2007; 64(6), 830-835.
 32. Stuss DT, Bisschop SM, Alexander MP, Levine B, Katz D, Izukawa D. The Trail Making Test: a study in focal lesion patients. *Psychol Assess*. 2001; 13:230-239.
 33. Stuss DT, Levine B, Alexander MP, Hong J, Palumbo C, Hamer L, et al. Wisconsin Card Sorting Test performance in patients with focal frontal and posterior brain damage: effects of lesion location and test structure on separable cognitive processes. *Neuropsychologia*. 2000; 38:388-402.
 34. Hodges JR. Chapter 1: overview of frontotemporal dementia. In: John R Hodges, editor. *The frontotemporal dementia syndromes*. Cambridge, England: Cambridge University Press; 2007.
 35. Torralva T, Roca M, Gleichgerrcht E, Bekinschtein T, Manes F. A neuropsychological battery to detect specific executive and social cognitive impairments in early frontotemporal dementia. *Brain*. 2009; 132:1299-309.