

**ANÁLISIS DE COMPONENTES COGNOSCITIVOS Y PSIQUIÁTRICOS EN
PACIENTES CON DEMENCIA FRONTOTEMPORAL Y ALZHEIMER**

**Pablo Alexander Reyes Gavilan
Código 597910**

Trabajo de grado presentado para optar al título de Maestro en Neurociencias

DIRIGIDO POR:

Maria Patricia Montañes Rios

**UNIVERSIDAD NACIONAL DE COLOMBIA
FACULTAD DE MEDICINA
MAESTRÍA EN NEUROCIENCIAS
Bogotá, 2010**

Tabla de Contenido

Tabla de contenido	1
RESUMEN.....	3
Justificación.....	4
Objetivo general:.....	6
Objetivos específicos:	6
Introducción.....	7
Demencias, prevalencias y clasificaciones.....	7
Perfiles clínicos comportamentales y cognoscitivos en EA y DFT	15
Diferencias neuropsicológicas y neuropsiquiátricas entre DFT y EA	25
Componentes cognoscitivos relacionados al lóbulo frontal	30
Problema de investigación.....	37
Enfoque metodológico	37
Diseño	37
Muestra.....	37
Instrumentos y calificación.....	39
Procedimiento	43
Análisis estadístico.....	43
Resultados	44
Discusión.....	64
Referencias	78
Apendices	92

Resumen

Las enfermedades neurodegenerativas primarias como la Demencia tipo Alzheimer y la Demencia Frontotemporal (DFT) representan un porcentaje importante en la fuente de discapacidad y deterioro en el adulto mayor. Una revisión de la literatura expone tanto similitudes como disparidades entre estas enfermedades tanto en lo genético e histopatológico, como en lo comportamental y cognoscitivo. El objetivo del presente trabajo es caracterizar los componentes cognoscitivos y neuropsiquiátricos alterados en estas enfermedades. Para ello se evaluarán pacientes con diagnósticos de Enfermedad de Alzheimer (EA), DFT y controles por medio de pruebas específicas de neuropsicología y psiquiatría. Los resultados permitirán mejorar el diagnóstico temprano en nuestra población.

Análisis de Componentes Cognoscitivos y Psiquiátricos en Pacientes con Demencia Frontotemporal y Alzheimer

Justificación

La EA constituye en prevalencia la primera enfermedad neurodegenerativa con un estimado que varía entre el 0,5 y 16,3 % en el adulto mayor (Stevens et al., 2002); se define como un deterioro progresivo e insidioso del funcionamiento cognoscitivo y comportamental. El diagnóstico por criterios clínicos postula que en las primeras etapas deben darse, por un lado, alteraciones en la memoria reciente y otra función cognoscitiva y, por el otro, modificaciones en el rendimiento social-laboral. (Bornebroek & Breteler, 2004).

Asimismo, la DFT es la segunda forma demencial después de la EA, con prevalencias de 7 a 15 casos por cada 100.000 adultos mayores (Graham & Hodges, 2007) y una representación aproximada del 20% dentro de las demencias.

Desde la primera descripción hecha por Arnold Pick (1851-1924) hasta la realización de criterios de diagnóstico hechos en 1994 por los grupos Lund-Manchester, la DFT ha sido ampliamente estudiada y discutida (Neary, Snowden, & Mann, 2005) porque la caracterización y creación de perfiles no ha sido una tarea fácil, dada la heterogeneidad clínica y patológica (Sjogren & Andersen, 2006). Los clínicos (médicos, psicólogos) tienen enormes dificultades para diferenciar entre DFT y EA por los diversos y numerosos criterios, la vaguedad de éstos y la falta de protocolos estandarizados de diagnóstico (Rascovsky, Hodges et al., 2007). Esta dificultad también estaría dada porque la EA y DFT podrían no ser dos entidades clínicamente diferentes, sino expresiones clínicas en un continuo, (van der Zee, Slegers, & Van Broeckhoven, 2008). En tal caso, los criterios sólo permitirían ver los extremos en este continuo, y una parte de los pacientes estarían en esta condición mixta.

En el espacio investigativo se presentan contradicciones entre los resultados que pretenden diferenciar EA y DFT desde la valoración neuropsicológica. Así pues, si un estudio señala que la fluidez verbal fonológica en DFT se disminuye con respecto a la EA, otros reportarán un perfil contrario. Estas diferencias en los resultados no sólo se restringen al lenguaje, sino que se dan en memoria, pensamiento, funciones ejecutivas y praxis. En otra sección nos referiremos de manera específica a estos estudios (cf. Pág 25).

Dadas las dificultades para el diagnóstico en vivo, en los últimos años se ha señalado la necesidad de crear nuevos consensos diagnósticos que contemplen: la disminución de criterios, definiciones específicas acerca de las alteraciones del comportamiento, requerimiento de valoración neuropsicológica (enfocada a funciones ejecutivas y no solamente memoria), pruebas neuropsicológicas con mayor sensibilidad y especificidad, distinción entre DFT probable y posible. Se ha propuesto, por ejemplo, que pruebas sencillas y cortas en su aplicación como la fluencia verbal o los cubos del WAIS permiten identificar las diferencias entre EA y DFT (Rascovsky, Hodges et al., 2007).

En las investigaciones neuropsicológicas para buscar diferencias entre DFT y EA los perfiles neuropsicológicos inferidos tienden a no diferenciar entre puntaje de prueba y proceso cognoscitivo, tampoco se intenta relacionar las ejecuciones en las pruebas con modelos cognoscitivos (Boone et al., 1999; Graham & Hodges, 2007; C. A. Gregory, Serra-Mestres, & Hodges, 1999; Lindau et al., 2000). Esta visión cuantitativa tampoco permite capturar las alteraciones que son fácilmente asociadas al paciente con DFT, tales como: no querer continuar la prueba, infantilización de la misma y perseveración en las consignas.

Es preciso entonces definir y caracterizar los perfiles cognoscitivos y neuropsiquiátricos de la EA y DFT en un modelo que incluya necesariamente una visión tanto cuantitativa como cualitativa. Además, se requiere hacer una revisión teórica sobre qué se entiende sobre funciones

ejecutivas que nos permita en último término construir un modelo cognoscitivo que dé cuenta de las funciones alteradas y su relación con los desempeños de los pacientes.

Objetivo General:

El presente estudio pretende definir y explorar conjuntamente los componentes cognoscitivos y comportamentales en una muestra pareada de pacientes diagnosticados por consenso como DFT, EA y controles.

Objetivos Específicos:

Caracterizar los componentes cognoscitivos y comportamentales alterados en DFT y EA.

Construir un modelo cognoscitivo a partir de los perfiles neuropsicológicos y neuropsiquiátricos encontrados en DFT y EA

Introducción

Demencias, prevalencias y clasificaciones

La enfermedad degenerativa se define como la alteración progresiva en las funciones cognoscitivas, comportamentales y funcionales (social-laboral). El índice de prevalencia de la demencia en países desarrollados para personas mayores de 60 años es de 0.3 % - 0.7%, hasta el 45% a 68 % en personas mayores de 95 años (Bornebroek & Breteler, 2004). Para la población Colombiana, el estudio Nacional de Salud Mental del 2003, aunque señala la importancia de la Demencia como causa de discapacidad, no menciona datos específicos para las personas mayores de 60 años. (Ministerio de la Protección Social, 2003)

En Colombia se han realizado tres estudios epidemiológicos de prevalencia de enfermedades neurológicas: el Epineuro (A. G. Pradilla, Vesga, & Leon-Sarmiento, 2003), el estudio neuroepidemiológico en Caldas (Biojo-Izquierdo, Escobar-Soto, & Chacon-Cardona, 2004; Diaz-Cabezas, Ruano-Restrepo, Chacon-Cardona, & Vera-Gonzalez, 2006) y el estudio neuroepidemiológico en la región Nororiental (G. Pradilla et al., 2002). En todos ellos se utiliza la técnica de entrevista - encuesta de la OMS y la valoración por un médico especialista. En el Epineuro los datos sobre prevalencia en demencia en mayores de 50 años es de 13,1 por cada 1000 adultos mayores de 50 años. En el estudio de neuroepidemiología del Oriente Colombiano alcanza una prevalencia de 17,5 por cada 1000. Finalmente, en el departamento de Caldas es de 11 por cada 1000 habitantes. Sin embargo, en los anteriores estudios el enfoque se dirige hacia la EA, dado que se utilizan los criterios del NINCDS-ADRDA para el diagnóstico. La prevalencia de otras formas de demencia, como la DFT, se desconoce aún en nuestro contexto. Por otra parte, en estos estudios no se discrimina el grado de severidad o el impacto funcional de la EA sobre el individuo, ni la edad de inicio y el curso de los síntomas.

Ahora bien, los síndromes demenciales son dados por traumatismo, intoxicaciones, accidentes cerebro vasculares o enfermedad degenerativa, siendo ésta la más común. Una forma de clasificar estos deterioros es dividirlos entre primarios o secundarios (ver tabla1). Los deterioros degenerativos primarios están causados por alteraciones en uno o varios genes que conllevan a una pérdida neuronal. La progresión de los síntomas cognoscitivos y comportamentales es insidiosa, gradual y no es reversible.

Tabla 1. Clasificación de los síndromes demenciales.

Demencias Degenerativas Primarias	Enfermedad de Alzheimer
	Demencias Frontotemporales
	Demencia por Cuerpos de Lewy
	Parkinson más Demencia
	Enfermedad de Huntington
Demencias Secundarias	Demencia Multi Infarto
	Demencia lacunar
	Demencia por Binswanger
	Hidrocefalia de Presión Normal
	Complejo Demencia SIDA
	Hipotiroidismo
	Déficit de B12 o Ácido Fólico
	Neurosífilis
	Otras infecciones del SNC
	Tumor cerebral
Otras enfermedades médicas	

Epidemiología y curso de la Enfermedad de Alzheimer (EA).

La EA presenta sus picos de prevalencia en la personas de mayor edad (≥ 65 años) (Mercy, Hodges, Dawson, Barker, & Brayne, 2008) y ocupa un 70% de las demencias (Bornebroek & Breteler, 2004), siendo más frecuente en mujeres que en hombres a razón de 1/3. Los síntomas, aunque tienen una presentación heterogénea, generalmente son alteración en la memoria reciente-episódica y en alguna otra función cognoscitiva. Después de la aparición de los síntomas, la

esperanza de vida se estima entre 4 y 15 años, dependiendo casi directamente de la pérdida funcional-instrumental que empeora el pronóstico. (Roberson et al., 2005)

Como hemos mencionado, la EA se caracteriza por alteraciones en aprendizaje de nueva información o memoria reciente (Bookheimer & Burggren, 2009). Así pues, el paciente con EA manifiesta al comienzo dificultad para encontrar palabras en una conversación, olvidos de nombres de personas recientemente conocidas, pérdida de objetos colocados en lugares habituales. Los síntomas progresan hasta alterar la memoria remota y autobiográfica, el paciente describe no saber dónde estudió o trabajó, el nombre de sus hijos, su número de identificación.

La EA es una degeneración progresiva del sistema nervioso central. Las estructuras comúnmente afectadas son: áreas límbicas, paralímbicas, la neocorteza y primordialmente el hipocampo (Cummings, 2000). En lo genético se ha asociado a mutaciones de la APOE ϵ 4, Preselinina y precursores de amiloide en el gen APP. La presencia de mutaciones en estos sectores se considera como factores de riesgo (Bookheimer & Burggren, 2009), siendo una enfermedad autosómica dominante sólo en el 13% de los casos (Patterson et al., 2008). En el nivel molecular las alteraciones van desde el procesamiento anormal de la proteína amiloide, la hiperfosforilización de la proteína tau, activación de cascadas de apoptosis neuronal, aumento de la respuesta inflamatoria y excitotoxicidad (Cummings, 2000).

En la histopatología se presentan placas neuríticas y ovillos neurofibrilares. En al menos el 40% de los casos confirmados también hay cuerpos de Lewy y ocasionalmente se puede encontrar distrofia neurítica, degeneración granulovacuolar, cuerpos de Hirano, astrogliosis y depósitos de lipofusina. Tales patologías se asientan en regiones hipocampales, amígdala y corteza. (Edelberg & Wei, 1996)

Las alteraciones en el nivel molecular y estructural se reflejan en otros niveles como el funcional y macroestructural. A lo largo de la enfermedad se degeneran vías específicas, lo que

implica deficiencia de acetilcolina, serotonina, y norepinefrina, terminando en pérdida de masa neuronal en regiones como la corteza entorrinal. (Cummings, 2000)

En el consenso de 1984 se presentó la EA como un diagnóstico que se podría dar bajo 3 opciones, dependiendo del grado de certeza: probable, posible y definitiva. La EA probable y posible son diagnósticos dados en vida mientras que para llegar a ser definitivo se requiere de un análisis histopatológico (McKhann et al., 1984; Zemcov, Risberg, Barclay, & Blass, 1984). Por otra parte, la Asociación de psiquiatría Americana también estableció una serie de criterios para la enfermedad plasmados en el DSM III y DSM IV (American Psychiatric Association., 2000), se clasifica la EA en: de inicio temprano o tardío, con estado de ánimo depresivo o no complicado (Ver apéndice 1).

Los criterios permitieron crear un lenguaje unificado entre los clínicos. Sin embargo, en el campo investigativo, la utilización de los mismos criterios por décadas resulta en múltiples estudios contradictorios. Así pues, se reporta una alta variabilidad en los déficit tanto mnésicos como no mnésicos y se plantea que en la EA es posible crear subgrupos de perfiles o variantes de la enfermedad como: EA variante frontal, práxica y lingüística (Alberca Serrano & López Pousa, 2006), dependiendo de la segunda función más alterada posterior a la memoria reciente. Se ha solicitado desde la revisión de criterios diagnósticos, hasta que el replanteamiento del patrón de oro (el análisis histopatológico) sea modificado por biomarcadores (Rockwood, Bouchard, Camicioli, & Leger, 2007).

Con el paso de los años, comenzaron a aparecer pruebas psicométricas y marcadores más sensibles para la EA, se desarrollaron pruebas neuropsicológicas con énfasis en tareas de aprendizaje y procesos de memoria como codificación, consolidación y recuperación. Hay más posibilidades de la detección temprana de alteraciones únicamente en la memoria reciente, a tal punto que hoy en día también se habla de un nuevo síndrome conocido como Deterioro

Cognoscitivo Leve mnésico (DCLm). Otras funciones o procesos cognoscitivos como la praxis y resolución de problemas fueron delegadas.

Este paradigma de evaluación enfocado en memoria y aprendizaje, si bien fue exitoso para la detección temprana de la enfermedad de Alzheimer, difícilmente se adecua en todos sus aspectos a otras enfermedades neurodegenerativas. Como resultado, hay una pérdida de especificidad-sensibilidad además de sesgos en la clasificación de los pacientes.

Epidemiología y curso de la DFT.

Como hemos referido, la DFT se considera una de las demencias con mayor incidencia después de la EA y la demencia vascular, alcanzando hasta un 20% de representatividad en el total de demencias (Graham & Hodges, 2007; Neary et al., 2005; Ratnavalli, Brayne, Dawson, & Hodges, 2002). A diferencia de la EA, la DFT tiene su mayor expresión hacia comienzos de la quinta década de la vida, con una rápida e insidiosa progresión de los síntomas tanto comportamentales como cognoscitivos que pueden pasar desapercibidos o ser incorrectamente diagnosticados como trastornos puramente psiquiátricos. (Bugiani, 2007; Wittenberg et al., 2008)

Arnold Pick (1851-1924) fue el primero en describir la DFT en un hombre de 71 años que exhibía alteraciones del comportamiento, pérdida del insight (conciencia de la enfermedad), rigidez, temblor y gradual deterioro en su esfera mental, asociados con una inusual pérdida de masa cerebral en regiones frontales y el hallazgo histopatológico de cuerpos abalonados denominados como cuerpos de Pick e inclusiones Argirofílicas (Kertesz & Kalvach, 1996). A finales de la década de los 80's David Neary realiza descripciones clínicas de pacientes con alteraciones en la conducta social (pérdida de las normas de comportamiento), higiene (falta de aseo personal), habla (disminución en la fluencia verbal), estado del ánimo (indiferencia) (Neary, Snowden, Northen, & Goulding, 1988) y se acuña el término de Demencia Frontotemporal.

Otro término asociado a la DFT es Demencia semántica, reportado después de la publicación de diversos casos donde hay alteración del lenguaje por encima de otros déficits como memoria o comportamiento. Hodges, Patterson, Oxbury, & Funnell (1992) describen pacientes con alteraciones en la comprensión del lenguaje hablado y más exactamente en el contenido semántico de lenguaje, con dificultades para encontrar definiciones de conceptos (e.g. ¿qué es un perro?), establecer relaciones categoriales (e.g. ¿cuál es la semejanza entre chaqueta y pantalón?) y un lenguaje fluente.

En el espectro de presentación de la DFT también se han incluido: degeneración corticobasal, parálisis supranuclear progresiva, apraxia primaria progresiva, degeneración frontotemporal ligada al cromosoma 17, gliosis subcortical progresiva, degeneración frontotemporal con enfermedad de motoneurona, degeneración lobar frontal, degeneración lobar temporal, complejo pick, demencia por cuerpos de pick, entre otros (Giovagnoli, Erbetta, Reati, & Bugiani, 2008b). Dado que las formas de presentación clínicamente son similares, en muchos casos es difícil hacer un diagnóstico preciso en vida.

La DFT es un término que agrupa un conjunto de síndromes degenerativos, en donde los casos se relacionan con evolución de síntomas comportamentales desde el comienzo (e.g. conductas extrañas o ajenas a lo comúnmente aceptado socialmente, perseveración de acciones, ideas fijas, desinhibición social, impulsividad, apatía, aislamiento) a la par de déficit progresivos en otras esferas cognoscitivas (e.g. lenguaje, praxis, memoria). En otros casos es posible encontrar como síntomas iniciales alteraciones en el lenguaje (e.g. anomia, pérdida de conceptos, mutismo, disartria), cambios en el control motor (e.g. parkinsonismo, piramidalismo). Si bien el inicio es diferencial gran parte de los pacientes en etapas tardías mostrarán un deterioro global similar (Cairns et al., 2007; Neary et al., 2005; Snowden, Neary, & Mann, 2002).

La variabilidad de presentación clínica se debe al deterioro asimétrico en los lóbulos frontales y temporales. Por otra parte, estos síndromes se asemejan en lo molecular y genético; todas las variabilidades de la DFT se han asociado con alteraciones en las proteínas Tau, Ubiquitina, Progranulina y TDP-43 con sus respectivos genes como MAPT, PGRN, CVP, CHMP2B (Cairns et al., 2007; Mackenzie, 2007).

En el caso de la proteína Tau, su mutación conlleva a la pérdida de su funcionalidad en el citoesqueleto con alteración en los microtúbulos que sirven como andamiaje intracelular, además de acumulación de proteína Tau insoluble por su hiperfosforilización. En la ubiquitina se señala la creación de depósitos intracelulares, y en la progranulina hay también una pérdida de funcionalidad (la forma normal se encarga del proceso de motilidad y ciclo celular) (Mackenzie, 2007). Macroscópicamente esto es reflejado como una degeneración neuronal que se asienta en las regiones frontotemporales.

En 1994 se realiza el primer intento de establecer criterios de consenso para la DFT ("Clinical and neuropathological criteria for frontotemporal dementia. The Lund and Manchester Groups," 1994). En 1998, (Neary et al., 1998) y más recientemente en el 2007 (Cairns et al., 2007) se han realizado ajustes y modificaciones a estos criterios, los cuales presentan a algunos síntomas como principales y a otros como de soporte. (Ver apéndice 2). Este cambio de criterios es suscitado por la complejidad de la enfermedad, la variabilidad de la expresión clínica o fenotípica de la misma, la eficacia en el ámbito clínico de los mismos criterios y por el constante avance en las descripciones clínicas, genéticas, psiquiátricas y neuroradiológicas de esta enfermedad. Actualmente (2009) hay un consorcio para el desarrollo de nuevos criterios de consenso para la DFT.

Además de los criterios, en la literatura es posible encontrar una diversidad de etiquetas para referirse a la degeneración lobar frontotemporal (DLFT), como Demencia Frontotemporal,

Demencia tipo Pick, Enfermedad de Complejo de pick, etc. En este trabajo se tendrá en cuenta la clasificación clínica de la DFT como: variante frontal o conductual (DFTvf) y las variantes lingüísticas (DFTvl), siguiendo en parte la propuesta de Rascovsky et al., (2007). Aunque se reconoce que existen otras variantes no menos importantes, esta investigación estará centrada en las de mayor prevalencia.

Siguiendo con lo anterior, en las variantes frontales o conductuales DFTvf la literatura reporta que desde un comienzo hay alteraciones importantes en la personalidad y de conducta social en los pacientes (Bozeat, Gregory, Ralph, & Hodges, 2000), seguidos de alteraciones en el funcionamiento ejecutivo y ocasionalmente daño en su memoria semántica (Rogers, Ivanoiu, Patterson, & Hodges, 2006). La DFTvf se caracteriza tanto por la exacerbación de la conducta como por su inhibición. Conforme avanza la enfermedad, otras funciones cognitivas comienzan a comprometerse; al final la mayoría de los casos presenta una pérdida funcional de actividades básicas e instrumentales de la vida diaria.

Por otra parte, las variantes lingüísticas de la DFT incluyen: la demencia semántica (DS) y la afasia primaria progresiva (APP) (Grossman, 2005; Grossman et al., 1996). Algunos autores señalan la existencia de otras variantes, como afasia primaria progresiva logopénica y afasia progresiva primaria con déficit de comprensión verbal (Mesulam, 2001). Estas formas de DFT presentan una alteración en procesos específicos del lenguaje, que se convierten en deterioros globales. Así pues, en la DS se presenta una relativa conservación de la pronunciación y gramática, pero una pérdida franca del significado de las palabras (Sjogren & Andersen, 2006), mientras que la APP es un síndrome caracterizado por anomia, pérdida de la capacidad generativa, y gradualmente puede conllevar a mutismo (Pasquier, Lebert, Lavenue, & Guillaume, 1999).

Las correlaciones anatómicas de las alteraciones del lenguaje en la DFT son heterogéneas; sin embargo, en el caso puntual de la afasia primaria progresiva se ha señalado un daño en la corteza prefrontal y más exactamente en la región 42 de Brodman. Por otra parte, la demencia semántica se encontraría relacionada con la atrofia del lóbulo temporal izquierdo. En ambos síndromes es esperable una degeneración asimétrica que en parte explicaría las disociaciones entre los desempeños de las funciones cognoscitivas.

Perfiles clínicos comportamentales y cognoscitivos en EA y DFT

Los perfiles clínicos son entendidos como conglomerados de cambios y síntomas en lo comportamental y cognoscitivo. Se analizarán estos aspectos para cada enfermedad.

Comportamiento en EA: Dentro de la progresión de la enfermedad aparecen alteraciones cognoscitivas y cambios comportamentales. En la literatura se señalan las siguientes estadísticas de cambios conductuales: depresión: 20-30%; desinhibición 20-35%; alucinaciones: 10-25%; agitación: 50 – 70%; ansiedad: 30-50%; agresividad: 25%, y desinhibición sexual: 5 – 10% (Cummings, 2000). Los primeros cambios en reportarse tienden a ser la agresividad, la ansiedad y ocasionalmente la ideación delirante. Es hacia el final de la enfermedad que aparecen síntomas como las alucinaciones y la agitación.

En EA, es atípico el comienzo de la enfermedad con un síndrome comportamental, pero síntomas ansiosos y depresivos son los de mayor prevalencia en el Alzheimer. Estos pueden explicarse como (a) la reacción psicológica del individuo frente a la enfermedad, constituyéndose en un trastorno adaptativo; (b) productos de eventos vasculares u otras causas médicas; (c) trastornos de larga data en el individuo, o (d) la forma predemencial de la enfermedad, siendo un marcador de la misma. Esta última hipótesis es la más problemática, dado que sería indistinguible una EA y alteraciones psiquiátricas de aparición tardía.

Por otra parte, los síntomas de psicosis como el delirio de persecución, la ideación catastrófica e ideas de referencia pueden llegar a ser comunes en la EA moderada, con mayor prevalencia en viejos-viejos (mayores de 80) que en viejos jóvenes (entre 60-80), y no necesariamente se encuentran relacionados con el funcionamiento cognoscitivo (Migliorelli et al., 1995). Esto, sin embargo, es contrastado por estudios que muestran una relación entre ilusiones (*delusions*) y funciones ejecutivas como fluencia verbal y conceptualización (Bathgate, Snowden, Varma, Blackshaw, & Neary, 2001).

Ahora bien, existe una concordancia estrecha entre alteraciones del comportamiento y pérdidas de la funcionalidad conforme avanza la enfermedad. En etapas avanzadas, el paciente presenta serias dificultades para sus actividades básicas de la vida diaria (e.g. comer, bañarse, autocuidarse, salir de casa, manejar el dinero) y síntomas de agitación, alucinación y apatía.

La heterogeneidad de los síntomas y el curso de presentación de los mismos son las principales razones para que el diagnóstico sea difícil o confuso. Tal heterogeneidad puede darse por las características de la enfermedad, pero también por la coexistencia de otras enfermedades en el adulto como los eventos cerebrovasculares, diabetes, enfermedades renales, cardiorrespiratorias y otras formas demenciales.

Algunos autores (Alberca Serrano & López Pousa, 2006) presentan dentro de la heterogeneidad de la EA 4 formas de presentación: (a) frontal, en la que, además de las alteraciones de memoria iniciales, predominan disfunciones neuropsiquiátricas, similar a una semiología frontal precoz; (b) afásica, cuyo síntoma inicial y que puede ser relativamente estable por años es la afasia mixta sin que se llegue a un cuadro tipo afasia semántica; (c) forma apráxica, cuando se alteran de manera inusual desde el principio la mirada conjugada lateral, apraxia idemotora e ideacional, y (d) forma visual, con alteraciones en el análisis del espacio y de la

relaciones de los objetos con éste. Estas formas de EA poco frecuentes son confundidas con la DFT que se describirán en la próxima sección.

Dado esto, en EA no se tiende a presentar alteraciones del comportamiento en etapas tempranas, pero no necesariamente se excluyen. En estos casos se requiere de mayor cuidado, dado que la intervención temprana puede mejorar la calidad de la vida de los pacientes por al menos unos años.

En la literatura ha habido una clara tendencia a investigar más en la memoria que en las alteraciones conductuales, y en los reportes hay una alta variabilidad acerca de los instrumentos utilizados para la medición del comportamiento y son pocos los modelos para caracterizar la conducta, así que las alteraciones en el comportamiento pueden estar subdimensionadas. Por otra parte, los estudios relatados se refieren a poblaciones angloparlantes y europeas, así que cabe preguntarse si en el contexto Colombiano estas alteraciones conductuales serán similares dado que hay una serie de factores culturales y sociales (pobreza, analfabetismo, conflicto armado) dramáticamente diferentes a los dados en países en desarrollo.

Comportamiento en la DFT: El principal indicador de una DFT es la alteración del comportamiento. En las diferentes variantes de la DFT el paciente exhibe dificultades en el seguimiento de normas sociales, perseveración motora, desinhibición social, pérdida de la perspectiva del otro, dificultades en la modulación del afecto. Estos síntomas reflejan alteración de zonas específicas del cerebro que regulan la conducta social del individuo (I. Viskontas & Miller, 2007; I. V. Viskontas, Possin, & Miller, 2007).

También hay repetición de actos motores simples (e.g. aplausos, limpieza de los labios con la lengua), conductas estereotipadas, fijaciones hacia ciertas comidas o bebidas, idas frecuentes al baño, conductas de colección o acaparamiento, repetición de frases, conductas tipo

compulsión (e.g. revisión, limpieza, seguimiento de una ruta fija, juego patológico), autoagresión, heteroagresión, tricotilomanía. Las alteraciones conductuales previamente descritas alcanzan a estar presentes en el 80% de los casos (Mendez & Shapira, 2008).

Además de ser simples o complejas las conductas, los cambios conductuales en la DFT pueden clasificarse de tipo Excitatorio e Inhibitorio. La exacerbación conductual o cuadro excitatorio presenta hiperactividad, jocosidad excesiva, irritabilidad, aumento de la libido. Esto se asocia a la disfunción de la inhibición y regulación conductual ante contingencias ambientales y se liga a la corteza orbitofrontal división anterolateral (Bradshaw, 2001).

Estudios de morfometría en Resonancia Magnética cerebral en pacientes con DFT, exponen que las conductas de desinhibición se correlacionan también con atrofia en el núcleo accumbens derecho, giro temporal superior derecho y estructuras límbicas mediotemporales (Zamboni, Huey, Krueger, Nichelli, & Grafman, 2008). Esta asimetría encontrada en otros estudios muestra que el hemisferio derecho es un elemento absolutamente importante para la regulación de la conducta social, cuya alteración es una de las características tempranas en la DFT (Mychack, Kramer, Boone, & Miller, 2001).

Una segunda forma de presentación de la variante conductual es la inhibición o apatía. Se caracteriza por la pérdida de iniciativa, aislamiento, lentificación, pérdida de volición (Zamboni et al., 2008). Estas modificaciones comportamentales se han correlacionado con atrofia en diversas regiones frontales (mediante técnicas de morfometría), como corteza prefrontal dorsolateral bilateral, putamen y corteza cingulada anterior; sitios que típicamente se asocian con la planeación conductual, el establecimiento de metas y la integración de la información emocional con la motivación.

En la DFTvl también se encuentran alteraciones neuropsiquiátricas en estadios moderado-avanzados. Así pues, en la APP después de 3 años de instauración de la enfermedad se reporta

apatía, negligencia en el autocuidado, desorganización, agresión e hiperoralidad (Marczinski, Davidson, & Kertesz, 2004). Por otra parte, en la demencia semántica las disfunciones conductuales comienzan en el primer año, inicia con desordenes de la alimentación, conductas extravagantes y desinhibición (Rosen et al., 2006).

Las escalas validadas para evaluar el cambio comportamental son la escala de comportamiento frontal (Kertesz, Nadkarni, Davidson, & Thomas, 2000; Marczinski et al., 2004), la entrevista neuropsiquiátrica (Wittenberg et al., 2008) y el BEHAVE-AD (Mendez, Perryman, Miller, & Cummings, 1998). Éstas son capaces de discriminar entre un 56% y 69% la DFT de la EA. Sin embargo, hay que anotar que existe una importante heterogeneidad en la presentación y progresión de los síntomas comportamentales. Es así que dentro de un cuadro excitatorio pueden darse síntomas de apatía y aislamiento. Por otra parte, la historia clínica y los reportes de cuidadores o familiares pueden llegar a ser una herramienta muy importante para el diagnóstico e identificación de síntomas que no necesariamente aparecen referidos en las escalas neuropsiquiátricas.

Por otra parte, los puntajes de las alteraciones conductuales varían dependiendo de cada cultura. Para estudios en EEUU los pacientes con diagnóstico de DFT son más jóvenes que en Turquía y Grecia, ya que, si bien las alteraciones conductuales son el primer síntoma, es posible que en culturas no occidentales el cambio conductual tenga mayor rango de aceptabilidad (Papatriantafyllou et al., 2009). Son pocos los estudios hechos en culturas no angloparlantes que reporten perfiles de alteraciones comportamentales – neuropsiquiátricas, las cuales son una importante variable para diagnosticar DFT. Algunas preguntas que no se han respondido son: ¿habrá mayor aceptabilidad de los cambios del comportamiento en la población colombiana?, ¿son estas escalas de alteración de comportamientos invariantes ante la cultura?

Además de las alteraciones netamente conductuales es común encontrar otro tipo de síntomas (i.e. la alteración o modificación de personalidad) que se pueden confundir con alteraciones netamente psiquiátricas como depresión y episodios psicóticos. Se reporta que sólo 1 de cada 19 pacientes fueron correctamente diagnosticados en vida con DFT cuando se usa el análisis por histopatología (Passant, Elfren, Englund, & Gustafson, 2005).

Como hemos visto, los síntomas neuropsiquiátricos de la DFT pueden ser semejantes a enfermedades psiquiátricas en la edad adulta. Es relativamente común que haya primero un incorrecto diagnóstico y que dada la agudización de síntomas y la aparición de cambios cognitivos finalmente se llegue a la DFT. Las pocas herramientas a disposición del clínico, la falta de experiencia en estos campos, la cultura propia de los pacientes de no asistir al médico sino hasta etapas tardías, el subregistro nacional por parte de entidades de salud, así como la poca literatura sobre pacientes colombianos, hacen que por ahora se sigan dando errores en el diagnóstico.

Procesos Cognoscitivos en la EA: Dentro de esta enfermedad, uno de los procesos más estudiados y de mayor relevancia es la memoria. Al utilizar la división de la memoria en sistemas propuesta por Tulving, se dice que la memoria a corto plazo o reciente y la memoria semántica son las funciones que tienen mayor declive en las etapas tempranas de la enfermedad (Giovagnoli, Erbetta, Reati, & Bugiani, 2008a). La memoria puede estar alterada por otras funciones básicas como atención o lenguaje. El bajo desempeño en tareas de memoria verbal en EA se explica por una disminución del proceso de adquisición o aprendizaje y consolidación de nueva información. Además, el incremento de interferencia proactiva provoca falsos recobros como las intrusiones de tipo semántico (Alberca Serrano & López Pousa, 2006).

Posterior al déficit de memoria, es común encontrar alteraciones en el lenguaje, sin que necesariamente llegue a constituir un tipo de afasia clásica. Dentro de las alteraciones del lenguaje se encuentra una disminución del débito lingüístico, así como reducción en la fluencia ante categorías más semánticas que fonológicas (Alberca, Salas, Perez-Gil, Lozano, & Gil-Neciga, 1999) y dificultad para acceder al nombre del objeto en tareas de denominación.

Las funciones ejecutivas y atencionales relacionadas al lóbulo frontal se alteran levemente en etapas iniciales. Algunos estudios reportan bajos desempeños en tareas como la resolución de problemas, secuenciación, razonamiento lógico, refranes y el WSCT. En la vida cotidiana estos pacientes refieren desorganización de actividades, alteración de hábitos de trabajo y generalmente se asocian a cambios en el estado del ánimo y personalidad (J. K. Johnson, Head, Kim, Starr, & Cotman, 1999).

Los procesos visuoconstruccionales son típicamente evaluados por pruebas como la figura de Rey-Oterrieth, Casa – Margarita – Reloj y figuras geométricas en baterías de pruebas como el CERAD o MMSE. Se reportan pobres ejecuciones en etapas tardías de la enfermedad (Alberca et al., 1999), aunque pueden existir pacientes que debuten con alteraciones significativas en memoria reciente y en procesos construccionales, explicado por la heterogeneidad de la misma enfermedad.

También existe deterioro de las praxis, tanto ideacionales como ideomotoras. El paciente pierde la capacidad para seguir una secuencia motora bien sea para la utilización de objetos como para la realización de gestos simbólicos. En parte de los casos reportados esto ocurre posterior al daño en memoria y se correlaciona con la pérdida de la funcionalidad para las actividades instrumentales de la vida diaria, que son actos motores de alta complejidad.

Hemos presentado el deterioro de la EA desde un punto de vista modal o funcional. Sin embargo, es posible encontrar modelos explicativos que abarquen las funciones cognitivas

dentro de factores o componentes. La aproximación de D. K. Johnson, Storandt, Morris, Langford, & Galvin (2008) postula varios modelos de factores que son puestos a prueba tanto clínica como histopatológicamente. Se plantea, entonces, que para explicar el deterioro en el perfil cognoscitivo en la EA existe al comienzo de la enfermedad una alteración en un Factor G (Inteligencia General) y éste altera funciones específicas como denominación, repetición, memoria verbal, atención dividida. Otro modelo supondrá que no existe ese factor G, sino que hay factores independientes pero correlacionados como memoria verbal, visoespacial y memoria de trabajo, cada uno con funciones específicas como denominación, atención y fluidez verbal.

Después de analizar la eficiencia estadística de los modelos, D. K. Johnson, Storandt, Morris, Langford, & Galvin (2008) concluyen que el mejor modelo que explica el deterioro cognoscitivo de la EA tiene un factor G y 3 factores adicionales (memoria verbal, memoria de trabajo y visoespacial), los cuales se subdividen en funciones específicas y que son valoradas por las pruebas neuropsicológicas. En otras palabras, se postula que existe un factor de inteligencia general que de manera conjunta se deteriora con procesos o componentes cognoscitivos. El modelo permitiría comparar perfiles cognoscitivos en diferentes enfermedades degenerativas no sólo por el puntaje de cada prueba, sino por los factores o componentes alterados. Por el momento el modelo no ha sido puesto a prueba en otras enfermedades ni se han hecho otras replicas de los hallazgos encontrados.

Estas alteraciones cognoscitivas se han correlacionado con un deterioro principalmente en zonas mesiales temporales al comienzo de la enfermedad (van der Zee et al., 2008). Conforme avanza la apoptosis, las zonas de deterioro se incrementan y la tasa de muerte cerebral se acrecienta dada la alta presencia de placas de amiloide y ovillos neurofibrilares en áreas corticales y neocorticales (Nelson, Braak, & Markesbery, 2009).

Procesos Cognoscitivos en la DFT: Como hemos anotado previamente, esta enfermedad se caracteriza por alteraciones en el comportamiento, relaciones sociales y personalidad. Los perfiles cognoscitivos de deterioro se caracterizan por compromiso en funciones ejecutivas correlacionadas con la corteza frontal dorsolateral, como resolución de problemas, mantenimiento atencional, fluidez verbal, monitoreo y establecimiento de secuencias de acción dirigidas a metas (Bradshaw, 2001). En la segunda sección se explicarán estas funciones con mayor precisión.

La evaluación de funciones ejecutivas es generalmente abordada por pruebas denominadas "pruebas frontales", pues se asume que están mediadas por actividad de estas regiones. Las pruebas típicas son Winsconsin Sorting Card Test, Stroop, Fluidez verbal, *Auditory Consonant Trigrams*, *BADS*, (Boone, Ponton, Gorsuch, Gonzalez, & Miller, 1998). Análisis factoriales sobre los desempeños en estas pruebas han mostrado que los componentes o procesos evaluados son: la flexibilidad cognitiva, la velocidad de procesamiento y la memoria de trabajo. (Boone et al., 1998)

Con respecto al lenguaje, hay dos variantes importantes en la DFT: la APP y DS. En la DS el lenguaje es fluente, i.e. no hay disminución notable del débito lingüístico. La gramática y prosodia pueden estar conservadas, con una franca pérdida del significado de las palabras, esto se revela por pruebas de relación entre figura-palabra, definiciones y denominación. Este daño se asocia a una atrofia en el hemisferio temporal izquierdo en imágenes de RMN (Hodges, Patterson, Oxbury, & Funnell, 1992). El déficit semántico conlleva a una pérdida progresiva de la comprensión y del conocimiento general. (Graham & Hodges, 2007). Por otra parte, en la APP el lenguaje se muestra menos fluente, con frecuentes errores fonológicos y gramaticales. La comprensión en etapas iniciales está conservada y hacia el final de la enfermedad el paciente aún comprende órdenes simples o palabras simples pero se tiende a encontrar mutista (Sjogren & Andersen, 2006).

Estudios de DFT versus controles muestran que los pacientes presentan alteraciones en la memoria episódica, dificultades para re-experimentar un evento, menor capacidad para evocar eventos autobiográficos (Soderlund, Black, Miller, Freedman, & Levine, 2008). Esto es explicado por alteraciones secundarias al daño en funciones ejecutivas como la creación de estrategias de aprendizaje (Glosser, Gallo, Clark, & Grossman, 2002). Es posible que dadas las importantes alteraciones comportamentales, estos problemas de memoria puedan estar subvalorados por parte de los familiares o que el comportamiento altere de manera significativa el desempeño en la memoria.

Las dificultades para evocar episodios autobiográficos en la DFTvf puede ser dada por alteraciones en procesos diferentes a los mnésicos (i.e. adquisición, consolidación o recobro). Se presume, por ejemplo, que ligada a la anosognosia hay problemas de generación de autoconciencia y con ello la pérdida de la capacidad del individuo para viajar en el tiempo (Soderlund et al., 2008). De esta manera el sujeto pierde la capacidad para evocar eventos episódicos, aunque los haya almacenado y consolidado.

Las funciones práxicas pueden estar severamente alteradas y ser el síntoma principal de un subgrupo de degeneraciones corticobasales (DCB) que también se relacionan con la DFT. Ahora bien, la apraxia es la incapacidad para realizar movimientos complejos ligados a metas, aparece entonces por el daño en los sistemas conceptuales, representacionales o de ejecución del movimiento. En el caso de la DCB, presumiblemente, los pacientes tienen la representación del movimiento, pero los mecanismos de producción y ejecución de movimientos pueden estar alterados (Jacobs et al., 1999). En las funciones construccionales tipo copia de la figura compleja de Rey, se reporta que en la DFT se encuentran alteraciones práxicas importantes dadas por bajos puntajes, inadecuadas estrategias de copia y omisión detalles internos (Gasparini et al., 2008).

Como hemos visto, las alteraciones de la EA y la DFT tienen semejanzas tanto en lo cognoscitivo como en lo comportamental, por ello se presentarán los siguientes estudios que intentan establecer las diferencias entre estas dos enfermedades.

Diferencias neuropsicológicas y neuropsiquiátricas entre DFT Y EA

Se relacionarán tres tipos de estudios: (1) aquellos que no describen diferencias entre las pruebas neuropsicológicas o de tamizaje; (2) aquellos que señalan pequeñas diferencias, pero referidas a dominios específicos, y (3) estudios de diferencias en más de dos funciones.

1. Gregory, Orrell, Sahakian, and Hodges (1997), citados por Giovagnoli et al. (2008b), no encuentran diferencias en procesos de memoria, atención, lenguaje o funciones ejecutivas entre DFT y EA, aunque comparados con normales pueden estar significativamente por debajo de éstos. Esto es replicado por otro estudio (Marczinski et al., 2004) que señala que en la DFT^{vl} no existen diferencias en los desempeños de memoria frente a la EA (Marczinski et al., 2004). Rahaman, Robbins, and Sahakian (1999), citados por (Giovagnoli et al., 2008b), reportan en una revisión que los primeros déficit en DFT se encuentran en atención, toma de decisión y cambio atencional, contrario a la EA que están preservados. Sin embargo, tales hallazgos no se derivan de comparaciones puntuales entre grupos de pacientes con DFT, EA y controles, sino de estudios separados de comparación entre DFT vs controles y EA vs controles.

2. Con patología confirmada para DFT y EA, algunos autores señalan diferencias en tareas como la fluencia verbal dependiendo de la categoría evaluada (Rascovsky, Hodges et al., 2007; Rascovsky, Salmon, Hansen, & Galasko, 2008). Estos estudios postulan que los pacientes con EA presentan peores desempeños en la fluidez semántica en comparación con aquéllos con diagnóstico de DFT cuando ambos grupos tienen Minimental similares. Además, esta disparidad aumentaba con respecto a la severidad de la demencia. Por otra parte, se postula que una función

que actúa como discriminante entre DFT y EA es la memoria episódica, más que el deterioro en funciones ejecutivas.

Otros estudios adicionan que los errores en tareas ejecutivas cometidos por pacientes con DFT son superiores a los de EA, estos incluyen cambio atencional, errores perseverativos y concretismo. Sin embargo, las discrepancias pueden ser contradictorias y no replicables en algunos casos (Mendez et al., 1998).

Como parte de los estudios de diferenciación se ha intentado establecer las diferencias en los perfiles desde pruebas clásicas como el MMSE y el *Addenbrook's Cognitive Examination* (ACE). Es así que con puntajes de 24 en el MMSE hay una especificidad de 52% y una sensibilidad de 96%, mientras que en el ACE, el cual fue diseñado para evaluar dominios del lóbulo frontal, con un puntaje de 83 hay una especificidad de 82% y una sensibilidad de 96% para DFT. (Mathuranath et al., 2007)

Un aspecto importante en contra del MMSE es su alto nivel verbal; gran parte de las preguntas requieren del mantenimiento de un lenguaje fluente y la memoria semántica, funciones precisamente alteradas en las variantes lingüísticas de la DFT. De este modo, establecer puntos de corte para estas poblaciones que funcionen además para variantes comportamentales provoca que el puntaje disminuya dramáticamente para sopesar el déficit lingüístico, pero esto lleva a una pérdida de especificidad-sensibilidad.

En último lugar, Mendez et al. (1996) comparan 16 pacientes de DFTvf con EA y describen que este último grupo presenta más bajos desempeños en pruebas de visoconstrucción y tareas de cálculo, funciones que no habían sido el centro de atención, precisamente por el interés que se había tenido previamente en funciones ejecutivas y memoria.

3. Para los estudios del tercer grupo, se parte de la base de que existen errores y sesgos que conllevan a la inadecuada identificación de los factores discriminantes entre las dos

enfermedades, es decir, errores de tipo II (Carey et al., 2008). Una forma de enfrentarse a este problema es ver que pruebas como la Torre de Londres, Stroop, WSCT permiten ver otros procesos cognitivos relacionados al lóbulo frontal que son menos evaluados o de poco interés. Así pues, es posible pensar en los errores más que en el desempeño o ejecuciones correctas. De esta manera, se reporta que los pacientes con DFT presentan errores de secuenciación, violación de normas y perseveración con mayor frecuencia que pacientes con EA, siendo prevalente el desistir durante la tarea.

En el estudio de Thompson, Stopford, Snowden, and Neary (2005) se encontró que existían diferencias significativas en percepción visoespacial, praxis constructiva, memoria episódica, fluidez de palabras para letras en un grupo de 38 pacientes con DFTvf vs 30 con EA. Perri, R. (2005) encuentra que las pruebas que más discriminan la DFTvf y la EA son: la copia de la figura compleja de Rey-Osterrieth, la fluidez verbal fonológica y la subescala de apatía del Inventario Neuropsiquiátrico, llegando a discriminar un 82,6% de los pacientes con DFTvf.

En la investigación de Kramer et al. (2003) se encuentra que los pacientes con EA presentan mayores alteraciones en memoria verbal, mientras que los pacientes con DFT presentan una heterogeneidad que puede ser explicada en dos grupos: la DFTvf y DFTvl. Las variables que permiten hacer la discriminación entre EA, DFTvf y DFTvl son: la prueba de denominación de Boston (para DFTvl), el recobro de la figura de Rey-Osterrieth modificado, recobro de la versión corta del California Verbal Learning Test (para EA) y los errores ejecutivos (para DFTvf).

También se encuentran los estudios relacionados con metacognición. La principal hipótesis de éstos es que la diferencia entre el EA y la DFT radica en un daño temprano en DFT de procesos de teoría de la mente (Mendez, 2006; Torralva et al., 2007), empatía (Lough et al., 2006; Rankin et al., 2006), reconocimiento de emociones negativas y automonitoreo, que se

pueden considerar como funciones ejecutivas complejas. Sin embargo, se cuestionan las pruebas de teoría de la mente por parte de los psicólogos cognitivos tanto en las tareas dispuestas para su evaluación como en los modelos teóricos subyacentes (Bloom & German, 2000; Friedman & Leslie, 2005; Leslie, Friedman, & German, 2004).

Ahora bien, hay varias dificultades en los estudios comparativos entre DFT y EA. Una de ellas es el tamaño de las muestras, que por lo general no pasan de 20 en cada grupo. En otras ocasiones la dificultad radica en que no se hacen distinciones entre DFT_{vf} y DFT_{vl} o en que el pareamiento por severidad entre DFT y EA no resulta ser el mismo para todos los estudios, dado que pueden usar medidas como el MMSE o medidas de funcionalidad instrumental. Por otra parte, si bien es conocido que la edad difiere significativamente entre EA y DFT, no se reportan estudios que muestren la influencia de esta variable. Finalmente, aunque es clara para el clínico la relación entre cognición y neuropsiquiatría, aún falta evidencia que muestre cómo es esta relación.

A pesar de estas limitaciones, está documentado que existen diferencias en los patrones neuropsicológicos. Sin embargo, se arrojan resultados contradictorios en este punto, ya que para algunos autores el punto diferencial es la memoria, mientras que para otros lo es el desempeño en el lenguaje o las funciones ejecutivas. No obstante, puede ser difícil hacer una comparación estricta entre los estudios, dado que, aunque las pruebas neuropsicológicas tienden a ser estandarizadas, hay diferencias sutiles tanto en la aplicación como en la calificación.

Además de los estudios neuropsicológicos existen también los neuropsiquiátricos. En uno de éstos se señala que las alteraciones comportamentales pueden ser resumidas en 5 factores (Bozeat et al., 2000): (a) estereotipias (e.g. chequeo del reloj, rigidez mental, conteo, gusto por los dulces), (b) disfunción ejecutiva (e.g. autocuidado, pobre juicio, conductas extravagantes), (c) estado de ánimo (e.g. labilidad, irritabilidad, depresión, agresividad), (d) pérdida de la conciencia

social (e.g. desinhibición, reducción en conversaciones, interés en actividades familiares) y (e) alucinaciones.

Es así que Bozeat et al. (2000) señalan que tanto DFT como EA presentan en conjunto alteraciones en estos 5 factores, con un empeoramiento del perfil neuropsiquiátrico a medida que hay mayor severidad de la enfermedad. Los factores a y b son en los que se encuentran mayores diferencias, éstos factores se alteran con mayor severidad en la DFT. Finalmente, se evidencia que tanto los delirios como las conductas alucinatorias pueden ser similares en ambas enfermedades (Bozeat et al., 2000).

En el estudio de Rosen et al.(2006) se añade que las alteraciones en la DFT varían dependiendo de la variante. Así pues, describe que en la DS hay una disfunción mayor y significativa en el aspecto socioemocional que en la DFTvf y la EA, con síntomas de desinhibición. Mientras que no se encuentran diferencias entre APP y EA.

En el Inventario de Comportamiento Frontal (Marczinski et al., 2004; Rascovsky, Hodges et al., 2007) los pacientes con DFT presentan mayores puntajes que pacientes con EA, siendo característica la presencia de apatía, cambios de personalidad, pérdida de conductas de aseo, desinhibición, hiperoralidad e hiperactividad. En la EA se pueden encontrar cambios similares cuando se trata de la variante frontal de la misma enfermedad, siendo frecuentes síntomas depresivos, cambio de personalidad, delirios de perjuicio e ideas de autoreferencia que se correlacionan a las dificultades en memoria reciente.

Por otra parte, algunos autores mencionan que las alteraciones neuropsiquiátricas pueden ser etapas pródromo de la EA (Assal & Cummings, 2002), pero se requieren estudios más profundos en el análisis del comportamiento y con mayor poder estadístico.

Dado lo anterior, se concluye que aún quedan muchos vacíos frente a los estudios comparativos. Aunque se ha avanzado considerablemente, hay todavía una importante

focalización en los puntajes brutos de las pruebas específicas más que en modelos explicativos de las funciones cognoscitivas y neuropsiquiátricas.

Dada la heterogeneidad reportada, una aproximación basada únicamente en el puntaje bruto de las pruebas como correlato directo de una función específica presenta algunas dificultades por la misma variabilidad de aplicación y cultural. Por el contrario, un punto de vista desde factores o componentes permitiría aprovechar esos datos puntuales y traducirlos a categorías y procesos. Además, aproximaciones mixtas (cuantitativas y cualitativas) pueden arrojar resultados con los cuales sería posible mejorar las intervenciones de los familiares o de cuidadores, aumentar el tiempo previo a la institucionalización, mejorar el manejo de las conductas difíciles al entenderlas en el contexto y generar otras formas de intervención no farmacológicas, que en últimas aumentarían la calidad de vida de los pacientes y las familias.

Es más, estudios exploratorios podrían servir de fuente o sustrato para la elaboración de pruebas sencillas y confiables con fines de detección temprana que permitirán hacer estudios de gran escala o neuroepidemiológicos. Estudios como el Epineuro son factibles y dan una información indispensable para plantear políticas nacionales sobre el manejo de la salud mental en Colombia (A. G. Pradilla et al., 2003).

Componentes cognoscitivos relacionados al lóbulo frontal

Dado que las funciones ejecutivas son los procesos típicamente señalados como los que permiten diferencias entre DFT y EA, es necesario entender estos procesos en un marco no solamente clínico, como previamente lo hemos hecho, sino cognoscitivo. Para esta revisión se agruparán en 3 los componentes cognoscitivos asociados con lóbulos frontales. (1) La organización temporal del comportamiento (Fuster, 1989; Stuss & Knight, 2002), entendiendo que ciertos actos motores (voluntarios o involuntarios) se encaminan a la realización de una meta.

(2) La memoria de trabajo, que es un sistema en donde no sólo se recrean los planes y estrategias, sino que se almacena y manipula la información y se toman decisiones en un periodo corto de tiempo, que es parte esencial de la resolución de problemas (Baddeley, 1992, 2003a, 2003b). (3) La metacognición (Goldberg, 2001; Happe, 2003; Perner, 1991; Snowden et al., 2003; Snowden et al., 2002), que alude a fenómenos tanto cognoscitivos como afectivos y que permite entender la forma en la cual el ser humano dota de agencia o mente a otros seres y comprende fenómenos complejos como la emoción propia o de otros. (Lieberman, 2005)

Organización temporal del comportamiento

La conducta motora se encuentra organizada gracias a que la mayor parte de las acciones se encuentran confinadas a una meta u objetivo. Para ello es necesario el establecimiento de una secuencia temporal de ejecución, la coordinación entre las diferentes estructuras musculares y la concordancia entre la acción y la percepción.

El lóbulo frontal desempeña un importante papel en el aprendizaje y recobro de secuencias motoras complejas, el daño de esta estructura conlleva a síndromes como la apraxia. De hecho, existe una entidad sindromática relacionada también con la degeneración frontal y conocida como Apraxia Primaria Progresiva (Fukui, Sugita, Kawamura, Shiota, & Nakano, 1996). En esta última el paciente comienza con alteración en la coordinación y ejecución de actos motores complejos voluntarios y progresivamente la enfermedad afecta actos motores de menor complejidad. (Didic, Felician, Ceccaldi, & Poncet, 1999)

Es necesario anotar que la característica de secuencial y coordinado no solamente se aplica al acto motor, sino que también puede verse en actos mentales (Clark, 1997) en la medida en que pueden establecerse metas y submetas dentro de una conversación o resolución de problemas. Pacientes con DFT, por ejemplo, presentan conversaciones carentes de un hilo

conector; les es difícil poder expresar de manera ordenada lo que quieren hacer en un día y en pruebas neuropsicológicas (e.g. WSCT, torre de Londres) requieren de guías verbales que estructuren la acción.

Memoria de trabajo y ejecutivo central:

La memoria de trabajo es conocida no sólo como un sistema de almacenamiento a corto plazo, sino que existen dentro de ésta indispensables procesos como la toma de decisiones sobre esa información, es decir, la manipulación. Ahora bien, la memoria de trabajo se compone de tres subsistemas (Baddeley, 2003a): el visoespacial, el ejecutivo y el verbal. El subsistema visoespacial se encarga de la información de objetos y de su localización espacial; el ejecutivo se encarga de iniciar, planear, organizar y mantener una respuesta, además de desarrollar estrategias de solución; por último, se encuentra el sistema verbal que es dividido en fonológico y articulatorio y permite mantener la información de tipo verbal a corto plazo, tal mantenimiento no se da por las características semánticas, sino por su forma articulatoria o fonológica. Un proceso que ha sido añadido al sistema en años recientes es el “búffer” episódico, que se encarga de integrar la información a corto plazo y establecer su vínculo con la memoria a largo plazo de tipo episódico y el ejecutivo central. (Baddeley, 2003b)

Ahora bien, un proceso débilmente conceptualizado, pero muy utilizado, es el ejecutivo central relacionado con toma de decisiones, resolución de problemas, establecimiento de juicios y conciencia. Para el presente trabajo se tomará el sistema ejecutivo como un solucionador de problemas, sin desconocer otras funciones como los procesos consientes y deliberativos. Tal disertación, sin embargo, escapa a los objetivos de este trabajo.

¿Qué es resolver un problema? Una situación problema es considerada como tal en la medida en que existe un estado inicial y se requiera llegar a un estado final, para lo cual son

necesarias ciertas operaciones por parte del sistema (Newell & Simon, 1972). Además del estado final e inicial, también es necesaria la existencia de ciertas reglas y criterios de evaluación sobre la respuesta. Resolver problemas trae consigo hablar de estrategias. Estas pueden ser: el razonamiento, hipótesis – prueba, establecimiento de submetas y la planeación, que de acuerdo con Ellis & Siegler (1994) “es un proceso de autorregulación que en muchas ocasiones puede ser usado para evitar errores potencialmente costosos” (p. 341). Estos planes se realizan contiguamente a las acciones que están guiando, incorporan sólo algunas acciones y las dirigen directamente a la meta principal.

Clásicamente, el estudio de la planeación como habilidad se ha centrado en describir su desarrollo como una adquisición acumulativa de planes y la aplicación de éstos. Pero la planeación va más allá y se entiende como un proceso que ocurre antes de la acción o durante ésta de acuerdo a la circunstancias, anticipándose flexiblemente al medio físico, a las oportunidades y adaptándose a las circunstancias (David, 1995). Sin embargo, en la neuropsicología clínica la definición de planeación es reducida a la secuenciación de pasos para llegar a un objetivo.

La planeación no se debería separar de otros procesos cognoscitivos -como generalmente se ha intentado-(Goldberg, 2001). Hay que entenderla en integración con conceptos, pensamientos, emociones, creaciones, motivaciones, recuerdos y deseos. De esta manera, el pensamiento consiste en transformaciones dinámicas e integradas inherentemente. Como consecuencia, se tiene que los eventos y las actividades son igualmente dinámicos (Clark, 1997). Así, el tiempo, que es un aspecto inherente a dichas actividades, no puede ser fraccionado en unidades de pasado, presente y futuro ya que cualquier evento en el presente se extiende a eventos previos y depende de ellos, e igualmente está dirigido hacia metas que aún no se han

ejecutado. Es decir, no hay un almacenamiento estático en algún lugar específico del cerebro, sino que hay una actualización dinámica (Reyes, 2005).

Metacognición y cognición social

La capacidad para hacer “representaciones sobre representaciones que son de algo” (Perner, 1991) se denomina mentalización o creencias de primer y segundo orden. Sin esta capacidad sería imposible comprender que una foto o una maqueta son representaciones de algo, se tomarían como objetos puntuales y no como referenciales. Ahora bien, la representación que se hace una persona del modelo es ya una metarepresentación, porque lo que tiene esa persona en la mente es la representación del modelo que representa por ejemplo una casa.

La teoría de la mente es una postulación que data de 1978 por parte de Premack y Woodruff con el fin de explicar ciertas conductas en monos semejantes a la mentira humana; fue desarrollada después por psicólogos para entender cómo se desarrolla el concepto del otro, o la toma de perspectiva. La teoría de la mente es una herramienta que se usa para controlar la acción socialmente; la inferencia de estados mentales en otro le permiten a una persona, por ejemplo, seguir ciertas reglas sociales y morales en contextos específicos. Así, ésta guía la acción en un contexto social, lo cual ocurre la mayor parte de las veces. La teoría de la mente tiende a desarrollarse hacia la edad de los 3 años y medio, y necesita como prerrequisitos el establecimiento de la memoria de trabajo y una capacidad de reversibilidad por parte del niño. Esto le permite al niño diferenciar entre apariencia y realidad, hacer juicios a futuro sobre las acciones de otros y mentir, ya que para ello es necesario creer (representarse) que la mente del otro puede ser susceptible de ser engañada o de tener la representación errónea de una situación. (Reyes, 2005)

La teoría de la mente permite establecer la relación entre las intenciones y las acciones de los otros y permite así entenderlas bajo relaciones de causalidad mental y no como meros productos de relaciones causales materiales. Sin embargo, la teoría de la mente no sólo sirve para representar estados internos, sino también para entender estados emocionales de otros, lo cual es llamado simpatía (Lieberman, 2005, 2007). Saber que el otro tiene mente y emociones es un prerequisite para la gran mayoría de dilemas sociales, como dilemas morales o tomas de decisiones. La teoría de la mente ha sido ampliamente estudiada en la psicología evolutiva tanto en el desarrollo normal como en el autismo.

La literatura en la última década se ha dirigido a estudiar la relación entre teoría de la mente, cognición social y cerebro (Bathgate et al., 2001; Cooke et al., 2003; del Ser, 2000; Diehl & Kurz, 2002; Eslinger et al., 2005; Eslinger et al., 2007; C. Gregory et al., 2002; Kosmidis, Aretouli, Bozikas, Giannakou, & Ioannidis, 2008; Lindau et al., 2000; Lough, Gregory, & Hodges, 2001; Lough et al., 2006; Peters et al., 2006; Pijnenburg, 2007; Snowden et al., 2003). Por eso hay estudios con pacientes con lesiones frontales y DFT, además de niños diagnosticados con autismo. De allí han surgido hipótesis interesantes acerca del papel de regiones específicas del cerebro, que se activan ante tareas de empatía, como las neuronas en espejo y regiones ventromediales frontales.

En experimentos que evalúan las activaciones de la corteza frente a tareas que requieren de una teoría de la mente, como lo es la comprensión de cierto tipo de historietas en donde se le pide al sujeto que establezca qué va a pasar y qué podrían estar pensando los actores o las representaciones en las historietas, en sujetos normales hay un incremento de actividad en regiones prefrontales y más exactamente en la región medial dorsolateral (Gallagher 2000). Esta misma prueba aplicada a pacientes con DFT muestra que ellos tienen una importante dificultad en

el establecimiento de una causalidad mental de la acción de otros y se da una menor activación en las regiones mencionadas.

Esta breve revisión sobre los procesos desarrollados por el lóbulo frontal permite entender que estas funciones llamadas ejecutivas son un gran conjunto de actividades que le permiten al ser humano realizar actividades como interactuar socialmente, entender al otro, resolver problemas, atender y memorizar. Difícilmente las tareas desarrolladas por la neuropsicología abarquen todos estos procesos; tal vez sea necesaria una revisión y se requiera de nuevos diseños y paradigmas experimentales que abarquen la profundidad del procesamiento frontal.

Dada la importancia de esta discusión para la investigación en neuropsicología clínica, en este trabajo se optará por la revisión del paradigma actual, aunque sería preferible realizar nuevas pruebas y tareas. Hay una gran cantidad de información que falta por explorar en tareas simples como denominación, fluencia verbal, refranes, semejanzas, memoria verbal, copia de la figura de Rey-Osterrieth, que podrían dar información acerca del funcionamiento frontal.

Po último, es muy importante anotar que el diagnóstico en vivo no resulta sencillo, dado que los síntomas tanto de la DFT y EA pueden sobrelaparse (Braaten, Parsons, McCue, Sellers, & Burns, 2006). En Colombia faltan estudios que miren de cerca las características neuropsiquiátricas de los pacientes con DFT y EA, que podrían diferir de otras poblaciones. Además, no hay suficientes estudios que enlacen aspectos tanto cognoscitivos como comportamentales dentro de un mismo marco (tanto cuantitativo como cualitativo), al tratar de diferenciar a la vez estas dos enfermedades. El diagnóstico temprano y correcto conlleva a un tratamiento temprano, no sólo para el paciente, sino para su entorno social y familiar.

Problema de investigación

¿Cuáles son los componentes cognoscitivos y comportamentales relacionados con el lóbulo frontal que se alteran en pacientes con demencia frontotemporal (DFT) y con enfermedad de Alzheimer (EA)?

Enfoque Metodológico

Diseño

Observacional exploratorio

Muestra

Los pacientes provienen del grupo de Clínica de la Memoria de la Pontificia Universidad Javeriana. Participaron en este estudio 21 pacientes con DFTvf. 5 DS y 5 APP, 20 con EA y 33 Normales balanceados por edad, escolaridad y severidad (se pareara DFT con EA por medio de la escala del Lawton, en los casos de DFTvf se utilizará también la escala del MMSE). La muestra ha sido seleccionada por el método de conveniencia. Para la calcular el tamaño de la muestra se utilizó la técnica de estimación con diferencia específica para grupos de Lemeshow S., Hower D., Klar J. y Lwanga S. (1990) teniendo en cuenta un alfa de 0.01 y un poder de 0.8.

El diagnóstico de la EA y DFT se realiza por medio de consenso entre especialistas (Neurología, Geriatria, Neuropsicología, Psiquiatria) en una clínica de memoria cuyo funcionamiento es descrito por Pasquier, Lebert, & Petit, (1999) y Jolley & Moniz-Cook, (2009). Para el diagnóstico de la Enfermedad de Alzheimer, la Clínica de Memoria sigue los criterios clínicos propuestos por el Instituto Nacional de Desórdenes Neurológicos y Enfermedad de Alzheimer y Desórdenes Relacionados (Dubois et al., 2007), además de los definidos por la Asociación Americana de Psiquiatria en su cuarta edición revisada DSM-IV (American Psychiatric Association. & American Psychiatric Association. Task Force on DSM-IV., 2000). Para el diagnóstico de DFT la clínica de memoria se ajusta a los criterios de Lund-Manchester de

1994. ("Clinical and neuropathological criteria for frontotemporal dementia. The Lund and Manchester Groups," 1994).

El diagnóstico por consenso así como las clínicas de memoria son recomendadas para el diagnóstico clínico por *Third Canadian Consensus Conference on Diagnosis and Treatment of Dementia* (Chertkow, 2007) y Damian, Kreis, Krumm, Syren, & Hentschel (2003) Jolley & Moniz-Cook (2009); Moniz-Cook & Woods, (1997); Streams, Wackerbarth, & Maxwell (2003)

Criterios de Inclusión

1. Paciente con diagnóstico por consenso entre especialistas de DFT siguiendo los criterios de Lund-Manchester o EA dados los criterios de NINCDS/ADRDA.
2. Estudios imageanológicos tipo TAC o RMN
3. Ambulatorio
4. Minimental entre 10 y 30 (el puntaje abarca este rango dado que los pacientes con APP y DS pueden presentar muy bajos puntajes)
5. Capacidad visual y auditiva adecuada para realizar las pruebas
6. Estar afiliado a una EPS.
7. Firma del consentimiento informado

Criterios de Exclusión

1. Ausencia de cuidador confiable
2. Diabetes no estabilizada con dieta o hipoglicemiantes en los dos últimos años
3. Cualquier enfermedad clínicamente significativa o activa. (i.e. trastornos hematológicos, déficit de b12 o déficit de ácido fólico)
4. Escala de Hachisnki mayor o igual a 6

5. Demencia complicada con Delirium
6. Laboratorios, anormales que exceden 2 veces el valor normal
7. Falta de disposición para cumplir con los requisitos del estudio

Consideraciones éticas

La presente investigación se ajusta a los parámetros establecidos por la resolución N° 008430 DE 1993 del Ministerio de Salud para la investigación en seres humanos, con un riesgo mínimo para los participantes, dado que se aplicaran pruebas psicológicas para recopilación de información y no se hará ningún tipo de intervención o modificación conductual. La firma del consentimiento informado (apéndice 3) se hizo previamente a la realización de las pruebas; dado que algunos pacientes presentaron demencia severa (determinada por una evaluación de un médico Geriatra o Neurólogo), éste fue firmado por su cuidador o representante legal en caso que lo tuviere. La presente investigación se enmarcó en el proyecto de Marcadores Neuropsicológicos, Psicopatológicos, Genéticos de la DFT de la Pontificia Universidad Javeriana, donde fue aprobada por el respectivo comité de ética.

Instrumentos y Calificación

Pruebas de Tamizaje: Minimental (Folstein, Folstein, & McHugh, 1975; Folstein, Robins, & Helzer, 1983), Lawton modificado, escala de depresión del Yesavage (Yesavage, 1988), Barthell, Escala de trastornos psiquiátricos de Columbia, escala de depresión de Hamilton.

Pruebas de Neuropsicología.

Para las mediciones neuropsicológicas se administra la batería de evaluación de Clínica de Memoria (adaptada a la población colombiana por Montañes y Matallana, 1993). La batería se

divide en conjuntos de pruebas que examinan algunas funciones cognitivas, a mencionar: a) Atención con las pruebas de TMT-A, TMT-B, dígito símbolo, b) Lenguaje por medio de: fluidez verbal, semántica y fonológica FVF, FVS, denominación por confrontación visual; c) Memoria verbal con la prueba de Grober y Buschke para memoria verbal; d) Praxis copia de la figura compleja de Rey-Osterrieth; e) Comprensión y abstracción refranes, semejanzas.

En la valoración del protocolo básico o general de la clínica de memoria se tuvieron en cuenta los datos cuantitativos clásicos (ver tabla 2), así como los análisis cualitativos para los cuales se desarrolló un conjunto de categorías, definiciones específicas y ejemplos de calificación (apéndice 4).

Tabla 2: Tipos de Calificación

Prueba	Calificación clásica	Calificación extendida	Aspectos cualitativos
Fluidez verbal	Correctas, promedios de semántica y fonológica	Puntajes brutos. Creación de categorías, Cambios de categorías, número de errores: Intrusiones, perseveraciones	Desistir Violación de las consignas Pérdida de la instrucción Infantilización de la prueba
Denominación	Número de Correctas	Correctas: vivientes vs no vivientes, Errores: fonológicos, semánticos, omisiones	Desistir Violación de las consignas Pérdida de la instrucción Infantilización de la prueba
Refranes	Número de abstracciones correctas	Utilización de verbos o acciones, Tipo de abstracción (particular o general), Repetición de palabras, Errores gramaticales, Relación entre verbos y personas.	
Semejanzas	Número de abstracciones correctas	Tipo de abstracción (particular o general), Repeticiones, Definición funcional o perceptual	
TMT – A	Enlaces correctos en 120”	Realización exitosa o no, Enlaces incorrectos, Tiempo, Presencia de radiales o no, Presencia de closing-in o no	Desistir Violación de las consignas Pérdida de la instrucción Infantilización de la prueba
Digito símbolo	Asociaciones correctas	Realización exitosa o no, Enlaces incorrectos, Clasificación de errores: por semejanza visual o diferente.	Desistir Violación de las consignas Pérdida de la instrucción Infantilización de la prueba
Memoria Verbal	Número de palabras almacenadas en cada ensayo, de manera libre y con clave, intrusiones.	Influencia de la clave sobre la recuperación en la memoria, índice de codificación: Total Clave CP/Total Libre CP, Clave Largo plazo/Libre Largo Plazo, Clasificación de Intrusiones y errores, Reconocimiento, Diferencias entre Promedio de Corto plazo versus Corto Plazo.	Desistir Violación de las consignas Pérdida de la instrucción Infantilización de la prueba
Copia de la figura compleja de Rey	Puntos sobre 36 en total.	Elementos según minutos, Elementos según puntuaciones: 0, 0.5, 1, 2, Calificación propuesta por REY-Osterrieth basada en aspectos cualitativos: 7 estrategias	Desistir Violación de las consignas Pérdida de la instrucción Infantilización de la prueba
Series grafomotoras	Numero de correctas	Presencia de perseveración, conclusión de cada serie	
Historias Clínicas		Referentes a conducta: Inicio de la enfermedad, Progresión gradual, Historia familiar, Desorden de conducta social, , Anosognosia, Rigidez mental, Deterioro en la higiene, Alteraciones en la dieta, Realización de conductas estereotipadas, Conducta de utilización, Susplicacia, Preocupación excesiva, Pérdida del interés, Inadecuado manejo del dinero. Referente a la emoción: pérdida de la empatía, aislamiento social, depresión, ansiedad, aumento de sensibilidad, preocupación excesiva por el cuerpo.	

		<p>Referentes a lenguaje: Alteración en lenguaje, Habla no fluente, Agramatismo, Parafasias fonémicas, Anomia, Ecolalia, Mutismo.</p> <p>Referentes a Memoria: Alteración en Memoria reciente, Alteración en memoria autobiográfica, Desorientación.</p> <p>Referentes a síntomas neurológicos: Signos de liberación frontal, Alteración en la marcha</p> <p>Apraxia de la mirada.</p>
--	--	----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

Procedimiento

Los pacientes ambulatorios fueron valorados por medio del grupo de Clínica de Memoria de la PUJ (Neurología, Psiquiatría, Geriatría y Neuropsicología) en la cual siguiendo un consenso de especialistas se establece un diagnóstico, después se suministraron pruebas complementarias de funciones ejecutivas.

Análisis estadístico

Los datos recolectados por las diferentes pruebas y la historia clínica fueron guardados en una base de datos en Access 2000® y exportados después a una base en Excel 2000®; consecutivamente se analizó los datos por medio del paquete estadístico SPSS 17®. El primer paso en el análisis descriptivo fue la obtención de las medidas resumen de cada variable (media, desviación estándar y medianas para variables no normales) tanto en su calificación clásica como en su calificación extendida. El segundo paso fue buscar diferencias por medio de análisis de varianza o análisis de varianza sobre rangos entre los grupos pareados. Por último, se realizaron estadísticos de asociación entre las calificaciones cualitativas y la pertenencia al grupo diagnóstico.

Para los pacientes con variantes lingüísticas como APP y DS se realizó un análisis descriptivo no comparativo y análisis sobre las historias clínicas.

Se hará un análisis cualitativo siguiendo la teoría fundamentada en las historias clínicas; para ello se utilizó programa Atlas-ti®, los resultados fueron representados en redes semánticas.

Resultados

Análisis cuantitativo

A continuación (tabla 3), se detallan las variables demográficas de los grupos estudiados DFTvf, APP, DS, DTA y controles. Los análisis comparativos se realizaron únicamente entre los grupos DFTvf, DTA y controles, dado que los grupos APP y DS tienen menor representación y tienen efectos de piso en gran parte del protocolo. El análisis descriptivo de estas formas demenciales son presentados al final esta sección. Para determinar que los grupos estuviesen pareados por aspectos demográficos, un análisis de varianza de una vía encontró que no había diferencias significativas en la edad: $F(4,90)=1.029$, $p = 0.397$ ni en la escolaridad $F(4,90)=0.795$, $p = 0.532$.

Tabla 3. Datos demográficos

Diagnóstico	N	Edad	Género	Escolaridad
DFTvf	21	67.875 (8.027)	14 F/ 7 M	13.190 (6.509)
DS	6	63.833 (12.968)	2 F/ 4 M	15.667 (3.445)
APP	5	65.4 (10.85)	4 F / 1 M	11.4 (4.278)
DTA	21	69.4 (7.904)	20 F / 10 M	11.8 (4.773)
Controles	33	65.606 (9.041)	20 F / 10 M	11.970 (6.028)

Para los años de evolución de la enfermedad, una prueba de U Man Whiney mostró que no había diferencias entre DFT y DTA: $U=269.5$ $p=0.991$. La exploración de la diferencias entre los grupos en las pruebas de tamizaje fue hecha por un análisis de varianza de Kruskall Wallis y comparaciones múltiples con el estadístico de Dunn (ver tabla 4). El grupo control difería de los grupos DTA y DFT en todas las pruebas de tamizaje, exceptuando la escala de funcionalidad de Lawton en la etapa previa a la enfermedad. En las comparaciones múltiples no hay diferencias entre DTA y DFT en MMSE ($p>0.05$) y Yesavage ($p>0.05$). La escala de kertes z es significativamente superior en el grupo DFTvf que en el DTA: $H(2, 64) = 23.21$, $p = 0.001$.

Tabla 4. Puntuaciones promedio y medianas en pruebas de tamizaje entre los grupos de DFTvf, DTA y controles .

	DFT vf, n=21	DTA, n=21	Control, n=33	Kruskall Wallis p
Años evolución	4.41(3.32) [4]	4.03 (2.39) [3.5]		0.991
Lawton previo	13.05 (1.50) [14]	12.93 (1.66) [14]	13.81 (0.48) [14]	-
Lawton actual	7.67 (3.99) [6]	7.93 (3.68) [7]	13.30 (0.91) [14]	0.001 [†]
Yesavage	5.90 (4.05) [5]	3.46 (2.76) [3]	1.75 (1.87) [1.50]	0.001 [†]
QSM Paciente	18.95 (13.39) [19]	17.68 (11.02) [14.5]	10.03 (5.78) [10]	0.029 [§]
MMSE	20.63 (6.05) [23]	19.33 (6.89) [22]	28.8 (1.87) [28.5]	0.001 [†]
Kertes z	31.27 (14.62) [32]	23.8 (13.91) [21]	4.41 (5.85) [2]	0.001 ^{†‡}

Nota: Se presentan estadísticos paramétricos y no paramétricos, media(desviación) [mediana].

Para las comparaciones posthoc o múltiples con el estadístico de Dunn: [†] Diferencia significativa entre grupo control con respecto a DTA y DFTvf, [‡] Diferencia significativa entre DTA y DFTvf, [§] Diferencia significativa entre DFTvf y controles.

En la calificación clásica del protocolo de neuropsicología (ver tabla 5) los controles difieren significativamente de los grupos DFTvf y DTA, en las escalas de lenguaje, funciones ejecutivas, atención y praxis; sin embargo, en éstas mismas escalas no se encuentran diferencias entre DFTvf y DTA. En una comparación intragrupo con el estadístico de Wilcoxon, únicamente en el grupo de controles la FVF es significativamente superior a la FVS : $Z = -3.071$, $p = 0.002$.

Esta diferencia no se encuentra en los grupos de DFT y DTA, siendo semejante entonces la FVS y la FVF

Tabla 5. Puntajes promedio y medianas de las escalas del protocolo de neuropsicología (calificación clásica)

Funciones/prueba	DFTvf	DTA	Controles	Kruskall Wallis p
Lenguaje				
FVF	6.70 (3.64) [7.00]	7.97 (4.35) [8.25]	13.00 (3.82) [13.25]*	0.001 [†]
FVS	6.80 (4.12) [7.00]	8.75 (4.57) [9.00]	15.48 (3.46) [14.50]*	0.001 [†]
Denominación/64	41.33 (12.62) [46]	42.12 (13.45) [44]	55.07 (6.70) [56]	0.001 [†]
Funciones ejecutivas				
Refranes	4.25 (3.85) [3.50]	4.83 (3.35) [5]	7.39 (2.40) [8]	0.001 [†]
Semejanzas	8.65 (4.76) [8]	8.75 (5.89) [8]	14.48 (3.86) [16]	0.001 [†]
Atención				
TMT – A	17.42 (8.99) [22]	17.50 (9.70) [24]	22.19 (5.23) [24]	0.004 [§]
Digito símbolo	16.50 (12.21) [15]	15.44 (15.02) [12]	37.59 (15.26) [35]	0.001 [†]
Memoria				
Memoria Reciente	3.10 (1.68) [3]	2.66 (1.59) [3]	4.58 (1.20) [5]	0.001 [†]
Memoria Remota	2.15 (1.46) [2]	1.76 (1.33) [2]	3.68 (0.75) [4]	0.001 [†]
Praxis				
CFCRO	20.92 (14.08) [28]	21.96 (12.52) [21.75]	30.95 (7.74) [34]	0.003 [†]
Serie grafomotoras	1.89 (1.13) [2]	1.66 (1.23) [2]	2.77 (0.62) [3]	0.001 [†]

Nota: Se presentan estadísticos paramétricos y no paramétricos, media (desviación) [mediana].

Comparaciones posthoc o múltiples con el estadístico de Dunn: [†] Diferencia significativa entre grupo control con respecto a DTA y DFTvf $p < 0.05$, [‡] Diferencia significativa entre DTA y DFTvf $p < 0.05$, [§] Diferencia significativa entre DFTvf y controles $p < 0.05$, * diferencias intragrupo $p < 0.05$.

En la calificación extendida del protocolo (ver tabla 6) que consiste en los puntajes brutos y detallados de las pruebas, el grupo control es significativamente superior frente a los grupos de DTA y DFTvf. Únicamente en las intrusiones generadas en la fluidez verbal no se encontraron diferencias en los tres grupos. Para el caso de la fluidez por palabras por M, el análisis de varianza sobre rangos mostró diferencias en los 3 grupos: $H(2, 94) = 25.854$, $p < 0.001$ y el análisis de comparaciones múltiples de Dunn encuentra que los pacientes con DTA tienen un desempeño mayor que los pacientes con DFTvf ($p < 0.01$). Un análisis de varianza sobre rangos, en las perseveraciones en la prueba de fluidez, muestra diferencias en los 3 grupos $H(2, 94) = 11.121$, $p < 0.001$, la cual es dada porque los pacientes con DTA tienden a presentar mayor número de perseveraciones que los normales y los pacientes con DFTvf ($p < 0.01$).

En la prueba de Grober y Buschke, el grupo control se distancia del grupo DFTvf y DTA, en todos los ensayos y el número de intrusiones. En la sumatoria de los ensayos a corto plazo, hay diferencias en los 3 grupos: $H(2, 64) = 15.744$, ($p < 0.001$), el mayor desempeño se encuentra en los normales ($p > 0.05$), seguido por los pacientes con DFTvf ($p > 0.05$) y en último lugar los pacientes con DTA ($p > 0.05$). No se observan diferencias entre DFTvf y DTA en los ensayos 1, 2, 3, con clave y sin clave, tampoco se evidenciaron diferencias en las intrusiones generadas.

De igual manera que en la calificación normal, la calificación extendida en la que se tomó los puntajes brutos y específicos de cada prueba no reveló un gran número de diferencias entre DTA y DFTvf; dado que se encontraron entonces diferencias únicamente en fluidez por M, perseveraciones en fluidez y en la prueba de grober y Buschke en la sumatoria de ensayos a corto plazo (tanto libro como conclave).

Tabla 6. Puntuaciones pruebas neuropsicológicas, discriminadas por procesos cognoscitivos

Variables	DFTvf	DTA	Controles	Kruskall Wallis
Lenguaje				
Frutas	6.5 (3.62) [6.5]	7.43 (4.28) [7.5]	13.81 (2.76) [14]	0.001 [†]
Intrusiones en Frutas	0.55 (1.05) [0]	0.6 (1.07) [0]	0.09 (0.3) [0]	0.078
Animales	6.95 (4.01) [7.5]	8.43 (4.96) [9.5]	17.03 (4.58) [16]	0.001 [†]
Intrusiones en Animales	0.35 (0.99) [0]	0.5 (1.11) [0]	0.09 (0.39) [0]	0.114
P	7.65 (4.75) [7]	9.37 (4.94) [10]	13.31 (4.2) [14]	0.001 [†]
Intrusiones en P	0.2 (0.41) [0]	0.47 (0.78) [0]	0.13 (0.55) [0]	0.063
M	5.9 (4.24) [5]	8.13 (4.8) [9.5]	12.69 (3.84) [13]	0.001 ^{† ‡}
Intrusiones en M	0.7 (1.08) [0]	0.93 (1.39) [0]	0.19 (0.59) [0]	0.075
Perseveraciones en fluidez Grober y Buschke	2.05 (2.14) [1]	2.53 (2.34) [2.5]	1.06 (1.66) [1]	0.004 [°]
Codificación	15.69 (1.01) [16]	15.88 (0.34) [16]	15.8 (0.46) [16]	0.056
Int. Codificación	0.19 (0.75) [0]	0.08 (0.28) [0]	0 (0) [0]	0.216
Inmediata	11.63 (3.44) [13]	8.75 (4.51) [10]	14.81 (1.45) [15]	0.001 [†]
Int. Inmediata	1 (1.55) [1]	1.83 (2.12) [1]	0.06 (0.25) [0]	0.001 [†]
Ensayo 1 Libre	3.38 (2.5) [2.5]	2.08 (1.59) [2]	7.28 (2.2) [7]	0.001 [†]
Int. L1	0.75 (0.86) [1]	0.88 (1.19) [0]	0.19 (0.4) [0]	-
Ensayo 1 Clave	8.31 (4.74) [8]	4.96 (3.3) [5.5]	13.84 (2.3) [14]	0.001 [†]
Int. C1	2.81 (2.14) [3]	4.21 (2.78) [4]	0.59 (1.13) [0]	0.001 [†]
Ensayo 2 Libre	3.44 (2.85) [3]	2.58 (2.02) [2]	9.28 (2.59) [9]	0.001 [†]
Int. L2	1.75 (1.65) [1.5]	1 (1.38) [0.5]	0.13 (0.42) [0]	0.001 [§]
Ensayo 2 Clave	8.19 (4.65) [9.5]	5.92 (4.12) [6.5]	14.47 (2.05) [15]	0.001 [†]
IntrusionesC2	2.94 (2.59) [3]	4.54 (3.18) [4]	0.47 (0.92) [0]	0.001 [†]
Ensayo 3 Libre	3.81 (2.74) [3]	2.58 (2.21) [2]	10.38 (2.18) [10]	0.001 [†]
Int. L3	1.13 (1.71) [0]	0.46 (0.72) [0]	0.16 (0.37) [0]	0.051
Ensayo 3 Clave	9.5 (5.05) [10]	6.38 (4.29) [6.5]	15.47 (3.25) [16]	0.001 [†]
Int. C3	3.13 (3.56) [2]	4.21 (3.34) [3]	0.38 (1.13) [0]	0.001 [†]
Total libre a corto plazo	10.63 (7.6) [9]	6.96 (5.43) [6]	26.94 (6.31) [27]	0.001 [†]
Total clave a corto plazo	26 (14.13) [30]	16.56 (11.64) [17]	43.78 (5.43) [44.5]	0.001 ^{† ‡}
Libre a largo plazo	4.25 (5.26) [2.5]	1.75 (2.05) [1]	10.06 (3.58) [10]	0.001 [†]
Int. Libre largo plazo	1.75 (1.48) [2]	0.71 (1.27) [0]	0.28 (0.68) [0]	0.001 [†]
Clave a largo plazo	8.69 (4.98) [9]	5.42 (3.86) [6.5]	14.81 (2.04) [15]	0.001 [†]
Int. Clave largo plazo	2.31 (2.33) [2]	5.21 (3.36) [5]	0.5 (1.48) [0]	0.001 [°]
Total de Int.	14.2 (13.24) [17]	22.2 (13.82) [21]	2.75 (4.79) [1.5]	0.001 [†]
Reconocimiento	12.06 (3.99) [13.5]	11.58 (3.71) [12.5]	15.56 (1.19) [16]	0.001 [†]
Falsos Positivos	2.56 (3.1) [2.5]	5.43 (7.29) [2]	0.13 (0.49) [0]	0.001 [†]
Atención				
TMTA Errores	1.05 (1.35) [1]	0.56 (1.05) [0]	0.63 (1.43) [0]	0.086
TMTA-tiempo	96.05 (28.59) [120]	90.89 (34.56) [105]	62.84 (26.71) [54.5]	0.001 [†]

Nota: Se presentan estadísticos paramétricos y no paramétricos, media(desviación) [mediana].

Comparaciones posthoc o múltiples con el estadístico de Dunn: [†] Diferencia significativa entre grupo control con respecto a DTA y DFTvf ($p < 0.05$), [‡] Diferencia significativa entre DTA y DFTvf ($p < 0.05$), [§] Diferencia significativa entre DFTvf y controles ($p < 0.05$), [°] Diferencia significativa entre DTA y Controles ($p < 0.05$).

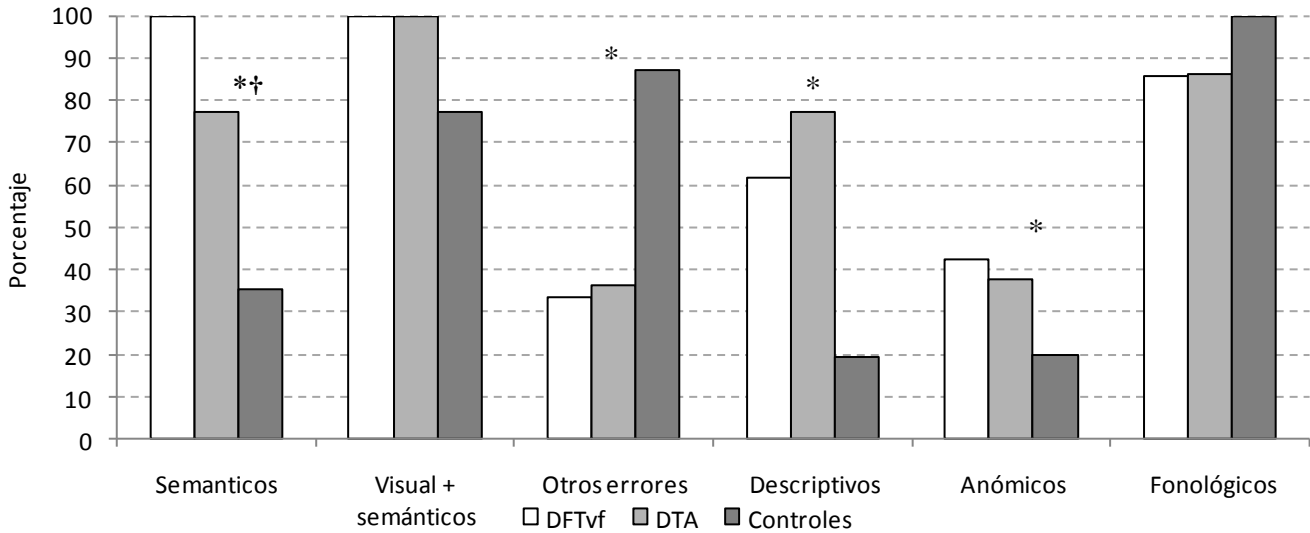
Análisis Cualitativo

Lenguaje

Para el análisis cualitativo de la denominación, se contabilizaron y clasificaron los tipos de errores, después se procedió transformar la variable continua en una dicótoma (presencia o no de errores) por la baja variabilidad de la misma. Se realizaron pruebas de Ji cuadrado para

determinar la existencia de relación, entre diagnóstico y la frecuencia de los tipos de errores por grupo. Es así que, hay relación entre los errores semánticos y el diagnóstico: $\chi^2 (2, N = 64) = 25.005$, $p = 0.001$, mostrando que los pacientes con DFTvf, el 100% tienen más errores semánticos en comparación al 78% de los DTA y el 33% de los controles, en un análisis de los efectos de grupo excluyendo a los controles se obtuvo que la pertinencia a DTA o DFTvf se encontraba relacionada con la presencia de errores semánticos $\chi^2 (1, N = 43) = 5.401$, $p = 0.020$. Además, hay relación entre diagnóstico y presencia/ausencia de errores descriptivos: $\chi^2 (2, N = 64) = 19.341$, $p = 0.001$, anómicos: $\chi^2 (2, N = 64) = 17.846$, $p = 0.001$, y otros errores: $\chi^2 (2, N = 64) = 10.049$, $p = 0.001$. Finalmente no se encontró relación entre diagnóstico y errores fonológicos: $\chi^2 (2, N = 64) = 4.713$ $p = 0.095$. Sin embargo, en análisis de contingencia a posteriori, las diferencias en los errores descriptivos: $\chi^2 (1, N = 43) = 8.617$, $p = 0.281$, anómicos: $\chi^2 (1, N = 43) = 0.920$, $p = 0.337$, y otros errores $\chi^2 (1, N = 43) = 0.43$, $p = 0.835$ son dadas por el efecto del grupo control.

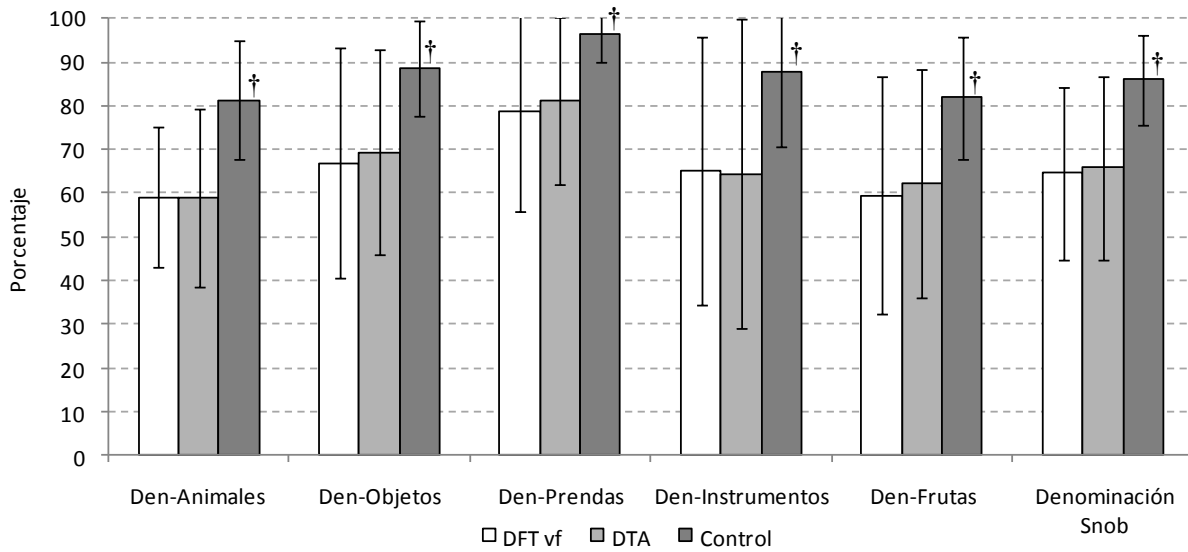
Grafico 1. Barras de porcentajes de sujetos con errores en las prueba de denominación.



Nota: * Identifica una relación significativa con el estadístico de Ji Cuadrado entre la variable y el diagnóstico $p < 0.05$, † Relación significativa en un análisis de contingencia excluyendo al grupo control.

Un segundo análisis sobre la denominación, pero en este caso, sobre los éxitos, se hizo categorizando los tipos de figuras en 5 categorías (ver grafico 1). En los respectivos análisis de varianza de Kruskal Wallis y las comparaciones múltiples, no se observan diferencias estadísticamente significativas entre DFTvf vs DTA; el grupo control tiene significativamente un mejor desempeño a lo largo de toda la prueba, con respecto a los grupos DFTvf y DTA. El porcentaje más bajo de denominación para los grupos DFTvf y DTA se dio ante las figuras de animales (59% para ambos grupos) y frutas (59% para DFTvf y 62% para DTA); asimismo, el mayor porcentaje de figuras denominadas corresponden a las prendas de vestir (79% para DFTvf y 81% para DTA). El grupo control mostró sus mayores éxitos en la denominación de prendas de vestir (97%) y el menor, en animales (81%). Así pues, en este análisis no se encontraron diferencias significativas entre DFTvf y DTA

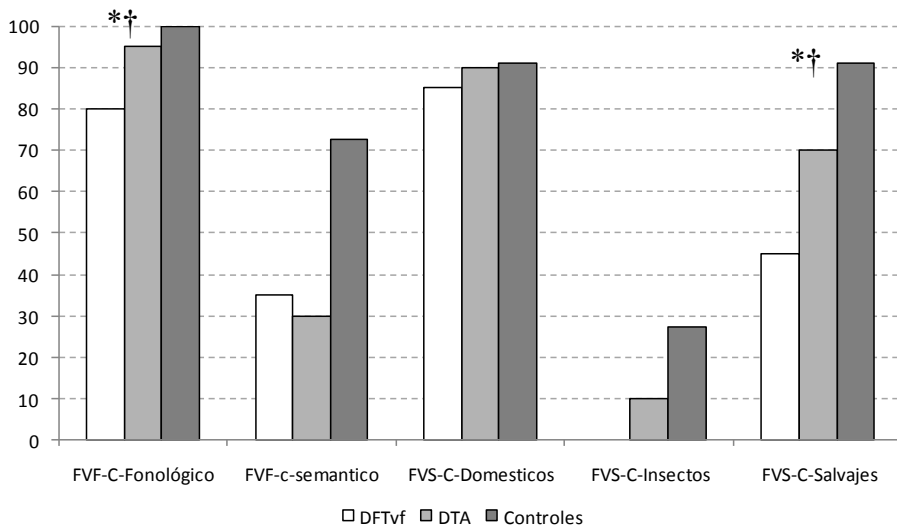
Gráfico 2. Barras de error del promedio de porcentajes según los tipos de denominación



Nota: las barras de error representan 1 desviación estándar, Comparaciones múltiples con el estadístico de Dunn: † Diferencia significativa entre grupo control con respecto a DTA y DFTvf ($p < 0.05$).

El análisis cualitativo de la fluidez verbal consistió en realizar un conjunto de clúster tanto para las categorías fonológicas (clúster fonológicos y semánticos) como semánticas, en este caso para la categoría de animales. Después se realizó una transformación de las variables continuas en dicótomas (ausencia-presencia de clúster, ver gráfico 3) y se sometieron a análisis de dependencia por medio del Ji cuadrado. De esta manera, se encontró que existe una relación entre el diagnóstico y la presencia de clúster semántico en la FVF $\chi^2 (2, N = 61) = 5.587, p = 0.05$ y la presencia de clúster de salvajes en la FVS $\chi^2 (2, N = 61) = 6.953, p = 0.031$. Al excluir el grupo control se obtuvo una asociación entre el clúster semántico y el diagnóstico $\chi^2 (1, N = 40) = 4.08, p = 0.05$; lo mismo ocurrió con el clúster de animales salvajes $\chi^2 (1, N = 40) = 3.750, p = 0.05$. En los restantes análisis no se encuentran relaciones significativas.

Gráfico 3. Barras de porcentajes según tipos de cluster en cada grupo.

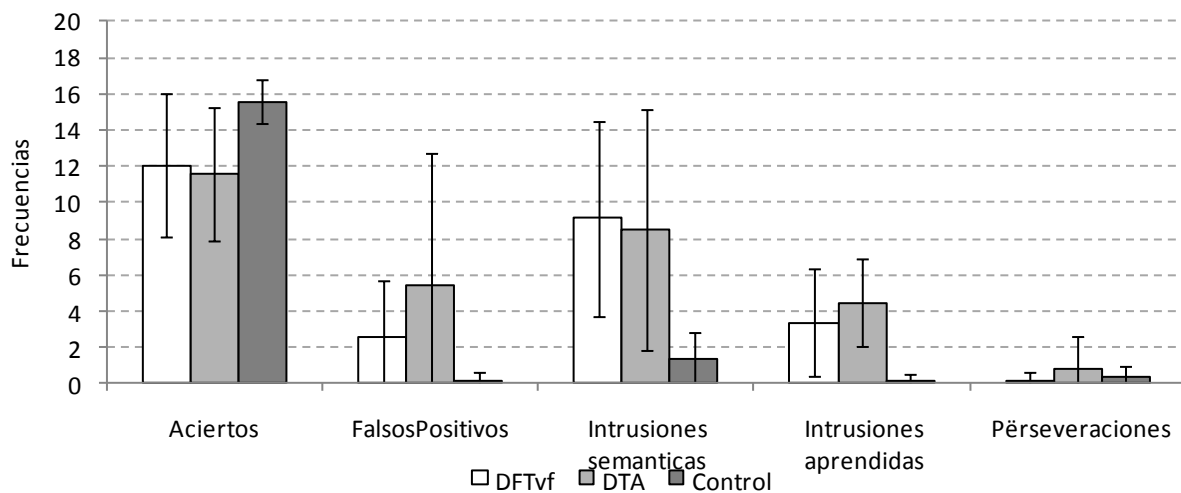


Nota: * Identifica una relación significativa con el estadístico de Ji Cuadrado entre la variable y el diagnóstico $p < 0.05$, † Relación significativa en un análisis de contingencia excluyendo al grupo control.

Memoria

Para el análisis cualitativo de la prueba de memoria de Grober y Buschke (Gráfico 4), se tuvieron en cuenta, los tipos de errores generados durante los procesos de memoria. Sin embargo, no se encontraron diferencias significativas entre DFTvf y DTA al realizar un análisis de varianza sobre rangos.

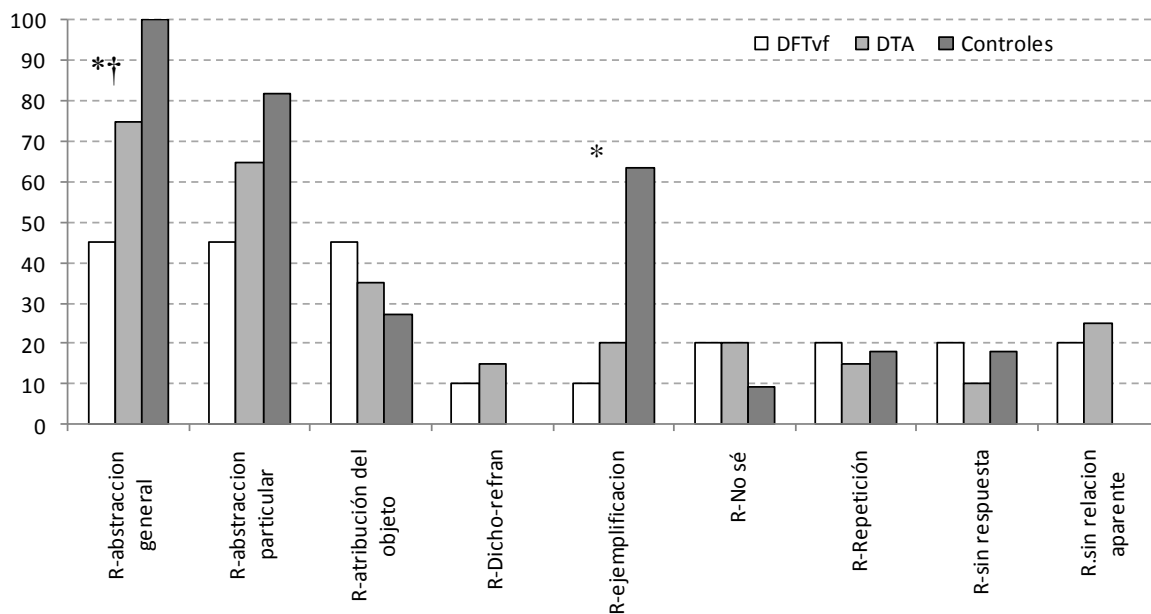
Gráfica 4, Tipos de errores en los perfiles de Memoria del Grober y Buschke



Abstracción verbal

En la prueba de Refranes (Grafico 5) al realizar un análisis sobre el tipo de respuestas, en los controles, se observa al menos una vez una abstracción general, en comparación con el grupo DFTvf y el grupo DTA. Ante una prueba de Ji cuadrado se obtiene que hay una relación entre el diagnóstico o pertenencia de grupo y la aparición de abstracciones generales $\chi^2 (2, N = 63) = 10.592, p = 0.005$; ejemplificaciones $\chi^2 (2, N = 63) = 11.762, p = 0.004$. Análisis a posteriori excluyendo el grupo control se obtiene que hay asociación únicamente entre diagnóstico y abstracciones generales $\chi^2 (1, N = 40) = 5.42, p = 0.025$

Grafico 5. Barras de porcentajes según los tipos de respuestas dadas frente a los 5 refranes.



Nota: las barras de error representan 1 desviación estándar, Comparaciones múltiples con el estadístico de Dunn: † Diferencia significativa entre grupo control con respecto a DTA y DFTvf ($p < 0.05$).

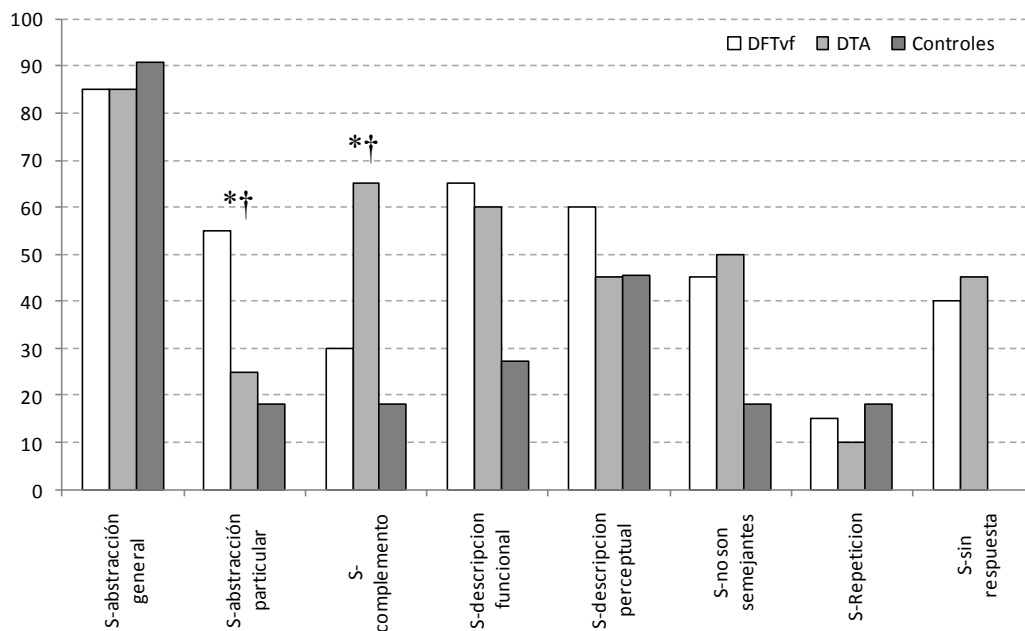
Para el caso de la prueba de semejanzas (gráfico 6), se demuestra que hay una relación significativa entre el diagnóstico o pertenencia de grupo y la presencia de abstracciones particulares $\chi^2 (2, N = 63) = 5.739, p = 0.05$. Al realizar el análisis excluyendo el efecto del grupo

control, se obtiene que este tipo de abstracciones de tipo particular son más frecuentes para el grupo de DFTvf $\chi^2 (1, N = 40) = 4.919, p = 0,027$

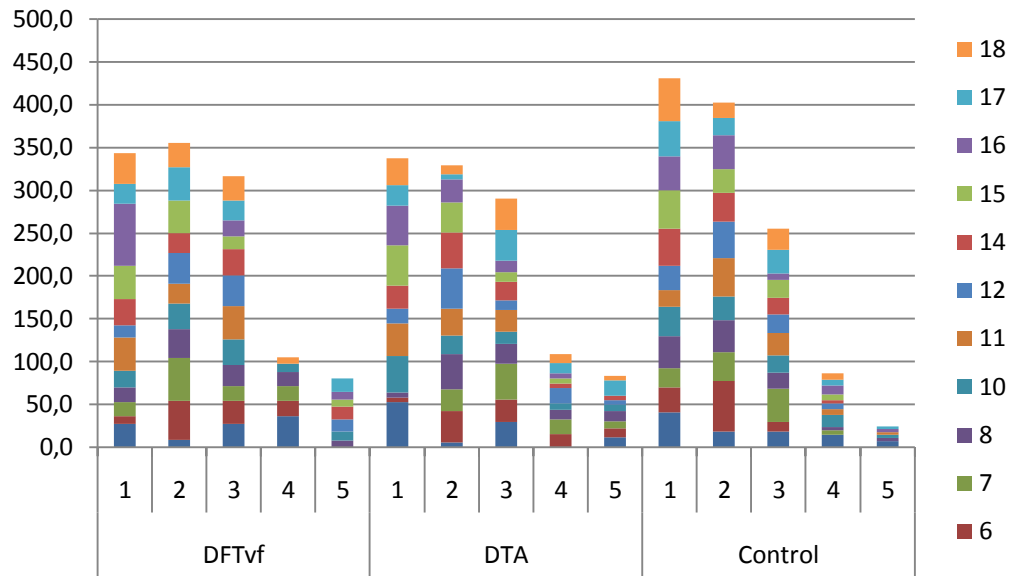
Al revisar la presencia de respuesta tipo “son complementos” ante las semejanzas, se observa que hay mas frecuencias de respuestas de este tipo en el grupo DTA en comparación a los DFT y controles, con un análisis de ji cuadrado se obtiene que hay una relación significativa entre la pertenencia al grupo y las respuestas “son complemento” $\chi^2 (2, N = 64) = 8.119, p = 0.017$. Al excluir el efecto del grupo control se obtiene que sigue encontrándose relación entre el diagnóstico y la presencia de respuestas “son complemento” $\chi^2 (1, N = 40) = 3.750, p = 0.05$

En los restantes tipos de respuestas no se encontraron relaciones significativas con el grupo al que pertenecen.

Grafico 6. Barras de porcentajes según los tipos de respuestas dadas frente a los 5 refranes



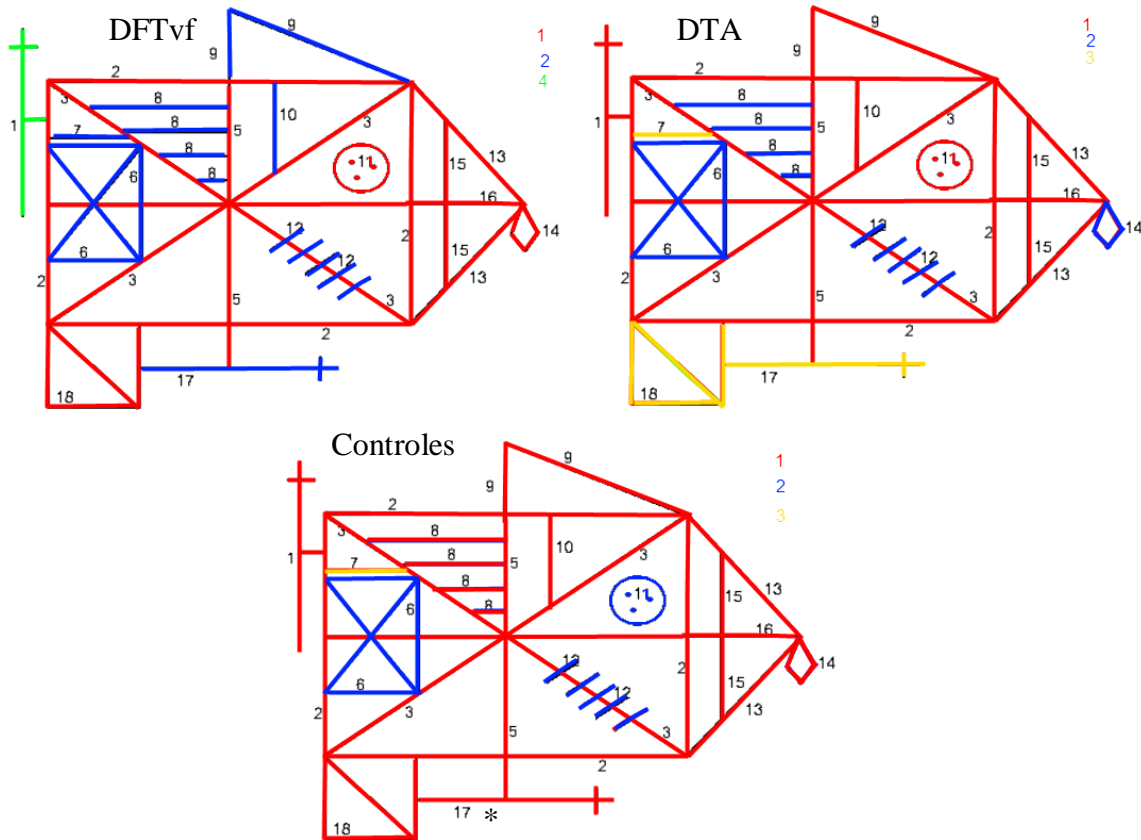
Nota: las barras de error representan 1 desviación estándar, Comparaciones múltiples con el estadístico de Dunn: † Diferencia significativa entre grupo control con respecto a DTA y DFTvf ($p < 0.05$).



Nota: Los ejes X representan los minutos y diagnósticos, los ejes Y son variables dummy

En la segunda parte del análisis se tuvieron únicamente las modas de cada elemento por cada minuto (ver gráfico 9), se entonces observa que tanto controles como DFTvf y DTA tienen a dibujar los elementos configuracionales en el primer minuto. Los pacientes con DTA y DFTvf se diferenciarían en que éstos últimos dibujan el elemento 1 en el minuto 4, mientras que los pacientes con DTA lo dibujan en el minuto uno, otros elementos dibujados en minutos diferentes son el 7, 17 y 18.

Grafico 9, Esquema de tendencias para los dibujos en los grupos estudiados, los colores representan la moda en cada minuto para cada elemento.

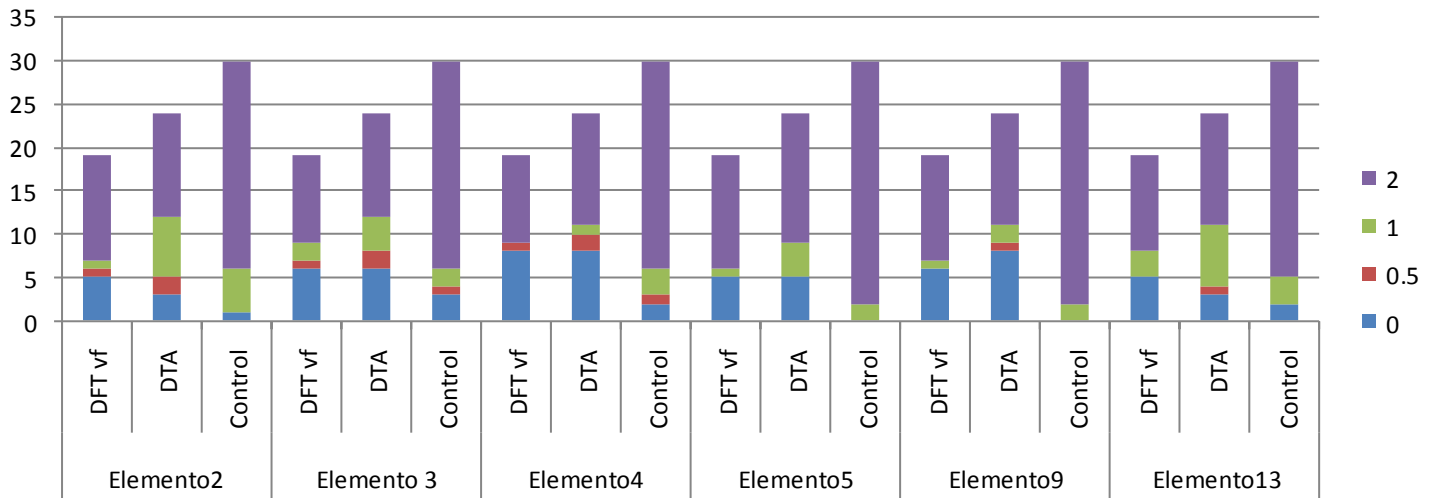


Nota: Los números en color, representan la moda del minuto de cada elemento.

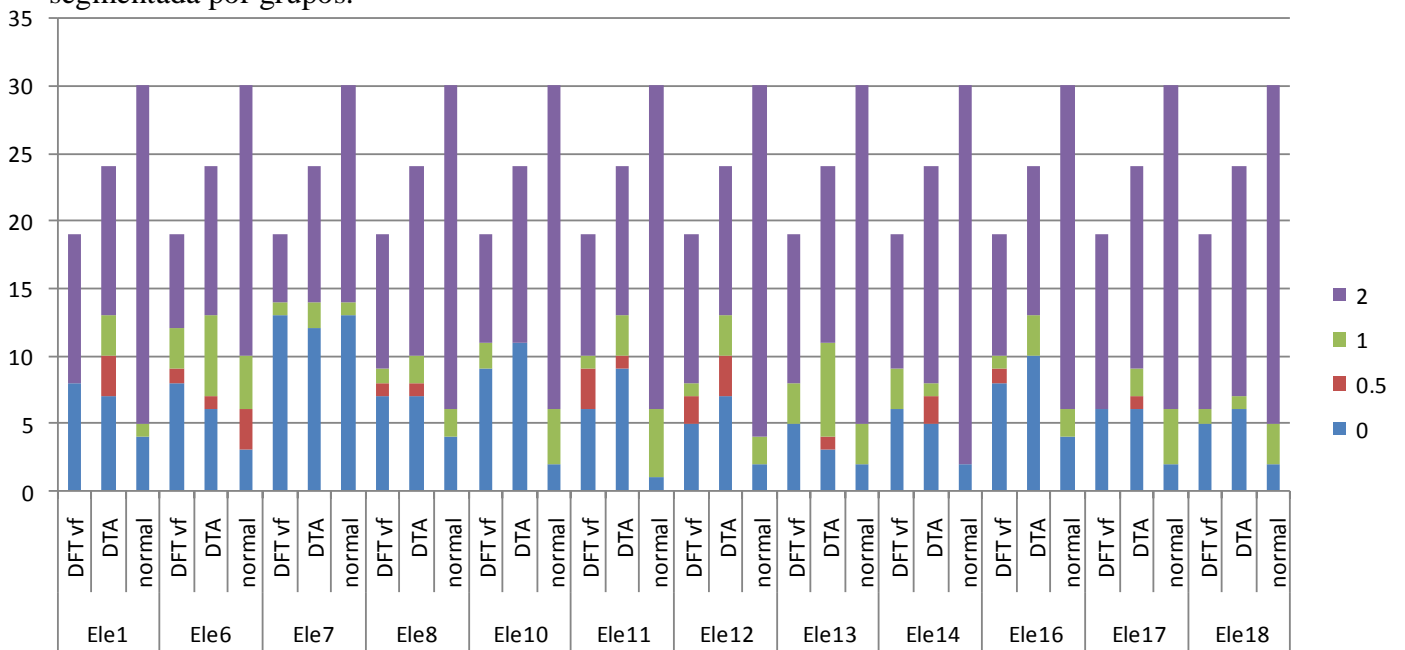
La tercera y última parte del análisis realizado sobre CFCRO, fue hecho sobre el tipo de ejecución de cada elemento sin importar en qué minuto fuese dibujado. (0, 0.5, 1 y 2). Se hizo un análisis de dependencia de Ji cuadrado entre la puntuación del elemento y el diagnóstico (ver gráficas 10 y 11). Existe una relación significativa del diagnóstico con elemento 1: $\chi^2(6, 73) = 16.43$, $p = 0.011$; elemento 2: $\chi^2(6, 73) = 21.61$, $p = 0.50$; elemento 5: $\chi^2(6, 73) = 10.98$, $p = 0.027$; elemento 9: $\chi^2(6, 73) = 15.11$, $p = 0.019$; elemento 10: $\chi^2(6, 73) = 15.40$, $p = 0.004$; elemento 11 $\chi^2(6, 73) = 18.12$, $p = 0.006$, elemento 14: $\chi^2(6, 73) = 16.58$, $p = 0.011$ y elemento 15: $\chi^2(6, 73) = 11.62$, $p = 0.020$. En el gráfico 14 de frecuencias de puntajes se muestran los

anteriores resultados, por ejemplo el elemento 2 es peor dibujado por el grupo de DFTvf que por el DTA (al revisar el número de frecuencias de 0 no dibujado).

Grafico 10. Barras apiladas de frecuencias de puntajes para los elementos de detalle segmentada por grupos.



Gráfica 11. Barras apiladas de frecuencias de puntajes para los elementos configuracionales segmentada por grupos.

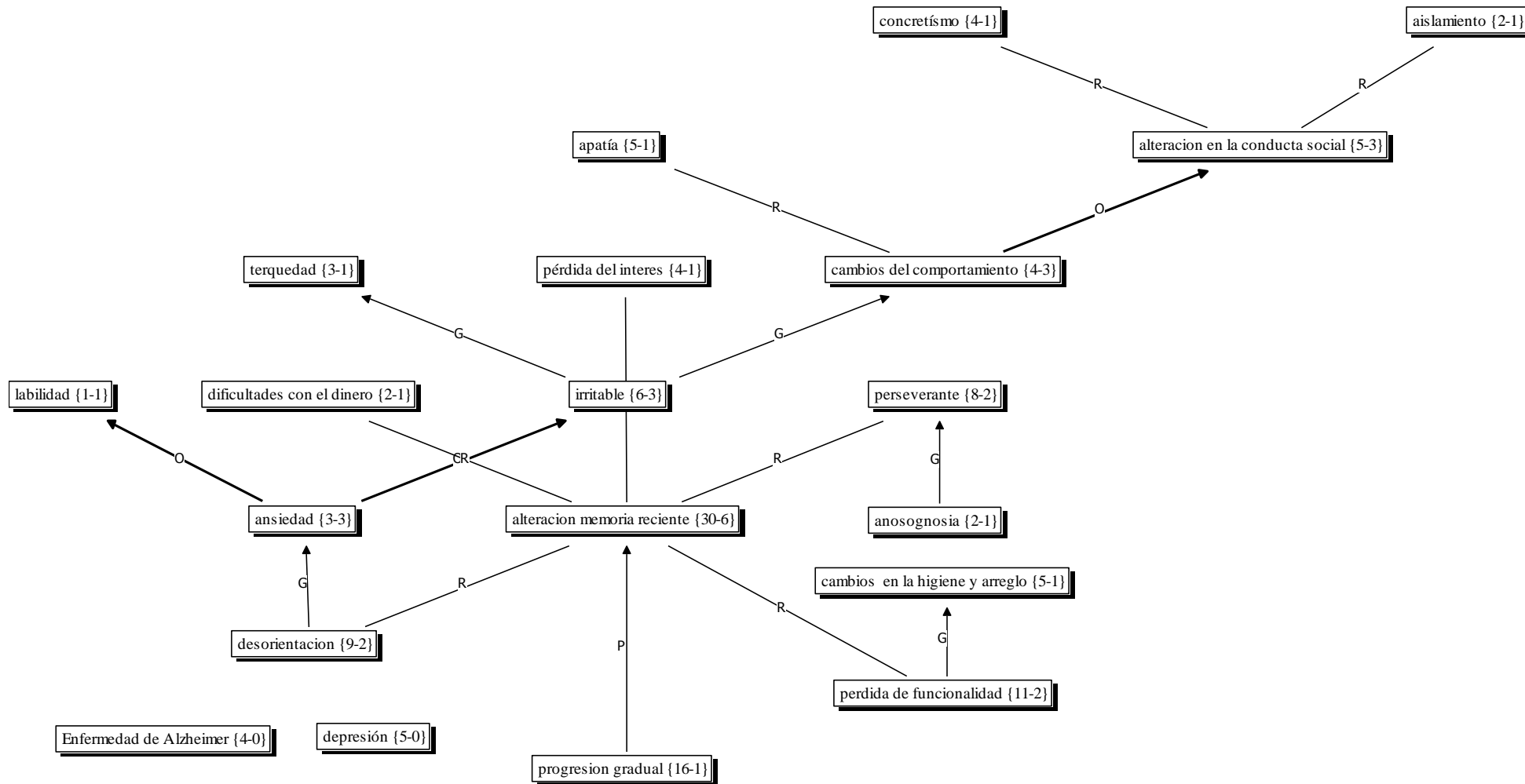


Historias Clínicas

Con las historias digitadas de cada paciente, se hizo un análisis cualitativo cuyos resultados están en formatos de estructuras de redes semánticas. En el gráfico 12, se muestra una red semántica para el grupo de pacientes con DTA, uno de los síntomas más frecuentes es la alteración en memoria reciente (entre corchetes aparecen las frecuencias y sus relaciones) la cual tiene en directa relación con desorientación, progresión gradual, perseveración, pérdida de la funcionalidad y pérdida del interés, una segunda rama alude a cambios conductuales y del estado del ánimo principalmente irritabilidad, labilidad y terquedad.

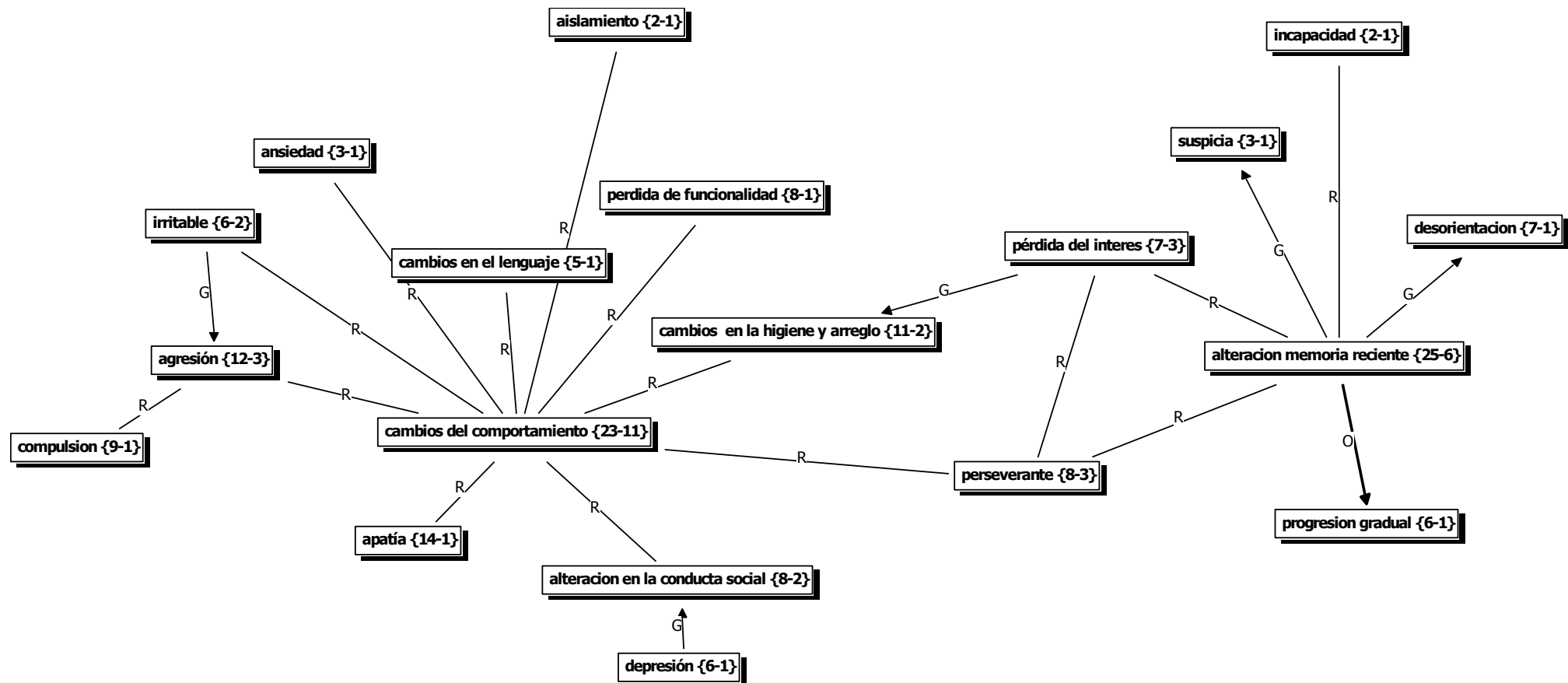
La red semántica de las historias de los pacientes de DFTvf muestra dos grandes ramas, el mayor peso esta dado en la rama con el concepto cambios del comportamiento, el cual tiene una estrecha relación con la presencia de agresividad, cambios en la higiene y arreglo personal, apatía, pérdida de la funcionalidad y cambios de la conducta social, en la segunda rama pero con menos relaciones con otros síntomas, están las alteraciones de memoria que están en estrecha relación con la pérdida del interés, la desorientación, progresión gradual y el ser perseverante.

Grafico 12. Red semántica de las historias clínicas de los pacientes con DTA.



Nota: P= “parte de”, G= “en estrecha asociación con”, R= “en relación con”.

Gráfico 13. Red semántica de las historias clínicas de los pacientes con DFTvf



Análisis descriptivo para las variantes APP y DS

En la tabla 7, se presenta una serie de análisis descriptivos referentes a los grupos de APP y DS. Un primer acercamiento permite observar que tan sólo el 40% de los pacientes con APP pudieron completar las pruebas de memoria, en referencia al 67% de los pacientes con DS que la completaron. Por otra parte, el 60% de los pacientes completa las tareas de lenguaje como fluidez y denominación, en comparación con el 83% para el caso de los APP. Para las pruebas de abstracción verbal únicamente el 50% de los pacientes con DS la completaron, frente a un 60% para el grupo APP.

En las pruebas no verbales como TMT-A, Dígito-símbolo y la CFRCO, el mayor porcentaje se encontró en la CFRCO con un 80- 83%.

Tabla 7.

	APP			DS		
	Mediana	[P 25-75)	%C	Mediana	[P 25-75)	%C
MesedeEvolucion	42.0	[24-48]	100	60.0	[24-60]	83
Lawton previo	14.0	[14-14]	100	11.5	[10-13]	100
Lawton actual	6.0	[2-13]	100	10.0	[6-11]	100
MMSE	6.0	[0-13]	80	26.0	[25-28]	83
QSM Paciente	23.0	[23-23]	20	22.0	[1-25]	50
QSM Familiar	30.0	[27-31]	100	19.5	[17-30]	100
<u>Lenguaje</u>						
Frutas	8.0	[4-12]	60	4.0	[4-5]	83
Animales	8.0	[1-17]	60	8.0	[7-8]	83
FVS	8.0	[2.5-14.5]	60	6.5	[6-6.5]	83
P	5.0	[3-10]	60	8.0	[4-9]	83
M	5.0	[0-11]	60	4.0	[4-4]	83
FVF	5.0	[1.5-10.5]	60	6.0	[4-7]	83
Denominación	39.8	[7.03-79.68]	60	46.9	[0-76.56]	83
<u>Memoria</u>						
Total libre a corto plazo	0.0	[0-5]	40	5.0	[0-9]	67
Total clave a corto plazo	0.0	[0-12]	40	10.0	[0-22]	67
Libre a largo plazo	4.5	[2-7]	40	1.5	[0.5-3.5]	67
Clave a largo plazo	8.5	[6-11]	40	4.5	[1.5-9]	67
Intrusiones	0.0	[0-7]	40	8.5	[0-23]	67
Aciertos	10.5	[7-14]	40	12.5	[7.5-14]	67
Falsos positivos	1.0	[0-2]	40	0.0	[0-1]	67
Memoria retrospectiva	6.0	[5-7]	40	6.0	[3-7]	50

<u>Abstracción verbal</u>						
Semejanzas	7.0	[0-11]	60	11.0	[4-13]	50
Refranes	4.0	[0-8]	60	1.0	[0-10]	50
<u>Atención</u>						
TMTA	2.0	[0-24]	60	24.0	[24-24]	83
Digito-Símbolo	26.5	[0-53]	40	35.0	[21-36]	83
<u>Rey</u>						
CFCRO	1.5	[0.25-19.25]	80	38.0	[38-38]	83

Nota: %C: es el porcentaje de los pacientes que completaron la prueba.

Discusión

En la presente investigación se contó con grupos comparables en edad, género, escolaridad, MMSE y años de evolución. Tal metodología permitió un análisis profundo y exhaustivo sobre las diferencias entre DFT y DTA. La importancia clínica de los resultados comparativos residió en el hecho de tener perfiles neuropsicológicos diferentes para poblaciones semejantes.

En las pruebas de tamizaje los grupos de DTA y DFTvf tuvieron una mediana en el MMSE entre 22 y 23, este grueso indicador de estado cognitivo general si bien está por debajo de lo normal, no reflejaría un deterioro severo; se puede proponer que junto con los años de evolución 3,5 - 4 años, los paciente pertenecientes a ambos grupos presentan un deterioro moderado. Al comparar todo lo anterior con la escala de funcionalidad y actividades instrumentales de la vida diaria (AIVD) de Lawton, se infirió un moderado grado de deterioro con una pérdida aproximadamente del 40% de actividades. Otros estudios (Cano, Montanes, Matallana, & Reyes, 2006) han mostrado que la disminución en las AIVD es diferente para DTA y DFTvf; así pues, en la DFTvf se pierden totalmente actividades como manejo del dinero, salir de casa, cortarse la uñas, mientras que en la DTA no se pierden totalmente sino que se realizan con dificultad y con ayuda.

Al incluir la escala de queja subjetiva de memoria del paciente QSMP se pudo establecer el grado de anosognosia de los pacientes. Así pues, la QSMP fue significativamente inferior en el grupo DTA y no difería de los sujetos controles; por el contrario, en el grupo de DFTvf las quejas son significativamente superiores a los normales, aunque no se evidenciaron diferencias entre DFTvf y DTA. Tras lo anterior se ve que en la práctica clínica los pacientes con DFTvf no sólo asisten, entonces, por sus cambios en el comportamiento sino en la memoria; este resultado es

respaldado por los bajos puntajes del grupo de DFTvf en las pruebas de memoria verbal y los repetidos comentarios o quejas de memoria en las historia clínicas. Por otra parte, hay una gran extensión de estudios sobre anosognosia (Hannesdottir & Morris, 2007; Kashiwa et al., 2005; Prigatano, 2009; Zamboni, Grafman, Krueger, Knutson, & Huey), pero es generalmente supeditada a la esfera de memoria en el caso de la DTA y al comportamiento para DFT. En esta investigación los pacientes de DTA y DFTvf, a pesar de tener importantes compromisos en las esferas mnésicas según las pruebas por neuropsicología, niegan sistemáticamente presentar estos compromisos. Es posible, entonces, que un compromiso en las funciones ejecutivas pueda explicar ambos tipos de anosognosia; como se nombró en la introducción, en la memoria de trabajo se encuentra el ejecutivo central (Baddeley, 2003a), que no solamente se encarga de planear sino también de realizar comparaciones y evaluaciones sobre el desempeño. Una hipótesis que se puede obtener es que el daño en esta función provoque alteraciones de tipo anosognosia, la cual se da en referencia tanto a la memoria como al comportamiento. Estos hallazgos son semejantes a los reportados por un estudio longitudinal de pacientes con DTA, en el cual se evidencia que a medida que la enfermedad avanza, hay un importante incremento de la anosognosia y no está limitada a la memoria (Moreno, Montanes, Plata, & Gamez, 2003).

La intención de diferenciar entre calificación clásica y extendida permitió entender que en una valoración neuropsicológica clásica y teniendo en cuenta principalmente los puntajes brutos es difícil diferenciar entre DTA y DFTvf; ésta calificación extendida permite capturar diferencias entre normales y patológicos. Puede darse la hipótesis de que no existan diferencias como en el estudio de Gregory, Orrell, Sahakian & Hodges (1997) citados por Giovagnoli, et al. (2008a); por otra parte, el presente trabajo muestra que aunque las diferencias entre los perfiles neuropsicológicos no son capturadas por la calificación típica sí lo son en un abordaje cualitativo.

A continuación se discuten los resultados cualitativos teniendo en cuenta la división de procesos cognoscitivos.

Lenguaje: En los promedios de la FVF y FVS no se encontraron diferencias significativas entre DFTvf y DTA, esto es contradictorio con otros estudios en los cuales se hallan diferencias (Rascovsky et al., 2008; Rascovsky, Salmon, Hansen, Thal, & Galasko, 2007) y se muestra que hay mayor preservación ante la FVF en DTA que en DFTvf; sin embargo, en la calificación extendida el grupo DFTvf tiene un menor desempeño ante la categoría de la letra M (perteneciente a FVF) frente al grupo de DTA. Otro resultado en la fluidez reveló que si en los normales la FVS es mayor que la FVF, en los grupos DTA y DFTvf se borran tales diferencias, indicando posiblemente que ambas enfermedades afectan la búsqueda y el acceso semántico mucho más que el acceso fonológico. Aunque en el puntaje final no hay diferencias, las estrategias utilizadas por los pacientes en la prueba de fluidez verbal sí varían; así pues, al revisar los tipos de clúster generados en la FVF, el grupo de DFTvf tiene una menor frecuencia de clúster fonológicos que los hallados en el grupo de DTA. En la FVS se observa también que son los pacientes con DFTvf los que con menor frecuencia utilizan clúster de animales salvajes.

Hay que tener en cuenta que la forma en la cual se presenta la tarea puede alterar la producción en la FVF y FVS, así pues un reporte de estudio menciona que al presentar primero la FVS un mayor uso de recursos ejecutivo es requerido por la FVF, debido a que las redes semánticas previamente activas deben inhibirse (Sierra et al., 2009). En el presente caso se utilizó la presentación de FVF primero y después la FVS, lo cual evitaría el uso intensivo de recursos ejecutivos en la FVF.

Si el número de palabras generadas en la tarea de fluidez verbal no es significativamente diferente en estas demencias, la estrategia de búsqueda si lo es; las bajas frecuencias de clúster en el grupo DFTvf pueden indicar que los pacientes se quedan perseverando en un clúster y no hacen cambios constantes. En el caso de los DTA si bien cambian de clúster, no pueden generar suficientes palabras para llegar a los parámetros normales.

En la prueba de denominación no se encontraron diferencias entre DFTvf y DTA en el puntaje total, así como tampoco para las categorías que componen esta prueba como animales, objetos, instrumentos, prendas o frutas. Sin embargo, en los errores sí hay algunas diferencias, lo cual está determinado por la misma estrategia de búsqueda del concepto. Así pues, El 100% de los pacientes con DFTvf presenta errores semánticos, mientras que en DTA es representado por un 77%; por otra parte el grupo de DFTvf hay menor frecuencia de errores descriptivos (61%) en comparación con en el grupo de DTA (78%). Esta disparidad entre los tipos de errores podría conducir a la siguiente hipótesis: al fallar en acceder al concepto buscado se generan dos estrategias en pruebas de denominación las cuales son reveladas por el tipo de error dado, de descripción o error semántico. La existencia de dos formas de errores puede aludir a daños diferentes en los niveles del procesamiento del lenguaje, en este caso el nivel de procesamiento semántico (Nickels, 2001). El nivel semántico a su vez se compone de dos procesos, lexical y conceptual. El fallo en el acceso lexical podría denotar la activación de mecanismos de compensación como la descripción; mientras que el compromiso en algún punto de la red conceptual podría denotar que el sujeto aunque no ha perdido la información total del concepto, alude a categorías supraordenadas, siempre y cuando se supone que la información dentro de una red sea redundante.

Memoria: En las funciones de memoria verbal y de aprendizaje, algunas investigaciones previas muestran que los pacientes con DFTvf tienen un mejor desempeño que los pacientes con DTA en tales tareas (Mendez et al., 1998; Rascovsky et al., 2008). En esta investigación no se encontraron diferencias en cada uno de los ensayos de la prueba de memoria a corto y largo plazo; pero al sumar el número de palabras aprendidas a corto plazo sí hay una diferencia significativa entre DFTvf y DTA, siendo el grupo de DTA el que presente un peor desempeño. Aunque las pequeñas variaciones entre los ensayos no reflejan diferencias significativas, al acumularse dan como resultado un aumento de la significancia, al menos a corto plazo. Posiblemente con una muestra de mayor tamaño se podrían encontrar diferencias también a largo plazo, dado que hay una tendencia por parte del grupo de DFTvf a tener mejores desempeños que el grupo con DTA.

Algunas similitudes entre DFTvf y DTA son las intrusiones, tanto en su número como en su tipo. Aunque hay una tendencia por parte del grupo de DTA a presentar con mayor frecuencia intrusiones semánticas aprendidas (intrusiones que se mantienen a lo largo de los ensayos), no se encontraron diferencias significativas entre los grupos. Se podría decir que el desempeño en el grupo DFTvf es mejor en pruebas de memoria verbal; sin embargo, es significativamente inferior a los controles en todos los aspectos.

Teniendo en cuenta que los desempeños dados por DFTvf en tareas de aprendizaje y memoria difieren significativamente de los normales, se postula que los procesos como adquisición, consolidación y evocación también se encuentran alterados de manera similar a la DTA. Aunque el daño anatómico es diferente en estas formas demenciales (Carey et al., 2008), una hipótesis es que la alteración de los procesos mnésicos en DFTvf está relacionada con el daño en regiones tanto frontales como temporales; aunque en DFTvf la neurodegeneración comienza

siendo frontal (I. Viskontas & Miller, 2007), en corto tiempo avanza hacia la corteza entorrinal, provocando que los perfiles en memoria verbal sean semejantes. Como se mostró en ésta investigación el grupo de DFTvf y el DTA tenían un promedio de 4 años de evolución de la enfermedad; tras lo cual se puede decir que en el mismo lapso de historia de la enfermedad, ambas formas demenciales desarrollan perfiles clínicos en memoria semejantes. Es en etapas iniciales donde podría decirse que existen diferencias en procesos mnésicos.

Abstracción verbal: Las pruebas de refranes y semejanzas son tareas de abstracción verbal y están tipificadas como formas de evaluar comprensión y funciones ejecutivas. En la calificación clásica no se observan diferencias entre los puntajes entre los grupos DFTvf y DTA. En el análisis cualitativo de la prueba de refranes, el grupo de DFTvf muestra mayor dificultad para realizar abstracciones generales (no todo lo que brilla es oro: las personas aparentan una cosa y son otra) y ejemplificaciones (no todo lo que brilla es oro: cuando una persona le dice a uno que tiene mucho billete y luego no sale con nada), en comparación con los pacientes con DTA, quienes fallan también pero usan con más frecuencia abstracciones particulares (tanto va el canto al agua que por fin se rompe : la gente que molesta). La dificultad para generar abstracciones generales en los refranes evidenciaría una profunda alteración en el manejo de la información verbal compleja, en este caso, interpretar conceptos abstractos ligados a contextos.

Teniendo en cuenta lo visto en el componente de resolución de problemas y que se ubica como función ejecutiva, resolver un refrán puede hacerse por medio de un proceso inferencial de analogías o extrayendo el significado del concepto abstracto si hay referencias verbales en el contexto (Baez, Mendoza, Reyes, Matallana, & Montanes, 2009). La diferencia entre el grupo DFTvf y DTA estaría dada porque los procesos inferenciales y analógicos están peor en el grupo de DFTvf. Así pues, el hecho de que ambos grupos hayan obtenido puntajes similares no

necesariamente indica que realizan o resuelven el problema de la misma forma y posiblemente los estándares para la puntuación no reflejan el grado de abstracción que deberían. Es esperable que con este tipo de investigaciones y resultados sean revisados los criterios de puntuación de las pruebas o al menos sean tenidas en cuenta estas aproximaciones cualitativas.

La segunda prueba de abstracción son las semejanzas, que requieren de la activación de procesos de inferencia y analogías, además de la búsqueda de conceptos supraordinados semánticamente, es decir, se requiere del acceso y la conservación de las redes semánticas para la resolución de la tarea. En los resultados de la presente investigación se mostró que no hay diferencias significativas en los puntajes, pero sí en un análisis cualitativo. Así pues, el grupo de DTA muestra una importante tendencia a responder “son complemento” a diferencia del grupo de DFTvf que realiza con mayor frecuencia abstracciones particulares (perro-leon: que tienen pelo, son fieras); aunque ambas respuestas son equivocadas, los procesos subyacentes pueden ser diferentes. En este caso, la respuesta “son complemento” reflejaría una mayor dificultad para la comprensión de material verbal, y por ende un mayor compromiso en los pacientes con DTA.

Dados los resultados en las pruebas de refranes y semejanzas, es posible encontrar una aparente contradicción, pues el grupo de DFTvf tiene peor desempeño en la primera prueba que en la segunda. Esto puede deberse a que las semejanzas no tienen un referente contextual o cultural y, así, en cierta medida evalúan aspectos diferentes de la comprensión y abstracción verbal. La hipótesis es que el grupo de DFTvf, si bien puede realizar abstracciones a partir de conceptos, no puede aplicar las soluciones a contextos sociales (como se requiere en los refranes), lo cual estaría acorde con los actuales estudios sobre el deterioro de las funciones de cognición social de estos pacientes (Eslinger et al., 2005; Eslinger et al., 2007). Esta disociación entre conocimiento social vs no social reflejaría que, aunque las estrategias pueden estar conservadas,

no necesariamente éstas se aplican a cualquier forma de conocimiento, o que sencillamente el desarrollo de estrategias es algo absolutamente ligado al contexto y no generalizable (Reyes, 2005).

Visuoconstruccional: Las funciones visuoconstruccionales al ser evaluadas por medio de la CFCRO pueden analizarse bajo el marco de resolución de problemas, dado que hay aplicación de planes, secuencias y metas (Elderkin-Thompson, Boone, Kumar, & Mintz, 2004). Los análisis de los resultados mostraron que en el puntaje total no había diferencias entre los grupos DFTvf y DTA, aunque sí con los controles. Al discriminar entre elementos configuracionales y de detalle, los resultados indican que los tres grupos realizan los elementos configuracionales en el primer minuto. Con respecto a los elementos de detalle el grupo control los dibuja en los primeros 3 minutos, los grupos DFTvf y DTA se toman casi los 5 minutos para dibujar estos elementos.

Dado que en los análisis no se encontraron relaciones entre los elementos y el minuto en que se dibujaron, a excepción del elemento seis, se puede postular que los 3 grupos tienden a resolver el problema de la misma manera, es decir, utilizan la misma estrategia, lo cual al parecer no sería acorde con la idea en la que los pacientes con DFTvf tienen importantes dificultades en la planeación y secuenciación. Sin embargo, como lo postulan David (1995), Clark (1997) y Goldberg (2001) la planeación es un proceso dinámico ligado al contexto, no necesariamente las tareas experimentales pueden reflejar la complejidad del medio, y es en el medio cotidiano donde los pacientes presentan sus dificultades.

Aunque la planeación en la figura de Rey es efectiva tanto en DFTvf como en DTA, sí hay diferencias en la calidad del dibujo, es decir, hay diferencias significativas en las calificaciones individuales de los elementos (independiente del minuto en que fueron hechos).

Así pues, los elementos configuracionales 2, 5 y 9, los detalles 1, 10, 14, y 15 fueron peor dibujados por el grupo DFTvf que por el grupo DTA. Con esto es viable decir que el grupo de DFTvf tiene un mayor compromiso en las habilidades visuoespaciales, entendiendo esto como la dificultad para dibujar de manera correcta 4 detalles de la figura y algunos configuracionales. Un estudio reciente apoya el resultado de esta investigación con respecto a la CFCRO. Gasparini et al., (2008) describen que no hay diferencias en los análisis cualitativos de estrategias de copia ni cuantitativos entre DFTvf y DTA. Únicamente obtienen diferencias en la copia de elementos internos.

Si aún se persevera en la hipótesis de alteraciones en la secuenciación entre DFTvf y DTA, el problema de por qué no hay diferencias reside en la forma en la cual ésta se mide (por minutos). Teniendo en cuenta que el pico de desempeño se encuentra en los 3 primeros minutos, es posible que en el primer minuto se dé una gran cantidad de desarrollos de estrategias y éstas sean diferentes para ambos grupos. Sin embargo, dado que queda todo bajo un mismo minuto, estas diferencias no se perciben. La solución es la implementación de nuevas tecnologías informáticas para solventar este problema, de esta manera se puede obtener la secuencia exacta de dibujo de cada elemento.

Como se ha visto con la anterior discusión sobre el protocolo básico en relación a las funciones cognitivas, si bien en los puntajes brutos no se evidenciaron diferencias entre DFTvf y DTA, los análisis cualitativos dieron cuenta de diferencias en componentes como lenguaje, abstracción verbal, memoria y habilidades visuoespaciales.

Siguiendo con lo propuesto en la introducción sobre diferencias entre DFTvf y DTA, donde se señaló la diversidad de literatura en la que se expone: primero, no existen diferencias en

los perfiles cognoscitivos (Marczinski et al., 2004); segundo hay diferencias en uno o varios procesos específicos (Mathuranath et al., 2007; Mendez et al., 1998; Rascovsky et al., 2008) y tercero existen diferencias en procesos específicos pero estas se deben a un daño en un factor general (Carey et al., 2008). Así pues, esta investigación mostró que aunque no hay diferencias en los procesos cognoscitivos en los puntajes brutos, sí las hay en un análisis cualitativo. Estas diferencias se explican, en la mayoría de los casos, en términos de un proceso cognoscitivo más general como la generación, acceso a estrategias y búsqueda, lo cual es visto como funciones ejecutivas.

Las funciones ejecutivas son en su definición un conjunto heterogéneo de procesos cognoscitivos: inhibición, filtro, planeación, secuenciación de acciones, memoria de trabajo, control cognitivo, generación de conceptos, integración entre emoción y cognición, y en los últimos años se han añadido moralidad, empatía, teoría de la mente o mentalización (Baddeley, 2003a; Bradshaw, 2001; Fuster, 1989; Goldberg, 2001; Hauser, 2006; Huebner, Dwyer, & Hauser, 2009; Koenigs et al., 2007; Lieberman, 2005, 2007; Stuss & Knight, 2002; Young, Cushman, Hauser, & Saxe, 2007). Todos estos procesos a su vez no pueden desligarse de otros como memoria, lenguaje y praxis. Como es postulado por McCarthy y Warrington (1990) las funciones ejecutivas tratan de un sistema que aglutina un conjunto de funciones específicas y su función principal es la modulación, el control y adaptación de rutinas cognoscitivas.

Entonces se tiene que la función ejecutiva está vagamente definida y que, al ser evaluada por protocolos como el presentado en esta investigación, se termina con un pequeño aspecto dentro de todas las posibilidades de las funciones ejecutivas. Sin embargo, como se ha visto en los resultados, es posible extraer funciones ejecutivas desde tareas que fueron creadas para evaluar memoria, lenguaje o copia de dibujos. De esta manera, los pacientes con DFTvf

mantienen una diferencia cualitativa con respecto a los pacientes con DTA; en DFTvf hay menor capacidad de generar y acceder a estrategias para resolver problemas como en búsqueda por palabras en determinadas categorías o fallos en denominación de figuras. La hipótesis que sugieren los resultados y que requerirá la confirmación con la realización de experimentos específicos es que el acceso y la generación de estrategias son en definitiva el proceso frontal que difiere entre DFTvf y DTA.

Pasando a otro aspecto, en la DFT existe una importante heterogeneidad clínica y dentro de ésta se encuentran las variantes lingüísticas como APP y DS. Dado que una de las intenciones de la investigación era revisar la factibilidad del protocolo en APP y DS, se observó que de un 40 a un 60% de los pacientes pudo terminar las pruebas. Este resultado es explicable por dos razones: a) alta exigencia verbal en las tareas como memoria y atención, b) los pacientes se encontraban en una etapa moderada-avanzada de la enfermedad. La identificación de estas formas demenciales dependerá tanto de la historia clínica como de un cambio en los métodos de evaluación en el tamizaje, que hasta el momento mantienen una alta exigencia verbal, pero no evalúan aspectos específicos del procesamiento lingüístico. Es posible que los pacientes con APP y DS pasen desapercibidos por diferentes clínicos que además de no contar con herramientas adecuadas para el diagnóstico tienen un importante desconocimiento sobre formas demenciales no Alzheimer.

Independiente de los aspectos cognoscitivos ya mencionados, un resultado importante es la capacidad operativa de la escala de Kertesz (Kertesz et al., 2000) para detección de alteraciones comportamentales. Aunque tanto en DTA como en DFTvf hay presencia de un cambio del comportamiento, es importante anotar que es en DFTvf donde hay mayor cambio. Si se junta la

anterior escala con las restantes de tamizaje y la historia clínica, el clínico tiene herramientas muy eficientes que le permitirán diferenciar entre DFTvf y DTA.

Así pues, en el análisis de contenido y por medio de redes semánticas, se observa que en el caso de los pacientes con DFTvf uno de los principales motivos de consulta es el cambio comportamental y la dificultad en la memoria. Los cambios comportamentales en el grupo DFTvf son aumento de la irritabilidad, cambios en la higiene, agresividad, apatía, compulsiones y pérdida del interés; por otra parte, las alteraciones de la memoria se relacionan con desorientación, perseveración y suspicacia. Muy posiblemente el aumento de la agresión y la estrecha relación con las compulsiones esté dado por lo disruptivas que pueden ser éstas dentro de una dinámica familiar. Un aspecto importante en las historias clínicas de los pacientes con DFTvf hace referencia a la heterogeneidad en la presentación, es decir, se reportan cambios tanto hacia la desinhibición comportamental como hacia la apatía y depresión. El anterior conglomerado de síntomas conductuales pueden ser la explicación al porqué de la asignación de enfermedades psiquiátricas como trastorno bipolar afectivo y depresión a los pacientes con DFTvf. El segundo motivo de consulta de los pacientes con DFTvf son las alteraciones en la memoria reciente, y en las evaluaciones neuropsicológicas se evidencia tal deterioro, esto puede conllevar a un diagnóstico equivocado de DTA. El análisis de contenido en DTA permitió establecer que se reportó cambios en el comportamiento, siendo la gran mayoría de éstos el producto de la asociación entre irritabilidad y memoria. La aparición de conductas extrañas, pérdida de higiene y compulsiones fueron síntomas esporádicos en la muestra seleccionada. Estos resultados son respaldados por la literatura que menciona mayor predominio de cambios en DFTvf que en DTA (Mendez et al., 1998; Migliorelli et al., 1995; Neary et al., 2005; Pasquier et al., 1999; Passant et

al., 2005; Rascovsky, Hodges et al., 2007; Rosen et al., 2006; I. V. Viskontas et al., 2007; Wittenberg et al., 2008; Zamboni et al.; Zamboni et al., 2008).

La presente investigación tiene dentro de sus limitaciones el tamaño de la muestra, así como el moderado grado de deterioro cognitivo en los grupos presentados. Se requerirá de nuevas investigaciones para discriminar los primeros síntomas de cada enfermedad, más estudios con marcadores histopatológicos, así como debatir sobre la conveniencia metodológica de tener pacientes apareados por MMSE y edad. Dado que las enfermedades se expresan epidemiológicamente en diferentes etapas de la vida, al menos con una diferencia de 10 años, tener pares de 50-65 años de DFTvf y DTA, muy posiblemente no refleje las características propias de los pacientes con DTA. Por ello se requerirá de diseños diferentes para la realización de comparaciones entre estos grupos demenciales, . Se espera que con estos resultados se fomente la investigación hacia otras formas demenciales no Alzheimer, así como también la inclusión de nuevos parámetros y metodologías en encuestas epidemiológicas con el fin de establecer con mayor confiabilidad la prevalencia e incidencia de estas formas demenciales.

La metodología de recolección de pacientes con DFTvf remitidos a una clínica de memoria tiene la dificultad de tener grupos de personas en etapas moderadas de la enfermedad. Dado que la anosognosia frente al cambio del comportamiento es frecuente en DFTvf en etapas iniciales, serán necesarias nuevas metodologías para el acceso a esta población. Tanto psiquiatras como psicólogos deberán estar prestos al reporte de cambios importantes del comportamiento en los adultos de 45-60 años, dado que éste es uno de los principales síntomas en la DFTvf.

Cabe anotar finalmente que gran parte de las pruebas de neuropsicología enfocadas hacia la detección de alteraciones en demencia se encuentran ligadas históricamente a la evaluación de

procesos mnésicos e individuales; en el futuro cercano se requerirá de tareas simples y fáciles de interpretar enfocadas hacia la cognición social. Hoy en día las pruebas de cognición social son extensas y no están estandarizadas para nuestra población adulta mayor. Sin embargo, el presente estudio ha aportado el demostrar cómo desde un protocolo hecho en el marco de la detección de DTA es posible encontrar herramientas que permiten extraer diferencias cualitativas entre DFTvf y DTA.

Referencias

- Alberca, R., Salas, D., Perez-Gil, J. A., Lozano, P., & Gil-Neciga, E. (1999). [Verbal fluency and Alzheimer's disease]. *Neurologia*, *14*(7), 344-348.
- Alberca Serrano, R., & López Pousa, S. (2006). *Enfermedad de Alzheimer y otras demencias* (3ed ed.). Buenos Aires [etc.]: Médica Panamericana.
- American Psychiatric Association. (2000). *Diagnostic criteria from DSM-IV-TR*. Washington, D.C.: American Psychiatric Association.
- Assal, F., & Cummings, J. L. (2002). Neuropsychiatric symptoms in the dementias. *Curr Opin Neurol*, *15*(4), 445-450.
- Baddeley, A. (1992). Working memory. *Science*, *255*(5044), 556-559.
- Baddeley, A. (2003a). Working memory and language: an overview. *J Commun Disord*, *36*(3), 189-208.
- Baddeley, A. (2003b). Working memory: looking back and looking forward. *Nat Rev Neurosci*, *4*(10), 829-839.
- Baez, S., Mendoza, L., Reyes, P., Matallana, D., & Montanes, P. (2009). [Interpretation of proverbs and Alzheimer's disease]. *Rev Neurol*, *49*(11), 566-572.
- Bathgate, D., Snowden, J. S., Varma, A., Blackshaw, A., & Neary, D. (2001). Behaviour in frontotemporal dementia, Alzheimer's disease and vascular dementia. *Acta Neurol Scand*, *103*(6), 367-378.
- Biojo-Izquierdo, J. C., Escobar-Soto, C. H., & Chacon-Cardona, J. A. (2004). [Neuroepidemiological map of Caldas, Colombia (1997-1999)]. *Rev Neurol*, *39*(10), 993-995.

- Bloom, P., & German, T. P. (2000). Two reasons to abandon the false belief task as a test of theory of mind. *Cognition*, 77(1), B25-31.
- Bookheimer, S., & Burggren, A. (2009). APOE-4 genotype and neurophysiological vulnerability to Alzheimer's and cognitive aging. *Annu Rev Clin Psychol*, 5, 343-362.
- Boone, K. B., Miller, B. L., Lee, A., Berman, N., Sherman, D., & Stuss, D. T. (1999). Neuropsychological patterns in right versus left frontotemporal dementia. *J Int Neuropsychol Soc*, 5(7), 616-622.
- Boone, K. B., Ponton, M. O., Gorsuch, R. L., Gonzalez, J. J., & Miller, B. L. (1998). Factor analysis of four measures of prefrontal lobe functioning. *Arch Clin Neuropsychol*, 13(7), 585-595.
- Bornebroek, M., & Breteler, M. M. B. (2004). Epidemiology of non-AD dementias. *Clinical Neuroscience Research*, 3(6), 349-361.
- Bozeat, S., Gregory, C. A., Ralph, M. A., & Hodges, J. R. (2000). Which neuropsychiatric and behavioural features distinguish frontal and temporal variants of frontotemporal dementia from Alzheimer's disease? *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 69(2), 178-186.
- Braaten, A. J., Parsons, T. D., McCue, R., Sellers, A., & Burns, W. J. (2006). Neurocognitive differential diagnosis of dementing diseases: Alzheimer's Dementia, Vascular Dementia, Frontotemporal Dementia, and Major Depressive Disorder. *Int J Neurosci*, 116(11), 1271-1293.
- Bradshaw, J. L. (2001). *Developmental disorders of the frontostriatal system : neuropsychological, neuropsychiatric, and evolutionary perspectives*. East Sussex Philadelphia, Pa.: Psychology Press Ltd. ; Taylor & Francis Inc.

- Bugiani, O. (2007). The many ways to frontotemporal degeneration and beyond. *Neurol Sci*, 28(5), 241-244.
- Cairns, N. J., Bigio, E. H., Mackenzie, I. R., Neumann, M., Lee, V. M., Hatanpaa, K. J., et al. (2007). Neuropathologic diagnostic and nosologic criteria for frontotemporal lobar degeneration: consensus of the Consortium for Frontotemporal Lobar Degeneration. *Acta Neuropathol*, 114(1), 5-22.
- Cano, C., Montanes, P., Matallana, D., & Reyes, P. (2006). P2-116: Differentiation of the profiles of instrumental activities of daily living in patients with fronto - temporal dementia and patients with Alzheimer's disease. 2(3), S267.
- Carey, C. L., Woods, S. P., Damon, J., Halabi, C., Dean, D., Delis, D. C., et al. (2008). Discriminant validity and neuroanatomical correlates of rule monitoring in frontotemporal dementia and Alzheimer's disease. *Neuropsychologia*, 46(4), 1081-1087.
- Chertkow, H. (2007). Third Canadian Consensus Conference on Diagnosis and Treatment of Dementia Official Website. . 2009, from <http://www.cccdttd.ca/>
- Clark, A. (1997). *Being there : putting brain, body, and world together again*. Cambridge, Mass.: MIT Press.
- Clinical and neuropathological criteria for frontotemporal dementia. The Lund and Manchester Groups. (1994). *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 57(4), 416-418.
- Cooke, A., DeVita, C., Gee, J., Alsop, D., Detre, J., Chen, W., et al. (2003). Neural basis for sentence comprehension deficits in frontotemporal dementia. *Brain Lang*, 85(2), 211-221.
- Cummings, J. L. (2000). Cognitive and behavioral heterogeneity in Alzheimer's disease: seeking the neurobiological basis. *Neurobiol Aging*, 21(6), 845-861.
- David, K. (1995). The intelligent use of space. *Artif. Intell.*, 73(1-2), 31-68.

Davis, S. F. *Handbook of research methods in experimental psychology*. Malden, MA: Blackwell Pub.

del Ser, T. (2000). [Clinical manifestation of frontotemporal dementia]. *Neurologia*, 15 Suppl 1, 9-16.

Diaz-Cabezas, R., Ruano-Restrepo, M. I., Chacon-Cardona, J. A., & Vera-Gonzalez, A. (2006). [Neuroepidemiology profile of the central zone of the department of Caldas (Colombia), years 2004-2005]. *Rev Neurol*, 43(11), 646-652.

Didic, M., Felician, O., Ceccaldi, M., & Poncet, M. (1999). [Progressive focal cortical atrophies]. *Rev Neurol (Paris)*, 155 Suppl 4, S73-82.

Diehl, J., & Kurz, A. (2002). [Frontotemporal dementia]. *Wien Med Wochenschr*, 152(3-4), 92-97.

Edelberg, H. K., & Wei, J. Y. (1996). The biology of Alzheimer's disease. *Mech Ageing Dev*, 91(2), 95-114.

Elderkin-Thompson, V., Boone, K. B., Kumar, A., & Mintz, J. (2004). Validity of the Boston qualitative scoring system for the Rey-Osterrieth complex figure among depressed elderly patients. *J Clin Exp Neuropsychol*, 26(5), 598-607.

Eslinger, P. J., Dennis, K., Moore, P., Antani, S., Hauck, R., & Grossman, M. (2005). Metacognitive deficits in frontotemporal dementia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 76(12), 1630-1635.

Eslinger, P. J., Moore, P., Troiani, V., Antani, S., Cross, K., Kwok, S., et al. (2007). Oops! Resolving social dilemmas in frontotemporal dementia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 78(5), 457-460.

- Folstein, M. F., Folstein, S. E., & McHugh, P. R. (1975). "Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res*, 12(3), 189-198.
- Folstein, M. F., Robins, L. N., & Helzer, J. E. (1983). The Mini-Mental State Examination. *Arch Gen Psychiatry*, 40(7), 812.
- Friedman, O., & Leslie, A. M. (2005). Processing demands in belief-desire reasoning: inhibition or general difficulty? *Dev Sci*, 8(3), 218-225.
- Fukui, T., Sugita, K., Kawamura, M., Shiota, J., & Nakano, I. (1996). Primary progressive apraxia in Pick's disease: a clinicopathologic study. *Neurology*, 47(2), 467-473.
- Fuster, J. M. (1989). *The prefrontal cortex : anatomy, physiology, and neuropsychology of the frontal lobe* (2nd ed.). New York: Raven Press.
- Gasparini, M., Masciarelli, G., Vanacore, N., Ottaviani, D., Salati, E., Talarico, G., et al. (2008). A descriptive study on constructional impairment in frontotemporal dementia and Alzheimer's disease. *Eur J Neurol*, 15(6), 589-597.
- Giovagnoli, A. R., Erbetta, A., Reati, F., & Bugiani, O. (2008a). Differential neuropsychological patterns of frontal variant frontotemporal dementia and Alzheimer's disease in a study of diagnostic concordance. *Neuropsychologia*, 46(5), 1495-1504.
- Giovagnoli, A. R., Erbetta, A., Reati, F., & Bugiani, O. (2008b). Differential neuropsychological patterns of frontal variant frontotemporal dementia and Alzheimer's disease in a study of diagnostic concordance. *Neuropsychologia*.
- Glosser, G., Gallo, J. L., Clark, C. M., & Grossman, M. (2002). Memory encoding and retrieval in frontotemporal dementia and Alzheimer's disease. *Neuropsychology*, 16(2), 190-196.
- Goldberg, E. (2001). *The executive brain : frontal lobes and the civilized mind*. Oxford ; New York: Oxford University Press.

- Graham, A., & Hodges, J. R. (2007). Frontotemporal dementia. *Psychiatry*, *7*, *1*, 24-28.
- Gregory, C., Lough, S., Stone, V., Erzinclioglu, S., Martin, L., Baron-Cohen, S., et al. (2002). Theory of mind in patients with frontal variant frontotemporal dementia and Alzheimer's disease: theoretical and practical implications. *Brain*, *125*(Pt 4), 752-764.
- Gregory, C. A., Serra-Mestres, J., & Hodges, J. R. (1999). Early diagnosis of the frontal variant of frontotemporal dementia: how sensitive are standard neuroimaging and neuropsychologic tests? *Neuropsychiatry Neuropsychol Behav Neurol*, *12*(2), 128-135.
- Grossman, M. (2005). Frontotemporal dementia: introduction. *Alzheimer Dis Assoc Disord*, *19* Suppl 1, S1-2.
- Grossman, M., D'Esposito, M., Hughes, E., Onishi, K., Biassou, N., White-Devine, T., et al. (1996). Language comprehension profiles in Alzheimer's disease, multi-infarct dementia, and frontotemporal degeneration. *Neurology*, *47*(1), 183-189.
- Hannestottir, K., & Morris, R. G. (2007). Primary and secondary anosognosia for memory impairment in patients with Alzheimer's disease. *Cortex*, *43*(7), 1020-1030.
- Happe, F. (2003). Theory of mind and the self. *Ann N Y Acad Sci*, *1001*, 134-144.
- Hauser, M. D. (2006). The liver and the moral organ. *Soc Cogn Affect Neurosci*, *1*(3), 214-220.
- Hodges, J. R., Patterson, K., Oxbury, S., & Funnell, E. (1992). Semantic dementia. Progressive fluent aphasia with temporal lobe atrophy. *Brain*, *115* (Pt 6), 1783-1806.
- Huebner, B., Dwyer, S., & Hauser, M. (2009). The role of emotion in moral psychology. *Trends Cogn Sci*, *13*(1), 1-6.
- Jacobs, D. H., Adair, J. C., Macauley, B., Gold, M., Gonzalez Rothi, L. J., & Heilman, K. M. (1999). Apraxia in corticobasal degeneration. *Brain Cogn*, *40*(2), 336-354.

- Johnson, D. K., Storandt, M., Morris, J. C., Langford, Z. D., & Galvin, J. E. (2008). Cognitive profiles in dementia: Alzheimer disease vs healthy brain aging. *Neurology*, *71*(22), 1783-1789.
- Johnson, J. K., Head, E., Kim, R., Starr, A., & Cotman, C. W. (1999). Clinical and pathological evidence for a frontal variant of Alzheimer disease. *Arch Neurol*, *56*(10), 1233-1239.
- Kashiwa, Y., Kitabayashi, Y., Narumoto, J., Nakamura, K., Ueda, H., & Fukui, K. (2005). Anosognosia in Alzheimer's disease: association with patient characteristics, psychiatric symptoms and cognitive deficits. *Psychiatry Clin Neurosci*, *59*(6), 697-704.
- Kertesz, A., & Kalvach, P. (1996). Arnold Pick and German neuropsychiatry in Prague. *Arch Neurol*, *53*(9), 935-938.
- Kertesz, A., Nadkarni, N., Davidson, W., & Thomas, A. W. (2000). The Frontal Behavioral Inventory in the differential diagnosis of frontotemporal dementia. *J Int Neuropsychol Soc*, *6*(4), 460-468.
- Koenigs, M., Young, L., Adolphs, R., Tranel, D., Cushman, F., Hauser, M., et al. (2007). Damage to the prefrontal cortex increases utilitarian moral judgements. *Nature*, *446*(7138), 908-911.
- Kosmidis, M. H., Aretouli, E., Bozikas, V. P., Giannakou, M., & Ioannidis, P. (2008). Studying social cognition in patients with schizophrenia and patients with frontotemporal dementia: theory of mind and the perception of sarcasm. *Behav Neurol*, *19*(1-2), 65-69.
- Kramer, J. H., Jurik, J., Sha, S. J., Rankin, K. P., Rosen, H. J., Johnson, J. K., et al. (2003). Distinctive neuropsychological patterns in frontotemporal dementia, semantic dementia, and Alzheimer disease. *Cogn Behav Neurol*, *16*(4), 211-218.
- Leslie, A. M., Friedman, O., & German, T. P. (2004). Core mechanisms in "theory of mind". *Trends Cogn Sci*, *8*(12), 528-533.

- Lieberman, M. D. (2005). Principles, processes, and puzzles of social cognition: an introduction for the special issue on social cognitive neuroscience. *Neuroimage*, 28(4), 745-756.
- Lieberman, M. D. (2007). Social cognitive neuroscience: a review of core processes. *Annu Rev Psychol*, 58, 259-289.
- Lindau, M., Almkvist, O., Kushi, J., Boone, K., Johansson, S. E., Wahlund, L. O., et al. (2000). First symptoms--frontotemporal dementia versus Alzheimer's disease. *Dement Geriatr Cogn Disord*, 11(5), 286-293.
- Lough, S., Gregory, C., & Hodges, J. R. (2001). Dissociation of social cognition and executive function in frontal variant frontotemporal dementia. *Neurocase*, 7(2), 123-130.
- Lough, S., Kipps, C. M., Treise, C., Watson, P., Blair, J. R., & Hodges, J. R. (2006). Social reasoning, emotion and empathy in frontotemporal dementia. *Neuropsychologia*, 44(6), 950-958.
- Mackenzie, I. R. (2007). The neuropathology and clinical phenotype of FTD with progranulin mutations. *Acta Neuropathol*, 114(1), 49-54.
- Marczinski, C. A., Davidson, W., & Kertesz, A. (2004). A longitudinal study of behavior in frontotemporal dementia and primary progressive aphasia. *Cogn Behav Neurol*, 17(4), 185-190.
- Mathuranath, P. S., Cherian, J. P., Mathew, R., George, A., Alexander, A., & Sarma, S. P. (2007). Mini Mental State Examination and the Addenbrooke's Cognitive Examination: Effect of education and norms for a multicultural population. *Neurol India*, 55(2), 106-110.
- 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. *Neurology*, 34(7), 939-944.

- Mendez, M. F. (2006). What frontotemporal dementia reveals about the neurobiological basis of morality. *Med Hypotheses*, *67*(2), 411-418.
- Mendez, M. F., Perryman, K. M., Miller, B. L., & Cummings, J. L. (1998). Behavioral differences between frontotemporal dementia and Alzheimer's disease: a comparison on the BEHAVE-AD rating scale. *Int Psychogeriatr*, *10*(2), 155-162.
- Mendez, M. F., & Shapira, J. S. (2008). The spectrum of recurrent thoughts and behaviors in frontotemporal dementia. *CNS Spectr*, *13*(3), 202-208.
- Mercy, L., Hodges, J. R., Dawson, K., Barker, R. A., & Brayne, C. (2008). Incidence of early-onset dementias in Cambridgeshire, United Kingdom. *Neurology*, *71*(19), 1496-1499.
- Mesulam, M. M. (2001). Primary progressive aphasia. *Ann Neurol*, *49*(4), 425-432.
- Migliorelli, R., Petracca, G., Teson, A., Sabe, L., Leiguarda, R., & Starkstein, S. E. (1995). Neuropsychiatric and neuropsychological correlates of delusions in Alzheimer's disease. *Psychol Med*, *25*(3), 505-513.
- Ministerio de la Protección Social. (2003). *ESTUDIO NACIONAL DE SALUD DE SALUD MENTAL*. Retrieved from.
- Moreno, A., Montanes, P., Plata, S., & Gamez, A. (2003). Anosognosia en la Enfermedad de Alzheimer: Estudio longitudinal. *Revista Colombiana de Geriátría y Gerontología*, *11*, 7-25.
- Mychack, P., Kramer, J. H., Boone, K. B., & Miller, B. L. (2001). The influence of right frontotemporal dysfunction on social behavior in frontotemporal dementia. *Neurology*, *56*(11 Suppl 4), S11-15.
- Neary, D., Snowden, J., & Mann, D. (2005). Frontotemporal dementia. *Lancet Neurol*, *4*(11), 771-780.

- Neary, D., Snowden, J. S., Gustafson, L., Passant, U., Stuss, D., Black, S., et al. (1998). Frontotemporal lobar degeneration: a consensus on clinical diagnostic criteria. *Neurology*, *51*(6), 1546-1554.
- Neary, D., Snowden, J. S., Northen, B., & Goulding, P. (1988). Dementia of frontal lobe type. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, *51*(3), 353-361.
- Nelson, P. T., Braak, H., & Markesbery, W. R. (2009). Neuropathology and cognitive impairment in Alzheimer disease: a complex but coherent relationship. *J Neuropathol Exp Neurol*, *68*(1), 1-14.
- Newell, A., & Simon, H. A. (1972). *Human problem solving*. Englewood Cliffs, N.J.: Prentice-Hall.
- Nickels, L. (2001). Words fail me: Symptoms and causes of naming breakdown in aphasia. In R. Berndt (Ed.), *Handbook of Neuropsychology*: Elsevier Science.
- Papatriantafyllou, J. D., Viskontas, I. V., Papageorgiou, S. G., Miller, B. L., Pavlic, D., Bingol, A., et al. (2009). Difficulties in detecting behavioral symptoms of frontotemporal lobar degeneration across cultures. *Alzheimer Dis Assoc Disord*, *23*(1), 77-81.
- Pasquier, F., Lebert, F., Lavenu, I., & Guillaume, B. (1999). The clinical picture of frontotemporal dementia: diagnosis and follow-up. *Dement Geriatr Cogn Disord*, *10 Suppl 1*, 10-14.
- Passant, U., Elfgrén, C., Englund, E., & Gustafson, L. (2005). Psychiatric symptoms and their psychosocial consequences in frontotemporal dementia. *Alzheimer Dis Assoc Disord*, *19 Suppl 1*, S15-18.
- Patterson, C., Feightner, J. W., Garcia, A., Hsiung, G. Y., MacKnight, C., & Sadovnick, A. D. (2008). Diagnosis and treatment of dementia: 1. Risk assessment and primary prevention of Alzheimer disease. *CMAJ*, *178*(5), 548-556.

- Perner, J. (1991). *Understanding the representational mind*. Cambridge, Mass.: MIT Press.
- Peters, F., Perani, D., Herholz, K., Holthoff, V., Beuthien-Baumann, B., Sorbi, S., et al. (2006). Orbitofrontal dysfunction related to both apathy and disinhibition in frontotemporal dementia. *Dement Geriatr Cogn Disord*, 21(5-6), 373-379.
- Pijnenburg, Y. A. (2007). The roots of social inappropriateness in frontotemporal dementia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 78(5), 441.
- Pradilla, A. G., Vesga, A. B., & Leon-Sarmiento, F. E. (2003). [National neuroepidemiological study in Colombia (EPINEURO)]. *Rev Panam Salud Publica*, 14(2), 104-111.
- Pradilla, G., Vesga, B. E., Leon-Sarmiento, F. E., Bautista, L. E., Nunez, L. C., Vesga, E., et al. (2002). [Neuroepidemiology in the eastern region of Colombia]. *Rev Neurol*, 34(11), 1035-1043.
- Prigatano, G. P. (2009). Anosognosia: clinical and ethical considerations. *Curr Opin Neurol*.
- Rankin, K. P., Gorno-Tempini, M. L., Allison, S. C., Stanley, C. M., Glenn, S., Weiner, M. W., et al. (2006). Structural anatomy of empathy in neurodegenerative disease. *Brain*, 129(Pt 11), 2945-2956.
- Rascovsky, K., Hodges, J. R., Kipps, C. M., Johnson, J. K., Seeley, W. W., Mendez, M. F., et al. (2007). Diagnostic criteria for the behavioral variant of frontotemporal dementia (bvFTD): current limitations and future directions. *Alzheimer Dis Assoc Disord*, 21(4), S14-18.
- Rascovsky, K., Salmon, D. P., Hansen, L. A., & Galasko, D. (2008). Distinct cognitive profiles and rates of decline on the Mattis Dementia Rating Scale in autopsy-confirmed frontotemporal dementia and Alzheimer's disease. *J Int Neuropsychol Soc*, 14(3), 373-383.

- Rascovsky, K., Salmon, D. P., Hansen, L. A., Thal, L. J., & Galasko, D. (2007). Disparate letter and semantic category fluency deficits in autopsy-confirmed frontotemporal dementia and Alzheimer's disease. *Neuropsychology*, *21*(1), 20-30.
- Ratnavalli, E., Brayne, C., Dawson, K., & Hodges, J. R. (2002). The prevalence of frontotemporal dementia. *Neurology*, *58*(11), 1615-1621.
- Reyes, P. (2005). *Neuropsicología de la Conciencia*. Unpublished Monografía, Universidad Nacional de Colombia, Bogotá.
- Roberson, E. D., Hesse, J. H., Rose, K. D., Slama, H., Johnson, J. K., Yaffe, K., et al. (2005). Frontotemporal dementia progresses to death faster than Alzheimer disease. *Neurology*, *65*(5), 719-725.
- Rockwood, K., Bouchard, R. W., Camicioli, R., & Leger, G. (2007). Toward a revision of criteria for the dementias. *Alzheimers Dement*, *3*(4), 428-440.
- Rogers, T. T., Ivanoiu, A., Patterson, K., & Hodges, J. R. (2006). Semantic memory in Alzheimer's disease and the frontotemporal dementias: a longitudinal study of 236 patients. *Neuropsychology*, *20*(3), 319-335.
- Rosen, H. J., Allison, S. C., Ogar, J. M., Amici, S., Rose, K., Dronkers, N., et al. (2006). Behavioral features in semantic dementia vs other forms of progressive aphasia. *Neurology*, *67*(10), 1752-1756.
- Sierra, F., Rubiano, L., Alvarez, M., Reyes, P., Matallana, D., & Montanes, P. (2009). *Disociación entre fluidez semántica y fonológica en pacientes Colombianos con enfermedad de Alzheimer*, Santa Marta.
- Sjogren, M., & Andersen, C. (2006). Frontotemporal dementia--a brief review. *Mech Ageing Dev*, *127*(2), 180-187.

- Snowden, J. S., Gibbons, Z. C., Blackshaw, A., Doubleday, E., Thompson, J., Craufurd, D., et al. (2003). Social cognition in frontotemporal dementia and Huntington's disease. *Neuropsychologia*, *41*(6), 688-701.
- Snowden, J. S., Neary, D., & Mann, D. M. (2002). Frontotemporal dementia. *Br J Psychiatry*, *180*, 140-143.
- Soderlund, H., Black, S. E., Miller, B. L., Freedman, M., & Levine, B. (2008). Episodic memory and regional atrophy in frontotemporal lobar degeneration. *Neuropsychologia*, *46*(1), 127-136.
- Stevens, T., Livingston, G., Kitchen, G., Manela, M., Walker, Z., & Katona, C. (2002). Islington study of dementia subtypes in the community. *Br J Psychiatry*, *180*, 270-276.
- Stuss, D. T., & Knight, R. T. (2002). *Principles of frontal lobe function*. Oxford ; New York: Oxford University Press.
- Thompson, J. C., Stopford, C. L., Snowden, J. S., & Neary, D. (2005). Qualitative neuropsychological performance characteristics in frontotemporal dementia and Alzheimer's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, *76*(7), 920-927.
- Torralva, T., Kipps, C. M., Hodges, J. R., Clark, L., Bekinschtein, T., Roca, M., et al. (2007). The relationship between affective decision-making and theory of mind in the frontal variant of fronto-temporal dementia. *Neuropsychologia*, *45*(2), 342-349.
- van der Zee, J., Slegers, K., & Van Broeckhoven, C. (2008). Invited article: the Alzheimer disease-frontotemporal lobar degeneration spectrum. *Neurology*, *71*(15), 1191-1197.
- Viskontas, I., & Miller, B. L. (2007). Frontotemporal Dementia. *Continuum Lifelong Learning Neurol*, *13*(2), 87-108.

- Viskontas, I. V., Possin, K. L., & Miller, B. L. (2007). Symptoms of frontotemporal dementia provide insights into orbitofrontal cortex function and social behavior. *Ann N Y Acad Sci, 1121*, 528-545.
- Wittenberg, D., Possin, K. L., Rascovsky, K., Rankin, K. P., Miller, B. L., & Kramer, J. H. (2008). The early neuropsychological and behavioral characteristics of frontotemporal dementia. *Neuropsychol Rev, 18*(1), 91-102.
- Yesavage, J. A. (1988). Geriatric Depression Scale. *Psychopharmacol Bull, 24*(4), 709-711.
- Young, L., Cushman, F., Hauser, M., & Saxe, R. (2007). The neural basis of the interaction between theory of mind and moral judgment. *Proc Natl Acad Sci U S A, 104*(20), 8235-8240.
- Zamboni, G., Grafman, J., Krueger, F., Knutson, K. M., & Huey, E. D. Anosognosia for Behavioral Disturbances in Frontotemporal Dementia and Corticobasal Syndrome: A Voxel-Based Morphometry Study. *Dement Geriatr Cogn Disord, 29*(1), 88-96.
- Zamboni, G., Huey, E. D., Krueger, F., Nichelli, P. F., & Grafman, J. (2008). Apathy and disinhibition in frontotemporal dementia: Insights into their neural correlates. *Neurology, 71*(10), 736-742.
- Zemcov, A., Risberg, J., Barclay, L. L., & Blass, J. P. (1984). Diagnosis of Alzheimer's disease and multi-infarct dementia by rCBF compared to clinical classification. *Monogr Neural Sci, 11*, 104-106.

APENDICES

Apendice 1

Criterios del NINCS-ADRDA

I. ENFERMEDAD DE ALZHEIMER PROBABLE

- Demencia establecida a través de evaluación clínica, documentada por medio de exámenes mentales como el Examen Mental Mínimo (MMSE) o la Escala de Demencia de Blessed y confirmada con pruebas neuropsicológicas.
- Déficit en dos o más áreas cognoscitivas.
- Pérdida progresiva de memoria y de otras funciones cognoscitivas.
- Ausencia de alteración de la conciencia.
- Inicio entre los 40 y 90 años y más frecuentemente después de los 65 años.
- Ausencia de desórdenes sistémicos o neuropatología cerebral que pueda explicar la presencia de los déficit progresivos de memoria y de otras funciones cognoscitivas.

El diagnóstico de Enfermedad de Alzheimer Probable es apoyado por:

- Deterioro progresivo de las funciones cognoscitivas tales como lenguaje (afasia), habilidades motoras (apraxia) y de percepción (agnosia).
- Deterioro en las actividades de la vida cotidiana y patrones de comportamiento alterados.
- Historia familiar de desórdenes similares, particularmente si han sido confirmados neuropatológicamente.
- Evidencia de atrofia cerebral en tomografía axial computarizada, con progresión documentada por observación periódica.

Otras características clínicas consistentes con el diagnóstico de Enfermedad de Alzheimer Probable

Luego de excluir causas de otras Demencias diferentes a la EA, incluyen:

- Curso lineal de progresión de la enfermedad.
- Síntomas asociados con depresión, insomnio, inconsciencia, delirios, ilusiones, alucinaciones, ataques emocionales o físicos, desórdenes sexuales y pérdida de peso.
- Otras anormalidades neurológicas en algunos pacientes, especialmente en un estado avanzado de la enfermedad e incluyendo signos motores tales como tono muscular aumentado, mioclonías o desórdenes de la marcha.
- Convulsiones en un estado avanzado de la enfermedad.
- Escanografía cerebral normal para la edad.

Características que hacen el diagnóstico de Enfermedad de Alzheimer Probable incierto, incluyen:

- Inicio abrupto y repentino.
- Hallazgos neurológicos focales tales como hemiparesia, pérdida sensorial, déficit en el campo visual e incoordinación desde etapas tempranas de la enfermedad.
- Convulsiones o disturbios de la marcha desde muy temprano en la enfermedad.

II. ENFERMEDAD DE ALZHEIMER POSIBLE

- Puede ser realizado basado en la existencia de un Síndrome Demencial, en ausencia de otros trastornos neurológicos, psiquiátricos o sistémicos, que puedan causar Demencia y en presencia de variaciones en el inicio, presentación o durante el curso clínico de la enfermedad.
- Puede ser realizado en presencia de un segundo trastorno sistémico o cerebral suficiente para producir Demencia y que no puede ser considerado como la causa de la Demencia.

- Puede ser utilizado en estudios de investigación cuando se presente un único déficit cognoscitivo gradualmente progresivo, en ausencia de otra causa identificable.

III. ENFERMEDAD DE ALZHEIMER DEFINITIVA

- Criterio clínico de Enfermedad de Alzheimer PROBABLE.
- Evidencia histopatológica.

CRITERIOS PARA EL DIAGNÓSTICO DE LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER SEGÚN EL DMS-IV-TR

A. Déficit cognoscitivo

- Deterioro de la memoria (deterioro de la capacidad para aprender información nueva o para recordar información aprendida previamente).
- Al menos una de las siguientes alteraciones cognitivas:
 - afasia (trastorno del lenguaje).
 - apraxia (deterioro de la capacidad para llevar a cabo actividades motoras pese a estar intacta la función motora).
 - agnosia (fallo en el reconocimiento o identificación de objetos pese a estar intacta la función sensorial).
 - alteración en la función ejecutiva (por ejemplo: planificación, organización, secuenciación o abstracción).

B. Los déficits cognoscitivos de los criterios definidos en el apartado A causan un deterioro significativo laboral y/o social y suponen una merma con respecto al nivel funcional previo del paciente.

C. El comienzo es gradual y el curso continuado.

D. Los déficits de los criterios A1 y A2 no son debidos a }

- a. Otra enfermedad del Sistema Nervioso Central (SNC) que pueda causar déficit progresivo de la memoria, como por ejemplo enfermedad vascular cerebral, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington, hematoma subdural, hidrocefalia a presión normal o tumor cerebral.
- b. Enfermedades sistémicas que se sabe que producen demencia, como por ejemplo hipotiroidismo, deficiencia de vitamina B12 o de ácido fólico, déficit de niacina, hipercalcemia, neurosífilis o infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH).
- c. Estados inducidos por sustancias.

E. Los déficits no aparecen de manera exclusiva en el curso de un delirium (aunque éste puede superponerse a la demencia).

F. Los déficits no se explican mejor por la presencia de otro trastorno Axial I como depresión mayor o esquizofrenia.

Apéndice 2

Criterios de Lund-Machenster para el Diagnóstico de la Demencia Frontotemporal

Características diagnósticas (A)

- Inicio insidioso y progresión gradual
- Deterioro temprano en conductas interpersonales
- Compromiso temprano en la regulación de la conducta personal
- Compromiso emocional
- Pérdida temprana de la autocrítica
- Características diagnósticas de soporte
- Alteraciones del comportamiento
- Deterioro en la higiene personal
- Rigidez mental e inflexibilidad
- Distractibilidad e impersistencia
- Hiperoralidad y cambios en la dieta
- Comportamiento perseverativo y estereotipado
- Comportamiento de utilización

Habla y lenguaje (B)

- Alteración en la producción del lenguaje
- Pobre producción de lenguaje y pérdida de la espontaneidad del discurso
- Presión para emitir lenguaje
- Lenguaje estereotipado
- Ecolalia
- Perseveración
- Mutismo

Signos físicos (C)

- Reflejos primitivos
- Incontinencia emocional
- Akinesia, rigidez y temblor
- Tensión arterial baja y lábil

Criterios de Investigación (D)

- Neuropsicología: compromiso significativo en pruebas del lóbulo frontal en ausencia de amnesia severa, afasia o alteración visuoespacial.
- Electroencefalografía: EEG normal a pesar de evidencia clínica de demencia.
- Neuroimágenes (estructurales y/o funcionales): anormalidades anteriores y/o frontales

Apéndice 3

CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA LA PARTICIPACIÓN EN INVESTIGACIÓN

Usted (o su pariente) está invitado a participar en un estudio de investigación ANÁLISIS POR COMPONENTES COGNOSCITIVOS Y PSIQUIÁTRICOS DEL LÓBULO FRONTAL EN PACIENTES CON DEMENCIA FRONTOTEMPORAL Y ALZHEIMER

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, 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 psicólogo-usuario. (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 (f) Los registros con la información de cada individuo permanecerán archivados en la Universidad Nacional. La información que usted nos ha dado a través de entrevistas y pruebas psicológicas son de carácter absolutamente confidencial, de manera que, solamente usted y el equipo de investigación tendrán acceso a estos datos. Cuando los resultados de este estudio sean reportados en revistas científicas o en congresos científicos, los nombres de todos aquellos que tomaron parte en el estudio serán omitidos. (g) La naturaleza de este estudio 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, o directamente con Pablo Reyes al teléfono 3208320-2751 o e-mail: pabloreyesg@gmail.com

EXPLICACIÓN DEL PROYECTO DE INVESTIGACIÓN AL INDIVIDUO

OBJETIVO:

El presente estudio, pretende definir y explorar los componentes cognoscitivos y comportamentales asociados con los lóbulos frontales en una muestra de pacientes con DFT versus EA y controles

PROCEDIMIENTO:

Se realizará una entrevista clínica por parte de los servicios de Neuropsicología, Neurología, Psiquiatría y Geriátrica. En la Unidad de Clínica de la Memoria del Hospital Universitario San Ignacio, los datos obtenidos serán almacenados por la Universidad Nacional de Colombia y centro de estadístico del Hospital Universitario San Ignacio.

RIESGOS E INCOMODIDADES

La participación en este estudio no representa ningún riesgo para su salud e integridad.

BENEFICIOS ADICIONALES:

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

Identificar los factores psicológicos asociados a la demencia fronto-temporal, permitiéndole entender el curso y las alteraciones de usted o su familiar.

MANEJO DE RESULTADOS:

Los resultados de la entrevista clínica y las pruebas psicológicas 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 PARA LA INCLUSION VOLUNTARIA EN EL ESTUDIO:

Yo, _____ identificado con documento de identificación:
No. _____ de _____, acepto voluntariamente participar en el presente estudio. Así mismo, declaro que se me ha explicado el manejo que se le dará a la información recopilada

Fecha: _____

_____ Paciente, Acudiente, Representante
legal _____ Testigo

Investigador

Apendice 4

Descripción operacional de los formatos de calificación

Prueba	Forma de calificación y ejemplos
Denominación	Error Fonológico : Jirafa*Firafa Error Semántico: Pingüino*Pájaro Error visual mas semántico: Patín*Carrito Anomia: No sé Descriptivos: Corona: para ponerse en la cabeza Correctas según: Animales, Objetos, Prendas, Instrumentos, Frutas
Fluidez Verbal Semántica	Correctas según: Frutas, Animales, promedio de la suma de Frutas+Animales. Creación de cluster o categorías tipo: Fonológicas si hay al menos dos palabras relacionadas fonológicamente (<i>pasto~pasó</i>) Domésticos: si al menos hay dos animales domésticos (perro,gato), Salvajes si al menos hay dos animales salvajes (elefante,jirafa), e Insectos si al menos dos animales son insectos (cucaracha, mosca)
Fluidez Verbal Fonológica	Correctas según: P, M, Errores en P y M, promedio de la suma de Frutas+Animales. Creación de cluster o categorías tipo: Fonológicas si hay al menos dos palabras relacionadas fonológicamente (<i>pasto ~ pasó</i>) semántica si al menos hay dos palabras con semejanza semántica (ponqué ~ postre)
Curva de Memoria	Correctas evocadas en los ensayos 1,2,3,4 libre y con clave; a corto y largo plazo. Total de intrusiones Intrusiones semánticas Intrusiones aprendidas Aciertos en reconocimiento y falsos positivos
Refranes	Abstracción General como interpretación compleja y adecuada del refrán, es homologable el refrán a una situación entre dos personas: no todo lo que brilla es oro, que las personas pueden engañar a otras diciendo cosas bonitas. Abstracción Particular como una interpretación a partir de un elemento del refrán. A Dios rogando y con el mazo dando, que uno debe rogar y rogar mucho como creyente y Dios le cumple cosas Ejemplificación: es un ejemplo que ilustraría la aplicación del refrán. No todo lo que brilla es oro, cuando a uno lo engañan Relación verbo-persona es la abstracción particular o general es claro que la frase contiene una forma de sujeto-verbo-predicado.
Semejanzas	Abstracción general es el concepto supraordinado semánticamente (hacha~sierra = herramientas). Abstracción particular es el concepto supraordinado pero inmediato (chaqueta ~ pantalón= cubren) Descripción Funcional es la descripción teleológica de los elementos o seres Descripción perceptual, es la definición basada en rasgos visibles de los elementos o seres

REY	Puntuación elemento por elemento Puntuación en conglomerados: Configuracionales elementos 2, 3, 4, 5, 9, 13 y detalles 1, 6, 7, 8, 10, 11, 12, 14, 15, 16, 17, 18 Porcentaje de elementos dibujados en cada minuto
TMT-A	Correctas, incorrectas, tiempo empleado, closing in
Dígito Símbolo	Correctas, incorrectas, tiempo empleado, closing in