

D

Demencia Frontotemporal: Una Revisión

**Feggy Ostrosky & Asucena Lozano
Gutiérrez**

Laboratorio de Neuropsicología y
Psicofisiología, Facultad de Psicología,
Universidad Nacional Autónoma de
México. México D.F., México

Correspondencia: Dra. Feggy Ostrosky.
Laboratorio de Psicofisiología y Neuropsicología,
Facultad de Psicología, Universidad Nacional
Autónoma de México. Av. Universidad # 3004,
Col. Copilco-Universidad, Delg. Coyoacán. CP
04510. México, D.F., México. Correo
electrónico: feggy@unam.mx

Resumen

La Demencia Frontotemporal (DFT) es la segunda causa de demencia cortical después de la demencia tipo Alzheimer (EA). Se caracteriza por un cuadro demencial en donde las alteraciones comportamentales son prominentes y aparecen tempranamente. Las principales variantes de DFT son la comportamental, la demencia semántica y la afasia progresiva primaria. En esta revisión se describen los principales hallazgos epidemiológicos, criterios diagnósticos y características neuropatológicas, así como la relevancia de la evaluación neuropsicológica para el diagnóstico temprano y diferencial de la DFT y su impacto en el manejo del paciente.

Palabras clave: Demencia frontotemporal, neuropsicología, diagnóstico diferencial, evaluación neuropsicológica, tratamiento.

Frontotemporal Dementia: A review

Summary

Frontotemporal dementia (FTD) is the second most frequent cause of cortical dementia after the the dementia of the Alzheimer type. It is characterized by prominent early behavioral changes. The most important subtypes of FTD are the behavioral, semantic and primary progressive aphasia. The current review describes the main epidemiological data, the neuropathological and neuropsychological characteristics of the FTD. The differential diagnosis and the importance of an early diagnosis are also described.

Key words: Frontotemporal dementia, Neuropsychology, differential diagnosis, neuropsychological assesment, treatment.

Introducción

La Demencia Lobar Frontotemporal (DLFT) se refiere a un grupo de enfermedades neurodegenerativas muy heterogéneo tanto por sus características clínicas como por sus componentes genéticos y sus características histopatológicas. La perspectiva histórica del estudio de la DLFT se ha distinguido por el interés de definirla como una entidad independiente de otras condiciones similares, especialmente de la EA de la cual, en un inicio, se consideró como una variante (Toribio-Díaz & Morera-Guitart, 2008). Clínicamente, la DLFT se presenta con cambios en la personalidad, en la conducta social o en el lenguaje del paciente, adicionalmente, algunos de ellos pueden presentar alteraciones motoras como degeneración corticobasal (DCB), parálisis supranuclear progresiva (PSP) y enfermedad de neurona motora (ENM). Del mismo modo, los pacientes con estos trastornos como enfermedad primaria pueden desarrollar síntomas comportamentales tales como apatía y depresión en la PSP y cambios de personalidad, desinhibición e irritabilidad en la DCB (Sjögren & Andersen, 2006; Toribio-Díaz & Morera-Guitart).

Los síntomas aparecen alrededor de la quinta o sexta década de la vida y la condición tiene un curso de evolución de 5 a 10 años que gradualmente produce alteraciones significativas en la esfera social y ocupacional, para terminar con la muerte del paciente (Neary et al., 1998).

Dentro de la DLFT se considera a la Demencia Frontotemporal (DFT) como el principal cuadro clínico. A su vez, la DFT puede presentarse en tres subtipos cuya característica común es la atrofia relativamente limitada a los lóbulos frontales o temporales, lo cual determina la

aparición de cuadros clínicos diferentes: uno con predominio de síntomas comportamentales -variante comportamental de la demencia frontotemporal (DFTc) con afectación principal del lóbulo frontal (especialmente de la región prefrontal) y otros dos con predominio de deficiencias en el área del lenguaje -afasia primaria progresiva (APP) y la demencia semántica (DS), ambas con afectación predominantemente del lóbulo temporal (Neary et al., 1998).

Demencia Frontotemporal-variante comportamental. La DFTc constituye el síndrome clínico más frecuente, el cual se manifiesta con alteraciones de la personalidad y de la conducta social que no son exacerbaciones de rasgos de personalidad premórbidos, que ocasionan dificultades para modular el comportamiento en situaciones sociales. El inicio es insidioso y la predominancia del cuadro conductual hacen que en ocasiones este síndrome se confunda con un cuadro psiquiátrico. Las alteraciones son variables y dependen de las áreas prefrontales que se ven afectadas (Piguet, Hornberger, Mioshi, & Hodges, 2011; Toribio-Díaz & Morera-Guitart, 2008), está asociado con apatía, pérdida de voluntad o desinhibición social y distractibilidad. Como consecuencia de ello se produce disminución en la capacidad de juicio, impulsividad y deficiente auto-cuidado. En algunos casos pueden producirse cambios en la conducta sexual (hiposexualidad o hipersexualidad) y en los hábitos alimentarios ya que se presenta preferencia hacia cierto tipo de alimentos (alimentos dulces). La conducta es estereotipada y perseverativa y se puede presentar hiperactividad o apatía y somnolencia. En un inicio funciones cognitivas tales como la memoria, habilidades visoespaciales, razonamiento y

lenguaje pueden estar intactas o levemente afectadas. Si se presentan alteraciones de memoria en un inicio, estas son más variables y generalmente están asociadas a problemas de atención. De forma típica, se produce una preservación de la memoria hasta etapas algo más avanzadas y hay una pérdida progresiva de la capacidad para la expresión del lenguaje y se presenta ecolalia, dificultades en la nominación y en la escritura. En la etapa intermedia y final de la enfermedad también se presentan signos extrapiramidales (Pasquier, Richard, & Lebert, 2004; Piguet et al., 2011).

Demencia Semántica (DS). Se produce una desintegración de la base de conocimientos acerca del significado de las palabras, por tanto, los pacientes son incapaces de reconocer los objetos, hechos, palabras o su significado. Los aspectos fonológicos y sintácticos permanecen intactos por lo que su lenguaje expresivo es fluido pero vacío y se presentan parafasias semánticas que pueden estar acompañadas por un desorden perceptual que incluye prosopagnosia y agnosia asociativa (Neary et al., 1998; Sjögren & Andersen, 2006).

Afasia Primaria Progresiva (APP). Fue inicialmente reportada por Mesulam (1982). Es de inicio insidioso y curso progresivo; se caracteriza por una alteración de los aspectos fonológicos y sintácticos del lenguaje, por lo que hay alteración en la fluidez, el habla se caracteriza por parafasias fonéticas, agramatismo y anomia, hay comprensión conservada en fases iniciales y en etapas avanzadas se puede presentar mutismo severo. Estas deficiencias en el lenguaje deben presentarse solas al menos por dos años, no se deben acompañar de alteraciones en otros procesos cognoscitivos, ya sea de

memoria, atencionales o visoespaciales. Además, se deben descartar causas secundarias de afasia como enfermedad vascular o tumores. Debido a que estos pacientes presentan una clara conciencia de su enfermedad, es relativamente frecuente que cursen con episodios de frustración y depresión (Neary et al., 1998).

Recientemente a través de un meta-análisis cuantitativo de 267 sujetos, se logró identificar redes neurales distintas que subyacen a las características clínicas de cada uno de estos trastornos. Así por ejemplo, se encontró que la DFT se caracteriza por alteraciones en la corteza frontal medial anterior, la región polar de la corteza prefrontal medial anterior, cíngulo anterior, corteza orbitofrontal medial, área subcallosa y la ínsula anterior derecha. En la DS las áreas que presentan mayor alteración son el área subcallosa, surco temporal anterior superior izquierdo, giro temporal medio, amígdala bilateral y parte inferior de los polos temporales; mientras que en la APP, las alteraciones se limitaron al hemisferio izquierdo en el par opercular del giro frontal inferior, la porción superior del polo temporal, el núcleo lentiforme de los ganglios basales y el giro frontal medial (Schroeter, Raczka, Neumann, & von Cramon, 2007).

La evolución de la DFT depende mucho del subtipo clínico y de si existe alguna otra patología concomitante. Se ha observado que durante el curso de la enfermedad, los tres subtipos de DFT pueden empalmarse, ya que un paciente puede cumplir criterios para un diagnóstico y con el tiempo cumplir criterio para otro, del mismo modo, como ya se mencionó, hay trastornos neurológicos que se pueden presentar junto con la DFT como el parkinsonismo, la DCB, la PSP y la ENM. Diferentes estudios han reportado

que los pacientes con DS evolucionan generalmente a una DFTc mientras que la APP evoluciona con mayor frecuencia a una DCB o PSP y viceversa (Graham & Hodges, 2007; Kertesz, Blair, McMonagle, & Munoz, 2007).

Los pacientes con APP generalmente muestran un progreso más lento y las alteraciones se mantienen restringidas al lenguaje. La DFT parece evolucionar de acuerdo al grado de severidad de las alteraciones con que inicia la enfermedad. Los pacientes con DS, especialmente los que presentan EMN asociado, progresan rápidamente y la muerte ocurre entre 1 y 2 años posteriores al diagnóstico (Kertesz et al., 2007).

- *Epidemiología*

La DFT es una demencia de aparición en edades tempranas y es la segunda causa neurodegenerativa de demencias en pacientes de menos de 65 años. Se estima que la prevalencia en el rango de edad de 45 a 65 años va de 7 al 15% comparado con el 35% por cada 100,00 habitantes de la EA (Graham & Hodges, 2007). Otro estudio realizado en Holanda encontró que la prevalencia de la DFT era de 3.6 casos por 100,000 habitantes en el rango de 50 a 59 años, 9.4 por cada 100,000 de los 60 a los 69 años y de 3.8 por cada 100,000 habitantes de entre 70 y 79 años (Rosso, Donker Kaat, et al., 2003). En estudios post-mortem la frecuencia de DFT se ha estimado del 3 al 10%, mientras que en muestras clínicas de pacientes en los que se sospechaba demencia, se detectó un 3.2% de DFT (Sjögren & Andersen, 2006). Sin embargo, se ha propuesto que la DFT puede ser una entidad clínica de difícil diagnóstico temprano dadas sus características clínicas, sobre todo de la variante comportamental de la DFT. Se considera que afecta por igual a hombres y

mujeres y que existe una agregación familiar lo que sugiere la presencia de factores genéticos (Neary, 1999).

En cuanto a los factores de riesgo, se ha reportado que hasta un 40% de los pacientes puede presentar una historia familiar de demencia de inicio temprano, por lo que se han estudiado familias con herencia autosómica dominante de esta enfermedad, derivado de lo cual se han identificado diferentes genes causales. Los genes más importantes descritos hasta el momento son el gen de la proteína asociada con los microtúbulos tau (*MAPT*, por sus siglas en inglés) y el gen de la progranulina (PGRN). El gen de la proteína tau está asociado a la presencia de taupatía positiva difusa y el gen de la progranulina se ha asociado a las inclusiones de ubiquitina. También existen familias con DFT ligada al cromosoma 9 (DFT-9) y al cromosoma 3 (CHMP2B) y se han reportado mutaciones en el gen de la presenilina 1 asociado a la EA (Granadillo de Luque & Zarante, 2008).

Así mismo, otros estudios han señalado que la existencia de un traumatismo craneoencefálico previo, la existencia de enfermedad tiroidea (Rosso, Landweer, et al., 2003) o algún trastorno psiquiátrico previo (Pasquier et al., 2004) incrementan el riesgo de presentar DFT.

- *Neuropatología*

Desde el punto de vista macroscópico la neuropatología de la DFT se caracteriza, por atrofia de corteza frontal (sobre todo anterior) y temporal de intensidad variable. Microscópicamente hay pérdida neuronal, gliosis y espongiosis leve, con pequeñas cavidades predominantes en la parte más superficial de la corteza cerebral; puede existir afectación subcortical en el núcleo

caudado, putamen y globo pálido (Neary, 1999; Toribio-Díaz & Morera-Guitart, 2008).

Recientemente se ha descrito que las características histológicas principales causantes del síndrome clínico de la DFT son la presencia o ausencia de taupatías (DFT tau-positiva o DFT tau-negativa), ubiquitinopatías, y presencia de filamentos intermedios (Sjögren & Andersen, 2006; Toribio-Díaz & Morera-Guitart, 2008).

La patología tau positiva suele ir asociada a la presencia de síntomas extrapiramidales y a la APP con una marcada afectación de las funciones visuoespaciales, mientras que la patología tau negativa se asocia a una mayor afectación del comportamiento y del lenguaje, con una superior dificultad en la nominación (Graham & Hodges, 2007; McKhann et al., 2001). También se ha identificado la presencia de ubiquitina en 50% de los casos de DFT (DFT ubiquitina positivas, DFT-U), donde anteriormente se pensaba que no existía una histopatología distintiva; finalmente, se ha reportado un grupo esporádico caracterizado por la presencia de inclusiones de neurofilamentos α -internexina positivas, denominadas 'demencia con acúmulo de filamentos intermedios' (Toribio-Díaz & Morera-Guitart, 2008).

Aunado a estos cambios histopatológicos, también se encuentran alteraciones neuroquímicas principalmente en el sistema serotoninérgico y dopaminérgico, sin que se hayan encontrado déficits importantes en el sistema colinérgico. Se ha reportado depleción de hasta el 40% de las neuronas serotoninérgicas de una parte del núcleo dorsal del rafe así como una disminución de los receptores serotoninérgicos en el córtex frontal y temporal. Recientemente se ha descrito una asociación entre la concentración en el líquido cefalorraquídeo

de los metabolitos de dopamina ácido homovanílico y de serotonina 5-hidroxiindolacético (5-HIAA) y el desarrollo de agresividad en pacientes con DFT (Alonso-Navarro, Jabbour-Wadih, Ayuso-Peralta, & Jiménez-Jiménez, 2006).

También se ha identificado que puede existir una correlación entre la presentación clínica y el área de atrofia, así por ejemplo, la corteza orbitofrontal medial se encuentra más afectada en pacientes que presentan hiperactividad y desh inhibición, mientras que la corteza dorsolateral se encuentra más afectada en aquellos que presentan apatía. En algunos casos se presenta degeneración estriatal acompañada de alteraciones límbicas y del estriado y este subgrupo de pacientes puede desarrollar conductas estereotipadas y ritualísticas, junto con un síndrome de rigidez hipokinética (Constantinidis, 1985; McKhann et al., 2001).

• Diagnóstico

Debido a que la localización de la patología en la DFT puede ubicarse en las regiones anteriores, mesiales o laterales de la corteza frontal y en el lóbulo temporal, la constelación de los síntomas puede variar enormemente. Es por ello que en muchas ocasiones, la DFT puede confundirse con diagnósticos de trastornos afectivos, psicosis, abuso de alcohol y especialmente con EA. Cuando los signos neurológicos son evidentes, generalmente se confunde con Enfermedad de Parkinson o ENM (Pasquier et al., 2004).

El diagnóstico de la DFT se ha basado en diferentes criterios, entre ellos el más relevante ha sido el del Grupo de Lund & Manchester (The Lund and Manchester Groups, 1994) quienes fueron los primeros en elaborar criterios clinicopatológicos. La

principal ventaja de estos criterios es que permiten hacer una discriminación frente a la EA. Sin embargo, no hacen referencia al número de síntomas o la relevancia de

cada uno para contribuir al diagnóstico y además, carecen de una definición operativa.

Tabla 1.

Criterios para el diagnóstico clínico de demencia frontotemporal del Grupo de Lund y Manchester (1994).

CRITERIOS PRINCIPALES

Trastornos de la conducta

- Inicio insidioso y progresión lenta
- Pérdida precoz de la introspección personal, negligencia en el cuidado personal
- Pérdida precoz de la introspección social, descuido de las normas de buen comportamiento social
- Signos precoces de desinhibición
- Rigidez e inflexibilidad mental
- Conducta hiperoral
- Conducta perseverativa y estereotipada
- Conducta de utilización
- Distraibilidad excesiva, impulsividad, impersistencia
- Anosognosia precoz

Síntomas afectivos

- Depresión, ansiedad, sentimentalismo excesivo, ideación fija o de suicidio, delirio (en estados iniciales, transitorio)
- Manifestaciones hipocondríacas (en estados iniciales, transitorio)
- Indiferencia emocional, apatía
- Ausencia de iniciativa, inercia, pérdida de la espontaneidad

Alteraciones del habla

- Reducción progresiva del habla
- Estereotipias en el lenguaje
- Ecolalia y perseveración
- Mutismo, en fase avanzada
- Orientación espacial y praxias (indemnes)

Signos físicos

- Aparición precoz de reflejos de desinhibición cortical
- Incontinencia urinaria precoz
- Acinesia, rigidez, temblor, en fases avanzadas
- Presión arterial baja y lábil

Pruebas complementarias

- Electroencefalograma normal en estadios con demencia muy evidente
- Pruebas de neuroimagen cerebral (estructural, funcional, o ambas): anormalidad de predominio frontal, temporal anterior, o ambos
- Exploración neuropsicológica: alteración intensa en las pruebas exploratorias de las funciones frontales, en ausencia de trastorno notable de la memoria, el lenguaje y la percepción espacial

Aspectos que apoyan el diagnóstico

- Inicio antes de los 65 años
- Antecedente de un trastorno similar en un familiar de primer grado
- Enfermedad de la membrana motora (parálisis bulbar, debilidad y atrofia muscular, fasciculaciones)

Aspectos que excluyen el diagnóstico

- Inicio brusco, episodios intercurrentes de deterioro agudo
- Traumatismo craneal previo próximo al inicio de las manifestaciones
- Trastorno de memoria intenso en fases iniciales de la demencia
- Desorientación espacial, pérdida del entorno habitual o dificultad para localizar objetos en fases iniciales de la demencia
- Apraxia intensa en fases iniciales de la demencia
- Logoclonías y pérdida rápida de la cadena de pensamiento
- Mioclonías
- Deficiencias de tipo pseudobulbar o de la médula espinal
- Ataxia cerebelosa
- Coreoatetosis
- Electroencefalograma con alteraciones intensas en fases iniciales de la demencia
- Alteraciones de localización predominantemente posrolándica en las pruebas de neuroimagen estructural o funcional o lesiones cerebrales multifocales en la TC o la IRM
- Resultados en las pruebas de laboratorio indicativos de disfunción cerebral o de enfermedad inflamatoria (p.ej., esclerosis múltiple, sífilis, sida o encefalitis herpética)

Datos de exclusión relativa

- Alcoholismo crónico
 - Hipertensión arterial de larga evolución
 - Antecedentes personales de evento vascular cerebral (claudicación intermitente)
-

Otros criterios propuestos son los de Neary et al. (1998), quien aporta características clínicas específicas de los tres síndromes principales de la DFT: DFTc, APP y DS. A través de estudios clínicos se ha podido verificar que siguiendo estos criterios se logra una sensibilidad del 85% y una especificidad del 99%. Por su parte McKhann et al. (2001) proponen una simplificación de criterios para el clínico no especializado y así proponen el concepto demencia frontotemporal a aquellos síndromes caracterizados por un cuadro precoz de cambio en la personalidad o de alteración del lenguaje, pero con el inconveniente de no poder discriminar de la EA con afectaciones en estos procesos.

Recientemente, también se han propuesto criterios haciendo énfasis en avances en genética molecular, bioquímica y neuropatología (Cairns et al., 2007).

En la práctica clínica, además de los criterios antes mencionados, se hace uso de instrumentos que miden el estado mental, instrumentos neuropsicológicos e

información obtenida de pruebas de laboratorio, estudios de neuroimagen estructural (tomografía computarizada o resonancia magnética) y funcional (tomografía por emisión de positrones y de fotón único y estudios de flujo cerebral) (Kertesz et al., 2007; Sjögren & Andersen, 2006).

Se recomienda realizar estudios de neuroimagen funcional cuando los síntomas clínicos no son claros, los resultados pueden aportar datos acerca de las áreas que presenten hipoperfusión, sin embargo, aunque han mostrado ser sensibles, no son estudios con gran especificidad. De igual forma, la tomografía computarizada o resonancia magnética pueden mostrar atrofia en pacientes con DFT, aunque en ocasiones se puede observar atrofia generalizada o incluso hallazgos normales. Los estudios de laboratorio no han sido estudiados como marcadores específicos para el diagnóstico de la DFT, pero sí aportan gran información para descartar causas secundarias de los síntomas

observados. En conjunto, con todas estas técnicas se busca obtener un diagnóstico más preciso y en su caso, realizar un

diagnóstico diferencial (Graham & Hodges, 2007; Sjögren & Andersen, 2006).

Tabla 2.

Criterios diagnósticos de McKhann et al. (2001) para demencia frontotemporal.

-
1. Desarrollo de deficiencias comportamentales o cognitivas manifestadas por:
 - a. Cambio precoz y progresivo en la personalidad, caracterizado por dificultad en la modulación del comportamiento, resultando frecuentemente en respuestas o actividades inapropiadas.
 - b. Cambio precoz y progresivo en el lenguaje, caracterizado por problemas en la expresión del lenguaje o gran dificultad para nombrar y por problemas con el significado de las palabras.
 2. Las deficiencias descritas en *1a* o *1b* producen discapacidad social u ocupacional significativa y representan un detrimento significativo en comparación con el nivel previo de funcionamiento.
 3. El curso está caracterizado por inicio insidioso y detrimento continuo de la funcionalidad.
 4. Las deficiencias descritas en *1a* o *1b* no son debidas a otros trastornos del sistema nervioso (por ejemplo, enfermedad cerebrovascular), patologías sistémicas (por ejemplo, hipotiroidismo) o trastornos inducidos por sustancias.
 5. Las deficiencias no ocurren exclusivamente durante un delirium.
 6. El trastorno no es mejor explicado por un diagnóstico psiquiátrico (por ejemplo, depresión).
-

• Evaluación neuropsicológica

Respecto a la valoración neuropsicológica, su objetivo es determinar si la DFT tiene características que permitan su discriminación por lo menos en las fases iniciales, con otras demencias y en particular con la EA, y en determinar los procesos cognoscitivos comprometidos y preservados que puedan guiar una intervención temprana. De esto parte la relevancia de la valoración neuropsicológica como una herramienta para ayudar al diagnóstico de esta demencia (Ostrosky, Madrazo, & Vélez, 2008).

Se ha reportado que en instrumentos de tamizaje los pacientes con DFT generalmente obtienen puntajes normales, lo cual hace que estos instrumentos no sean adecuados para identificar alteraciones cognoscitivas, especialmente

en etapas tempranas de la enfermedad, ya que no son sensibles para identificar cambios sutiles en diferentes procesos cognoscitivos; incluso, en tareas de funciones ejecutivas los pacientes pueden mostrar un desempeño adecuado en etapas iniciales (Graham & Hodges, 2007; Herrero, Jiménez-Escrig, Gobernado, & Barón, 2009).

Respecto a esto, se reconoce que un elemento esencial para un diagnóstico temprano es el uso de pruebas estandarizadas apropiadas que permitan establecer los déficits cognoscitivos que muestran los pacientes. En etapas iniciales de la DFT se pueden encontrar lesiones en la corteza orbitofrontal, en la corteza frontal medial superior, las cuales subyacen a los cambios comportamentales y sociales que afectan a los pacientes. Sin embargo, los

instrumentos que generalmente se utilizan para poner de manifiesto las dificultades ejecutivas, se limitan a evaluar las funciones asociadas a la región dorsolateral de la corteza prefrontal. Esto ilustra la necesidad de utilizar también tareas que sean sensibles para detectar alteraciones de las funciones ejecutivas asociadas a la corteza orbitomedial y frontomedial (Stopford, Thompson, Neaary, Richardson, & Snowden, 2012; Thomas-Anterion, Jacquin, & Laurent, 2000). Como ejemplo de esto, Algunos autores han propuesto que alteraciones en el procesamiento emocional pueden contribuir a los cambios dramáticos que se dan tanto en la personalidad como en la conducta del paciente ya que pueden existir dificultades en la interpretación de claves emocionales que normalmente guían la conducta. En este sentido se ha propuesto que tareas que permitan evaluar el procesamiento emocional de los pacientes con DFT también deberían incluirse en los protocolos de evaluación y para así poder determinar su peso en explicar las alteraciones de personalidad y comportamentales (Diehl-Schmid et al., 2007).

Existen instrumentos que son utilizados para el diagnóstico diferencial de la DFT de la EA como por ejemplo el *Addenbrooke's Cognitive Examination* el cual es una batería breve que toma aproximadamente de 15 a 20 minutos que fue desarrollada y validada por Mathuranath, Nestor, Berrios, Rakowicz y Hodges (2000). Este instrumento arroja un coeficiente denominado VLOM, el cual es un coeficiente que resulta de dividir el puntaje obtenido en fluidez verbal + lenguaje entre el puntaje de orientación + recuerdo diferido, y es de utilidad para diferenciar la Demencia tipo Alzheimer de la Demencia Frontotemporal. El ACE evalúa 6 dominios

cognitivos. El puntaje máximo obtenible es 100: orientación (10), atención (8), memoria (35), fluidez verbal (14), lenguaje (28) y habilidades visoespaciales (5).

En un estudio realizado en población argentina se encontró que la versión en español del ACE es una herramienta que muestra una sensibilidad del 92% para detección de demencia en una población con un promedio de 12 años de escolaridad y que el coeficiente VLOM permite una orientación para el diagnóstico diferencial entre DTA y DFT. Para el ACE, el punto de corte más eficaz en la detección de casos con demencia en este estudio fue de 86, basado en la mayor sensibilidad y especificidad (Sarasola, de Luján, Sabe, Caballero, & Manes, 2004). No obstante, en la literatura aún son pocos los reportes de qué instrumentos neuropsicológicos pueden ser los más apropiados para realizar el diagnóstico de la DFT en población hispanohablante.

Recientemente se desarrolló y publicó La Batería Neuropsicológica de Funciones Ejecutivas y Lóbulos Frontales (Flores Lázaro, Ostrosky, & Lozano, 2008, 2012), la cual representa una propuesta de evaluación neuropsicológica para población hispanohablante, amplia y a la vez precisa, en un tiempo relativamente corto de aplicación (de 30 a 40 minutos) que permite la evaluación de muy diversas capacidades que dependen de la corteza prefrontal, tanto en adultos como en niños. Agrupa un número importante de pruebas neuropsicológicas de alta confiabilidad y validez para la evaluación de los procesos cognitivos que dependen principalmente de la corteza prefrontal tales como percepción riesgo beneficio, control inhibitorio, metacognición, memoria de trabajo y abstracción. Las pruebas que conforman la

batería se seleccionaron con base a su validez neuropsicológica: son pruebas ampliamente utilizadas por la comunidad internacional, con suficiente soporte en la literatura científica y con especificidad de área, determinada tanto por estudios con sujetos con daño cerebral, como con estudios de neuroimagen funcional. La batería permite obtener no sólo un índice global del desempeño sino también un índice del funcionamiento de las tres áreas prefrontales evaluadas: corteza orbitomedial, dorsolateral y prefrontal anterior. Dadas las características de esta batería resulta de gran utilidad para identificar alteraciones en los procesos cognoscitivos asociados al funcionamiento de distintas regiones prefrontales que se pueden hallar comprometidas en la DFT, y así aportar al diagnóstico temprano y diferencial.

Actualmente, se reconoce que la valoración de los aspectos comportamentales y cognoscitivos de manera conjunta, es necesario para obtener datos objetivos que permitan realizar un diagnóstico acertado (Herrero et al., 2009; Stopford et al., 2012).

- Tratamiento e intervención

El diagnóstico diferencial de la DFT es relevante dadas las diferencias en el pronóstico (Binetti, Locascio, Corkin, Vonsattel, & Growdon, 2000), en las estrategias de tratamiento farmacológico (Perry & Miller, 2001), así como en las estrategias de intervención neuropsicológica respecto a otro tipo de patologías con las cuales se puede confundir. Actualmente no hay tratamientos ni intervenciones neuropsicológicas específicas para la DFT, en general se busca ofrecer alternativas para el manejo de los síntomas, mejorar la salud física, prevenir riesgos de accidentes y modificar

el ambiente, de manera que el impacto de las alteraciones sea mínimo tanto para el paciente como para su familia (Merrilees & Miller, 2003; Piguet et al., 2011).

En cuanto al tratamiento farmacológico, algunos estudios han reportado que los pacientes con DFT son sensibles a los efectos de los neurolépticos (Pijnenburg, Sampson, Harvey, Fox, & Rossor, 2003) y a los de los inhibidores selectivos de la recaptura de la serotonina (Moretti, Torre, Antonello, Cazzato & Bava, 2003). Sin embargo son pocos los estudios con grupos grandes de pacientes y en general se encuentran reportes de caso o estudios con muestras pequeñas no aleatorizadas. Los inhibidores de la acetilcolinoesterasa son evitados en la DFT ya que se ha observado que no mejoran el funcionamiento cognoscitivo pero sí pueden provocar agitación e irritabilidad (Miller, Boone, Mishkin, Swartz, Koras, & Kushii, 1998).

Respecto a intervenciones conductuales y neuropsicológicas, se han empleado estrategias que se enfocan en la modificación de ambientes para disminuir el riesgo de accidentes e incrementar la independencia del paciente. Dado que en general, las habilidades de memoria se encuentran preservadas hasta muy avanzada la enfermedad, se puede considerar como un factor importante para diseñar intervenciones cognoscitivas o modificaciones ambientales encaminadas a aminorar el impacto de la enfermedad en la funcionalidad de los pacientes; desafortunadamente existen muy pocos estudios que evalúen la efectividad de intervenciones específicas para este tipo de trastorno. Por otra parte, la terapia de lenguaje en pacientes con alteraciones de lenguaje ha mostrado beneficios,

especialmente en aquellos con APP (Piguet et al., 2011).

Conclusiones

La DFT es una demencia que se presenta de manera temprana por lo que afecta todos los aspectos de la vida del paciente. Existe un gran avance en los conocimientos clínicos y neurobiológicos que caracterizan a esta enfermedad y gracias a los cuales se ha reconocido la heterogeneidad del trastorno. Estos avances han permitido realizar un diagnóstico más preciso e identificación de su etiología, aunque la repercusión en el abordaje terapéutico de la DFT aún carece de estudios suficientes para establecer lineamientos de aquellos tratamientos que ofrezcan mayores beneficios a los pacientes con DFT.

El diagnóstico temprano puede ayudar a planear el manejo apropiado de los pacientes antes de que sus conductas tengan efectos devastadores (Robinson, 2001; Perry & Miller, 2001). La identificación del perfil cognoscitivo puede ser una herramienta útil en el diagnóstico diferencial de la DFT, especialmente cuando se usa en conjunto con estudios de neuroimagen funcional y estructural. En este sentido, resultado de vital importancia la selección adecuada de instrumentos neuropsicológicos, debido a que las alteraciones en los lóbulos frontales pueden influir y confundir los resultados que se obtienen en la valoración de otras áreas o dominios cognoscitivos, por ello es importante que la selección de instrumentos neuropsicológicos minimice estas posibilidades y ofrezca la posibilidad de realizar tanto un análisis cuantitativo como cualitativo de la ejecución del paciente (Mathuranath et al., 2000; Rascovsky,

Salmon, Galasko, Peavy, Hansen, & Thal, 2002).

Finalmente, ya que la DFT se presenta en edades tempranas, es muy común que los pacientes tengan grandes dificultades en mantener su trabajo, en el cuidado de sus hijos y de sí mismos, por lo que en el manejo del paciente con DFT, el trabajo conjunto de profesionales de la salud es de gran importancia para asegurar una calidad de vida apropiada, especialmente que aquellos pacientes que presentan alteraciones conductuales relevantes (Merrilees & Miller, 2003).

Referencias

- Alonso-Navarro, H., Jabbour-Wadih, T., Ayuso-Peralta, L., & Jiménez-Jiménez, F.J. (2006). Neuroquímica y neurofarmacología de la demencia frontotemporal. *Revista de Neurología*, 42, 556-561.
- Binetti, G., Locascio, J. J., Corkin, S., Vonsattel, J. P., & Growdon, J. H. (2000). Differences between Pick disease and Alzheimer disease in the clinical appearance and rate of cognitive decline. *Archives of Neurology*, 57, 225-232.
- Cairns, N. J., Bigio, E. H., Mackenzie, I. R. A., Hatanpaa, K. J., White, C. L., Schneider, J. A., et al. (2007). Neuropathological diagnostic criteria and nosology of the frontotemporal lobar degenerations: Consensus criteria of the Consortium for frontotemporal lobar degeneration. *Acta Neuropathologica*, 114, 5-22.
- Constantinidis, J. (1985). Pick dementia. Anatomoclinical correlations and pathophysiological considerations. En F. C. Rose (Ed.), *Modern approaches to the dementias. Parte I: etiology and pathophysiology, interdisciplinary topics in*

gerontology (Vol. 19, pp. 72-97). Basel: Karger Switzerland.

Diehl-Schmid J., Pohl, C., Ruprecht, C., Wagenpfeil, S., Foerstl, H., & Kurz, A. (2007). The Ekman 60 Faces Test as a diagnostic instrument in frontotemporal dementia. *Archives of Clinical Neuropsychology*, 22, 459-464.

Flores Lázaro, J. C., Ostrosky, F., & Lozano, A. (2008). Batería de funciones ejecutivas: presentación. *Revista Neuropsicología, Neuropsiquiatría y Neurociencias*, 8, 141-158.

Flores Lázaro, J. C., Ostrosky, F., & Lozano, A. (2012). *Batería Neuropsicológica de Funciones Ejecutivas y Lóbulos Frontales*. México: Manual Moderno.

Graham, A., & Hodges, J.R. (2007). Frontotemporal dementia. *Psychiatry*, 7, 24-28.

Granadillo de Luque, J. L., & Zarante, I. (2008). Genética de la demencia frontotemporal. *Revista Colombiana de Psiquiatría*, 37, 95-113.

Herrero, A., Jimenez-Escrig, A., Gobernado, J., & Barón, M. (2009). A short neuropsychologic and cognitive evaluation of frontotemporal dementia. *Clinical Neurology and Neurosurgery*, 111, 251-255.

Kertesz, A., Blair, M., McMonagle, P., & Munoz, D. (2007). The diagnosis and course of frontotemporal dementia. *Alzheimer Disease Association Disorders*, 21, 155-163.

Mathuranath, P. S., Nestor, P. J., Berrios, G. E., Rakowicz, W., & Hodges, J. R. (2000). A brief cognitive test battery to differentiate Alzheimer's disease and frontotemporal dementia. *Neurology*, 55, 1613-1620.

McKhann, G. M., Albert, M. S., Grossman, M., Miller, B., Dickson, D., Trojanowsky, J. Q., & Work Group on Frontotemporal Dementia and Pick's Disease. (2001). Clinical and pathological diagnosis of frontotemporal dementia: Report of the Work Group on Frontotemporal Dementia and Pick's Disease. *Archives of Neurology*, 58, 1803-1809.

Merrilees, J. J., & Miller, B. L. (2003). Long-term care of patients with frontotemporal dementia. *Journal of the American Medical Directors Association*, 4, S162-164.

Mesulam, M. (1982). Slowly progressive aphasia without dementia. *Annals of Neurology*, 11, 592-598.

Miller, B. L., Boone, K., Mishkin, F., Swartz, J. R., Koras, N., & Kushii, J. (1998). Clinical and neuropsychological features of frontotemporal dementia. En A. Kertesz & D. G. Munoz (Eds.), *Pick's disease and Pick complex* (pp. 23-32). New York: Wiley-Liss.

Moretti, R., Torre, P., Antonello, R.M., Cazzato, G., & Bava, A. (2003). Frontotemporal dementia: Paroxetine as a possible treatment of behavior symptoms. A randomized, controlled, open 14-month study. *European Neurology*, 49, 13-19.

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, 1546-1554.
- Neary, D. (1999). Overview of frontotemporal dementias and the consensus applied. *Dementia Geriatrics and Cognitive Disorders*, 10, 6-9.
- Ostrosky, F., Madrazo, I., & Vélez, A. (2008). Demencia Frontotemporal: Estudio Neuropsicológico y Neuroradiológico de un Caso. *Revista Neuropsicología, Neuropsiquiatría y Neurociencias*, 8, 127-139.
- Pasquier, F., Richard, F., & Lebert, F. (2004). Natural history of frontotemporal dementia: Comparison with Alzheimer's disease. *Dementia Geriatrics and Cognitive Disorders*, 17, 253-257.
- Perry, R. J., & Miller, B. L. (2001). Behavior and treatment in frontotemporal dementia. *Neurology*, 56(Suppl. 4), S46-S51.
- Piguet, O., Hornberger, M., Mioshi, E., & Hodges, J.R. (2011). Behavioural-variant frontotemporal dementia: Diagnosis, clinical staging, and management. *Lancet Neurology*, 10, 162-172.
- Pijnenburg, Y. A., Sampson, E. L., Harvey, R. J., Fox, N. C., & Rossor, M. N. (2003). Vulnerability to neuroleptic side effects in frontotemporal lobar degeneration. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, 18, 67-72.
- Rascovsky, K., Salmon, P., Galasko, D., Hansen, L. A., & Thal, L. J. (2002). Cognitive profiles differ in autopsy-confirmed frontotemporal dementia and AD. *Neurology*, 58, 1801-1808.
- Robinson, K. M. (2001). Rehabilitation applications in caring for patients with Pick's disease and frontotemporal dementias. *Neurology*, 56, S56-58.
- Rosso, S.M., Donker Kaat, L., Baks, T., Joesse, M., de Koning, I., Pijnenburg, Y., et al. (2003). Frontotemporal dementia in The Netherlands: Patient characteristics and prevalence estimates from a population-based study. *Brain*, 126, 2016-2022.
- Rosso, S. M., Landweer, E. J., Houterman, M., Donker Kaat, L., van Duijn, C. M., van Swieten, J. C. (2003). Medical and environmental risk factors for sporadic frontotemporal dementia: A retrospective case-control study. *Journal of Neurology and Neurosurgery, Psychiatry*, 74, 1574-1576.
- Sarasola, D., de Luján, M., Sabe, L., Caballero, A., & Manes, F. (2004). Utilidad del Addenbrooke's Cognitive Examination en español para el diagnóstico de demencia y para la diferenciación entre la enfermedad de Alzheimer y la demencia frontotemporal. *Revista Argentina de Neuropsicología*, 4, 1-11.
- Schroeter, M. L., Raczka, K., Neumann, J., & von Cramon, D. Y. (2007). Towards a nosology for frontotemporal lobar degenerations -A meta-analysis involving 267 subjects. *NeuroImage*, 36, 497-510.
- Sjögren, M., & Andersen, C. (2006). Frontotemporal dementia – A brief review. *Mechanisms of Ageing and Development*, 127, 180-187.
- Stopford, C. L., Thompson, J. C., Neary, D., Richardson, A., & Snowden, J. S. (2012). Working memory, attention, and

executive function in Alzheimer's disease and frontotemporal dementia, *Cortex*, 48, 429-446

The Lund and Manchester Groups (1994). Clinical and Neuropathological criteria for frontotemporal dementia. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, 57, 416-418.

Thomas-Anterion, C., Jacquin, K., &

Laurent, B. (2000). Differential mechanisms of impairment of remote memory in Alzheimer's and frontotemporal dementia. *Dementia, Geriatrics and Cognitive Disorders*, 11, 100-106.

Toribio-Díaz, M.E., & Morera-Guitart, J. (2008). Clasificación clínica y biomolecular de las demencias frontotemporales. Revisión de la bibliografía. *Revista de Neurología*, 47, 588-598.