

Artículo original

Estudio comparativo de la capacidad denominativa y la memoria episódica de los pacientes con demencia degenerativa



Nilton Custodio^{a,b,c,*}, Rosa Montesinos^{b,c,d}, Lizardo Cruzado^{b,c,e,f}, Carlos Alva-Díaz^{c,g,h}, Virgilio E. Failoc-Rojas^{c,i}, Violeta Celis^j, José Cuenca-Alfaro^{b,c,k} y David Lira^{a,b,c}

^a Servicio de Neurología, Instituto Peruano de Neurociencias, Lima, Perú

^b Unidad de Diagnóstico de Deterioro Cognitivo y Prevención de Demencia, Instituto Peruano de Neurociencias, Lima, Perú

^c Unidad de Investigación, Instituto Peruano de Neurociencias, Lima, Perú

^d Servicio de Rehabilitación, Instituto Peruano de Neurociencias, Lima, Perú

^e Servicio de Psiquiatría, Instituto Peruano de Neurociencias, Lima, Perú

^f Sección Psiquiatría y Salud Mental, Facultad de Medicina, Universidad Peruana Cayetano Heredia, Lima, Perú

^g Universidad Científica del Sur, Facultad de Ciencias de la Salud, Lima, Perú

^h Servicio de Neurología, Departamento de Medicina y Oficina de Apoyo a la Docencia e Investigación (OADI), Hospital Daniel Alcides Carrión, Callao, Perú

ⁱ Universidad San Ignacio de Loyola, Lima, Perú

^j Servicio de Neurología, Hospital Belén, Trujillo, Perú

^k Facultad de Ciencias de la Salud, Departamento de Psicología, Universidad Privada del Norte, Lima, Perú

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 18 de febrero de 2020

Aceptado el 3 de septiembre de 2020

On-line el 8 de noviembre de 2020

Palabras clave:

Enfermedad de Alzheimer
Demencia frontotemporal
Evaluación neuropsicológica
Memoria

R E S U M E N

Introducción: Aunque la ausencia de deterioro de la memoria se consideró entre los criterios diagnósticos para diferenciar la enfermedad de Alzheimer (EA) de la demencia frontotemporal variante conductual (DFTvC), la evidencia actual, en aumento, señala un importante porcentaje de casos de DFTvC con déficits de la memoria episódica. El presente estudio se diseñó con el fin de comparar el perfil de desempeño de la capacidad denominativa y de la memoria episódica de los pacientes con EA y DFTvC.

Métodos: Estudio transversal y analítico con grupo de control (n = 32). Se incluyó a 42 sujetos con probable EA y 22 con probable DFTvC, todos mayores de 60 años. Se utilizaron instrumentos del Uniform Data Set validados en español: Multilingual Naming Test (MINT), historia de Craft-21 y figura compleja de Benson, entre otros.

Resultados: Se observó un mayor promedio de edad entre los pacientes con EA. La capacidad denominativa fue mucho menor en los pacientes con DFTvC que en aquellos con EA, medida según el MINT y el coeficiente de denominación sustantivos/verbos. Todos los pacientes con DFTvC, el 73,81% de aquellos con EA y solo el 31,25% de los controles no lograron reconocer la figura compleja de Benson. Todas las diferencias fueron estadísticamente significativas (p < 0,001).

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: ncustodio@ipn.pe (N. Custodio).

<https://doi.org/10.1016/j.rcp.2020.09.003>

0034-7450/© 2020 Asociación Colombiana de Psiquiatría. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Resultados: Este estudio confirma el perfil amnésico de los pacientes con EA y revela la disminución de la capacidad denominativa de los pacientes con DFTvC, un área del lenguaje que se afecta típica y tempranamente con las funciones ejecutivas, según recientes hallazgos. **Conclusiones:** Los pacientes con EA rinden peor en las tareas de memoria episódica verbal y visual, mientras que los pacientes con DFTvC rinden peor en tareas de denominación. Estos hallazgos abren la posibilidad de explorar los mecanismos de participación prefrontal en la memoria episódica, típicamente atribuida al hipocampo.

© 2020 Asociación Colombiana de Psiquiatría. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Comparative Study of the Word Capacity and Episodic Memory of Patients with Degenerative Dementia

A B S T R A C T

Keywords:

Alzheimer's disease
Frontotemporal dementia
Neuropsychological assessment
Memory

Introduction: Although the absence of memory impairment was considered among the diagnostic criteria to differentiate Alzheimer's disease (AD) from Behavioural Variant of Frontotemporal Dementia (bvFTD), current and growing evidence indicates that a significant percentage of cases of bvFTD present with episodic memory deficits. In order to compare the performance profile of the naming capacity and episodic memory in patients with AD and bvFTD the present study was designed.

Methods: Cross-sectional and analytical study with control group (32 people). The study included 42 people with probable AD and 22 with probable bvFTD, all over 60 years old. Uniform Data Set instruments validated in Spanish were used: Multilingual Naming Test (MINT), Craft-21 history and Benson's complex figure, among others. **Results:** A higher average age was observed among the patients with AD. The naming capacity was much lower in patients with bvFTD compared to patients with AD, measured according to the MINT and the nouns/verbs naming coefficient. All patients with bvFTD, 73.81% of those with AD and only 31.25% of the control group failed to recognise Benson's complex figure. All differences were statistically significant ($p < 0.001$).

Results: This study confirms the amnesic profile of patients with AD and reveals the decrease in naming capacity in patients with bvFTD, an area of language that is typically affected early on with executive functions, according to recent findings.

Conclusions: Patients with AD perform worse in verbal and visual episodic memory tasks, while patients with bvFTD perform worse in naming tasks. These findings open the possibility of exploring the mechanisms of prefrontal participation in episodic memory, typically attributed to the hippocampus.

© 2020 Asociación Colombiana de Psiquiatría. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introducción

El término demencia se define como un síndrome clínico adquirido, causado por una disfunción cerebral reversible o irreversible. Se caracteriza principalmente por un deterioro grave de las funciones cognitivas, frecuentemente asociado con trastornos psicopatológicos y de la conducta y, en ocasiones, trastornos del movimiento que finalmente afectan a la independencia funcional¹. En cuanto al subtipo de demencia, estudios en comunidad urbana de Latinoamérica, del tipo puerta a puerta con individuos de 65 o más años, encontraron que la enfermedad de Alzheimer (EA) era la más frecuente (56,2%), seguida por la EA con enfermedad cerebrovascular (ECV) (15,5%) y la demencia vascular (DV) (8,7%)². De otras causas degenerativas de demencia, como la demencia

frontotemporal (DFT), son escasos los reportes en nuestra región. En estudios de comunidad en Latinoamérica de individuos de 55 o más años, la prevalencia de DFT alcanza los 12-18 casos/1.000 habitantes, y es más alta en la población brasileña (un 2,6-2,8%) que en la peruana (1,9%) y la venezolana (1,53%)³. Respecto a las características clínicas de la EA, los pacientes inician sus síntomas con errores de la memoria episódica de hechos recientes, seguidos por afectación de funciones del lenguaje y visuoespaciales, así como dificultades en la praxia, lo que indica la diseminación del daño cortical desde las regiones perhipocampales hacia áreas asociativas posteriores. Por otro lado, la DFT es un síndrome caracterizado por deterioro progresivo de la conducta o el lenguaje, junto con una marcada atrofia de los lóbulos frontal y temporal¹. La DFT incluye 3 fenotipos clínicos distintos: variante conductual, variante semántica de la afasia

primaria progresiva (APP) y la variante no fluente/agramática de la APP; el subtipo más frecuente es la variante conductual de la DFT (DFTvC)⁴. Los pacientes con DFTvC tienen cambios progresivos en la personalidad y la conducta social. Según los criterios de consenso⁵, el diagnóstico de posible DFTvC requiere 3 de las siguientes 6 características: desinhibición, apatía/inercia, pérdida de empatía, perseverancia/conductas compulsivas, hiperoralidad y perfil neuropsicológico de disfunción ejecutiva con relativa conservación de la memoria episódica y las habilidades visuoespaciales. El diagnóstico de DFTvC probable requiere además deterioro de la funcionalidad y signos prominentes de afeción frontotemporal focal en las neuroimágenes estructurales y funcionales (particularmente en la corteza orbitofrontal y prefrontal dorsolateral), mientras que el diagnóstico de DFTvC definida se reserva para pacientes con una mutación genética patogénica conocida o con evidencia histopatológica de degeneración lobular frontotemporal. A pesar de las discrepancias sobre los patrones neuropsicológicos, cada vez hay más evidencia sobre el típico patrón disejecutivo del paciente en estadios iniciales de DFTvC⁴⁻⁶ y del patrón amnésico de la mayoría de los pacientes con EA⁷. En ese sentido, el Centro Coordinador Nacional de Alzheimer (NACC) de Estados Unidos creó en 2005 el *Uniform Data Set* (UDS) para recolectar datos clínicos uniformes de diversas demencias degenerativas, y en abril de 2008 se creó el *UDS Neuropsychology Work Group*, que recomienda reemplazar el *Mini Mental State Examination* (MMSE) por el *Montreal Cognitive Assessment* (MoCA), el *Logical Memory IA*-recuerdo inmediato y *IIA*-recuerdo retrasado de la *Weschler Memory Scale*-revisado (WMS-R) por la historia de Craft 21, recuerdo inmediato y diferido, el *Span* de dígitos del WMS-R por el *Span* de números, y el *Boston Naming Test* por el MINT⁸, cuya versión 3.0 en español se implementó en marzo de 2015.

Este estudio tiene como objetivo realizar una evaluación comparativa del rendimiento de la capacidad denominativa (MINT y denominación de sustantivos y verbos) y de memoria episódica (historia de Craft 21 y copia de la figura compleja de Benson) en pacientes con EA y DFTvC con la versión en español de la batería neuropsicológica del UDS.

Métodos

Diseño del estudio

Se realizó un estudio transversal analítico en pacientes mayores de 60 años que acudieron regularmente a la unidad de diagnóstico de deterioro cognitivo y prevención de demencia del Instituto Peruano de Neurociencias (IPN), entre marzo de 2017 y marzo de 2019.

Población de estudio

Se estudiaron 3 grupos: 32 sujetos de control, 42 con diagnóstico de probable EA y 22 con diagnóstico de probable DFTvC en estadios leve-moderado, según los resultados del *Clinical Dementia Rating* (CDR)⁹. Se calculó el tamaño muestral para una proporción esperada del 50% con EA¹⁰ y un 2% con DFTvC³, según antecedentes, y se realizó una selección por conveniencia hasta completar la muestra.

Los criterios de inclusión fueron: pacientes con edad > 60 años que cumplían los criterios diagnósticos de demencia según el DSM-5¹¹. El diagnóstico de EA probable se realizó según los criterios de la *National Institute on Aging-Alzheimer's Association*⁷ y el diagnóstico de DFTvC, según los del consorcio internacional⁵. El grupo de control lo conformaron familiares de los pacientes o voluntarios sanos. Los criterios de exclusión fueron: sujetos con dificultad para realizar las pruebas cognitivas debido a problemas auditivos o visuales u otros problemas físicos que pudieran interferir con su desempeño, lengua diferente del español, bajo nivel de instrucción (definido como menos de 4 años de educación), puntuación > 4 en los criterios del índice modificado de Hachinski, diagnóstico de depresión, ECV concomitante, antecedentes de adicción o abuso de sustancias o deterioro cognitivo explicado por otra causa, como hipotiroidismo, deficiencia de vitamina B₁₂, hepatopatía, nefropatía crónica, neuroinfecciones (infección por VIH o sífilis), traumatismo craneoencefálico grave y hematoma subdural, entre otras.

Evaluación clínica y neuropsicológica

Los sujetos se sometieron a las siguientes evaluaciones sucesivas (cribado, diagnóstico de demencia y tipo de demencia) en cada fase. Durante la fase de cribado, los pacientes pasaron una evaluación clínica integral y pruebas cognitivas breves, que incluyeron: MMSE¹², prueba del dibujo de reloj-versión de Manos (PDR-M)¹³ y *Pfeffer Functional Activities Questionnaire* (PFAQ)¹⁴. Los individuos con respuestas por debajo de las puntuaciones establecidas para este protocolo de investigación pasaron a una segunda evaluación, en la cual se aplicaron nuevas MMSE y PDR-M por un evaluador distinto del que realizó la fase de cribado.

El punto de corte en el MMSE para sospecha de demencia se ajustó por los años de escolarización: 27 para aquellos con más de 7 años, 23 para aquellos con 4-7 años, 22 para aquellos con 1-3 años y 18 para los iletrados¹⁰.

La PDR-M evalúa la capacidad del individuo para poner en un círculo dibujado los números del 1 al 12 tal como van en un reloj y luego evalúa la dirección y la proporcionalidad de las manecillas del reloj al intentar plasmar la hora 11.10. El máximo es de 10 puntos, y en los peruanos la puntuación < 7 indica deterioro cognitivo¹⁴.

El PFAQ incluye 11 preguntas acerca de las actividades de la vida diaria, con puntuaciones de 0-3 según la gravedad de la discapacidad en cada actividad. Más de 6 puntos indica deterioro funcional, y el máximo es 33 puntos.

De los individuos de los que se confirmó «deterioro cognitivo» en las segundas pruebas, se tomaron muestras para hemograma (hemoglobina, glucosa, urea, creatinina, pruebas de función hepática —TGO y TGP—, concentraciones séricas de albumina y globulina, vitamina B₁₂ y ácido fólico, descartar de sífilis, VDRL, descartar de infección por el VIH —ELISA—, perfil tiroideo —T3, T4 y TSH, electrolitos séricos de sodio, potasio y cloro), tomografía computarizada o resonancia magnética cerebral, y evaluación de síntomas depresivos (inventario de depresión de Beck [BDI] II), para descartar pseudodemencia; un evaluador certificado y ciego a las pruebas cognitivas breves aplicó el CDR⁹ para clasificar el estadio de la demencia. En la última fase con los resultados de los exámenes de sangre,

imágenes cerebrales y el informe neuropsicológico, se realizó el diagnóstico por tipo de demencia mediante consenso entre neurólogos y neuropsicólogos del equipo. La batería neuropsicológica del UDS consistió en las siguientes pruebas: MoCA, historia de Craft 21-recuerdo inmediato, copia de la figura compleja de Benson (recuerdo inmediato), prueba de retención de dígitos en orden, prueba de retención de dígitos en orden inverso, fluidez de categorías, prueba de rastreo A y B, historia de Craft 21-recuerdo diferido, copia de la figura compleja de Benson (recuerdo diferido), MINT y prueba de fluidez verbal. La historia de Craft 21 consiste en la lectura de una historia, tras lo cual el individuo evaluado debe recordar (recuerdo inmediato) la mayor cantidad de palabras de la historia: «El niño de María, Ricardo, jugaba fútbol cada lunes a las 3.30. A él le gustaba ir al campo detrás de su casa y unirse al juego. Un día él pateó la pelota tan fuerte que esta se fue por encima de la cerca del vecino, donde vivían tres perros grandes. El dueño de los perros oyó fuertes ladridos, salió en ese momento y les ayudó a recuperar la pelota». Se instruye al evaluado para que trate de no olvidarla, pues a los 20 min aproximadamente se le pedirá que cuente la historia de nuevo (recuerdo diferido). Para la copia de la figura compleja de Benson, se entrega al individuo la figura impresa en una hoja de papel y se solicita que copie el diseño (recuerdo inmediato). Después de terminado el dibujo, se le solicita que recuerde este diseño por que más adelante (aproximadamente 10-15 min) se le pedirá que lo dibuje otra vez de memoria (recuerdo diferido); además, se muestra al paciente 4 figuras, entre las que se encuentra la figura que copió y recordó, y se le pide que reconozca el estímulo original de las 4 opciones (reconocimiento de la figura compleja de Benson). Para la prueba de retención de dígitos en orden, se pide al individuo que repita una serie de números, cada vez de mayor longitud, en el mismo orden, mientras que para la prueba de retención de dígitos en orden inverso, se pide al individuo que repita una serie de números cada vez de mayor longitud en orden inverso o al revés de lo que dicta el evaluador. En la prueba de fluidez de categorías, se pide al individuo que diga todos los animales que pueda en 1 min, después del cual se solicita que diga todos los vegetales o verduras que pueda en 1 min. Para la prueba de rastreo-parte A, se muestra una hoja impresa con diversos números dentro de unos círculos distribuidos en orden aleatorio y se pide al individuo que haga una línea de un círculo a otro en orden ascendente, empezando por el número 1 y terminando en el 25, mientras que para la prueba de rastreo-parte B, se muestra una hoja impresa con diversos números y letras dentro de unos círculos distribuidos en orden aleatorio y se pide al individuo que haga una línea de un círculo a otro, alternando el orden entre números y letras, empezando por el número 1 y terminando en el 13. En el MINT se muestra al individuo unos dibujos de objetos (32 ítems), 1 cada vez, y se le pide que diga el nombre de cada objeto. Finalmente, para la prueba de fluidez verbal, se pide al paciente que durante 1 min diga todas las palabras que pueda que comiencen con la letra P, después de lo cual se pide lo mismo pero con la letra M.

Variables de estudio

Para el MINT se empleó la puntuación total de objetos denominados de manera correcta sobre un máximo de 32 puntos,

que se obtuvo después de sumar el número total de objetos denominados sin clave con el número total de objetos denominados con clave semántica.

Para la denominación de sustantivos y verbos, se empleó la puntuación total de sustantivos y verbos enunciados de manera correcta, y además se reportó la proporción entre sustantivos y verbos.

Para el recuerdo inmediato y diferido de la copia de la figura compleja de Benson, se consignó la puntuación total obtenida tras evaluar cada elemento figurativo, sobre un máximo de 17 puntos. Además, el reconocimiento de la figura compleja de Benson se reportó de manera dicotómica.

Para la historia de Craft 21, tanto para el recuerdo inmediato como para el diferido, se registró el total de unidades recordadas (puntuación textual) y el total de unidades recordadas con parafraseo (puntuación de parafraseo).

Análisis de datos

Se calcularon las frecuencias absolutas y relativas de las variables categóricas y las medidas de tendencia central y su desviación estándar para las variables numéricas. Se determinó la distribución normal de las variables numéricas mediante prueba gráfica o estadística. Se realizaron pruebas de contraste entre las categorías determinadas por los resultados de los pacientes de los grupos de control, de EA (temprano y tardío) y de DFTvC para las variables categóricas utilizando la prueba de la χ^2 (reconocimiento de la figura de Benson) y para las variables numéricas (edad, puntuación MoCA, puntuación en las pruebas de denominación, recuerdo inmediato y recuerdo diferido de la historia de Craft 21 y copia de la figura compleja de Benson) mediante ANOVA. Se consideró un valor $p < 0,05$ como estadísticamente significativo y se calcularon los intervalos de confianza al 95% (IC95%). Se utilizó el programa STATA v 14 (StataCorp LP, Estados Unidos).

Aspectos éticos

Se respetó la privacidad y el anonimato de cada uno de los participantes, que proporcionaron su consentimiento médico informado. Se obtuvo la aprobación del comité institucional de ética en investigación del Hospital Nacional Docente Madre Niño San Bartolomé.

Resultados

Se evaluó a 96 participantes: 42 con EA, 22 con DFTvC y 32 controles sanos. La mayoría eran mujeres, con una media de edad de 67,3 años. La tabla 1 muestra además los resultados promedios de la aplicación de diferentes pruebas cognitivas, como el MoCA, el MINT, la denominación de verbos y sustantivos, reconocimiento inmediato y diferido de la copia de la figura compleja de Benson y la historia de Craft 21. La puntuación obtenida en el MoCA, según recomendaciones de los autores, no refleja el estado cognitivo de los controles.

Se encontraron diferencias estadísticas entre los 3 grupos de estudio (controles sanos, EA y DFTvC) en las variables edad y puntuación de los diferentes tests: MoCA, MINT, denominación de verbos y sustantivos, reconocimiento inmediato y

Tabla 1 – Características generales de la población estudiada

Sexo	
Varones	43 (44,79)
Mujeres	53 (55,21)
Afección	
Enfermedad de Alzheimer	42 (43,75)
Demencia frontotemporal	22 (22,92)
Controles sanos	32 (33,33)
MoCA	
Normal	5 (5,21)
No normal	91 (94,79)
Edad (años)	67,3 ± 9,4
Años de instrucción	12,2 ± 3,2
MoCA (puntos)	20,14 ± 3,02
MINT	21,5 [17,5-27,0]
Denominación de sustantivos	12 [8,5-15,0]
Denominación de verbos	9,98 ± 3,8
Denominación de sustantivos y verbos	1,17 [1,07-1,33]
Recuerdo inmediato de la figura de Benson	9,93 ± 3,94
Recuerdo diferido de la figura de Benson	5,63 ± 4
Reconocimiento de la figura de Benson	
Sí	33 (34,38)
No	63 (65,63)
Recuerdo inmediato de historia de Craft 21-textual, total recordadas	12 [5-19]
Recuerdo inmediato de historia de Craft 21, total recordadas parafraseada	7 [2-12]
Recuerdo diferido de historia de Craft 21, textual, total recordadas	11 [4-15,5]
Recuerdo diferido de historia de Craft 21, total recordadas parafraseadas	6 [1-9]

diferido de la copia de la figura compleja de Benson y la historia de Craft 21 (tabla 2).

Se observó una media de edad mayor entre los pacientes con EA en comparación con los grupos de DFTvC y de control. El rendimiento de los pacientes en el MoCA fue más bajo en la EA que entre los controles y aquellos con DFTvC. La capacidad denominativa fue mucho menor en los pacientes con DFTvC que en aquellos con EA, medida según el MINT y el coeficiente de denominación sustantivos/verbos (fig. 1, tabla 2

y tabla 3). Por otro lado, los pacientes con EA tuvieron menor rendimiento según la puntuación de memoria episódica visual medida según el recuerdo inmediato y diferido de la figura compleja de Benson y la verbal medida según el recuerdo inmediato y diferido, tanto de la puntuación textual como del parafraseo de la historia de Craft 21 (fig. 2, tabla 2 y tabla 3).

Todas las diferencias fueron estadísticamente significativas ($p < 0,001$). Todos los pacientes con DFTvC y el 73,81% de los sujetos con EA no lograron reconocer la figura compleja de Benson, así como el 31,25% de los controles.

Discusión

La muestra estudiada tiene una instrucción mediana (12,2 ± 3,2 años), lo cual concuerda con estudios realizados en Lima sobre demencia^{14,15} y DFT¹⁶⁻¹⁸, donde las poblaciones estudiadas tienen una media de 11 años de escolarización. Además la muestra de pacientes con EA es de más edad que los pacientes con DFTvC, lo cual coincide con estudios previos realizados en Latinoamérica^{3,19,20} y en Perú¹⁶⁻¹⁸, pues la DFTvC suele presentarse a mediana edad, con inicio alrededor de los 58 años^{4,6}.

Este estudio confirma el perfil amnésico de los pacientes con EA^{4,7} y revela la disminución de la capacidad denominativa en los pacientes con DFTvC, un área del lenguaje que, según recientes hallazgos²¹, se afecta típica y tempranamente con las funciones ejecutivas. En nuestra serie de pacientes con EA, se observa un grave deterioro de la memoria episódica de tipo verbal (evaluada por recuerdo inmediato y diferido de la historia de Craft 21) y memoria episódica de tipo visual (evaluada por el recuerdo inmediato y diferido y el reconocimiento de la figura compleja de Benson), la cual también está afectada en pacientes con DFTvC, pero con una diferencia muy significativa. La memoria episódica de los pacientes con demencia solía evaluarse mediante el aprendizaje de una lista de palabras y el recuerdo de historias empleando la memoria lógica^{22,23}, pero desde 2008 el UDS del NACC recomienda la historia de Craft 21 y la copia de la figura compleja de Benson^{8,23}. Craft et al.²⁵ habían diseñado múltiples formas de recuerdos de 22 historias similares a las empleadas en la

Tabla 2 – Diferencias entre las puntuaciones de capacidad denominativa y memoria episódica de los pacientes con EA y DFTvC

Característica	Control	Alzheimer	DFT	p
Edad (años)*	68,66 ± 10,23	69,52 ± 9,55	61,36 ± 4,17	< 0,001
MoCA (puntos)*	22,72 ± 2,67	18,09 ± 2,23	20,22 ± 1,91	< 0,001
MINT*	28,4 ± 1,94	20,71 ± 2,11	12,27 ± 1,77	< 0,001
Denominación de sustantivos y verbos*	1,13 ± 0,11	1,23 ± 0,23	1,59 ± 0,93	< 0,001
Recuerdo inmediato de la figura de Benson*	14,56 ± 2,09	6,95 ± 2,29	8,91 ± 1,5	< 0,001
Recuerdo diferido de la figura de Benson*	10,69 ± 2,09	2,35 ± 1,61	4,55 ± 1,3	< 0,001
Reconocimiento de la figura de Benson				
Sí	22 (68,75)	11 (26,19)	0	< 0,001
No	10 (31,25)	31 (73,81)	22 (100)	
Recuerdo inmediato de historia de Craft 21 textual, total recordadas*	19,09 ± 1,14	5 ± 1,33	13,09 ± 1,23	< 0,001
Recuerdo inmediato de historia de Craft 21, total recordadas parafraseada*	13,81 ± 1,73	2,24 ± 1,65	7,54 ± 1,18	< 0,001
Recuerdo diferido de historia de Craft 21 textual, total recordadas*	16,37 ± 1,43	4,38 ± 1,15	11,4 ± 1,1	< 0,001
Recuerdo diferido de historia de Craft 21, total recordadas parafraseadas*	10,21 ± 2,29	1,02 ± 1,09	6,77 ± 1,27	< 0,001

* Se realizó prueba de ANOVA.

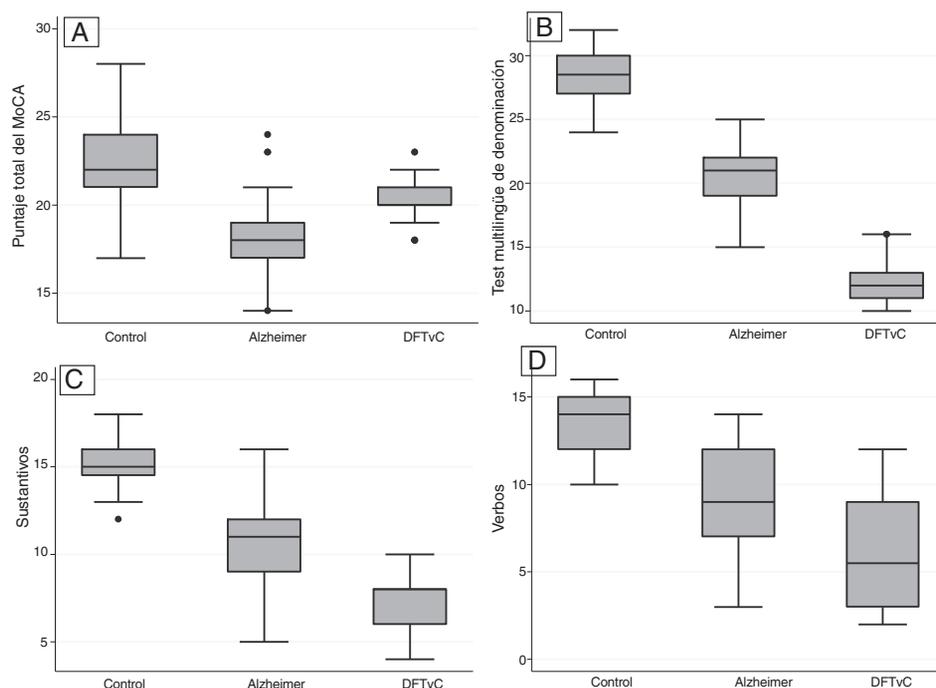


Figura 1 – Evaluación de la capacidad denominativa: puntuaciones total MoCA (A), total del test multilingüe de denominación (MINT) (B) y del test de denominación de sustantivos (C) y verbos (D) de los grupos de control, EA y DFTvc.

Tabla 3 – Coeficientes según las puntuaciones y el diagnóstico de EA o DFTvc

	Control	Alzheimer			DFT		
		Coef.	IC95%	p	Coef.	IC95%	p
MoCA	Ref.	-4,69	-5,73 a -3,64	<0,001	-2,55	-3,79 a -1,32	<0,001
Test multilingüe de denominación (MINT)	Ref.	-7,69	-8,62 a -6,77	<0,001	-16,13	-17,23 a -15,04	<0,001
Denominación de sustantivos	Ref.	-4,20	-5,10 a -3,30	<0,001	-7,67	-8,73 a -6,07	<0,001
Denominación de verbos	Ref.	-4,24	-5,46 a -3,01	<0,001	-7,27	-8,72 a -5,83	<0,001
Benson, recuerdo inmediato	Ref.	-7,61	-8,58 a -6,64	<0,001	-5,65	-6,79 a -4,51	<0,001
Benson, recuerdo diferido	Ref.	-8,33	-9,13 a -7,53	<0,001	-6,14	-7,09 a -5,19	<0,001
Craft 21, recuerdo inmediato, total recordadas	Ref.	-14,09	-14,67 a -13,51	<0,001	-6,00	-6,69 a -5,32	<0,001
Craft 21, recuerdo diferido, total recordadas	Ref.	-11,99	-12,57 a -11,42	<0,001	-4,97	-5,65 a -4,63	<0,001

Coef.: coeficiente; IC95%: intervalo de confianza del 95%; Ref.: referencia.

memoria lógica en un estudio del impacto de la insulina en la cognición de pacientes con EA en estadios iniciales, por lo que el *UDS Neuropsychology Work Group*, tras diversas pruebas piloto, decidió incluir solo la historia 21, conocida hoy como la historia de Craft 21. Las habilidades visuoespaciales se deterioran tardíamente en las formas amnésicas de EA, y pueden afectarse precozmente en otros síndromes clínicos de la EA, como la atrofia cortical posterior y la demencia asociada con cuerpos de Lewy del tipo cortical¹, por lo que el UDS del NACC recomendó incluir la figura compleja de Benson como parte de la evaluación de demencias neurodegenerativas²⁴; además, se han demostrado distintos perfiles de rendimiento y una clara asociación con atrofia regional frontal y parietal en pacientes con DFT y EA^{25,26}. Se ha señalado que los pacientes con DFTvc en estadios iniciales típicamente conservan la memoria episódica, pero cada vez hay más evidencia de que cierta proporción de casos de DFTvc, como los casos con confirmación patológica, puede presentarse con marcado déficit de

la memoria episódica^{27,28} y se caracterizan por afeción de las clásicas tareas de memoria basadas en recuerdo inmediato y diferido, con relativa conservación de la memoria de reconocimiento^{29,30}. Además, otros estudios han demostrado que los pacientes con DFTvc tienen un deterioro comparable al de la EA^{30,31}. Las razones para estas discrepancias no están claras, pero podrían atribuirse a varios factores, como diversos estadios en la progresión de la enfermedad, el tipo de memoria evaluada y la inclusión en los estudios de DFTvc con progresiva, lo que se conoce como fenocopias^{28,30,32}. Estos hallazgos abren la posibilidad de explorar los mecanismos de participación prefrontal en la memoria episódica, típicamente atribuida al hipocampo^{28,33}.

Si bien es cierto que el paciente con DFTvc típicamente se presenta con desintegración social y cambios de la personalidad⁴⁻⁶, existen sustanciales superposiciones fenotípicas con otras entidades, en particular las afasias primarias progresivas, aun en estadios tempranos de la

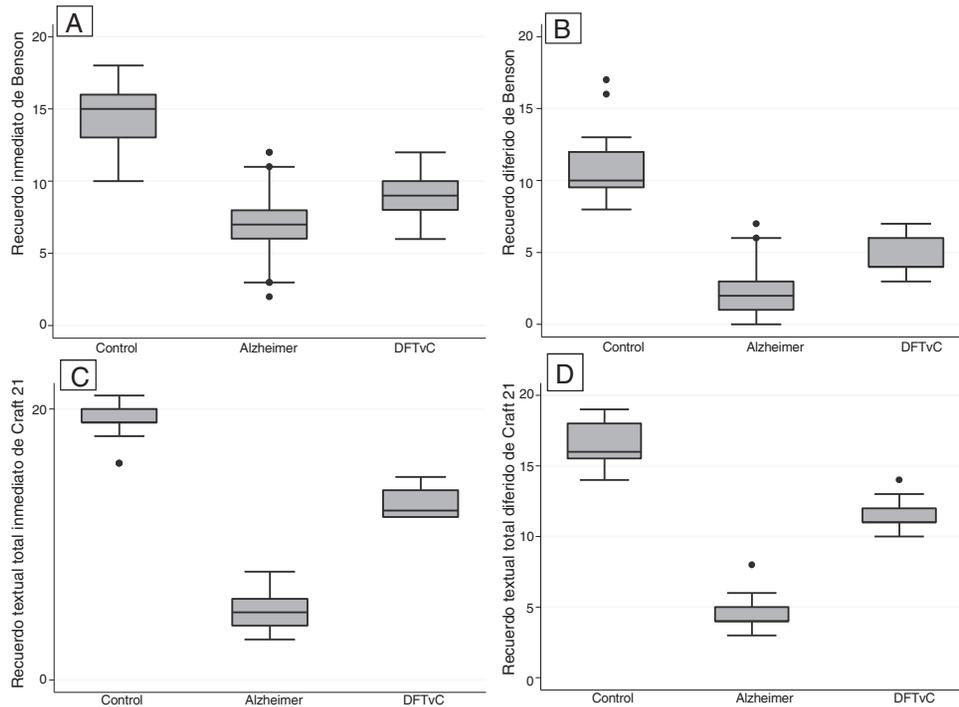


Figura 2 – Evaluación de la memoria episódica visual y verbal: puntuaciones de recuerdo inmediato (A) y diferido (B) de la figura compleja de Benson y recuerdo textual total inmediato (C) y diferido (D) de Craft 21 de los pacientes con demencia.

DFTvC^{4,34,35}. Se han descrito deficiencias en la denominación por confrontación³⁷⁻³⁹, la comprensión de palabras aisladas⁴⁰ y frases⁴¹ y las habilidades semánticas^{41,42}. Por otro lado, la atrofia frontotemporal frecuentemente se superpone con la alteración de las redes neurales del lenguaje^{43,44}, y la evidencia neuroanatómica disponible ha relacionado las alteraciones de los circuitos frontales, temporales y parietales con la génesis de las deficiencias del lenguaje de este síndrome^{21,36}. De esta manera, el deterioro de las redes corticales que median el procesamiento verbal semántico puede explicar el perfil lingüístico de los pacientes con DFTvC^{21,35}, por lo que es necesaria una correcta evaluación del lenguaje en este síndrome. El UDS *Neuropsychology Work Group* del NACC escogió el MINT de 32 ítems para reemplazar la versión corta (de 30 ítems) del test de denominación de Boston (BNT). El MINT se desarrolló en origen como test de denominación en 4 idiomas: inglés, español, hebreo y chino mandarín. Un estudio de corte transversal⁸ demostró buena correlación entre el BNT y el MINT ($r=0,76$). Luego se publicaron los datos normativos preliminares del UDS para el MINT²⁴, y recientemente el MINT detectó deficiencias en la denominación a diferentes grados de deterioro cognitivo en pacientes con deterioro cognitivo leve y demencia por EA, pero se requiere corregir por edad, sexo, raza y nivel educativo⁴⁵.

Entre las principales limitaciones, se puede mencionar al tamaño de la muestra, que podría no ser lo suficientemente grande para que obtener estimaciones más precisas. Por otro lado, se reconoce que los participantes fueron muestreados de una unidad especializada de demencia, lo cual podría disminuir la generalización de los resultados. Una segunda limitación prevista está relacionada con el riesgo de

clasificaciones erradas en los grupos de estudio (control, DFTvC y EA), puesto que el diseño transversal del estudio no permite un seguimiento longitudinal de cada caso para establecer con precisión los diagnósticos de cada grupo, y además no se pudo realizar estudios patológicos de muestras cerebrales para establecer diagnósticos definitivos. En ese sentido, se identifica una tercera limitación, relacionada con el diagnóstico del tipo de demencia basado en el juicio clínico, además de análisis sanguíneos e imágenes cerebrales, pero no biomarcadores en sangre y líquido cefalorraquídeo; sin embargo, se basó en una evaluación integral y por consenso del equipo multidisciplinario de clínicos experimentados, para el que el diagnóstico clínico estructurado sirvió como estándar de este estudio. Los clínicos basaron su diagnóstico clínico en la información disponible de la visita del primer día de evaluación en la comunidad, es decir la información de la anamnesis y la entrevista estructurada, el examen clínico (neurológico + psiquiátrico), historia médica y luego la información de pruebas cognitivas y funcionales estandarizadas de especialistas en evaluación cognitiva realizada en el centro especializado de memoria del IPN. Una cuarta limitación de este estudio es que los participantes son de un área urbana, hablan y comprenden el español como habla nativa y los bilingües hablan y comprenden desde hace más de 10 años el español como segunda lengua aprendida, por lo que los resultados probablemente reflejen mejor el rendimiento de la batería del UDS en este grupo lingüístico, pero se desconoce su comportamiento en población rural o con habla exclusiva o predominante distinta del español, como quechua o aimara. Sería importante conocer la probable influencia cultural y del bilingüismo.

Conclusiones

Los pacientes con EA rinden peor en las tareas de memoria episódica verbal y visual, mientras que aquellos con DFTvC rinden peor en las tareas de denominación. Además, la batería neuropsicológica del UDS en su versión en español puede usarse en pacientes con escolarización mediana.

BIBLIOGRAFÍA

- Custodio N, Montesinos R, Alarcón J. Evolución histórica del concepto y criterios actuales para el diagnóstico de demencia. *Rev Neuropsiquiatr.* 2018;81:165-79.
- Nitrini R, Bottino CMC, Albala C, Custodio Capuñay NS, Ketzoian C, Llibre Rodriguez JJ, et al. Prevalence of dementia in Latin America: A collaborative study of population-based cohorts. *Int Psychogeriatrics.* 2009;21:622-30.
- Custodio N, Herrera-Perez E, Lira D, Montesinos R, Bendezu L. Prevalence of frontotemporal dementia in community-based studies in Latin America: A systematic review. *Dement Neuropsychol.* 2013;7:27-32.
- Rabinovici GD, Miller BL. Frontotemporal lobar degeneration: epidemiology, pathophysiology, diagnosis and management. *CNS Drugs.* 2010;24:375-98.
- Rascovsky K, Hodges JR, Knopman D, Mendez MF, Kramer JH, Neuhaus J, et al. Sensitivity of revised diagnostic criteria for the behavioural variant of frontotemporal dementia. *Brain.* 2011;134:2456-77.
- Seeley WW. Behavioral variant frontotemporal dementia. *Contin Lifelong Learn Neurol.* 2019;25:76-100.
- McKhann GM, Knopman DS, Chertkow H, Hyman BT, Jack CR, Kawas CH, et al. The diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease: Recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimer's Dement.* 2011;7:263-9.
- Monsell SE, Dodge HH, Zhou XH, Bu Y, Besser LM, Mock C, et al. Results from the NACC Uniform Data Set Neuropsychological Battery Crosswalk Study. *Alzheimer Dis Assoc Disord.* 2016;30:134-9.
- Hughes CP, Berg L, Danziger WL, Coben LA, Martin RL. A new clinical scale for the staging of dementia. *Br J Psychiatry.* 1982;140:566-72.
- Custodio N, García A, Montesinos R, Escobar J, Bendezú L. Prevalencia de demencia en una población urbana de Lima-Perú: estudio puerta a puerta. *An Fac Med.* 2008;69:233-8.
- American Psychiatric Association. *Diagnostic and statistical manual of mental disorders (5th ed.)*. Arlington: American Psychiatric Publishing; 2013.
- Custodio N, Lira D. Adaptación peruana del Mini Mental State Examination (MMSE). *An Fac Med.* 2014;75:69.
- Custodio N, García A, Montesinos R, Lira D, Bendezú L. Validation of the clock drawing test —Manos' version— as a screening test for detection of dementia in older persons of Lima. Peru. *Rev Peru Med Exp Salud Publica.* 2011;28:29-34.
- Quiroga P, Albala C, Klaasen G. Validación de un test de tamizaje para el diagnóstico de demencia asociada a edad, en Chile. *Rev Med Chile.* 2004;467-78.
- Custodio N, Lira D, Herrera-Perez E, et al. The Memory Alteration Test discriminates between cognitively healthy status, mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Dement Geriatr Cogn Dis Extra.* 2014;4:314-21.
- Custodio N, Montesinos R, Lira D, et al. Validation of the RUDAS in patients with a middle-level education in Lima. Peru. *Am J Alzheimer's Dis Other Dementias.* 2019;34:513-22.
- Custodio N, Lira D, Montesinos R, Gleichgerricht E, Manes F. Utilidad del Addenbrooke's Cognitive Examination versión en español en pacientes peruanos con enfermedad de Alzheimer y demencia frontotemporal. *Rev Arg Psiquiat.* 2012;XXIII:165-72.
- Custodio N, Cortijo P, Castro S, Herrera-Perez E, Linares J, Lira D, et al. Análisis comparativo de las características neuropsicológicas de pacientes con demencia fronto-temporal, variante conductual y enfermedad de Alzheimer. *Rev Neuropsiquiatr.* 2012;75:120-8.
- Custodio N, Herrera-Perez E, Lira D, Roca M, Manes F, Baez S, et al. Evaluation of the INECO frontal screening and the frontal assessment battery in Peruvian patients with Alzheimer's disease and behavioral variant frontotemporal dementia. *eNeurologicalSci.* 2016;5:25-9.
- Sarasola D, De Luján-Calcagno M, Sabe L, Crivelli L, Torralva T, Roca M, et al. El Addenbrooke's Cognitive Examination en Español para el diagnóstico de demencia y para la diferenciación entre enfermedad de Alzheimer y demencia frontotemporal. *Rev Neurol.* 2005;41:717-21.
- Custodio N, Wheelock A, Thumala D, Slachevsky A. Dementia in Latin America: Epidemiological evidence and implications for public policy. *Front Aging Neurosci.* 2017;9:221.
- Hardy CJD, Buckley AH, Downey LE, Lehmann M, Zimmerman VC, Varley RA, et al. The language profile of behavioral variant frontotemporal dementia. *J Alzheimer's Dis.* 2016;50:359-71.
- McKhann G, Drachman D, Folstein M, Katzman R, Price D, Stadlan E. Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: report of the NINCDS-ADRDA Work Group under the auspices of Department of Health and Human Services Task Force on Alzheimer's Disease. *Neurology.* 1984;34:939-44.
- Weintraub S, Besser L, Dodge HH, Teylan M, Ferris S, Goldstein FC, et al. Version 3 of the Alzheimer Disease Centers' Neuropsychological Test Battery in the Uniform Data Set (UDS). *Alzheimer Dis Assoc Disord.* 2018;32:10-7.
- Craft S, Asthana S, Schellenberg G, Baker L, Cherrier M, Boyt AA, et al. Insulin effects on glucose metabolism, memory, and plasma amyloid precursor protein in Alzheimer's disease differ according to apolipoprotein-E genotype. *Ann N Y Acad Sci.* 2000;903:222-8.
- Possin KL. Visual spatial cognition in neurodegenerative disease. *Neurocase.* 2010;16:466-87.
- Possin KL, Laluz VR, Alcantar OZ, Miller BL, Kramer JH. Distinct neuroanatomical substrates and cognitive mechanisms of figure copy performance in Alzheimer's disease and behavioral variant frontotemporal dementia. *Neuropsychologia.* 2011;49:43-8.
- Piguet O, Halliday GM, Reid WGJ, Casey B, Carman R, Huang Y, et al. Clinical phenotypes in autopsy-confirmed pick disease. *Neurology.* 2011;76:253-9.
- Wong S, Flanagan E, Savage G, Hodges JR, Hornberger M. Contrasting prefrontal cortex contributions to episodic memory dysfunction in behavioural variant frontotemporal dementia and Alzheimer's disease. *PLoS One.* 2014;9:e87778.
- Hutchinson AD, Mathias JL. Neuropsychological deficits in frontotemporal dementia and Alzheimer's disease: A meta-analytic review. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2007;78:917-28.
- Hornberger M, Piguet O, Graham AJ, Nestor PJ, Hodges JR. How preserved is episodic memory in behavioral variant frontotemporal dementia? *Neurology.* 2010;74:472-9.
- Frisch S, Dukart J, Vogt B, Horstmann A, Becker G, Villringer A, et al. Dissociating memory networks in early Alzheimer's disease and frontotemporal lobar degeneration — A

- combined study of hypometabolism and atrophy. *PLoS One*. 2013;8:e55251.
33. Valente ES, Caramelli P, Gambogi LB, et al. Phenocopy syndrome of behavioral variant frontotemporal dementia: A systematic review. *Alzheimer's Res Ther*. 2019;11:1-16.
 34. Johnen A, Bertoux M. Psychological and cognitive markers of behavioral variant frontotemporal dementia — A clinical neuropsychologist's view on diagnostic criteria and beyond. *Front Neurol*. 2019;10:1-24.
 35. Gorno-Tempini ML, Hillis AE, Weintraub S, Kertesz A, Mendez M, Cappa SF, et al. Classification of primary progressive aphasia and its variants. *Neurology*. 2011;76:1006-14.
 36. Harris JM, Jones M, Gall C, Richardson AMT, Neary D, du Plessis D, et al. Co-occurrence of language and behavioural change in frontotemporal lobar degeneration. *Dement Geriatr Cogn Dis Extra*. 2016;6:205-13.
 37. Grossman M, McMillan C, Moore P, Ding L, Glosser G, Work M, et al. What's in a name: Voxel-based morphometric analyses of MRI and naming difficulty in Alzheimer's disease, frontotemporal dementia and corticobasal degeneration. *Brain*. 2004;127:628-49.
 38. Cotelli M, Borroni B, Manenti R, Alberici A, Calabria M, Agosti C, et al. Action and object naming in frontotemporal dementia, progressive supranuclear palsy, and corticobasal degeneration. *Neuropsychology*. 2006;20:558-65.
 39. Roca M, Manes F, Gleichgerrcht E, Watson P, Ibañez A, Thompson R, et al. Intelligence and executive functions in frontotemporal dementia. *Neuropsychologia*. 2013;51:725-30.
 40. Gunawardena D, Ash S, McMillan C, Avants B, Gee J, Grossman M. Why are patients with progressive nonfluent aphasia nonfluent? *Neurology*. 2010;75:588-94.
 41. Peelle JE, Troiani V, Gee J, Moore P, McMillan C, Vesely L, et al. Sentence comprehension and voxel-based morphometry in progressive nonfluent aphasia, semantic dementia, and nonaphasic frontotemporal dementia. *J Neurolinguistics*. 2008;21:418-32.
 42. Garcin B, Lillo P, Hornberger M, Piguet O, Dawson K, Nestor PJ, et al. Determinants of survival in behavioral variant frontotemporal dementia. *Neurology*. 2009;73:1656-61.
 43. Hsieh S, Foxe D, Leslie F, Savage S, Piguet O, Hodges JR. Grief and joy: Emotion word comprehension in the dementias. *Neuropsychology*. 2012;26:624-30.
 44. Borroni B, Grassi M, Premi E, Gazzina S, Alberici A, Cosseddu M, et al. Neuroanatomical correlates of behavioural phenotypes in behavioural variant of frontotemporal dementia. *Behav Brain Res*. 2012;235:124-9.
 45. Stassenko A, Jacobs DM, Salmon DP, Gollan TH. The Multilingual Naming Test (MINT) as a measure of picture naming ability in Alzheimer's disease. *J Int Neuropsychol Soc*. 2019;25:821-33.