

DIAGNÓSTICO CLÍNICO DE LA DEMENCIA SEMÁNTICA Y LA AFASIA PROGRESIVA PRIMARIA VARIANTE SEMÁNTICA: UNA REVISIÓN SISTEMÁTICA

Clinical diagnosis of semantic dementia and primary progressive aphasia semantic variant: a systematic review

Diagnóstico clínico de demência semântica e variante semântica de afasia progressiva primária: uma revisão sistemática

RECIBIDO: 20 octubre 2021

ACEPTADO: 03 junio 2022

Raquel Talavera Baby^a

Florentina Morello García^{abc}

Aldo Ferreres^{ac}

a. Facultad de Psicología, Universidad de Buenos Aires. Av. Independencia 3065, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Buenos Aires, Argentina. b. Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas (CONICET). Godoy Cruz 2290, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Buenos Aires, Argentina. c. Unidad de Neuropsicología, Hospital Interzonal General de Agudos "Eva Perón". Av. 101 Dr. Ricardo Balbín 3200, San Martín, Buenos Aires, Argentina.

RESUMEN

Palabras Clave: demencia semántica; afasia progresiva primaria; alteración semántica; diagnóstico clínico; revisión sistemática

Keywords: semantic dementia; primary progressive aphasia; semantic impairment; clinical diagnosis, systematic review.

Palavras-chave: demência semântica; afasia progressiva primária; alteração semântica; diagnóstico clínico, revisão sistemática.

Introducción: la afasia progresiva primaria variante semántica (APPVs) se caracteriza por anomia severa y déficit en la comprensión de palabras aisladas. Su similitud con la demencia semántica (DS) ha sido controversial. Cierta evidencia sugiere que corresponden a un mismo espectro patológico caracterizado por severas dificultades semánticas tanto verbales como no verbales. Objetivo: analizar los criterios diagnósticos clínicos de la DS y la APPVs para delimitar si ambos síndromes pertenecen a una misma entidad diagnóstica de acuerdo con la literatura. Método: se realizó una revisión sistemática en PubMed, Ebsco y Science Direct de artículos publicados entre 1998 y 2020 que propusieran criterios nuevos de DS y/o APPVs o que aportaran algo novedoso a la clasificación. Resultados: se obtuvieron un total de 607 registros y un corpus final de 12 artículos. 3 de ellos proponen criterios diagnósticos nuevos y 9 aportan novedades a los criterios vigentes. Conclusiones: Las principales controversias entre los criterios diagnósticos de DS y APPVs radican en torno a la posible presencia de agnosia asociativa y/o prosopagnosia y a la consideración de alteraciones conductuales.

Correspondencia: Florentina Morello García flor.morellog@gmail.com Avenida Escalada 2411, CP 1439, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Buenos Aires, Argentina.



ABSTRACT

Background: Semantic variant primary progressive aphasia (svPPA) is a syndrome characterized by severe anomia and single word comprehension impairments. Its similarity to semantic dementia (SD) has been controversial. Some evidence suggests that both diagnoses correspond to the same pathological spectrum characterized by severe verbal and nonverbal semantic deficits. **Goal:** Analyze the SD and svPPA clinical diagnostic criteria in order to define whether both syndromes belong to the same diagnostic entity according to the literature. **Method:** a systematic review was performed in PubMed, Ebsco and Science Direct of articles published between 1998 and 2020 that proposed new criteria for SD and/or PPPVs or that contributed something new to the classification. **Results:** the results were 607 records and a final corpus of 12 papers. 3 of them propose new diagnostic criteria and 9 add new data to the current ones. **Conclusions:** The main controversy between the diagnostic criteria of SD and svPPA surrounds the possible presence of associative agnosia or prosopagnosia and the consideration of behavioral impairments.

RESUMO

Introdução: a afasia progressiva primária variante semântica (APPVs) é uma síndrome caracterizada por anomia grave e déficit na compreensão de palavras isoladas. Sua semelhança com a demência semântica (DS) tem sido controversa. Algumas evidências sugerem que correspondem ao mesmo espectro patológico caracterizado por graves dificuldades semânticas, tanto verbais quanto não verbais. **Objetivo:** analisar os critérios diagnósticos clínicos de DS e APPVs para definir se ambas as síndromes pertencem à mesma entidade diagnóstica de acordo com a literatura. **Método:** foi realizada revisão sistemática no PubMed, Ebsco e Science Direct de artigos publicados entre 1998 e 2020 que propuseram novos critérios para DS e/ou APPVs ou que contribuíram com algo novo para a classificação. **Resultados:** obteve-se um total de 607 registros e um corpus final de 12 artigos. 3 deles propõem novos critérios diagnósticos e 9 trazem novidades aos critérios atuais. **Conclusões:** As principais controvérsias entre os critérios diagnósticos para DS e APPVs residem na possível presença de agnosia associativa e/ou prosopagnosia e na consideração de alterações comportamentais.

Introducción

La afasia progresiva primaria (APP) es un síndrome clínico de etiología neurodegenerativa caracterizado por una afectación progresiva del lenguaje (Mesulam, 2001). Dentro de las tres variantes descritas, la semántica reviste particular interés debido a sus similitudes con el diagnóstico de demencia semántica.

La primera mención de una alteración progresiva del lenguaje fue realizada por Pick en 1892 quien describió a un paciente con dificultades del lenguaje que empeoraban con el tiempo y que también presentaba deterioro de la memoria y problemas conductuales (Ichimi et al., 2013; Mesulam, 2007). Cercano en tiempo, en 1893, Paul Sérieux publicó el caso de una mujer de 47 años con una pérdida progresiva de la comprensión de las palabras pero con memoria e inteligencia suficientemente preservadas (Mesulam, 2007). Varios años después comenzaron a surgir una seguidilla de reportes de pacientes con alteraciones progresivas del lenguaje pero con diversos perfiles de rendimiento a los que se les asignaron diferentes etiquetas diagnósticas. Resultan de particular relevancia los trabajos de Warrington (1975), Mesulam (1983, 1987) y Snowden et al. (1989) porque trazaron dos líneas teóricas diferentes.

En 1975, Warrington reportó tres casos de pacientes con atrofia asimétrica del lóbulo temporal anterior que presentaban deterioro selectivo de la memoria semántica y falla en el reconocimiento de objetos comunes (agnosia asociativa). Dichos pacientes tenían dificultades en la comprensión de palabras aisladas, en la denominación por confrontación visual y en la lectura de palabras irregulares.

Por su parte, en 1982, Mesulam reportó seis casos de pacientes con deterioro afásico lentamente progresivo sin trastornos intelectuales ni de conducta. La mayoría presentaba habla alterada, severamente no fluente, con alteraciones lexicales (anomia) y sintácticas. El progreso de la afectación permitió observar, también, alteraciones en la comprensión auditiva, la lectura y la escritura (en estadios moderados). Años después, en 1987, Mesulam se refirió a este cuadro utilizando la etiqueta *afasia progresiva primaria* (APP) y lo describió como un síndrome clínico caracterizado predominantemente por alteraciones progresivas en el lenguaje (afasia) que eran la principal causa del deterioro de las actividades de la vida diaria del paciente, al menos durante los primeros dos años desde el comienzo de los síntomas (Mesulam, 1987, 2007).

Posteriormente, Snowden et al. (1989), describen el caso de un paciente similar al de Warrington (1975) y utilizaron por primera vez la etiqueta *demencia semántica* (DS). De acuerdo con los autores, la alteración no sería exclusiva de la esfera del lenguaje lo que marcaba una importante diferencia con la APP planteada por Mesulam (1987). El término DS refiere a un deterioro semántico profundo y extenso que altera no solo el lenguaje sino también la memoria fáctica, el reconocimiento de objetos (Hodges et al., 1992).

De acuerdo con Hodges et al. (1992), el término APP debía reservarse para pacientes con afasia progresiva no fluente en la que el déficit afecte predominantemente la producción del lenguaje pero no cause afectación de la comprensión de palabras ni del conocimiento semántico no verbal. En esta línea de pensamiento, Grossman et al. en 1996 informaron una forma de trastorno progresivo del lenguaje con características muy similares a las de los pacientes descritos por Mesulam (1982), utilizando la etiqueta diagnóstica de *afasia progresiva no fluente* (APNF) (Ichimi et al., 2013).

De esta forma, se constituyen dos líneas principales en cuanto a la denominación de los cuadros caracterizados por alteraciones progresivas del lenguaje. Por un lado, los que distinguen y separan la *demencia semántica* (DS) y, por otro, los que incluyen bajo la etiqueta *afasia progresiva primaria* distintas variantes, dos fluentes (semántica y logopélica) y una no fluente (agramática) (Ichimi et al., 2013).

La DS se describe como un deterioro del lenguaje, de comienzo insidioso y curso progresivo, caracterizado por habla espontánea fluente y vacía, con pérdida del significado de las palabras, con dificultades en la denominación y la comprensión, sin afectación de la repetición de palabras o de la lectura y escritura al dictado de palabras regulares. Además, entre los criterios principales de diagnóstico se incluye la presencia de prosopagnosia asociativa y/o agnosia asociativa. La degeneración asociada con este cuadro es típicamente bilateral y asimétrica, afectando la región temporal anterior de ambos hemisferios (Neary et al., 1998).

Por su parte, los criterios internacionales consensuados para APP (Gorno-Tempini et al., 2011) definen tres variantes frecuentes: logopélica, agramática y semántica (APPVs). La variante semántica (APPVs) es la que se superpone y entra en conflicto con la DS. Según el consenso, la APPVs es un síndrome clínico caracterizado por déficits en la comprensión de palabras aisladas y severas anomias. Además de estos dos criterios principales, los pacientes deben presentar tres de las siguientes cuatro condiciones: deterioro en el reconocimiento de objetos, particularmente en ítems de baja frecuencia o familiaridad, alexia o agrafia de superficie, conservación de la repetición y/o de la producción del habla. La APPVs ha sido asociada con atrofia bilateral asimétrica de las porciones ventrales y laterales de los lóbulos temporales anteriores (Gorno-Tempini et al., 2011).

DS y APPVs refieren ambas a afectaciones predominantes del lenguaje, progresivas, donde se observan, principalmente, dificultades de origen semántico. Se diferencian por la presencia de agnosia y/o prosopagnosia asociativas como criterio obligatorio; indispensable en la DS pero no en la APPVs. Dicha distinción podría sugerir que la DS implica un daño completo del sistema semántico que compromete, no solo el procesamiento del lenguaje sino, también, el reconocimiento visual de rostros y objetos, mientras que la APPVs se limitaría solo a la semántica vinculada al lenguaje (O'Neill et al., 2006; Serrano et al., 2005).

Adlam et al. (2006), hallaron que los pacientes que califican para un diagnóstico de APPVs también lo hacen para uno de DS en la etapa temprana del cuadro, si se realiza una correcta manipulación de los estímulos que se utilizan en las evaluaciones. En consecuencia, los autores sugieren que la APPVs podría verse como un estadio inicial o moderado de DS; parte de un mismo espectro de alteración. Adlam et al. (2006) e Ichimi et al. (2013) sostienen que ambos diagnósticos corresponden a un mismo espectro patológico caracterizado por severas dificultades semánticas, las cuales no son solo verbales –aunque sean las predominantes–, sino también no verbales. Además, algunos autores (Ichimi et al., 2013; Modirrousta et al., 2013) sugieren que dentro de este espectro de afectación semántica también podrían encontrarse dificultades conductuales, las cuales son ignoradas en algunos de los consensos diagnósticos. Actualmente, el consenso diagnóstico internacional (Gorno-Tempini et al., 2011) no diferencia entre las etiquetas de APPVs y DS.

Teniendo en cuenta que una correcta delimitación de los criterios diagnósticos es clave para lograr un diagnóstico más preciso y un tratamiento más adecuado, se realizó una revisión sistemática de la bibliografía disponible desde 1998 a 2020 para analizar cuáles son las diferencias y similitudes entre los criterios diagnósticos clínicos de DS y APPVs y cuál es la postura que prevalece en la actualidad.

Método

Procedimiento

Se realizó una revisión sistemática de acuerdo con los lineamientos establecidos por la guía PRISMA (Moher et al., 2009). La búsqueda de artículos se realizó a través de las bases de datos PubMed, Ebsco y Science Direct en 2020. En los motores de búsqueda se utilizaron las palabras clave “semantic dementia”, “criteria” y “primary progressive aphasia”, las cuales se combinaron de la siguiente manera: “semantic dementia” AND “criteria” y “primary progressive aphasia” AND “criteria”. Se consideraron todos los artículos en inglés y/o español publicados desde 1998 hasta 2020. Posteriormente, se eliminaron los resultados duplicados y se seleccionaron los artículos que cumplieron con los siguientes criterios:

1. Artículos originales publicados en idioma inglés o español.
2. Estudios que refieran a la clasificación diagnóstica de DS o APPvs. Ya sean, consensos diagnósticos o artículos que aporten a la especificidad clínica de los criterios planteados.
3. Artículos que remitan a los criterios de diagnóstico clínico, entendidos como criterios neuropsicológicos o cognitivos.

No se consideraron aquellos artículos que remitieran a los criterios de apoyo, neuroimágenes, estudios histopatológicos y/o estudios genéticos, debido a que, a la actualidad, el diagnóstico de DS y de APPvs aún es predominantemente clínico.

Para la selección de los artículos finales se utilizó un enfoque de dos pasos. Se realizó un primer rastillaje a partir de los datos presentes en el título y el resumen de cada registro encontrado como resultado. Luego, la segunda etapa consistió en analizar los artículos completos para corroborar si cumplían con los criterios de inclusión previamente establecidos para, de esta forma, delimitar cuáles artículos integrarían finalmente la revisión.

Análisis de datos

Una vez seleccionados los artículos finales, se agruparon de acuerdo a si eran consensos diagnósticos o hallazgos que los cuestionaban.

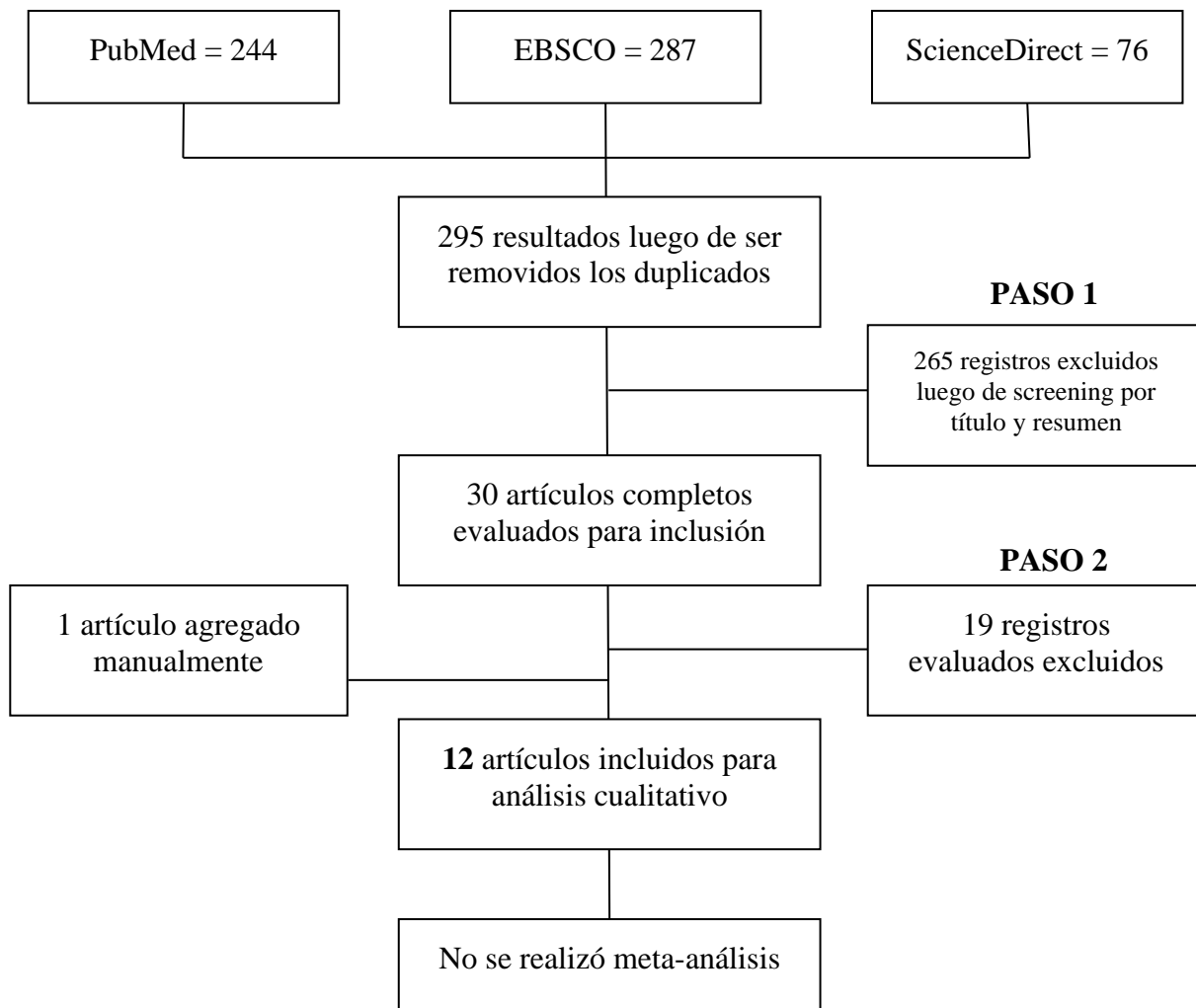
Con los artículos pertenecientes a consensos diagnósticos, se realizó un análisis de los criterios clínicos planteados, tanto para DS como para APPvs, en busca de similitudes y diferencias. Con los trabajos que cuestionan dichos criterios, se describió qué consenso diagnóstico se cuestionaba, qué metodología se utilizó y cuáles fueron los resultados obtenidos. Se separó a este último grupo de artículos en dos subclasificaciones, deterioro verbal y deterioro no verbal. A su vez, esta última subcategoría se dividió en reconocimiento visual y funciones ejecutivas.

Resultados

La búsqueda en las bases de datos arrojó un total de 607 registros, de los cuales 11 fueron artículos que cumplieron con todos los criterios de inclusión. Se decidió agregar manualmente el artículo “Primary Progressive Aphasia” de Mesulam (2001), debido a que no apareció en la búsqueda realizada en las bases de datos y resulta de relevancia. Por lo tanto, la presente revisión sistemática incluye un total de 12 artículos (Figura 1).

Figura 1

Diagrama de flujo del enfoque de dos pasos para la selección de artículos utilizado en la presente revisión sistemática



Análisis de la bibliografía

Los artículos incluidos en la presente revisión sistemática fueron publicados entre 1998 y 2017. La clasificación de los mismos para el desarrollo de su análisis se muestra en la Figura 2. Asimismo, las características centrales de las investigaciones que aportaron nuevos hallazgos a los criterios diagnósticos se detallan en la Tabla 1.

Figura 2

Clasificación de los artículos en dos grupos, consensos diagnósticos y hallazgos que cuestionan los criterios diagnósticos

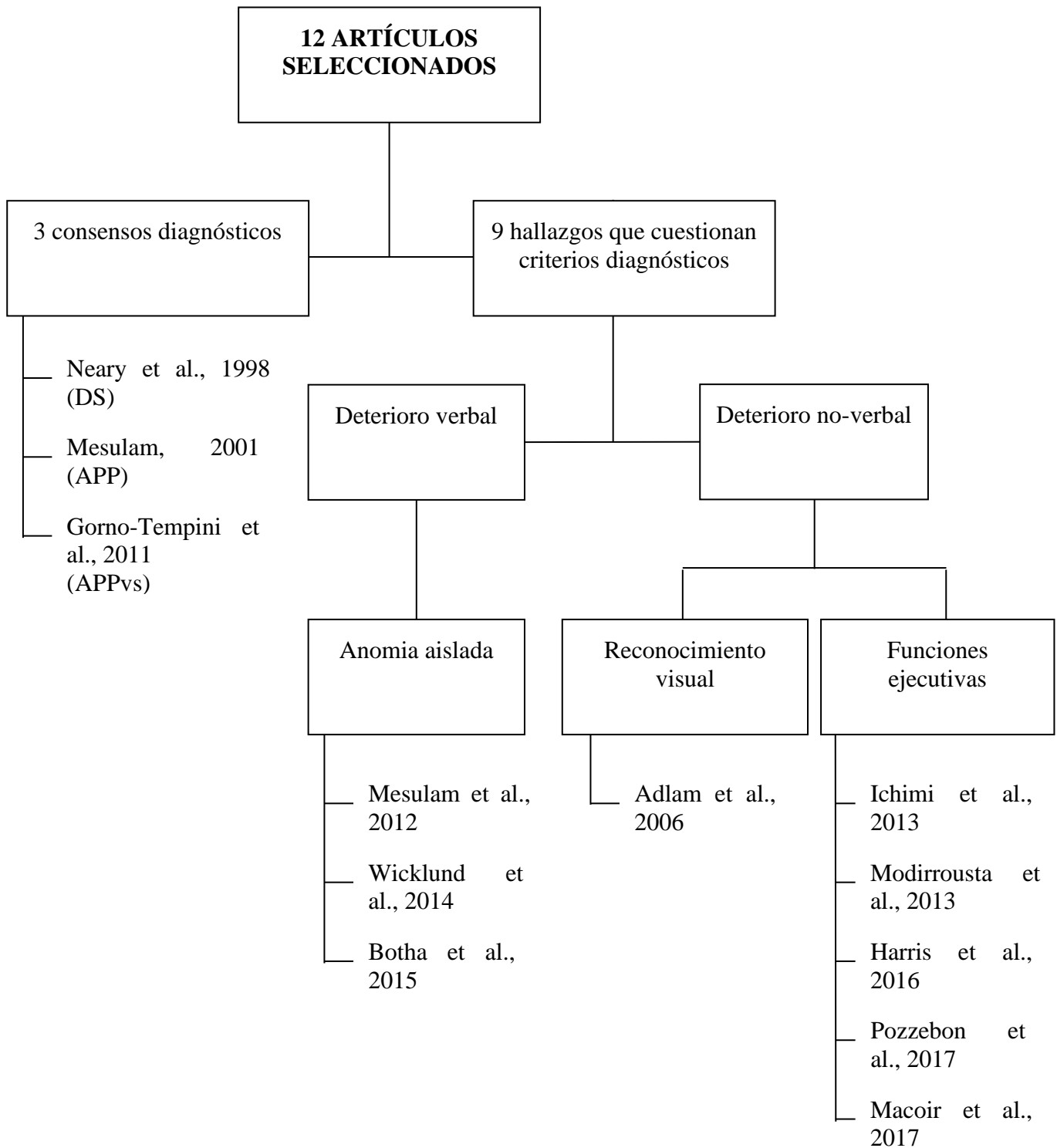


Tabla 1

Características principales de las investigaciones con hallazgos que cuestionan los criterios diagnósticos

ARTÍCULO	(n) GRUPO EXPERIMENTAL	(n) GRUPO CONTROL	TESTS DE EVALUACIÓN	DE PRINCIPALES RESULTADOS
Mesulam et al., 2012	APP = 25 - 10 APPva - 4 APPvs - 6 APPvl - 2 APPvm - 3 inclasificables \bar{x} edad: 65 (7.9) \bar{x} educación: 16 (2.1) WAB-AQ = 92 (4) De los inclasificables: Posible APPvs = 2 WAB-AQ = 97	Sanos = 37 \bar{x} edad: 62 (6.7) \bar{x} educación: 16 (2.4) WAB-AQ = 99 (1)	BNT CDRS MMSE NAT NAVS-SCTnc NAVS-SPPT(nc) PALPA PPT pictures PPVT REP6 SCT SPPT WAB-AQ WAB-R	- Anomia prominente sin alteraciones en la comprensión de palabras ni en el reconocimiento de objetos, en etapas tempranas de APPvs. - Establece la APPvm para producción agramática y deterioro en la comprensión. - El diagnóstico de APP también se puede hacer en pacientes con una duración de los síntomas menor a 2 años.
Wicklund et al., 2014	APPva = 23 \bar{x} duración: 3.5 (2.5-4.3) \bar{x} educación: 16 (13-17) WAB-AQ = 84.1 (74.7-88.6)*** APPvs = 6 \bar{x} duración: 3.8 (3.5-4.8) \bar{x} educación: 16 (14-18) WAB-AQ = 75.1 (72.7-88.7)** APPvl = 29 \bar{x} duración: 3 (2.3-5) \bar{x} educación: 16 (14-18) WAB-AQ = 81.6 (72.6-85.6)*** Inclasificables = 26 \bar{x} duración: 2.5 (2-3.9) \bar{x} educación: 14 (12-18) WAB-AQ = 90.8 (85.8-94.6)**	APDH = 21 \bar{x} duración: 3 (2.5-4.3) \bar{x} educación: 15 (13-17) WAB-AQ = 96.7 (95.8-98.7)	BNT DKEFS MoCA PPT Rey-O WAB-AQ WAB-R	- Los 6 pacientes inclasificables, fueron ligeramente más severos que los clasificados como APPva, APPvs y APPvl. Por lo cual, no se debe a la insensibilidad de los tests. - Se identificaron 2 grupos entre los inclasificables: uno con un perfil del habla y del lenguaje similar a APPvl leve, y el segundo a APPvs (n = 2). - Los inclasificables con perfil APPvs tenían anomia pero no pérdida del significado de las palabras, sugiriendo una etapa temprana de APPvs. - Los criterios actuales fallan en la detección de APPvs y APPvl iniciales.
Botha et al., 2015	APDH = 40	No hubo grupo control	ASRS BNT	- Proponen definiciones operacionales para

\bar{x} duración: 3.64 ± 1.8

\bar{x} educación: 15.31 ± 2.7

WAB-AQ = 91.68 ± 10.8

APPva = 12

\bar{x} duración: 2.5 ± 1.2

\bar{x} educación: 14.92 ± 2.8

WAB-AQ = 80.31 ± 14.0**

DS = 9

\bar{x} duración: 5.39 ± 3.7

\bar{x} educación: 16.78 ± 2.8

WAB-AQ = 80.54 ± 17.5

APPf = 4

\bar{x} duración: 2.75 ± 1.3

\bar{x} educación: 16.38 ± 2.9

WAB-AQ = 92.48 ± 5.2

APPvl = 52

\bar{x} duración: 3.44 ± 1.4

\bar{x} educación: 15.32 ± 2.6

WAB-AQ = 77.22 ± 15.8**

Inclasificables = 13

Adlam et al., 2006

APPf = 7

\bar{x} edad: 62.8 (57–72)

\bar{x} educación: 13 (10–16)

Batería estándar

Grupo 1= 20

\bar{x} edad: 71.8 (62–82)

\bar{x} educación: 10.8 (9–13)

Batería no verbal

Grupo 2 = 15

\bar{x} edad: 67.2 (54–80)

\bar{x} educación: 11.9 (9–19).

(MRI) Grupo 3= 12

\bar{x} edad: 65 (55–75)

FAS

PPT

Rostros famosos

Token Test

WAB-AQ

WAB-R

diagnosticar APP y APDH, agregando la afasia fluente (APPf) y la inclasificable.

- Sustituyen la etiqueta diagnóstica de APPvs por DS, para distinguir la APPf como un trastorno distinto.

- Caracterizan la afasia fluente (APPf) como anomia prominente sin déficits en la comprensión.

- *B. Estándar:*

Dígitos (WAIS)

FAS

GNT

MMSE

Rey-O

VOSP

- El grupo de APPf presentó alteración significativa en reconocimiento de objetos y su función, colores y sonidos asociados.

- Las alteraciones no verbales se relacionaban con la gravedad de la enfermedad, la familiaridad del elemento y la tipicidad del concepto/rasgo.

- En el grupo de pacientes, los deterioros verbales fueron más marcados que los déficits no verbales.

-La APPf es el estadio inicial de DS.

- *B. No verbal:*

CCT

LOST

PPT

Reconocimiento de sonido.

Reconocimiento

en uso de objeto.

Ichimi et al., 2013	<p>DS = 27 (APPvs = 12)</p> <p>\bar{x} edad: 67.9 ± 7.4</p> <p>\bar{x} duración: 2.9 ± 3.1</p> <p>\bar{x} educación: 11.1 ± 2.5</p> <p>APNF = 4 (APPva = 2, APPvl = 1)</p> <p>\bar{x} edad: 73.8 ± 3.3</p> <p>\bar{x} duración: 1.8 ± 1.0</p> <p>\bar{x} educación: 8.8 ± 0.5</p>	No hubo grupo control	<p>CDRS</p> <p>JSLTA</p> <p>MMSE</p> <p>NPI</p> <p>SRI</p> <p>Denominación de objetos.</p> <p>Emparejamiento figura-palabra.</p>	<p>- 15 pacientes con DS no cumplieron el criterio de APPvs por deterioro prominente del comportamiento.</p> <p>- DS y APPvs son una misma entidad, independientemente de sus asociaciones con diferentes severidades en los trastornos del comportamiento.</p>
Modirroust a et al., 2013	Revisión sistemática de investigaciones que reportaron sintomatología neuropsiquiátrica en pacientes con APP		<p>CDRS</p> <p>GDS</p> <p>FBI</p> <p>IAS</p> <p>NPI</p> <p>Semi-Structured Interview</p>	<p>- Los pacientes con APPvs presentan con frecuencia síntomas neuropsiquiátricos y en etapas tempranas.</p> <p>- Muchos de estos síntomas son semejantes a los de la variante conductual de la DFT, incluyendo pérdida de empatía, cambio en la conducta alimentaria y desinhibición.</p> <p>- Los síntomas neuropsiquiátricos deberían considerarse en el diagnóstico de APP.</p>
Harris et al., 2016	<p>DLFT = 81</p> <p>- Al menos una afectación conductual = 80 (98.8 %)</p> <p>- Al menos una afectación de lenguaje = 76 (93.8 %)</p> <p>- Al menos una afectación en ambas = 75 (92.6 %)</p>			<p>- 92.6% de los pacientes con DLFT mostraron deterioro en al menos un rasgo conductual y uno de lenguaje.</p> <p>- El consenso actual no refleja esta co-ocurrencia</p> <p>- La mayoría de pacientes con APPvs mostraron inicios de conducta perseverativa, estereotipada o compulsiva/ritualista.</p>
Macoir et al., 2017	<p>Seguimiento longitudinal: APPvs = 1</p> <p>Edad = 56</p> <p>Hombre</p> <p>Dominancia = derecha</p> <p>Educación = 14 años</p>	No hubo grupo control	<p>BECLA</p> <p>BNT</p> <p>BORB</p> <p>MEC</p> <p>MoCA</p> <p>PPT</p> <p>WAIS III</p> <p>Rey-O</p>	<p>- Se han observado dificultades disecutivas (inhibición, flexibilidad, memoria de trabajo, autorregulación) en etapas temprana y/o más avanzadas de las APP.</p> <p>- El seguimiento longitudinal</p>

			Stroop TMT	de un paciente con APPvs mostró deterioro en la inhibición y flexibilidad mental, junto con conductas obsesivo compulsivas.
Pozzebon et al., 2017	Entrevista a cónyuges de pacientes con: APPvs = 6 APPva = 2 APPvl = 5	No hubo grupo control	Entrevista semiestructurada a con cada cónyuge	- Se reportaron cambios en la cognición social en las tres variantes de APP aunque en distintas etapas de evolución de la enfermedad. - Se sugiere la posibilidad de que la APPvs y APPvl se presente inicialmente como cambios sutiles en la cognición social en lugar de alteraciones manifiestas del lenguaje.

Nota: * p <0.05 comparado con APPDH; **p <0.01 comparado con APPDH; ***p<0.0001 comparado con APPDH; APDH = apraxia progresiva primaria del habla; APNF = afasia progresiva no fluente; APP = afasia progresiva primaria; APPf = afasia progresiva primaria fluente; APPva = variante agramática de APP; APPvl = variante logopéica de APP; APPvm = variante mixta de APP; APPvs = variante semántica de APP; ASRS = Apraxia of Speech Severity Rating Scale; BECLA = Batterie d'Évaluation Cognitive du Langage; BNT = Boston Naming Test; BORB = Birmingham Object Recognition Battery; CCT = Camel and Cactus Test; CDRS = Clinical Dementia Rating Scale; DKEFS = Delis-Kaplan Executive Function System Card Sort; DLFT = Demencia Lobar Frontotemporal; DS = Demencia Semántica; FAS = Fluency Action and Letter; FBI = Frontal Behavioral Inventory; GDS = Geriatric Depression Scale; GNT = Graded Naming Test; IAS = Interpersonal Adjective Scales; JSLTA = Japanese Standard Language Test of Aphasia; LOST = Levels of Specificity and Typicality; MEC, Protocole Montré'al d'Évaluation de la Communication; MMSE = Mini-Mental State Examination; MoCA = Montreal Cognitive Assessment Battery; NAT = Northwestern Anagram Test; NAVS-SCTnc = Sentence Comprehension Test for non-canonical sentence of the Northwestern Assessment of Verbs and Sentences; NAVS-SPPT = scores on the Sentence Production Priming Test; NPI = Neuropsychiatric Inventory; PALPA (exceptional) = score derived from reading and spelling of exceptional words in the Psycholinguistic Assessment of Language Processing in Aphasia battery; PTT = Pyramids and Palm Trees Test; PPVT = Peabody Picture Vocabulary Test; REP6 = a subset of the six most difficult items in the repetition subtest of the WAB; Rey-O = Rey-Osterrieth Complex Figure Test; SCT = Sentence Comprehension Test; SPPT = Sentence Production Priming Test; SRI = Stereotypy Rating Inventory; TMT = Trail Making Test; VOSP = Visual Object and Space Perception Battery; WAB-AQ = Western Aphasia Battery-Aphasia Quotient; WAB-R = Western Aphasia Battery-Revised; WAIS III = Wechsler Adult Intelligence Scale; WPM = word-picture matching.

Consensos diagnósticos

El primer consenso diagnóstico hallado en la búsqueda fue propuesto por Neary et al. en 1998. En el mismo, se clasificó a la DS como uno de los 3 subtipos de la demencia lobar frontotemporal (DLFT), junto con la variante conductual y la afasia progresiva no fluente. En la descripción de los criterios, se alude a la DS como una afasia semántica con agnosia asociativa, de inicio insidioso y progresión gradual, en la cual el desorden semántico producía deterioro en la comprensión del significado de las palabras y/o la identidad de los objetos como características dominantes en el inicio y durante el transcurso de la enfermedad. Las alteraciones del lenguaje de los pacientes incluían un discurso espontáneo fluido pero vacío con la presencia de parafasias semánticas y dificultades para la denominación y la comprensión. En tanto los trastornos no verbales podían ser del orden del reconocimiento de rostros, prosopagnosia, y/o de los objetos, agnosia asociativa. Otros aspectos de la cognición, incluida la memoria autobiográfica, deberían encontrarse intactos o relativamente bien conservados. Finalmente, entre los criterios de apoyo se consideraba la posible presencia de alteraciones del comportamiento.

El segundo artículo que delimitó criterios clínicos aceptados internacionalmente fue publicado por Mesulam en 2001. El mismo no apareció en la búsqueda realizada por medio de las bases de datos, sin embargo, fue agregado manualmente al considerar las consultas realizadas a profesionales vinculados a la temática. Dicho trabajo establece los primeros criterios para APP que plantearon diferencias controversiales con el consenso de Neary et al. (1998). Si bien no se corresponde con un consenso diagnóstico internacional, el reconocimiento de este trabajo y su relevancia en el diagnóstico clínico de APP hacen que amerite ubicarlo junto con los consensos.

Mesulam (2001) planteó que la APP es un trastorno predominante del lenguaje, de inicio insidioso y progresión gradual, en el cual se pueden encontrar dificultades para la comprensión de palabras y para la denominación que limitan la vida diaria del paciente. Entre los criterios propuestos resaltó la ausencia de alteraciones conductuales, visuoespaciales, de reconocimiento visual, sensorio-motoras y de memoria episódica en los primeros dos años de la enfermedad. Y manifestó que, aunque otros dominios cognitivos se afecten después de los dos primeros años, el lenguaje se mantendría como la función más alterada en el curso de la enfermedad.

Además, Mesulam (2001) dividió a la APP en fluente (articulación, velocidad de emisión y longitud de frase conservada) y no fluente (articulación laboriosa y lenta, con frases anormalmente cortas). También diferenció a la APP de la DLFT, estableciendo que la mayoría de los pacientes con APP no presentan signos prominentes de apatía, desinhibición o disfunciones ejecutivas, al menos, hasta la etapa más tardía de la enfermedad.

Finalmente, el tercer consenso hallado en la búsqueda fue propuesto por Gorno-Tempini et al., en 2011. En el mismo, un grupo importante de autores dedicados al tema, plantearon el diagnóstico clínico como un proceso de dos pasos. En el primero, el profesional debe chequear si el paciente cumple con una versión modificada de los criterios propuestos por Mesulam (2001) para el diagnóstico de APP. Luego, se debe identificar si pertenece a una de las tres variantes más frecuentes de APP, a saber, agramática, semántica (APPvs) o logopéica. Los criterios clínicos para APPvs definen que el paciente tiene que cumplir con dos características principales, alteraciones en la denominación por confrontación y alteraciones en la comprensión de palabra aislada, y tres de cuatro condiciones, alteraciones en el conocimiento de los objetos, alexia o agrafia de superficie, repetición conservada y/o producción conservada.

Similitudes entre los criterios diagnósticos de DS y APPvs

Los puntos en común encontrados en los tres artículos mencionados previamente se refieren a que tanto la DS como la APPvs son alteraciones neurodegenerativas de inicio insidioso y progresión gradual, con afectación prominente del lenguaje, caracterizadas fundamentalmente por anomias y fallas en la comprensión de palabras. También comparten la posibilidad de que el paciente presente alexia o agrafia de superficie, así como que tenga preservada la repetición y la producción oral a nivel gramatical y motor. Asimismo, coinciden en los siguientes criterios excluyentes: alteraciones prominentes de la memoria episódica, memoria visual o habilidades visuoperceptivas desde el inicio de la enfermedad.

Diferencias entre los criterios diagnósticos de DS y APPvs

Una de las diferencias más relevantes entre los consensos mencionados remite a la presencia de agnosia asociativa o prosopagnosia. De acuerdo con Neary et al. (1998) ambos síntomas se encuentran dentro de los desórdenes perceptuales que, junto a otras alteraciones como las del lenguaje, resultan criterios principales para el diagnóstico de DS (agnosia asociativa y/o prosopagnosia). Por su parte, Mesulam (2001) consideró a las alteraciones visuoperceptivas dentro de los criterios excluyentes de APP, al menos durante los dos primeros años de deterioro cuando los déficits prominentes y principales se encuentran en la esfera del lenguaje. Finalmente, Gorno-Tempini et al. (2011), adoptando una posición intermedia, las incluye dentro de las cuatro posibles características de la APPvs.

Otra diferencia importante se relaciona con la presencia de alteraciones conductuales. Neary et al. (1998) describieron la aparición de pérdida de la simpatía y empatía, preocupaciones restringidas y/o mezquindad como aspectos conductuales que apoyan el diagnóstico clínico de la DS. Por el contrario, Mesulam (2001) especificó que la presencia de apatía significativa, desinhibición o disfunciones ejecutivas no estarían presentes en un comienzo sino en etapas tardías de la APP. De la misma manera, los criterios actuales (Gorno-Tempini et al., 2011) establecieron como criterio de exclusión, siguiendo lo planteado por Mesulam (2001), la presencia de alteraciones conductuales prominentes desde el inicio de la enfermedad y no especificaron ningún criterio conductual de apoyo para el diagnóstico de APPvs.

Hallazgos que cuestionan los diferentes criterios diagnósticos internacionales

Nueve de los artículos seleccionados presentan hallazgos que cuestionan los criterios analizados previamente. A grandes rasgos se pueden diferenciar dos grupos, los que hacen referencia a la presencia de cierto tipo de deterioro verbal no considerado en el consenso y los que resaltan las alteraciones no verbales. Las características centrales de cada uno de ellos se muestran en la tabla 1. A continuación, se detallan estos hallazgos.

Deterioro verbal: anomia aislada

En 2012, Mesulam et al., publicaron un estudio en el que buscaron determinar si los criterios diagnósticos de Gorno-Tempini et al. (2011) podían implementarse en estadios iniciales y moderados de la APP. Estudiaron a 25 pacientes que presentaban un deterioro insidioso y progresivo del lenguaje, con un cociente de afasia mayor a 85% (WAB), sin considerar el criterio de 2 años desde el inicio de los síntomas. Encontraron que estos 25 pacientes cumplían con los criterios necesarios para ser diagnosticados como APP (primer paso) y que 20 de ellos podían clasificarse dentro de las tres variantes más frecuentes (segundo paso). Sin embargo, algunos pacientes no se correspondían con estas presentaciones. Dos de ellos podían ser clasificados dentro de un subtipo mixto ya que tenían importantes deficiencias tanto en la gramática como en la comprensión de las palabras, mientras que los restantes tres no se correspondían con ninguna presentación reportada. Estos tres pacientes presentaban anomia prominente sin alteraciones en la comprensión. Luego de un período de seguimiento de 2 años, dos de los tres pacientes fueron reclasificados como APPvs. Los autores concluyeron, entonces, que la APPvs puede estar precedida por una etapa prodrómica en la cual los pacientes experimentan anomia prominente sin alteraciones en la comprensión de palabras ni en el reconocimiento de objetos. Por otro lado, el tercer paciente no clasificado empeoró la severidad de su anomia durante el seguimiento pero la misma se mantuvo como síntoma aislado. Esto llevó a que los autores plantearan la posibilidad de añadir una variante *anómica* de la APP entre las presentaciones frecuentes (Mesulam et al., 2012).

En sus conclusiones finales, Mesulam et al. (2012) critican al consenso de Gorno-Tempini et al. (2011) por no aclarar las pruebas específicas que deberían administrarse a los pacientes, solo mencionan el tipo de tarea, y por no detallar en qué momento de la evolución del cuadro puede detectarse una subtipificación de la enfermedad.

Otro estudio que apoya la presencia de anomia aislada en etapas iniciales de APPvs fue publicado por Wicklund et al. en 2014. Los autores plantearon que el consenso actual (Gorno-Tempini et al., 2011) falla en la detección de APPvs y APPvl en etapas iniciales. Dicha conclusión derivó de la imposibilidad para clasificar en una de las variantes frecuentes al 31% de los pacientes de su muestra. El análisis del perfil de rendimiento en tareas de lenguaje de estos pacientes permitió asignarlos a uno de dos grupos. El primero se asemejaba a una forma temprana de APPvl y el segundo a una APPvs. Estos últimos pacientes tenían anomias sin pérdida del significado de las palabras. Al igual que Mesulam et al. (2012), los autores plantearon la necesidad de proponer o desarrollar una batería estandarizada de pruebas con alta sensibilidad y especificidad para el diagnóstico.

Un año después, Botha et al. (2015) establecieron sus propias operacionalizaciones para diagnosticar APP y apraxia del habla (APDH). Entre sus críticas al consenso actual (Gorno-Tempini et al., 2011) indicaron que una gran proporción de pacientes permanecía inclasificable mientras que otros cumplían simultáneamente los criterios para más de una variante y que, además, existía incertidumbre respecto a la relación entre los trastornos motores progresivos del habla y la APP. Considerando estas limitaciones, los autores evaluaron prospectivamente una gran cohorte de pacientes con APP y/o APDH por posible etiología degenerativa, basándose en su nueva propuesta de criterios. En sus definiciones operativas, Botha et al. (2015) agregaron dos subtipos nuevos: afasia fluente (APPf) y afasia inclasificable (APPi). A su vez, sustituyeron la etiqueta diagnóstica de APPvs por DS, para distinguirla de APPf como un subtipo diferente. De acuerdo con los autores, la DS debía cumplir los criterios para el diagnóstico general de APP igual que en Gorno-Tempini et al. (2011) y, aunque proponen una caracterización ampliada y más detallada de los criterios centrales para definir la variante DS, la mayor diferencia con respecto a los criterios para APPvs (Gorno-Tempini et al., 2011) es que agregan el rendimiento alterado en reconocimiento facial como una característica de apoyo.

Botha et al. (2015), en línea con lo planteado previamente por Mesulam et al (2012) y Wicklund et al. (2014), consideraron importante añadir una variante de APP que se encontrara caracterizada por la presencia de anomia aislada. Este es el cuadro que denominaron *afasia fluente* (APPf). Según su operacionalización, la APPf también debía cumplir los criterios centrales para APP (Gorno-Tempini et al., 2011), y se caracterizaba por anomia prominente como aspecto fundamental, y, además, habla fluente, con sintaxis y prosodia conservadas, repetición de oraciones complejas relativamente conservada y poca o nula pérdida del significado de palabras. Los autores (Botha et al., 2015) sostuvieron que la APPf no sería una etapa inicial de DS sino un subtipo distinto (al estilo de la variante anómica planteada anteriormente por Mesulam et al., 2012). No obstante, debe destacarse que Botha et al. (2015) consideraron que una de las limitaciones de su investigación fue el número relativamente pequeño de sujetos con DS.

En conclusión, si bien se requiere mayor investigación para determinar si la anomia aislada se corresponde con una etapa inicial de APPvs o una variante distinta, existen coincidencias en relación a que un porcentaje de los pacientes que comienza con este síntoma en forma aislada progresará hacia una APPvs. Además, los estudios presentados plantean que tanto la

denominación como la comprensión de palabra aislada se encuentran más afectadas que el reconocimiento de objetos en pacientes con APPvs (Botha et al., 2015; Mesulam et al., 2012). Estos resultados son compatibles con lo planteado anteriormente por Adlam et al. (2006).

Deterioro no verbal: reconocimiento visual

Adlam et al. (2006) evaluaron a siete pacientes diagnosticados con APP fluente (ahora, APPvs) en tareas verbales y no verbales. Los autores sostenían que la variabilidad de tareas utilizadas en la evaluación diagnóstica sesgaba los resultados a los que se arribaba (APPf o DS) y que las diferencias halladas en la evaluación de agnosia asociativa y/o prosopagnosia eran de carácter cualitativo. Por tal motivo, evaluaron al grupo de pacientes con APPf y a un grupo control de sujetos sin lesión con una batería neuropsicológica estándar y una batería semántica que también evaluaba el rendimiento no verbal. Los resultados mostraron que los déficits en el grupo de pacientes no se limitaban al aspecto verbal puesto que, en relación con los controles emparejados, los pacientes tuvieron alteraciones en el conocimiento de los objetos en cuanto a su función, colores y sonidos asociados. Estos déficits se relacionaban con la severidad de la patología, la familiaridad del estímulo evaluado y la tipicidad del concepto/rasgo. A pesar de ello, hallaron que el deterioro verbal de los pacientes fue más marcado que el no verbal, no solo en las evaluaciones formales sino, también, en lo que respecta a las alteraciones de la vida diaria de los mismos.

Adlam et al. (2006) concluyeron que los pacientes con APPf tenían impedimentos no verbales delimitados que probablemente progresarían a un patrón que los investigadores de DLFT llamarían DS. Por lo cual, consideraron que lo apropiado era clasificar a estos pacientes como DS leve o de etapa temprana. También sugirieron que se modificaran los criterios consensuados de Neary et al. (1998) especificando que la agnosia asociativa y/o prosopagnosia no debían ser tan severas como para afectar las actividades de la vida diaria, ya que su identificación depende de la familiaridad y tipicidad de los estímulos utilizados en la evaluación.

Estas recomendaciones fueron consideradas en el consenso de Gorno-Tempini et al. (2011) puesto que se especifica que la alteración en el conocimiento de los objetos, uno de los cuatro criterios secundarios en el diagnóstico de APPvs, se percibe especialmente en ítems de baja frecuencia o familiaridad.

Deterioro no verbal: funciones ejecutivas

Otras investigaciones han encontrado que las alteraciones no verbales en APPvs no se limitan al reconocimiento de objetos o rostros familiares sino que pueden afectar, también, otros dominios cognitivos como las funciones ejecutivas (Harris et al., 2016; Ichimi et al., 2013; Macoir et al., 2017).

Macoir et al. (2017) encontraron dificultades disejecutivas en diferentes etapas de la progresión de las tres variantes de APP. Los autores revisaron diversos informes de pacientes con APP que reportaban la presencia de alteraciones ejecutivas. Los aspectos de las funciones ejecutivas (FE) en los que hallaron déficits fueron el control inhibitorio, la flexibilidad cognitiva, la parte ejecutiva de la memoria de trabajo y la autorregulación. Esta última vinculada a los siguientes síntomas neuropsiquiátricos: apatía, agitación, irritabilidad, impulsividad y desinhibición. A su vez, realizaron el seguimiento de un paciente con APPvs por tres años que mostró, desde el primer año, dificultades en la inhibición y, desde el segundo, agnosia asociativa junto con una conducta ritualista, estereotipada y obsesivo compulsiva. En el tercer año de seguimiento el deterioro también involucró afectación de la flexibilidad mental, aumento del discurso logorreico e intereses reducidos. Los autores concluyeron que la presencia de estos síntomas disejecutivos y neuropsiquiátricos no cuestionan la relevancia de los criterios actuales de APP (Gorno-Tempini et al., 2011) pero subrayaron que, si se evalúan específicamente, las funciones cognitivas sustentadas por estructuras frontales, también pueden verse afectadas. Sobre todo si se utilizan pruebas no verbales.

Las alteraciones conductuales fueron reportadas previamente por Harris et al. (2016) quienes revisaron los registros clínicos de la primera evaluación de 81 pacientes con DLFT para analizar la coocurrencia de alteraciones conductuales y del lenguaje. Los autores se basaron en las características de conducta y lenguaje establecidas por los criterios diagnósticos consensuados de DLFT (Neary et al., 1998) y APP (Gorno-Tempini et al., 2011). Los resultados mostraron que el 92.6% de los pacientes con DLFT tenían una combinación de al menos un rasgo de comportamiento y uno de lenguaje. Asimismo, la mayoría de pacientes con características de APPvs mostraban indicios tempranos de conducta perseverativa, estereotipada o compulsiva/ritualista. El deterioro en la denominación por confrontación fue muy frecuente en los pacientes con rasgos de la variante conductual de DLFT y la quinta parte de estos pacientes también presentaron deterioro en otras características

centrales relacionadas con la afectación semántica. Según los autores, esto resalta los vínculos entre las alteraciones semánticas y las conductuales, poniendo en cuestión la clasificación de APPvs como un trastorno primario del lenguaje.

En base a sus hallazgos, Harris et al. (2016) consideraron que la clasificación actual de APP que separa los síndromes del lenguaje de los del comportamiento –el deterioro conductual prominente es un criterio de exclusión de APP (Gorno-Tempini et al., 2011)- no refleja la alta frecuencia de las coocurrencias encontradas.

Un estudio similar (Pozzebon et al., 2017) también sugiere que podrían existir alteraciones en la cognición social en todas las variantes de APP aunque en diferentes estadios de la enfermedad. Con el objetivo de comprender acerca de la experiencia conyugal de vivir con personas con APP, los autores entrevistaron en profundidad a los cónyuges de 13 pacientes diagnosticados según los criterios actuales (Gorno-Tempini et al., 2011). Indagaron acerca de los primeros signos de aparición de la enfermedad y analizaron la información según los criterios del DSM-5 para el trastorno neurocognitivo leve. Los cónyuges de los 6 pacientes con APPvs señalaron como síntomas iniciales de la enfermedad cambios sutiles en la cognición social que se presentaron simultáneamente con dificultades del lenguaje. En relación con esto, describieron cambios de humor inesperados, fallas para reconocer claves sociales o expresiones emocionales en rostros, reducción de la empatía y retraimiento emocional en varios aspectos de sus relaciones. Cabe destacar que, en todos los casos, los cónyuges de los pacientes con APPvs reportaron que el mayor problema para ellos fue lidiar con las alteraciones conductuales de la pareja, presentes desde el inicio de la enfermedad, más que con las dificultades del lenguaje. Sin embargo, sólo buscaron ayuda profesional años después, cuando las dificultades del lenguaje se hicieron más pronunciadas y afectaron las interacciones diarias del paciente con otras personas. Considerando estos hallazgos, Pozzebon et al. (2017) plantearon que los criterios de Gorno-Tempini et al. (2011) deben ser revisados ya que las alteraciones en la esfera de la conducta podrían ser síntomas iniciales y simultáneos a los déficits del lenguaje en el caso de los pacientes con APPvs.

Otro estudio (Ichimi et al., 2013) que examinó la relación entre DLFT y APP también encontró alteraciones a nivel conductual. Los autores encontraron que 15 de sus 27 pacientes con DS no podían ser clasificados como APPvs debido a alteraciones prominentes del comportamiento, característica de exclusión en el diagnóstico inicial de APP. Por tal motivo, quedaron fuera del diagnóstico de APP los pacientes con tres o más de los siguientes síntomas conductuales: 1) desinhibición, 2) apatía o inercia, 3) pérdida de simpatía o empatía, 4) perseveración o estereotipia, 5) cambios en la alimentación.

Un aspecto a destacar del estudio de Ichimi et al. (2013) es que no se hallaron diferencias significativas en cuanto al rendimiento en denominación y emparejamiento de imágenes entre el grupo que cumplió los criterios tanto de DS como APPvs con respecto al grupo que sólo clasificó para DS. Tampoco se presentaron diferencias significativas en otras características, incluyendo el lado dominante de la atrofia y la duración del deterioro. Por ello, los autores concluyeron que DS y APPvs son condiciones idénticas, independientemente de su asociación con diversas alteraciones conductuales. El hecho de que más de la mitad de pacientes con DS no haya clasificado para APPvs, a pesar de presentar deterioros considerables del lenguaje, plantea un problema crucial en el proceso diagnóstico de las APP; por lo cual, los investigadores consideraron que es más importante delimitar qué subtipo de trastorno del lenguaje prevalece en el paciente, ya sea que exista o no una disfunción cognitiva de otro tipo y/o un trastorno del comportamiento (Ichimi et al., 2013).

Una revisión publicada en el mismo año por Modirrousta et al. (2013) examinó numerosos estudios que reportaban la fenomenología y frecuencia de los síntomas neuropsiquiátricos en pacientes con APP. La revisión encontró que los pacientes con APPvs presentaban síntomas neuropsiquiátricos de manera frecuente y a menudo en etapas iniciales de la enfermedad. Muchos de estos síntomas se asemejaban a los de la variante conductual de la DFT (DFTvc) incluyendo pérdida de empatía, cambios en la conducta alimentaria, comportamiento compulsivo y desinhibición. Además, los artículos que comparaban pacientes con APPvs y DFTvc reportaron que ambos mostraron alteraciones en la capacidad para mostrar emociones básicas. Las conductas alimentarias también estaban alteradas en ambos grupos aunque con diferentes patrones: los pacientes con DFTvc mostraron aumento e indiscriminación en el tipo de ingesta, mientras que los pacientes con APPvs fueron más selectivos. También se observó una prevalencia de conductas repetitivas en los pacientes con APPvs, tales como acumulación, estereotipias verbales y síntomas obsesivo-compulsivos. En síntesis, considerando lo hallado en la literatura, Modirrousta et al., 2013 plantearon que los síntomas neuropsiquiátricos son frecuentes en las etapas tempranas de APP y particularmente en la variante semántica, por lo cual deberían ser un aspecto a considerar para el diagnóstico además de las alteraciones del lenguaje.

Discusión

El objetivo de la presente revisión sistemática fue analizar las diferencias y similitudes entre los criterios diagnósticos de la DS y la APPvs, entre enero de 1998 y febrero de 2020, para delimitar si, de acuerdo a la literatura, ambos síndromes clínicos pertenecerían a una misma entidad diagnóstica.

Se encontraron tres artículos con criterios diagnósticos aceptados internacionalmente para la identificación tanto de DS como APPvs (Gorno-Tempini et al., 2011; Mesulam, 2001; Neary et al., 1998). Mientras que uno de estos trabajos (Neary et al., 1998) se refiere a las características de la DS, los otros dos (Gorno-Tempini et al., 2011; Mesulam, 2001) aluden al diagnóstico de APP. La principal similitud entre ambas entidades diagnósticas, considerando los consensos, radica en que se tratan de alteraciones progresivas del lenguaje en las que se identifica un déficit a nivel semántico. Mientras que la diferencia más importante entre dichos artículos radica en la presencia o no de agnosia asociativa y/o prosopagnosia para el diagnóstico. En tanto Neary et al. (1998) plantean que ambos síntomas son características principales y prominentes desde el inicio de la DS (Neary et al., 1998), Mesulam (2001) los demarca como criterios de exclusión para el diagnóstico de APP, al menos durante los 2 primeros años del deterioro (Mesulam, 2001).

Por su parte, el consenso diagnóstico más reciente (Gorno-Tempini et al., 2011) equipara los términos de DS y APPvs. Retoma el lineamiento principal de Mesulam (2001) para el diagnóstico general de APP y plantea, luego, los criterios para las tres variantes más frecuentes, agramática, logopéica y semántica. Para la APPvs se incluye la presencia de alteraciones visuoperceptivas propuesta por Neary et al. (1998) y lo observado por Adlam et al. (2006) al incorporar la alteración del conocimiento de los objetos, en especial de los de baja frecuencia o familiaridad como una de las cuatro posibles características secundarias de la APPvs.

Más allá de lo descrito en los consensos, otros trabajos (Harris et al., 2016; Ichimi et al., 2013; Macoir et al., 2017; Modirrousta et al., 2013; Pozzebon et al., 2017) plantean que las alteraciones no verbales en APPvs no se limitarían a dificultades en el reconocimiento de objetos o rostros sino que podría haber también afectaciones conductuales. Neary et al. (1998) describieron la posible aparición de pérdida de la simpatía y empatía, preocupaciones restringidas y/o mezquindad como criterios de apoyo para el diagnóstico de la DS pero Mesulam (2001) especificó la ausencia de apatía significativa, desinhibición o disfunciones ejecutivas, al menos hasta la etapa más tardía de la enfermedad, como condición para diagnosticar APP. Algunos autores, como Ichimi et al. (2013) entre otros, sostienen que la DS y la APPvs serían condiciones idénticas y que no se debería excluir del diagnóstico de APPvs a pacientes con alteraciones conductuales.

La mencionada controversia, sobre las dificultades conductuales, no se encuentra resuelta en los criterios actuales (Gorno-Tempini et al., 2011) y se deberán considerar en un futuro las mencionadas investigaciones (Harris et al., 2016; Ichimi et al., 2013; Modirrousta, et al., 2013; Pozzebon et al., 2017). La presencia frecuente y temprana de síntomas neuropsiquiátricos en APPvs, similares a los hallados en DFTvc (Harris et al., 2016; Modirrousta et al., 2013; Pozzebon et al., 2017) y las alteraciones semánticas halladas en pacientes con DLFvc cuestionan la clasificación de APPvs como un trastorno primario del lenguaje y plantean la posibilidad de que la DLFT se exprese a través de un espectro de patrones que pueden presentar alteraciones prominentes del lenguaje, alteraciones predominantes del comportamiento o una combinación de ambos.

Un estudio reciente (Macoir et al., 2017) ha encontrado, además, dificultades disejecutivas en las tres variantes de APP. Y en el seguimiento longitudinal por tres años de un paciente con APPvs se identificó deterioro en la inhibición y la flexibilidad mental; conducta ritualista, estereotipada y obsesivo compulsiva; y aumento del discurso logorreico e intereses reducidos. Lo cual abonaría la necesidad de considerar la afectación de otros dominios cognitivos dentro del diagnóstico de APPvs.

Nuevas investigaciones que evalúen el grado de alteración de las FE en las distintas etapas de APPvs, podrían esclarecer si la misma es un trastorno primario del lenguaje como planteó Mesulam (2001) o un déficit que afecta más que los procesos del lenguaje como afirmaban Hodges et al. (1992).

Otras investigaciones también han cuestionado la clasificación de las APP de Gorno-Tempini et al. (2011) en tres variantes frecuentes, planteando la posibilidad de que existan otras presentaciones, como la variante mixta caracterizada por producción agramática y deterioro en la comprensión (Mesulam et al., 2012) o la de anomia aislada (Botha et al., 2015; Mesulam et al., 2012; Wicklund et al., 2014). Nuevas investigaciones permitirán definir si esta última se trata de una etapa inicial de APPvs o de una variante independiente.

Finalmente, a pesar de que el último consenso diagnóstico (Gorno-Tempini et al., 2011) no distingue entre las etiquetas APPvs y DS, y esto sea sostenido por varias investigaciones (por ejemplo, Ichimi et al., 2013), la controversia sobre si refieren a la misma entidad diagnóstica sigue vigente. Una explicación posible, y que requiere aún más investigación, es que ambas entidades forman parte de un mismo espectro de degeneración lobar frontotemporal, tal como plantea Adlam et al. (2006).

En conclusión, los hallazgos realizados en la presente revisión resultan de relevancia para los profesionales del campo de la neuropsicología ya que, por un lado, profundizan en un debate aún no finalizado sobre dos etiquetas diagnósticas vigentes, y, por otro, muestran la necesidad existente de generar nuevos criterios diagnósticos que contemplen la evidencia acumulada en los últimos años y que sean explícitos en cuanto a las tareas necesarias para la evaluación de los sujetos. Ha pasado una década desde el último consenso diagnóstico internacional (Gorno-Tempini et al., 2011) y se ha observado que los pacientes, además de alteraciones del lenguaje, presentan dificultades en otros dominios cognitivos, aún en estadios tempranos. Un nuevo consenso diagnóstico debería revisar los criterios planteados y contemplar los hallazgos enumerados en la presente revisión, por ejemplo, las dificultades conductuales que pueden presentar los pacientes (Adlam et al., 2006; Harris et al., 2016; Ichimi et al., 2013; Maccoir et al., 2017; Modirrousta et al., 2013; Pozzebon et al., 2017). Además, como se ha mencionado, la especificación de cuáles son las pruebas neuropsicológicas que deberían utilizarse permitiría lograr un proceso diagnóstico más homogéneo y mayores comparaciones y colaboraciones entre investigaciones (Aguilar-Valera, 2019; Botha et al., 2015; Mesulam et al., 2012; Wicklund et al., 2014).

Declaración de conflicto de interés

Los autores declaran no tener ningún conflicto de interés económico, institucional, laboral o personal al realizar este artículo.

INFORMACIÓN Y ORCID DE LOS AUTORES

Raquel Talavera Baby: <https://orcid.org/0000-0001-7771-3576>

Florentina Morello García: <https://orcid.org/0000-0002-1294-5496>

Aldo Ferreres: <https://orcid.org/0000-0003-2297-305X>

REFERENCIAS

- Adlam, A.-L. R., Patterson, K., Rogers, T. T., Nestor, P. J., Salmon, C. H., Acosta-Cabrero, J., & Hodges, J. R. (2006). Semantic dementia and fluent primary progressive aphasia: two sides of the same coin? *Brain: A Journal of Neurology*, 129(Pt 11), 3066–80. <https://doi.org/10.1093/brain/awl285>
- Aguilar-Valera, J. A. (2019). Aplicación del enfoque neuropsicolingüístico en la evaluación, el diagnóstico y la intervención de las patologías del lenguaje: Antecedentes históricos y fundamentos metodológicos. *Cuadernos de Neuropsicología/Panamerican Journal of Neuropsychology*, 13(1). <https://doi.org/10.7714/CNPS/13.1.204>
- Botha, H., Duffy, J. R., Whitwell, J. L., Strand, E. A., Machulda, M. M., Schwarz, C. G., Reid, R. I., Spychalla, A. J., Senjem, M. L., Jones, D. T., Val Lowe, Clifford, & R. J., Josephs, K. A. (2015). Classification and clinicoradiologic features of primary progressive aphasia (PPA) and apraxia of speech. *Cortex*, 69, 220–236. <https://doi.org/10.1016/j.cortex.2015.05.013>
- Gorno-Tempini, M.L., Hillis, A.E., Weintraub, S., Kertesz, A., Mendez, M., Cappa, S.F., Ogar, J.M., Rohrer, J.D., Black, S., Boeve, B.F., Manes, F., Dronkers, N.F., Vandenberghe, R., Rascovsky, K., Patterson, K., Miller, B.L., Knopman, D.S., Hodges, J. R., Mesulam, M.M., & Grossman, M. (2011). Classification of primary progressive aphasia and its variants. *Neurology*, 76(11), 1006-1014. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e31821103e6>
- Grossman, M., Mickanin, J., Onishi, K., Hughes, E., D'Esposito, M., Ding, X. S., Alavi, A., & Reivich, M. (1996). Progressive nonfluent aphasia: language, cognitive, and PET measures contrasted with probable Alzheimer's disease. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 8(2), 135-154. <https://doi.org/10.1162/jocn.1996.8.2.135>
- Harris J, M, Jones M, Gall C, Richardson A, M, T, Neary D, du Plessis D, Pal P, Mann D, M, A, Snowden J, S, Thompson J, C. (2016). Co-Occurrence of Language and Behavioural Change in Frontotemporal Lobar Degeneration. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders Extra*, 6(2), 205–213. <https://doi.org/10.1159/000444848>
- Hodges, J. R., Patterson, K., Oxbury, S., & Funnell, E. (1992). Semantic dementia: Progressive fluent aphasia with temporal lobe atrophy. *Brain*, 115(6), 1783–1806. <https://doi.org/10.1093/brain/115.6.1783>
- Ichimi, N., Hashimoto, M., Matsushita, M., Yano, H., Yatabe, Y., & Ikeda, M. (2013). The relationship between primary progressive aphasia and neurodegenerative dementia. *East Asian Archives of Psychiatry*, 23(3), 120-125. <https://search.informit.org/doi/10.3316/informit.657522845774237> (Original work published September 2013)

- Macoir, J., Lavoie, M., Laforce, R., Brambati, S. M., & Wilson, M. A. (2017). Dysexecutive symptoms in primary progressive aphasia: Beyond diagnostic criteria. *Journal of Geriatric Psychiatry and Neurology*, 30(3), 151–161. <https://doi.org/10.1177/0891988717700507>
- Mesulam, M. M. (1982). Slowly progressive aphasia without generalized dementia. *Annals of Neurology*, 11(6), 592–598. <https://doi.org/10.1002/ana.410110607>
- Mesulam, M. M. (1987). Primary progressive aphasia—differentiation from Alzheimer's disease. *Annals of neurology*, 22(4), 533-534. <https://doi.org/10.1002/ana.410220414>
- Mesulam, M. M. (2001). Primary progressive aphasia. *Annals of Neurology*, 49(4), 425–432. <https://doi.org/10.1007/s00115-004-1770-z>
- Mesulam, M. M. (2007). Primary progressive aphasia: A 25-year retrospective. In *Alzheimer Disease and Associated Disorders* (Vol. 21). <https://doi.org/10.1097/WAD.0b013e31815bf7e1>
- Mesulam, M. M., Grossman, M., Hillis, A., Kertesz, A., & Weintraub, S. (2003). The core and halo of primary progressive aphasia and semantic dementia. In *Annals of Neurology* (Vol. 54). <https://doi.org/10.1002/ana.10569>
- Mesulam, M. M., Wieneke, C., Thompson, C., Rogalski, E., & Weintraub, S. (2012). Quantitative classification of primary progressive aphasia at early and mild impairment stages. *Brain*, 135(5), 1537–1553. <https://doi.org/10.1093/brain/aws080>
- Modirrousta, M., Price, B. H., & Dickerson, B. C. (2013). Neuropsychiatric symptoms in primary progressive aphasia: phenomenology, pathophysiology, and approach to assessment and treatment. *Neurodegenerative disease management*, 3(2), 133-146. <https://doi.org/10.2217/nmt.13.6>
- Moher, D., Liberati, A., Tetzlaff, J., Altman, D. G., & Group, T. P. (2009). Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement (Reprinted from *Annals of Internal Medicine*). *Physical Therapy*, 89(9), 873–880. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1000097>
- Neary, D., Snowden, J. S., Gustafson, L., Passant, U., Stuss, D., Black, S., Freedman, M., Kertesz, A., Robert, P. H., Albert, M., Boone, K., Miller, B. L., Cummings, J., & Benson, D. F. (1998). Frontotemporal lobar degeneration: A consensus on clinical diagnostic criteria. *Neurology*, 51(6), 1546–1554. <https://doi.org/10.1212/WNL.51.6.1546>
- O'Neill, S., Andreotti, M., & De Simone, V. (2006). Demencia semántica, una enfermedad de muchas palabras. *Revista de neurología*, 43(11), 685-689.
- Pozzebon, M., Douglas, J., & Ames, D. (2017). Spousal recollections of early signs of primary progressive aphasia. *International journal of language & communication disorders*, 53(2), 282-293. <https://doi.org/10.1111/1460-6984.12347>
- Serrano, C., Martelli, M., Harris, P., Tufro, G., Ranalli, C., Taragano, F., Tamaroff, L., & Allegri, R. F. (2005). Afasia progresiva primaria: variabilidad clínica. *Análisis de 15 casos. Rev Neurol*, 41(9), 527-33.
- Warrington, E. K. (1975). The selective impairment of semantic memory. *The Quarterly Journal of Experimental Psychology*, 27(4), 635–657. <https://doi.org/10.1080/14640747508400525>
- Wicklund, M. R., Duffy, J. R., Strand, E. A., Machulda, M. M., Whitwell, J. L., & Josephs, K. A. (2014). Quantitative application of the primary progressive aphasia consensus criteria. *Neurology*, 82(13), 1119–1126. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000000261>