



HACIA UN DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL ENTRE DEMENCIAS CORTICALES: UNA RESEÑA DE LITERATURA DE ESTUDIOS COMPARATIVOS

TOWARD A DIFFERENTIAL DIAGNOSIS OF CORTICAL DEMENTIAS: A LITERATURE REVIEW OF COMPARATIVE STUDIES

Juan Fernando Moreno Montoya
juanjfm0187@gmail.com

 ORCID: 0000-0003-1245-5742
UNIVERSIDAD CATÓLICA LUIS AMIGÓ
MEDELLÍN – COLOMBIA

Caterine López Suarez
caterine.lopezsu@amigo.edu.co

 ORCID: 0009-0006-0458-1705
UNIVERSIDAD CATÓLICA LUIS AMIGÓ
MEDELLÍN – COLOMBIA

Lina María Gallego Ramírez
lina.gallegoramirez@gmail.com

 ORCID: 0000-0002-4441-6206
UNIVERSIDAD CATÓLICA LUIS AMIGÓ
MEDELLÍN – COLOMBIA

Publicación: 09 de Septiembre del 2023
Publicación: 24 de Septiembre del 2023

HACIA UN DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL ENTRE DEMENCIAS CORTICALES: UNA RESEÑA DE LITERATURA DE ESTUDIOS COMPARATIVOS

Lina María Gallego Ramírez
ORCID: 0000-0002-4441-6206

Caterine López Suarez
ORCID: 0009-0006-0458-1705

Juan Fernando Moreno Montoya
ORCID: 0000-0003-1245-5742

<https://revista.scienceevolution.com/>

RESUMEN

El objetivo central de esta revisión literaria es desentrañar las diferencias estructurales y funcionales presentes en las demencias corticales para proporcionar herramientas esenciales para un diagnóstico diferencial preciso. Para lograr esto, se llevó a cabo una meticulosa selección y análisis de artículos provenientes de reconocidas bases de datos como Pubmed, Scopus y Google Académico, todos ellos filtrados según criterios de inclusión específicos. De esta exhaustiva revisión, surgieron dos hallazgos fundamentales: Primero, se destaca la crucialidad de la especificidad y sensibilidad en las pruebas psicométricas y biomarcadores. Segundo, se subraya la importancia cardinal de utilizar neuroimágenes estructurales y, aún más, la combinación de diferentes técnicas de neuroimagen para un diagnóstico diferencial de las demencias corticales. Dada la proyección creciente de las demencias corticales en la población y los múltiples factores y comorbilidades que presentan, las herramientas avanzadas de neuroimagen y pruebas rigurosas son vitales para lograr un diagnóstico temprano y adecuado.

Palabra clave: Demencias corticales; Diagnóstico diferencial; Neuroimágenes estructurales; Pruebas psicométricas; Biomarcadores

ABSTRACT

The central objective of this literature review is to unravel the structural and functional differences present in cortical dementias in order to provide essential tools for an accurate differential diagnosis. To achieve this, a meticulous selection and analysis of articles from renowned databases such as Pubmed, Scopus, and Google Scholar were undertaken, all of which were filtered based on specific inclusion criteria. From this thorough review, two fundamental findings emerged: firstly, the criticality of specificity and sensitivity in psychometric tests and biomarkers is highlighted. Secondly, the paramount importance of utilizing structural neuroimaging and, furthermore, the combination of different neuroimaging techniques for a differential diagnosis of cortical dementias is emphasized. In summary, given the rising projection of cortical dementias in the population and the multiple factors and comorbidities they present, advanced neuroimaging tools and rigorous tests are vital for achieving an early and proper diagnosis.

Keyword: Cortical dementias; Differential diagnosis; Structural neuroimaging; Psychometric tests; Biomarkers.





INTRODUCCIÓN

Las enfermedades neurodegenerativas, son un conjunto de entidades que se caracterizan por un síndrome neurodegenerativo progresivo que deteriora funciones cognitivas superiores como la memoria, el lenguaje, la comprensión, la orientación, la capacidad de aprendizaje y la conducta social. El mecanismo patogénico común en dichas enfermedades es la acumulación de agregados proteicos que causan un desbalance de la homeostasis y que generan procesos neurotóxicos que terminan en la pérdida selectiva de poblaciones de neuronas.

Las demencias corticales agrupan la enfermedad de Alzheimer (EA), la demencia por cuerpos de Lewy (DCL) y la demencia frontotemporal (DFT) y disfunción viene predominantemente de áreas corticales.

DEMENCIA POR ENFERMEDAD DE ALZHEIMER (EA).

La EA, es la causa más frecuente en demencias corticales, su prevalencia se sitúa entre 50 % y 60%. Compromete funciones cognitivas como la memoria, la orientación, el lenguaje, la capacidad de comprensión y de aprendizaje. La gran mayoría de casos, se presentan de manera esporádica y alrededor de 1% se relaciona con factores genéticos.

Durante el transcurso de la enfermedad, se extiende a áreas parietales y frontales, por su parte los depósitos de la beta-amiloide se observan en lóbulo temporal, parietal y frontal. Las áreas de proyección primaria sensoriales, la corteza motora y algunas estructuras subcorticales se encuentran relativamente conservadas incluso en fases tardías de la enfermedad.

La manifestación más temprana de la EA, son alteraciones en la memoria episódica lo que conlleva a dificultades en el aprendizaje, evocación de información verbal y espacial-temporal. La presencia de fibrillas intracelulares TAU, y agregaciones proteicas de la beta-amiloide en el espacio extracelular, son biomarcadores típicos de la EA y se asocian con la pérdida de neuronas, sinapsis y atrofia cerebral (Scheltens, P. et al. 2016). En la mayoría de casos las fibrillas intracelulares, comienzan en estructuras del lóbulo temporal medial como la corteza entorrinal y el hipocampo.

DEMENCIA POR CUERPOS DE LEWY (DCL)

La DCL, constituye la segunda causa de demencia cortical después de la EA, causando alrededor del 30 % de los casos con una mayor prevalencia en hombres. La DCL se diferencia de la EA, por una progresión mucho más rápida y significativa de los síntomas, hay una afectación mayor en los procesos atencionales que en la memoria en los primeros meses, síntomas motores en la marcha y el equilibrio.

Algunos criterios diferenciales, son tener sueño excesivo durante el día, mirada fija al infinito y episodios de lenguaje incoherente, otros síntomas incluyen alucinaciones visuales, alteraciones en el sueño REM y disfunciones autonómicas. La pérdida de neuronas colinérgicas está relacionada con las alteraciones hipocampales, mientras la pérdida de neuronas dopaminérgicas se asocia a los síntomas extrapiramidales observados en la EP.

Entre el 10% y 15%, hay presencia intracelular de depósitos de la proteína sináptica alfa-sinucleína, la cual también se observa en la EP existiendo una similitud en los síntomas, tratamientos y perfil neuropatológico (McKeith, 2006; Francis, 2009), haciendo que su diagnóstico inicial se confunda fácilmente.

DEMENCIA FRONTO TEMPORAL (DFT).

La DFT representa alrededor del 20% de los casos, se caracteriza por cambios significativos en la personalidad, déficits en función ejecutiva, cognición social o el lenguaje; existen tres variantes, la variante frontal o conductual, que representa el 90% de los casos, con una mayor incidencia en hombres, su cuadro sintomático inicia con cambios de personalidad, de comportamiento y alteraciones en la cognición social, se asocia a un daño bilateral de la corteza orbitofrontal, la áreas del cíngulo y la porción anterior de la ínsula (Iragorri, 2007).





La variante semántica, se caracteriza por una pérdida progresiva en la habilidad de comprender palabras, se puede observar parafasias semánticas o dificultades en la denominación y expresión de palabras, se relaciona con afectaciones de áreas perisilvianas izquierdas como los giros temporales inferior y medio (Mummery et al., 2000).

La variable restante, corresponde a la afasia primaria progresiva la cual puede ser fluente, no fluente, mixta o también llamada "logopénica". En la afasia fluente, hay parafasias semánticas y anomia, pero se conserva la sintaxis y aspectos fonológicos, se asocia a daño en áreas perisilvianas izquierdas y corteza parietal inferior.

La afasia no fluente, se aprecian parafasias fonémicas con agramatismo, apraxia del habla, anomia y disminución en la fluidez verbal secundaria a una atrofia fronto insular posterior izquierda.

La afasia progresiva mixta, se caracteriza por un habla lenta con dificultades frecuentes para hallar palabras y parafasias fonémicas, sin embargo, el control motor del lenguaje y la gramática no se encuentran alteradas, se asocia a atrofia en áreas posteriores perisilvianas y regiones parietales inferiores predominantemente en el hemisferio izquierdo (Bonner, Ash, & Grossman, 2010).

Las enfermedades neurodegenerativas representan un reto médico y social considerable, particularmente en lo que respecta al síndrome neurodegenerativo progresivo. Estas afecciones deterioran las funciones cognitivas esenciales, como la memoria y la comprensión, y están impulsadas, en gran medida, por la acumulación de agregados proteicos. Entre estas enfermedades, las demencias corticales, que incluyen la enfermedad de Alzheimer (EA), la demencia por cuerpos de Lewy (DCL) y la demencia frontotemporal (DFT), presentan características y desafíos únicos. Sin embargo, pese a la prevalencia y el impacto significativo de estas enfermedades, la comprensión de sus mecanismos y tratamientos sigue siendo insuficiente.

La problemática principal radica en la distinción y diagnóstico temprano de estas enfermedades, lo cual es esencial para proporcionar una intervención adecuada y mejorar el pronóstico del paciente. La EA, por ejemplo, es notable por afectar las funciones cognitivas, y su correlación con depósitos específicos de proteínas. La DCL, por otro lado, presenta desafíos en términos de diagnóstico debido a su similitud con otras enfermedades, y la DFT es notable por sus manifestaciones conductuales y lingüísticas.

El objetivo de este estudio es profundizar en la comprensión de estas tres demencias corticales, sus características distintivas, y las implicaciones clínicas de cada una. Al hacerlo, se busca arrojar luz sobre las posibles intervenciones y enfoques terapéuticos.

La justificación de esta investigación radica en la necesidad de abordar y entender estas enfermedades desde una perspectiva integradora. Las enfermedades neurodegenerativas no solo afectan a los pacientes, sino también a las familias y a la sociedad en general. A través de esta investigación, se pretende aportar al cuerpo de conocimiento existente y, potencialmente, influir en la atención y tratamiento de los pacientes en el futuro.

MÉTODO

1. Diseño de Estudio: Se llevó a cabo una revisión sistemática de la literatura, basada en estándares rigurosos y metodológicamente coherentes, con el propósito de analizar y sintetizar investigaciones relevantes relacionadas con demencias corticales.

2. Estrategia de Búsqueda: Para obtener una recopilación exhaustiva de literatura pertinente, se consultaron las bases de datos de PubMed y Scopus utilizando los descriptores: [Alzheimer disease], [body lewis dementia], [frontotemporal dementia], [body lewy dementia], [differential diagnosis], [cortical dementia], [neuropsychological assessment], [cognitive function], y [language impairment].

3. Criterios de Inclusión: Se seleccionaron artículos originales, revisiones y meta-análisis redactados tanto en inglés como en español que abordan las demencias corticales. Para garantizar la relevancia y calidad de los estudios en las secciones de resultados y discusión, se eligieron aquellos que:

- Realizaran comparaciones entre al menos dos de las tres demencias corticales mencionadas.
- Emplearan pruebas psicométricas, neuroimágenes estructurales, o muestras en biolíquidos en sus comparaciones.
- Presentaran resultados claros y específicos de las comparaciones entre las demencias.





4. Proceso de Selección: Siguiendo las pautas establecidas por la declaración PRISMA, se identificaron los artículos en las bases de datos mencionadas, incluyendo una búsqueda adicional en Google Académico. Luego, se ejecutó un proceso de filtrado para eliminar registros duplicados y se evaluó la elegibilidad de los artículos restantes según los criterios de inclusión.

5. Análisis de Datos: Una vez seleccionados, los hallazgos, técnicas y pruebas utilizadas en los estudios se detallaron en la sección de resultados. Posteriormente, en la discusión, se interpretaron estos hallazgos, identificando similitudes, diferencias, consistencia y validez entre las investigaciones, culminando en una síntesis concluyente sobre el estado actual del conocimiento en el ámbito de las demencias corticales.

DESARROLLO Y DISCUSIÓN

Pruebas psicométricas.

Las pruebas psicométricas tienen un papel primordial en el diagnóstico de las demencias debido a que permiten determinar el estado de diversas funciones cognitivas, el nivel de independencia y el desempeño del paciente en actividades diarias (Boller, Verny, Hugonot-Diener, & Saxton, 2002; Groth-Marnat, 2009). A continuación, se reportan los hallazgos de diversos estudios comparativos.

Braaten et al. (2006) compararon pacientes con EA, DFT y observaron que la función cognitiva más comprometida en el grupo con EA fue la memoria, particularmente la evocación tardía demorada, valorada por el subtest III de la escala de memoria de Wechsler III (WMS-III). Por su parte, el grupo de DFT presentó una puntuación menor en la función ejecutiva medida por el test de colores Stroop, ambos grupos tuvieron un desempeño similar en el TMT parte B.

Otra función comprometida en los pacientes con EA fue la habilidad de evocar el mayor número de palabras dentro de una categoría en un minuto, valorada por el test de fluencia semántica (semantic word fluency) obteniendo un rendimiento por debajo del grupo con DFT; rendimiento que se relacionó con la dificultad para encontrar palabras, una habilidad reportada por estudios como el primer síntoma de lenguaje que aparece en la EA.

Charro-Gajate, C., Diéguez-Perdiguero, E., González-Fernández, J. y Goñi-Imízcoz (2011) comparan un grupo de pacientes con EA Y DCL en cinco dominios cognitivos y reportaron que el índice total de memoria del examen cognitivo de Cambridge fue más bajo en los pacientes con EA en comparación con los pacientes con DCL. Por su parte, el grupo con DCL tuvo un desempeño menor en las tareas visoconstructivas y visoespaciales, exhibiendo dificultades significativas en la

realización del test del dibujo del reloj, también se reportó un rendimiento inferior en los test de dígitos directos e inversos de escala de memoria de Wechsler y puntuaciones significativamente menores en tareas de fluidez verbal semántica y fonológica.

Los resultados son consistentes con investigaciones anteriores que reportan que los pacientes con DCL tienen puntuaciones más altas en test de memoria, pero presentan dificultades en pruebas viso constructivas y atencionales. Los autores sugieren que los individuos con DCL tienen una mayor afectación en el proceso de recuperación de información que esté mediada por áreas frontales, mientras que los pacientes con EA presentan una disfunción en el almacenamiento de la información. Dichas diferencias se asociaron con la pérdida neuronal y la presencia de cuerpos de lewy en lóbulo frontal, temporal, parietal y núcleos subcorticales en pacientes con DCL, mientras que en la EA se relacionó con una afectación focalizada en corteza entorrinal y áreas de asociación corticales. Una de las limitaciones del estudio fue que los autores no pudieron descartar la posibilidad de la concomitancia de patologías en los grupos.

Kawai et al; (2013) observó que los pacientes con EA tuvieron un desempeño menor en los subtest de orientación de tiempo y recuerdo demorado delayed recall en el Miniexamen del estado mental, mientras que los pacientes con DCL presentaron rendimientos menores en los test de atención, repetición y copia. Con respecto a la escala (ADAS-Jcog) los pacientes con DCL presentaron un rendimiento mucho menor que el grupo con AE en los test de praxis constructiva (constructiva praxis). los pacientes con DCL tuvieron un menor desempeño en el puntaje total de la FAB, en los tres sets de las matrices de Raven y en los dígitos inversos en comparación con los pacientes con EA, los cuales a su vez



presentaron un rendimiento inferior en los subtest de memoria de la escala de memoria revisada de Wechsler WMS-R.

De acuerdo con el meta-análisis de Gurnani & Gavett (2017), la patología de EA afecta significativamente la memoria y el lenguaje mientras que la función más comprometida en la patología por CDL fue el dominio visoespacial, los autores enfatizan que en el análisis el tamaño del efecto entre las dos patologías en este dominio fue pequeño y no lograron demostrar que los déficits atencionales y de función ejecutiva son funciones capaces de diferenciar las patologías de EA y DCL como otros estudios reportaron.

Otro meta-análisis, focalizado en pruebas de memoria entre pacientes con DFT y EA. Hutchinson and Mathias (2007) indicó que los pacientes con DFT presentan un desempeño más alto en pruebas de memoria, incluyendo pruebas de recuerdo demorado, que los pacientes con EA, en congruencia con estos resultados Heidler et al; (2007) observaron resultados superiores en el test de aprendizaje de memoria auditiva de rey por parte de los pacientes con DFT que con EA.

Con respecto a la función de memoria, algunos autores sugieren que los pacientes con EA, tienen un déficit en la consolidación de información, daño secundario a procesos degenerativos de áreas temporales mediales, mientras que los paciente con DFT pueden presentar una relativa conservación de la función, sin embargo el desempeño en algunos test de memoria se puede ver comprometido por dificultades en la evocación y organización de la información, más que por fallas en la consolidación; no obstante algunos estudios no reportan diferencias significativas entre los dos grupos en tareas de evocación inmediata y demorada (Hornberger et al; (2010); Irish , Piquet , Hodges , Hornberger;2014).

Para limitar estas inconsistencias, Mansoor et al; (2015) realizan un estudio retrospectivo que comparó pacientes con DFT vc con pacientes con EA en tareas de memoria que prioricen la fase de consolidación, también estudiaron si existía una correlación del desempeño en las pruebas con índices volumétricos del lóbulo temporal medial.

Los autores observaron que los pacientes con DFT cv presentaron una mejor consolidación de información que el grupo con EA, al tener una mejor evocación demorada de información, también presentaron un puntaje de media mayor en la batería verbal de

aprendizaje de California, contrario a una de las hipótesis establecidas; los pacientes con DFT vc no presentaron diferencias significativas en la función ejecutiva en comparación con el grupo EA; algunos antecedentes señalan que en la DFT se compromete la capacidad de monitorear tareas y la detección de errores debido al daño frontal focal explicando desempeños inferiores en dicha función.

Al respecto, los autores proveen dos posibles explicaciones, una es que la batería verbal de aprendizaje de California no fue lo suficientemente sensitiva para establecer un déficit ejecutivo significativo y otra es que la neuropatología es difusa.

Un elemento importante en esta investigación fue la implementación de diferentes formas de evocación, se llevó a cabo una evocación libre, otra guiada y tareas de reconocimiento. Los autores no hallan una correlación entre los niveles volumétricos del lóbulo temporal medial y la consolidación y sugieren que en la EA y la DFT se presentan daños en subregiones diferentes del hipocampo.

Una función específica de la memoria que implica la integración de atributos fue investigada por Della Sala, Parra, Fabi, Luzzi, and Abrahams (2012) los cuales compararon pacientes con EA, DCL, FTD en el desempeño de una tarea que integraba colores y objetos. (Temporary memory binding (TMB)

Los resultados indicaron que el grupo con EA demostró un déficit significativo en la tarea, en comparación con los otros grupos, resultado congruente con el estudio de Cecchini et al., (2017) en el cual se observó un rendimiento menor en pacientes con EA que un grupo de DFT vc en una tarea de integración de colores y formas, y con el estudio de Kozlova, I., Parra, M. A., Titova, N., Gantman, M., & Sala, S. D. (2021) donde se reportó un desempeño menor en la versión revisada del TMB Flash-card version of the TMB en los pacientes con EA.

Los autores sugieren que la tarea de integración que usaron presentó una alta sensibilidad y especificidad en el diagnóstico de EA y utilidad para la diferenciación con otras demencias.



Estudios con neuroimágenes estructurales.

El uso de neuroimágenes estructurales y funcionales ha constituido una herramienta fuertemente recomendada por el consenso diagnóstico (DSC), ya que, permite evidenciar cambios secundarios al proceso neurodegenerativo, como atrofas focales o generalizadas, incluso en estados asintomáticos.

Barber et al. (2001) comparan medidas de atrofia del lóbulo temporal en regiones mediales y laterales entre pacientes con EA y DCL. Se observó que los pacientes con DCL, demostraron mayores volúmenes hipocampales y parahipocampales con respecto al grupo de EA, la atrofia hipocampal fue más prominente en regiones anteriores en este grupo.

Tam et al. (2005) realizaron un estudio en el cual el grupo con EA exhibió los niveles más altos de atrofia temporal, seguido del grupo con DCL y una afectación significativa en memoria pero un mejor rendimiento en tareas atencionales, viso espaciales y de función ejecutiva en comparación con el grupo de DEP Y DCL.

Whitwell et al (2007), reportan diferentes niveles de atrofia cerebral y expansión ventricular en pacientes con diferentes patologías neurodegenerativas, entre ellas EA, EA con DCL, DCL y DFT.

Seeley et al; (2009) comparan varios grupos de pacientes con EA, DFT vc, DS, APP, SCB y dos grupos controles y observaron que cada síndrome exhibió una afectación particular en redes neuronales específicas, El grupo con EA demostró una atrofia significativa del lóbulo temporal medial, área posterior del cíngulo/precuneus y áreas tempo parietales laterales, asociándose principalmente a una disfunción de memoria episódica. DFT vc, exhibió una degeneración en el cíngulo (cingulate) regiones fronto insulares, el estriado (striatal) y áreas frontopolares, relacionándose primordialmente con déficits de conducta.

Harper et al. (2017), identifican patrones de atrofia en pacientes con EA de inicio temprano, tardío, con mutación en presenilina. Los autores observaron, que los pacientes con EA presentaron una disminución extensiva en áreas temporoparietales, el grupo de inicio temprano de EA en lóbulo parietal izquierdo y el grupo de inicio tardío en áreas mediales del lóbulo temporal.

Ng et al; (2021), estudia las afectaciones de redes neurales por atrofia en pacientes con EA y DFT vc. Los autores encontraron, más daño en la conectividad de áreas subcorticales y corticales de la red ventral atencional, especialmente en estriado, ínsula y tálamo. En comparación con el grupo de EA, el cual exhibió más afectación en la red por defecto particularmente en áreas del hipocampo, precúneo, corteza intraparietal e inferior.

Muestras en biofluidos.

La búsqueda de biomarcadores en el líquido cefalorraquídeo (LCR), en el diagnóstico temprano de la EA, ha ganado una considerable aceptación en la comunidad médica, autores como Galasko (2015) considera que los niveles de la proteína beta-amiloide en LCR, son útiles en el diagnóstico diferencial y monitoreo de la EA. De acuerdo con el meta análisis de Mavroudis, Petridis, Chatzikonstantinou & Kazis (2020) los niveles de α -sinucleína en LCR contribuyen en la distinción entre la DCL y la EA, siendo más bajos en la DCL. Esta reducción, se asocia a disfunciones enzimáticas que resultan en una acumulación mayor de la proteína en el cerebro.

En este sentido, autores como Paraskevaidis et al; (2017) conducen un estudio empleando espectroscopia vibracional en el plasma sanguíneo de pacientes con diferentes enfermedades neurodegenerativas, con el fin de detectar biomarcadores en estadios tempranos de EA y estudiar si el análisis espectral posibilita la diferenciación de pacientes con EA de otras enfermedades neurodegenerativas. También se evidenció, niveles mayores de la proteína gliofibrilar ácida (GFAP), en los pacientes con EA y DCL con respecto al grupo control y PSP.

Otros biomarcadores asociados a la proteína Tau y daño neuronal, han sido estudiados extensivamente y en el año 2016 se incluyen en el sistema de clasificación ATN (Amyloid/Tau/Neurodegeneration), el cual congrega los 7 principales biomarcadores en la EA.

Los autores sugieren que ciertos biomarcadores, en plasma sanguíneo tienen un gran potencial en el diagnóstico temprano y diferenciación de EN. Una desventaja de la obtención de muestras de LCR, es que son invasivas al requerir una inyección, punción lumbar que puede conllevar a molestias para el paciente; por esta razón la búsqueda de biomarcadores en otros fluidos como en el plasma sanguíneo-suero, la orina y la saliva ha sido estudiada por su fácil obtención.





DISCUSIÓN

De acuerdo al análisis documental se discuten tres aspectos, la especificidad y la sensibilidad de pruebas psicométricas con relación a funciones cognitivas comprometidas en estadios tempranos, la utilidad de biomarcadores en biofluidos y la implementación de neuroimágenes estructurales en la diferenciación de las demencias corticales.

Estudios como pruebas y test psicométricos son la sensibilidad y especificidad, la primera hace referencia a la capacidad de la prueba para identificar positivos verdaderos y la segunda para identificar negativos verdaderos.

Estudios como el Chouliaras et al; (2017) aportan información acerca de la sensibilidad y la especificidad de 4 biomarcadores en plasma sanguíneo, estudios con un enfoque similar podrán ayudar a identificar cual biomarcador tiene una mayor sensibilidad y especificidad para cada tipo de demencia cortical y contribuir a un diagnóstico diferencial; estos dos indicadores se deben tener presente a la hora de elegir los test psicométricos con el fin de focalizar realmente la función cognitiva que se desea estudiar. En este sentido, los hallazgos de Abrahams (2012) sugieren que pruebas de integración como la TMB presentan una alta sensibilidad y especificidad en el diagnóstico de EA y utilidad para la diferenciación con otras demencias y en el estudio de la subprueba III de la batería de Aprendizaje Auditivo Verbal de Rey (RAVLT)

La especificidad y la sensibilidad en los test, podrían aportar información primordial para una caracterización detallada de la función cognitiva evaluada, por ejemplo, para la EA la disfunción de memoria se asocia más con dificultades en la retención(almacenamiento) de información mientras que para la DFT con déficits en la organización y retrieval (mirar cita con EEG). Por su parte, Braaten et al (2006) sugieren que las pruebas de memoria demorada son sugestivas para diferenciar la DEA de la DFT, esta posición es congruente con el estudio de Mansoor et al; (2015) el cual se reporta un olvido más rápido por parte de los pacientes con EA que los pacientes con DFT vc, sugiriendo dificultades en el mantenimiento de la información en la memoria.

En este sentido autores como Shaik y Varma (2012) recomiendan descartar que la dificultad

para encontrar palabras no sea secundaria a un déficit de lenguaje, que la dificultad para mantenerse en una tarea no se deba a un span de memoria corto, que la ejecución de actividades de la vida diaria no se relacione con alteraciones visoespaciales o que la habilidad de reconocer rostros no está asociada con daños perceptuales.

Otro aspecto importante en el diagnóstico diferencial, es identificar las similitudes y diferencias entre las variables atípicas, como la EAvc y la DFT vc; la observación de una amnesia severa en pacientes con DFT vc puede llevar a una simulación de EA y a su vez una afectación significativa en funciones ejecutivas en pacientes con EA pueden conducir a un diagnóstico erróneo de DFT (Schubert et al. 2016) en este sentido se reportan casos de diagnósticos erróneos de DFT que posteriormente resultan confirmados como casos de EA en análisis postmortem (Rabinovici et al; 2011).

Por otro lado, varios estándares recomiendan la utilización de neuroimágenes como MRI en el diagnóstico temprano y diferencial de las demencias, diversos estudios han observado una correlación entre el daño estructural y el rendimiento funcional. estudios que reportan que el nivel de pérdida de materia gris se asoció con los rendimientos en test estandarizados y con el grado de severidad de la patología, al respecto ... en este sentido autores afirman que la atrofia medial temporal afecta la memoria y el lenguaje, la atrofia temporal posterior impacta la función visoespacial y ejecutiva, mientras que la atrofia prefrontal se asocia a los cambios de conducta, lenguaje y función ejecutiva observados en la DFT (Erkkinen, Kim & Geschwind; 2018) 54 55.

Por su parte, autores como recomiendan que la combinación de diversas técnicas de neuroimágenes como la MRI permiten evidenciar de una manera más detallada los cambios neuropatológicos en las demencias.

En cuanto a una correlación entre el nivel de atrofia y el nivel de acumulación proteica se encuentran hallazgos contrastantes, autores como Chételat et al; (2010) encontraron una correlación alta entre los depósitos de la beta amiloide y el nivel de atrofia en estadios tempranos de la EA y Whitwell et al; (2007) observan diferentes niveles de atrofia para la deposición de la α -sinucleína en y la deposición de la beta-amiloide en pacientes con EA, y EA con DCL. Por su parte Josephs et al; (2007) concluyen que la cantidad de depósito de la betoamilodie no determina per-set el nivel de atrofia cortical, futuras





investigaciones podrán esclarecer cómo la presencia de diferentes depósitos proteicos influyen en los procesos de atrofas.

CONCLUSIONES

El diagnóstico diferencial en las demencias corticales es, sin lugar a duda, uno de los desafíos más intrincados a los que se enfrenta la neurología contemporánea. Esta dificultad emana de la complicada trama de las neuropatías, la diversidad de factores etiológicos y ambientales que pueden actuar como desencadenantes o aceleradores de estas afecciones, y la constante posibilidad de que distintas patologías coexistan en un mismo individuo, añadiendo capas adicionales de complejidad al cuadro clínico.

La revisión exhaustiva de la literatura existente nos brinda algunas pistas y herramientas para enfrentar estos desafíos diagnósticos. Por ejemplo, hay una creciente evidencia que señala que la adopción de estudios con diseño longitudinal puede ser particularmente beneficiosa. Esta modalidad permite rastrear y documentar la evolución de las funciones cognitivas claves a lo largo del tiempo. Cuando estos estudios se complementan con una amalgama de pruebas, como análisis de muestras biológicas y técnicas avanzadas de neuroimágenes (que pueden detallar niveles de atrofia cerebral y depósitos proteicos), se genera un mapeo más completo y detallado de la progresión de la enfermedad.

Un claro ejemplo de la eficacia de este enfoque es el estudio llevado a cabo por Ramanan et al. (2017). En su investigación, se pudo observar que, si bien en las fases iniciales tanto pacientes con Enfermedad de Alzheimer (EA) como con Demencia Frontotemporal variante comportamental (DFT vc) muestran déficits en áreas ejecutivas, la evolución y gravedad de estos déficits difiere sustancialmente entre ambos grupos a lo largo de un seguimiento de tres años. Específicamente, se encontró que los pacientes con DFT vc tienden a experimentar un deterioro más pronunciado en la función ejecutiva y manifiestan conductas de desinhibición de mayor severidad en comparación con aquellos diagnosticados con EA.

Por otra parte, más allá de rastrear la evolución de las demencias, es imperativo afinar nuestras herramientas diagnósticas. La sensibilidad y especificidad de las pruebas actuales deben ser objeto de constante

revisión y validación. Estudios dirigidos a evaluar estas métricas no solo pueden ayudar a identificar con precisión la demencia subyacente, sino que también pueden facilitar la identificación temprana de funciones cognitivas específicas que podrían ser indicativas de una patología sobre otra. En esencia, mediante una combinación de estudios longitudinales, técnicas avanzadas de neuroimágenes y pruebas diagnósticas más precisas, podemos esperar acercarnos cada vez más a un diagnóstico diferencial exacto y oportuno de las demencias corticales.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Barber, R., Ballard, C., McKeith, I. G., Gholkar, A., & O'Brien, J. T. (2000). MRI volumetric study of dementia with Lewy bodies: a comparison with AD and vascular dementia. *Neurology*, 54(6), 1304-1309. <https://doi.org/10.1212/wnl.54.6.1304>.
- Barber, R., McKeith, I. G., Ballard, C., Gholkar, A., & O'Brien, J. T. (2001). A comparison of medial and lateral temporal lobe atrophy in dementia with Lewy bodies and Alzheimer's disease: magnetic resonance imaging volumetric study. *Dementia and geriatric cognitive disorders*, 12(3), 198-205. <https://doi.org/10.1159/000051258>.
- Boller, F., Verny, M., Hugonot-Diener, L., & Saxton, J. (2002). Clinical features and assessment of severe dementia. A review. *European journal of neurology*, 9(2), 125-136. <https://doi.org/10.1046/j.1468-1331.2002.00356.x>.
- Bonner, M. F., Ash, S., & Grossman, M. (2010). The new classification of primary progressive aphasia into semantic, logopenic, or nonfluent/agrammatic variants. *Current neurology and neuroscience reports*, 10(6), 484-490. <https://doi.org/10.1007/s11910-010-0140-4>.
- Braaten, A. J., Parsons, T. D., McCue, R., Sellers, A., & Burns, W. J. (2006). Neurocognitive differential diagnosis of dementing diseases: Alzheimer's Dementia, Vascular Dementia, Frontotemporal Dementia, and Major Depressive Disorder. *The International journal of neuroscience*, 116(11), 1271-1293. <https://doi.org/10.1080/00207450600920928>.





Cecchini, M. A., Yassuda, M. S., Bahia, V. S., de Souza, L. C., Guimaraes, H. C., Caramelli, P. et al. (2017). Recalling feature bindings differentiates Alzheimer's disease from frontotemporal dementia. *Journal of Neurology*, 264(10), 2162-2169.

Charro-Gajate, C., Diéguez-Perdiguero, E., González-Fernández, J. y Goñi-Imízcoz, M. (2011), estudio comparativo de las características neuropsicológicas de la demencia por cuerpos de Lewy y de la enfermedad de Alzheimer. *Psicogeriatría*, 3(2), 97-99.

Chételat, G., Villemagne, V. L., Bourgeat, P., Pike, K. E., Jones, G., Ames, D., Ellis, K. A., Szoeke, C., Martins, R. N., O'Keefe, G. J., Salvado, O., Masters, C. L., Rowe, C. C., & Australian Imaging Biomarkers and Lifestyle Research Group (2010). Relationship between atrophy and beta-amyloid deposition in Alzheimer disease. *Annals of neurology*, 67(3), 317-324. <https://doi.org/10.1002/ana.21955>

Della Sala, S., Parra, M. A., Fabi, K., Luzzi, S., & Abrahams, S. (2012). Short-term memory binding is impaired in AD but not in non-AD dementias. *Neuropsychologia*, 50, 833-840.

Erkkinen, M. G., Kim, M. O., & Geschwind, M. D. (2018). Clinical Neurology and Epidemiology of the Major Neurodegenerative Diseases. *Cold Spring Harbor perspectives in biology*, 10(4), a033118. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a03311>.

Galasko D. (2015). Expanding the Repertoire of Biomarkers for Alzheimer's Disease: Targeted and Non-targeted Approaches. *Frontiers in neurology*, 6, 256. <https://doi.org/10.3389/fneur.2015.00256>.

Groth-Marnat, G. (2009). *Handbook of psychological assessment* (5th ed.). Hoboken, NJ: John Wiley & Sons.

Gurnani, A. S., & Gavett, B. E. (2017). The Differential Effects of Alzheimer's Disease and Lewy Body Pathology on Cognitive Performance: a Meta-analysis. *Neuropsychology review*, 27(1), 1-17. <https://doi.org/10.1007/s11065-016-9334-0>.

Harper, L., Bouwman, F., Burton, E. J., Barkhof, F., Scheltens, P., O'Brien, J. T., Fox, N. C., Ridgway, G., & Schott, J. M. (2017). Patterns of atrophy in pathologically confirmed dementias: a voxelwise analysis. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, 88(11), 908-916.

Harper L, Bouwman F, Burton EJ, et al. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2017;88:908-916.

Hornberger, M., Piguet, O., Graham, A. J., Nestor, P. J., & Hodges, J. R. (2010). How preserved is episodic memory in behavioral variant frontotemporal dementia?. *Neurology*, 74(6), 472-479.

<https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e3181cef85d>

Hutchinson, A. D., & Mathias, J. L. (2007). Neuropsychological deficits in frontotemporal dementia and Alzheimer's disease: a meta-analytic review. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*, 78(9), 917-928.

<https://doi.org/10.1136/jnnp.2006.100669>

Iragorri Cucalón, Ángela María. (2007). Demencia frontotemporal. *Revista Colombiana de Psiquiatría*, 36(Suppl. 1), 139-156. Retrieved May 30, 2023, from <http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sciarttext&pid=S0034-745020070005000012&lng=en&tlng=es>.

Irish, M., Piguet, O., Hodges, J. R., & Hornberger, M. (2014). Common and unique gray matter correlates of episodic memory dysfunction in frontotemporal dementia and Alzheimer's disease. *Human brain mapping*, 35(4), 1422-1435.

<https://doi.org/10.1002/hbm.22263>.

Josephs, K. A., Whitwell, J. L., Ahmed, Z., Shiung, M. M., Weigand, S. D., Knopman, D. S., Boeve, B. F., Parisi, J. E., Petersen, R. C., Dickson, D. W., & Jack, C. R., Jr (2008). Beta-amyloid burden is not associated with rates of brain atrophy. *Annals of neurology*, 63(2), 204-212.

<https://doi.org/10.1002/ana.21223>.

Kawai, Y., Miura, R., Tsujimoto, M., Sakurai, T., Yamaoka, A., Takeda, A., Arahata, Y., Washimi, Y., Kachi, T., & Toba, K. (2013).

Neuropsychological differentiation between Alzheimer's disease and dementia with Lewy bodies in a memory clinic. *Psychogeriatrics: the official journal of the Japanese Psychogeriatric Society*, 13(3), 157-163.

<https://doi.org/10.1111/psyq.12019>.

Kozlova, I., Parra, M. A., Titova, N., Gantman, M., & Sala, S. D. (2021). Alzheimer's Disease and Parkinson Dementia Distinguished by Cognitive Marker. *Archives of clinical neuropsychology: the official journal of the National Academy of Neuropsychologists*, 36(3), 307-315.





Mansoor, Y., Jastrzab, L., Dutt, S., Miller, B. L., Seeley, W. W., & Kramer, J. H. (2015). Memory profiles in pathology or biomarker confirmed Alzheimer disease and frontotemporal dementia. *Alzheimer disease and associated disorders*, 29(2), 135–140. <https://doi.org/10.1097/WAD.0000000000000062>.

Mavroudis, I. A., Petridis, F., Chatzikonstantinou, S., & Kazis, D. (2020). A meta-analysis on CSF neurogranin levels for the diagnosis of Alzheimer's disease and mild cognitive impairment. *Aging clinical and experimental research*, 32(9), 1639–1646. <https://doi.org/10.1007/s40520-019-01326-z>.

McKeith, I. G., Dickson, D. W., Lowe, J., Emre, M., O'Brien, J. T., Feldman, H., Cummings, J., Duda, J. E., Lippa, C., Perry, E. K., Aarsland, D., Arai, H., Ballard, C. G., Boeve, B., Burn, D. J., Costa, D., Del Ser, T., Dubois, B., Galasko, D., Gauthier, S., ... Consortium on DLB (2005). Diagnosis and management of dementia with Lewy bodies: third report of the DLB Consortium. *Neurology*, 65(12), 1863–1872. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000187889.17253.b1>.

Mummery, C. J., Patterson, K., Price, C. J., Ashburner, J., Frackowiak, R. S., & Hodges, J. R. (2000). A voxel-based morphometry study of semantic dementia: relationship between temporal lobe atrophy and semantic memory. *Annals of neurology*, 47(1), 36–45.

Ng, A., Wang, J., Ng, K. K., Chong, J., Qian, X., Lim, J., Tan, Y. J., Yong, A., Chander, R. J., Hameed, S., Ting, S., Kandiah, N., & Zhou, J. H. (2021). Distinct network topology in Alzheimer's disease and behavioral variant frontotemporal dementia. *Alzheimer's research & therapy*, 13(1), 13. <https://doi.org/10.1186/s13195-020-00752-w>.

Otros biomarcadores asociados a la proteína Tau y daño neuronal, han sido estudiados extensivamente y en el año 2016 se incluyen en el sistema de clasificación ATN (Amyloid/Tau/Neurodegeneration) el cual congrega los 7 principales biomarcadores en la EA (Jack et al; 2016).

Rabinovici, G. D., Rosen, H. J., Alkalay, A., Kornak, J., Furst, A. J., Agarwal, N., Mormino, E. C., O'Neil, J. P., Janabi, M., Karydas, A., Growdon, M. E., Jang, J. Y., Huang, E. J., Dearmond, S. J., Trojanowski, J. Q., Grinberg, L. T., Gorno-Tempini, M. L., Seeley, W. W., Miller, B. L., & Jagust, W. J. (2011). Amyloid vs FDG-PET in the differential diagnosis of AD and FTL. *Neurology*, 77(23), 2034–2042. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e31823b9c5e>.

Ramanan, S., Bertoux, M., Flanagan, E., Irish, M., Piguet, O., Hodges, J. R., & Hornberger, M. (2017). Longitudinal Executive Function and Episodic Memory Profiles in Behavioral-Variant Frontotemporal Dementia and Alzheimer's Disease. *Journal of the International Neuropsychological Society : JINS*, 23(1), 34–43. <https://doi.org/10.1017/S1355617716000837>.

Schubert, S., Leyton, C. E., Hodges, J. R., & Piguet, O. (2016). Longitudinal Memory Profiles in Behavioral-Variant Frontotemporal Dementia and Alzheimer's Disease. *Journal of Alzheimer's disease : JAD*, 51(3), 775–782. <https://doi.org/10.3233/JAD-150802>.

Seeley, W.W., y Miller, B.L. (2018). Demencia frontotemporal. En J. Jameson, A.S. Fauci, D.L. Kasper, S.L. Hauser.

Shaik SS, Varma AR (2012) Differentiating the dementias: a neurological approach. *Prog Neurol Psychiatry*. <https://doi.org/10.1002/pnp.224>

Tam, C. W., Burton, E. J., McKeith, I. G., Burn, D. J., & O'Brien, J. T. (2005). Temporal lobe atrophy on MRI in Parkinson disease with dementia: a comparison with Alzheimer disease and dementia with Lewy bodies. *Neurology*, 64(5), 861–865. <https://doi.org/10.1212/01.WNL.0000153070.82309.D4>.

Whitwell, J. L., Jack, C. R., Jr, Parisi, J. E., Knopman, D. S., Boeve, B. F., Petersen, R. C., Ferman, T. J., Dickson, D. W., & Josephs, K. A. (2007). Rates of cerebral atrophy differ in different degenerative pathologies. *Brain : a journal of neurology*, 130(Pt 4), 1148–1158. <https://doi.org/10.1093/brain/awm021>.

