

Perspectiva Clínica de la Afasia Progresiva Primaria: Una Aproximación desde el Modelo de la Clasificación de las Afasias de Alfredo Ardila

Yamile Bocanegra García^{1*}, David Pineda Salazar^{1,2} y Francisco Lopera Restrepo¹

¹Grupo de Neurociencias de Antioquia, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia.
Medellín, Colombia.

²Grupo de Neuropsicología y conducta. GRUNECO, Facultad de Medicina, Universidad
de Antioquia. Medellín, Colombia.

Nota de Autor

Yamile Bocanegra García  <https://orcid.org/0000-0003-3064-2509>

David A. Pineda  <https://orcid.org/0000-0002-1080-4796>

Francisco Lopera  <https://orcid.org/0000-0003-3986-1484>

Correspondencia relacionada a este artículo deberá dirigirse a Yamile Bocanegra García.
Sede de Investigación Universitaria SIU, código postal 050010, Medellín, Colombia. Correo
electrónico: yamile.bocanegra@gna.org.co

Resumen

La afasia progresiva primaria (APP) es un síndrome clínico, de etiología neurodegenerativa, caracterizado por un trastorno progresivo del lenguaje, con relativa preservación de otros dominios cognitivos en las fases iniciales del cuadro clínico. La clasificación sugerida en los criterios diagnósticos incluye tres variantes basadas en el perfil de deterioro lingüístico: agramática, semántica y logopénica. Al tratarse de una condición neurodegenerativa, la clasificación de la APP no se corresponde con otras clasificaciones de afasias derivadas de pacientes con patología vascular. A pesar de esta consideración, en este artículo queremos retomar la propuesta de clasificación de las afasias planteada por el profesor Alfredo Ardila en el año 2010, porque consideramos que ofrece elementos clínicos que ayudan a explicar aspectos lingüísticos de las tres variantes de la APP. En su modelo, Ardila establece una distinción entre afasias primarias, afasias secundarias y sugiere una tercera afasia disejcutiva; propone además que las afasias primarias, esto es, la afasia de Broca y de Wernicke están asociadas a un trastorno de la *secuenciación* y de la *selección*, respectivamente. Estos dos trastornos podrían ser extrapolados a la semiología observada en las diferentes variantes de la APP. Consideramos que los modelos teóricos de la organización cerebral del lenguaje y la semiología de las afasias propuesta por Ardila nos permiten tener una mejor aproximación clínica-semiológica del paciente afásico, independientemente de si el trastorno es adquirido por una lesión cerebral aguda o por una lesión cerebral crónica como la observada en las enfermedades neurodegenerativas. El presente artículo tiene como objetivo realizar una revisión de las características clínicas de la APP y plantear una posible articulación con la propuesta de clasificación de las Afasias de Ardila a partir de la discusión de tres casos clínicos.

Palabras clave: afasia, afasia progresiva primaria, eje paradigmático, eje sintagmático, secuenciación, selección

Clinical Perspective of Primary Progressive Aphasia: An Approach from the Model of Alfredo Ardila's Classification of Aphasias

Abstract

Primary progressive aphasia (PPA) is a clinical syndrome of neurodegenerative etiology, characterized by a progressive language disorder with relative preservation of other cognitive domains in the early stages of the clinical presentation. The suggested classification in classic diagnostic criteria includes three variants based on the profile of linguistic impairment: agrammatic, semantic, and logopenic. As it is a neurodegenerative condition, the classification of PPA does not correspond to other aphasia classifications derived from patients with cerebrovascular disease. Despite this consideration, in this article we want to return to the proposal for the classification of aphasias raised by Professor Alfredo Ardila in 2010, because we consider that it offers clinical elements that help explain linguistic aspects of the three variants of the APP. In his model, Ardila establishes a distinction between primary aphasias, secondary aphasias and suggests a third dysexecutive aphasia; he also proposes that primary aphasias, that is, Broca's and Wernicke's aphasia, are associated with a *sequencing* and *selection* disorder,

respectively. These two disorders could be extrapolated to the semiology observed in the different variants of PPA. We consider that the theoretical models of the cerebral organization of language and the semiology of aphasias proposed by Ardila allow us to have a better clinical-semiological approach to the aphasic patient, regardless of the etiology. The present article aims to review of the clinical characteristics of the PPA and to propose a possible articulation with the proposal for the classification of Ardila's Aphasias based on the discussion of three clinical cases.

Keywords: aphasia, primary progressive aphasia, paradigmatic axis, syntagmatic axis, sequencing, selection

Perspectiva Clínica de la Afasia Progresiva Primaria: Una Aproximación desde el Modelo de la Clasificación de las Afasias de Alfredo Ardila

Bajo la influencia de Alexander Luria, el profesor Ardila tuvo un gran interés por entender la organización cerebral de los procesos cognitivos. Sus trabajos sobre la evaluación y el diagnóstico clínico de los síndromes neuropsicológicos focales representan un legado para la neuropsicología y la neurología del comportamiento.

El profesor Ardila siempre tuvo un gran interés y pasión por comprender la organización cerebral del lenguaje y sus trastornos. Su producción académica sobre lenguaje y afasias es incalculable y en la actualidad es considerado uno de los afasiólogos más influyentes del siglo. Escuchar al profesor Ardila y leer su obra, hizo que muchos profesionales en neuropsicología y neurología del comportamiento perdiéramos el miedo a la exploración clínica de una función tan compleja como es el lenguaje, y sin duda, sus enseñanzas marcaron nuestra praxis profesional.

En este sentido, bajo la tutoría del profesor Ardila, en Colombia se diseñó un proyecto de investigación, siguiendo el modelo del análisis clínico de casos con síntomas similares en el discurso; en este proyecto, se propuso una estrategia cualitativa para la evaluación clínica de los pacientes afásicos, enfocada en los componentes neurolingüísticos del discurso y en la clasificación de los errores de la conducta verbal (Lopera, 1987). Esta evaluación derivó a la categorización y caracterización de los diferentes síndromes afásicos (Montañez, 1987), a la clasificación de las alteraciones afásicas de la lectura y la escritura (Ardila y Rosselli, 1987) y al análisis anatómico-clínico, mediante la determinación de la lesión crucial, relacionada con cada síndrome afásico, utilizando las imágenes de la tomografía axial computarizada (Bustamante, 1987). Este trabajo detallado de investigación sobre la neuropsicología del lenguaje, desarrollado por primera vez en Colombia, resultó en la creación, en 1983, del grupo de afasias de la universidad de Antioquia, el cual se convirtió, diez años después, en el Grupo de Neurociencias de Antioquia.

La extensa investigación en el área del lenguaje del profesor Ardila, le permitió proponer una caracterización clínica de los diferentes tipos de afasias, desarrollar modelos de clasificación y proponer teorías explicativas sobre procesamiento neurolingüístico. En 1996 junto con el neurólogo Frank Benson publicó el libro "*Aphasia*", cuyo objetivo fue proponer una clasificación de las afasias basada en la integración del modelo de Boston con el modelo Luriano (Benson y Ardila, 1996). En el año 2010 Ardila reformuló su clasificación y permanentemente estuvo proponiendo nuevos modelos de organización cerebral del lenguaje, derivados del análisis anatómico-clínico, de acuerdo con los hallazgos de la resonancia magnética funcional del cerebro (Ardila, 2010).

En nuestro ejercicio clínico, hemos tenido la oportunidad de evaluar y seguir pacientes con enfermedades neurodegenerativas, entre ellas la Afasia Progresiva Primaria (APP) y consideramos que, gracias a las enseñanzas del Profesor Ardila, hemos logrado tener una mejor exploración clínica de los pacientes con esta condición. Si bien, la APP es una entidad nosológica que tiene su propio sistema de clasificación, nosotros consideramos que el modelo de clasificación de afasias propuesto por Ardila puede compartir elementos comunes, pero sobre todo puede aportar a la comprensión de algunos aspectos semiológicos de esta enfermedad.

Dado este contexto, el presente artículo tiene como objetivo realizar una revisión de las características clínicas de la APP y plantear una posible articulación con la propuesta de

clasificación de las Afasias del profesor Alfredo Ardila. En la primera sección se describirán los aspectos generales de la APP y las características clínicas asociadas a las tres variantes. Posteriormente, se retomará la propuesta de clasificación de las Afasias de Ardila formulada en el año 2010 y finalmente se planteará una posible articulación entre ambas propuestas a partir de la discusión de casos clínicos.

1. Afasia Progresiva Primaria

La APP es un síndrome clínico caracterizado por un deterioro insidioso y progresivo del lenguaje, con relativa preservación de otros dominios cognitivos en las fases iniciales del cuadro clínico (Kertesz y Harciarek, 2014; Mesulam, Rogalski, et al., 2014). Esta condición neurodegenerativa es causada por diferentes entidades neuropatológicas, las cuales comprometen el hemisferio cerebral dominante para el lenguaje y cuyas manifestaciones clínicas pueden variar en función del nivel de la red de lenguaje comprometida (Mesulam et al., 2022)

Contexto Histórico

Las primeras descripciones clínicas de lo que hoy se conoce como APP datan de finales del siglo XIX. Inicialmente, Arnold Pick y Paul Sériex describieron casos de pacientes con alteraciones del lenguaje de curso progresivo, asociadas a atrofia del lóbulo temporal izquierdo (Spatt, 2003). En el siglo XX, se publicaron varios casos en los cuales se resaltaba la presencia de un síndrome afásico, pero de naturaleza progresiva, que comprometía inicialmente el sistema semántico y el gramatical. En 1975 Warrington describió tres pacientes con cambios atróficos difusos que tenían un compromiso selectivo de la memoria semántica, caracterizado por alteraciones en el conocimiento de los objetos (Warrington, 1975). En 1982 Mesulam describió una serie de casos con “afasia lentamente progresiva,” en ausencia de cambios comportamentales y de deterioro cognitivo generalizado (Mesulam, 1982), asociada a cambios atróficos de la región perisilviana izquierda (Mesulam, 1987).

Posteriormente fueron acuñados algunos términos de lo que hoy se conoce como las variantes clínicas de la APP. Por ejemplo, en 1989 Snowden, Goulding, & Neary, introdujeron el término demencia semántica (DS), cuyos criterios clínicos y diagnósticos se formalizaron en 1992 (Hodges et al., 1992). En 1996, Grossman y colaboradores sugirieron el término “afasia no fluente progresiva” y en el 2004 Gorno-Tempini et al., propusieron el concepto de variante logopénica para referirse a una tercera presentación clínica de la APP. Tanto la variante semántica como la no-fluente se incluyeron en los criterios de demencia fronto-temporal (DFT) a finales de la década de los 90' (Neary et al., 1998). Finalmente, en el año 2011, se formularon los criterios diagnósticos para las tres presentaciones clínicas que serán descritas en los siguientes apartados (Gorno-Tempini et al., 2011).

Criterios Diagnósticos

Inicialmente, los pacientes deben cumplir unos criterios generales que incluyen: 1. Alteraciones del lenguaje de curso gradual y progresivo (e.g., producción, comprensión, denominación, repetición); 2. Las alteraciones del lenguaje deben causar interferencia en las actividades de la vida diaria y 3. El síndrome afásico es el que sobresale en el cuadro clínico en las fases iniciales de la enfermedad. Para el diagnóstico inicial se excluyen pacientes cuyo síndrome afásico es explicado por otras condiciones médicas de etiología no-neurodegenerativa

o desórdenes psiquiátricos, al igual que pacientes que tengan alteraciones importantes del comportamiento o en otros dominios cognitivos como la memoria episódica o habilidades visoespaciales al inicio del cuadro clínico. Una vez se cumplan los criterios generales de APP, se puede identificar la variante clínica según el perfil de alteración lingüística que presenta el paciente.

Variantes de la APP: Características Clínicas de la Afasia

La clasificación sugerida en los criterios diagnósticos incluye tres subtipos basados en las características del deterioro del lenguaje: APP variante no fluente/agramática (APP-nf/a), APP variante semántica (APP-s) y APP variante logopénica (APP-l). La Tabla 1 presenta los criterios diagnósticos para estas tres presentaciones clínicas (Gorno-Tempini et al., 2011), los cuales están basados no sólo en las características clínicas, sino también en los patrones de atrofia y la posible neuropatología subyacente. Aunque estos criterios de clasificación han sido ampliamente aceptados, algunos estudios informan que un porcentaje de pacientes con APP pueden presentar formas mixtas de las variantes propuestas (Mesulam y Weintraub, 2014; Wicklund et al., 2014). La Tabla 2 presenta las características lingüísticas de las tres variantes.

Afasia Progresiva Primaria, Variante No Fluente/Agramática (APP-nf/a).

Los dos signos cardinales de la APP-nf/a incluyen un habla no fluente y/o agramatismo (Gorno-Tempini et al., 2011). Aunque estas características pueden aparecer conjuntamente o estar disociadas, se ha planteado que a diferencia del lenguaje no fluido, el agramatismo es el eje principal del cuadro clínico y esta característica no es compartida con otras variantes de APP; por esta razón algunos autores han sugerido nombrar esta variante como *APP-agramática* (Mesulam y Weintraub, 2014)

La producción del lenguaje se caracteriza por ser lenta, laboriosa y vacilante, con pausas frecuentes en el discurso; durante el habla, es usual encontrar errores fonológicos y fonéticos debido a omisiones, inserciones y distorsiones de los sonidos del habla (Ash et al., 2010). Algunos autores sugieren que las alteraciones en la fluidez y la producción imprecisa de los sonidos durante la producción del habla, puede ser explicada por la apraxia del habla, es decir, por una alteración en la planeación y secuenciación de los movimientos requeridos para hablar (Jung et al., 2013; Utianski y Josephs, 2023). Durante el curso clínico los pacientes pueden llegar a desarrollar mutismo.

El agramatismo se caracteriza por una alteración en la producción y/o comprensión de las estructuras morfosintácticas. En este sentido, los pacientes durante la producción oral y escrita tienden a emitir frases cortas debido a la simplificación sintáctica, presentan omisión o sustitución de morfemas gramaticales y producen un número menor de palabras de función y de verbos (Hillis et al., 2004; Hillis et al., 2002; Tetzloff et al., 2018; Thompson, Cho et al., 2012; Thompson, Lukic et al., 2012; Thompson y Mack, 2014). El caso ilustrado en la Tabla 4, muestra el agramatismo observado en una paciente con APP-nf/a.

Tabla 1

Criterios Diagnósticos de la APP propuestos por Gorno-Tempini et al. (2011)

	APP variante No Fluente (APP-nf/a)	APP variante Semántica (APP-s)	APP variante Logopéfica (APP-l)
Diagnóstico Clínico	<p>Al menos uno de los criterios debe estar presente:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Agramatismo en la producción del lenguaje • Habla esforzada, vacilante, con errores y distorsiones (apraxia del habla) 	<p>Ambos criterios deben estar presentes:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Deterioro en la denominación por confrontación • Deterioro en la comprensión de palabras aisladas 	<p>Ambos criterios deben estar presentes:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Deterioro en la recuperación de palabras en el lenguaje espontáneo y en la denominación • Deterioro en la repetición de oraciones y frases
	<p>Al menos dos criterios deben estar presentes:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Deterioro en la comprensión de oraciones sintácticamente complejas • Desempeño normal en la comprensión de palabras aisladas • Desempeño normal en el conocimiento de los objetos 	<p>Al menos tres criterios deben estar presentes:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Deterioro en el conocimiento de los objetos, particularmente ítems de baja frecuencia y baja familiaridad • Dislexia o disgrafía de superficie • Repetición conservada • Producción oral conservada (componente motor y gramatical) 	<p>Al menos tres criterios deben estar presentes:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Errores fonológicos en el lenguaje espontáneo y en la denominación • Desempeño normal en la comprensión de palabras aisladas y conocimiento de los objetos • Componente motor del habla conservado • Ausencia de agramatismo
Diagnóstico soportado en imágenes	<p>Ambos criterios deben estar presentes:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Diagnóstico clínico de APP-vnf • La imagen debe mostrar al menos uno de los siguientes: <ul style="list-style-type: none"> - Atrofia fronto-insular posterior de predominio izquierdo (IRM) - Hipoperfusión ó hipometabolismo fronto-insular posterior de predominio izquierdo (SPECT o PET) 	<p>Ambos criterios deben estar presentes:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Diagnóstico clínico de la APP-vs • La imagen debe mostrar al menos uno de los siguientes: <ul style="list-style-type: none"> - Atrofia del lóbulo temporal de predominio anterior (IRM) - Hipoperfusión ó hipometabolismo temporal de predominio anterior (SPECT o PET) 	<p>Ambos criterios deben estar presentes:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Diagnóstico clínico de APP-vl • La imagen debe mostrar al menos uno de los siguientes: <ul style="list-style-type: none"> - Atrofia del lóbulo parietal o región persilviana posterior izquierda (IRM) - Hipoperfusión ó hipometabolismo parietal o en región persilviana posterior izquierda (SPECT o PET)
Diagnóstico patológico	<p>Diagnóstico clínico de APP-vnf y uno de los siguientes:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Evidencia histopatológica de patología neurodegenerativa (e.g., 	<p>Diagnóstico clínico de APP-vs y uno de los siguientes:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Evidencia histopatológica de patología neurodegenerativa (e.g., 	<p>Diagnóstico clínico de APP-vl y uno de los siguientes:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Evidencia histopatológica de patología neurodegenerativa (e.g.,

DLFT-tau, DLFT-TDP, EA y otras)	DLFT-tau, DLFT-TDP, EA y otras)	DLFT-tau, DLFT-TDP, EA y otras)
• Presencia de mutación patogénica conocida	• Presencia de mutación patogénica conocida	• Presencia de mutación patogénica conocida

Nota. APP: afasia progresiva primaria. IRM: Imagen de resonancia magnética. PET: Tomografía por emisión de positrones. SPECT: Tomografía computarizada de emisión de fotón único. (Tabla tomada de Bocanegra y Lopera, 2021).

Respecto a otros dominios del lenguaje, los pacientes con esta variante, presentan un desempeño normal en tareas de comprensión de palabras aisladas, en contraste con una alteración en la comprensión de oraciones gramaticalmente complejas (e.g., oraciones en voz pasiva o que contengan cláusulas de relativo). Sin embargo, algunos autores señalan la influencia de recursos ejecutivos sobre el desempeño en este tipo de tareas (Grossman et al., 2005). Los pacientes también pueden presentar errores fonológicos y desviaciones fonéticas en la repetición de oraciones largas y palabras multisilábicas que contengan complejidad articulatoria (Leyton et al., 2014; Mesulam et al., 2012). Aunque este tipo de errores también se observa en tareas de denominación, la capacidad de nombrar es mejor a la observada en otro tipo de variantes (e.g., APP-I) (Leyton et al., 2019).

Afasia Primaria Progresiva, Variante Semántica (APP-s).

La característica principal de la APP-s es el deterioro progresivo en el conocimiento semántico (Hodges et al., 1992; Snowden et al., 1989). Los criterios actuales sugieren que los signos cardinales de esta variante son la anomia y las dificultades en la comprensión de palabras aisladas, en contraste con un adecuado desempeño en el procesamiento gramatical al inicio del cuadro clínico (Gorno-Tempini et al., 2011).

La anomia es observada durante el discurso espontáneo o en respuesta a la presentación de estímulos por distintos canales sensoriales. Los errores más comunes incluyen errores semánticos de tipo coordinado (cebra → caballo), supraordinado (gato → animal), circunloquios y respuestas inconexas o no-respuestas cuando se ha perdido la semántica de la palabra (Hodges et al., 1995; Reilly et al., 2011; Woollams et al., 2008). Aunque la anomia es común en todas variantes de la APP, en los pacientes con APP-vs se encuentra gravemente deteriorada.

Además de la anomia, las dificultades en la comprensión de palabras aisladas sobresalen en el cuadro clínico. Debido a esta dificultad, es usual que los pacientes realicen preguntas relacionadas con el significado de los objetos o refieran no conocer el objeto o una palabra en particular (Kertesz et al., 2010).

Al inicio del cuadro clínico, tanto la anomia como la alteración en la comprensión de palabras aisladas compromete las palabras de baja frecuencia, tipicidad y familiaridad, pero durante el curso de la enfermedad esta alteración se generaliza afectando significativamente la comunicación (Lambon Ralph et al., 1998; Mayberry et al., 2011). También se ha propuesto que las alteraciones semánticas pueden ser amodales y comprometer diferentes categorías (Patterson et al., 2007). Sin embargo, algunos estudios sugieren un efecto de categoría para sustantivos, palabras concretas y objetos animados en comparación con verbos, palabras abstractas y objetos inanimados respectivamente (Cousins et al., 2016; Joubert et al., 2017; Libon et al., 2013; Mendez et al., 2010).

Algunos autores han sugerido que la anomia, los errores semánticos y las dificultades para comprender palabras aisladas son resultado de la pérdida del conocimiento semántico (Jefferies y Lambon Ralph, 2006; Patterson et al., 2007). Esta alteración semántica parece seguir un patrón de degradación conceptual progresiva; por ejemplo, al inicio de la enfermedad los pacientes pueden comprender palabras a nivel genérico (una manzana es algo comestible) pero no al nivel específico (una manzana es un tipo de fruta y es diferente de otro tipo de fruta). Este patrón también es observado en tareas de denominación en las cuales los pacientes primero tienen errores de tipo coordinado, luego supraordinado y finalmente las no-respuesta. En consecuencia, la alteración semántica, se traduce en un lenguaje fluido, pero pobre de contenido (Gorno-Tempini et al., 2004; Wilson et al., 2010)

Los criterios de 2011, sugieren que los pacientes pueden presentar otras características asociadas como las alteraciones en el conocimiento de los objetos y alexia y/o agrafia de superficie (Wilson et al., 2009). Respecto a otros dominios del lenguaje, los pacientes con esta variante pueden tener un desempeño similar al de sujetos control en tareas de repetición y de comprensión de oraciones (Gorno-Tempini et al., 2004; Grossman et al., 2005); sin embargo, aun cuando puedan existir leves fallas en la comprensión de oraciones, éstas son de carácter leve y son menores que las observadas en otras variantes (e.g., APP-nf/a) (Peelle et al., 2008). En comparación con la APP-nf/a, la gramática está relativamente conservada durante la producción lingüística, aunque en ocasiones se pueden observar errores paragramaticales (e.g., uso inadecuado de palabras de clase cerrada) (Gorno-Tempini et al., 2011).

Afasia Progresiva Primaria, Variante Logopénica (APP-I).

La APP-I se caracteriza principalmente por una alteración en la recuperación de palabras y en la repetición de frases y oraciones (Gorno-Tempini et al., 2004, 2011). La alteración en la recuperación de palabras puede ser observada durante el discurso espontáneo y en tareas de denominación (Gorno-Tempini et al., 2008). La producción del habla puede ser pausada y vacilante por las dificultades para acceder a la palabras y es usual encontrar errores fonológicos durante el discurso (Wilson et al., 2010). Sin embargo, a diferencia de los pacientes con APP-nf/a, los pacientes con esta variante presentan una mayor tasa de fluidez y ausencia de agramatismo (Gorno-Tempini et al., 2008; Wilson et al., 2010). La naturaleza de la anomia de esta variante es diferente a la observada en la APP-s. En los pacientes con APP-I la anomia es menos grave y los errores son de tipo fonológico (Leyton et al., 2019). Estas características llevan a suponer que la anomia no es causada por una degradación del conocimiento semántico, sino por una dificultad en el acceso lexical; de hecho, los pacientes no tienen dificultades en la comprensión de palabras aisladas, ni en el conocimiento de los objetos (Gorno-Tempini et al., 2004).

La alteración en la repetición de frases y oraciones es otro signo clínico de esta variante. Las dificultades en este dominio son mayores a las observadas en la APP-nf/a (Leyton et al., 2014). Los errores observados durante la repetición incluyen parafasias fonológicas y la omisión o sustitución de palabras dentro de oraciones de larga extensión (Gorno-Tempini et al., 2004).

Se ha propuesto que los errores fonológicos observados durante el lenguaje espontáneo, y en las tareas de repetición y denominación son consecuencia de alteraciones del circuito fonológico de la memoria operativa (Gorno-Tempini et al., 2008). Esta hipótesis también es soportada por estudios que demuestran que los pacientes con APP-I tienen mayores dificultades

para escribir y deletrear pseudopalabras que palabras, alteraciones en la repetición de oraciones que no dependen de información semántica (Lukic et al., 2019) y por estudios que sugieren una asociación entre la APP-I y el antecedente de trastornos del aprendizaje como la dislexia (Miller et al., 2013).

Afasia Progresiva Primaria, Variante Mixta (APP-m).

Algunos estudios sugieren que un número de casos con APP no cumplen los criterios sugeridos en el 2011. En el 2012, se propuso una variante “mixta” para describir casos que presentan tanto agramatismo en la producción del lenguaje, como deterioro en la comprensión de palabras desde el inicio del cuadro clínico (Mesulam et al., 2009, 2012; Mesulam y Weintraub, 2014).

Tabla 2

Características del Lenguaje en la Afasia Primaria Progresiva (APP)

	APP variante no Fluente (APP-nf/a)	APP variante semántica (APP-s)	APP variante logopéica (APP-I)
Lenguaje espontáneo/fluidez	No fluente, con esfuerzo**	Relativamente fluente, sin errores articulatorios, pero vacío en su contenido**	Relativamente fluente, pero con marcados bloqueos anómicos en el discurso**
• Errores en el habla	Fonológicos	Semánticos	Fonológicos **
• Apraxia del habla	Puede estar presente	Ausente	Ausente
• Gramática	Agramatismo**	Conservada**	Conservada**
Comprensión	Relativamente buena	Alterada	Relativamente buena
• Palabras	Conservada**	Alterada**	Conservada**
• Oraciones	Alterada por dificultades gramaticales**	Conservada en mayor medida	Conservada en mayor medida
Denominación	Alterada	Alterada**	Alterada**
• Errores en denominación	Fonológicos y/o errores fonéticos	Semánticos (coordinados, supraordinados, no respuesta)	Fonológicos** Constantes bloqueos anómicos
• Conocimiento de los objetos	Conservado	Alterado**	Conservado

Repetición	Puede estar comprometida Dificultad para palabras multisilábicas y con complejidad articulatoria	Conservada en mayor medida**	Alterada Mayor dificultad para oraciones con extensa longitud**
• Errores en repetición	Fonológicos y/o errores fonéticos	-----	Fonológicos
<i>continuación</i>			
Lectura	No fluente, con esfuerzo	Alexia de superficie**	Conservada
Escritura	Agramática y con errores fonológicos	Agrafía de superficie**	Conservada, pero puede omitir elementos en oraciones al dictado de larga longitud.

Nota. APP: Afasia Primaria Progresiva. **Característica clínica sugerida en los criterios diagnósticos. Tabla tomada de Bocanegra y Lopera, 2021.

Características Neuropsicológicas Asociadas y Evolución Clínica

Como es de esperarse, en la medida en que avanza el cuadro clínico, el deterioro cognitivo de los pacientes con APP se generaliza a otros dominios cognitivos, lo que conlleva a una mayor afectación funcional (Funayama et al., 2019; Hsieh et al., 2012; Le Rhun et al., 2005).

Se ha informado que durante el curso clínico, los pacientes con APP-nf/a desarrollan cambios en algunos componentes de las funciones ejecutivas (Libon et al., 2009) y cambios en el comportamiento (Banks y Weintraub, 2008). Los pacientes con APP-s muestran un mejor desempeño en tareas visoespaciales y ejecutivas al compararse con las otras variantes (Butts et al., 2015). Sin embargo, estos pacientes presentan mayor frecuencia de cambios comportamentales, pero menores a los informados en pacientes con demencia fronto-temporal variante conductual (Rosen et al., 2006).

Los pacientes con APP-I también presentan un deterioro cognitivo que compromete varios dominios (Owens et al., 2018). Estos pacientes tienen un menor desempeño en tareas visoespaciales, ejecutivas y de memoria cuando se comparan con el de los pacientes de otras variantes (Butts et al., 2015; Watson et al., 2018). También se ha informado que la tasa anual de deterioro cognitivo en la APP-I es dos veces mayor a la encontrada en las otras variantes; aunque la memoria puede estar afectada desde fases iniciales del cuadro clínico, los dominios cognitivos que declinan más rápido sobre el tiempo son la atención y las habilidades visoespaciales (Fuxe et al., 2021). En esta misma línea se ha propuesto que estos pacientes pueden evolucionar rápidamente a la demencia (Funayama et al., 2019).

Características Clínicopatológicas

Desde el punto de vista clínico-patológico, se ha sugerido que la mayoría de los casos de APP-nf/a están asociados a degeneración lobar frontotemporal (DLFT)-tau, y en menor medida a patología DLFT con agregados de proteína TDP-43 (DLFT-TDP) y a patología tipo EA

(Harris et al., 2013; Mesulam, Weintraub et al., 2014). La APP-s se ha asociado principalmente a DLFT-TDP y en menor frecuencia a DLFT-tau y a patología tipo EA (Bergeron et al., 2018; Mesulam, Weintraub, et al., 2014). Finalmente, la mayoría de los casos de la APP-I se han asociado a patología EA, aunque otros estudios han reportado una menor proporción de casos con patología DLFT (Mesulam et al., 2008).

2. Propuesta Clasificación de las Afasias de Alfredo Ardila (2010)

En el año 1996, Benson y Ardila propusieron una clasificación de las afasias basada en la integración de elementos planteados por la escuela Luriana y por el Grupo de Boston. Esta clasificación estuvo basada en dos criterios anatómicos: 1. La afasia puede ser pre-rolándica o post-rolándica y 2. Puede ser de localización perisilviana o extrasilviana. Un aspecto novedoso de esta clasificación fue la introducción de subtipos de afasias (e.g., Wernicke tipo I o II, Broca tipo I o II, etc.) (Benson y Ardila, 1996).

Influenciado por las ideas de Roman Jakobson y Alexander Luria, Ardila presenta en el año 2010 una reformulación de su modelo inicial (Ardila, 2010). Este nuevo modelo, el autor retoma la distinción planteada por Jakobson respecto a los dos ejes fundamentales del lenguaje: por un lado, el *eje paradigmático* asociado a la selección de las palabras y por el otro, el *eje sintagmático* asociado a la contigüidad o secuenciación. Así mismo, retomó la clasificación de las afasias propuesta por Luria (quien a su vez desarrolló las ideas de Jakobson) en la que se plantea que el trastorno de la *selección* puede darse a nivel de los fonemas (afasia acústico-agnósica), de las palabras (afasia acústico amnésica) o de los significados (afasia amnésica), y el trastorno de la *secuenciación* puede darse a nivel de las palabras (afasia motora eferente) o de las oraciones (afasia dinámica).

Ardila propone entonces que el término afasia hace referencia tanto a los trastornos primarios de lenguaje (que alteran el nivel fonológico, léxico, semántico y gramatical) como a los trastornos en los cuales no hay una afectación del lenguaje *per se*, sino que se afectan algunas habilidades requeridas para el uso del lenguaje. A partir de estos postulados, el autor propone una distinción entre afasias primarias, afasias secundarias y sugiere una tercera afasia de naturaleza disejcutiva (Ardila, 2010).

El grupo de afasias primarias o centrales estaría conformado por dos tipos básicos: la afasia de Wernicke y la Afasia de Broca. En su modelo, Ardila propone que el factor subyacente a la afasia de Wernicke sería un trastorno de la *selección* de los fonemas, las palabras o los significados; por lo tanto, algunas clases de afasia como la acústico-agnósica, acústico- amnésica, amnésica, anómica o sensorial transcortical podrían ser subtipos de este primer gran síndrome afásico. Por otro lado, el factor subyacente a la afasia de Broca sería un trastorno de la *secuenciación* de los elementos expresivos del habla y de la sintaxis, lo que daría lugar a la apraxia del habla y al agramatismo.

El grupo de afasias secundarias o periféricas incluirían la afasia de conducción y la afasia del área motora suplementaria. La afasia de conducción sería explicada por un problema de desconexión o por un trastorno de naturaleza apráxica, y la afasia del área motora suplementaria por una dificultad en la iniciación y mantenimiento de la producción verbal. Finalmente, estaría un tercer tipo, la afasia disejcutiva, en la cual no se puede usar apropiadamente el lenguaje por un trastorno en el control ejecutivo del mismo. La Tabla 3 presenta la clasificación de Afasias de Ardila propuesta en el 2010.

Tabla 3*Propuesta de Clasificación de las Afasias Sugerida por Ardila (2010)*

Tipo de Afasia	Trastorno Subyacente
Afasias primarias (centrales)	
Afasia de Wernicke	Trastorno de la selección: Nivel fonológico Nivel Léxico Nivel Semántico
Afasia de Broca	Trastorno de la Secuenciación de los elementos expresivos a nivel fonético (apraxia del habla) y sintáctico (agramatismo)
Afasias secundarias (periféricas)	
Afasia de Conducción	Desconexión o Apraxia ideomotora verbal
Afasia del área motora suplementaria	Iniciación y mantenimiento de la producción verbal voluntaria
Afasia Disejcutiva	
Afasia motora transcortical	Control ejecutivo del lenguaje

3. Aproximación de la APP al Modelo Propuesto por Alfredo Ardila: Ilustración de Casos

Tradicionalmente, las diferentes clasificaciones de las afasias se han fundamentado en el análisis de las características lingüísticas de pacientes con enfermedades neurológicas de naturaleza focal (e.g., accidente cerebro vascular, tumores, trauma de cráneo focal, etc.) y no en el de pacientes con deterioro progresivo del lenguaje de etiología neurodegenerativa.

Dada la naturaleza neurodegenerativa de la APP, reconocemos que no es posible superponer la clasificación de este tipo de afasia con las de otras clasificaciones (e.g., Boston, Ardila, etc.). Sin embargo, a pesar que los diferentes tipos de afasias sean de etiologías diferentes y tengan alteraciones en sitios anatómicos parcialmente distintos, es posible suponer que las afasias planteadas en los diferentes tipos de clasificaciones puedan compartir elementos comunes al comprometer la misma red del lenguaje.

A pesar de estas consideraciones, nosotros creemos que los modelos teóricos de la organización cerebral del lenguaje y la semiología de las afasias propuesta por Ardila nos permiten tener una mejor aproximación clínica del paciente afásico, independiente de la etiología. De hecho, los conceptos relacionados con trastornos de la *selección* vs. trastornos de la *secuenciación* y la clasificación entre afasias *primarias* vs. *secundarias* se pueden extrapolar a la clasificación de la APP y a la semiología observada en las diferentes variantes. A continuación, intentaremos articular los aspectos clínicos de las tres variantes de APP con la propuesta de clasificación de afasias Ardila, a partir de la ilustración de aspectos semiológicos de tres casos clínicos.

APP nf/a: ¿Un Trastorno de la Secuenciación?

Como fue mencionado anteriormente, las dos características principales de la APP-nf/a son la alteración en la fluidez verbal y/o el agramatismo. De la misma manera, los pacientes con afasia de Broca presentan un lenguaje espontáneo no fluido, con dificultades articulatorias y alteraciones gramaticales.

Desde el modelo de Ardila, la afasia de Broca constituye una afasia primaria, es decir, es un trastorno que compromete funciones lingüísticas *per se*. Siguiendo los postulados de Jakobson y de Luria, el autor plantea que el defecto subyacente en esta afasia es una alteración de la *secuenciación*, esto es, un trastorno que compromete el eje sintagmático. Para Ardila, el trastorno de la secuenciación incluye los elementos expresivos tanto a nivel fonético como a nivel sintáctico; en consecuencia, los pacientes con afasia de Broca, manifiestan dos características principales: la apraxia del habla y agramatismo. Esta propuesta está en consonancia con la idea que el área de Broca, más que ser un área encargada de la “producción del lenguaje”, tiene funciones más complejas. De esta manera, se ha propuesto que el área de Broca participa en la secuenciación de los elementos motores y expresivos del lenguaje (Ardila y Bernal, 2007), tiene funciones gramaticales (Ardila, 2012), permite la unión de los elementos del lenguaje (Hagoort, 2005), participa en el procesamiento de verbos, tiene un rol en la generación y extracción del significado de las acciones (Fadiga y Craighero, 2006) entre otros.

Aproximación Clínica: Caso 1.

En los pacientes con APP-nf/a, el trastorno de la secuenciación es posible observarlo a través del análisis lingüístico en tareas de producción oral y escrita. Para ilustrar esta variante, presentamos el caso de una paciente femenina, de 66 años de edad, con educación técnica, quien consultó por problemas del lenguaje de curso progresivo de tres años de evolución. Se encontró una paciente alerta, orientada en tiempo y espacio, sin mayores problemas de memoria episódica, pero con marcado compromiso del lenguaje expresivo. Se observó un deterioro significativo en la fluidez, con apraxia del habla y marcados errores gramaticales.

La Tabla 4 ilustra el agramatismo de la paciente en una muestra de lenguaje oral y escrito. Como se observa en la sección 4-a, la paciente no logró describir de forma fluida una escena (lámina del robo de galletas). La fluidez del lenguaje no sólo se vio afectada por las dificultades en la *secuenciación* de los movimientos requeridos para el habla (apraxia del habla), sino también por las alteraciones en la *secuenciación* de los elementos sintácticos. En este último punto, la paciente no logró construir oraciones, presentó un lenguaje telegráfico debido a que sólo pudo emitir algunas palabras de contenido y omitió palabras de función; también se observaron errores fonéticos y parafasias de predominio fonológico. En la misma línea, las alteraciones en la *secuenciación* se observaron en tareas de producción escrita (ver sección 4-b). Por lo tanto, como expone Ardila, las dificultades observadas en la secuenciación de los elementos expresivos del habla y de la sintaxis conforman un cuadro clínico de apraxia del habla y agramatismo.

Otras características que apoyan el agramatismo fueron la menor producción de verbos (en comparación con sustantivos) y la presencia de errores morfológicos. Como se observa en la sección 4-c, durante el discurso oral la paciente presentó errores de concordancia de género, tiempo, número y persona; este tipo de errores también se observaron en durante la producción escrita. Tanto los errores sintácticos como morfológicos siguieron un franco deterioro gramatical en este caso. Para una referencia completa del caso ver Bocanegra y Lopera (2021).

Tabla 4

Agramatismo Observado en un Caso de APP-nf/a

CASO DE UNA PACIENTE CON APP-nf/a
Caso clínico Grupo de Neurociencias de Antioquia (Adaptado de Bocanegra y Lopera, 2021)

Lámina del robo de galletas, Test de Boston para el diagnóstico de las afasias



(a). Lenguaje oral (descripción de lámina)	(b) Lenguaje escrito (a partir de la lámina)	(c) lenguaje conversacional y escrito
<p><i>“Eh, eh, contina, bebe, la platos y... cayó al... [ininteligible]. Galletas, lacena, cortina. Ah... [ininteligible]. La regó, la rogó”.</i></p> <p>Evaluador: ¿Cómo se llama el lugar donde están? Paciente: <i>En la cocina</i></p> <p>Evaluador: ¿Qué está haciendo la señora? Paciente: <i>Lavla platos</i></p> <p>Evaluador: ¿Qué están haciendo los niños? Paciente: (Ininteligible)</p>	<p><i>La están cocina</i> <i>La están la locina</i> <i>EL NIÑO la galleta</i></p>	<p>Evaluador: ¿A qué se dedicaba antes? Paciente: <i>Antes de pensionarse me dedico a las manualidades.</i></p> <p>Evaluador: ¿Ha tenido cambios en la escritura? Paciente: <i>Le ha cambiado muy pequeña.</i></p> <p>Evaluador: ¿Cómo está su memoria? Paciente: <i>Antes de los 5 años, tiene memoria yo</i></p> <p><i>Escritura de oración (espontánea)</i> <i>El Hija ama la mamá</i></p>

Aproximación Anatómica.

Desde el punto de vista anatómico, aunque no existe consenso sobre la topografía exacta asociada a la afasia de Broca, se ha propuesto que las lesiones circunscritas a la tradicional “área de Broca” (e.g., BA 44 y BA45) son necesarias pero insuficientes para producir el cuadro clínico de la afasia de Broca. De hecho, se ha propuesto cambiar el término área de Broca por “complejo de Broca” para señalar un área mucho más extensa que incluye el área BA44, BA45, BA46, BA47, ínsula y conexiones a estructuras subcorticales (Bernal et al., 2015; Hagoort, 2005). Según Ardila, este complejo de Broca soportaría el sistema gramatical del lenguaje el cual está altamente correlacionado con la habilidad de representar acciones, y es probable que haya

aparecido en la historia de los homínidos con la habilidad de secuenciar los movimientos articulatorios del habla (Ardila, 2012).

De forma similar a la afasia de Broca, el patrón de atrofia en la APP-nf/a compromete estructuras fronto-insulares de predominio izquierdo, que incluye el giro frontal inferior, la ínsula, y puede extenderse hacia el córtex prefrontal dorso-lateral y temporo-parietal izquierdo (Gorno-Tempini et al., 2004; Mesulam et al., 2009; Peelle et al., 2008; Rogalski et al., 2011). También se ha descrito que los pacientes con APP-nf/a que cursan con apraxia del habla pueden mostrar atrofia en el córtex motor y en el área motora suplementaria (Josephs et al., 2006). La superposición anatómica entre estas dos condiciones podría explicar la presencia de elementos clínicos comunes. Así mismo, estas estructuras hacen parte de la corriente dorsal de los modelos actuales de ruta dual del procesamiento lingüístico (Hickok y Poeppel, 2007).

APP-s: ¿Un Trastorno de la Selección?

En apartados anteriores se enfatizó que el problema principal del paciente con APP-s es la degradación del conocimiento semántico, lo que conlleva a un cuadro anómico y a una alteración en la comprensión de palabras aisladas.

Aunque no es posible equiparar la APP-s con las afasias planteadas en otros modelos (e.g., grupo de Boston), ésta puede compartir algunas características observadas en la Afasia de Wernicke. Los pacientes con este cuadro también tienen dificultades en la comprensión de palabras, pero a diferencia de la APP-s también tienen alteraciones en la comprensión de estructuras gramaticalmente complejas, en la repetición, la lectura y la escritura.

No obstante, el modelo planteado por Ardila ofrece otra posibilidad de interpretación clínica. En línea con los planteamientos de Jakobson y de Luria, Ardila considera la afasia de Wernicke como un trastorno primario del lenguaje que compromete el eje paradigmático, esto es, un trastorno en la *selección* de fonemas, palabras o significados. Por lo tanto, los pacientes con afasia de Wernicke pueden presentar tres defectos subyacentes: 1. Defectos en la discriminación de fonemas, 2. Alteraciones de la memoria de las palabras y 3. Defectos en las asociaciones léxico-semánticas. A partir de lo anterior, es posible encontrar subtipos de afasia de Wernicke como la afasia acústico-agnósica, afasia acústico amnésica, afasia amnésica, nominal o extrasilviana sensorial (Ardila, 2010).

Aproximación Clínica: Caso 2.

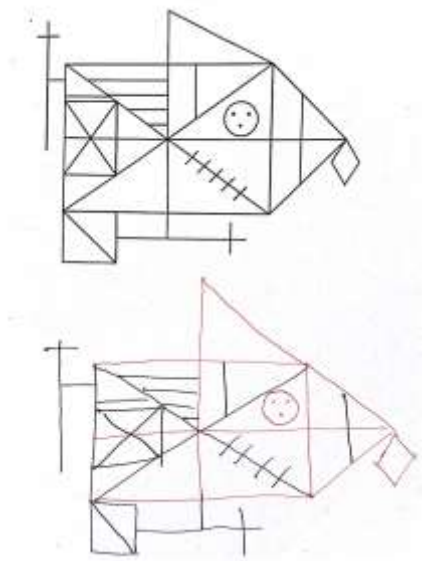
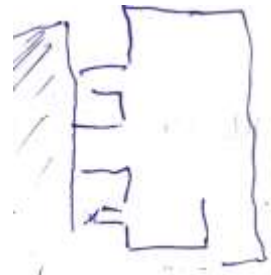
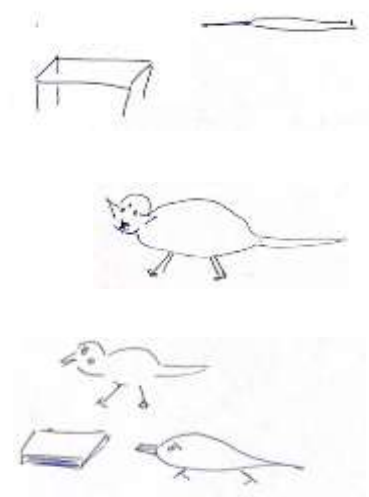
Siguiendo el modelo de Ardila, se podría plantear que los pacientes con APP-s podrían presentar un trastorno en la selección de las palabras y principalmente de los significados. Esta dificultad puede ser observada en el tipo de errores lingüísticos que presentan los pacientes con esta variante. Para ilustrar el trastorno de la *selección*, presentamos el caso de un paciente de 77 años, universitario en medicina veterinaria. Desde hace tres años comenzó a presentar dificultad para encontrar palabras y, posteriormente, su familia notó que el paciente empezó a preguntar por el significado de las cosas; asimismo comenzaron a observar dificultades en la comprensión. En contraste, el paciente podía hablar de forma fluida y sin dificultades articulatorias, podía recordar con facilidad hechos que habían sucedido y tenía buena capacidad atencional.

La tabla 5 muestra los errores semánticos de un paciente con APP-s en tareas de fluidez, denominación y comprensión. Como se observa en la sección 5-a y 5-b, aunque el paciente pudo

realizar de forma adecuada tareas viso-construccionales, no pudo realizar el dibujo de una casa a la orden verbal. A la consigna “dibuje una casa” respondió: “¿una casa, como así?, después de instrucciones reiteradas dibujó “su casa”. Así mismo, cuando se le pidió dibujar algunos animales (sección 5-c) se observó la degradación de algunos elementos semánticos (por ejemplo, los animales cuadrúpedos los dibujó con dos patas) y ante el dibujo de un pescado respondió “¿pescado?, no me acuerdo cómo es”, y finalmente, realizó un pescado con dos patas. En tareas de denominación por confrontación visual pudo decir el nombre de 2/15 de dibujos (ver sección 5-d), con presencia de errores semánticos y respuestas inconexas; la anomia también se observó por confrontación auditiva (ver sección 5-e). Asimismo, en las tareas de fluidez semántica el paciente sólo logró decir un animal en 60 segundos (ver sección 5-f) y no pudo definir algunas palabras concretas y abstractas (ver sección 5-g). Siguiendo el modelo de Ardila, este tipo de errores ilustran un trastorno grave de la memoria de las palabras y de las asociaciones léxico-semánticas.

Tabla 5

Degradación de Conocimiento Semántico Observado en un Caso de APP-s

CASO DE UN PACIENTE CON APP-s Caso clínico Grupo de Neurociencias de Antioquia		
<p>(a) Copia de la figura compleja de Rey</p> 	<p>(b) Dibujo de una casa a la orden verbal</p> 	<p>(c) Dibujo de objetos y animales a la orden verbal: mesa, lápiz, gato, perro, libro, pez</p> 

Continuación	
<p>(d) Desempeño en tareas de denominación por confrontación visual</p> <p>Árbol—> acueducto Silbato —> esto habla, pero no sé cómo se llama Flor —> árbol Volcán—> es horrible Camello —> yo lo sabía, se me olvidó Armónica —> para orinar Pinzas —> para poner cosas Dominó —> para coser con el otro</p>	<p>(e) Desempeño en tareas de denominación por confrontación auditiva.</p> <p><i>¿Dónde miramos la hora?:</i> “aquí, en este (señala el reloj)”</p> <p><i>¿Para qué sirve una navaja?:</i> “Pero que es, no me acuerdo”</p> <p><i>¿Para qué se usa un lápiz ¿:</i> “Para arreglar cosas”</p>
<p>(f) Tarea de fluidez semántica (60”)</p> <p><i>Vaca</i> <i>¿Cómo se llaman? los que son con G</i> <i>Sonidos</i> <i>Hugo</i></p>	<p>(g) Comprensión de palabras aisladas</p> <p>Avión—> para arriba, llega todos los días para arriba Manzana —> para comer Finalizar—> para uno coger en el cerebro Guante—> no sé qué es Armar—> coger cosas Remordimiento—> preciso para uno</p>

Aproximación Anatómica.

El compromiso del lóbulo temporal parece crucial para el desarrollo de la APP-s y de la Afasia de Wernicke. Sin embargo, se pueden señalar algunas diferencias que pueden explicar la variabilidad entre ambos cuadros clínicos. Los pacientes con APP-s presentan principalmente un patrón de atrofia que compromete el lóbulo temporal anterior (LTA) de predominio izquierdo (Gorno-Tempini et al., 2004; Hodges et al., 1992; Rohrer et al., 2009; Wicklund et al., 2014), el cual se correlaciona con el deterioro en la memoria semántica (Mummery et al., 2000). Incluso se ha propuesto que esta estructura funciona como centro (“hub”) amodal, con conexiones a otras zonas corticales cuyo rol principal estaría asociado a la representación conceptual y por lo tanto a la memoria semántica (Patterson et al., 2007). Aunque la APP-s se ha asociado con atrofia del LTA de predominio izquierdo (Gorno-Tempini et al., 2011), una menor proporción de pacientes puede presentar una atrofia más pronunciada del lado derecho asociada a prosopagnosia y cambios de comportamiento (Chan et al., 2009; Thompson et al., 2003).

Por otro lado, los pacientes con afasia de Wernicke tienen un compromiso del lóbulo temporal que se extiende hacia zonas posteriores que incluyen la porción posterior y superior y en algunos casos hay compromiso del fascículo arqueado. Respecto al modelo propuesto por Ardila, los diferentes tipos de afasia de Wernicke estarían asociados a un sistema léxico semántico que involucra un área central (BA 41, BA42, BA21, BA22) relacionada con los procesos de comprensión y un área extendida (BA 39, BA 40, BA37, BA38, BA20) relacionada con los procesos de asociación (Ardila et al., 2016). Todas estas estructuras anatómicas hacen parte de la corriente ventral de modelos de ruta dual de procesamiento lingüístico (Hickok y Poeppel, 2007).

APP-I: ¿Un trastorno Secundario o Mixto?

Como se discutió previamente, las dos características de APP-I son las dificultades en la recuperación de las palabras durante el lenguaje oral y la alteración en la repetición de oraciones debido a un déficit en el componente fonológico de la memoria operativa. Entonces, la manifestación clínica es un lenguaje semi-fluido, anómico, con dificultades en la repetición y presencia de errores fonológicos. Siguiendo la clasificación tradicional, estas mismas características pueden ser observadas en la afasia de conducción.

En la propuesta de Ardila, la afasia de conducción constituye un trastorno secundario porque puede ser considerado como síndrome de desconexión. Es decir, el lenguaje *per se* no está afectado, sino que existe un deterioro en la habilidad para reproducir la información que el paciente ha escuchado. Según el autor, otra posibilidad sería entender este tipo de afasia como una “apraxia verbal” lo que explicaría las vacilaciones en el lenguaje oral y la presencia de errores fonológicos (Ardila, 2010).

Como fue mencionado anteriormente, en la APP-I los defectos en la repetición de oraciones y la presencia de errores fonológicos tanto en el lenguaje espontáneo como en tareas de denominación y repetición, se atribuyen a una alteración del componente fonológico de la memoria operativa. En consecuencia, esta perspectiva también estaría señalando no un defecto lingüístico *per se* sino un trastorno secundario. Una posición contraria, proviene de estudios en los cuales analizan otros niveles lingüísticos en los pacientes con APP-I. De hecho se ha propuesto que hay un grupo de pacientes con esta variante que presentan anomia pero que no tienen trastornos en la repetición (Mesulam, Rogalski et al., 2014). Entonces, estos hallazgos sugieren que los pacientes con esta variante también presentan alteraciones en dominios lingüísticos *per se*, específicamente los relacionados al acceso lexical.

Aproximación Clínica: Caso 3.

Para ilustrar las dificultades en el acceso lexical y las relacionadas con la memoria operativa, presentamos el caso de una paciente de 63 años, con 11 años de escolaridad, quien consultó por dificultades de un año de evolución, para encontrar palabras y dificultades “en la pronunciación.”

La tabla 6 muestra la ejecución de la paciente con APP-I en diferentes tareas del lenguaje. Como se observa en la sección 6-a, la paciente presentó un discurso espontáneo fluido, con algunas vacilaciones y pausas para encontrar las palabras. La sección 6-b y 6-c muestra los errores fonológicos observados en tareas de denominación y de repetición. Adicionalmente, la paciente presentó dificultad en la repetición de oraciones de larga longitud que son dependientes de la memoria operativa, acompañada de errores fonológicos. Las dificultades en la memoria operativa fueron corroboradas en otro tipo de test (ver sección 6-d).

Si se asume la postura que las dificultades en esta variante son secundarias a un problema de la memoria operativa, entonces sería posible clasificarla en palabras de Ardila como una “afasia secundaria”, pero a diferencia de la propuesta del autor, no sería explicada como un síndrome de desconexión o apráxico. Sin embargo, dado que estos pacientes pueden presentar una anomia lexical, entonces también se podría plantear bajo el modelo de Ardila como un trastorno primario en la selección de las palabras. Otra opción sería considerar esta variante como un trastorno mixto (e.g., afasia de conducción + afasia anómica). Para una referencia completa del caso, ver Bocanegra y Lopera, (2021).

Tabla 6

Alteraciones Lexicales, Fonológicas y de Memoria Operativa Observadas en un Caso de APP-I

CASO DE UN PACIENTE CON APP-I

Caso clínico Grupo de Neurociencias de Antioquia (Adaptado de Bocanegra & Lopera, 2021)

(a) Muestra de habla. Lámina del robo de galletas, Test de Boston para el diagnóstico de las afasias (TBDA)



“La mamá está lavando los platos, los está secando y, se distrajo, y la llave del agua estaba abierta y cayó al piso. Los hi...los hi.. los hijitos estaban en una butaca cogiendo unas galletas, y estaban, estaban con riesgo de caerse”.

(b) Ejemplo de errores fonológicos en el Test de vocabulario de Boston

Rinoceronte —> *Rinocerante, renisorante, rocinerante, riso, risonarizante, renisoren, rinocerante, rinoceronte.*

Iglú: —> *una trio, no, donde están los que se mueren de frío. Es una tribu, itrí, itrú. Espéreme un momento, es un Iglú.*

Pirámide —> *peri, perímede, perimade, pirade, una pirada, piradame, una pirámide.*

Acordeón —> *cordeon, acordeon*

Esfinge —> *aragon,*

Yugo —> *yumbo, yugo*

Regadera —> *rejade, ro, re, una regadera*

(c) Ejemplo de errores fonológicos/fonéticos y de memoria operativa en una tarea de repetición de oraciones

Católico apostólico —> *católico post, poda.*

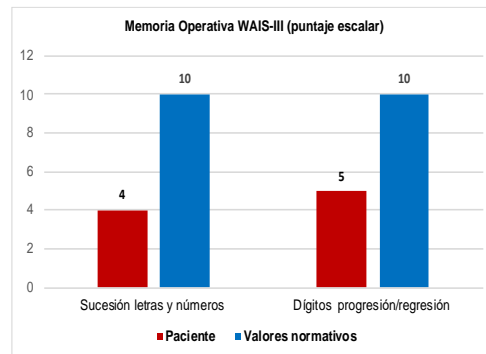
Abre la pesada puerta de roble —> *abre la... la puerta, no sé.*

Lo abre en la página de deportes para ver los resultados de los partidos —> *lo abre en el periodo para ver como fueron los partidos.*

El flan tiene frutillas y frambuesas —> *El flan tiene fritillas y fresas.*

Bruno y Jorge recogieron cerezas en el bosque de Chile —> *Brini, Brune, fueron a coger frutas en la selva.*

(d) Desempeño en tareas de memoria operativa



Aproximación Anatómica.

Aunque clásicamente se ha asociado el fascículo arqueado con la afasia de conducción, también se ha planteado que otras fibras que conectan regiones posteriores con anteriores como el fascículo longitudinal superior, también juegan un rol en la repetición. Asimismo, otros autores han argumentado que las limitaciones en la memoria verbal a corto plazo que explicarían los déficits en la repetición están asociados a lesiones en el lóbulo parietal inferior. Por otro lado, el patrón de atrofia en la APP-I compromete estructuras del córtex temporal posterior y lóbulo parietal inferior de predominio izquierdo (Gorno-Tempini et al., 2004). Estas alteraciones estructurales son también características de pacientes con afasia anómica.

Conclusiones

En los últimos años, el conocimiento de la APP ha crecido considerablemente, lo que ha llevado a sugerir variantes clínicas y establecer sus propios criterios de clasificación diagnóstica. Al tratarse de una enfermedad neurodegenerativa, los criterios actuales de clasificación diagnóstica de la APP no tienen una correspondencia con otros sistemas de clasificación de afasias (e.g., clasificación de Boston basadas en pacientes con ACV). Sin embargo, nosotros consideramos que la propuesta de clasificación de Ardila comparte algunos elementos comunes con la clasificación de la APP y ofrece elementos clínicos que ayudan a explicar aspectos lingüísticos de las tres variantes de la APP. Específicamente, los trastornos de la secuenciación presentes en la afasia de Broca son similares a los observados en la APP-nf/a; los trastornos de la selección asociados a la afasia de Wernicke son semejantes a los observados en la APP-s; y de forma hipotética, en la APP-I pueden observarse trastornos tanto en la selección como otros defectos secundarios observados en otro tipo de afasias (e.g., Afasia de conducción). Por lo tanto, aunque somos conscientes que se tratan de clasificaciones independientes, consideramos que los modelos teóricos de la organización cerebral del lenguaje y la semiología de las afasias propuesta por Ardila nos permiten una mejor aproximación clínica-semiológica del paciente afásico, independiente de la etiología.

Referencias

- Ardila, A. (2010). A proposed reinterpretation and reclassification of aphasic syndromes. *Aphasiology*, 24(3), 363-394. <https://psycnet.apa.org/doi/10.1080/02687030802553704>
- Ardila, A. (2012). Interaction between lexical and grammatical language systems in the brain. *Physics of Life Reviews*, 9(2), 198-214. <https://doi.org/10.1016/j.plrev.2012.05.001>
- Ardila, A., y Bernal, B. (2007). What can be localized in the brain? Toward a "factor" theory on brain organization of cognition. *International Journal of Neuroscience*, 117(7), 935-969. <https://doi.org/10.1080/00207450600912222>
- Ardila, A., Bernal, B., y Rosselli, M. (2016). How extended is Wernicke's area? Meta-analytic connectivity study of BA20 and integrative proposal. *Neuroscience Journal*, 2016, ID 4962562. <https://doi.org/10.1155/2016/4962562>
- Ardila, A., y Rosselli, M. (1987). Alteraciones de la lectura, la escritura y el cálculo. En J. Bustamante, F. Lopera, y J. Rojas (Eds.), *El lenguaje* (pp. 172-203). Prensa Creativa.
- Ash, S., McMillan, C., Gunawardena, D., Avants, B., Morgan, B., Khan, A., Moore, P., Gee, J., y Grossman, M. (2010). Speech errors in progressive non-fluent aphasia. *Brain & Language*, 113(1), 13-20. <https://doi.org/10.1016/j.bandl.2009.12.001>
- Banks, S. J., y Weintraub, S. (2008). Neuropsychiatric symptoms in behavioral variant frontotemporal dementia and primary progressive aphasia. *Journal of Geriatric Psychiatry and Neurology*, 21(2), 133-141. <https://doi.org/10.1177/0891988708316856>
- Benson, D. F., y Ardila, A. (1996). *Aphasia: A clinical perspective*. Oxford University Press on Demand.
- Bergeron, D., Gorno-Tempini, M. L., Rabinovici, G. D., Santos-Santos, M. A., Seeley, W., Miller, B. L., Pijnenburg, Y., Keulen, M. A., Groot, C., van Berckel, B. N. M., van der Flier, W. M., Scheltens, P., Rohrer, J. D., Warren, J. D., Schott, J. M., Fox, N. C., Sanchez-Valle, R., Grau-Rivera, O., Gelpi, E., Seelaar, H., ... Ossenkoppele, R. (2018). Prevalence of amyloid- β pathology in distinct variants of primary progressive aphasia. *Annals of Neurology*, 84(5), 729-740. <https://doi.org/10.1002/ana.25333>
- Bernal, B., Ardila, A., y Rosselli, M. (2015). Broca's area network in language function: A pooling-data connectivity study. *Frontiers in Psychology*, 6, 687. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2015.00687>
- Bocanegra, Y., y Lopera, F. (2021). Afasia Progresiva Primaria. En S. Rubio-Bruno y A. Ardila (Eds.), *La afasia por expertos* (pp. 45-75). Akadia.
- Bustamante, J. (1987). Bases neuronanatómicas del lenguaje. En J. Bustamante, F. Lopera, y J. Rojas (Eds.), *El lenguaje* (pp. 41-69). Prensa Creativa.
- Butts, A. M., Machulda, M. M., Duffy, J. R., Strand, E. A., Whitwell, J. L., y Josephs, K. A. (2015). Neuropsychological profiles differ among the three variants of primary progressive aphasia. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 21(6), 429-435. <https://doi.org/10.1017/S1355617715000399>
- Chan, D., Anderson, V., Pijnenburg, Y., Whitwell, J., Barnes, J., Scahill, R., Stevens, J. M., Barkhof, F., Scheltens, P., Rossor, M. N., y Fox, N. C. (2009). The clinical profile of

- right temporal lobe atrophy. *Brain*, 132(Pt 5), 1287-1298. <https://doi.org/10.1093/brain/awp037>
- Cousins, K. A., York, C., Bauer, L., y Grossman, M. (2016). Cognitive and anatomic double dissociation in the representation of concrete and abstract words in semantic variant and behavioral variant frontotemporal degeneration. *Neuropsychologia*, 84, 244-251. <https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2016.02.025>
- Fadiga, L., y Craighero, L. (2006). Hand actions and speech representation in Broca's area. *Cortex*, 42(4), 486-490. [https://doi.org/10.1016/s0010-9452\(08\)70383-6](https://doi.org/10.1016/s0010-9452(08)70383-6)
- Foxe, D., Irish, M., Hu, A., Carrick, J., Hodges, J. R., Ahmed, R. M., Burrell, J. R., y Piguet, O. (2021). Longitudinal cognitive and functional changes in primary progressive aphasia. *Journal of Neurology*, 268(5), 1951-1961. <https://doi.org/10.1007/s00415-020-10382-9>
- Funayama, M., Nakagawa, Y., Nakajima, A., Takata, T., Mimura, Y., y Mimura, M. (2019). Dementia trajectory for patients with logopenic variant primary progressive aphasia. *Neurological Science*, 40, 2573-2579 <https://doi.org/10.1007/s10072-019-04013-z>
- Gorno-Tempini, M. L., Brambati, S. M., Ginex, V., Ogar, J., Dronkers, N. F., Marcone, A., Perani, D., Garibotto, V., Cappa, S. F., y Miller, B. L. (2008). The logopenic/phonological variant of primary progressive aphasia. *Neurology*, 71(16), 1227-1234. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000320506.79811.da>
- Gorno-Tempini, M. L., Dronkers, N. F., Rankin, K. P., Ogar, J. M., Phengrasamy, L., Rosen, H. J., Johnson, J. K., Weiner, M. W., y Miller, B. L. (2004). Cognition and anatomy in three variants of primary progressive aphasia. *Annals of Neurology*, 55(3), 335-346. <https://doi.org/10.1002/ana.10825>
- 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., y 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., y 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>
- Grossman, M., Rhee, J., y Moore, P. (2005). Sentence processing in frontotemporal dementia. *Cortex*, 41(6), 764-777. [https://doi.org/10.1016/s0010-9452\(08\)70295-8](https://doi.org/10.1016/s0010-9452(08)70295-8)
- Hagoort, P. (2005). On Broca, brain, and binding: A new framework. *Trends in Cognitive Science*, 9(9), 416-423. <https://doi.org/10.1016/j.tics.2005.07.004>
- Harris, J. M., Gall, C., Thompson, J. C., Richardson, A. M., Neary, D., du Plessis, D., Pal, P., Mann, D. M., Snowden, J. S., y Jones, M. (2013). Classification and pathology of primary progressive aphasia. *Neurology*, 81(21), 1832-1839. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000436070.28137.7b>
- Hickok, G., y Poeppel, D. (2007). The cortical organization of speech processing. *Nature Reviews Neuroscience*, 8(5), 393-402. <https://doi.org/10.1038/nrn2113>

- Hillis, A. E., Oh, S., y Ken, L. (2004). Deterioration of naming nouns versus verbs in primary progressive aphasia. *Annals of Neurology*, 55(2), 268-275. <https://doi.org/10.1002/ana.10812>
- Hillis, A. E., Tuffiash, E., y Caramazza, A. (2002). Modality-specific deterioration in naming verbs in nonfluent primary progressive aphasia. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 14(7), 1099-1108. <https://doi.org/10.1162/089892902320474544>
- Hodges, J. R., Graham, N., y Patterson, K. (1995). Charting the progression in semantic dementia: Implications for the organisation of semantic memory. *Memory*, 3(3-4), 463-495. <https://doi.org/10.1080/09658219508253161>
- Hodges, J. R., Patterson, K., Oxbury, S., y Funnell, E. (1992). Semantic dementia. Progressive fluent aphasia with temporal lobe atrophy. *Brain*, 115 (Pt 6), 1783-1806. <https://doi.org/10.1093/brain/115.6.1783>
- Hsieh, S., Hodges, J. R., Leyton, C. E., y Mioshi, E. (2012). Longitudinal changes in primary progressive aphasia: Differences in cognitive and dementia staging measures. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, 34(2), 135-141. <https://doi.org/10.1159/000342347>
- Jefferies, E., y Lambon Ralph, M. A. (2006). Semantic impairment in stroke aphasia versus semantic dementia: A case-series comparison. *Brain*, 129(Pt 8), 2132-2147. <https://doi.org/10.1093/brain/awl153>
- Josephs, K. A., Duffy, J. R., Strand, E. A., Whitwell, J. L., Layton, K. F., Parisi, J. E., Hauser, M. F., Witte, R. J., Boeve, B. F., Knopman, D. S., Dickson, D. W., Jack, C. R., Jr, y Petersen, R. C. (2006). Clinicopathological and imaging correlates of progressive aphasia and apraxia of speech. *Brain*, 129(Pt 6), 1385-1398. <https://doi.org/10.1093/brain/awl078>
- Joubert, S., Vallet, G. T., Montembeault, M., Boukadi, M., Wilson, M. A., Laforce, R. J., Rouleau, I., y Brambati, S. M. (2017). Comprehension of concrete and abstract words in semantic variant primary progressive aphasia and Alzheimer's disease: A behavioral and neuroimaging study. *Brain & Language*, 170, 93-102. <https://doi.org/10.1016/j.bandl.2017.04.004>
- Jung, Y., Duffy, J. R., y Josephs, K. A. (2013). Primary progressive aphasia and apraxia of speech. *Seminars in Neurology*, 33(4), 342-347. <https://doi.org/10.1055/s-0033-1359317>
- Kertesz, A., y Harciarek, M. (2014). Primary progressive aphasia. *Scandinavian Journal of Psychology*, 55(3), 191-201. <https://doi.org/10.1111/sjop.12105>
- Kertesz, A., Jesso, S., Harciarek, M., Blair, M., y McMonagle, P. (2010). What is semantic dementia?: A cohort study of diagnostic features and clinical boundaries. *Archives of Neurology*, 67(4), 483-489. <https://doi.org/10.1001/archneurol.2010.55>
- Lambon Ralph, M. A., Graham, K. S., Ellis, A. W., y Hodges, J. R. (1998). Naming in semantic dementia--what matters? *Neuropsychologia*, 36(8), 775-784. [https://doi.org/10.1016/s0028-3932\(97\)00169-3](https://doi.org/10.1016/s0028-3932(97)00169-3)
- Lopera, F. (1987). Evaluación clínica de las afasias. En J. Bustamante, F. Lopera, y J. Rojas (Eds.), *El lenguaje* (pp. 113-135). Prensa Creativa.

- Le Rhun, E., Richard, F., y Pasquier, F. (2005). Natural history of primary progressive aphasia. *Neurology*, 65(6), 887-891. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000175982.57472.84>
- Leyton, C. E., Landin-Romero, R., Liang, C. T., Burrell, J. R., Kumfor, F., Hodges, J. R., y Piguet, O. (2019). Correlates of anomia in non-semantic variants of primary progressive aphasia converge over time. *Cortex*, 120, 201-211. <https://doi.org/10.1016/j.cortex.2019.06.008>
- Leyton, C. E., Savage, S., Irish, M., Schubert, S., Piguet, O., Ballard, K. J., y Hodges, J. R. (2014). Verbal repetition in primary progressive aphasia and Alzheimer's disease. *Journal of Alzheimer's Disease*, 41(2), 575-585. <https://doi.org/10.3233/JAD-132468>
- Libon, D. J., Rascovsky, K., Powers, J., Irwin, D. J., Boller, A., Weinberg, D., McMillan, C. T., y Grossman, M. (2013). Comparative semantic profiles in semantic dementia and Alzheimer's disease. *Brain*, 136(Pt 8), 2497-2509. <https://doi.org/10.1093/brain/awt165>
- Libon, D. J., Xie, S. X., Wang, X., Massimo, L., Moore, P., Vesely, L., Khan, A., Chatterjee, A., Coslett, H. B., Hurtig, H. I., Liang, T. W., y Grossman, M. (2009). Neuropsychological decline in frontotemporal lobar degeneration: A longitudinal analysis. *Neuropsychology*, 23(3), 337-346. <https://doi.org/10.1037/a0014995>
- Lukic, S., Mandelli, M. L., Welch, A., Jordan, K., Shwe, W., Neuhaus, J., Miller, Z., Hubbard, H. I., Henry, M., Miller, B. L., Dronkers, N. F., y Gorno-Tempini, M. L. (2019). Neurocognitive basis of repetition deficits in primary progressive aphasia. *Brain & Language*, 194, 35-45. <https://doi.org/10.1016/j.bandl.2019.04.003>
- Mayberry, E. J., Sage, K., y Ralph, M. A. (2011). At the edge of semantic space: The breakdown of coherent concepts in semantic dementia is constrained by typicality and severity but not modality. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 23(9), 2240-2251. <https://doi.org/10.1162/jocn.2010.21582>
- Mendez, M. F., Kremen, S. A., Tsai, P. H., y Shapira, J. S. (2010). Interhemispheric differences in knowledge of animals among patients with semantic dementia. *Cognitive and Behavioral Neurology*, 23(4), 240-246. <https://doi.org/10.1097/WNN.0b013e3181f22448>
- Mesulam, M., Wicklund, A., Johnson, N., Rogalski, E., Léger, G. C., Rademaker, A., Weintraub, S., y Bigio, E. H. (2008). Alzheimer and frontotemporal pathology in subsets of primary progressive aphasia. *Annals of Neurology*, 63(6), 709-719. <https://doi.org/10.1002/ana.21388>
- Mesulam, M., Wieneke, C., Rogalski, E., Cobia, D., Thompson, C., y Weintraub, S. (2009). Quantitative template for subtyping primary progressive aphasia. *Archives of Neurology*, 66(12), 1545-1551. <https://doi.org/10.1001/archneurol.2009.288>
- 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., Coventry, C. A., Bigio, E. H., Sridhar, J., Gill, N., Fought, A. J., Zhang, H., Thompson, C. K., Geula, C., Gefen, T., Flanagan, M., Mao, Q., Weintraub, S., y

- Rogalski, E. J. (2022). Neuropathological fingerprints of survival, atrophy and language in primary progressive aphasia. *Brain*, 145(6), 2133-2148. <https://doi.org/10.1093/brain/awab410>
- Mesulam, M. M., Rogalski, E. J., Wieneke, C., Hurley, R. S., Geula, C., Bigio, E. H., Thompson, C. K., y Weintraub, S. (2014). Primary progressive aphasia and the evolving neurology of the language network. *Nature Reviews. Neurology*, 10(10), 554-569. <https://doi.org/10.1038/nrneurol.2014.159>
- Mesulam, M. M., y Weintraub, S. (2014). Is it time to revisit the classification guidelines for primary progressive aphasia? *Neurology*, 82(13), 1108-1109. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000000272>
- Mesulam, M. M., Weintraub, S., Rogalski, E. J., Wieneke, C., Geula, C., y Bigio, E. H. (2014). Asymmetry and heterogeneity of Alzheimer's and frontotemporal pathology in primary progressive aphasia. *Brain*, 137(Pt 4), 1176-1192. <https://doi.org/10.1093/brain/awu024>
- Mesulam, M. M., Wieneke, C., Thompson, C., Rogalski, E., y Weintraub, S. (2012). Quantitative classification of primary progressive aphasia at early and mild impairment stages. *Brain*, 135(Pt 5), 1537-1553. <https://doi.org/10.1093/brain/aws080>
- Miller, Z. A., Mandelli, M. L., Rankin, K. P., Henry, M. L., Babiak, M. C., Frazier, D. T., Lobach, I. V., Bettcher, B. M., Wu, T. Q., Rabinovici, G. D., Graff-Radford, N. R., Miller, B. L., y Gorno-Tempini, M. L. (2013). Handedness and language learning disability differentially distribute in progressive aphasia variants. *Brain*, 136(Pt 11), 3461-3473. <https://doi.org/10.1093/brain/awt242>
- Mummery, C. J., Patterson, K., Price, C. J., Ashburner, J., Frackowiak, R. S., y 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.
- Montañez, P. (1987). Los síndromes afásicos. En J. Bustamante, F. Lopera, y J. Rojas (Eds.), *El lenguaje* (pp. 136-171). Prensa Creativa.
- 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., y 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>
- Owens, T. E., Machulda, M. M., Duffy, J. R., Strand, E. A., Clark, H. M., Boland, S., Martin, P. R., Lowe, V. J., Jack, C. R., Whitwell, J. L., y Josephs, K. A. (2018). Patterns of neuropsychological dysfunction and cortical volume changes in logopenic aphasia. *Journal of Alzheimer's Disease*, 66(3), 1015-1025. <https://doi.org/10.3233/JAD-171175>
- Patterson, K., Nestor, P. J., y Rogers, T. T. (2007). Where do you know what you know? The representation of semantic knowledge in the human brain. *Nature Reviews. Neuroscience*, 8(12), 976-987. <https://doi.org/10.1038/nrn2277>
- Peelle, J. E., Troiani, V., Gee, J., Moore, P., McMillan, C., Vesely, L., y Grossman, M. (2008). Sentence comprehension and voxel-based morphometry in progressive nonfluent

- aphasia, semantic dementia, and nonaphasic frontotemporal dementia. *Journal of Neurolinguistics*, 21(5), 418-432. <https://doi.org/10.1016/j.jneuroling.2008.01.004>
- Reilly, J., Peelle, J. E., Antonucci, S. M., y Grossman, M. (2011). Anomia as a marker of distinct semantic memory impairments in Alzheimer's disease and semantic dementia. *Neuropsychology*, 25(4), 413-426. <https://doi.org/10.1037/a0022738>
- Rogalski, E., Cobia, D., Harrison, T. M., Wieneke, C., Weintraub, S., y Mesulam, M. M. (2011). Progression of language decline and cortical atrophy in subtypes of primary progressive aphasia. *Neurology*, 76(21), 1804-1810. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e31821ccd3c>
- Rohrer, J. D., Warren, J. D., Modat, M., Ridgway, G. R., Douiri, A., Rossor, M. N., Ourselin, S., y Fox, N. C. (2009). Patterns of cortical thinning in the language variants of frontotemporal lobar degeneration. *Neurology*, 72(18), 1562-1569. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e3181a4124e>
- Rosen, H. J., Allison, S. C., Ogar, J. M., Amici, S., Rose, K., Dronkers, N., Miller, B. L., y Gorno-Tempini, M. L. (2006). Behavioral features in semantic dementia vs other forms of progressive aphasias. *Neurology*, 67(10), 1752-1756. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000247630.29222.34>
- Snowden, J. S., Goulding, P. J., y Neary, D. (1989). Semantic dementia: A form of circumscribed cerebral atrophy. *Behavioural Neurology*, 2, 167-182.
- Spatt, J. (2003). Arnold Pick's concept of dementia. *Cortex*, 39(3), 525-531. [https://doi.org/10.1016/s0010-9452\(08\)70262-4](https://doi.org/10.1016/s0010-9452(08)70262-4)
- Tetzloff, K. A., Utianski, R. L., Duffy, J. R., Clark, H. M., Strand, E. A., Josepfs, K. A., y Whitwell, J. L. (2018). Quantitative analysis of agrammatism in agrammatic primary progressive aphasia and dominant apraxia of speech. *Journal of Speech, Language, and Hearing Research*, 61(9), 2337-2346. https://doi.org/10.1044/2018_JSLHR-L-17-0474
- Thompson, C. K., Cho, S., Hsu, C. J., Wieneke, C., Rademaker, A., Weitner, B. B., Mesulam, M. M., y Weintraub, S (2012). Dissociations between fluency and agrammatism in primary progressive aphasia. *Aphasiology*, 26(1), 20-43. <https://doi.org/10.1080/02687038.2011.584691>
- Thompson, C. K., Lukic, S., King, M. C., Mesulam, M. M., y Weintraub, S. (2012). Verb and noun deficits in stroke-induced and primary progressive aphasia: The Northwestern Naming Battery. *Aphasiology*, 26(5), 632-655. <https://doi.org/10.1080/02687038.2012.676852>
- Thompson, C. K., y Mack, J. E. (2014). Grammatical impairments in PPA. *Aphasiology*, 28(8-9), 1018-1037. <https://doi.org/10.1080/02687038.2014.912744>
- Thompson, S. A., Patterson, K., y Hodges, J. R. (2003). Left/right asymmetry of atrophy in semantic dementia: Behavioral-cognitive implications. *Neurology*, 61(9), 1196-1203. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000091868.28557.b8>
- Utianski, R. L., y Josepfs, K. A. (2023). An update on apraxia of speech. *Current Neurology and Neuroscience Reports*, 23(7), 353-359. <https://doi.org/10.1007/s11910-023-01275-1>

- Warrington, E. K. (1975). The selective impairment of semantic memory. *Quarterly Journal of Experimental Psychology*, 27(4), 635-657. <https://doi.org/10.1080/14640747508400525>
- Watson, C. L., Possin, K., Allen, I. E., Hubbard, H. I., Meyer, M., Welch, A. E., Rabinovici, G. D., Rosen, H., Rankin, K. P., Miller, Z., Santos-Santos, M. A., Kramer, J. H., Miller, B. L., y Gorno-Tempini, M. L. (2018). Visuospatial functioning in the primary progressive aphasia. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 24(3), 259-268. <https://doi.org/10.1017/S1355617717000984>
- Wicklund, M. R., Duffy, J. R., Strand, E. A., Machulda, M. M., Whitwell, J. L., y 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>
- Wilson, S. M., Brambati, S. M., Henry, R. G., Handwerker, D. A., Agosta, F., Miller, B. L., Wilkins, D. P., Ogar, J. M., y Gorno-Tempini, M. L. (2009). The neural basis of surface dyslexia in semantic dementia. *Brain*, 132(Pt 1), 71-86. <https://doi.org/10.1093/brain/awn300>
- Wilson, S. M., Henry, M. L., Besbris, M., Ogar, J. M., Dronkers, N. F., Jarrold, W., Miller, B. L., y Gorno-Tempini, M. L. (2010). Connected speech production in three variants of primary progressive aphasia. *Brain*, 133(Pt 7), 2069-2088. <https://doi.org/10.1093/brain/awq129>
- Wooliams, A. M., Cooper-Pye, E., Hodges, J. R., y Patterson, K. (2008). Anomia: A doubly typical signature of semantic dementia. *Neuropsychologia*, 46(10), 2503-2514. <https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2008.04.005>