Volumen 19, Número 2
Julio-Diciembre 2019



REVISTA NEURO

Psicología, Neuropsiquiatría y Neurociencias

Organo oficial de:
Asociación Latinoamericana de Neuropsicología -ALAN
Asociación Colombiana de Neuropsiología
Sociedad Neuropsicológica de Antoquia
Grupo de Neurociencias de Antioquia
Universidad de San Buenaventura
Hispanic Neuropsychological Society

Revista Neuropsicología, Neuropsiquiatría y Neurociencias volumen 19, núm. 2, julio-diciembre del 2019, es una publicación digital semestral, editada por la Asociación Latinoamericana de Neuropsicología (ALAN, A.C.), con domicilio para recibir notificaciones en Colomos núm. 2390, interior 85, colonia Providencia, C.P. 44630, Guadalajara, Jalisco, México. Teléfono: 3338174383

Página electrónica de la revista:

http://revistaneurociencias.com

Correo electrónico: maria.matute@academicos.udg.mx

Editor responsable: Alfredo Ardila Certificado de Reserva de Derechos al Uso Exclusivo núm. 04-2026-030214122100-102. ISSN: (en trámite) - ambos otorgados por el Instituto Nacional del Derecho de Autor.

Responsable de la última actualización de este número: Dra. Gabriela Castillo Parra, Editor Técnico-administrativo, Colomos núm. 2390, interior 85, colonia Providencia, C.P. 44630, Guadalajara, Jalisco, México. Fecha de la última modificación: 29 de noviembre del 2019. Tamaño del archivo: 17.47 MB.

Editor
Alfredo Ardila
Florida International University
Miami, Florida, Estados Unidos

Asistente Editorial
Gabriela Castillo-Parra
Universidad Camilo José Cela
Madrid, España

Editores Asociados
Olga Inozemtseva
Universidad de Guadalajara
Guadalajara, México

Francisco Lopera
Universidad de Antioquia
Medellín, Colombia

Esmeralda Matute
Universidad de Guadalajara
Guadalajara, México

Feggy Ostrosky-Solís
Universidad Nacional Autónoma de México
México D.F., México

Tulio M. Otero
Hispanic Neuropsychological Society
Chicago, Illinois, Estados Unidos

David A. Pineda
Universidad de Antioquia
Medellín, Colombia

Pedro Puentes
Universidad Simón Bolívar
Barranquilla, Colombia

Mónica Rosselli
Florida Atlantic University
Davie, Florida, Estados Unidos

Vilma Varela
Universidad de Manizales
Manizales, Colombia.

Comité Editorial
Byron Bernal
Miami Children's Hospital
Miami, Florida, Estados Unidos

Marcelo Berthier
Hospital Universitario Virgen de la Victoria
Málaga, España

María Antonieta Bobes
Centro de Neurociencias
La Habana, Cuba

María Luisa Bringas
Centro Internacional de Restauración Neurológica
La Habana, Cuba

Hugh Búckingham
Louisiana State University
Baton Rouge, Louisiana, Estados Unidos

Tedd Judd
Práctica en Neuropsicología Clínica.
Seattle, Washington, Estados Unidos

Antonio E. Puente
University of North Carolina
Wilmington, North Carolina, Estados Unidos.

Diseño de Portada
María Isabel Ayora H.

ISSN: 0124-1265
Vol.19 N°2
Julio-Diciembre 2019

REVISTA
Neuropsicología, Neuropsiquiatría y Neurociencias

Órgano Oficial de:
Asociación Latinoamericana
de Neuropsicología –ALAN-
Asociación Colombiana de Neuropsicología.
Sociedad Neuropsicológica de Antioquia.
Grupo de Neurociencias de Antioquia.
Universidad de San Buenaventura,
Seccional Medellín.
Hispanic Neuropsychological Society.

Presentación

Cerramos el Volumen 19 de la *Revista Neuropsicologia, Neuropsiquiatria y Neurociencias* con este segundo número que incluye cinco artículos. El primero es una extensa, y particularmente importante, revisión de la afasia progresiva primaria, proveniente de Chile. El segundo analiza la posibilidad de considerar la función ejecutiva como candidata a marcador cognitivo en portadores asintomáticos de la mutación PS1/E280A para Enfermedad de Alzheimer Familiar, escrito por varios colegas del Grupo Neuropsicología y Conducta de Medellín, Colombia. El tercer artículo analiza un caso de amnesia retrógrada persistente y proviene de España. Y el último, es un estudio observacional sobre el comportamiento de la depresión y ansiedad en pacientes con Esclerosis Múltiple, desarrollado en Cuba. Con esto, la revista cumple su función de apoyo y difusión a la investigación realizada en el mundo hispanohablante.

El próximo número, Volumen 20, No. 1, será un número monográfico, editado nuevamente por el Dr. Fontana, que continuará la presentación y análisis de los trabajos clásicos en Neuropsicología, publicados a finales del siglo XIX y comienzos del siglo XX.

La Asociación Latinoamericana de Neuropsicología se encuentra preparando el XI Congreso Internacional Cerebro y Mente: La Integración, que se llevará a cabo en Ciudad de Tijuana, Baja California, México, del 10 al 13 de junio de 2020. Para mayor información www.cetys.mx/congresocerebroymente/

Alfredo Ardila
Editor

Afasia Progresiva Primaria y Apraxia del Habla Progresiva Primaria: Revisión

Rafael González Victoriano & Macarena Rojas Herrera

Unidad de Fonoaudiología Cognitiva-Comunicativa. Departamento de Neurología-Neurocirugía, Hospital Clínico de la Universidad de Chile. Santiago de Chile, Chile.

Correspondencia: Rafael González Victoriano. Fonoaudiólogo. Profesor Asociado. Depto. Neurología-Neurocirugía. Hospital Clínico Universidad de Chile. Santos Dumont 999. Independencia, Santiago, Chile, Chile. Correo electrónico: ragonvic@gmail.com

Resumen

La afasia progresiva primaria y la apraxia del habla progresiva primaria son síndromes clínicos caracterizados en el primero por una alteración del lenguaje y en el segundo por un compromiso en la planificación motora del habla. Ambos trastornos se manifiestan en forma lenta y progresiva quedando relativamente conservadas el resto de las funciones no verbales durante los primeros dos o más años. Las afasias progresivas primarias se pueden clasificar en las siguientes variantes: agramatical; semántica; logopénica y léxica. Se pueden presentar en forma mixta. La apraxia del habla progresiva primaria se puede expresar pura o coexistiendo con afasia progresiva. La evolución de estos síndromes es variable los sujetos pueden vivir entre 7 a 10 años. El diagnostico está basado en una exhaustiva evaluación clínica del habla y el lenguaje. Además, es importante realizar un estudio neuroimagenológico con el propósito de descartar otras patologías y determinar las regiones cerebrales afectadas. El tratamiento de estos pacientes tiene como objetivos mantener y compensar las alteraciones del lenguaje y habla con la finalidad que puedan seguir realizando en forma independiente sus actividades comunicativas cotidianas.

Palabras clave: Degeneración lobar frontotemporal, enfermedad neurodegenerativa, neuroimagenología, neuropatología, afasia progresiva primaria, apraxia del habla progresiva primaria.

Primary Progressive Aphasia and Primary Progressive Apraxia of Speech: Review

Summary

Primary progressive aphasia and primary progressive apraxia of speech are clinical syndromes characterized in the first by a disorder of language and in the second by an impediment in motor planning of speech. Both affections manifest themselves in a slow and progressive manner, leaving the rest of the non-verbal functions relatively preserved during the first two or more years. Primary progressive aphasias can be classified into the following variants: agrammatical; semantic; logopenic and lexical. They can be presented in mixed form. The primary progressive apraxia of speech can be manifested pure or coexisting with progressive aphasia. The evolution of these syndromes is variable subjects can live between 7 to 10 years. The diagnosis is based on an exhaustive clinical evaluation of speech and language. In addition, it is important to perform a neuroimaging study in order to rule out other pathologies and determine the affected brain regions. The treatment of these patients has as goals to maintain and compensate the disorders of the language and speech with the purpose that they can continue carrying out in an independent way their daily communicative activities.

Keywords: Frontotemporal lobar degeneration, neurodegenerative disease, neuroimaging, neuropathology, primary progressive aphasia, primary progressive apraxia of speech.

Introducción

El lenguaje y la programación motora del habla no solo se pueden afectar por un daño cerebral agudo, como un accidente cerebro vascular o un traumatismo cerebral. También pueden alterarse como consecuencia de una enfermedad neurodegenerativa, la cual se manifiesta a través de un deterioro del lenguaje y/o el habla de forma lenta y progresiva. Sin verse afectadas otras funciones cognitivas. El primer cuadro se conoce con el nombre de Afasia Progresiva Primaria (APP) y el segundo como Apraxia del Habla Progresiva Primaria (ADHPP). Ambos, trastornos son poco frecuentes y el diagnóstico clínico no es fácil de realizar.

AFASIA PROGRESIVA PRIMARIA

» *Historia*

Una de las primeras descripciones sobre afasia progresiva primaria fue realizada por Pick (1892, en Kemmerer, 2015), reportó a un hombre con afasia progresiva que con el tiempo llegó al mutismo. Además, este sujeto presentó amnesia progresiva y una alteración de conducta, llegando en una oportunidad a amenazar a su mujer con un cuchillo. Al poco tiempo, Sérieux (1893, en Kemmerer, 2015) describió un caso de una mujer caracterizado por el deterioro de la comprensión de palabras sin pérdida de memoria e inteligencia. En la autopsia su cerebro mostró atrofia en ambos lóbulos temporales. Este paciente es considerado por muchos, el primer caso evidente de APP. Varios años después, Warrington (1975, en Kemmerer, 2015), reportó tres casos de anomia progresiva, dificultades de comprensión a nivel de la palabra e imágenes y un deterioro del conocimiento conceptual. Posteriormente, Mesulam (1982) publicó una serie de casos con afasia progresiva de evolución lenta y atrofia de la región perisilviana del hemisferio izquierdo. El trastorno del lenguaje fue el síntoma más prominente por varios años. En Chile, los

primeros que publicaron sobre APP fueron Donoso y Yulis (1990), presentaron dos casos con afasia progresiva sin demencia.

» *Definición*

La afasia progresiva primaria es un síndrome clínico de inicio insidioso que se caracteriza por un deterioro progresivo del lenguaje. Durante los dos primeros años se afecta principalmente el lenguaje, quedando las funciones no verbales relativamente conservadas. La causa es por una enfermedad neurodegenerativa que afecta la región perisilviana del hemisferio izquierdo o dominante (González & Hornauer-Hughes, 2017; Gorno-Tempini et al., 2011; Gorno-Tempini & Santos-Santos, 2015; Tee & Gorno-Tempini, 2019).

» *Epidemiología*

La degeneración lobar frontotemporal (DLFT) se puede manifestar de varias maneras, como un trastorno progresivo con alteraciones de la conducta, del lenguaje o motoras, coexistiendo entre ellas o de forma aislada. La incidencia de este síndrome es de 2,2 a 3,5 por 100.000 por año y la prevalencia es de 2,7 a 15 por 100.000. El 45% de estos casos presentan APP (Gorno-Tempini & Pressman, 2016; Grossman, 2012).

» *Factores de riesgo*

Se ha demostrado una mayor prevalencia de afasia progresiva primaria en sujetos con trastornos de aprendizaje como dislexia y disgrafia (Miller et al., 2013; Rogalski, Johnson, Weintraub, & Mesulam, 2008). Las redes neuronales que sustentan el lenguaje podrían ser más vulnerables en estos casos y sufrir algún proceso neurodegenerativo. Por otra parte, se encontró una relación entre vasectomía y APP (Weintraub et al., 2006). Esto podría ser un factor de riesgo en hombres a consecuencia de una respuesta autoinmunitaria. Por el momento, no se sabe con exactitud la explicación de estas asociaciones. A futuro sería importante que se llevaran a cabo nuevos estudios.

» *Evolución*

La afasia progresiva primaria se puede presentar inicialmente como una anomia muy discreta que puede afectar al léxico menos familiar y a las palabras adquiridas más tardíamente. En la etapa intermedia aparecen dificultades evidentes en el lenguaje oral y escrito. Las funciones no verbales en su mayoría se encuentran relativamente preservadas. La última etapa se manifiesta con un importante compromiso de lenguaje, en todas sus modalidades, un marcado deterioro cognitivo, conductual y motor. Esta fase se conoce como "*demencia afásica*". Desde el diagnóstico hasta el fallecimiento, los pacientes pueden vivir entre 7 y 10 años en promedio (Leyton & Ballard, 2016; Sapolsky, Domoto-Reilly, & Negreira , 2011).

» *Diagnóstico*

Los criterios de inclusión y exclusión para el diagnóstico clínico de la afasia progresiva primaria más aceptados por la comunidad científica son los expuestos por Mesulam (2003) que se expondrán a continuación (González & Hornauer-Hughes, 2017; Gorno-Tempini et al., 2011). Los criterios para el diagnóstico se muestran en la Tabla 1.

› Criterios de inclusión: La alteración del lenguaje debe ser la más prominente desde el inicio del cuadro. Hay un deterioro lento y gradual de la habilidad para encontrar palabras, en el procesamiento gramatical y en la comprensión auditiva. Esto se manifiesta en el discurso oral o a través del examen con baterías de lenguaje estandarizadas tales como el Test de Boston

(Goodglass, 2005) y la Batería de la Afasia Western Revisada (WAB-R) (Kertesz, 2007).

Las actividades de la vida diaria en general están preservadas, excepto aquellas relacionadas con el lenguaje (hablar por teléfono, redactar una carta, leer un instructivo, ir de compras, etc.). A medida que evoluciona, pueden afectarse otras funciones cognitivas, pero el lenguaje seguirá siendo lo más afectado.

- Criterios de exclusión: Las dificultades de lenguaje son causadas por un cuadro no neurodegenerativo, de origen vascular o tumoral. Las alteraciones de conducta o psiquiátricas son las más prominentes. Sin embargo, algunos cambios conductuales como la desinhibición pueden estar presentes en las APP sin ser lo más destacable. Los déficits de memoria episódica, memoria visual y visuoespacial no deberían estar presentes al inicio. Sin embargo, estas pueden aparecer en etapas posteriores.

Otras alteraciones que pueden observarse en las afasias progresivas primarias son: acalculia, apraxia ideomotora (dificultad para realizar pantomimas), apraxia constructiva (alteraciones en la copia de dibujos). Estas alteraciones pueden manifestarse en los primeros dos años de la enfermedad, pero no limitan las actividades de la vida diaria.

Tabla 1

Criterios para el diagnóstico de la afasia progresiva primaria (basado en González & Hornauer-Hughes, 2017; Gorno-Tempini et al., 2011).

Criterios de inclusión. Los tres deben estar presentes:
1. La dificultad de lenguaje es la característica más prominente.
2. La alteración del lenguaje es la principal causa de la dificultad en las actividades de la vida diaria.
3. La afasia es el síntoma más prominente desde el inicio de la enfermedad.
Criterios de exclusión. Los cuatro no deben estar presentes:
1. El déficit se explica mejor por otros trastornos no neurodegenerativos.
2. Las alteraciones cognitivas son consecuencia de alguna patología psiquiátrica.
3. Las alteraciones prominentes al inicio son: memoria episódica y visuoespaciales.
4. Las alteraciones prominentes al inicio son conductuales.

» *Clasificación*

Se reconocen básicamente tres variantes: afasia progresiva primaria variante agramatical (APPvAg); afasia progresiva primaria variante semántica, (APPvS) y afasia progresiva primaria variante logopénica, (APPvL). Sin embargo, en el último tiempo se ha propuesto la existencia de una cuarta afasia progresiva primaria variante léxica (APPvLex) (González & Hornauer-Hughes, 2017; Gorno-Tempini et al., 2011; Leyton & Ballard, 2016; Leyton & Hodges, 2014). En algunos casos pueden presentarse de forma mixta (Mesulam, 2016; Vandenberghe, 2016).

- Características clínicas de la Afasia Progresiva Primaria Variante No Fluente/Agramatical

Discurso oral. Lo más característico de este cuadro es el lenguaje de tipo no fluente, con un importante agramatismo, marcado por la omisión de palabras funcionales (artículos y preposiciones). Sin embargo, lo que más

destaca, es la falta u omisión de verbos que afecta el lenguaje predicativo. En algunos pacientes, esto puede ser leve, en etapa inicial. Además, pueden presentar algunas parafasias fonémicas que pueden ser confundidas con quiebres articulatorios. Es notable la disminución en la velocidad del habla. Pueden presentan esfuerzo al hablar, dificultad para iniciar y mantener el discurso. La prosodia está afectada en muchos casos. Todas estas dificultades que se manifiestan en el habla son consecuencia de un trastorno que puede coexistir con esta afasia, la apraxia de habla progresiva que describiremos en profundidad más adelante (Gorno-Tempini & Pressman, 2016; Grossman, 2012; Tetzloff et al.,2019; Wilson et al., 2010).

Denominación. En tareas de confrontación visual, presentan más dificultad en la producción de verbos que sustantivos (Hillis, Oh, & Ken, 2004). La ayuda fonémica (dar el sonido o silaba inicial) facilita la evocación de la palabra en estos pacientes.

Repetición. Muestran dificultad para repetir palabras, frases y oraciones gramaticalmente complejas.

Comprensión Auditiva. La comprensión de palabras y oraciones simples está conservada. Las dificultades aparecen en el procesamiento de construcciones sintácticas complejas (González & Hornauer-Hughes, 2017; González, Hornauer-Hughes, Leyton, Neumann, & Vera, 2015).

Lectura. Se observa dificultad para comprender textos complejos como consecuencia de la alteración gramatical. La lectura oral puede estar afectada por el trastorno del habla. Desde el punto de vista de la neuropsicología cognitiva, manifiestan una alexia fonológica, dificultad para leer pseudopalabras o palabras de baja frecuencia (Brambatia, Ogara, Neuhausd, Miller, & Gorno-Tempini, 2009).

Escritura. Algunos pacientes pueden iniciar este cuadro con alteraciones en la escritura, tales como una agrafia apráxica, no siendo lo más habitual. Desde la perspectiva cognitiva presentan una agrafía fonológica. El discurso escrito, presenta errores fundamentalmente morfológicos y sintácticos que afectan la coherencia. Cometen paragrafias grafémicas, omisión o sustitución de grafemas (Shim, Hurley, Rogalski, & Mesulam, 2012).

Trastornos asociados. Este cuadro está fuertemente asociado a déficits que involucran la memoria de trabajo y la función ejecutiva, especialmente en tareas verbales. La memoria semántica y episódica están preservadas, al igual que la habilidad visuoespacial. Sin embargo, en etapas más avanzadas pueden llegar a afectarse. Algunos pacientes, al inicio pueden deprimirse, ya que tienen conciencia de los errores que cometen. Puede estar presente una apraxia oral, que corresponde a una dificultad para realizar movimientos orales (Botha et al., 2014). Además, algunos pacientes pueden manifestar disartria leve, en la mayoría de los casos puede ser de tipo espástica o hipocinética.

Esta variante no fluente en muchos casos está asociada a dos cuadros neurodegenerativos: la parálisis supranuclear progresiva (PSP) o la degeneración cortico basal (DCB) que pueden aparecer durante la evolución mostrando un compromiso extrapiramidal discreto, en algunos casos marcado por rigidez y bradicinesia. También, se ha visto que pueden presentar síntomas de motoneurona como, por ejemplo, esclerosis lateral amiotrófica (ELA).

Neuroimagenología. La zona que habitualmente más se atrofia es la región del área de Broca (circunvolución frontal inferior posterior). También se ha visto que el área de degeneración se extiende al opérculo frontal, corteza premotora e ínsula anterior y algunas veces, puede llegar hasta áreas prefrontales y temporales anteriores del hemisferio izquierdo. Estas regiones están directamente relacionadas con la fluidez del discurso oral. El área premotora, área suplementaria y ganglios basales, están frecuentemente afectados cuando hay dificultad motora del habla. Existe una fuerte relación entre atrofia del área premotora y apraxia oral (Budson & Solomon, 2016). Las características clínicas y neuroimagenológicas se muestran en la Tabla 2.

Neuropatología. La variante no fluente está frecuentemente ligada a la degeneración lobar frontotemporal (DLFT-taupatías), como la PSP o DCB (Donoso, González, & Behrens, 2008; Mesulam, 2016; Tee & Gorno-Tempini, 2019).

Tabla 2

Criterios para el diagnóstico de la afasia progresiva primaria variante agramatical (basado en González & Hornauer-Hughes, 2017; Gorno-Tempini et al., 2011).

I. Diagnóstico clínico

A lo menos una de estas características debe estar presente:

1. Agramatismo en la producción del lenguaje.
2. El habla es esforzada, vacilante, con errores articulatorios inconsistentes y distorsiones (apraxia del habla).

A lo menos dos de las siguientes características deben estar presentes:

1. Dificultad en la comprensión de oraciones complejas.
2. La comprensión de palabras se encuentra conservada.
3. El conocimiento de los objetos se encuentra conservado.

II. Apoyo neuroimagenológico para el diagnóstico.

Además, de cumplir con los criterios clínicos, la imagen debe mostrar uno de los siguientes resultados:

1. Predominante atrofia fronto-insular posterior izquierda.
2. Predominante hipoperfusión o hipometabolismo basado en SPECT o PET de la región fronto-insular posterior izquierda.

- Características clínicas de la Afasia Progresiva Primaria Variante Semántica

Discurso oral. El lenguaje expresivo se caracteriza por ser fluente, pero poco informativo. Presentan parafasias semánticas, tienden a producir más verbos que sustantivos. En la mayoría de los casos pueden sólo acceder a la información más familiar. Utilizan términos de orden superior o inespecíficos. Por ejemplo, en vez de decir caballo, dicen “animal” y en vez de decir “silla” dicen “cosa”. En algunos casos pueden usar circunloquios basados en la función del objeto. Su discurso se caracteriza por un insuficiente contenido (Donoso, González, González, & Pugin, 2008; Wilson et al., 2010).

Denominación. La anomia es el déficit más relevante del punto de vista neuropsicológico (Hodges & Patterson,

2007). Se hace evidente en tareas de denominación por confrontación visual, presentando mayor dificultad en aquellos objetos de baja frecuencia, de baja familiaridad y de adquisición más tardía. En cambio, los verbos tienden a estar más conservados. La anomia es consecuencia de la pérdida del conocimiento semántico más que una dificultad para acceder al léxico. La ayuda fonémica o selección múltiple no les facilita la producción de la palabra deseada, en comparación con otras variantes de APP (Gorno-Tempini & Pressman, 2016). La presencia de parafasias semánticas es frecuente.

Repetición. Estos pacientes conservan la habilidad para repetir palabras y oraciones, este perfil se asemeja a una afasia transcortical sensorial por accidente cerebrovascular. Presentan una disociación significante-significado, pueden repetir una palabra, pero no pueden acceder a su significado al estar este degradado o perdido. Pueden repetir palabras de baja frecuencia, baja familiaridad, pseudopalabras e incluso oraciones de baja probabilidad (González & Hornauer-Hugues, 2017).

Comprensión auditiva. Un rasgo prominente en esta afasia es la dificultad en la comprensión de palabras más que oraciones (Gorno-Tempini et al., 2011). Sin embargo, esta alteración no siempre está presente al comienzo de este trastorno. Se hace evidente en tareas en donde tienen que identificar un objeto entre varios distractores de una misma categoría. En algunas ocasiones, puede que el paciente repita la palabra del objeto que tiene que señalar, varias veces, sin poder acceder a su significado. Para algunos, este es uno de los signos más característicos. En algunas ocasiones, por ejemplo: cuando el examinador le pregunta al paciente: "¿viajó en automóvil?", - el paciente responde: "auto", "automóvil", ¿qué es automóvil?

Memoria semántica. Los pacientes tienen dificultades para identificar objetos y personas conocidas (como políticos, deportistas, artistas, etc.) y para establecer asociaciones entre objetos y entre palabras, esto se hace evidente en el Test de Pirámides y Palmeras (Howard & Patterson, 1992). La pérdida del conocimiento conceptual de los objetos y palabras está fuertemente influenciada por la familiaridad del objeto o concepto. Inicialmente los objetos menos familiares y los conceptos más atípicos son los que primero se comprometen. Por lo tanto, es importante contar con pruebas más especializadas para detectar estas dificultades (Hodges & Patterson, 2007).

Lectura. A partir de la perspectiva cognitiva estos pacientes presentan una alexia superficial (Wilson et al., 2009). Cuando tienen que leer palabras irregulares realizan una conversión grafema fonema; es decir, las regularizan. Por ejemplo, "guinda" la leen como /güinda/. Esta alteración es más notoria en el inglés. En cambio, en el español es menos evidente por ser una un idioma más transparente. Por lo tanto, para ponerlo de manifiesto se utilizan palabras extranjeras de uso frecuente. Los pacientes las leen haciendo una conversión grafema-fonema, por ejemplo, al pedirle leer Hollywood, la leen como /olliuod/.

Escritura. Esta modalidad del lenguaje se encuentra alterada en estos pacientes. Presentan, desde el punto de vista cognitivo, una agrafia superficial. Escriben las palabras haciendo una conversión fonema-grafema, sin considerar la ortografía de la palabra. Pueden escribir, por ejemplo, "huevo" sin "h" y con "b", "uebo" (Shim et al., 2012).

Trastornos asociados. Estos pacientes mantienen conservada la capacidad para dibujar a la copia. Esto ha dado origen a un fenómeno muy llamativo. Por ejemplo, cuando se le solicita copiar un pato de una imagen delineada, estos sujetos lo pueden realizar sin dificultad y logran un dibujo muy similar al modelo. Sin embargo, cuando se les pide que dibujen la misma imagen, pero sin el modelo presente, es decir, sólo recurriendo a la memoria semántica luego de 20 segundos de terminada la tarea de la copia, los pacientes realizan un pato con cuatro patas, a veces con cola y orejas, que se parece más a un perro. Por lo tanto, hacen uso de la información conceptual más prototípica dentro de la categoría que son los animales de cuatro patas (Bozeat et al., 2003). Se muestran los dibujos que realizó un paciente de 72 años con diagnóstico de APPvS en la Figura 1.

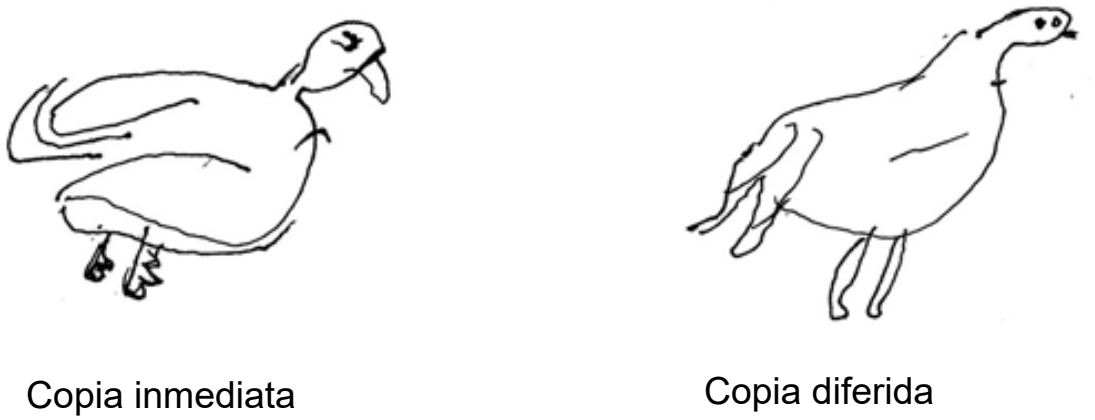


Figura 1. Cuando se les solicita copiar un pato de una imagen delineada, lo pueden hacer. Sin embargo, cuando se les pide que dibujen lo mismo, pero sin el modelo (copia diferida), sólo recurriendo a la memoria semántica, luego de 20 segundos de terminada la copia, los pacientes realizan un pato con cuatro patas, que se parece más a un perro. Por lo tanto, hacen uso de la información conceptual más prototípica dentro de la categoría animal.

En el transcurso de la evolución, es frecuente que los pacientes desarrollen alteraciones en la cognición social y regulación emocional, que se caracterizan por desinhibición, tendencias obsesivas compulsivas, hipersexualidad, reducción de la empatía, entre otras. En algunos pacientes se puede observar agnosia asociativa, dificultad para reconocer objetos. Por otra parte, a menudo conservan la memoria episódica y la memoria de trabajo.

Neuroimagenología. La resonancia muestra importante atrofia del lóbulo temporal izquierdo mayor que el derecho en la región anterior, la pérdida de volumen es significativa a nivel del polo temporal, regiones parahipocámpica media y temporales inferiores, incluyendo la circunvolución fusiforme anterior. Los polos temporales juegan un importante rol en el procesamiento semántico (González & Hornauer-Hughes, 2014a).

Aunque la atrofia de los lóbulos temporales es asimétrica, esta con el tiempo, frecuentemente, se convierte en bilateral en la mayoría de los casos (Collins et al., 2017; Gorno-Tempini et al., 2011).

Muchos de los pacientes con esta APP no sólo tienen impedimento del lenguaje, también conductuales y emocionales. Se ha visto que la amígdala al parecer también está involucrada, contribuyendo con los síntomas conductuales. Además, se ha encontrado una relación entre el compromiso del fascículo uncinado y las alteraciones conductuales (D'Anna et al., 2016).

Se podrían reconocer dos variantes de esta afasia: la primera, está relacionada con atrofia del polo temporal izquierdo, que tiene relación con el lenguaje. Esta corresponde a la afasia progresiva primaria variante semántica y la segunda, involucra tanto el polo temporal izquierdo como derecho, afectando el lenguaje y el conocimiento no verbal. Muestran dificultad para el reconocimiento de objetos y caras como consecuencia de un compromiso en el conocimiento conceptual. Esta se denomina *demencia semántica* (Hurley, Mesulam, Sridhara, Rogalskia, & Thompson, 2018). Además, el compromiso del temporal derecho produce significativas alteraciones conductuales, las cuales, podrían confundirse con una demencia frontotemporal (DFT) variante conductual. Las características clínicas y neuroimagenológicas se muestran en la Tabla 3.

Neuropatología. En la APPvS existe una fuerte relación entre clínica y patología. El TDP-43 es la causa más común de esta afasia, se encuentra en el 90% de los casos (Gorno-Tempini & Pressman, 2016). La enfermedad de Alzheimer (EA) rara vez puede afectar el lóbulo temporal anterior y presentar pérdida selectiva semántica. Se ha planteado que un proceso autoinmune sea la explicación de este cuadro. Por lo tanto, se abre la posibilidad de una inmunoterapia en el futuro.

El término logopenia, significa escasez de palabras. Este cuadro fue descrito por primera vez por Gorno-Tempini et al (2004).

Discurso oral. El lenguaje expresivo es de tipo semi-fluente, poco informativo, con dificultad para evocar palabras. No presentan problemas gramaticales ni parafasias semánticas, los errores más frecuentes son parafasias fonémicas. El habla está preservada y la prosodia puede ser monótona (Gorno-Tempini & Pressman, 2016).

Denominación. La dificultad para acceder a las palabras y los errores fonémicos, son consecuencia de una alteración en el procesamiento fonológico (Gorno-Tempini et al., 2011). La evocación de las palabras puede ser facilitada con ayuda fonémica (i.e., si el paciente no puede evocar la palabra "casa" y se le entrega la primera silaba "ca", podrá acceder a ella).

Repetición. Uno de los criterios clínicos para el diagnóstico de este tipo de afasia es la dificultad para repetir oraciones y pseudopalabras; cometen con mucha frecuencia errores fonológicos (Gorno-Tempini et al., 2004). Sin embargo, estos errores en etapas iniciales pueden ser muy discretos. La repetición de enunciados está alterada especialmente en aquellas oraciones de mayor longitud y de baja probabilidad. Por ejemplo, la frase "El fantasma cruzó la calle sin respetar el semáforo". Por otra parte, les resulta difícil repetir enunciados poco imaginables, por ejemplo, "Él lo hará si usted lo hace".

Comprensión auditiva. La dificultad para comprender palabras aisladas, es inicialmente muy sutil, pero a medida que avanza la enfermedad, los pacientes presentan más problemas.

Pueden tener una alteración en la comprensión gramatical, el mecanismo cognitivo difiere del manifestado en la APPvAg (Gorno-Tempini & Pressman, 2016). El trastorno que subyace en esta afasia es producto de una alteración para mantener secuencias largas de palabras en la memoria de trabajo, más que un problema de tipo gramatical.

Tabla 3

Criterios para el diagnóstico de la afasia progresiva variante semántica (basado en González & Hornauer-Hughes, 2017; Gorno-Tempini et al., 2011).

I. Diagnóstico clínico
Ambas características deben estar presentes:
1. Dificultad en la denominación por confrontación visual
2. Alteración en la comprensión de palabras.
A lo menos tres de los siguientes rasgos deben estar presentes:
1. Dificultad en el conocimiento de los objetos, especialmente para los de baja frecuencia o baja familiaridad.
2. Alexia y agrafia superficial.
3. La repetición permanece conservada.
4. El discurso oral esta conservado a nivel gramatical y motor del habla.
II. Apoyo neuroimagenológico para el diagnóstico
Además, de cumplir con los criterios clínicos, las imágenes deben mostrar uno de los siguientes resultados:
1. Atrofia del lóbulo temporal anterior.
2. Hipoperfusión o hipometabolismo temporal anterior en SPECT o PET.

- Características clínicas de la Afasia Progresiva Primaria Variante Logopénica

Lectura. Producto de la alteración cognitiva en el procesamiento fonológico presentan una alexia fonológica. Al leer palabras cometen paralexias fonológicas, por ejemplo, leen “napiz” por “lápiz”, como consecuencia de la alteración en la conversión grafema-fonema (Hornauer-Hughes & González, 2015).

Escritura. Estos pacientes desde la perspectiva cognitiva presentan una agrafia de tipo fonológica, dificultad para escribir pseudopalabras, palabras menos familiares y de mayor longitud. Cometen paragrafias grafémicas por la alteración en la conversión fonema-grafema. Algunos sujetos pueden presentar una agrafia apráxica que es un defecto en la planificación grafomotora, dificultad para hacer los grafemas en ausencia de un defecto motor a nivel de la ejecución (Donoso & González, 1987).

Trastornos asociados. Varios síntomas no verbales acompañan a esta afasia considerando que la zona anatómica más atrofiada es la región temporoparietal (Gorno-Tempini & Pressman, 2016). Presentan acalculia, apraxias: ideomotora,

ideatoria y constructiva. En algunos casos puede verse afectada, la atención y la flexibilidad cognitiva. Existe la posibilidad que algunos pacientes manifiesten ansiedad, agitación e irritabilidad. Además, pueden presentar alteración en la memoria episódica.

Neuroimagenología. Los estudios muestran pérdida de volumen en el hemisferio izquierdo, específicamente temporal posterior y parietal inferior. La atrofia involucra las circunvoluciones: angular, supramarginal posterior, temporal superior y media posterior. Además, se ha podido establecer compromiso en hipocampo posterior izquierdo y precunios (Gorno-Tempini & Pressman, 2016). Las características clínicas y neuroimagenológicas se muestran en la Tabla 4.

Neuropatología. Se ha encontrado un 60% de frecuencia de APOE4, comúnmente asociado a la patología de Alzheimer (Tee & Gorno-Tempini, 2019). Por lo tanto, la APPvL es una manifestación atípica de la enfermedad de Alzheimer. La relación entre esta variante y patología de Alzheimer no es absoluta, también existen otros procesos que pueden causar esta afasia progresiva.

Tabla 4

Criterios para el diagnóstico de la afasia progresiva primaria variante logopénica (basado en González & Hornauer-Hughes, 2017; Gorno-Tempini et al., 2011).

I. Diagnóstico clínico
Ambas características principales deben estar presentes:
1. Dificultad para evocar el léxico en el discurso oral y la denominación.
2. Ausencia de alteraciones en la gramática y en la comprensión.
A lo menos tres de los siguientes rasgos deben estar presentes:
1. Errores fonológicos en el discurso oral y denominación.
2. Dificultad para repetir enunciados.
3. La comprensión permanece conservada y el conocimiento de los objetos.
4. El habla está conservada.
II. Apoyo neuroimagenológico para el diagnóstico
Además, de las características clínicas, el estudio imagenológico debe mostrar al menos uno de los siguientes resultados:
1. Predominante atrofia de la región perisilviana posterior o parietal izquierda.
2. Predominante hipoperfusión o hipometabolismo predominante de la región perisilviana posterior o parietal; basado en el SPECT o PET.

- Características clínicas de la Afasia Progresiva Primaria Variante Léxica

Esta variante ha sido descrita recientemente, por lo que está menos estudiada (González & Hornauer-Hughes, 2014b). La característica que más la destaca es la anomia (Vandenberghe, 2016). Los pacientes son conscientes de este defecto que en muchos casos los lleva a consultar. Cuando la evaluación se realiza con instrumentos poco exigentes puede aparecer como un falso negativo.

Discurso oral: Es fluente, medianamente informativo. Los enunciados son bien

articulados, con prosodia y gramática conservadas. La dificultad para evocar palabras está presente. Sin embargo, es menos severa que la observada en las variantes semántica y logopénica. La organización de las ideas está afectada (González et al., 2007).

Comprensión auditiva: Puede estar preservada a nivel de la palabra y oración. En cambio, presentan dificultad a nivel del discurso.

Repetición: Está conservada a nivel de la palabra, pero a nivel de la oración pueden presentar alteraciones, fundamentalmente en enunciados de mayor longitud.

Denominación: Está más afectada a nivel de objetos que acciones. Presentan dificultades en los objetos menos familiares y de poca frecuencia. Pueden utilizar circunloquios para compensar la anomia. Los errores más frecuentes son las parafasias verbales y fonémicas. El acceso al léxico puede ser facilitado por medio de la ayuda fonémica. Otra característica que es importante de destacar es que presentan una significativa alteración en la denominación de nombres propios. Reconocen a la persona, pero no logran decir el nombre (Gefen et al., 2013; Semenza, 2011).

Lectura: Estos pacientes presentan dificultad para comprender textos complejos. La lectura oral puede estar preservada.

Escritura: Se observa una alteración que se hace más evidente en el discurso escrito.

Trastornos asociados: El desempeño no verbal es superior al verbal. Las funciones visuoespaciales se encuentran conservadas. No presentan dificultades en la asociación de objetos. Conservan la capacidad gestual expresiva y comprensiva. El cálculo puede estar afectado a nivel de las operaciones básicas (González et al., 2007).

Neuroimagenología: Estos pacientes generalmente muestran una atrofia frontotemporal izquierda y en el SPECT se observa hipoperfusión en la zona frontotemporal, mayor en la región frontomedial. La resonancia magnética de cerebro a veces no muestra alteración. Esto puede ocurrir en la etapa inicial. Las características clínicas y neuroimagenológicas se muestran en la Tabla 5.

Tabla 5

Los criterios para el diagnóstico de la afasia progresiva variante léxica.

I. Diagnóstico clínico:

A lo menos una de estas características debe estar presente.

1. Dificultad para encontrar palabras tanto en el discurso oral como en la denominación.
2. Dificultad en la comprensión del discurso.

A lo menos dos de los siguientes rasgos deben estar presentes.

1. La repetición se encuentra conservada.
2. El conocimiento de los objetos se mantiene conservado.
3. El discurso oral esta conservado a nivel gramatical y motor del habla.

II. Apoyo neuroimagenológico para el diagnóstico.

Además, de cumplir con los criterios clínicos, las imágenes deben mostrar uno de los siguientes resultados:

1. Predominante atrofia perisilviana posterior izquierda.
2. Predominante hipoperfusión fronto-temporal izquierda.

- Características clínicas de la Afasia Progresiva Primaria Variante Mixta

Algunas afasias pueden ser mixtas. Muestran una combinación de características clínicas. La más frecuente es la que presenta alteraciones a nivel de la comprensión de palabras y agramatismo. Conformando un cuadro con algunas características de la variante semántica y la variante agramatical (Mesulam, 2016). También se podrían dar otras combinaciones que han sido menos estudiadas (Mesulam, Wieneke, Thompson, Rogalski, & Weintraub, 2012; Mesulam, 2014; Vandenberghe, 2016).

Neuroimagenología: La mayor atrofia se produce en la circunvolución frontal inferior izquierda y el polo temporal izquierdo (Mesulam, 2016). Las características clínicas y neuroimagenológicas se muestran en la Tabla 6.

Neuropatología: La patología sería de tipo Alzheimer según Mesulam (2016).

Tabla 6

Los criterios para el diagnóstico de la afasia progresiva primaria variante mixta (basado en Mesulam, 2016).

I. Diagnóstico clínico
A lo menos una de estas características debe estar present:
1. Dificultad en la comprensión.
2. Alteración gramatical.
A lo menos dos de los siguientes rasgos deben estar presentes.
1. La repetición se encuentra conservada.
2. El conocimiento de los objetos se mantiene conservado.
3. El habla está conservada.
II. Apoyo neuroimagenológico para el diagnóstico
Además, de cumplir con los criterios clínicos, las imágenes deben mostrar las siguientes características:
1. Predominante atrofia en la circunvolución frontal inferior izquierda.
2. Atrofia del lóbulo temporal anterior.

APRAXIA DEL HABLA PROGRESIVA PRIMARIA

» *Historia*

La apraxia del habla progresiva primaria (ADHPP) es un término reciente. Los primeros casos que se reportaron consideraron a la apraxia del habla como parte de la afasia progresiva primaria durante la década de los noventa. Sin embargo, posteriormente a través de los estudios del grupo de la Clínica Mayo (Duffy, 2006; Josephs et al., 2006). Se demostró que este trastorno podía presentarse sin alteración de lenguaje y que no correspondía a una disartria. Más bien, era la primera y más prominente manifestación de una alteración en la planificación de los movimientos para la producción del habla que se asocia a una enfermedad neurodegenerativa (Duffy, 2013; Duffy & McNeil, 2008). En Chile, Donoso, González y Venegas (2008) publicaron dos casos de mujeres con apraxia del habla progresiva,

una correspondía, posiblemente, a una parálisis supranuclear progresiva (PSP) y la otra a una degeneración corticobasal (DCB).

» *Definición*

La apraxia del habla progresiva primaria es un síndrome clínico de inicio insidioso, de progresión gradual y evolución prolongada. Algunas veces no manifiestan alteraciones cognitivas no verbales y afasia por un periodo de tiempo de dos años o más. La causa es por una enfermedad neurodegenerativa que afecta las regiones cerebrales encargadas de la planificación o programación motora del habla (Duffy & McNeil, 2008; Josephs & Whitwell, 2014).

» *Terminología*

Cuando la apraxia del habla ocurre en ausencia de afasia se denomina apraxia del habla progresiva primaria, pero cuando se presenta coexistiendo con afasia se denomina apraxia del habla progresiva. Esta forma de presentación clínica corresponde a la afasia progresiva primaria variante agramatical (Duffy & McNeil, 2008).

» *Evolución*

La apraxia del habla progresiva primaria se puede manifestar al comienzo sólo con pérdida de la naturalidad del habla (González, Díaz, Hornauer-Hughes, & Núñez, 2015). Posteriormente, aparecen las dificultades articulatorias que afecta la inteligibilidad del habla (Josephs et al., 2014). Finalmente, los pacientes presentan: un mutismo apráxico, dificultades cognitivas, alteraciones motoras tanto piramidal como extrapiramidal que comprometen la región orofacial provocando disartria y disfagia. Desde el diagnóstico hasta el fallecimiento, los pacientes pueden vivir entre 8 y 9 años en promedio.

- Características clínicas de la Apraxia del Habla Progresiva Primaria

Los pacientes con este trastorno en una primera etapa no manifiestan compromiso motor de la musculatura de los órganos fono-articulatorios como debilidad, movimientos involuntarios e incoordinación. No presentan dificultad en la deglución. Sin embargo, las alteraciones se hacen evidentes en los movimientos relacionados con la planificación del habla (Duffy, 2006, 2013; Josephs et al., 2012).

La prosodia en muchos casos está afectada desde el inicio, mostrando una acentuación similar a la de un hablante foráneo dando lugar al síndrome del acento extranjero progresivo.

Los pacientes presentan disociación automática voluntaria, por ejemplo, al pedir contar del 1 al 10 no muestran mayores dificultades articulatorias. En cambio, en las tareas voluntarias como hablar acerca de un tema, repetir palabras u oraciones o leer en voz alta, muestran una marcada alteración articulatoria. Esto sirve para el diagnóstico diferencial entre la apraxia del habla progresiva primaria y la disartria progresiva. Esta última se caracteriza por presentar dificultades tanto en tareas automáticas como voluntarias. Las características clínicas se muestran en la Tabla 7.

Trastornos asociados. Puede observarse apraxia oral, dificultad para realizar movimientos de los órganos articulatorios tales como de labios, lengua o mejillas, por orden e imitación. El 50% de los pacientes desarrollan una afasia correspondiente a la variante no-fluente agramatical y una disartria que puede ser espástica (piramidal) o hipocinética (extrapiramidal).

En algún momento, pueden aparecer signos

parkinsonianos, bradicinesia y facie de máscara. Otros signos que pueden presentarse son rigidez axial, apraxia ideomotora, síndrome de la mano alienígena, parálisis de la mirada vertical. Estas alteraciones se asocian a una degeneración cortico basal (DCB) o una parálisis supranuclear (PSP) (Duffy, Strand, & Josephs, 2014). La relación entre estos síndromes y apraxia del habla progresiva primaria es muy estrecha. En algunos pacientes la apraxia del habla progresiva primaria puede asociarse a una enfermedad de motoneurona superior.

Tabla 7

Alteraciones que muestran los pacientes con apraxia del habla progresivia en el discurso, la repetición y la lectura (basado en Budson & Solomon,2016; Duffy, 2006; Joseph et al., 2012).

Están presentes en todos los pacientes:
› Velocidad del habla lenta
› Latencias entre los segmentos a nivel de sonidos, sílabas, palabras y/o frases.
› Distorsión articulatoria que puede llegar a sustituciones de sonidos (quiebres articulatorios). Es más evidente a mayor longitud y/o complejidad silábica.
› Segmentación silábica que afecta más a los enunciados de mayor longitud.
› Búsqueda del punto articulatorio para iniciar el habla produciendo falsos comienzos y reinicios que pueden ser audibles o visibles.
Además, se pueden observar en algunos pacientes las siguientes dificultades:
› Prolongación de vocales y/o consonantes durante la articulación.
› Repetición de sonidos y sílabas que afecta en forma significativa la fluidez habla.
› Reducida cantidad de palabras por apoyo respiratorio a pesar de tener las condiciones fisiológicas para hacerlo, produciendo enunciados de corta metría.
› Los movimientos secuenciales del habla presentan lentitud, segmentación, distorsión e incluso sustitución al producir la secuencia /pa-ta-ka/
› Los movimientos alternantes en algunos casos pueden ser irregulares e inexactos al producir la sílaba /pa-pa-pa/
› Adición de consonantes o vocales a la secuencia articulatoria.

Se ha planteado la existencia de varios tipos de ADHPP serían los siguientes (Josephs et al., 2013; Utianski et al., 2018):

› Tipo 1: Predominan las alteraciones articulatorias. Estas dificultades son más evidentes cuando la afasia está presente. Esta alteración correspondería a una ADH progresiva.

› Tipo 2: Predominan las alteraciones a nivel prosódico (segmentación silábica). Es más evidente cuando la ADH progresiva primaria se presenta sin afasia.

› Tipo 3: No hay claras diferencias entre las alteraciones articulatorias y prosódicas (alteración mixta).

Neuroimagenología. Estos pacientes muestran atrofia en la región premotora y área motora suplementaria en forma bilateral. Algunos presentan compromiso del lóbulo frontal inferior izquierdo, opérculo

frontal e ínsula anterior. También, se ha demostrado compromiso de los ganglios basales y del tracto frontal oblicuo que une el área motora suplementaria con la región de Broca (Catani et al., 2013).

Neuropatología. Los procesos patológicos asociados con apraxia del habla progresiva primaria son las taupatías que incluyen: degeneración corticobasal, parálisis supranuclear progresiva y enfermedad de Pick con cuerpos de Pick (Josephs et al., 2006).

COMPARACIÓN ENTRE LAS AFASIA PROGRESIVA PRIMARIA Y APRAXIA DEL HABLA PROGRESIVA PRIMARIA CONSIDERANDO CORRELATOS ANATÓMICOS Y PATOLÓGICOS

› Anatomía y patología

A continuación, se resumen en la Tabla 8 las regiones anatómicas que se afectan y las patologías subyacentes para cada una de las afasias progresivas primarias y la apraxia del habla progresiva primaria (Budson & Solomon, 2016).

Tabla 8

Los correlatos anatómicos y patológicos de la afasia progresiva primaria y apraxia del habla progresiva primaria (basado en Budson & Solomon, 2016).

Características	APP Variante No- fluente/ agramatical	APP Variante Semántica	APP Variante Logopénica	APP Variante Léxica	APP Variante Mixta	Apraxia del habla Progresiva Primaria
Atrofia cortical o hipometabolismo	Frontoinsular Izquierda posterior	Temporal anterior, a menudo la izquierda más afectada que derecha.	Temporopa-rietal izquierdo	Perisilviana posterior izquierda	Circunvolución frontal inferior y lóbulo temporal anterior	Área premotora superior, motora suplementaria
Etiología y patología subyacente	-Degeneración lobar frontotemporal (tau 52%, TDP-43 19%, otra 4%). -Enfermedad de Alzheimer (25%)	-Degeneración lobar frontotemporal (TDP-43 69%, tau 6%) -Enfermedad de Alzheimer (25%)	-Enfermedad de Alzheimer (50%) -Degeneración lobar frontotemporal (TDP-43 38%, tau 12%)	Taupatía u otra patología	En la mayoría de los casos seria por Enfermedad de Alzheimer	- Síndrome de Parálisis supranuclear progresiva (38%) u otra tautopatía (62%).

› Diagnóstico diferencial

En la Tabla 9 se muestra el diagnóstico diferencial de las variantes de afasia progresiva primaria y apraxia del habla progresiva primaria destacando las principales características clínicas de estos diferentes síndromes (Budson & Solomon, 2016; Leyton & Hodges, 2014).

› Evaluación del lenguaje y habla

La evaluación de los pacientes con afasia progresiva primaria y apraxia del habla progresiva primaria debe realizarse con test estandarizados como la "Batería de Afasia de Western Revisada (WAB-R) de Kertesz (2007), adaptada al español chileno (González, 2008; González, et al., 2015). En el caso que no sea posible, se sugiere una evaluación clínica basada en las siguientes tareas (González, 2016; Gorno-Tempini et al., 2011):

Función motora del habla: Se le solicita al paciente la repetición de sílabas, movimientos alternantes (i.e., /pa-pa-pa/). Repetición de secuencias de sílabas,

movimiento secuencial (i.e., /pa-ta-ka/). También, es importante la repetición de palabras multisilábicas.

Función motora no hablada: Se le solicita al paciente que realice movimientos oro-faciales, primero por seguimiento de órdenes de diferente complejidad y por imitación.

Discurso oral: Se realiza a través de una conversación y la descripción de una escena, para esta tarea se sugiere la Lámina 1 del Test de Boston (Goodglass, 2005).

Lenguaje denominativo: Se le presentan objetos y acciones, el paciente debe nominarlos. Es importante para esta tarea considerar las siguientes variables psicolingüísticas: frecuencia de uso, edad de adquisición, imaginabilidad y longitud de la palabra. También se sugiere la nominación de nombres propios, esta tarea es altamente sensible para detectar alteraciones en etapa inicial cuando aún los defectos no son evidentes en otros tipos de tareas (Gefen et al., 2013; Semenza, 2011).

Tabla 9

Características clínicas de la afasia progresiva primaria y aparxia del habla progresiva primaria (basado en Budson & Solomon, 2016).

Característica	**APP variante logopénica**	**APP variante semántica**	**APP variante no fluente/ agramatical**	**APP variante léxica**	**APP variante mixta**	**Apraxia del habla *progresiva primaria***
Alteración de la gramática	-----	-----	Siempre presente	-----	Presente	-----
Alteración Articulación	-----	-----	A menudo presente	-----	-----	Siempre presente
Alteración de la comprensión	-----	Palabras simples	Sólo para oraciones sintácticamente complejas	Presente	Presente	-----
Alteración en la denominación	Presente	Presente	-----	Presente	Presente	-----
Alteración en el conocimiento del objeto	-----	Presente	-----	-----	-----	-----
Parafasias	Presente	A veces presente	Presente	A veces presente	A veces presente	-----
Velocidad del habla	Moderadamente reducida	Normal	Significativamente reducida	Normal	------	Muy reducida
Alteración en la repetición	Oraciones y frases	-----	Palabras aisladas	-----	------	Palabras aisladas
Alexia y agrafia superficial	------	Presente	-----	-----	------	-----

Lenguaje repetido: Se le pide al paciente repetir palabras, pseudopalabras y oraciones de diferente longitud y complejidad.

Comprensión de palabras: Se colocan varios objetos o imágenes frente al paciente y él debe señalar los estímulos que se le van nombrando.

Comprensión de oraciones: El paciente debe realizar órdenes de diferente complejidad referidas a su cuerpo, al lugar donde se encuentra o en relación con objetos colocados frente a él.

Lectura: Para evaluar esta función se sugiere utilizar letra de imprenta minúscula.

› Lectura oral: Debe leer palabras regulares, irregulares y pseudopalabras de diferente metría.
› Comprensión de palabras: Se colocan varios objetos o imágenes frente al paciente. Se le presenta un letrero con la palabra escrita y se le solicita que paree esta con el objeto o imagen que corresponda.
› Comprensión de órdenes: El paciente debe seguir órdenes por escrito referidas al cuerpo o al lugar (Se le solicita al paciente que no debe leerlas en voz alta, para evitar la retroalimentación auditiva).

Escritura: Para evaluar esta función se sugiere utilizar lápiz de tinta gel y una hoja blanca tamaño carta.

› Copia: El paciente debe copiar palabras y oraciones.
› Dictado: Se le dictan palabras regulares, irregulares y pseudopalabras de diferente metría.
› Discurso escrito: El paciente debe describir por escrito una escena. Se recomienda la Lámina 1 del Test de Boston (Goodglass, 2005).

Memoria semántica: Debe realizar asociaciones semánticas entre dos objetos. Se le presenta al paciente un objeto, y luego dos más, él debe decidir cuál de los dos se relaciona con el primero, haciendo uso su conocimiento semántico. Esta tarea, también, se puede realizar con palabras. Se recomienda para evaluar esta función el Test de pirámides y palmeras de Howard y Patterson (1992).

Escala de Severidad para Afasia Progresiva. La escala de severidad para afasia progresiva (PASS) es un instrumento rápido de aplicar (Sapolsky et al., 2011). Usado para evaluar la presencia y la severidad del deterioro en dominios específicos del habla y lenguaje. Los dominios que evalúa son 10: articulación, fluidez, morfosintaxis, evocación de palabras, repetición, comprensión auditiva de oraciones, comprensión auditiva de palabras, lectura, escritura y comunicación funcional. El clínico determina el rendimiento de cada dominio a través de una escala de severidad de 5 niveles de 0 a 3. La escala es: 0 es normal; 0.5 alteración discreta; 1.0 alteración leve; 2.0 alteración moderada y 3.0 alteración severa (Sapolsky, Domoto-Reilly, & Dikerson, 2014). El puntaje refleja el cambio del paciente en relación con su nivel premórbido considerando que cero era su línea de base (sin considerar variables tales como escolaridad, rendimiento verbal previo e intelectual). Se recomienda que el clínico tenga experiencia en la evaluación de pacientes con afasia progresiva primaria y apraxia del habla progresiva primaria para aplicar esta escala (Hornauer-Hughes & González, 2015).

› Tratamiento

Los sujetos con afasia progresiva primaria y apraxia del habla progresiva primaria presentan dificultad para satisfacer las necesidades comunicativas de su vida diaria en el medio familiar, social y laboral (Nickels & Croot, 2014; Tippett, Hillis, & Tsapkini, 2015). Estas alteraciones se hacen más relevantes a medida que el cuadro progresa en severidad. Se compromete en forma significativa la calidad de vida. El tratamiento

fonoaudiológico tiene por objetivo principal la mantención de su capacidad comunicativa funcional. Otro propósito importante es entregar información y apoyo a la familia acerca de estos trastornos del lenguaje y habla.

La intervención del paciente se realiza a través de estrategias compensatorias, las que consisten en la implementación de medios aumentativos y alternativos, tales como el uso de una libreta con nombres de personas, lugares, objetos, acciones, situaciones, eventos, etc. Estos deben ser significativos y funcionales en la vida del paciente y su entorno cercano. En otros casos podría ser una carpeta de comunicación, cuando el deterioro del lenguaje y el habla sea más severo. Estos medios tienen la finalidad que el paciente mantenga eficiencia e independencia para comunicarse mientras la progresión del cuadro lo permita. También se pueden utilizar nuevas tecnologías tales como un tablet o un teléfono móvil como medios compensatorios.

Otro tipo de tratamiento es el manejo neuromodular. Existen dos técnicas, la estimulación magnética transcraneal (TMS) y la estimulación transcraneal de corriente directa (tDCS). Esta última es la que ha demostrado ser más promisoria. Consiste en la estimulación cerebral no invasiva que se ha aplicado con éxito para la modulación de la excitabilidad cortical. Estudios efectuados en pacientes con APP utilizando este tipo de estimulación muestran un aumento en la generalización y mantención de logros en tareas de denominación (Tippett et al., 2015).

La intervención siempre debe considerar a la familia o una persona cercana responsable, con el propósito principal de aprender a comunicarse con el paciente y reforzar el uso de estas estrategias compensatorias en su entorno social.

Se han utilizado algunos fármacos que se administran en la enfermedad de Alzheimer como memantina y donepezilo. Por el momento, los resultados no han sido muy alentadores (Budson & Solomon, 2016). Por lo tanto, la estimulación cognitiva-comunicativa tanto en la mantención como compensación de funciones es la que ha demostrado tener una mayor evidencia en el tratamiento de estos pacientes.

Conclusión

La afasia progresiva primaria es un síndrome clínico que compromete el lenguaje. Existen las siguientes variantes: agramatical, semántica, logopénica, léxica y también se pueden presentar de forma mixta. Cada una de estas presenta un grupo de alteraciones del lenguaje bien característico y una atrofia cerebral distintiva. Las principales dificultades para cada variante son: La afasia progresiva primaria variante agramatical, el procesamiento gramatical, la afasia progresiva primaria variante semántica, el procesamiento léxico-semántico, la afasia progresiva primaria variante logopénica, el procesamiento fonológico, la afasia progresiva primaria variante léxica, el procesamiento léxico y la afasia progresiva primaria variante mixta en que puede estar alterados el procesamiento léxico-semántico y gramatical o la combinación de otros.

En los primeros años, el paciente presenta solo alteraciones verbales. Posteriormente, aparecen alteraciones cognitivas, motoras y conductuales, llegando con el tiempo a una demencia afásica.

La apraxia del habla progresiva primaria es un síndrome en el que se deteriora la programación motora del habla en ausencia

de alteraciones del lenguaje y cognitivas. En etapas más avanzadas aparecen alteraciones del lenguaje, cognitivas y motoras.

La evaluación de estos trastornos de lenguaje y habla debe considerar los siguientes aspectos: habla, discurso oral, repetición, comprensión auditiva, denominación, lectura, escritura y funciones no verbales (semántica).

El tratamiento en la afasia progresiva primaria y apraxia del habla progresiva primaria está destinado a mantener habilidades a través de la estimulación cognitiva-comunicativa y compensar funciones utilizando medios de comunicación aumentativos y alternativos.

Referencias

Botha, H., Duffy, J. R., Strand E. A., Machulda, M. M., Whitwell, J. L., & Josephs, K. A. (2014). Nonverbal oral apraxia in primary progressive aphasia and apraxia of speech. *Neurology, 82*(19), 1729-1735. doi: 10.1212/WNL.0000000000000412

Bozeat, S., Ralph, M. A., Graham, K. S., Patterson, K., Wilkin, H., Rowland, J., Rogers, T. T., & Hodges, J. R. (2003). A duck with four legs: Investigating the structure of conceptual knowledge using picture drawing in semantic dementia. *Cognitive Neuropsychology, 20*(1), 27-47. doi: 10.1080/02643290244000176

Brambatia, S. M., Ogara, J., Neuhausd, B. L., Miller, B. L., & Gorno-Tempini, M. L. (2009). Reading disorders in primary progressive aphasia: A behavioral and neuroimaging study. *Neuropsychologia, 47*(8-9), 1893-1900. doi: 10.1016/j.neuropsychologia.2009.02.033

Budson, A. E., & Solomon, P. R. (2016) *Memory loss, Alzheimer's disease, and dementia: A practical guide for clinicians.* New York: Elsevier.

Catani, M., Mesulam, M., Jakobsen, E., Malik, F., Martersteck, A., Wieneke, C.,…Rogalski, E. (2013). A novel frontal pathway underlies verbal fluency in primary progressive aphasia. Brain, 136(Pt 8), 2619-2628. doi: 10.1093/brain/awt163

Collins, J. A., Montal, V., Hochberg, D., Quimby, M., Mandelli, M. L., Makris, N.,…Dickerson, B. C. (2017). Focal temporal pole atrophy and network degeneration in semantic variant primary progressive aphasia. *Brain, 140*(2), 457-471. doi: 10.1093/brain/aww313

D'Anna, L., Mesulam, M. M., Thiebaut de Schotten, M., Dell'Acqua, F., Murphy, D., Wieneke, Ch.,…Catani, M. (2016). Frontotemporal networks and behavioral symptoms in primary progressive aphasia. *Neurology, 86*(15), 1393-1399. doi: 10.1212/WNL.0000000000002579

Donoso, A., & González, R. (1987). *Alteraciones neuropsicológicas de la escritura. Revista Chilena de Neuro-Psiquiatría, 25,* 59-62.

Donoso, A., González, R., & Behrens, M. I. (2008). El espectro de las demencias frontotemporales. *Revista del Hospital Clínico de la Universidad de Chile, 20*(3), 231-238.

Donoso, A., González, R., & Venegas, P.

(2008). Anartria o apraxia del habla progresiva. *Revista Chilena de Neuro-Psiquiatría, 46*, 124-128.

Donoso, A., González, R., González, P., & Pugin, A. (2008). Demencia semántica. Presentación de dos casos y revisión de la literatura. *Revista Chilena de Neuro-Psiquiatría, 46*, 280-287.

Donoso, A., & Yulis, J. (1990). Afasia progresiva sin demencia. Presentación de dos casos. *Revista Chilena de Neuro-Psiquiatría, 28*, 57-61.

Duffy, J. R. (2006). Apraxia of speech in degenerative neurologic disease. *Aphasiology, 20*(6), 511-527. doi: 10.1080/02687030600597358

Duffy, J. R. (2013). *Motor speech disorders: substrates, differential diagnosis, and management.* (3a. ed.). St Louis: Elsevier Mosby.

Duffy, J. R., & McNeil, M., R. (2008). Primary progressive aphasia and apraxia of speech. En R. Chapey (Ed.), Language Intervention Strategies in Aphasia and Related Neurogenic Communication Disorders. (5a. ed., pp.543-564). Philadelphia, PA: Lippincott Williams and Wilkins.

Duffy, J. R., Strand, E. A., & Josephs, K. A. (2014). Motor speech disorders associated with primary progressive aphasia. *Aphasiology, 28*(8-9), 1004-1017. doi: 10.1080/02687038.2013.869307

Gefen, T., Wieneke, C., Martersteck, A., Whitney, K., Weintraub, S., Mesulam, M., & Rogalsky, B. S. (2013). Naming vs knowing faces in primary progressive aphasia: A tale of 2 hemispheres. Neurology, 81(7), 658-664. doi: 10.1212/WNL.0b013e3182a08f83

González, R. (2008). *Batería de Afasias Western. Versión traducida y adaptada al español chileno de la Western Aphasia Battery Revised.* San Antonio: PsychCorp.

González, R. (2016). Trastornos del lenguaje y del habla. En A. Yañez (Ed.), *Neurología Fundamental.* (2a. ed., pp. 43-58) Santiago: Mediterráneo Ltda.

González, R., Díaz, V., Hornauer-Hughes, A., & Núñez, J. C. (2015). A case of progressive apraxia of speech and progressive agraphia apraxic. *Journal of the Neurological Sciences, 357*(Suppl. 1), e449-e456. doi: 10.1016/j.jns.2015.09.100

González, R., & Hornauer-Hughes A. (2014a). Cerebro y lenguaje*. Revista del Hospital Clínico de la Universidad de Chile, 25*, 143-153.

González, R., & Hornauer-Hughes, A. (2014b). Afasia: una perspectiva clínica. *Revista del Hospital Clínico de la Universidad de Chile, 25*, 291-308.

González, R., & Hornauer-Hughes, A. (2017). Afasia progresiva primaria y apraxia del habla progresiva primaria. En: M. I. Behrens, & A. Nervi (Eds.), *Guías Clínicas de Diagnóstico y Tratamiento de las Demencias. Ediciones de la Sociedad de Neurología, Psiquiatría y Neurocirugía de Chile.* (pp. 105-113). Serie Azul. Santiago: Editorial iku.

González, R., Hornauer-Hughes, A., Leyton, C., Neumann, S. & Vera, R. (2015). Clinical characterization of primary progressive

aphasia cases using Western Aphasia Battery (WAB-R). *Journal of the Neurological Sciences, 357*(Suppl. 1), e449-e456. doi: 10.1016/j.jns.2015.09.101

González, R., Vásquez, C., Venegas, P., Behrens, M. I., Donoso, A., & Massardo, T. (2007). Afasia Progresiva fluente: ¿Una forma de presentación inicial de la demencia semántica? *Revista Chilena de Neuro-Psiquiatría, 45*, 43-50.

Goodglass, H. (2005). *Evaluación de la afasia y de trastornos relacionados.* (3a. ed.). Madrid: Editorial Médica Panamericana.

Gorno-Tempini, M. L., Dronkers, N. F., Rankin, K. P., Ogar, J. N., Phengrasamy, L., Rosen, H. J., Miller, B. L. (2004). Cognition and anatomy in three variants of primary progressive aphasia. *Annals of Neurology, 55*(3), 335-346. doi: 10.1002/ana.10825

Gorno-Tempini, M. L., Hillis, A.E., Weintraub. S., Kertesz, A., Mendez, M., Cappa, S. F.,…Grossman, M. (2011), Classification of primary progressive aphasia and its variants. *Neurology, 76*(11), 1006-1014. doi: 10.1212/WNL.0b013e31821103e6

Gorno-Tempini, M. L., & Pressman, P. (2016). Introduction to primary progressive aphasia. En: G. Hickok, & S. L. Small (Eds.), *Neurobiology of Language.* (pp. 935-952). London: Elsevier.

Gorno-Tempini, M. L., & Santos-Santos, M. A. (2015). Primary progressive aphasia. En A. W. Toga (Ed.), *Brain mapping: Encyclopedic reference.* (pp. 653-663). New York: Academic Press.

Grossman, M. (2012). The non-fluent/agrammatic variant of primary progressive aphasia. *The Lancet. Neurology, 11*(6), 545-555. doi: 10.1016/S1474-4422(12)70099-6.

Hillis, A. E., Oh, S., & Ken, L. (2004). Deterioration of naming nouns versus verbs in primary progressive aphasia. *Annals of Neurology, 55*(2), 268-275. doi: 10.1002/ana.10812

Hodges, J. R., & Patterson, K. (2007). Semantic dementia: A unique clinicopathological syndrome. *The Lancet. Neurology, 6*(11), 1004-1014. doi: 10.1016/S1474-4422(07)70266-1

Hornauer-Hughes, A., & González, R. (2015). Application of progressive aphasia severity scale (PASS) in patients with primary progressive aphasia. *Journal of Neurological Sciences, 357*(Suppl. 1), e432-e456. doi: 10.1016/j.jns.2015.09.099

Howard, D., & Patterson, K. (1992). *The pyramids and palm trees test.* London: Harcourt Assessment.

Hurley, R. S., Mesulam, M. M., Sridhara, J., Rogalskia, M. J., & Thompson, C. K. (2018). A nonverbal route to conceptual knowledge involving the right anterior temporal lobe. *Neuropsychologia, 117*, 92-101. doi: 10.1016/j.neuropsychologia.2018.05.019

Josephs, K. A., Duffy, J. R., Strand, E. A., Whitwell, J. L., Layton, K. F., Parisi, J. E.,…Petersen, R. C. (2006). Clinicopathological and imaging correlates of progressive aphasia and apraxia of speech. Brain, 129(Pt 6), 1385-1398. doi: 10.1093/brain/awl078

Josephs, K. A., Duffy, J. R., Strand, E. A., Machulda, M. M., Senjem, M. L., Master, A.

V.,…Whitwell, J. L. (2012). Characterizing a neurodegenerative syndrome: Primary progressive apraxia of speech. Brain, 135(Pt 5), 1522-1536. doi: 10.1093/brain/aws032

Josephs, K. A., Duffy, J. R., Strand, E. A., Machulda, M. M., Senjem, M. L., Lowe,V. J., Jack, C. R. Jr., & Whitwell, J. L. (2013). Syndromes dominated by apraxia of speech show distinct characteristics from agrammatic PPA. *Neurology, 81*(4), 337-345. doi: 10.1212/WNL.0b013e31829c5ed5

Josephs, K. A., Duffy, J. R., Strand, E. A., Machulda, M. M., Senjem, M. L., Gunter, J. L.,…Whitwell, J. L. (2014). The evolution of primary progressive apraxia of speech. *Brain, 137*(Pt 10), 2783-2795. doi: 10.1093/brain/awu223

Josephs, K. A., & Whitwell, J. L., (2014). Progressive apraxia of speech and primary progressive aphasia. En M. Merello, & S. E. Starkstein (Eds.), *Movement disorders in dementias* (pp. 213-230). London: Springer-Verlag.

Kemmerer, D. (2015). *Cognitive neuroscience of language.* New York: Psychology Press.

Kertesz, A. (2007). *Western Aphasia Battery Revised.* San Antonio: PsychCorp.

Leyton, C. E., & Ballard, K. J. (2016). Primary progressive aphasia: Conceptual evolution and challenges. *Neuroscience and Neuroeconomics, 5*, 9-18. doi: 10.2147/NAN.S102848

Leyton, C. E., & Hodges, J. R. (2014). Differential diagnosis of primary progressive aphasia variants using the international criteria. *Aphasiology, 28*(8-9). 909-921. doi: 10.1080/02687038.2013.869306

Mesulam, M. M. (1982). Slowly progressive aphasia without generalized dementia. *Annals of Neurology, 11*(6), 592-598. doi: 10.1002/ana.410110607

Mesulam, M. M. (2003). Primary progressive aphasia a language-based dementia. *The New England Journal of Medicine, 349(*16), 1535-1542. doi: 10.1056/NEJMra022435

Mesulam, M. M. (2014). Primary progressive aphasia: A language-based dementia. En B. C. Dickerson, & A. Atri (Eds.), *Dementia: Comprehensive Principles and Practice.* (pp. 198-207). New York, Oxford University Press.

Mesulam, M. M. (2016). Primary progressive aphasia and the left hemisphere language network. *Dementia and Neurocognitive Disorders, 15*(4), 93-102. doi: 10.12779/dnd.2016.15.4.93

Mesulam, M. M., Wieneke, C., Thompson, C., Rogalski, E., & Weintraub, S. (2012). Quantitative classification of primary progressive aphasia at early and mild impairment stages. *Brain, 135*(5), 1537-1553. doi: 10.1093/brain/aws080

Miller, Z., Mandelli, M., Rankin, K., Henry, M., Babiak, M., Frazier, D.,..Gorno-Tempini, M. L. (2013). Handedness and language learning disability differentially distribute in progressive aphasia variants. *Brain, 136*(Pt 11), 3461-3473. doi: 10.1093/brain/awt242

Nickels, L., & Croot, K. (2014). Understanding and living with primary progressive aphasia: Current progress and

challenges for the future. *Aphasiology, 28*(8-9), 885-899. doi: 10.1080/02687038.2014.933521

Rogalski, E., Johnson, N., Weintraub, S., & Mesulam, M. (2008). Increased frequency of learning disability in patients with primary progressive aphasia and their first-degree relatives. *Archives of Neurology, 65*(2), 244-248. doi: 10.1001/archneurol.2007.34

Sapolsky, D., Domoto-Reilly, K., Negreira, A., Brickhouse, M., McGinnis, S., & Dickerson, B. C. (2011). Monitoring progression of primary progressive aphasia: Current approaches and future directions. *Neurodegenerative Disease Management, 1*(1), 43-55. doi: 10.2217/nmt.11.2

Sapolsky, D., Domoto-Reilly, K., & Dickerson, B.C. (2014). Use of the Progressive Aphasia Severity Scale (PASS) in monitoring speech and language status in PPA. *Aphasiology, 28*(8-9), 993-1003. doi: 10.1080/02687038.2014.931563

Semenza, C. (2011). Naming with proper names: The left temporal pole theory. *Behavioural Neurology, 24*(4), 277-284. doi: 10.3233/BEN-2011-0338

Shim, H., Hurley, R., Rogalski, E., & Mesulam, M. M. (2012). Anatomic, clinical, and neuropsychological correlates of spelling errors in primary progressive aphasia. *Neuropsychologia, 50*(8), 1929-1935. doi: 10.1016/j.neuropsychologia.2012.04.017

Tee, B. L., & Gorno-Tempini, M. L. (2019). Primary progressive aphasia: A model for neurodegenerative disease. *Current Opinion in Neurology, 32*(2), 255-265. doi: 10.1097/WCO.0000000000000673.

Tetzloff, K. A., Duffy, J. R., Clark, H. M., Utianski, R. L., Strand. E. A., Machulda, M. M.,…Whitwell, J. L. (2019). Progressive agrammatic aphasia without apraxia of speech as a distinct syndrome. *Brain, 142*(8), 2466-2482. doi: 10.1093/brain/awz157

Tippett, D. C., Hillis, A. E., & Tsapkini, K. (2015). Treatment of primary progressive aphasia. *Current Treatment Options in Neurology, 17*(8), 332. doi: 10.1007/s11940-015-0362-5

Utianski, R. L., Duffy, J. R., Clark, H. M., Strand, E. A., Botha, H., Schwarz, C. G.,…Josephs, K. A. (2018). Prosodic and phonetic subtypes of primary progressive apraxia of speech. *Brain and Language, 184*, 54-65. doi: 10.1016/j.bandl.2018.06.004

Vandenberghe, R. (2016). Classification of the primary progressive aphasia: Principles and review of progress since 2011. *Alzheimer's Research and Therapy, 8*(1), 16. doi: 10.1186/s13195-016-0185-y

Weintraub, S., Fahey, C., Johnson, N., Mesulam, M. M., Gitelman, D. R., Weitner, B. B., & Rademaker, A. (2006). Vasectomy in men with primary progressive aphasia. *Cognitive and Behavioral of Neurology, 19*(4), 190-193. doi: 10.1097/01.wnn.0000213923.48632.ab

Wilson, S. M., Brambati, S. M., Henry, R. G., Handwerker, D. A., Agosta, F., Miller, B. L.,…Gorno-Tempini, M. L. (2009). The neural basis of surface dyslexia in semantic dementia. Brain, 132(Pt 1), 71-86. doi: 10.1093/brain/awn300

Wilson, S. M., Henry, R. G., Besbris, M., Ogar, J. M., Dronkers, N. F., Jarrold, W., Miller, B. L., & Gorno-Tempini, M. L. (2010).

Connected speech production in three variants of primary progressive aphasia. *Brain, 133*(7), 2069-2088. doi: 10.1093/brain/awq129

La Pérdida de la Historia Personal: El Caso de la Amnesia Retrógrada Autobiográfica Persistente

Rafael Fernández Martínez & Elena de las Heras Liñero

Servicio de Psiquiatría. EOXI Vigo. Servicio Galego de Saúde (SERGAS) y Grupo Neurociencia Traslacional, Instituto de Investigación Sanitaria Galicia Sur (ISGS), Cibersam. Vigo, Galicia, España.

Laura Iglesias Víctor

Servicio de Psiquiatría. EOXI Vigo. Servicio Galego de Saúde (SERGAS). Vigo, Galicia, España.

Correspondencia: Rafael Fernández Martínez. Hospital Nicolás Peña. Avenida de las Camelias, 109. Vigo, España. CP: 36211. Teléfono: 986219179. Correo electrónico: rafael.fernandez.martinez@sergas.es

Resumen

La amnesia retrógrada autobiográfica sin daño neurológico que la justifique es una condición poco frecuente. En su origen se han considerado tanto disfunciones neurales como factores de naturaleza psicológica. Presentamos el caso de un paciente con amnesia retrograda autobiográfica que ejemplifica la complejidad de los mecanismos implicados en su emergencia y mantenimiento. Partiendo del modelo de la memoria autobiográfica de Conway y Pleydell-Pearce, realizamos una formulación clínica de la disfunción mnésica del paciente en la que un elemento central es la pérdida de metas personales previas al inicio del trastorno.

Palabras clave: Memoria autobiográfica, amnesia, retrograda, funcional, depresión, self.

The Loss of Personal History: The Case of Persistent Autobiographical Retrograde Amnesia

Summary

Retrograde autobiographical amnesia without neurological damage that justifies it is a rare condition. In its origin both neural dysfunctions and factors of a psychological nature have been considered. We present the case of a patient with autobiographical retrograde amnesia that exemplifies the complexity of the mechanisms involved in its emergence and maintenance. Starting from the model of the autobiographical memory by Conway and Pleydell-Pearce, we elaborate a clinical formulation of the patient's memory dysfunction in which a central element is the loss of personal goals prior to the onset of the disorder.

Keywords: Autobiographical memory, amnesia, retrograde, functional, depression, self.

Introducción

La memoria episódica ha sido considerada como la más avanzada de la ontogenia y exclusiva de los seres humanos (Tulving, 2005). Implica conciencia autonoética (entendida como la experiencia de revivir en primera persona los sucesos evocados), está estrechamente asociada con procesos emocionales (Markowitch & Staniloiu, 2011; Oschner & Schacter, 2000) y conlleva una cualidad espacio-temporal de modo que los recuerdos son evocados en dicho contexto. Finalmente, además de la recuperación de episodios autobiográficos (con los elementos reflejados de conciencia autonoética, experiencia emocional y cualidad espacio-temporal) implica la capacidad de viajar mentalmente en el tiempo anticipando escenarios futuros.

Los recuerdos episódicos autobiográficos se vinculan con esquemas o estructuras de conocimiento autobiográfico más permanentes (Conway & Pleydell-Pearce, 2000) y, en consecuencia, podría decirse que la memoria autobiográfica es la esencia de la identidad personal o *self*. Como ya hace más de 30 años señalaron Ross & Conway (1986), recrear las experiencias emocionales es un medio esencial de dar sentido a quienes fuimos en el pasado, quienes somos ahora y quienes podríamos ser en el futuro.

Además de ser la más avanzada en la ontogenia, Tulving (2002) destaca que la memoria episódica es también la más vulnerable a la disfunción neuronal. Este sistema de memoria, altamente sofisticado y único, es extremadamente sensible al envejecimiento y enfermedades neurodegenerativas y neuropsiquiátricas (Dere, Zlomuzica, Stanilaiou, & Markowitsch, 2016).

Además de presentarse junto con amnesia anterógrada, la amnesia retrógrada -de duración variable y habitualmente con un gradiente temporal- se observa con menos frecuencia en pacientes sin afectación de la memoria anterógrada, una disociación generalmente contraria a lo observado en el síndrome amnésico clásico donde la adquisición de nuevos recuerdos, más que la recuperación de los codificados antes del inicio, es lo que muestra deterioro (McKenzie, 2000). Kapur (1999) acuñó el término **amnesia retrógrada focal** para referirse a esta condición.

Desde el primer caso informado (Schacter, Wang, Tulving, & Freedman, 1982) en el que se realizó una evaluación neuropsicológica completa durante el periodo de la amnesia, se ha informado de más pacientes que comparten el inicio repentino de la amnesia retrógrada, incluida en algunos casos la pérdida de la identidad personal, en ausencia de amnesia anterógrada significativa. Los casos informados presentan variabilidad respecto a la severidad de la amnesia, la extensión en que se ve afectada la memoria semántica, así como la preservación o afectación de la memoria procedimental (Kritchevsky, Chang, & Squire, 2004). Por otro lado, la condición puede mantenerse inalterada a lo largo del tiempo o resolverse en un plazo de tiempo breve (Kritchevsky, Zouzonis, & Squire, 1997).

Como señalan Fast & Fujiwara (2001), la naturaleza del síndrome de la amnesia retrógrada aislada o focal puede ser

multifacética y heterogénea en su etiología, lesiones o patología cerebral y deterioro neuropsicológico. Ello lleva a la marcada dificultad para diferenciar etiologías, neuropatologías estructurales y funcionales, así como la especificación de un modelo capaz de elucidar todos los aspectos que contribuyen a su emergencia. Además de pacientes con daño neurológico identificable y claramente asociado a la afectación focal de la memoria episódica autobiográfica (por ejemplo, encefalitis, hipoxia o epilepsia) (Fast & Fujiwara, 2001), en algunos la etiología es incierta ya que no se identifican causas orgánicas ni tampoco psicológicas (como en los trastornos disociativos de la memoria u otras alteraciones psicológicas con repercusión mnésica) que expliquen el trastorno (Kapur, 1999). El poco habitual síndrome de estos pacientes ha sido denominado **amnesia retrógrada funcional** (De Renzi, Lucchelli, Muggia, & Spinnier, 1995). El término "funcional", en vez de "psicológico", resalta que el trastorno de la memoria no excluye la probable participación de factores neurobiológicos. El trastorno puede irrumpir abruptamente, por ejemplo, tras traumatismos craneales menores que no provocan daño neurológico identificable en las pruebas de imagen cerebral o iniciarse en el contexto de estresores ambientales agudos o crónicos (Markowitch, 2003; Ostrosky, Lozano, & Madrazo, 2018).

De Renzi *et al*., (1995) señalan que es importante, para la comprensión de la amnesia retrógrada funcional, el aumento del informe de casos bien documentados. Su recomendación se debe en parte a la tendencia a que fácilmente se consideren trastornos puramente psicógenos ya que el patrón de severa amnesia retrógrada en ausencia o mínima afectación de la anterógrada durante mucho tiempo fue considerado específico de las amnesias psicógenas.

Siguiendo la recomendación de De Renzi *et al*., (1995), presentamos el caso de un paciente con trastorno de la memoria retrógrada focal iniciado tras realizar intento de autolisis en el contexto de grave estado depresivo con escasa respuesta a los tratamientos psicofarmacológicos ensayados. En la conceptualización de la afectación mnésica del paciente consideramos relevante el marco teórico de la memoria autobiográfica propuesto por Conway & Pleydell-Pearce (2000) que asume que la evocación mnésica está estrechamente vinculada al sentido de identidad personal o *self*. Y, en consecuencia, la perturbación de la identidad y metas asociadas podría ser un mecanismo crítico para la pérdida de la capacidad de evocación mnésica de los episodios, vinculados a metas, previos al inicio del trastorno.

Informe de Caso

SC, un varón de 60 años, casado y con estudios hasta los 20 años, tras realizar intento autolítico mediante ingesta medicamentosa es conducido al servicio de urgencias con disminución del nivel de conciencia (Glasgow 3) e ingresado en la UCI. Tras la recuperación del nivel de conciencia, en la valoración psiquiátrica inicial, refiere acumulación de problemas en el último año a nivel laboral y sociofamiliar, con percepción de incapacidad de afrontamiento y sentimiento de derrota. En los días previos al intento autolítico, la idea del suicidio habría adquirido cualidades más proactivas y, finalmente, estando solo en casa tomó toda la medicación de que disponía y se acostó, dejando un escrito de despedida a su esposa. En la valoración, el

paciente está consciente, orientado en las tres esferas. Su aspecto es cuidado, mantiene una actitud adecuada en lo normativo, facies triste, normoproséxico. No se aprecian déficits mnésicos groseros durante la entrevista. El lenguaje es fluido, normal en tono e intensidad, sin alteraciones en la forma o el contenido. No presenta clínica psicótica. Se evidencia afecto depresivo, dificultades de concentración, anergia, sueño fragmentado y ausencia de planes de futuro congruentes a corto-medio plazo. En entrevista posterior se objetivan momentos puntuales de ansiedad paroxística y llanto espontáneo. Informa, además, de fallos de memoria a lo largo del último año, con frecuentes despistes y lagunas mnésicas. Durante su ingreso en la unidad de hospitalización de Psiquiatría menciona "no recordar hechos concretos". Señala como al ir hacia su casa en un permiso no reconocía el camino. Esta mención del déficit de memoria y no recordar determinados sitios o personas también lo señala con una visita al trabajo y en relación con los vecinos. Se evidencia densa amnesia episódica autobiográfica de su vida previa al intento autolítico con incapacidad de evocar experiencias concretas de especial relevancia personal de las distintas etapas de su vida. También se constata pérdida de competencias procedimentales (i.e., uso del ordenador). El diagnóstico al alta es de trastorno depresivo con ansiedad asociada, trastorno disociativo e intento autolítico.

Antecedentes somáticos: seguimiento en el servicio de Digestivo desde hacía 9 años por rectorragias. Cirugía hace 4 años de recto por biopsia con adenoma de túbulo velloso con focos de adenocarcinoma intramucoso multifocal. Tratamiento con Lyrica y Targin más bloqueos locales por unidad de dolor por intenso dolor residual en zona de escroto izquierdo. Cirugía de menisco, amígdalas y hernorrafia inguinal. Leve traumatismo craneal dos años antes.

Antecedentes Psiquiátricos: inicialmente remitido a Psiquiatría desde la Unidad de Dolor, hacía alrededor de un año, para valoración de síndrome depresivo. Se describe un cuadro de progresivo desánimo, apatía, anergia, irritabilidad, sueño irregular con somnolencia diurna. Los síntomas fueron valorados como reactivos a episodios de dolor. La evolución del trastorno afectivo es descrita como desfavorable llegando el paciente a abandonar el tratamiento pautado por ausencia de mejoría subjetiva. Se describen, asimismo, rasgos de la personalidad obsesivos con estilo de vida volcado en su actividad laboral en detrimento del ocio y la relajación.

En el seguimiento psiquiátrico posterior al ingreso, la evolución es negativa con fluctuaciones en los síntomas depresivos sin mejorías estables. Predomina el bajo estado de ánimo, tendencia al llanto, apatía, desmotivación, pérdida de la capacidad de gratificación, sueño fragmentado, ansiedad general y episodios de angustia. Hay un evidente cambio en su forma de ser con acusada dependencia de su esposa y pérdida de iniciativa. La amnesia autobiográfica persiste invariable. Aunque ha podido recuperar informaciones sobre su vida pasada, la recuperación no se acompaña de experiencia de revivir (conciencia autonoética).

Evaluación Neuropsicológica: en el estudio neuropsicológico inicial, solicitado al alta y realizado a los tres meses del ingreso, al margen de la referida pérdida de recuerdos de su vida pasada, obtiene resultados normales en los distintos dominios cognitivos. Solamente muestra bajo

rendimiento (sin alcanzar el rango deficitario) en el recuerdo de la Figura Compleja de Rey (Rey, 1977) a los tres minutos de la copia (Puntuación Escalar-Baremos Neuronorma 7) (Peña-Casanova et al., 2009) y en el recuerdo verbal inmediato total (Puntuación Escalar-Baremos Neuronorma 7) (Peña-Casanova et al.) y en el recuerdo verbal demorado total (Puntuación Escalar-Baremos Neuronorma 7) (Peña-Casanova et al.) del Test de Recuerdo Libre y Selectivamente Facilitado (TRLSF) (Gramunt-Fombuena, 2008). También rinde por debajo de lo esperable en construcción con cubos del Test Barcelona (Puntuación Escalar-Baremos Neuronorma 7) (Quintana-Aparicio, 2009) y se aprecia estrategia de ensayo y error en el acercamiento a la tarea que sugiere dificultades en la planificación. El único resultado que cae en el rango deficitario se produce en Stroop-color (Golden, 2007) (Puntuación Escalar-Baremos Neuronorma 6) (Peña-Casanova et al.) sugerente de enlentecimiento en el procesamiento de la información.

Pasado un año se realiza un nuevo estudio neuropsicológico (Tabla 1). A lo largo de este tiempo ni el paciente ni su esposa aprecian cambios significativos en el cuadro afectivo y la pérdida de memoria. Como en el previo, rinde dentro del rango de la normalidad en la amplia mayoría de áreas cognitivas. Solamente presenta fallos aislados pero significativos en orientación en persona (no puede decir el día de su nacimiento) y recitación de serie inversa (20 a 1), lentificación en lenguaje automático-control mental y en Stroop-palabra y Stroop-color, así como deficitario *span* verbal directo. Hay indicaciones de disfunción ejecutiva parcial con rendimiento deficitario en tarea de atención alternante (TMT-B) (Reitan, 1958) que realiza lentamente y con necesidad de ser reconducido en tres ocasiones, así como ligera susceptibilidad a la interferencia en Stroop palabra-color si bien en el contexto de enlentecimiento en el procesamiento de la información. En el área de la memoria, los rendimientos son normales tanto en el recuerdo de la Figura Compleja de Rey a los 3 y 30 minutos de la copia como en recuerdo de caras inmediato y diferido y recuerdo de escenas inmediato y diferido de la Escala de Memoria de Wechsler (WMS-III). (Wechsler, 2004) En la valoración de la memoria anterógrada verbal, aunque hay algún resultado significativamente bajo, los rendimientos son en general normales e incluso altos en las pruebas administradas (TRLSF, Textos I y II y parejas de palabras I y II del WMS-III) (Tabla 1). También obtiene resultados normativos en memoria de trabajo verbal (*span* verbal inverso y Letras y Números de WAIS-III) (Seisdedos & Wechsler, 1999) y visoespacial (*span* visoespacial inverso) (Wechsler, 2004), si bien, en el último caso, en el límite inferior de la normalidad. La memoria semántica o fondo general de conocimientos está conservada como indica el rendimiento normativo en la prueba empleada para su valoración (subtest de Información del WAIS-III). La conservación de conocimientos generales, contrasta con la pérdida de memoria semántica personal con incapacidad de referir sucesos generales o etapas de su vida o determinados datos (día de nacimiento). En lo que se refiere a la memoria episódica autobiográfica, el test empleado fue el test de memoria autobiográfica (Ricarte, Latorre, & Ros, 2013). En este test fue incapaz de evocar ningún recuerdo episódico autobiográfico previo al inicio del trastorno ante ninguna de las palabras-estímulo.

Pruebas de imagen: en SPECT y PET/CT con FDG aparece disfunción fronto-temporal izquierda (Tabla 2).

Tabla 1
Resultados de la evaluación neuropsicológica.

Prueba	Resultado (Puntuación directa/Puntación total)	Puntuación Escalar	Percentil	Interpretación
Orientación (Test Barcelona)				
Persona	6/7	**2**	**<1**	**Deficitario**
Espacio	5/5	-	-	Normal
Tiempo	23/23	-	-	Normal
Lenguaje (Test Barcelona)				
Series directas	3/3	-	-	Normal
Series directas (tiempo)	4/6	**4**	**2-3**	**Deficitario**
Series inversas	2/3	**5**	**3-5**	**Deficitario**
Series inversas (tiempo)	3/6	**4**	**2-3**	**Deficitario**
Repetición verbal-logotomos	8/8	-	-	Normal
Repetición verbal-palabras	10/10	-	-	Normal
Denominación verbo-verbal	6/6	-	-	Normal
Denominación viso-verbal -Test Vocabulario Boston	55/60	10	41-59	Normal
Comprensión verbal - órdenes	16/16	-	-	Normal
Comprensión verbal-Material Verbal Complejo	9/9	-	-	Normal
Comprensión verbal-Material Verbal Complejo (tiempo)	26/27	10	41-59	Normal
Fluencia semántica-animales	22	10	41-59	Normal
Fluencia fonémica-palabras P	9	**6**	**6-10**	**Deficitario**
Fuencia fonémica-palabras M	9	7	11-18	Bajo
Fluencia fonémica-palabras R	12	9	29-40	Normal
Lectura-verbalización logotomos	6/6	-	-	Normal
Lectura texto	56/56	-	-	Normal

Comprensión lectora-logotomos	6/6	-	-	Normal
Comprensión lectora-logotomos (tiempo)	18/18	-	-	Normal
Comprensión lectora-frases y textos	8/8	-	-	Normal
Comprensión lectora-frases y textos (tiempo)	24/24	-	-	Normal
Mecánica escritura	5/5	-	-	Normal
Percepción				
Juicio Orientación Líneas	23/30	9	29-40	Normal
Imágenes superpuestas - Test Barcelona	20/20		-	Normal
Imágenes superpuestas -Test Barcelona (tiempo)	31/36	8	21-30	Normal
Decisión de objetos-VOSP	19/20	13	82-89	Alto
Cálculo				
Problemas aritméticos - Test Barcelona	6/10	9	31-43	Normal
Problemas aritméticos - Test Barcelona (tiempo)	12/20	9	31-43	Normal
Funciones Intelectuales				
No verbal				
Matrices – WAIS-III	16/26	13	84	Alto
Verbal				
Semejanzas-Test Barcelona	9/12	8	21-30	Normal
Atención				
Span Visoespacial				
Cubos Corsi directo (total)	7	9	29-40	Normal
Span Vebal				
Dígitos directo	4	**5**	**3-5**	**Deficitario**
Memoria de Trabajo				
Span Visoespacial				
Cubos Corsi inverso (total)	5	7	11-18	Bajo
Span Verbal				
Dígitos inverso	4	9	29-40	Normal
Letras y Números (total)	12	14	90-94	Muy alto

Memoria Anterógrada				
Verbal				
TRLSF ensayo 1	4/16	**6**	**6-10**	**Deficitario**
TRLSF recuerdo inmediato libre	22/48	7	11-18	Bajo
TRLSF recuerdo inmediato total	43/48	9	29-40	Normal
TRLSF recuerdo demorado libre	9/16	9	29-40	Normal
TRLSF recuerdo demorado total	13/16	**6**	**6-10**	**Deficitario**
WMS-Textos I Recuerdo	53/75	16	98	Muy alto
WMS-Textos II Recuerdo	27/50	13	82-89	Alto
Parejas palabras I	10/32	8	19-28	Normal
Parejas palabras II	6/8	12	72-81	Normal
Visual				
WMS Caras I. Reconocimiento	33/48	9	29-40	Normal
WMS Caras II. Reconocimiento	37/48	13	82-89	Alto
Escenas I	46/64	13	82-89	Alto
Escenas II	45/64	13	82-89	Alto
Figura Compleja Rey-Recuerdo 3 minutos	17/36	9	29-40	Normal
Figura Compleja Rey-Recuerdo 30 minutos	17/36	9	29-40	Normal
Memoria Semántica				
Información - WAIS-III	18/28	12	70-79	Normal
Memoria Autobiográfica				
Test de Memoria Autobiográfica	Es incapaz de evocar ningún recuerdo episódico autobiográfico previo al inicio del trastorno ante ninguna de las palabras-estímulo. Por ejemplo, ante la palabra "Amistad" dice: "*supongo que tenía muchos, pero no recuerdo"*. Ante la palabra "Fracaso": "*supongo que estará unido a algo de lo que me pasó, pero no lo recuerdo"*. Ante la palabra "Libro": "*sigo leyendo, me gusta leer y ahora estoy leyendo un libro. Tengo la casa llena de libros porque parece ser que siempre me gustó leer"*. Ante la palabra "Preocupación": "*si tengo algún recuerdo es de lo que me dicen, no porque tenga realmente el recuerdo. Es como si tuviera bloqueada una parte…puedo acordarme de cosas que hice hace una semana o un mes, pero de lo de antes, no"*.			
Velocidad Psicomotora y en el Procesamiento Información				
TMT-A (segundos)	33	10	41-59	Normal
Clave de Números -Test Barcelona	27	8	21-30	Normal
Búsqueda Símbolos - WAIS-III	28	13	82-89	Alto

Stroop-palabra	66	**5**	**3-5**	**Deficitario**
Stroop-color	51	**6**	**6-10**	**Deficitario**
Flexibilidad Cognitiva				
Stroop palabra-color	29	7	11-18	Bajo
TMT-B (segundos)	142	5	3-5	**Deficitario.** **Precisa reconducción en tres ocasiones**
Instrucciones conflictivas - INECO	10/10		-	Normal
Control inhibitorio motor - INECO	10/10		-	Normal
Praxias				
Gestos simbólicos mano derecha - Test Barcelona	10/10		-	Normal
Gestos simbólicos mano izquierda - Test Barcelona	10/10		-	Normal
Imitación posturas bilateral - Test Barcelona	8/8		-	Normal
Series motoras (mano derecha) - Test Barcelona	2/2		-	Normal
Series motoras-(mano izquierda) - Test Barcelona	2/2		-	Normal
Tapping (mano derecha) - Test Barcelona	2/2		-	Normal
Tapping (mano izquierda) - Test Barcelona	2/2		-	Normal
Copia de secuencias gráficas y bucles gráficos - Test Barcelona	4/4		-	Normal
Visoconstrucción				
Copia Figura Compleja Rey (segundos)	174	10	41-59	Normal
Copia Figura Compleja Rey (precisión)	15/36	11	60-71	Normal
Praxis constructiva gráfica - Test Barcelona	18/18		-	Normal
Praxis constructiva gráfica (tiempo) - Test Barcelona	36/36		-	Normal

Construcción con cubos - Test Barcelona	4/6	8	21-30	Normal
Construcción con cubos (tiempo) - Test Barcelona	11/18	9	31-43	Normal

Tabla 2
Características clínicas de la Amnesia Retrógrada Funcional.

	Amnesia Retrógrada Funcional	**Paciente SC**
Inicio	Con frecuencia leve trauma craneal. Estrés desencadenante.	*El inicio se produce tras intento autolítico grave con severa afectación de la conciencia (Escala de Coma de Glasgow: 3). Alta carga de estrés mantenida crónicamente y entrada en estado depresivo grave que culmina en intento suicida.*
Alteraciones cerebrales		
Estructural	No o solo alteraciones estructurales menores.	*Ausencia de alteraciones en TAC y RMN*
Funcional	Metabolismo cerebral disminuido, primariamente en regiones prefrontales inferolaterales derechas y temporales anteriores.	*Hipometabolismo frontotemporal izquierdo en SPECT*
Congruencia del daño cerebral con la severidad del trastorno de la memoria	No.	*No, la pérdida de memoria autobiográfica es claramente desproporcionada. No puede recuperar ningún recuerdo previo al inicio.*
Presentación clínica	Pérdida de autoconocimiento Belle indifference Personalidad insegura y síntomas psiquiátricos.	*Hay evidente pérdida de autoconocimiento y cambio notorio en el estilo de personalidad. Acusada inseguridad en la actualidad y dependencia de su esposa. Síntomas psiquiátricos manifiestos de la esfera afectiva.*
Psicopatología	Posibilidad de historia psiquiátrica premórbida o trastorno sutil de la personalidad.	*No hay antecedentes de psicopatología del eje I hasta inicio de trastorno afectivo reactivo a enfermedad, experiencia de dolor e incapacidad para mantener nivel de autoexigencia laboral.*

		Probable disfunción de la personalidad con rasgos obsesivos.
Perfil neuropsicológico		
Otras funciones cognitivas al margen de la memoria retrógrada autobiográfica	Funciones intelectuales a veces parcialmente afectadas, pero con frecuencia conservadas en gran medida.	*Ausencia de afectación en la práctica totalidad de las áreas cognitivas.*
Memoria retrógrada autobiográfica	Pérdida de memoria retrógrada autobiográfica frecuentemente homogénea, a veces solo ciertos periodos de la vida.	*Densa pérdida de memoria autobiográfica para la experiencia previa al inicio. La amnesia cubre toda la vida y se mantiene persistentemente tras dos años en que se desencadena.*

Discusión

La amnesia retrógrada funcional es considerada un tipo de amnesia focal y se clasifica junto con aquellas en las que no se identifican lesiones cerebrales que expliquen el trastorno, como es el caso de las amnesias disociativas y las simuladas (Stacciari, Fonti & Guarino, 2008).

A pesar de las delimitaciones, se asume la ausencia, en muchos casos, de límites nítidos entre condiciones clínicas (orgánicas *versus* psicológicas). Así, hay evidencia de que en pacientes con daño cerebral significativo que se vincula con la amnesia retrógrada puede haber factores psicológicos que influyen en la misma como ha destacado Kapur (1999). Del mismo modo, en pacientes sin daño cerebral, y en los que se asume que operan influencias psicológicas en los síntomas de la memoria, factores neurobiológicos pueden ser clave en su inicio y/o persistencia (Fujiwara *et al*., 2008). Por ejemplo, perturbaciones funcionales/metabólicas asociadas a condiciones de estrés podrían provocar disfunciones en conexiones críticas para la recuperación mnésica como es el fascículo uncinado, que une regiones frontales y temporo-amigdalares, y dar lugar a un bloqueo en la capacidad de evocación de la experiencia autobiográfica (Markowitsch, 2002). Podría decirse, en consecuencia, que la amnesia retrógrada focal orgánica o funcional forman puntos a lo largo de un continuo más que ser categorías discretas (Kopelman, 2000).

Las características clínicas de la amnesia retrógrada focal que presenta el paciente son consistentes con las descritas para la amnesia retrógrada funcional como se refleja en la Tabla 2 (Reinhold & Markowitsch, 2009). De modo análogo a la pérdida de habilidades previamente aprendidas documentada en muchos pacientes (Staniloiu & Markowitsch, 2012), también muestra significativa afectación de la memoria procedimental. Estos cuadros, con pérdida desproporcionada de recuerdos remotos en comparación con los nuevos y cuya etiología es incierta, son muy poco frecuentes y la clarificación de los mecanismos orgánicos y psicológicos que contribuyen al inicio y mantenimiento son

particularmente difíciles (Fujiwara, 2004; Hodges, 2002).

Lishman (1999) señala que en el estudio de las alteraciones de la memoria hay dos aspectos principales a considerar: en primer lugar, los sistemas cerebrales implicados y, en segundo, la estructura psicológica de los estados amnésicos. De modo coherente con ello y con el fin de intentar comprender el trastorno mnésico del paciente, consideramos, en primer lugar, datos derivados de la investigación en neuroimagen cerebral, así como de la psicología clínica/neuropsicología con especial referencia al marco teórico de Conway y Pleydell-Pearce (2000) sobre la memoria autobiográfica. En segundo lugar, presentamos una posible conceptualización del caso considerando este cuerpo de investigación y teorización.

1. Neuroimagen cerebral

Desde la llegada de la imagen funcional, los datos de investigación están aportando cada vez más evidencia, en la amnesia, de cambios funcionales y metabólicos en áreas cerebrales que tienen un papel crucial en los procesos de memoria (Stanilaiou & Markowitsch, 2012). Los estudios indican heterogeneidad en las regiones que muestran irregularidades. Así, han sido implicadas desde regiones frontales bilaterales, temporales anteriores y posteriores derechas hasta desconexiones en vías neurales específicas. La heterogeneidad refleja el hecho de que la memoria remota está ampliamente distribuida a través del cerebro y que todas esas áreas juegan un papel en la experiencia de recordar (Piolino, Desgranges, & Eustache, 2009). En el caso específico de evocación/recuperación de la experiencia autobiográfica remota, una región crítica es la conexión fronto-temporal. En concreto, Stanilaiou, Markowitch & Brand (2010) destacan el papel de la rama ventral del fascículo uncinado. Hipotetizan un bloqueo mnésico a causa de la disfunción en dicha conexión entre las regiones inferolaterales del córtex prefrontal, que actúan como evocadoras, y asambleas neuronales en el córtex temporal anterior donde se almacenan engramas conectados con otras regiones cerebrales cuya activación conjunta da lugar a la experiencia fenoménica de recordar. Es decir, más que pérdida de recuerdos, lo afectado es el acceso a los mismos. Esta alteración puede ser consecuencia del estrés severo con repercusión sobre sistemas frontales/ejecutivos de modo que la recuperación de los recuerdos episódicos autobiográficos es inhibida. Una inhibición que podría intensificarse en estados de alto nivel de excitación y depresivos (Kopelman, 2000).

En resumen, los resultados de la investigación sugieren que amnesias orgánicas y funcionales son las dos caras de la misma moneda. Ambas compartirían mecanismos cerebrales comunes que llevan a bloqueos, afectación y desconexión en vías implicadas en los procesos de memoria. Esta desintegración puede ser consecuencia de alteraciones anatómicas en el cerebro de los amnésicos orgánicos o consecuencia de alteraciones bioquímicas en el caso de aquellos con amnesia funcional (Markowitsch, 2003).

En el caso del paciente, hay datos en la valoración psiquiátrica y psicométrica que sugieren disfunción ejecutiva y son coherentes con esa hipótesis. Además, el SPECT muestra hipoperfusión frontotemporal izquierda. Sin embargo, tomado aisladamente, difícilmente puede

establecerse una relación de causalidad entre dicha disfunción y la densa y persistente amnesia que presenta.

2. Self, Emociones y Memoria

El análisis de Conway y Pleydell-Pearce (2000) es especialmente relevante aquí. Los autores incorporan en su modelo datos de la investigación en varias áreas de la Psicología (clínica y neuropsicología, evolutiva, de la personalidad, cognitiva y social) para ofrecer un modelo del funcionamiento de la memoria autobiográfica con implicaciones para dilucidar mecanismos posibles en su disfunción.

En el modelo, los recuerdos son entendidos como construcciones mentales dinámicas transitorias generadas desde una base de conocimiento subyacente. La entrada en la conciencia de recuerdos y su incorporación en secuencias de procesamiento en curso es modulada por procesos de control ejecutivo. Aluden, en concreto, a lo que denominan *Working Self* (en analogía a la memoria de trabajo o *working memory*) para destacar dicho control ejecutivo sobre el fondo de recuerdos autobiográficos (con distintos niveles de especificidad: desde periodos de vida hasta recuerdos episódicos concretos). Ambos componentes, el fondo de memoria autobiográfica y el *working self,* integran el sistema de memoria del sí mismo (*Self-Memory System*). El fondo de conocimiento autobiográfico es el fundamento del sí mismo o self (estructuras o esquemas de conocimiento semántico respecto a uno mismo que se construyen a partir de las experiencias/recuerdos episódicos) y las metas que orientan la conducta son coherentes con el mismo. El *working self,* por tanto, refleja la puesta en marcha de planes dirigidos a metas que están activas en un momento dado regulando no solo qué información es objeto de atención y codificación sino también qué recuerdos son evocados o inhibidos a ese fin. Es decir, la conducta de recordar, como cualquier otra, tiene una función adaptativa. Como señalan Conway & Pleydell-Pearce (2000), los recuerdos son en primer término registros de éxito o fracaso en el logro de metas y recordar está al servicio del acercamiento a metas personalmente relevantes (Oschner & Schacter, 2000). En este sentido, como destaca Tulving (2005), el viajar mental en el tiempo propio del recordar episódico no es solo hacia el pasado sino también hacia el futuro anticipando escenarios posibles. La implicación de la memoria autobiográfica en la orientación hacia metas, en consecuencia, es acompañada por estados emocionales cuya cualidad e intensidad varía dependiendo, por una parte, de la centralidad de las metas para el bienestar y, por otra, de la valoración cognitiva de la propia posición en relación con las mismas (i.e., tristeza ante su pérdida o ansiedad cuando se ven amenazadas) (Smith & Lazarus, 1992). El modelo predice disfunciones cuando hay incompatibilidades entre el fondo de conocimiento autobiográfico y las metas. Dichas disfunciones pueden derivarse tanto de daños neurológicos objetivables como desencadenarse en condiciones vitales que suponen una ruptura biográfica (con los correlatos neurobiológicos que cabría esperar). En el último caso, cuando, en palabras de Staniloiu, Markowitsch & Kordon (2018), la perspectiva de la vida se rompe repentinamente debido a circunstancias imprevistas, la emergencia de la disfunción de la memoria puede ser consecuencia de la pérdida de las metas que guían la conducta, incluida la conducta

de recordar. Es decir, una desconexión entre el fondo de conocimiento autobiográfico y el *working self*. Así, hay evidencia de que los pacientes con niveles clínicamente elevados de sintomatología depresiva muestran especial dificultad para generar recuerdos autobiográficos detallados (Hermans, Raes, Iberico, & Williams, 2006). La recuperación sería abortada en un punto previo a la evocación de experiencias episódicas con cualidades sensoriales y ubicadas en un contexto espacio-temporal concreto.

Para entender el bloqueo en el proceso de recuperación puede ser útil concebirlo como una conducta de evitación. Cuando la implicación en metas especialmente valiosas se ha probado repetidamente ineficaz y se ha experimentado frustración consistentemente, la consecuencia esperable es la experiencia de derrota o entrega que conduce al abandono de las metas y esfuerzo asociado. La evitación de las metas en el inicio de la depresión podría tener el sentido adaptativo de prevenir el desgaste y agotamiento que supone seguir manteniéndolas y favorecer la consideración de cambios en las mismas (Nesse, 2000).

La estrecha asociación entre emociones, sí mismo/metas y memoria autobiográfica se refleja en la evidencia de la participación activa del córtex orbitofrontal densamente interconectado con estructuras límbicas y diencefálicas, lo que ha llevado a considerar la función del córtex orbitofrontal en la integración de la emoción e información auto-relacionada que es indispensable para la recuperación de distintos recuerdos autobiográficos (Reinhold & Markowitsch, 2009).

3. Conceptualización clínica

En el perfil amnésico del paciente no solo aparecen bloqueados los recuerdos episódicos autobiográficos sino, de modo más general, el fondo autobiográfico que incluye conocimiento semántico sobre periodos de su vida y sucesos generales. Es decir, hay una pérdida masiva del fondo autobiográfico que, además, persiste a lo largo del tiempo. Por otra parte, la memoria semántica general, no vinculada al *self,* o fondo general de conocimiento está preservada. Tampoco la memoria anterógrada muestra afectación ni la memoria de trabajo verbal y visoespacial. Finalmente, hay alguna evidencia de parcial pérdida de habilidades procedimentales.

El estado depresivo grave que presenta parece un elemento esencial en la emergencia de su condición. Sin embargo, el perfil descrito no es consistente con los perfiles observados en pacientes con depresión grave en los que más que una pérdida generalizada del fondo autobiográfico lo característico es una pérdida de especificidad en la evocación de experiencias autobiográficas episódicas (Hermans *et al*., 2006).

El paciente, tras el intento suicida, además de la persistencia del trastorno afectivo, muestra un cambio en su forma de ser habitual muy notorio en el que destaca la acusada pérdida de iniciativa y autodirección con ausencia de metas más allá de las vinculadas al aquí y ahora de ocupaciones rutinarias. Este estilo de vida, restringido y dependiente, contrasta con el previo caracterizado por la orientación autónoma firme hacia metas relacionadas muy especialmente con su actividad laboral. La abolición de metas y, en consecuencia,

la ausencia de implicación activa en dirección a las mismas podría entenderse como un mecanismo crucial para la emergencia tanto del estado depresivo como de la amnesia retrógrada. En concreto, la pérdida de metas centrales se acompaña de pérdida del fondo autobiográfico lo que tiene un efecto dramático en el sentido de la identidad personal o *self* que cambia radicalmente: desde una posición autónoma firme a una posición dependiente e insegura. El cambio puede interpretarse como un estado de derrota/entrega con inhibición conductual, incluida la conducta recordar. En la llegada a este estado podrían operar varios mecanismos: en primer lugar, el desgaste/agotamiento de sistemas neurobiológicos de respuesta al estrés a que conducen los esfuerzos infructuosos de adaptarse pese a condiciones que imposibilitan dicha adaptación (Ganzel, Morris, & Welthington, 2010); en segundo lugar, la incapacidad, en probable relación con su estilo de personalidad fuertemente autónomo, de apoyarse en otros significativos y así facilitar la regulación emocional/afrontamiento (Coan & Sbarra, 2015). En tercer lugar, la ausencia de planes vitales viables alternativos, en relación con las metas dominantes previas, ahora inviables, que se traduce en un estilo de vida actual con tareas rutinarias y de escasa exigencia.

Una vez desencadenado el trastorno, la re-implicación en las metas mantenidas hasta ese momento podría ser perturbadora (Conway, 2006) y, en consecuencia, es fácil que dé lugar a conducta de evitación o inhibición de las mismas. Esta cualidad perturbadora es comprensible por el proceso de aprendizaje que ha conducido al estado de derrota/entrega. Dicho de otro modo, la recuperación de los recuerdos autobiográficos tiene el potencial de reinstalar las metas y emociones que caracterizaron las experiencias perturbadoras previas. Pero, por otra parte, tampoco es fácil establecer nuevas metas dado que éstas se derivan del fondo autobiográfico. Así, al tiempo que se abandona el pasado, difícilmente pueden contemplarse nuevas metas más allá del aquí y ahora ya que la memoria episódica autobiográfica no solo está orientada a viajar mentalmente en el tiempo pasado sino también tiene una función adaptativa permitiendo generar significados que dan sentido a la situación personal presente y anticipar posibles escenarios futuros para poner en marcha conductas preparatorias (Conway & Loveday, 2015). En dicha preparación es central contemplar la experiencia pasada (Fuster, 2013). Podría concebirse, por tanto, el mecanismo de evitación experiencial, propuesto desde el marco teórico contextual como central para la emergencia de distintas psicopatologías (Hayes, Wilson, Gilford, Follete, & Strosahl, 1996), como potencialmente relevante para entender el inicio y persistencia de la amnesia retrógrada que presenta el paciente.

De modo resumido y asumiendo la imposibilidad de certeza y que la explicación es con seguridad incompleta y especulativa, consideramos la influencia de los factores de personalidad, las circunstancias personales (enfermedad física, imposibilidad de mantener estilo de vida estabilizador por experiencia de dolor y dificultades atencionales) y el estado emocional con experiencia de derrota/entrega como aspectos centrales en la base de la respuesta de bloqueo mnésico. Esta misma respuesta, por otra parte, podría tener una función defensiva o evitativa. El paciente, mantuvo durante un

tiempo prolongado una alta carga de estrés con percepción de incapacidad de afrontamiento y entrada en estado depresivo con determinación firme hacia el suicidio. El suicidio se entendería como escape de una situación de sufrimiento intolerable y con desesperanza de cambio. Tras su intento fallido emerge el estado amnésico. Es posible que el intento hubiera provocado algún daño cerebral con repercusión en la memoria, pero lo desproporcionado de las consecuencias (borrado denso de su historia vital) hace cuestionable que este hubiera sido el factor único. Consideramos que la amnesia representa, al menos parcialmente, una respuesta evitativa, literalmente la muerte de quien fue, con sus metas y estilo de vida mantenidos rígidamente. Quien es tras la tentativa se aparta dramáticamente de quien era.

Conclusiones

Recientemente Harrison & cols. (2017) informan que entre pacientes con amnesia retrógrada autobiográfica hay tres factores que son altamente predictivos de etiología psicógena probable. En concreto, el estrés severo previo al inicio; en segundo lugar, una historia estado de ánimo deprimido e ideas suicidas y, en tercero, una historia previa de trauma craneal u otras amnesias neurológicas.

En el caso que presentamos están presentes los tres factores predictivos: en los años previos al desencadenamiento de la amnesia sufrió problemas de salud importantes con experiencia de dolor e interferencia significativa para mantener altos estándares personales de funcionamiento laboral. Estas condiciones de estrés mantenidas crónicamente condujeron a un estado depresivo grave con sentimientos de derrota e indefensión e intento autolítico grave con afectación neurológica.

Por otra parte, y de modo coherente con otros informes de casos de amnesia retrógrada funcional (Fujiwara *et al*., 2008), el paciente presenta, en el estudio de imagen (SPECT), hipoperfusión fronto-temporal. En la mayoría de casos referidos, se han implicado áreas frontotemporales derechas, aunque también se ha sugerido el papel de áreas izquierdas en la recuperación de recuerdos autobiográficos (Piolino *et al*., 2009). La proximidad de esa área a regiones implicadas en el procesamiento de las emociones, auto-regulación, conciencia, percepción del tiempo, funciones ejecutivas y cognición social ofrece una explicación para la disfunción observada de la síntesis personal en los pacientes con amnesia psicógena (Staniloiou *et al*., 2010).

Junto con la densa amnesia retrógrada que se mantiene inalterada a lo largo del tiempo, presenta cambios notorios en su forma de ser habitual con pérdida de iniciativa, apatía-desmotivación y necesidad de estímulo para implicarse en ocupaciones mínimas. Podría decirse que hay una pérdida de las metas que han dominado su vida previa.

El análisis del caso pone de relieve la necesidad de considerar para su comprensión influencias neurobiológicas, significados personales, metas y perspectivas vitales. Esa necesidad de integración refleja las limitaciones de tanto planteamientos biologicistas como psicologicistas exclusivos. En definitiva, la amnesia retrógrada funcional puede verse como un ejemplo claro de la falsa dicotomía orgánico *versus* psicológico.

Stanilaiou & Markowitsch (2012) se refieren al “enigma” de los trastornos amnésicos funcionales. El caso del paciente ejemplifica la complejidad y el carácter enigmático de muchos casos con estas condiciones. Esta complejidad viene dada por la diversidad de factores que se han implicado en su emergencia y mantenimiento. En el esfuerzo de resolver el enigma y asumiendo que las explicaciones pueden caer en el terreno especulativo, presentamos una conceptualización del caso en la que consideramos que un elemento central para el inicio y persistencia de la amnesia es la pérdida de las metas que le han guiado en su funcionamiento diario hasta entonces. Como predice el modelo de la memoria autobiográfica de Conway & Pleydell-Pearce (2000), en la evocación de experiencias autobiográficas es esencial la participación de un sistema ejecutivo vinculado a metas (*Working self*). La inhibición o evitación de la implicación en metas autodefinitorias supone además de un cambio dramático en la conducta abierta, un cambio no menos dramático en la conducta encubierta de recordar. De algún modo, podría decirse que el paciente no logró su objetivo de poner fin a su vida cuando realizó el intento suicida pero sí puso fin, al menos hasta ahora, a su vida psicológica previa al intento.

Referencias

Coan, J. A., & Sbarra, D. A. (2015). Social Baseline Theory: the social regulation of risk and effort. *Current Opinion in Psychology*, *1*, 87-91. Doi: 10.1016/j.copsyc.2014.12.021

Conway, M. (2006). Memory and desire-reading freud. *The Psychologist*, *19*(9), 548-550.

Conway, M. A., & Loveday, C. (2015). Remembering, imagining, false memories and personal meanings. *Consciousness and Cognition*, *33*, 574-581. doi: 10.1016/J.CONCOG.2014.12.002

Conway, M. A., & Pleydell-Pearce, C. W. (2000). The construction of autobiographical memories in the self-memory system. *Psychological Review*, *107*(2), 261-288. doi: 10.1037/0033-295X.107.2.261

De Renzi, E., Lucchelli, F., Muggia, S., & Spinnler, H. (1995). Persistent retrograde, amnesia following a minor trauma. *Cortex, 31*(3), 531-42. doi: 10.1016/s0010-9452(13)80064-0

Dere, E., Zlomuzica, A., Staniloiu, A., & Markowitsch, H. J. (2016). Editorial: Progress in Episodic Memory Research. *Frontiers in Behavioural Neuroscience*, *10*, 61. doi: 10.3389/fnbeh.2016.00061

Fast, K., & Fujiwara, E. (2001). Isolated Retrograde Amnesia. *Neurocase*, *7*(4), 269-282. doi: 10.1093/neucas/7.4.269

Fujiwara, E. (2004). *Brain and behaviour in functional retrograde amnesia*. Bielefeld: Bielefelf University.

Fujiwara, E., Brand, M., Kracht, L., Kessler, J., Diebel, A., Netz, J., & Markowitsch, H. J. (2008). Functional retrograde amnesia: A multiple case study. *Cortex*, *44*(1), 29-45. doi: 10.1016/j.cortex.2005.09.001

Fuster J. (2013). *The Neuroscience of Freedom and Creativity: Our Predictive Brain.* Nueva York: Cambridge University Press.

Ganzel, B. L., Morris, P. A., & Wethington, E. (2010). Allostasis and the human brain: Integrating models of stress from the social and life sciences. *Psychological Review*, *117*(1), 134-174. doi: 10.1037/a0017773

Golden, C. J. (2007). *Stroop: Test de colores y palabras. Manual.* (5a. ed.) Madrid: Tea Publicaciones de Psicología Aplicada.

Gramunt-Fombuena, N. (2008). Normalización y validación de un test de memoria en envejecimiento normal, deterioro cognitivo leve y enfermedad de Alzheimer. [Tesis Doctoral]. Universitat Ramon Llull. http://hdl.handle.net/10803/9261

Harrison, N. A., Johnston, K., Corno, F., Casey, S. J., Friedner, K., Humphreys, K.,…Kopelman, M. D. (2017). Psychogenic amnesia: Syndromes, outcome, and patterns of retrograde amnesia. *Brain*, *140*(9), 2498-2510. doi: 10.1093/brain/awx186

Hayes, S. C., Wilson, K. G., Gifford, E. V, Follette, V. M., & Strosahl, K. (1996). Experimental avoidance and behavioral disorders: A functional dimensional approach to diagnosis and treatment. *Journal of Consulting and Clinical Psychology*, *64*(6), 1152-1168. doi: 10.1037//0022-006x.64.6.1152

Hermans, D., Raes, F., Iberico, C., & Williams, J. M. G. (2006). Reduced autobiographical memory specificity, avoidance, and repression. *Behavioral and Brain Sciences*, *29*(5), 522-522. doi: 10.1017/S0140525X06329111

Hodges, J. R. (2002). Pure retrograde amnesia exists but what is the explanation? *Cortex, 38*(4), 674-677. doi: 10.1016/S0010-9452(08)70035-2

Kapur, N. (1999). Syndromes of retrograde amnesia: A conceptual and empirical synthesis. *Psychological Bulletin*, *125*(6), 800-825. doi: 10.1037/0033-2909.125.6.800

Kopelman, M. D. (2000). Focal retrograde amnesia and the attribution of causality: An exceptionally critical view. *Cognitive Neuropsychology*, *17*(7), 585-621. doi: 10.1080/026432900750002172

Kritchevsky, M., Chang, J., & Squire, L. R. (2004). Functional amnesia: clinical description and neuropsychological profile of 10 cases. *Learning & Memory, 11*(2), 213-226. doi: 10.1101/lm.71404

Kritchevsky, M., Zouzounis, J., & Squire, L. R. (1997). Transient global amnesia and functional retrograde amnesia: Contrasting examples of episodic memory loss. *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences*, *352*(1362), 1747-1754. doi: 10.1098/rstb.1997.0157

Lishman, W. H. (1999). Symptoms and syndromes with regional affiliations. En W. H. Lishman (Ed.), *Organic Psychiatry: The Psychological Consequences of Cerebral Disorders* (pp. 24-77). Oxford: Blacwell Science Limited.

Mackenzie, S. (2000). Profound retrograde amnesia following mild head injury: organic or functional? *Cortex, 36*(4), 521-537. doi: 10.1016/s0010-9452(08)70536-7

Markowitsch, H. J. (2002). Functional retrograde amnesia - mnestic block

syndrome. *Cortex*, *38*(4), 651-654. doi: 10.1016/S0010-9452(08)70030-3

Markowitsch, H. J. (2003). Psychogenic amnesia. *NeuroImage*, *20*(Suppl. 1), S132-S138. doi: 10.1016/j.neuroimage.2003.09.010

Markowitsch, H. J., & Staniloiu, A. (2011). Memory, autonoetic consciousness, and the self. *Consciousness and Cognition*, *20*(1), 16-39. doi: 10.1016/j.concog.2010.09.005

Nesse, R. M. (2000). Is depression an adaptation? *Archives of General Psychiatry*, *57*(1), 14-20. doi: 10.1001/archpsyc.57.1.14

Ochsner, K. N., & Schacter, D. (2000). A social cognitive neuroscience approach to emotion and memory. En J. C. Borod (Ed.), *Series in Affective Science. The Neuropsychology of Emotion* (pp. 163-193). Nueva York: Oxford University Press.

Ostrosky, F., Lozano, A., & Madrazo, I. (2018). Amnesia retrograda específica: Presentación de un caso. *Revista de Neuropsicología, Neuropsiquiatría y Neurociencias, 18*(2), 97-106. Recuperado de https://aalfredoardila.files.wordpress.com/2018/10/rnnn-v-18-n2-monografico.pdf

Peña-Casanova *et al.* (2009). Spanish Multicenter Normative Studies (NEUNORMA Project): Norms for the Rey-Osterrieth Complex Figure (Copy and Memory), and Free and Cued Selective Reminding Test. *Archives of Clinical Neuropsychology*, 24, 371-393. doi: 10.1093/arclin/acp041

Peña-Casanova, J., Quiñones-Ubeda, S., Gramunt-Fombuena, N., Quintana, M., Aguilar, M., Molinuevo, J. L.,… NEURONORMA Study Team. (2009). Spanish Multicenter Normative Studies (NEUNORMA Project): Norms for the Stroop Color-Word Interference Test and Tower of London-Drexel. *Archives of Clinical Neuropsychology, 24*(4), 413-429. doi: 10.1093/arclin/acp043

Piolino, P., Desgranges, B., & Eustache, F. (2009). Episodic autobiographical memories over the course of time: Cognitive, neuropsychological and neuroimaging findings. *Neuropsychologia*, *47*(11), 2314-2329. doi: 10.1016/j.neuropsychologia.2009.01.020

Quintana-Aparicio, M. (2009). Test Barcelona Abreviado: Datos normativos. Aproximación desde la teoría de respuesta a los ítems y redes neuronales artificiales en el deterioro cognitivo leve y enfermedad de Alzheimer. Tesis Doctoral. Universitat Autònoma de Barcelona. https://hdl.handle.net/10803/5591

Reinhold, N., & Markowitsch, H. J. (2009). Retrograde episodic memory and emotion: A perspective from patients with dissociative amnesia. *Neuropsychologia*, *47*(11), 2197-2206. doi: 10.1016/j.neuropsychologia.2009.01.037

Reitan, N. M. (1958). Validity of the Trail Making Test as an indicator of organic brain damage. *Perceptual and Motor Skills*, 8, 271-276.

Rey, A. (1977). *Test de copia de una Figura Compleja. Manual.* (2a. ed.) Madrid: Tea Publicaciones de Psicología Aplicada.

Ricarte, J. J., Latorre, J. M., & Ros, L. (2013). Diseño y análisis del funcionamiento

del Test de Memoria Autobiográfica en población española. *Apuntes de Psicología, 31*, 3-10.

Ross, M., & Conway, M. A. (1986). Remembering one´s own past: The construction of personal histories. En R. M. Sorrentino, & E. T. Higgings (Eds.), *Handbook of Motivation and Cognition. Foundations of Social Behavior* (pp. 122-144). Nueva York, NY, US: Guilford Press.

Schacter, D. L., Wang, P. L., Tulving, E., & Freedman, M. (1982). Functional retrograde amnesia: A quantitative case study. *Neuropsychologia*, *20*(5), 523-32. doi: 10.1016/0028-3932(82)90026-4

Seisdedos, N., & Wechsler, D. (1999). *Escala de Inteligencia de Wechsler para Adultos III.* (Manual técnico). Madrid: TEA Ediciones

Smith, C. A., & Lazarus, R. S. (1992). Emotion and adaptation. En L. A. Pervin (Ed)., *Handbook of personality: Theory and research* (pp. 609-637). Nueva York: Guilford Press.

Staniloiu, A., & Markowitsch, H. J. (2012). Towards solving the riddle of forgetting in functional amnesia: Recent advances and current opinions. *Frontiers in Psychology*, *3*, 403. Doi: 10.3389/fpsyg.2012.00403

Staniloiu, A., Markowitsch, H. J., & Brand, M. (2010). Psychogenic amnesia – A malady of the constricted self. *Consciousness and Cognition*, *19*(3), 778-801. Doi: 10.1016/j.concog.2010.06.024

Staniloiu, A., Markowitsch, H. J., & Kordon, A. (2018). Psychological causes of autobiographical amnesia: A study of 28 cases. *Neuropsychologia*, *110*, 134-147. Doi: 10.1016/j.neuropsychologia.2017.10.017

Stracciari, A., Fonti, C., & Guarino, M. (2008). When the past is lost: focal retrograde amnesia. Focus on the "functional" form. *Behavioural Neurology*, *20*(3), 113-125. doi: 10.3233/BEN-2008-0222

Tulving, E. (2002). Episodic memory: From mind to brain. *Annual Review of Psychology*, *53*(1), 1-25. Doi: 10.1146/annurev.psych.53.100901.135114

Tulving, E (2005). Episodic Memory and Autonoesis: Uniquely human? En H. S. Terrace & J. Metcalfe (Eds), *The Missing Link in Cognitio* (pp. 4-56). New York, NY: Oxford University Press.

Wechsler, D. (2004). *Escala de Memoria de Wechsler-III* (adaptación al castellano). Madrid: TEA Ediciones.

Función Ejecutiva como Candidata a Marcador Cognitivo en Portadores Asintomáticos de la Mutación PS1/E280A para Enfermedad de Alzheimer Familiar

Claudia Patricia Aponte Restrepo
Grupo Neuropsicología y Conducta, Maestría en Neuropsicología, Universidad de San Buenaventura y Grupo Neuropsicología y Conducta, Laboratorio de Neurociencias Cognitivas, Universidad de Antioquia. Medellín, Colombia.

Carlos Andrés Tobón Quintero & Daniel Camilo Aguirre Acevedo
Grupo Neuropsicología y Conducta, Laboratorio de Neurociencias Cognitivas, Universidad de Antioquia. Medellín, Colombia.

Santiago Montaña Luque
Grupo Neuropsicología y Conducta, Maestría en Neuropsicología, Universidad de San Buenaventura. Medellín, Colombia.

Melissa Sierra Castrillón
Grupo Neuropsicología y Conducta, Laboratorio de Neurociencias Cognitivas, Universidad de Antioquia. Medellín, Colombia.

David Antonio Pineda Salazar
Grupo Neuropsicología y Conducta, Maestría en Neuropsicología, Universidad de San Buenaventura. Medellín, Colombia.

Correspondencia: Claudia P. Aponte. Universidad de San Buenaventura, Carrera 56C # 51-110 Medellín, Antioquia. Universidad de Antioquia, Facultad de Medicina Carrera 51D # 62-29, Medellín, Antioquia. Tel: +57(4)2196927. Correo electrónico: aponterestrepo@gmail.com

Agradecimientos: Al Grupo de Neurociencias de Antioquia de la Universidad de Antioquia y a COLCIENCIAS por la cofinanciación del proyecto***: Identificación de biomarcadores preclínicos en Enfermedad de Alzheimer a través de un seguimiento longitudinal de la actividad eléctrica cerebral en poblaciones con riesgo genético.*** Registrado con el código 11157775735 y administrado por la Universidad de Antioquia bajo el código SIIU 2018-18889.

Resumen

La Enfermedad de Alzheimer (EA) se define como una entidad con una etapa preclínica prolongada, una de déficit cognitivo leve (DCL) y una de demencia. La fase preclínica se detecta mediante biomarcadores de amiloidosis, taupatía y neurodegeneración, que son costosos y de difícil acceso en nuestro medio, por lo que se deben buscar alternativas más costo-efectivas como los marcadores cognitivos mediante la evaluación neuropsicológica (NPS). En una población con Enfermedad de Alzheimer Familiar (EAF) por la mutación en la PS1/E280A, hasta ahora se ha detectado como marcador cognitivo la prueba de la lista de palabras del CERAD. Se ha propuesto que algunos componentes de la función ejecutiva (FE) serían otros candidatos a

marcadores cognitivos para la EAF. Se seleccionó una muestra de 68 sujetos asintomáticos, pertenecientes a la familia con la mutación PS1/E280A, 37 no portadores y 31 portadores, a los que se les aplicó un protocolo neuropsicológico clínico para evaluar FE: Wisconsin Card Sorting Test versión abreviada (WCST), Fluidez fonológica (FAS), INECO Frontal Screening (IFS), Subtest de Abstracción del Montreal Cognitive Assessment (MoCA) y Figura de Rey (tipo de construcción). Las comparaciones entre los dos grupos mostraron que las pruebas presentan tamaño del efecto bajo. Se concluye que las tareas usadas en la clínica para medir la FE no son lo suficientemente sensibles para medir los componentes de la FE que pudieran ser candidatos a marcadores cognitivos de EAF causada por la mutación PS1/E280A en asintomáticos.

Palabras clave: mutación PS1 E280A, función ejecutiva, ADAD, Enfermedad de Alzheimer Familiar.

Executive Function as Candidate for Cognitive Marker in Asymptomatic Carriers of PS1/E280A Mutation for Familial Alzheimer Disease

Summary

Alzheimer´s Disease (AD) is defined as an entity with a long preclinical period, a Mild Cognitive Impairment (MCI) stage, and one of dementia. The preclinical phase can be detected by biomarkers of amiloidosis, taupathy and neurodegeneration, which are expensive and difficult to access in our country, so it is imperative to find alternative tools that are cost-effective as cognitive markers. Until now, in a population with Familial Alzheimer´s Disease (FAD) by PS1/E280A mutation, the variable list of words from CERAD test, has been detected as cognitive marker. It has been proposed that some components of Executive Function (EF) would be other candidates as cognitive markers of FAD. A sample of 68 asymptomatic subjects, all members of the kindred with the PS1/E280A mutation, 37 non-carriers and 31 carriers, which was evaluated with a clinical neuropsychological protocol for EF: Wisconsin Card Sorting Test Abreviated version (WCST), Phonologic fluency, INECO Frontal Screening (IFS), Abstraction subtest of the Montreal Cognitive Assessment (MoCA) and The Complex Rey Figure (type of construction). Group comparisons do not allow to reject the hypothesis of similarity, with small effect size. It is concluded that clinical EF tests are not sensitive enough to detected components which would be candidates as cognitive markers for FAD caused by PS1/E280A mutation in asymptomatic subjects.

Keywords: PS1 E280A mutation, executive function, autosomic cominant Alzheimer´s Disease (ADAD), Familial Alzheimer´s Disease (FAD).

Introducción

La Enfermedad de Alzheimer (EA) se define como una entidad neurodegenerativa crónica con una fase preclínica de una a dos décadas de duración, en promedio, y una etapa clínica que inicia con el Déficit Cognitivo Leve (DCL) y termina con la demencia (Bocanegra & Pineda, 2018). Este cambio en la definición de la enfermedad ha sido fruto de los estudios de biomarcadores en líquido cefalorraquídeo e imágenes diagnósticas de amiloidosis, taupatía y neurodegeneración (proteína tau y tau fosforilada [p-tau]), resonancia magnética (MRI), resonancia magnética funcional

(fMRI) y tomografía por emisión de positrones (PET) con el compuesto 11 C-PIB, PET con el compuesto 18 F-Aβ-binding compound-PET y PET con 18 FDG) (Khan, 2018). Estos biomarcadores se usan para clasificar a las personas en nuevos estados o grados de progresión de la enfermedad, que incluyen el prolongado período preclínico, la etapa prodrómica, la fase de DCL y finalmente la demencia. También han permitido establecer algunas características fisiopatológicas encontradas *in vivo*, las cuales permiten determinar en los sujetos asintomáticos los niveles de riesgo que se tienen para padecer EA y la probabilidad de aparición, de acuerdo con una curva de supervivencia (Dubois et al., 2016).

La medición de los biomarcadores, en países como Colombia, no están disponibles por sus requerimientos de alta tecnología y los altos costos. Su estandarización es dispendiosa, requiere personal altamente cualificado y disponibilidad de equipos y de infraestructura especial. Por eso sería imposible usarlos de manera rutinaria en el seguimiento de población en riesgo de presentar EA en países del tercer mundo. Por esa razón se deben buscar marcadores que sean más costo-efectivos, entre ellos los marcadores cognitivos, que pudieran obtenerse con pruebas neuropsicológicas (NPS) clínicas de rutina en la población en riesgo de desarrollar EA, las cuales pueden administrase en seguimiento anual, y el personal especializado y entrenado que se requiere está disponible en el medio (Aguirre-Acevedo et al., 2016).

En Antioquia (Colombia) reside un grupo familiar con aproximadamente 1800 individuos con una mutación autosómica dominante en el gen PS1/E280A para Enfermedad de Alzheimer Familiar (EAF), estos sujetos desarrollan demencia a edades muy tempranas (alrededor de los 49 años) (Acosta-Baena et al., 2011; Larner & Doran, 2006; Quiroz et al., 2018). La magnitud de este problema, desde el punto de vista de salud pública, en la región donde residen estas personas es grave, ya que en pocas décadas habrá cientos de personas con demencia en edad productiva, con consecuencias sociales y económicas. Por lo que la investigación en esta población es crucial para encontrar terapias efectivas, que permitan retrasar el inicio de la enfermedad y su evolución. Igualmente, es importante detectar a los individuos con riesgo de desarrollar EA mediante la realización de pruebas que determinen hallazgos preclínicos probables de EA, con el fin de brindarles dichas estrategias terapéuticas.

La investigación en marcadores cognitivos en esta población ya ha iniciado y se ha observado que en etapas pre-sintomáticas de la enfermedad hay alteraciones en memoria semántica, alrededor de 12 años antes del inicio de síntomas cognitivos, la cual se puede evidenciar a través de la prueba de una lista de palabras del protocolo Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease (CERAD) (Aguirre-Acevedo et al., 2016; Guzmán-Vélez et al., 2018). También se han encontrado alteraciones cognitivas, en etapas preclínicas en otras poblaciones con riesgo genético de desarrollar EA. Entre las funciones cognitivas estudiadas, se ha informado acerca de alteraciones de algunos componentes de la función ejecutiva (FE) en individuos con mutaciones de tipo autosómico dominante en los genes APP, PS1 M146V, H163Y e I143T, que pudieran detectarse hasta 10 años antes del inicio de los primeros síntomas (Almkvist et al., 2017).

Otros grupos poblacionales con riesgo genético para EA pero del tipo esporádico ([LOAD], *Late Onset Alzheimer Disease,* por sus siglas en inglés), como los portadores del

alelo para APOEε4 y del gen CLU, en quienes se ha encontrado alteraciones especialmente en memoria de trabajo (MT) (Small, Rosnick, Fratiglioni, & Bäckman, 2004; Wisdom, Callahan, & Hawkins, 2011); las cuales se han asociado con alteraciones en la conectividad neural. Los portadores del alelo APOEε4 presentaron alteraciones en la conectividad en pruebas con paradigmas de MT verbal con fenómenos de compensación y variación de las vías usualmente relacionadas con esta función cognitiva (Caselli et al., 2011; Chen et al., 2013; Greenwood, Espeseth, Lin, Reinvang, & Parasuraman, 2011; Scheller et al., 2017; Wishart et al., 2006). Por el lado del alelo CLU, también se han visto alteraciones en la conectividad neural con paradigmas de MT verbal y emocional, en la corteza prefrontal, hipocampo y cíngulo dorsal; igualmente, se ha evidenciado el fenómeno de compensación y variabilidad de las vías usuales de esta función cognitiva (Erk et al., 2011; Lancaster et al., 2011; Stevens, DiBattista, Rebeck, & Green, 2014).

De acuerdo con lo anterior, los componentes de la FE se postulan como buenos candidatos a ser marcadores cognitivos de EA, para definir manejo terapéutico temprano (curativo y/o modificador), además de permitir el seguimiento durante las etapas preclínicas de la enfermedad (Reiman et al., 2011). Por este motivo, el objetivo de este trabajo fue determinar si las pruebas clínicas para función ejecutiva son lo suficientemente sensibles para clasificar los componentes que serían candidatos a marcador cognitivo en portadores asintomáticos y sin deterioro cognitivo de la mutación PS1/E280A para Enfermedad de Alzheimer Familiar, usando tareas neuropsicológicas de uso corriente en la clínica.

Método

Participantes

El estudio es de tipo transversal, observacional, descriptivo y analítico. Se seleccionaron de la base de datos SISNE del Grupo Neurociencias de Antioquia (GNA) a 70 participantes asintomáticos, pertenecientes a la familia portadora de la mutación PS1/E280A para EAF del departamento de Antioquia, Colombia. Se escogieron de forma aleatorizada, conservando una proporción 1:1 entre portadores y no portadores de la mutación, en el período comprendido entre mayo y diciembre de 2018, con una edad entre los 23 y 42 años, con puntuaciones normales (puntuación = 1) en la Escala de Deterioro Global (EDG) y en la escala de evaluación del estado funcional ([FAST], *Functional Assessent Staging*, por sus siglas en inglés), que además no tuvieran alteraciones visuales ni auditivas documentadas en la historia clínica.

Los sujetos que aceptaron participar en el estudio también hacían parte de un estudio en curso para encontrar biomarcadores de la EA del Grupo de Neuropsicología y Conducta (GRUNECO) financiado por COLCIENCIAS con el código 11157775735, registrado en la Universidad de Antioquia bajo el código SIIU 2018-18889. Los participantes dieron su consentimiento por escrito y el estudio fue aprobado por el comité de ética de la Facultad de Medicina de la Universidad de Antioquia con el número de acta 010 del 22 de mayo de 2017.

Los participantes tuvieron una evaluación por médico general con entrenamiento en evaluación neurológica con el fin de excluir síntomas cognitivos, además de enfermedades y condiciones físicas y mentales que indiquen un criterio de

exclusión para el estudio, entre ellos trauma de cráneo moderado o severo, epilepsia o, trastornos psiquiátricos evidentes (trastorno afectivo mayor y esquizofrenia).

Material

La evaluación neuropsicológica fue realizada por dos estudiantes de la Maestría en Neuropsicología de primero y segundo año y, por una estudiante de Psicología de 7º semestre, que recibieron entrenamiento previo al desarrollo de la investigación. Esta evaluación incluyó las siguientes pruebas licenciadas mediante adquisición de las tareas, sus adaptaciones y traducciones al español por parte del GNA (Acosta-Baena et al., 2011; Aguirre-Acevedo et al., 2016; Guzmán-Vélez et al., 2018): *Mini-Mental State Examination* en español (MMSE) (Folstein, Folstein, & McHugh, 1975), Figura Compleja de Rey por copia y evocación inmediata (Rey, 1941; Osterrieth, 1944), Fluidez Fonológica FAS (Borkowski, Benton, & Spreen, 1967), Wisconsin Card Sorting Test versión abreviada (WCST) (Nelson, 1976), Dígito Símbolo WAIS III (Kaplan, Fein, Morris, & Delis, 1991), Montreal Cognitive Assessment (MoCA) (Nasreddine et al., 2005), INECO Frontal Screening (IFS) (Torralva, Roca, Gleichgerrcht, López, & Manes, 2009), Escala de Deterioro Global (EDG) (Reisberg, Ferris, de León, & Crook, 1982), Functional Assessent Staging (FAST) (Reisberg, 1988). La información se registró en la base de datos del Sistema de Información del GNA (SISNE).

En la Tabla 1 se muestran las características demográficas y las puntuaciones en las pruebas de MMSE y EDG, para presentar el cumplimiento de los supuestos y controles propuestos en el diseño de dos grupos de participantes asintomáticos emparejados estadísticamente.

Tabla 1

Características sociodemográficas de portadores y no portadores de la mutación E280A asintomáticos en el departamento de Antioquia, Colombia en el año 2018.

	Portadores				**No portadores**			
	N		**%**		**N**		**%**	
	31		37.8		37		45.1	
Sexo								
Femenino	19		61.3		22		59.5	
Masculino	12		38.7		15		40.5	
	Media	**(D.E.)**	**Mediana**	**(R.I.)**	**Media**	**(D.E.)**	**Mediana**	**(R.I.)**
Edad	31.35	(5.74)	30.00	(9.00)	32.51	(6.18)	31.00	(8.50)
Nivel educativo	10.35	(2.90)	11.00	(6.00)	13.21	(2.67)	13.00	(4.00)
EDG	1.06	(0.25)	1.00	(0.00)	1.08	(0.27)	1.00	(0.00)
MMSE	29.40	(0.93)	30.00	(1.00)	29.56	(0.89)	30.00	(0.50)

Nota: **N:** tamaño de la muestra; **D.E.:** desviación estándar; **R.I.:** rango interquartil, **EDG:** Escala de Deterioro Global; **MMSE:** Mini-mental State Examination.

Análisis estadístico

Los datos se analizaron con el software IBM SPSS Statistics versión 23. Se determinó la distribución demográfica de la población estudiada por edad, sexo y escolaridad, se calcularon porcentajes, promedios,

desviaciones estándar (D.E.), mediana y rangos intercuartiles (R.I.).

Se compararon los grupos portadores y de no portadores de la mutación PS1/E280A, usando la prueba U de Mann Whitney. Adicionalmente, se calculó el tamaño del efecto no paramétrico (TENP) y se asumió para su interpretación: bajo: 0,10-0,29; medio: 0,30-0,49; alto: ≥0,50 (Fritz, Morris, & Richler, 2011). De manera exploratoria, y como análisis de sensibilidad, se calculó el tamaño del efecto paramétrico (TEP) (*d* de Cohen) con su intervalo de confianza. Los TEP para este análisis se interpretaron así: bajo: 0.20-0,49; medio: 0.50-0,79; alto ≥0.80 (Fritz et al.).

Resultados

Se recolectaron los datos de 70 sujetos asintomáticos de los cuales se eliminaron dos sujetos por datos incompletos en la evaluación neuropsicológica. En total se analizaron los datos de 68 participantes asintomáticos: 31 portadores y 37 no portadores.

Todas las comparaciones de las puntuaciones de las pruebas de FE mostraron TENP entre -0.25 y -0.01. El análisis de sensibilidad con la *d* de Cohen, muestra resultados similares con TEP entre -0.48 y 0.15. Estos resultados se resumen en la Tabla 2.

Tabla 2

Características neuropsicológicas de portadores y no portadores de la mutación E280A asintomáticos en el departamento de Antioquia, Colombia en el año 2018.

	Portadores n=31		No portadores n=37					
	Mediana (RI)	**M (DE)**	**Mediana (RI)**	**M (DE)**	**TEnp**	**Z (valor de p)**	**TEp**	**IC 95%**
MoCA	25.00 (3.00)	24.40 (2.71)	26.00 (4.00)	25.38 (2.82)	-0.19	-1.60 (0.10)	-0.35	-0.83, 0.12
Semejanzas	2.00 (1.00)	1.73 (0.44)	2.00 (0.00)	1.86 (0.34)	-0.18	-1.56 (0.11)	-0.33	-0.81, 0.14
INECO FS	20.00 (4.00)	20.18 (2.90)	20.50 (5.00)	20.40 (3.18)	-0.08	-0.67 (0.50)	-0.07	-0.54, 0.40
Working Memory (compuesto)	5.50 (2.00)	5.16 (1.80)	5.00 (2.00)	5.18 (1.52)	-0.01	-0.12 (0.90)	-0.01	-0.48, 0.46
Series motoras	3.00 (0.00)	2.73 (0.69)	3.00 (0.00)	2.86 (0.41)	-0.08	-0.68 (0.49)	-0.23	-0.71, 0.24
Go-No go	3.00 (1.00)	2.53 (0.81)	3.00 (1.00)	2.40 (0.89)	-0.03	-0.27 (0.78)	0.15	-0.32, 0.63
Refranes	2.00 (0.50)	1.71 (0.56)	2.00 (0.50)	1.78 (0.53)	-0.04	-0.37 (0.71)	-0.12	-0.60, 0.34
Hayling test	4.00 (1.00)	3.66 (0.95)	4.00 (1.00)	3.94 (0.99)	-0.14	-1.21 (0.22)	-0.28	-0.76, 0.19
WM verbal	2.00 (1.00)	1.36 (0.76)	2.00 (1.00)	1.59 (0.64)	-0.14	-1.17 (0.24)	-0.32	-0.81, 0.15
WSCT								
% Respuestas perseverativas	28.12 (18.75)	29.71 (13.28)	25.00 (25.00)	29.78 (13.99)	-0.01	-0.14 (0.88)	-0.00	-0.48, 0.47
% Conceptualización	45.67 (37.50)	47.97 (21.55)	47.91 (35.41)	52.70 (20.84)	-0.1	-0.88 (0.37)	-0.22	-0.70, 0.25
Fallas en el mantenimiento del principio	0.00 (2.00)	0.93 (1.20)	1.00 (1.00)	0.83 (1.04)	-0.01	-0.14 (0.88)	0.08	-0.38, 0.56
FAS	28.50 (13.00)	30.73 (9.87)	33.00 (16.00)	33.16 (8.59)	-0.18	-1.51 (0.12)	-0.26	-0.74, 0.21
Figura de Rey-Osterrieth								
Tipo de construcción copia	1.00 (1.3)	1.70 (0.83)	1.00 (1.00)	1.62 (0.98)	-0.09	-0.81 (0.41)	0.08	-0.39, 0.56
Tipo de construcción evocación inmediata	1.00 (1.00)	1.73 (1.00)	1.00 (1.00)	1.64 (1.00)	-0.05	-0.41 (0.67)	0.09	-0.38, 0.56
WAIS III Dígito-Símbolo	56.50 (25.00)	55.50 (14.99)	63.00 (15.50)	62.10 (12.27)	-0.25	-2.11 (0.03)	-0.48	-0.97, -0.00
EDG	1.00 (0.00)	1.06 (0.25)	1.00 (0.00)	1.08 (0.27)				
FAST	1.00 (0.00)	1.06 (0.25)	1.00 (0.00)	1.08 (0.27)				

Nota: **RI:** Rango Intercuartil; **DE:** Desviación Estándar; **z:** U de Mann Whitney; Valor de p: significancia de la U de Mann Whitney; **IC 95%:** Intervalo de confianza del 95%; **TEnp:** Tamaño del efecto no paramétrico; **TEp:** Tamaño del efecto paramétrico; **MMSE:** Mini-mental State Examination; **MoCA:** Montreal Cognitive Assessment; **INECO FS:** INECO Frontal Screening; **WM verbal:** memoria de trabajo verbal; **WCST:** Wisconsin Card Sorting Test; **FAS:** Fluidez fonológica; **WAIS III:** Wechsler Adult Intelligence Scale III; **EDG:** Escala de Deterioro Global; **FAST:** Functional Assessent Staging .

Discusión

Entre los sujetos asintomáticos portadores y no portadores de la mutación PS1/E280A para EAF, las pruebas aplicadas no fueron sensibles para medir componentes de la FE, que pudieran considerarse como marcadores cognitivos. De acuerdo con estos resultados se asume que las pruebas neuropsicológicas de FE, de uso tradicional en la clínica, no serían suficientemente sensibles para detectar un posible candidato a marcador cognitivo de la EAF en esta población de riesgo genético. Es posible que esta falta de sensibilidad se explique porque las pruebas fueron diseñadas y validadas para detectar alteraciones en etapas clínicas de la EA (Aguirre-Acevedo et al., 2016).

No obstante, previamente un grupo de investigadores había evidenciado alteraciones preclínicas en FE en esta misma población (EAF por mutación en el gen PS1/E280A) (Guzmán-Vélez et al., 2018). Ellos evaluaron 1162 sujetos sin deterioro cognitivo no portadores de la mutación y 233 sin deterioro cognitivo portadores de la mutación PS1/E280A, realizaron un análisis factorial con tres dimensiones: *memoria episódica* (Evocación del MMSE, evocación de una lista de palabras del CERAD y evocación de praxias construccionales del CERAD), *velocidad de procesamiento* (TMT-A y dígito símbolo del WAIS III) y *FE* (fluidez fonológica FAS y número de errores perseverativos del WCST), sugiriendo que en las pruebas FAS y número de errores perseverativos en WCST los portadores tendrían una edad de inicio en el declive cognitivo a una edad promedio de 36 años, un año después que se presenta el inicio en el deterioro en la memoria semántica (Aguirre-Acevedo, et al. 2016) y una década antes del diagnóstico de DCL. Sin embargo, en la comparación transversal con los no portadores, los TE fueron bajos al igual que en el estudio actual, por lo que se corrobora que las pruebas neuropsicológicas usadas en la clínica no son lo suficientemente sensibles para evaluar la hipótesis de una alteración en algún componente de la FE en etapas preclínicas de la enfermedad en un sujeto portador; a pesar de ello, la hipótesis de alguna alteración en los componentes de la FE en los portadores asintomáticos de la mutación PS1/E280A sigue siendo vigente, por el declive evidente en etapa preclínica en esta población y por lo sugerido por otros autores.

En otros estudios se ha informado acerca de las alteraciones en los componentes de la FE en sujetos asintomáticos y sin alteraciones cognitivas de poblaciones con riesgo genético para desarrollar EAF por mutaciones autosómicas dominantes en los genes PS1, PS2 y APP (Dai, Zheng, Zeng, & Zhang, 2018). Estas alteraciones encontradas en portadores asintomáticos de mutaciones en los genes de APP y PS1, fueron con pruebas como dígito símbolo, diseño con cubos (*Block Design Test,* del inglés) y prueba del trazado (*Trail Making Test–B,* del inglés) (Almkvist, et al 2017; Ringman et al., 2005); aunque estos autores también obtuvieron TE pequeño (ver Tabla 3). Igualmente, se ha visto que en portadores asintomáticos de otras mutaciones en el gen PS1 (Cys92Ser; Leu392Val; Met146Leu) alteraciones en componentes de la FE, los cuales se correlacionan con disminución de la razón de transferencia de magnetización (*Magnetization Transfer Ratio* [MTR], sus siglas del inglés) en la corteza temporal, usando técnicas de neuroimágenes con resonancia magnética (IRM) (Ginestroni et al., 2009) y, en portadores asintomáticos de mutaciones en los genes PS1 y APP hubo correlación entre acumulación de amiloide con baja perfusión cerebral y alteraciones en FE (McDade et al., 2014).

En poblaciones de portadores de los alelos APOEε4 y CLU que predisponen a un inicio más temprano de la enfermedad de Alzheimer (*Early Onset Alzheimer Disease* [EOAD], sus siglas del inglés) (Corder et al., 1993; Harold et al., 2009), se ha encontrado alteraciones en la conectividad neural durante la ejecución de tareas controladas de FE, con la observación de cambios en las vías usuales para los procesos de MT verbal, visual y emocional, los cuales fueron interpretados como fenómenos de compensación (Chen et al., 2013; Erk et al., 2011; Lancaster et al., 2011; Scheller et al., 2017; Stevens et al., 2014; Wishart et al., 2006).

Tabla 3

Comparación con otros estudios realizados en mutaciones autosómicas dominantes para EAF.

Estudio	**Ringman et al., 2005**	**Almkvist et al., 2017**	**Guzmán-Vélez et al., 2018**	**Estudio actual**
Pruebas	**N p= 30 / N np= 20 TEp (IC 95%)**	**N p= 28 / N np= 34 TEp (IC 95%)**	**N p= 252 / N np= 1191 TEp (IC 95%)**	**N p= 31 / N np= 37 TEp (IC 95%)**
TMT-B	1.04 (0.44,1.63)[a] 2.22 (1.10,3.33)[b]	-0.45 (-0.96,0.05)		
Block Design	-0.63 (-1.20,-0.06)[a] -1.37 (-2.34,-039)[b]	-0.20 (-0.70,0.29)		
Dígito Símbolo		-0.52 (-1.02,-0.01)	0.00 (-0.13,0.14)	-0.48 (-0.97,-0.00)
FAS			-0.09 (-0.22,0.04)	-0.26 (-0.74,0.21)
WCST perseverative errors			0.14 (0.00,0.28)	-0.00 (-0.48,0.47)

Nota: Se calcula el Tamaño del Efecto paramétrico con los datos citados por los autores de medidas de tendencia central en los dos grupos comparados. **N:** tamaño de la muestra; **p:** portador; **np:** no portador; **TMT-B:** Trail Making Test B form; **FAS:** Fluidez Fonológica; **TEp:** Tamaño del Efecto paramétrico; **IC 95%:** Intervalo de Confianza del 95%; **WCST:** Wisconsin Card Sorting Test.

[a] Se calculó del tamaño del efecto con los resultados sin análisis adicionales realizados por los autores.

[b] Se calculó el tamaño del efecto con un análisis adicional hecho por los autores tomando datos de los portadores con edades cercanas a la fase clínica de la enfermedad para esa mutación.

Además de las diferencias en los procesos neurofisiológicos con imágenes funcionales, se ha visto que en portadores del alelo APOEε4 se observan alteraciones en pruebas NPS que evalúan algunos componentes de la FE. Por ejemplo, los portadores asintomáticos entre los 21 y 80 años tuvieron alteraciones en las pruebas WCST y PASAT-2 entre los 50, 60 y 70 años, durante un seguimiento longitudinal (Caselli et al., 2011). Mientras que Greenwood y cols. (2014) encontraron cambios longitudinales en MT, en una población de asintomáticos con riesgo genético similar. Dos meta-análisis, que incluyen estudios en los que se estudiaron sujetos asintomáticos portadores del alelo APOEε4, encontraron alteraciones en tareas que evalúan la FE, el desempeño cognitivo global, la memoria episódica y la velocidad de procesamiento (Small et al., 2004; Wisdom et al., 2011).

Las FE también se han visto alteradas en sujetos con EA en etapas iniciales de la enfermedad, encontrándose especialmente perseveraciones, fallas en el control atencional por mecanismos de control inhibitorio y alteraciones en memoria de trabajo que involucra aspectos atencionales y de control ejecutivo, alteraciones en

velocidad de procesamiento, fluencia verbal por categorías semánticas, además de su relación en diferentes procesos cognitivos (Amieva, Phillips, Della Sala, & Henry, 2004; Baddeley, Baddeley, Bucks, & Wilcock, 2001; Ballesteros, Mayas, & Reales, 2013; Huntley, & Howard, 2010; Johns et al., 2012; Marshall et al., 2011; Nestor, Scheltens, & Hodges, 2004; Perry, & Hodges, 1999). Las alteraciones en la FE sirven como marcador predictor de evolución de DCL a EA evaluado por test tradicionales y por escalas instrumentales, con mayor especificidad que sensibilidad (Belleville, Fouquet, Hudon, Zomahoun, & Croteau 2017; Chapman et al., 2011). Muchas escalas instrumentales que evalúan las FE han demostrado alteraciones en pacientes con EA en etapas iniciales y en DCL, encontrándose alteraciones en varios componentes de la FE como control inhibitorio, flexibilidad cognitiva, monitoreo, iniciación, MT y planeación/organización; en este sentido, las tareas que miden la MT muestran un TE más grande (Fogarty, Almklov, Borrie, Wells, & Roth, 2017; Martyr & Clare, 2012).

Recientemente, un meta-análisis ha estudiado publicaciones hechas en sujetos con DCL y con estadio 3 de EA preclínico, para encontrar hallazgos tempranos en la evaluación neuropsicológica en las siguientes áreas: función cognitiva global, memoria, lenguaje, habilidades visuoespaciales, velocidad de procesamiento y atención/memoria de trabajo/funciones ejecutivas (como un puntaje compuesto). El estudio se hizo comparando sujetos con amiloidosis, taupatología positiva o neurodegeneración positiva y amiloidosis negativa. Se encontró que hay modificaciones hacia el deterioro en todas las funciones cognitivas evaluadas, así sean mínimas, las cuales pueden estar relacionadas con la acumulación y retención de amiloide y tau (Duke Han, Nguyen, Stricker, & Nation, 2017).

En la EA, las alteraciones en los componentes de la FE se pueden explicar por afectación de la conexión neural de los lóbulos frontales con áreas corticales de asociación por acumulación de Aβ42, éstas son conocidas como la red de actividad neural en reposo (*Default-Mode Network*, [DMN], de sus siglas en inglés), que incluye las cortezas medial frontal, parietal y temporal lateral. Estos cambios neurofisiológicos se empiezan a observar hasta 12 años antes del inicio de los síntomas de la enfermedad. Estas modificaciones se explicarían por la acumulación de beta amiloide tóxico en áreas corticales de asociación, ricas en conexiones conocidas como *hubs* o *rich club*; la amiloidosis genera con el paso del tiempo atrofia cortical por muerte neuronal (Buckner et al., 2005; Villemagne, Doré, Burnham, Masters, & Rowe, 2018). Se ha encontrado que en EA que la amiloidosis inicia en el giro cingular, precuneus, corteza orbitofrontal y lóbulo temporal, seguido de acumulación en las cortezas prefrontal y parietal (Clark et al., 2011; Sojkova, et al. 2011). Además, se ha visto que hay concentraciones más altas de beta amiloide patológico en la corteza frontal que en el hipocampo (Arnold, Han, Clark, Grossman, & Trojanowski, 2000; Näslund et al., 2000; Ni, Gillberg, Bergfors, Marutle, & Nordberg, 2013). Hallazgos que permitiría predecir un deterioro muy temprano de los componentes de la FE en la EA.

Las alteraciones en estas zonas ricas en conexiones podrían afectar de igual modo y en forma simultánea procesos de memoria y de funciones ejecutivas, los dos dominios cognitivos que se ven más afectados en las etapas preclínicas y clínicas iniciales de la EA; ya que es sabido que hay una relación muy fuerte entre estos dos procesos

cognitivos y que son dependientes uno del otro. Las FE requieren del constante acceso a la memoria a largo plazo para poder llevar a cabo las tareas de inhibición, alternancia y actualización que permiten ejecutar de forma adecuada cada uno de los procesos mentales de un sujeto (Santana & García-Barrera, 2018). Por ende, no es extraño encontrar que hay alteraciones en estas funciones en etapas preclínicas y que sea primero la memoria la que se afecta y al poco tiempo se encuentran fallos en la FE, como se ha encontrado en la población con EAF por la mutación PS1/E280A (Aguirre-Acevedo et al., 2016).

La búsqueda de marcadores cognitivos para EA y su utilidad aun recorre un camino de incertidumbre, hasta el momento no hay consenso sobre esto, tampoco se hacen recomendaciones en los grupos que han hecho clasificaciones de las fases preclínicas de la EA, puesto que, los cambios que se han visto a lo largo de los estudios, cuando se consideran desde el punto de vista individual, no permiten hacer predicciones rigurosas, pues son poco específicos y se pueden encontrar en otras entidades neuropsiquiátricas; además, los estudios se han hecho en grupos específicos y con seguimiento controlado, lo que impide su generalización en la clínica rutinaria. Algunas de las alteraciones cognitivas más fuertes, y con mayor probabilidad de aplicación en el seguimiento clínico son en la memoria episódica, en la velocidad psicomotora, en la fluidez verbal y en la capacidad de abstracción (Dubois et al., 2016). Estos cambios se dan entre 10 y 17 años antes del inicio de la demencia (Amieva et al., 2014 citado por Dubois et al.).

Continuar la búsqueda de marcadores cognitivos en poblaciones con riesgo genético para desarrollar EA con mutaciones en genes mayores autosómicos dominantes tiene gran importancia, porque son las de más fácil seguimiento para fines investigativos. Dados los hallazgos actuales, se debe orientar el trabajo hacia el futuro próximo a definir o diseñar tareas cognitivas controladas, que evalúen componentes bien específicos, o procesos bien delimitados, que sean de fácil aplicación en la clínica.

Reconocemos varias limitantes del estudio: 1) la población estudiada pertenece originalmente a un estudio diseñado para buscar biomarcadores neurofisiológicos y de neuroimágenes para la EAF PS1/E280A; por consiguiente, las evaluaciones neuropsicológicas son las protocolizadas y usadas rutinariamente en la clínica y en el seguimiento de esta población. 2) Por tratarse de una muestra de sujetos asintomáticos el tamaño de la muestra analizado es claramente insuficiente para encontrar diferencias estadísticamente significativas con TE pequeños en pruebas que fueron validadas para diagnóstico clínico. 3) hay muchas variables de confusión de tipo neuropsiquiátrico que no pudieron controlarse desde el diseño, ni desde el análisis.

Conclusiones

A pesar del hallazgo negativo acerca de la baja sensibilidad de las pruebas neuropsicológicas clínicas de rutina para detectar los componentes de la FE, que pudieran ser considerados como marcadores cognitivos de la EAF, las investigaciones para buscar estos marcadores cognitivos en esta población deben continuarse, sabiendo que se necesitan tareas controladas que apunten a la evaluación de componentes específicos de la FE, derivados de los estudios con análisis estructurales y de los meta-análisis. Estas tareas deben diseñarse para que sean

de fácil uso en la clínica y en el seguimiento de esta población y poblaciones similares con alto riesgo genético para EAF.

Referencias

Acosta-Baena, N., Sepúlveda-Falla, D., Lopera-Gómez, C. M., Jaramillo-Elorza, M. C., Moreno, S., Aguirre-Acevedo, D. C.,…Lopera, F. (2011). Pre-dementia clinical stages in presenilin 1 E280A familial early-onset Alzheimer's Disease: A retrospective cohort study. *The Lancet Neurology, 10* (3), 213-220. doi:10.1016/S1474-4422(10)70323-9

Aguirre-Acevedo, D. C., Lopera, F., Henao, E., Tirado, V., Muñoz, C., Giraldo, M.,…Jaimes, F. (2016). Cognitive decline in a colombian iindred with autosomal dominant Alzheimer Disease: A retrospective cohort study. *JAMA Neurology, 73*(4), 431-438. doi: 10.1001/jamaneurol.2015.4851

Almkvist, O., Rodriguez-Vieitez, E., Thordardottir, S., Amberla, K., Axelman, K., Basun, H.,…Graff, C. (2017). Predicting cognitive decline across four decades in mutation carriers and non-carriers in autosomal-dominant Alzheimer's Disease. *Journal of the International Neuropsychological Society, 23*(3), 195-203. doi: 10.1017/S1355617716001028

Amieva, H., Phillips, L. H., Della Sala, S., & Henry, J.D. (2004). Inhibitory functioning in Alzheimer's Disease. *Brain*, 127(5), 949-964. doi: 10.1093/brain/awh045

Arnold, S. E., Han, L. Y., Clark, C. M., Grossman, M., & Trojanowski, J. Q. (2000). Quantitative neurohistological features of frontotemporal degeneration. *Neurobiology of Aging, 21*(6), 913-919. doi: 10.1016/S0197-4580(00)00173-1

Baddeley, A. D., Baddeley, H. A., Bucks, R. S., & Wilcock, G.K. (2001). Attentional control in Alzheimer's Disease. *Brain, 124*(8), 1492-1508. doi: 10.1093/brain/124.8.1492

Ballesteros, S., Mayas, J., & Reales, J. M. (2013). Cognitive function in normal aging and in older adults with mild cognitive impairment. *Psicothema*, *25*(1), 18-24. doi: 10.7334/psicothema2012.181

Belleville, S., Fouquet, C., Hudon, C., Vignon Zomahoun, H. T., & Croteau, J. (2017). Neuropsychological measures that predict progression from Mild Cognitive Impairment to Alzheimer's Type Dementia in older adults: A systematic review and meta-analysis. *Neuropsychology Review, 27*(4), 328-353. doi: 10.1007/s11065-017-9361-5

Bocanegra, Y., & Pineda, D. (2018). Deterioro cognitivo leve debido a la Enfermedad de Alzheimer: Conceptualización, criterios diagnósticos e implicaciones clínicas. *Revista Neuropsicología, Neuropsiquiatría y Neurociencias, 18*(2), 9-24. Recuperado de https://aalfredoardila.files.wordpress.com/2018/10/rnnn-v-18-n2-monografico.pdf

Borkowski, J. G., Benton, A. L. & Spreen, O. (1967). Word fluency and brain damage. *Neuropsychologia, 5*(2), 135-140. doi: 10.1016/0028-3932(67)90015-2

Buckner, R. L. Snyder, A. Z., Shannon, B. J., LaRossa, G., Sachs, R., Fotenos, A. F.,…Mintun, M. A. (2005). Molecular, structural, and functional characterization of Alzheimer's disease: Evidence for a

relationship between default activity, amyloid, and memory. *Journal of Neuroscience, 25*(34), 7709-7717. doi: 10.1523/JNEUROSCI.2177-05.2005

Caselli, R. J., Locke, D. E., Dueck, A. C., Knopman, D. S., Woodruff, B. K., Hoffman-Snyder, C.,…Reiman, E. M. (2014). The neuropsychology of normal aging and preclinical Alzheimer's Disease. *Alzheimer's & Dementia, 10*(1), 84-92. doi: 10.1016/j.jalz.2013.01.004

Chapman, R. M., Mapstone, M., McCrary, J. W., Gardner, M. N., Porsteinsson, A., Sandoval, T. C.,…Reilly, L. A. (2011). Predicting conversion from Mild Cognitive Impairment to Alzheimer's Disease Using neuropsychological tests and multivariate methods. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology, 33*(2), 187-199. doi: 10.1080/13803395.2010.499356

Chen, C.-J., Chen, C.-C., Wu, D., Chi, N.-F., Chen, P.-C., Liao, Y.-P.,…Hu, C.-J. (2013). Effects of the *Apolipoprotein E* E4 allele on functional MRI during *n*-back working memory tasks in healthy middle-aged adults. *American Journal of Neuroradiology, 34*(6), 1197-1202. doi: 10.3174/ajnr.A3369

Clark, C. M., Schneider, J. A., Bedell, B. J., Beach, T. G., Bilker, W. B., Mintun, M. A.,…Skovronsky, D. M. (2011). Use of florbetapir-PET for imaging beta-amyloid pathology. *JAMA, 305*(3), 275-283. doi: 10.1001/jama.2010.2008

Corder, E., Saunders, A., Strittmatter, W., Schmechel, D., Gaskell, P., Small, G.,…Pericak-Vance, M. (1993). Gene dose of apolipoprotein E type 4 allele and the risk of Alzheimer's disease in late onset families. *Science, 261*(5123), 921-923. doi:10.1126/science.8346443

Dai, M. H., Zheng, H., Zeng, L. D., & Zhang, Y. (2018). The genes associated with early-onset Alzheimer's Disease. *Oncotarget*, *9*(19), 15132-15143. doi: 10.18632/oncotarget.23738.

Dubois, B., Hampel, H., Feldman, H. H., Scheltens, P., Aisen, P., Andrieu, S., …Jack, C.R. Jr. (2016). Preclinical Alzheimer's Disease: Definition, natural history, and diagnostic criteria. *Alzheimer's & Dementia, 12*(3), 292-323. doi: 10.1016/j.jalz.2016.02.002

Duke Han, S., Nguyen, C. P., Stricker, N. H., & Nation, D .A. (2017). detectable neuropsychological differences in early preclinical Alzheimer's disease: A meta-analysis. *Neuropsychology Review, 27*(4), 305-325. doi: 10.1007/s11065-017-9345-5

Erk, S., Meyer-Lindenberg, A., Opitz von Boberfeld, C., Esslinger, C., Schnell, K., Kirsch, P.,… Walter, H. (2011). Hippocampal function in healthy carriers of the CLU Alzheimer's Disease risk variant. *Journal of Neuroscience, 31*(49), 18180-18184. doi: 10.1523/JNEUROSCI.4960-11.2011

Fogarty, J., Almklov, E., Borrie, M., Wells, J., & Roth, R. M. (2017). Subjective rating of executive functions in mild Alzheimer's disease. *Aging and Mental Health, 21*(11), 1184-1191. doi: 10.1080/13607863.2016.1207750

Folstein, M. F., Folstein, S. E., & McHugh, P. R. (1975). Mini-mental state. *Journal of Psychiatric Research, 12*(3), 189-198. doi:10.1016/0022-3956(75)90026-6

Fritz, C. O., Morris, P. E., & Richler, J. J. (2012). Effect size estimates: Current use, calculations, and interpretation. *Journal of Experimental Psychology. General, 141*(1), 2-18. doi: 10.1037/a0024338

Ginestroni, A., Battaglini, M., Della Nave, R., Moretti, M., Tessa, C., Giannelli, M., ... Mascalchi, M. (2009). Early structural changes in individuals at risk of familial Alzheimer's Disease: A volumetry and magnetization transfer MR imaging study. *Journal of Neurology, 256*(6), 925-932. doi: 10.1007/s00415-009-5044-3

Greenwood, P. M., Espeseth, T., Lin, M. K., Reinvang, I., & Parasuraman, R. (2014). Longitudinal change in working memory as a function of APOE genotype in midlife and old age. *Scandinavian Journal of Psychology, 55*(3), 268-277. doi: 10.1111/sjop.12123

Guzmán-Vélez, E., Jaimes, S., Aguirre-Acevedo, D. C., Norton, D. J., Papp, K. V., Amariglio, R., …Quiroz, Y. T. (2018). A three-factor structure of cognitive functioning among unimpaired carriers and non-carriers of autosomal-dominant Alzheimer's Disease. *Journal of Alzheimer's Disease, 65*(1), 107-115. doi: 10.3233/JAD-180078

Harold, D., Abraham, R., Hollingworth, P., Sims, R., Gerrish, A., Hamshere, M.L.,…Williams, J. (2009). Genome-wide association study identifies variants at CLU and PICALM associated with Alzheimer's Disease. *Nature Genetics, 41*(10), 1088-1093. doi: 10.1038/ng.440.

Huntley, J. D., & Howard, R. J. (2010). Working memory in early Alzheimer's Disease: A neuropsychological review. *International Journal of Geriatric Psychiatry, 25*(2), 121-132. doi: 10.1002/gps.2314

Johns, E. K., Phillips, N. A., Belleville, S., Goupil, D., Babins, L., Kelner, N.,...Chertkow, H. (2012). The profile of executive functioning in amnestic mild cognitive impairment: Disproportionate deficits in inhibitory control. *Journal of the International Neuropsychological Society, 18*(3), 541-555. doi: 10.1017/S1355617712000069

Kaplan, E., Fein, D., Morris, R., & Delis, D. (1991). *WAIS-R-NI [manual].* San Antonio, Texas: Psychological Corporation.

Khan, T. K. (2018). An algorithm for preclinical diagnosis of Alzheimer's Disease. *Frontiers in Neuroscience, 30*(12), 275. doi: 10.3389/fnins.2018.00275.

Lancaster, T. M., Baird, A., Wolf, C., Jackson, M.C., Johnston, S. J., Donev, R.,…Linden, D. E. (2011). Neural hyperactivation in carriers of the Alzheimer's risk variant on the clustering gene. *European Neuropsychopharmacology, 21*(12), 880-884. doi: 10.1016/j.euroneuro.2011.02.001

Larner, A. J., & Doran, M. (2006). Clinical phenotypic heterogeneity of Alzheimer's Disease associated with mutations of the presenilin–1 gene. *Journal of Neurology, 253*(2), 139-158. doi:10.1007/s00415-005-0019-5

Marshall, G. A., Rentz, D. M., Frey, M. T., Locascio, J. J., Johnson, K. A., & Sperling, R. A. (2011). Executive function and instrumental activities of daily living in mild cognitive impairment and Alzheimer's Disease. *Alzheimer's & Dementia, 7*(3), 300-308. doi: 10.1016/j.jalz.2010.04.005

Martyr, A., & Clare, L. (2012). Executive function and activities of daily living in Alzheimer's disease: A correlational meta-

analysis. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders, 33*(2-3), 189-203. doi: 10.1159/000338233

McDade, E., Kim, A., James, J., Sheu, L. K., Kuan, D. C., Minhas, D.,…Klunk, W. (2014). Cerebral perfusion alterations and cerebral amyloid in autosomal dominant Alzheimer disease. *Neurology, 83*(8), 710-717. doi: 10.1212/WNL.0000000000000721

Näslund, J., Haroutunian, V., Mohs, R., Davis, K. L., Davies, P., Greengard, P., & Buxbaum, J. D. (2000). Correlation between elevated levels of amyloid β-peptide in the brain and cognitive decline. *JAMA, 283*(12), 1571-1577. doi: 10.1001/jama.283.12.1571

Nasreddine, Z. S., Phillips, N. A., Bédirian, V., Charbonneau, S., Whitehead, V., Collin, I.,… Chertkow, H. (2005). The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: A brief screening tool for mild cognitive impairment. *Journal of American Geriatrics Society, 53*(4), 695-699. doi: 10.1111/j.1532-5415.2005.53221.x

Nelson, H. E. (1976). A modified card sorting test sensitive to frontal lobe defects. *Cortex, 12*(4), 313-324. doi: 10.1016/S0010-9452(76)80035-4

Nestor, P. J., Scheltens, P., & Hodges, J. R. (2004). Advances in the early detection of Alzheimer's Disease. *Nature Medicine, 10*, S34-S41. doi: 10.1038/nrn1433

Ni, R., Gillberg, P. G., Bergfors, A., Marutle, A., & Nordberg, A. (2013). Amyloid tracers detect multiple binding sites in Alzheimer's disease brain tissue. *Brain, 136*(7), 2217-2227. doi: 10.1093/brain/awt142

Osterrieth, P. A. (1944). Le test de copie d'une figure complexe; contribution à l'étude de la perception et de la mémoire [Test of copying a complex figure; contribution to the study of perception and memory]. *Archives de Psychologie, 30*, 206-356.

Perry, R. J., & Hodges, J. R. (1999). Attention and executive deficits in Alzheimer's Disease: A critical review. *Brain, 122*(3), 383-404. doi: 10.1093/brain/122.3.383

Quiroz, Y. T., Sperling, R. A., Norton, D. J., Baena, A., Arboleda-Velasquez, J. F., Cosio, D.,... Johnson, K .A. (2018). Association between amyloid and tau accumulation in young adults with autosomal dominant Alzheimer Disease. *JAMA Neurology*, 75(5), 548. doi: 10.1001/jamaneurol.2017.4907

Reiman, E. M., Langbaum, J. B., Fleisher, A. S., Caselli, R. J., Chen, K., Ayutyanont, N.,… Tariot, P. N. (2011). Alzheimer's prevention initiative: A plan to accelerate the evaluation of presymptomatic treatments. *Journal of Alzheimer's Disease, 26*(Suppl. 3), 321-329. doi: 10.3233/JAD-2011-0059

Reisberg, B. (1988). Functional assessment staging (FAST). *Psychopharmacology Bulletin, 24*(4), 653-659

Reisberg, B., Ferris, S. H., de Leon, M. J., & Crook, T. (1982). The Global Deterioration Scale for assessment of primary degenerative dementia. *American Journal of Psychiatry, 139*(9), 1136-1139. doi: 10.1176/ajp.139.9.1136

Rey, A. (1941). L'examen psychologique dans les cas d'encéphalopathie traumatique. (Les problems.) [The psychological

examination in cases of traumatic encepholopathy. Problems]. *Archives de Psychologie, 28,* 215-285

Ringman, J. M., Diaz-Olavarrieta, C., Rodriguez, Y., Chavez, M., Fairbanks, L., Paz, F., …Kawas, C. (2005). Neuropsychological function in nondemented carriers of presenilin-1 mutations. *Neurology, 65*(4), 552-558. doi: 10.1212/01.wnl.0000172919.50001.d6

Santana, S., & García-Barrera, M. A. (2018). Las funciones ejecutivas y la memoria: revisión de estudios empíricos. *Revista Neuropsicología, Neuropsiquiatría y Neurociencias, 18*(2), 25-33. Recuperado de https://aalfredoardila.files.wordpress.com/2018/10/rnnn-v-18-n2-monografico.pdf

Scheller, E., Peter, J., Schumacher, L. V., Lahr, J., Mader, I., Kaller, C. P., & Klöppel, S. (2017). APOE moderates compensatory recruitment of neuronal resources during working memory processing in healthy older adults. *Neurobiology of Aging, 56*, 127-137. doi: 10.1016/j.neurobiolaging.2017.04.015

Small, B. J., Rosnick, C. B., Fratiglioni, L., & Bäckman, L. (2004). Apolipoprotein E and cognitive performance: A meta-Analysis. *Psychology and Aging, 19*(4), 592-600. doi: 10.1037/0882-7974.19.4.592

Sojkova, J., Driscoll, I., Iacono, D., Zhou, Y., Codispoti, K. E., Kraut, M. A.,…Resnick, S. M. (2011). In vivo fibrillar β-amyloid detected using [11C]PiB positron emission tomography and neuropathologic assessment in older adults. *Archives of Neurology, 68*(2), 232-240. doi: 10.1001/archneurol.2010.357

Stevens, B. W., DiBattista, A. M., Rebeck, G. W., & Green, A. E. (2014). A gene−brain−cognition pathway for the effect of an Alzheimer′s risk gene on working memory in young adults. *Neuropsychologia, 61*, 143-149. doi: 10.1016/j.neuropsychologia.2014.06.021

Torralva, T., Roca, M., Gleichgerrcht, E., López, P., & Manes, F. (2009). INECO Frontal Screening (IFS): A brief, sensitive, and specific tool to assess executive functions in dementia. *Journal of the International Neuropsychological Society, 15*(5), 777-786. doi: 10.1017/S1355617709990415

Villemagne, V. L., Doré, V., Burnham, S. C., Masters, C. L., & Rowe, C. C. (2018). imaging Tau and amyloid-β proteinopathies in Alzheimer disease and other conditions. *Nature Reviews Neurology, 14*(4), 225-236. doi: 10.1038/nrneurol.2018.9

Wisdom, N. M., Callahan, J. L., & Hawkins, K. A. (2011). The effects of apolipoprotein E on non-impaired cognitive functioning: A meta-analysis. *Neurobiology of Aging, 32*(1), 63-74. doi: 10.1016/j.neurobiolaging.2009.02.003

Wishart, H. A., Saykin, A. J., Rabin, L. A., Santulli, R. B., Flashman, L. A., Guerin, S.J.,…McAllister, T. W. (2006). Increased brain activation during working memory in cognitively intact adults with the APOE E4 allele. *American Journal of Psychiatry, 163*(9), 1603-1610. doi: 10.1176/ajp.2006.163.9.1603

Perfil del Funcionamiento Ejecutivo Comportamental en Niños y Adolescentes con Diagnóstico de Trastorno por Déficit de Atención con Hiperactividad

Eduardo Sánchez-Reséndiz
Benemérita y Centenaria Escuela Normal del Estado de Durango. Durango, Dgo., México.

Juan Gurrola
Bienestar Centro de Atención Psicológica Integral (BCAPSI). Durango, Dgo., México.

Liliana Bustamante
Instituto de Investigación Científica "Dr. Roberto Rivera Damm" de la Universidad Juárez del Estado de Durango (UJED), Facultad de Medicina y Nutrición de la UJED (FAMEN) y Universidad José Vasconcelos. Durango, Dgo., México.

Correspondencia: Mtro. Juan Antonio Gurrola Luna. Manuel Rangel 1er Piso #100, esq. 20 de noviembre C.P. 34270 Durango, Dgo., México. Tel (+52) 618 818 89 44. Correo electrónico: gurrolaluna@gmail.com

Resumen

El Trastorno por déficit de atención con hiperactividad (TDAH) es uno de los trastornos con mayor prevalencia en la población infantil, por lo cual su estudio es trascendente. En la actualidad son varios los autores que comparten la idea que el TDAH se debe a un déficit en las funciones ejecutivas. El objetivo de este trabajo es comparar el perfil del funcionamiento ejecutivo comportamental en niños y adolescentes con diagnóstico de TDAH y grupo control (sin TDAH), se trata de un estudio transversal descriptivo de comparación de grupos, en el cual se contó con una muestra de 70 sujetos, en un rango de edad de 6 a 16 años, distribuidos en dos grupos: uno correspondiente a TDAH, y otro grupo control (sin TDAH). El instrumento implementado fue la escala de evaluación conductual de la función ejecutiva (BRIEF), versión en español, en su formato para padres y profesores. Los resultados obtenidos muestran diferencias estadísticamente significativas en la comparación entre ambos grupos, siendo los sujetos con TDAH quienes presentaban déficit en las funciones ejecutivas. Por un lado, en la versión para padres, se presentaron dificultades en la memoria de trabajo, planificación, organización e iniciativa, pertenecientes al Índice de metacognición. Por lo que respecta al índice de regulación de comportamiento se encontraron diferencias en: inhibición y supervisión. Respecto a la versión para profesores se encontraron diferencias significativas en la memoria de trabajo e iniciativa pertenecientes al índice de metacognición.

Palabras clave: TDAH, BRIEF, funciones ejecutivas, MI.

Profile of Behavioral Executive Functioning in Children and Adolescents with Diagnosis of Attention Deficit Hyperactivity Disorder

Summary

ADHD is one of the most common neurobehavioral disorders of childhood. This is why its study is important. today several authors share the idea that this disorder is a deficit of executive functions, the aim goal of this study is to compare the executive behavioral function profile of children and adolescents with attention deficit hyperactivity disorder. (ADHD). Methodology applied was transversal, descriptive and comparative study, in order to care out this researcher 70 children and adolescents were chosen, all of them with in an age range of 6 to 16 years, distributed in two groups: one corresponding to ADHD; and another control group (without ADHD). The instrument used to obtain the data was the Behavior Rating Inventory of Executive Function scale (BRIEF) in its format for parents and professors. Once the information was analyzed the results showed significant differences, Being the subjects with ADHD who presented deficits in the executive functions, in the other hand the Parent version showed deficit in the working memory, Planning and organization and initiative, belonging to the Index of metacognition, in addition to the Index of behavior regulation (BRI) they presented deficits in Inhibition and supervision. Regarding the version for teacher's significant differences were found in the working memory and initiative belonging to metacognition index. The conclusion of this study showed the subjects with ADHD have deficits in executive functions.

Keywords: ADHD, BRIEF, executive functions; MI.

Introducción

El TDAH es un trastorno del neurodesarrollo que se caracteriza por dificultades en áreas cognitivas y comportamentales. En el área cognitiva aparecen dificultades en la atención, memoria de trabajo y velocidad de procesamiento. Respecto al área comportamental se encuentran afectaciones en el control de la impulsividad, la inhibición y la sobreactividad motora (Servera, 2012).

Los trastornos del neurodesarrollo son aquellos que presentan dificultades cognoscitivas y conductuales, las cuales aparecen en etapas tempranas, principalmente en la primera infancia y pueden extenderse hasta la adultez. Dichos trastornos se manifiestan a través de un desarrollo inapropiado en varias habilidades que van desde el aprendizaje, el control de las funciones ejecutivas, hasta complicaciones globales, las cuales pueden ser carentes o deficientes (Yañez Téllez, 2016).

Aunque para muchos el TDAH es un trastorno reciente, esto no es así, pues éste se describió por primera vez hace 100 años (Ramos-Quiroga, Bosch, & Casas, 2009). De acuerdo con el Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales, en su IV edición del texto revisado (DSM-IV-TR) (American Psychiatric Association [APA], 2002), existen tres clasificaciones del TDAH, las cuales son: TDAH de tipo combinado, donde se cumplen con criterios de inatención e hiperactividad-impulsividad. TDAH con predominio del déficit de atención y TDAH con predominio en la hiperactividad-impulsividad.

En lo que respecta a la prevalencia del TDAH, éste es considerado un trastorno muy frecuente. De acuerdo con el DSM-5 (APA, 2013) la prevalencia mundial es

aproximadamente el 5 % de los niños, y se presentan más en el sexo masculino que en el femenino, con una proporción de 2:1en niños y 1.6:1en adultos. En el caso de México, de acuerdo con el último informe de la Secretaría de Salud Pública (Secretaria de Salud, 2016), en promedio el 8 % de los niños en edad escolar lo padecen. Para muchos el TDAH ha tenido un gran incremento en los últimos años, pareciera ser que hoy en día es muy normal escuchar que un niño presenta esta condición, esto da como resultado un debate sobre si el trastorno está sobrediagnosticado; sin embargo, hay más profesionales que sugieren que está mal diagnosticado, además de existir aparentemente un incremento por los posibles cambios en la versión del DSM V (Manos, Giuliano, & Geyer, 2017).

Por lo que se refiere a la intervención en el TDAH, se ha encontrado que existen algunas que suelen ser más eficaces que otras, tal como se observa en el trabajo de Rabito-Alcón y Correas-Lauffer (2014), donde se analizan nueve guías clínicas de intervención de diferentes países del mundo, existiendo diferencias en ciertos aspectos como el tipo de fármacos empleados, las dosis, etc. Sin embargo, todas coinciden en que la intervención debe ser multidisciplinaria donde se incluyan a psiquiatras, psicólogos, maestros y padres. Así como uso de fármacos junto con la terapia psicológica del tipo cognitivo conductual, y el apoyo psicopedagógico, siendo esto de mayor eficacia.

Los sujetos con diagnóstico de TDAH presentan varias dificultades. Una de las principales es la atención, ya que les cuesta mucho el poder focalizarla y mantenerla en un estímulo determinado. Por otro lado, en la memoria de trabajo, se limita el poder retener información y ejecutarla, así como seguir instrucciones. Dentro de la hiperactividad- impulsividad aparecen dificultades en permanecer sentados o en calma; tienden a interrumpir lo que están haciendo y a los demás debido a que se aburren con facilidad.

Otra de las dificultades radica en el control emocional, ya que en muchos de los casos su tolerancia a la frustración es baja y explotan con facilidad. Todas estas complicaciones hacen que para un sujeto con diagnóstico de TDAH sea muy difícil el poder tener un desarrollo óptimo, en todos los ámbitos. En el caso de la escuela son muy propensos tanto al fracaso escolar como al acoso, así como a ser estereotipados de mal comportamiento. A nivel social les cuesta socializar con los sujetos de su edad, por la tendencia a la impulsividad. En el hogar suele recibir más apoyo, sin embargo, en muchas de las ocasiones los padres no cuentan con las estrategias adecuadas para ayudarlos (Barkley, 2013; Orjales Villar, 2013; Soutullo Esperón & Díez Suárez, 2007).

En cuanto a la etiología, se ha encontrado que es un trastorno complejo, no existe una sola causa ya que son múltiples factores genéticos, ambientales, psicosociales y biológicos que se combinan (Banaschewski et al., 2015; Curatolo, D´Agati, & Moavero, 2010). A pesar de esto podemos encontrar estudios que hablan sobre variables que pueden influir de alguna manera como los genes, los cuales aumentan la posibilidad de padecer el trastorno, notándose así la importancia de la herencia. Por otro lado, la influencia ambiental donde la alimentación, la exposición a sustancias como el alcohol y tabaco juegan un papel importante (Biederman, 2005; Morrison & Flegel, 2018; Servera, 2012). Otro de los métodos de

estudio han sido las técnicas de neuroimagen, las cuales, si bien no son consideradas necesarias para el diagnóstico del trastorno, han mostrado que existe una disfunción del circuito frontoestriatal, el cual está involucrado con la corteza prefrontal (Fernández-Mayoralas, Fernández-Jaén, García-Segura, & Quiñones-Tapia, 2010; Wilens & Spencer, 2010), dicha corteza es esencial para el desempeño de las funciones ejecutivas (Lozano & Ostrosky, 2011)

Tanto las dificultades tendientes al área cognitiva, como comportamental, se consideran como déficits en las funciones ejecutivas. Las funciones ejecutivas (FE) son un constructo que agrupa distintos procesos que se desarrollan en el lóbulo frontal, el cual tiene como objetivo dirigir el pensamiento, la acción y emoción (Korzeniowski, 2011). Las FE se dividen en dos constructos: las metacognitivas y las comportamentales. Las primeras también conocidas como frías, las cuales hacen referencia a la capacidad de pensar y reflexionar sobre la propia conducta. Las funciones comportamentales o también llamado FE calientes regulan la conducta según el medio (Brock, Rimm-Kaufman, Nathanson, & Grimm, 2009).

No existe una única clasificación de las FE, existen varios autores que las agrupan o llegan a darle un nombre distinto, sin embargo, todos coinciden en la división de metacognitivas y comportamentales. En las primeras se pueden encontrar procesos como la iniciativa, la capacidad de planificar, organizar y priorizar, así como procesos atencionales como la concentración. En lo que respecta a las segundas, están los procesos de fluidez y flexibilidad, así como el monitoreo y control inhibitorio, todos estos a su vez se desglosan en otras subfunciones que juntas formas las funciones ejecutivas (Brown, 2010; Flores & Ostrosky-Solís, 2008).

Se ha encontrado que el desarrollo de las funciones ejecutivas es un proceso que se da desde la niñez hasta la adolescencia tardía o posiblemente hasta inicios de la adultez, dependiendo de la etapa estos procesos se vuelven más complejos; donde en los primeros años aparecen FE como control inhibitorio, la memoria de trabajo y la flexibilidad mental. En años posteriores aparecen otras más complejas dando como resultado que el sujeto tenga mayores capacidades (Flores-Lázaro, Castillo-Preciado, & Jimenez-Miramonte, 2014; Rosselli, Jurado, & Matute, 2008). Es por tal motivo que se considera que el TDAH es mucho más complejo que los aparentes síntomas que aparecen como la falta de atención, la impulsividad y la hiperactividad. Algunos estudios han demostrado que los síntomas del TDAH podrían deberse a un funcionamiento ejecutivo deficiente, ocasionado por una alteración en las áreas prefrontales. Estos resultados se han comprobado con pruebas de neuroimagen y siendo contrastadas con aplicación de pruebas que miden las funciones ejecutivas donde los sujetos con este trastorno presentan grandes déficits, he ahí la relevancia de diferentes autores por medir las FE (Barkley & Murphy, 2010).

Existen diferentes formas de evaluar las funciones ejecutivas. Por un lado, se tienen las pruebas de ejecución las cuales evalúan la capacidad del sujeto de realizar tareas a través de variables específicas. Si bien éstas han sido muy utilizadas, a la vez han sido muy criticadas debido a que los constructos empleados en ellas tienen muy poca expresión de la vida cotidiana. En segundo lugar, están las pruebas basadas en

actividades de la vida diaria, las cuales no dejan del todo las características de ejecución, pero sí adaptan tareas de contextos más familiares. Por último, existen aquellas pruebas que se basan en la observación de la conducta, las cuales permiten evaluar a los sujetos a través de su comportamiento en diferentes ambientes como el hogar y la escuela (García, González, Areces, Cueli, & Rodriguez, 2014; Vardejo-Garcia & Bechara, 2010).

Es a través de esto, que surge la pregunta si en los sujetos con TDAH las funciones ejecutivas se ven alteradas, y cuales específicamente. pues de serlo así la evaluación y la intervención podrían llegar a ser más eficaces y efectivas.

Método

La investigación que se realizó fue de tipo descriptivo, retrospectivo, de corte transversal y se trató de un estudio de comparación de grupos.

La población fueron niños con y sin diagnóstico de TDAH que acudieron al servicio privado de atención psicológica en el periodo de julio de 2015 a julio de 2017, por lo tanto, se trata de un muestreo no probabilístico. La muestra final se compone de 70 sujetos (43 con TDAH y 27 controles sin TDAH). Debido al tamaño y tipo de la muestra, no se tomaron en consideración los subtipos de TDAH, por lo que se evaluaron de manera general. La evaluación de los sujetos con TDAH y el grupo control, fue realizada por un psicólogo infanto-juvenil. (WISC-IV; Wechsler, 2007

Las pruebas administradas para determinar ambas condiciones fueron mediante la implementación de los siguientes instrumentos: cuestionario sobre el comportamiento de niños en edad escolar 6-18 años ([School-Age CBCL/6-18], Achenbach, 2001); cuestionario sobre el comportamiento de niños en edad escolar 6-18 años, versión para profesores ([School-Age TRF/6-18], Achenbach); cuestionario sobre el comportamiento de niños en edad escolar 6-18 años, versión autoinforme ([School-Age YSR/6-18], Achenbach); escala de inteligencia de Weschler para niños ([WISC-IV], Wechsler, 2007); escala de Conners en las versiones padres, profesores y autoinforme ([Escalas Conners]; Conners,1997); escala de comportamiento de las funciones ejecutivas versión padres y profesores ([BRIEF]; Gioia, Isquith, Guy, & Kenworthy, 2000) y la Mini International Neuropsychiatric Interview ([M.I.N.I Kid], Sheehan, Lecrubier, & Colón-Soto, 2000), así como el cumplimiento de los criterios diagnósticos del DSM-IV-TR. Cabe resaltar que los sujetos de ambos grupos acudieron a recibir atención psicológica, sin una atención e intervención previa. Tras la valoración se determinó que los sujetos de grupo control no presentaban características sintomatológicas tendientes a algún trastorno mental. Los sujetos que, si cumplieron con el diagnóstico de TDAH, iniciaron una intervención multimodal (farmacológico, psicológico y psicopedagógico).

Los criterios de inclusión fueron que los sujetos acudieran a consulta en el periodo antes mencionado y que tras una evaluación exhaustiva fueran diagnosticados con TDAH o sin ninguna alteración neuropsicológica o tendientes a trastornos mentales de inicio en la infancia y adolescencia, que los padres o tutores legales firmaran la carta de consentimiento informado y que tuvieran una edad de 6 a 16 años.

Se excluyeron a todos aquellos sujetos que presentaban cualquier comorbilidad con otro

trastorno psicológico después de hacerles la evaluación. Se contempló como criterio de eliminación que el participante, sus padres o tutores legales retiraran su consentimiento.

De acuerdo con la Ley General de Salud en Materia de Investigación, este trabajo se considera una investigación sin riesgo, ya que no se manipula la conducta del sujeto. Se consideran también los criterios mencionados en la declaración de Helsinki; y lo estipulado en el Código Ético del Psicólogo. De manera que todos los participantes dieron su asentimiento voluntario para participar y sus padres y/o tutores legales firmaron una carta de consentimiento informado. Además, toda la información recabada se trató bajo criterios estrictos de confidencialidad.

Para obtener la información de las variables principales del estudio, se aplicó la escala BRIEF, la cual evalúa funciones ejecutivas (Gioia et al., 2000). En su versión tanto para padres, como profesores. Dicha escala es un cuestionario de calificación de la conducta diseñado con el fin de evaluar el funcionamiento ejecutivo y sus componentes. El instrumento se basa en la información proporcionada por las familias y los profesores respecto a los comportamientos diarios del niño o adolescente en casa y en la escuela, el cual es aplicable desde los 5 hasta los 18 años. Para calificar al niño se le pide al adulto (profesor o padre) llene un formato de respuesta tipo likert, donde a las respuestas se les asignan valores de 1 a 3, donde 1 es "nunca", 2 es "a veces", y 3 es "a menudo". La escala está compuesta por 86 ítems, de los cuales 72 son computables y 14 son adicionales, mismos que son útiles para orientar las posibles intervenciones de las FE. Los 72 ítems componen ocho escalas de la FE y dos escalas de validez de la prueba. Estas 8 escalas miden el grado de los problemas del entrevistado en diferentes tipos de comportamiento relacionados con los ocho dominios del funcionamiento ejecutivo. Las escalas que miden las FE forman dos índices más amplios: Índice de regulación del comportamiento (BRI) e Índice de metacognición (MI). Estas a su vez forman una puntuación global Compuesto Global Ejecutivo (GEC). Estas últimas escalas dan una imagen cabal de las FE del evaluado. Las escalas de validez son: Inconsistencia y negatividad (García, González-Pienda, Rodríguez, & García, 2014; Gioia, Isquith, & Barton, 2002). Dicho instrumento ha demostrado su utilidad para la evaluación de las funciones ejecutivas en una amplia gama de condiciones clínicas, como problemas de aprendizaje y trastornos de atención, lesiones traumáticas del cerebro, la exposición al plomo, trastornos generalizados del desarrollo (García, González-Pienda et al., 2014; Gioia et al., 2002). García, González-Castro y cols.(2014) resaltan la utilidad potencial del BRIEF en diferentes escenarios culturales de la original.

Las escalas del BRIEF (Gioia et al., 200) son:

Compuesto Global Ejecutivo (GEC): descripción más amplia que incorpora todas las escalas del BRIEF. Aunque la revisión de los índices de MI, BRI y las calificaciones individuales de las escalas son fuertemente recomendadas para los perfiles BRIEF, el GEC puede ser útil como una medida de resumen ya que captura de forma adecuada la naturaleza del perfil general.

Índice de regulación del comportamiento (BRI): hace referencia a la habilidad nominal del niño de desplazar el conjunto cognitivo y modular las emociones y el comportamiento a través del control inhibitorio apropiado. Se

compone de las escalas de: inhibición, flexibilidad mental, y control emocional.

Índice de Metacognición (MI): refleja la capacidad cognitiva del niño para iniciar, planificar, organizar, supervisar, y mantener la memoria de trabajo para la autogestión de tareas y monitorear su desempeño. Está compuesto por las escalas: iniciativa, memoria de trabajo, planificación/organización, organización de los materiales y supervisión

Inhibición: evalúa el control inhibitorio y la impulsividad, capacidad de resistir los impulsos y poner fin a su comportamiento en el momento adecuado.

Cambio (flexibilidad mental): evalúa la capacidad de: hacer transiciones, tolerar el cambio, resolver problemas de manera flexible, cambiar o alternar la atención, y cambiar el foco de atención u otro tema.

Control emocional: mide el impacto de los problemas de la función ejecutiva en la expresión emocional. También evalúa la capacidad para modular o controlar sus respuestas emocionales.

Iniciativa: hace referencia a la capacidad de comenzar una tarea o actividad sin que se le pida que lo haga.

Memoria de trabajo: permite conocer la capacidad de mantener la información en la mente con el fin de completar una tarea, codificar y almacenar información, o para generar metas.

Planificación/organización: evalúa la habilidad para manejar las demandas de actuales tareas futuras. Se compone por la Planificación que alude a la capacidad de anticipar los acontecimientos futuros, establecer metas y desarrollar adecuados pasos secuenciales antes de tiempo, con el fin de llevar a cabo una tarea o actividad, y por la Organización que consiste en la capacidad de poner orden a la información y valorar las ideas principales o conceptos clave a la hora de aprendizaje o comunicación de la información, ya sea oralmente o por escrito. La escala de organización de materiales indica la capacidad para el mantenimiento del trabajo ordenado, el juego y los espacios de almacenamiento.

Supervisión: consta de dos componentes, uno orientado a la vigilancia/supervisión de tareas (o hábitos de comprobación de trabajos) y autocontrol (o conciencia interpersonal). La supervisión de tareas refleja la capacidad para comprobar el propio funcionamiento durante o poco después de terminar una tarea para asegurarse de que ha acertado o debidamente ha alcanzado la meta deseada. El autocontrol refleja la conciencia del efecto que el propio comportamiento tiene en los demás, es decir, la influencia de su comportamiento en las interacciones sociales con los demás.

En lo que respecta a la interpretación y calificación de esta escala, cabe mencionar que puntuaciones superiores a 70, indican la presencia de una dificultad clínica que requiere atención. Puntuaciones entre 66 y 70 hablan de un riesgo que hay que monitorizar y atender antes de que exista un mayor deterioro que se pueda convertir en una condición clínica como tal. Puntuaciones iguales o menores a 65 se consideran normales.

Procedimiento

El procedimiento que se siguió fue el siguiente: al tratarse de una investigación retrospectiva, se tomaron en cuenta datos con los cuales el grupo de investigación contaba, se fijó un periodo de tiempo para incluir a los participantes. Cabe destacar que cuando los pacientes acudieron a consulta, se les hizo una evaluación y se les pidió

autorización para utilizar sus datos para futuras investigaciones, procediendo a la firma de la carta de consentimiento informado. Posteriormente se realizaron los análisis estadísticos en el programa SPSS versión 21.

Resultados

Para obtener los resultados, se aplicó en primera instancia la prueba de bondad de ajuste de Kolmogorov-Smirnov, la cual indica que todas las variables presentan un comportamiento paramétrico, con excepción de la subprueba de Planificación/Organización.

Lo primero que se realizó fue un análisis de comparación (T de Student y U de Mann Whitney) entre sexos, con la finalidad de distinguir si esta variable mostraba diferencias significativas entre las diferentes subescalas del BRIEF. En la muestra se contó con la presencia de 52 niños y 18 niñas. A continuación, se muestran los resultados de dicho análisis en donde se observa que a pesar de que las puntuaciones son mayores en las niñas, no existen diferencias estadísticamente significativas al comparar las variables por sexo en la versión destinada a los padres (Tabla 1).

Tabla 1
Comparación de subescalas del BRIEF versión para padres por sexo.

BRIEF (padres)	Niños	Niñas	T de Student	*p*
Inhibición	64.79±10.49	65.40±9.23	1.179	.244
Cambio (Flexibilidad mental)	63.26±11.86	69.60±12.64	0.019	.985
Control emocional	62.53±10.38	66.40±10.16	0.113	.910
Iniciativa	63.53±12.73	68±8.21	0.139	.890
Memoria de trabajo	67.89±10.98	76.20±5.45	0.343	.733
Planificación/Organización	70 (58-78)+	74 (73-80)+	0.024++	.443
Organización de materiales	59.63±12.96	62.20±8.10	1.277	.207
Supervisión	64.47±9.10	75±11.35	0.423	.674
Índice de regulación del comportamiento	65.78±10.65	69.20±2.16	1.453	.152
Índice de metacognición	66.31±10.94	75.80±4.96	0.736	.465
Compuesto global ejecutivo	67.31±10.79	74.80±3.63	1.814	.075

Nota. +Mediana (cuartil 1-cuartil 3); ++U de Mann Whitney

En lo que respecta a la versión para maestros, se pudo observar que existen diferencias significativas solo en la subprueba de inhibición, siendo nuevamente mayor la puntuación en el grupo de niñas (Tabla 2).

Se realizaron los mismos análisis, pero comparando de acuerdo a la escolaridad de los participantes (primaria, secundaria y preparatoria), ya que se considera que la escuela puede ser un factor que influya en el desarrollo de algunas funciones ejecutivas, además los cortes de edad que existen entre

cada grado escolar también pueden influir en éstas, ya que los participantes se encuentran en diferentes etapas del desarrollo neurológico.

Tabla 2
Comparación de subescalas del BRIEF versión para maestros por sexo.

BRIEF (maestros)	Niños	Niñas	T de Student	*p*
Inhibición	69.05±14.34	81.40±19.20	-2.164	**.036***
Cambio (Flexibilidad mental)	64.68±15.19	74.60±15.83	-1.420	.162
Control emocional	63.15±15.50	66.20±16.26	-0.491	.626
Iniciativa	67.63±13.33	73.60±8.70	-0.410	.684
Memoria de trabajo	69.42±13.36	84.40±10.38	-1.647	.107
Planificación/Organización	74 (57-81)	80 (76-91.5)	0.006	.329
Organización de materiales	65.68±16.29	69±17.70	-0.798	.429
Supervisión	66.68±16.18	75.20±13.33	-1.469	.149
Índice de regulación del comportamiento	67.89±13.63	78±18.89	-1.794	.080
Índice de metacognición	74.10±15.81	81.20±7.01	-1.249	.218
Compuesto global ejecutivo	71.78±13.73	82.40±10.21	-1.564	.125

Nota. +Mediana (cuartil 1-cuartil 3); ++U de Mann Whitney; *p<.05

En las Tabla 3 y Tabla 4 se muestran las medias y desviaciones estándar de cada una de las funciones ejecutivas (mediana y rango en variables con distribución no normal), en cada uno de los grados académicos. Se aplicó la prueba t de student para variables con distribución normal y U de Maan Whitney para las no normales y se observa que no existen diferencias estadísticamente significativas en ninguna de las dos versiones del BRIEF (padres y maestros). En estas mismas tablas, se muestra la puntuación mínima y máxima de la subescala planificación/organización como medida de dispersión ya que los datos no se ajustan de manera adecuada a la amplitud intercuartil.

Tabla 3
Comparación de subescalas del BRIEF versión para padres por escolaridad.

BRIEF (padres)	Primaria	Secundaria	Preparatoria	T de Student	*p*
Inhibición	66.22±10.55	63±9.16	59±7.55	.609	.551
Cambio (Flexibilidad mental)	65.56±13.17	64.33±2.30	59±11.35	.134	.876
Control emocional	64.17±10.04	65.33±7.09	56.33±14.57	.164	.849
Iniciativa	65.44±12.66	66±1.7	57±13.11	.117	.890
Memoria de trabajo	69.11±11.85	68.33±2.30	74±7.00	.225	.800
Planificación/Organización	73.5 (46-84)**+**	65 (63-76)**+**	70 (58-70)**+**	1.619**+**	.445

Organización de materiales	62.22±11.28	55.67±11.93	52.33±16.50	1.383	.268
Supervisión	67.22±11.39	64±9.16	66±4.50	.243	.786
Índice de regulación del comportamiento	67.66±10	66.66±5.85	59.33±8.96	.676	.517
Índice de metacognición	69.11±11.94	66.66±4.16	65±7.00	.697	.676
Compuesto global ejecutivo	69.66±11.55	68.33±1.5	64.66±4.04	.353	.706

Nota. **+**Mediana (mínimo-máximo); **++**U de Mann Whitney

Tabla 4
Comparación de subescalas del BRIEF versión para maestros por escolaridad.

BRIEF (maestros)	**Primaria**	**Secundaria**	**Preparatoria**	**T de Student**	***p***
Inhibición	70.83±16.37	70.33±21.54	77.66±9.23	.162	.851
Cambio (Flexibilidad mental)	68.16±16.16	59.33±7.02	65.66±20.03	.526	.598
Control emocional	64.27±15.03	68.33±17.00	56.33±19.62	.521	.601
Iniciativa	67.83±11.18	67±14.79	77±20.66	.754	.482
Memoria de trabajo	73.05±14.26	64±6.24	78±18.52	.791	.465
Planificación/Organización	76 (43-92)**+**	77 (57-77)**+**	86 (51-89)**+**	0.840**++**	.657
Organización de materiales	68.72±17.04	52.66±7.50	66±13.45	1.282	.297
Supervisión	70.77±16.96	59±8.54	64±11.13	1.097	.351
Índice de regulación del comportamiento	70.77±15.70	68±17.34	67.33±13.01	.205	.816
Índice de metacognición	74.27±12.52	83.33±25.57	75.66±18.87	.507	.609
Compuesto global ejecutivo	75±13.45	66.66±13.65	75.33±17.67	.572	.572

Nota. +Mediana (mínimo-máximo); ++U de Mann Whitney

En la Tabla 5 se muestran los resultados descriptivos que se obtuvieron en la versión para padres. Se puede observar que las puntuaciones son mayores para todas las subpruebas en el grupo de sujetos con TDAH, sin embargo, de acuerdo con los puntos de corte de la escala, sólo se muestran puntuaciones elevadas que indican dificultades clínicas en la subprueba de memoria de trabajo y planificación/organización.

Tabla 5
Descriptivos BRIEF versión padres en TDAH y grupo control sin TDAH.

BRIEF (Padres)	Descriptivos	
	TDAH	Controles
Inhibición	65.03±9.72	56.75±11.47
Cambio (Flexibilidad mental)	55.79±25.54	37.58±30.69
Control emocional	53.62±24.43	37.45±30.19
Iniciativa	55.88±25.54	34.19±27.67
Memoria de trabajo	71.44±10.19	60.90±12.33
Planificación/Organización	73.50(63-78.50)+	58.00(52-76.50)+
Organización de materiales	60.42±10.43	56.65±10.28
Supervisión	66.56±9.12	57.60±11.57
Índice de regulación del comportamiento	66.27±9.96	58.10±12.66
Índice de metacognición	69.55±9.74	60.50±13.39
Compuesto global ejecutivo	69.80±9.77	57.20±12.13

Nota. Descriptivos: Media± D.E; +Mediana (cuartil 1-cuartil 3)

Para comprobar si estas diferencias observadas en la tabla anterior eran estadísticamente significativas, se aplicaron pruebas de comparación entre grupos. De acuerdo con la Tabla 6, existen diferencias estadísticamente significativas en casi todas las subpruebas, con excepción de la subprueba organización de materiales.

Tabla 6
Pruebas de comparación entre grupo con TDAH y controles sin TDAH.

BRIEF (Padres)	T de Student	*p*
Inhibición	2.727	**.010***
Cambio (Flexibilidad mental)	2.762	**.007****
Control emocional	2.527	**.014***
Iniciativa	3.419	**.001****
Memoria de trabajo	3.254	**.003****
Planificación/Organización	228++	**.024***
Organización de materiales	1.301	.199
Supervisión	2.983	**.005****
Índice de regulación del comportamiento	2.492	**.018***
Índice de metacognición	2.657	**.012***
Compuesto global ejecutivo	3.982	**.000****

Nota. ++Se aplicó la prueba U de Mann Whitney; *$p < 0.05$, **$p < 0.01$

En lo que respecta a la versión para profesores, también se observaron diferencias significativas en los pacientes diagnosticados con TDAH (Tabla 7), mostrándose puntuaciones que indican necesidad de atención en las áreas de inhibición, memoria de trabajo, planificación/organización, índice de regulación de comportamiento, índice de metacognición y en general en la puntuación del compuesto global ejecutivo. Cabe destacar que en la versión de profesores se observaron mayor número de áreas afectadas en los niños con este trastorno en comparación con lo reportado por los padres.

De igual manera se hicieron pruebas estadísticas de comparación entre grupos para identificar diferencias significativas, detectándose éstas en las subpruebas de iniciativa, memoria de trabajo, supervisión y compuesto global ejecutivo (Tabla 8).

Tabla 7

Descriptivos BRIEF versión profesores en TDAH y Controles sin TDAH.

BRIEF (Profesores)	**Descriptivos**	
	TDAH	**Controles**
Inhibición	71.90±15.74	67.78 ±18.86
Cambio (Flexibilidad mental)	67.09 ±13.93	64.85 ±12.32
Control emocional	66.27 ±16.72	66.64 ±14.55
Iniciativa	69.81 ±12.23	60.14 ±11.09
Memoria de trabajo	72.03 ±12.93	61.28 ±11.59
Planificación/Organización	73.66 ±12.96	67.50 ±13.69
Organización de materiales	66.60 ±14.80	62.71 ±13.78
Supervisión	67.63 ±14.98	58.07 ±14.20
Índice de regulación del comportamiento	70.90 ±14.81	68.42 ±14.85
Índice de metacognición	76.15 ±14.71	68.64 ±21.64
Compuesto global ejecutivo	74.33 ±12.73	65.85 ±12.67

Nota. Descriptivos: Media± D.E; +Mediana (cuartil 1-cuartil 3)

Tabla 8

Pruebas de comparación entre grupo con TDAH y controles sin TDAH.

BRIEF (Profesores)	**T de Student**	***p***
Inhibición	.719	.480
Cambio (Flexibilidad mental)	.546	.589
Control emocional	-.076	.940
Iniciativa	2.650	**.013***
Memoria de trabajo	2.806	**.009****
Planificación/Organización	166++	.130
Organización de materiales	.866	.395

Supervisión	2.076	**.048***
Índice de regulación del comportamiento	.524	.605
Índice de metacognición	1.187	.250
Compuesto global ejecutivo	2.094	**.047***

Nota. ++Se aplicó la prueba U de Mann Whitney; **p*< 0.05, ***p*< 0.01

Discusión

En general los sujetos con TDAH mostraron un déficit en las funciones ejecutivas a partir de los resultados de las escalas evaluadas en el BRIEF, en comparación con los sujetos que no presentaban el trastorno, ni alteración neuropsicológica o de trastornos mentales de inicio en la infancia y adolescencia. Estos resultados hacen suponer que se podría confirmar la idea de que el TDAH es una disfunción ejecutiva. Existen dos grandes autores que comparten esta postura (Berkley,1997; Brown, 2010) los cuales han trabajado extensamente por varios años para comprobar dicha hipótesis a través de estudios e intervenciones las cuales han resultado ser exitosas, mostrando mejorías en las dificultades atencionales, comportamentales y cognitivas que de los sujetos con TDAH presentan.

Por un lado, Russel Berkley explica que dicho trastorno es un déficit central en el control inhibitorio, viendo a esta última como la principal función afectada, que a su vez altera a otras. Por su parte Thomas Brown, refiere que el TDAH es un trastorno provocado por un déficit en varias funciones ejecutivas, no sólo en la inhibición, pues su modelo fue construido a partir de diferentes entrevistas a pacientes con TDAH, en las que observó y analizó cuales eran sus afectaciones diarias, tanto cognitivas como conductuales, en comparación de personas de su mismo nivel de desarrollo. Aunque cada uno maneja una explicación distinta, ambos coinciden en que el trastorno es provocado por una alteración en las funciones ejecutivas (Ezpeleta & Toro, 2014).

Existen estudios que han mostrado resultados distintos como el caso del metaanálisis realizado por Willcut, Doyle, Nigg, Faraone y Pennington (2005) en el cual se analizaron 83 estudios sobre funciones ejecutivas y TDAH, se encontró en general que el TDAH está asociada a un déficit en las funciones ejecutivas principalmente en la inhibición, la planificación y la memoria de trabajo. Sin embargo, de acuerdo con los autores, las complicaciones en las funciones ejecutivas no son suficientes para causar en todos los casos el TDAH.

En la versión para padres, se encontraron diferencias significativas en ambos índices, por un lado, en lo comportamental: en la inhibición la cual evalúa el control inhibitorio y la impulsividad, que es la capacidad de resistir los impulsos y poner fin a su comportamiento en el momento adecuado. Por otro lado, en el control emocional, que mide el impacto de los problemas de la función ejecutiva en la expresión emocional. También evalúa la capacidad para modular o controlar sus respuestas emocionales. Por último, en el cambio (flexibilidad mental) que

evalúa la capacidad de: hacer transiciones, tolerar el cambio, resolver problemas de manera flexible, cambiar o alternar la atención, y cambiar el foco de atención u otro tema.

En el índice de metacognición se encontraron déficits en varias funciones. En primer lugar, en la iniciativa la cual hace referencia a la capacidad de comenzar una tarea o actividad sin que se le pida que lo haga. La memoria de trabajo, que es la capacidad de mantener la información en la mente con el fin de completar una tarea, codificar y almacenar información, o para generar metas. La planificación/ organización nos habla de la habilidad para manejar las demandas de actuales tareas futuras, así como los pasos a seguir. Por último, la supervisión la cual consiste en dos componentes: por un lado, la vigilancia/ supervisión de tareas que nos habla de la capacidad para comprender el propio funcionamiento durante o poco después de terminar una tarea para verificar que se ha acertado en una meta. El auto- control refleja la conciencia del efecto que el propio comportamiento tiene en los demás. Es decir, la influencia de su comportamiento en las interacciones sociales con los demás.

En lo que respecta a la versión para profesores, se encontraron diferencias significativas en el índice de metacognición, puntualmente en la memoria de trabajo y la iniciativa. No existe alguna teoría que explique o justifique porque en la versión para profesores existen únicamente diferencias en este índice, y no también en el comportamental como en la versión para padres, podría deberse a la estructuración de los contextos, donde en la escuela la demanda de ejecución y de las tareas siempre llevan un orden. Existe una investigación que arrojó resultados similares, Berenguer, Roselló, Casas, Baixauli y Palomero (2016) realizaron una evaluación de las funciones ejecutivas a niños con TDAH y con TEA, con la escala BRIEF para profesores, donde se encontró que los niños con TDAH tenían únicamente déficit en memoria de trabajo y planificación perteneciente al índice de metacognición.

Si bien todavía no se afirma si el TDAH es una disfunción ejecutiva como tal, cada vez más investigaciones lo comprueban, pues al evaluar a los niños con TDAH estos tienden a mostrar alteraciones en su perfil ejecutivo. Tal es el caso de García, González y cols. (2014) quienes compararon las FE y los subtipos de TDAH, donde el TDAH predominio inatento presentó más dificultades en el índice metacognitivo, mientras que el TDAH con predominio hiperactivo- impulsivo, presentó problemas en el índice comportamental y el TDAH combinado en ambos índices. Se encontraron resultados similares, donde las principales disfunciones ejecutivas fueron en los índices de metacognición y regulación del comportamiento. Respecto a comparación con población mexicana (Ramos-Loyo, Taracena, Sánchez-Loyo, Matute, & González- Garrido, 2011) se realizó un estudio con 30 niños, 15 con TDAH y 15 niños como grupo de control, entre sus resultados se encontraron diferencias significativas en inhibición, iniciativa, memoria de trabajo, planificación y organización.

Conclusión

Los resultados de este trabajo sugieren que los sujetos con TDAH presentan déficit en las FE, tanto en el hogar como en el ámbito escolar. En futuras investigaciones se puede

comparar las FE entre los distintos tipos de TDAH. Se deberán seguir haciendo este tipo de estudios, con diferentes poblaciones, con la finalidad de poder saber si en todos los sujetos con TDAH se presentan alteraciones en las FE, así como estudios longitudinales para conocer el impacto y la evolución de éstas a lo largo de la vida de los sujetos. Sin embargo, el problema radica en que las funciones ejecutivas abarcan un constructo complejo, además de existir diferentes instrumentos para medirlas, desde los de ejecución, pasando por los de valor ecológico, lo cual no permite una homogeneidad de la evaluación de estas, generando múltiples resultados.

Referencias

Achenbach, T. M. (2001*). Manual for the ASEBA School-Age Forms & Profiles.* Burlington, VT: University of Vermont, Research Center for Children, Youth, & Families.

American Psychitaric Association. (2002). *Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales* DSM-IV-TR. Barcelona: Masson.

Asociación Americana de Psiquiatría (2013). *Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales* (5a. ed.). Arlington, VA: American Psychiatric Publishing.

Banaschewski, T., Zuddas, A., Asherson, P., Buitelaar, J., Coghill, D., Danckaerts, M.,…Taylor, E. (2015). *ADHD and Hyperkinetic Disorder* (2a. ed.). Oxford, Reino Unido: Oxford University Press.

Barkley, R. A. (1997). *ADHD and the Natureof Self-control.* New York: Guilford Press.

Barkley, R. A. (2013). *Niños Hiperactivos: Como Comprender y Atender sus Necesidades Especiales.* Barcelona: Paidos.

Barkley, R. A., & Murphy, K. R. (2010). Impairment in occupational functioning and adult ADHD: The predictive utility of executive function (EF) ratings versus EF tests. *Archives of Clinical Neuropsychology, 25*, 157-173. Doi: 10.1093/arclin/acq014

Berenguer, C., Roselló, B., Casas, A., Baixauli, I., & Palomero, B. (2016). Funciones ejecutivas y motivación de niños con Trastorno de Espectro Autista (TEA) y Trastorno por Déficit de Atención con Hiperactividad (TDAH). *International Journal of Developmental and Educational Psychology, 1*(1), 103-112. Doi: 10.17060/ijodaep.2016.n1.v1.200

Biederman, J. (2005). Attention-deficit/hyperactivity disorder: A selective overview. *Biological Psychiatry, 57*(11), 1215-1220. Doi: 10.1016/j.biopsych.2004.10.020

Brock, L. L., Rimm-Kaufman, S. E., Nathanson, L., & Grimm, K. (2009). The contributions of 'hot' and 'cool' executive function to children's academic achievement, learning-related behaviors, and engagement in kindergarten. *Early Childhood Research Quarterly, 24*, 337-349. Doi: https://doi.org/10.1016/j.ecresq.2009.06.001

Brown, T. E. (2010). *Comorbilidades del TDAH. Manual de las Complicaciones del Trastorno por Déficit de Atención con Hiperactivdad en Niños y Adultos.* (2a. ed.) Barcelona, España: Elsevier.

Conners, C. K. (1997). *Conners's Rating Scales Revised.* Toronto, Ontario: Multi-Health Systems.

Curatolo, P., D´Agati, E., & Moavero, R. (2010). The neurobiological basis of ADHD. *Italian Journal of Pediatrics, 36*, 79. Doi:10.1186/1824-7288-36-79

Ezpeleta, L., & Toro, J. (2014). *Psicopatología del Desarrollo.* Barcelona, España: Piramide.

Fernández-Mayoralas, D. M., Fernández-Jaén, A., García-Segura, J. M., & Quiñones-Tapia, D. (2010). Neuroimagen en el trastorno por déficit de atención/hiperactividad. *Revista de Neurología, 50*(Supl. 3), S125-S133. Recuperado de https://www.researchgate.net/profile/Alberto_Fernandez_Jaen/publication/41722648_Neuroimaging_in_attention_deficit_hyperactivity_disorder/links/55702c5108aec226830ac7ae.pdf

Flores, J. C., & Ostrosky-Solís, F. (2008). Neuropsicología de lóbulos frontales, funciones ejecutivas y conducta humana. *Revista Neuropsicología, Neuropsiquiatría y Neurociencias, 8*(1), 47-58. Recuperado de https://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=3987468

Flores-Lázaro, J. C., Castillo-Preciado, R. E., & Jimenez-Miramonte, N. A. (2014). Desarollo de funciones ejecutivas, de la niñez a la juventud. *Anales de Psicología, 30*(2), 463-473. Doi: http://dx.doi.org/10.6018/analesps.30.2.155471

García, T., González, P., Areces, D., Cueli, M., & Rodriguez, C. (2014). Funciones ejecutivas en niños y adolescentes: Implicaciones del tipo de medidas de evaluación empleadas para su validez en contextos clínicos y educativos. *Papeles del Psicólogo, 35*(3), 215-223. Recuperado de https://www.redalyc.org/pdf/778/77832241007.pdf

García, T., González-Castro, P., Rodriguez, C., Cueli, M., Álvarez, D., & Luis, Á. (2014). Alteraciones del funcionamiento ejecutivo en el trastorno por déficit de atención con hiperactividad y sus subtipos. *Psicología Educativa, 20*, 23-32. doi: 10.1016/j.pse.2014.05.003

García, T., González-Pienda, J., Rodríguez, C., & García, D. (2014). Psychometric characteristics of the BRIEF scale for the assessment of executive functions in Spanish clinical population. *Psicothema, 26*(1), 47-54. Doi: 10.7334/psicothema2013.149

Gioia, G., Isquith, P., L, K., & Barton, R. (2002). Profiles of everyday executive function in acquired and developmental disorders. *Child Neuropsychology, 8*(2), 121-137. Doi: 10.1076/chin.8.2.121.8727

Gioia, G., Isquith, P., Guy, S., & Kenworthy, L. (2000). *BRIEF: Behavior Rating Inventory of Executive Function* [professional manual]. Lutz, FL: Psychological Assessment Resource.

Korzeniowski, C. G. (2011). Desarrollo evolutivo del funcionamiento ejecutivo y su relación con el aprendizaje escolar. *Revista de Psicología, 7*(13), 7-26. Recuperado de http://bibliotecadigital.uca.edu.ar/greenstone/cgi-bin/library.cgi?a=d&c=Revistas&d=desarrollo-evolutivo-funcionamiento-ejecutivo

Lozano, A., & Ostrosky, F. (2011). Desarrollo de las Funciones Ejecutivas y de la Corteza Prefrontal. *Neuropsicología,*

Neuropsiquiatría y Neurociencias, 11(1), 159-172. Recuperado de https://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=3640871

Manos, M. J., Giuliano, K., & Geyer, E. (2017). Overdiagnosed and overtreated, or misdiagnosed and mistreated? *Cleveland Clinic Journal of Medicine, 84*(11), 873-880. Doi: 10.3949/ccjm.84a.15051

Morrison, J., & Flegel, K. (2018). *La Entrevista en Niños y Adolescentes. Habilidades y Estrategias para el Diagnóstico Eficaz del DSM-5* (Vol. I). Ciudad de México: Manual Moderno.

Orjales Villar, I. (2013). *TDAH: Elegir el Colegio, Afrontar los Deberes y Prevenir el Fracaso Escolar.* Ciudad de México: Ediciones Piramide.

Rabito-Alcón, M. F., & Correas-Lauffer, J. (2014). Guías para el tratamiento del Trastorno por Déficit de Atención e Hiperactividad: Una revisión crítica. *Actas Españolas de Psiquiatria, 42*, 315-324. Recuperado de http://www.pediatrasandalucia.org/Pdfs/guiastdah.pdf

Ramos-Loyo, J., Taracena, A. M., Sánchez-Loyo, L. M., Matute, E., & González- Garrido, A. A. (2011). Relación entre el funcionamiento ejecutivo en pruebas neuropsicológicas y en el contexto social en niños con TDAH. *Revista Neuropsicología, Neuropsiquitria y Neurociencias, 11*(1), 1-16. Recuperado de https://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=3640848

Ramos-Quiroga, J. A., Bosch, R., & Casas, M. (2009). *Comprender el TDAH en Adultos.* Barcelona: Amat Editorial.

Rosselli, M., Jurado, M. B., & Matute, E. (2008). Las funciones ejecutivas a través de la vida. *Revista Neuropsicología, Neuropsiquiatría y Neurociencias, 8*(1), 23-46. Recuperado de https://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=3987451

Secretaria de Salud. (27 de Mayo de 2016). Trastorno por Déficit de Atención e Hiperactividad Afecta calidad de vida. *Secretaria de Salud.* Recuperado de https://www.gob.mx/salud/prensa/trastorno-por-deficit-de-atencion-e-hiperactividad-afecta-calidad-de-vida

Servera, M. (2012). Actualización del Trastorno por Déficit de Atención e Hiperactividad (TDAH) en niños. *Formación Continua a Distancia, Consejo General de Colegios Oficiales de Psicólogos*. Recuperado de http://ibdigital.uib.es/greenstone/collect/portal_social/index/assoc/miso1089/9_001.dir/miso10899_001.pdf

Sheehan, D., Lecrubier, Y., & Colón–Soto, M. (2000). M.I.N.I. KID. Mini International Neuropsychiatric Interview para niños y adolescentes (versión en español). Recuperado de htpp://www.medical-outcomes.com

Soutullo Esperón, C., & Díez Suárez, A. (2007). *Manual de Diagnóstico y Tratamiento del TDAH.* Madrid: Editorial Médica Panamericana.

Vardejo-Garcia, A., & Bechara, A. (2010). Neuropsicología de las funciones ejecutivas. *Psicothema, 22*(2), 227-235. Recuperado de http://www.redalyc.org/pdf/727/72712496009.pdf

Wilens, T. E., & Spencer, T. J. (2010). Understanding Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder from childhood to adulthood. *Postgraduate Medicine, 122*(5), 97-109. doi: 10.3810/pgm.2010.09.2206.97-109

Willcut, E. G., Doyle, A. E., Nigg, J. T., Faraone, S. V., & Pennington, B. F. (2005). Validity of the executive function theory of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder: A meta-analytic review. *Biological Psychiatry, 57*, 1336-1346. Doi:10.1016/j.biopsych.2005.02.006

Wechsler, D. (2007). *Escala Wechsler de Inteligencia para Niños-IV*. Ciudad de México: Mexico: Editorial Manual Moderno.

Yañez Téllez, M. G. (2016). *Neuropsicología de los Trastornos del Neurodesarrollo.* Ciudad de Mexico: Manual Moderno.

Comportamiento de la Depresión y Ansiedad en Pacientes con Esclerosis Múltiple en la Ciudad de Cienfuegos

Julio López Argüelles, Aleima B. Rodríguez Carbajal & Roxana Ramírez Valero
Hospital Universitario ¨Gustavo Aldereguía Lima¨. Cienfuegos. Cuba.

Leydi M. Sosa Aguila
Hospital Universitario ¨Paquito González Cueto¨. Cienfuegos. Cuba.

Lisan Montalvo Manso
Hospital Universitario ¨Gustavo Aldereguía Lima¨. Cienfuegos. Cuba.

Correspondencia: Dr. Julio López Argüelles. Calle 67 % 56 y 58 Edif A, Apto 1, Cienfuegos, Cienfuegos, Cuba. CP 55100. Correo electrónico: juliola@jagua.cfg.sld.cu, julito.arguelles@gmail.com.

Resumen

La Esclerosis Múltiple es una enfermedad neurológica que causa al ser humano alteraciones en los estados emocionales lo que influye en la respuesta del individuo ante la enfermedad, por lo que nos propusimos caracterizar la ansiedad y depresión de estos pacientes. *Método:* Se realizó un estudio observacional, descriptivo de 16 pacientes con Esclerosis Múltiple, en el periodo comprendido de octubre de 2011 a marzo del 2012, se utilizó IDARE y el Inventario de depresión de Beck. *Resultados:* la mayoría de los pacientes son adultos jóvenes y medios, casados, predominando las categorías de estudio medio superior y técnico medio siendo significativo que un 56,25% se desempeñan como amas de casa. Los pacientes mostraron un alto nivel de ansiedad como estado y como rasgo y la depresión estuvo presente en sus diferentes niveles en todos los pacientes. *Conclusiones:* se confirma la presencia alta ansiedad en todos los casos, así como la presencia de depresión de algún tipo en todos ellos lo que muestra de su variabilidad clínica y de su carácter multifocal.

Palabras claves: Esclerosis múltiple, ansiedad, depresión.

Depression and Anxiety in Patients with Multiple Sclerosis in Cienfuegos City

Summary

Multiple Sclerosis is a neurological disease that causes alterations in the emotional states what influences the response of the individual in light of the disease, which means that proposed themselves to characterize the anxiety and depression of

these patients. *Method:*Was conducted a descriptive and observational study of 16 patients with Multiple Sclerosis, in the included period of October 2011 to March of 2012, was utilized the IDARE and the depression Inventory of Beck. *Results:* the majority of the patients were young adult, married, predominating the categories of superior average and middle-level technical study being significant that 56,25% serve as housewives. The patients showed a high level of anxiety as state and as feature, depression was present at its different levels in all the patients. *Conclusions:* in all cases was presented high levels of anxiety as well as the presence of depression of some type in all of them what shows of its clinical variability and of its multifocal character.

Keywords: Multiple sclerosis, anxiety, depression.

Introducción

La Esclerosis Múltiple (EM) es una patología crónica, desmielinizante del Sistema Nervioso Central (SNC) y de gran incidencia en la población adulta joven que frecuentemente causa discapacidades devastadoras, entre ellas la invalidez neurológica permanente y grave. Se reconoce como una enfermedad inflamatoria que por mecanismos auto-inmune produce lesiones de la mielina y de los axones del SNC, que afecta a la sustancia blanca tanto a nivel medular como encefálico, razón por la cual se pueden esperar no solo síntomas físicos sino también cognoscitivos y emocionales (Benedict et al., 2018; Gouveia et al., 2017; Heldner et al., 2017).

Según informes epidemiológicos la EM es más frecuente en regiones frías y parece tener un gradiente de prevalencia de norte a sur. Las mujeres tienen de 1,9 a 3,1 más probabilidades que los hombres de desarrollarla. En Latinoamérica los índices de mortalidad se encuentran entre 0,5 y 1 por 100 000 habitantes (Akdemir, Terzi, Arslan, & Onar, 2017; Correa, Paredes, & Martinez, 2016; Risco et al., 2011).

Como muchas enfermedades crónicas, la EM se acompaña de diferentes alteraciones cognitivo-emocionales y comportamentales. Entre las alteraciones emocionales, más frecuentemente podemos encontrar niveles clínicos y subclínicos de depresión y ansiedad consecuentes al impacto personal y social y a las necesidades impuestas por este trastorno (Boeschoten et al., 2017).

La depresión en la EM puede originarse tanto en las implicaciones del diagnóstico como en los efectos que produce la enfermedad en el cerebro. La ansiedad también es un problema frecuentemente asociado ya que tiene una función importante relacionada con la supervivencia. Estos pacientes generalmente desarrollan dificultades para determinar conceptos abstractos para organizar o planificar determinada tarea lo que puede desencadenar ansiedad, lo que implica comportamientos poco ajustados y escasamente adaptativos (Benesova & Tvaroh, 2017; Campbell, Rashid, Cercignani, & Langdon, 2017).

La comunidad científica en la actualidad enfatiza como en la evaluación psicológica de estos pacientes pues podría aportar información precisa y detallada del estado mental que favorecería nuevas estrategias en la planificación de las acciones en la rehabilitación lo que elevaría la calidad de vida de estos pacientes.

El objetivo de la investigación es evaluar el comportamiento de la ansiedad y depresión en pacientes con Esclerosis Múltiple.

Método

Participantes

Se realizó un estudio descriptivo tipo serie de casos. En la consulta multidisciplinaria de Esclerosis Múltiple del Hospital Clínico Quirúrgico Dr. Gustavo Aldereguía Lima de Cienfuegos, en un periodo de un año, iniciando en el mes de Octubre de 2011 y finalizando en Marzo de 2012.

Para el mismo incluimos los pacientes con diagnóstico de E M, que cumplieron los criterios aprobados para el trabajo, (diagnóstico según los criterios establecidos (Thompson et al., 2018), tiempo de evolución para la enfermedad superior a 12 meses sin brote actual, no depresión severa o delirio). De un universo de 21 pacientes se tomaron 16, de ellos 14 pertenecientes al sexo femenino y 2 al sexo masculino. Muestra suficiente para el estudio realizado si tomamos en cuenta que es una enfermedad que presenta una baja prevalencia e incidencia, fundamentalmente en climas templados como el nuestro, enfatizando esto además por la escasa densidad poblacional de nuestra provincia (< 400 000 habitantes). La totalidad de estos factores nos revelan como una zona cuyo riesgo y prevalencia es bajo para esta patología (< 5 casos/100.000).

Instrumentos de evaluación

Se realizó una entrevista estructurada donde se incluyeron las siguientes variables demográficas:Edad, sexo, estado civil, Nivel escolar, Ocupación, y variables clínicas (tiempo de evolución de la enfermedad, forma clínica de la enfermedad), ansiedad y depresión.

Para la valoración de la ansiedad se utilizó el **Inventario de Autovaloraciónque es un inventario auto-evaluativo (IDARE-E)** (Spielberger & Díaz-Guerrero, 1975), diseñado para evaluar dos formas relativamente independientes de la ansiedad: la ansiedad como estado (condición emocional transitoria) y la ansiedad como rasgo (propensión ansiosa relativamente estable) auto-aplicada. Cada una de ellas tiene 20 ítems. En el IDARE-E, hay 10 ítems positivos de ansiedad (o sea, que a mayor puntuación mayor ansiedad) y 10 ítems negativos. En la escala rasgo hay 13 ítems positivos y 7 negativos. La forma de respuesta va de 0 a 4 en ambas.

El Inventario de Beck (Sanz & Vázquez, 1998) consta de 21 ítems cada uno de estos ítems consta de 4, 5 ó 6 frases cada una con un valor de 0, 1, 2 ó 3 puntos de acuerdo al nivel de profundidad del sistema que evalúe: Sin depresión de 11 a 17 puntos, depresión leve de18 a 24 puntos, depresión moderada de 25-29 puntos y depresión grave 30 ó más puntos.

Análisis de los datos

Para el procesamientode la información se utilizó una base de datos en SPSS versión 15 paralos instrumentos utilizados y métodos del nivel estadístico descriptivo (media, por cientos)así comométodos cualitativos para un análisis más profundo.

El análisis de los resultados se realizó en tablas de frecuencia y de relación de variables expresados en números y por cientos para su mejor comprensión.

Consideraciones éticas

Los estudios en humanos son un procedimiento habitual en medicina, por lo que los códigos médicos han considerado reglas y normas dirigidas a garantizar la regularidad de las investigaciones

biomédicas y el respeto a la integridad del individuo. Consecuentemente, durante la planificación de esta investigación hemos respetados las bases éticas de la investigación en seres humanos teniendo en cuenta las características de nuestra investigación fue puesto a disposición del comité de ética médica de nuestro centro con su aprobación.

Resultados

La distribución por grupos por edad (Tabla 1), arrojó que el mayor predominio de enfermos se encuentra en elrangocomprendido de 41 a 50años para un 37,5%, seguido del de 51 a 59 años con un 31.25 %, un 18.75% de más de 60 años y un 12.5% entre 21 a 40 años con menos de 20 años no se registran pacientes en la muestraestudiada.

Tabla 1

Distribución por edad y sexo en pacientes con Esclerosis Múltiple.

Grupos de Edad	Femenino		Masculino		Total	
	No.	%	No.	%	No.	%
Menos de 20 años	0	0	0	0	0	0
21 a 40 años	1	6,25	1	6.25	2	12,5
41 a 50 años	4	25	2	12,5	6	37,5
51 a 59 años	4	25	1	6,25	5	31,25
Mayor de60 años	1	6,25	2	12,5	3	18,75
Total	10	62,5	6	37,5	16	100

En el Gráfico 1 tenemos la distribución demográfica de la muestra, representando los pacientes casados y las amas de casa, la muestra más representativa. En relación a la escolaridad, tenemos como la mayor parte de los pacientes tenían un nivel medio de la misma.

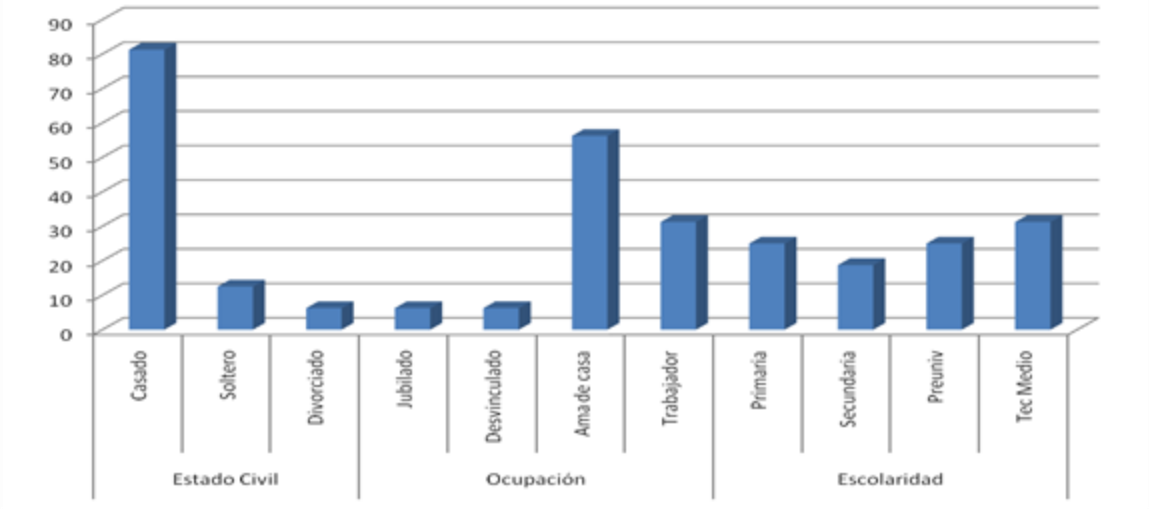


Grafico 1. Distribución demográfica de la muestra.

Al aplicar el test de IDARE (Tabla 2) pudimos constatar que el 100% de los pacientes presentan el máximo nivel de ansiedad tanto como rasgo que como estado alta.

Tabla 2
Nivel de ansiedad como rasgo y como estado en pacientes con Esclerosis Múltiple.

Nivel de Ansiedad	Ansiedad (Rasgo)		Ansiedad (Estado)	
	No.	%	No.	%
Alta	16	100	16	100
Media	0	0	0	0
Baja	0	0	0	0
Total	16	100	16	100

Fuente: Inventario de autovaloración (IDARE).

En la Tabla 3 se observa que, al evaluar la ansiedad según formas clínicas de la enfermedad, tenemos que el grupo correspondiente al brote remisión con 11 pacientes representaron el mayor porcentaje del total la forma secundaria-progresiva 25% (4 pacientes) y la primaria progresiva 6,25% (1 paciente) presentan altos niveles de ansiedad tanto como rasgo que como estado.

Tabla 3
Relación entre el nivel de ansiedad y las formas clínicas de la enfermedad.

Formas Clínicas de la enfermedad	Alta		Media		Baja	
	No.	%	No.	%	No.	%
Brote Remisión	11	68,75	0	0	0	0
Secundaria Progresiva	4	25	0	0	0	0
PrimariaProgresiva	1	6,25	0	0	0	0
Total	16	100	0	0	0	0

Fuente: Inventario de autovaloración (IDARE).

En la Tabla 4 podemos ver el comportamiento de la depresión según tipo de EM, donde encontramos que todos los pacientes presentaron depresión independientemente del tipo de EM. El 12,5% de los pacientes con el tipo brote remisión presentaron depresión severa, el 37,5% moderada, también el tipo secundaria progresiva presentó un mayor porcentaje de pacientes con depresión severa (12,5%) y solo la totalidad de los pacientes con EM primaria progresiva mostraron depresión leve.

Tabla 4
Relación entre el nivel de depresión y las formas clínicas de la enfermedad.

FormasClínicas de la enfermedad	Ninguna		Depresión Leve		Depresión Moderada		Depresión Grave		Total	
	No.	%	No.	%	No	%	No	%	No	%
Brote Remisión	0	0	3	18,75	6	37,5	2	12,5	11	68,75
SecundariaProgresiva	0	0	1	6,25	1	6,25	2	12,5	4	25,00
PrimariaProgresiva	0	0	1	6,25	0	0	0	0	1	6,25
Total	0	0	5	0	7	0	4	0	16	100

*Fuente:*Entrevista Estructurada e Inventario de Beck.

El Gráfico 2 muestra el comportamiento de la depresión y ansiedad según el tiempo de evolución confirmando que los pacientes con una evolución de 5 a 10 años fueron los que presentaron mayor nivel de depresión siendo el 18,75% del total, aunque con los pacientes con una evolución de 11 a 15 años presentan un porciento elevado de cualquier nivel de depresión (leve y moderada: 18,75%, grave: 6,25%) y en más de 20 años de evolución de la enfermedad el 6,25% presenta depresión moderada. Al realizar el análisis de la ansiedad vemos como todos los grupos según tiempo de evolución presentaron una ansiedad elevada, fundamentalmente el que presenta una evolución entre 11 y 15 años con el 73,75% del total.

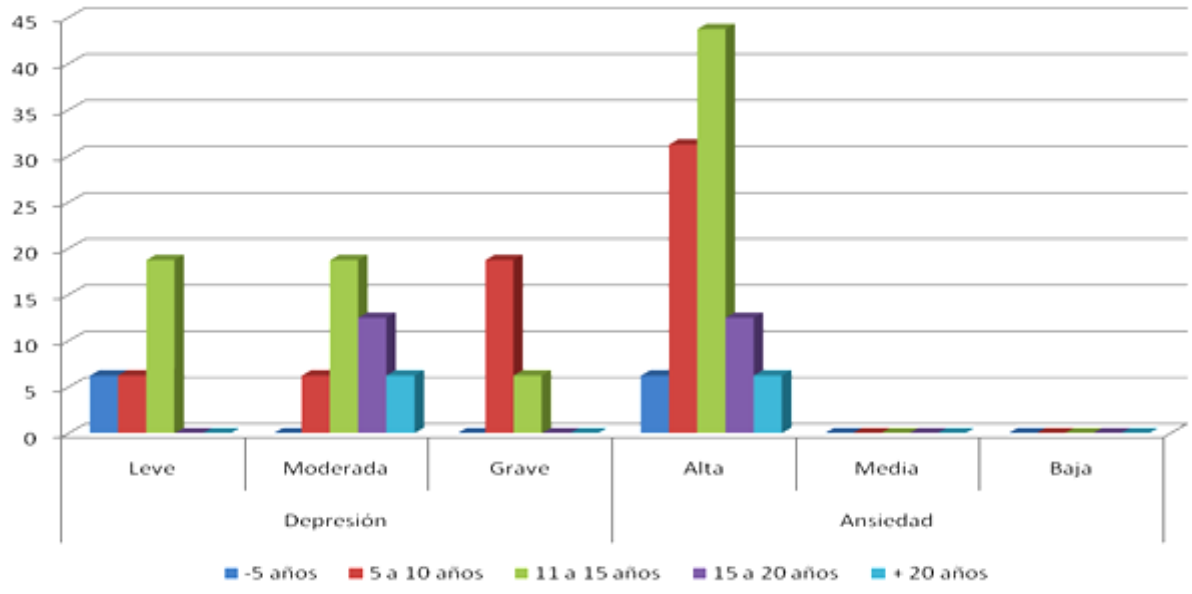


Gráfico 2. Relación entre el tiempo de evolución y la presencia de ansiedad y depresión.

Discusión

Enla investigación realizada se demuestra como en los pacientes con EM se evidencia una correspondencia en cuanto a los niveles altos de ansiedad tanto en rasgo como en estado, resultado este aportados por autores que además refieren la variabilidad de su incidencia en la sensibilidad de las escalas empleadas, mientras que la depresión estuvo presente en los niveles leve, moderado y grave incidiendo el mayor por ciento en los dos primeros, y no se registró ningún caso sin depresión lo que demuestra que en la muestra estudiada la depresión y la ansiedad pueden estar originadas por la enfermedad o por las implicaciones del diagnóstico, la imposibilidad de realizar las actividades que hacían anteriormente con la misma calidad lo que genera en ellos sentimientos de culpabilidad, ira, miedo entre otros (Boeschoten et al., 2017; Hayter, Salkovskis, Silber, & Morris, 2016).

Los pacientes afectados de EM tienen menos empleos que las personas presumiblemente sanas y es menos probable su participación en las actividades sociales dado por los efectos que la enfermedad produce en la familia, hogar trabajo y economía (Dulau et al., 2017; Kasser & Kosma, 2018). No es raro que personas que sufren la enfermedad desarrollen falta de memoria, dificultades en explicar conceptos abstractos, organizar, planificar o tengan alteración de memoria. Estos síntomas pueden generar ansiedad y una marcada depresión lo que puede resultar una retirada de la vida social. En nuestro estudio corroboramos algunos de estos aspectos pues la mayoría de la muestra es ama de casa y otro porcentaje de jubilados presumiblemente, dada la edad media, por la enfermedad (Campbell et al., 2017; Ciol et al., 2017; De et al., 2017).

La literatura consultada y las evidencias empíricas revelan que la presencia de estados emocionales negativos como ansiedad y depresión acompaña inevitablemente el proceso de afrontar una enfermedad como la EM, cuya imagen está representada por las discapacidades asociadas, causando invalidez neurológica permanente y grave, lo que genera la presencia de dichos estados (Johnen et al., 2017).

Independientemente de las evidencias que confirman lo planteado anteriormente es probable que la aparición de estos estados pudiera deberse a un menor desarrollo de estrategias de afrontamiento de la enfermedad.

Por otra parte, estamos en presencia de una enfermedad que se caracteriza por la presencia de desmielinización en diferentes lugares del sistema nervioso central, confirmándose además que forma parte de un proceso degenerativo del sistema nervioso central, por lo que además de los aspectos señalados anteriormente las afecciones emocionales en estos pacientes pudieran ser el resultado del proceso degenerativo mismo, afectando además tanto a las vías como a la producción de neurotransmisores.

Conclusiones

En la muestra estudiada confirmamos la presencia de ansiedad y depresión, constituyendo síntomas cardinales de la EM desde el inicio de la misma, mostrándose como rasgos distintivos, caracterizado por una alta ansiedad en todos los casos, así como la presencia de depresión de algún tipo en todos ellos, muestra de la variabilidad clínica de la enfermedad y de su carácter multifocal.

Referencias

Akdemir, N., Terzi, M., Arslan, N., & Onar, M. (2017). Prevalence of Multiple Sclerosis in the middle black sea region of Turkey and demographic characteristics of patients. *NoroPsikiyatry Arsivi, 54*(1), 11-14. doi: 10.5152/npa.2016.12451

Benedict, R. H., Cohan, S., Lynch, S. G., Riester, K., Wang, P., Castro-Borrero, W.,…Sabatella, G. (2018). Improved cognitive outcomes in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis treated with daclizumab beta: Results from the DECIDE study. *Multiple Sclerosis, 24*(6), 795-804.doi: 10.1177/1352458517707345

Benesova, Y.,& Tvaroh, A. (2017). Cognition and fatigue in patients with relapsing multiple sclerosis treated by subcutaneous interferon beta-1a: an observational study SKORE.*Therapeutic Advances in Neurological Disorders, 10*(1), 18-32. doi: 10.1177/1756285616671882

Boeschoten, R. E., Braamse, A. M. J., Beekman, A. T. F., Cuijpers, P., van, O. P., Dekker, J.,…Uitdehaag, B. M. J. (2017). Prevalence of depression and anxiety in Multiple Sclerosis: A systematic review and meta-analysis. *Journal of the Neurological Sciences, 372,* 331-341. doi: doi: 10.1016/j.jns.2016.11.067

Campbell, J., Rashid, W., Cercignani, M., & Langdon, D. (2017). Cognitive impairment among patients with multiple sclerosis: Associations with employment and quality of life. *Postgraduate Medical Journal, 93*(1097)*,* 143-147.doi: 10.1136/postgradmedj-2016-134071

Ciol, M. A., Matsuda, P. N., Khurana, S. R., Cline, M. J., Sosnoff, J. J., & Kraft, G. H. (2017). Effect of cognitive demand on functional mobility in ambulatory individuals with Multiple Sclerosis. *International Journal of MS Care, 19*(4), 217-224. doi: 10.7224/1537-2073.2016-120

Correa, E., Paredes, V., & Martinez, B. (2016). Prevalence of multiple sclerosis in Latin America and its relationship with European migration. *Multiple Sclerosis Journal - Experimental, Translational and Clinical, 2.*doi: 10.1177/2055217316666407

De, L. C., Moreau, N., Renie, L., Kelly, F., Ghio, A., Rico, A.,…Petrone, C. (2017). Effects of cognitive impairment on prosodic parameters of speech production planning in multiple sclerosis. *Journal of Neuropsychology, 13*(1), 22-45.doi: 10.1111/jnp.12127.

Dulau, C., Deloire, M., Diaz, H., Saubusse, A., Charre-Morin, J., Prouteau, A. et al. (2017). Social cognition according to cognitive impairment in different clinical phenotypes of multiple sclerosis. *Journal of Neurology, 264*(4), 740-748. doi: 10.1007/s00415-017-8417-z

Gouveia, A., Dias, S. P., Santos, T., Rocha, H., Coelho, C. R., Ruano, L.,… Batista, S.(2017). Cognitive impairment and magnetic resonance imaging correlates in primary progressive multiple sclerosis. *Acta Neurologica Scandinavica, 136*(2), 109-115. doi: 10.1111/ane.12702

Hayter, A. L., Salkovskis, P. M., Silber, E., & Morris, R. G. (2016). The impact of health anxiety in patients with relapsing remitting multiple sclerosis: Misperception,

misattribution and quality of life. *The British Journal of Clinical Psychology,55*(4), 371-386. doi: 10.1111/bjc.12106

Heldner, M. R., Kaufmann-Ezra, S., Gutbrod, K., Bernasconi, C., Bigi, S., Blatter, V.,…Kamm, C. P. (2017). Behavioral changes in patients with multiple sclerosis. *Frontiers in Neurology, 8,* 437. doi: 10.3389/fneur.2017.00437

Johnen, A., Landmeyer, N. C., Burkner, P. C., Wiendl, H., Meuth, S. G., & Holling, H. (2017). Distinct cognitive impairments in different disease courses of multiple sclerosis-A systematic review and meta-analysis. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews, 83*, 568-578. doi: 10.1016/j.neubiorev.2017.09.005

Kasser, S. L.,& Kosma, M. (2018). Social cognitive factors, physical activity, and mobility impairment in adults with Multiple Sclerosis. *Behavioral Medicine, 44*(4), 306-313. doi: 10.1080/08964289.2017.1368441

Risco, J., Maldonado, H., Luna, L., Osada, J., Ruiz, P., Juarez, A.,& Vizcarra D. (2011). Latitudinal prevalence gradient of multiple sclerosis in Latin America. *Multiple Sclerosis, 17*(9), 1055-9. doi: 10.1177/1352458511405562

Sanz, J. & Vázquez, C. (1998). Fiabilidad, validez y datos normativos del Inventario para la Depresión de Beck. Psicothema, 10, 303-318.

Spielberger,C. D., & Díaz-Guerrero,R. (1975). Idare: Inventario de ansiedad: rasgo-estado. México: El Manual Moderno.

Thompson, A. J., Banwell, B. L., Barkhof, F., Carroll, W. M., Coetzee, T., Comi, G.,…Cohen, J. A. (2018). Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria. *The Lancet Neurology, 17*(2), 162-173. doi: 10.1016/S1474-4422(17)30470-2