

CRITERIOS DIAGNÓSTICOS EN LA ENFERMEDAD DEMENCIAL. ¿QUÉ HAY DE NUEVO?

Edith Labos
Claudia Verónica Bavec
Diana Cristalli
Florencia Deschle
Cristian Isaac
Guido Dorfman
Juan Ollari
Valeria Rubiño
María Julieta Russo



ROEMMERS
CONCIENCIA POR LA VIDA



LÍNEA
NEUROPSIQUIÁTRICA
ROEMMERS

MERITAL

MEMANTINA

- ✓ *Trata la enfermedad de Alzheimer moderada o severa.*
- ✓ *Es un neuroprotector y un antidemencial.*
- ✓ *Combate la demencia vascular y la demencia por cuerpos de Levy.*
- ✓ *A diferencia del donepecilo, no precisa un ECG previo.*
- ✓ *Alternativa terapéutica para tratar la apatía.*



PRESENTACIONES

MERITAL 10 mg: comprimidos recubiertos por 30 y por 60 • **MERITAL 20 mg:** comprimidos recubiertos por 30
MERITAL XR Plus 14 mg / 10 mg: cápsulas por 30 • **MERITAL XR Plus 28 mg / 10 mg:** cápsulas por 30



Criterios diagnósticos en la enfermedad demencial. ¿Qué hay de nuevo?

Diagnostic criteria in dementing illness. What's new?

Edith Labos¹, Claudia Verónica Bavec², Diana Cristalli³, Florencia Deschle⁴, Cristian Isaac⁵, Guido Dorfman⁶, Juan Ollari⁷, Valeria Rubiño⁸, María Julieta Russo⁹

Resumen

El espectro de enfermedades neurodegenerativas que afectan principalmente a la cognición y el comportamiento abarca desde la enfermedad preclínica asintomática hasta el deterioro cognitivo muy leve y la demencia franca. La enfermedad de Alzheimer (EA) es la causa más común de deterioro de la capacidad cognitiva. Es una enfermedad devastadora que afecta a los pacientes y a toda su familia de cuidadores, lo que supone enormes dificultades socioeconómicas y psicoemocionales. El diagnóstico puede complicarse debido a otras formas de demencia que presentan síntomas y patologías similares a la EA. Los marcadores bioquímicos para identificar la enfermedad de Alzheimer desempeñan un papel central en los nuevos criterios diagnósticos de la enfermedad y en la reciente definición biológica de la EA. Conocer las características claves y la patología de cada tipo de demencia puede ayudar en el diagnóstico preciso de los pacientes, a fin de que reciban el tratamiento y los servicios de apoyo adecuados a su condición y mantengan el mayor funcionamiento posible en la vida diaria y la calidad de vida. Por lo tanto es prioritario diferenciar, basándose en criterios clínicos, neuropatología y biomarcadores, la EA y sus variantes atípicas de otras demencias comunes como el Deterioro Cognitivo Vascular, la Degeneración Fronto-temporal entre otras, y los trastornos cognitivos menos frecuentes. Este artículo de revisión presenta datos actualizados relativos a los recientes criterios diagnósticos de algunas formas de demencia haciendo hincapié en su utilidad en la práctica clínica habitual. Se exponen los criterios de EA, de Demencia Vascular (DV), de la demencia Fronto-temporal (DFT) y de una forma rara de demencia, descrita en los últimos años, que se evidencia en pacientes muy añosos con un perfil similar a la EA. Se trata de la encefalopatía predominantemente límbica por tdp-43 relacionada a la edad (LATE).

Palabras claves: Enfermedades neurodegenerativas - Criterios diagnósticos - Enfermedad de Alzheimer - Deterioro cognitivo vascular - Demencia frontotemporal - LATE.

Abstract

The spectrum of neurodegenerative diseases that primarily affect cognition and behaviors spreads from asymptomatic preclinical disease to very mild cognitive impairment to frank dementia. Alzheimer's disease (AD) is the most common

RECIBIDO 16/11/2022 - ACEPTADO 20/2/2023

¹PhD, Instituto de Salud Pública. Área de Investigación de Funciones Cognitivas, Facultad de Medicina. Universidad de Buenos Aires (UBA).

²PhD, Médica neuróloga.

³Médica neuróloga.

⁴Magister en Neurociencia, Médica neuróloga, especialista en psiquiatría.

⁵Médico neurólogo, Clínica Modelo de Lanús.

⁶Médico neurólogo, Centro de Neurología Cognitiva (CeNeCo) – Servicio de Neurología, Hospital Británico de Buenos Aires, Argentina.

⁷Médica neuróloga, Centro de Neurología Cognitiva (CeNeCo) – Servicio de Neurología, Hospital Británico de Buenos Aires, Argentina.

⁸Médica neuróloga, Centro de Neurología Cognitiva (CeNeCo) – Servicio de Neurología, Hospital Británico de Buenos Aires, Argentina.

⁹Médico neurólogo. Instituto de Neurociencias, Fundación Favaloro.

Autora correspondiente:

Edith Labos

edithlabos@gmail.com

Lugar de realización: Grupo de Trabajo de Neurología del comportamiento y Neurociencias Cognitivas.

Sociedad Neurológica Argentina (SNA).

cause of a decline in cognitive ability. Also, it is a devastating condition that affects patients and their entire families of caregivers, exacting tremendous financial hardships. Diagnosis may be complicated by other forms of dementia that have symptoms and pathologies similar to AD. Knowing the key features and pathology of each type of dementia can help in the accurate diagnosis of patients, so they will receive the treatment and support services appropriate for their condition and maintain the highest possible functioning in daily life and quality of life. Differentiate, based on clinical criteria, neuropathology, and biomarkers, AD and its atypical variants from other common dementias including Dementia with Lewy Bodies, Vascular Cognitive Impairment, Frontotemporal Degeneration, and less frequent cognitive disorders. The importance of getting an accurate and early diagnosis of dementia is now increasingly significant to make important decisions about treatment, support, and care. Nonpharmacological as well as pharmacological interventions should be initiated once the diagnosis is obtained. Biochemical markers to identify Alzheimer's disease play a central role in the new diagnostic criteria for the disease and in the recent biological definition of AD. This review article presents up-to-date data regarding the recent diagnostic criteria of Alzheimer's disease and related disorders, emphasizing its usefulness in routine clinical practice.

Keywords: Alzheimer's disease - Clinical and research criteria - Dementia with Lewy Bodies, Vascular Cognitive Impairment - Frontotemporal Degeneration - LATE.

I. Enfermedad de Alzheimer

El término Enfermedad de Alzheimer (EA) tiene dos constructos diferentes, donde uno se corresponde con un síndrome clínico sin verificación neuropatológica y por otro un diagnóstico biológico que permite establecer los cambios neuropatológicos subyacentes al diagnóstico clínico.

Aunque existen diferentes criterios diagnósticos para la EA, los más utilizados y validados por estudios clínico-patológicos son los criterios clínicos de diagnóstico propuestos en 1984 por el Instituto Nacional para los Desórdenes Neurológicos y Relacionados (NINCDS-ADRDA) de Estados Unidos (McKhann y col, 1984) los cuales establecen un diagnóstico de EA probable o posible dentro de un contexto clínico, siendo el diagnóstico definitivo solo posible con la confirmación anatomopatológica.

Si bien dichos criterios fueron adoptados ampliamente por toda la comunidad médica y científica, y sirvieron de base para el desarrollo de los conocimientos actuales de la enfermedad, tienen una vigencia de más de 25 años y algunas limitaciones, principalmente a causa del menor conocimiento que se tenía de la enfermedad y de los exámenes complementarios, al momento de su publicación (De Kosky et al., 2011). En primer lugar, solo permiten identificar personas con demencia clínicamente evidente, pero pierden sensibilidad y especificidad en los estadios más leves de la enfermedad. No definen los primeros síntomas de la enfermedad antes de que alcance el umbral para demencia (etapa hoy conocida como deterioro cognitivo leve). En segundo lugar, cuando fueron publicados

no estaban completamente descritos y caracterizados otros síndromes demenciales, como la demencia con cuerpos de Lewy, la demencia frontotemporal y la demencia vascular. En tercer lugar, incluyen criterios vagos para los diagnósticos diferenciales, haciendo mayor énfasis en las causas clínicas/metabólicas reversibles (hipotiroidismo, déficit de vitamina B12, neurolúes). En cuarto lugar, excluyen a un tercio de pacientes que inician la EA de forma atípica (sin afectación de la memoria). Por último, permiten realizar un diagnóstico de EA basado en el fenotipo clínico característico de la enfermedad sin evidencia biológica *in vivo* de la patología de Alzheimer.

El progreso en el conocimiento científico en el campo de las demencias, particularmente en la EA, incluyendo aspectos clínicos, neuropsicológicos y genéticos de la enfermedad; la aparición de propuestas para los criterios diagnósticos para fases tempranas de la enfermedad, como el deterioro cognitivo leve (DCL) (Petersen et al., 1999) o EA prodrómica (Dubois, 2004; Dubois, 2000); el desarrollo de biomarcadores específicos del proceso fisiopatológico (biomarcadores de patología amiloidea: A β 42 en líquido cefalorraquídeo [LCR] y marcación amiloidea en PET [PIB y AV45]; biomarcadores de neurodegeneración: tau y tau-f en LCR, volumetría hipocámpica por RMN, PET con fluorodesoxiglucosa) incluyendo el mayor conocimiento con respecto a la patología molecular de la EA y su perfil temporal, como la aparición del depósito amiloideo cerebral muchos años antes del diagnóstico clínico de la enfermedad, constituyeron las bases para la revisión de los criterios diagnósticos actualmente

en uso y la publicación de nuevas recomendaciones por parte del Grupo de Trabajo Internacional (International Working Group, IWG), (Dubois et al., 2014) el Instituto Nacional sobre el Envejecimiento de EE. UU. y la Asociación de Alzheimer (National Institute on Aging - Alzheimer's Association, NIA-AA) (Sperling et al., 2011).

Las principales diferencias entre los criterios de diagnóstico de la EA de 1984 (McKhann et al., 1984) y las últimas guías (McKhann et al., 2011) se pueden resumir en cuatro aspectos claves:

1. Reconocimiento que la EA progresa en un espectro/continuo en tres etapas: una etapa preclínica temprana sin síntomas; una etapa intermedia de deterioro cognitivo leve; y una etapa final marcada por síntomas de demencia. Los criterios de 1984 (McKhann et al., 1984) abordaron sólo una etapa de la enfermedad: la etapa final de la demencia.
2. Ampliación de los criterios para la demencia debida a EA más allá de la pérdida de memoria como la característica emergente central de la enfermedad. Reconocen que otros aspectos de la cognición, como la capacidad de encontrar palabras o el juicio, pueden deteriorarse en primer lugar.
3. Reflejo de una mejor comprensión de las distinciones y asociaciones entre las demencias debida a EA y otras demencias, así como entre la EA y los trastornos que pueden influir en su desarrollo, como la enfermedad vascular.
4. Reconocimiento del uso potencial de biomarcadores, indicadores de una enfermedad cerebral subyacente, para diagnosticar la EA. Sin embargo, las nuevas guías establecieron que los biomarcadores se utilizarán casi exclusivamente en investigación y no en un entorno clínico. Estos biomarcadores no existían cuando se desarrollaron los criterios originales en 1984, por lo que la confirmación del diagnóstico solo era posible mediante la autopsia después de la muerte. Con los nuevos criterios, la incorporación de biomarcadores *in vivo* de la fisiopatología de la EA evita la necesidad de la autopsia.

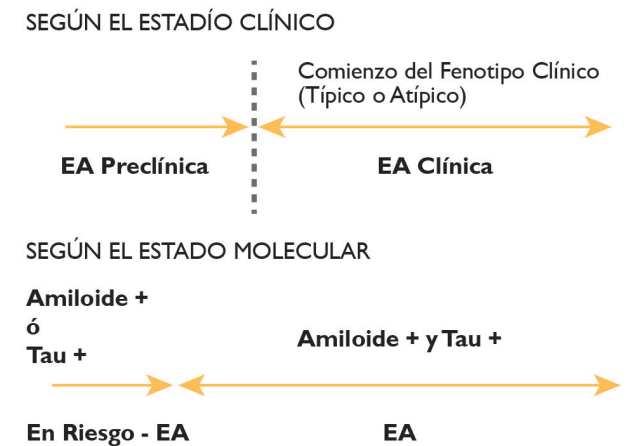
Las guías y recomendaciones vigentes proponen tres estadios clínicos (ver Tabla 1) y dos estados moleculares (ver Figura 1).

Del análisis de dichas recomendaciones, podemos destacar algunos aspectos de relevancia. En primer lugar, permiten la formalización de los diferentes estadios preclínicos y clínicos de la enfermedad, incluyendo el estadio intermedio o de transición conocido como DCL, asegurando de esta manera una mayor

Tabla 1. Estadios clínicos de la enfermedad de Alzheimer

EA Preclínica	Los cambios cerebrales, incluida la acumulación de amiloide y/o proteína tau, ya estén en curso, pero los síntomas clínicos importantes aún no son evidentes.
Deterioro cognitivo leve (DCL)	Etapla marcada por síntomas de memoria y / u otros problemas de pensamiento que son mayores de lo normal para la edad y educación de una persona, pero que no interfieren con su independencia. Las personas con DCL pueden progresar o no a la demencia debida a EA.
Demencia debida a EA	Etapla final de la enfermedad en la que los síntomas, como la pérdida de memoria, las dificultades para encontrar palabras y los problemas visuales o espaciales, son lo suficientemente importantes como para afectar la capacidad de una persona para funcionar de forma independiente.

Figura 1. Etapas clínicas y moleculares de la enfermedad de Alzheimer (adaptado de Dubois y col., 2016)



EA, enfermedad de Alzheimer

sensibilidad y especificidad para la detección de la enfermedad en estadios más tempranos. En segundo lugar, permiten la inclusión de los biomarcadores como un requisito indispensable para brindar diferentes niveles de certeza indicativos de un proceso neuropatológico subyacente de EA. El objetivo primordial de incluir los biomarcadores dentro de los criterios diagnósticos de la enfermedad es identificar evidencia *in vivo* de la neuropatología específica de la EA, ya que se sabe que dichos biomarcadores tienen una alta correlación con las lesiones neuropatológicas de la enfermedad por autopsia. El énfasis del uso de dichos biomarcadores está puesto en investigación, especial-

mente en las etapas preclínicas de la enfermedad, donde es necesario refinar y validar su interpretación y su utilidad en la práctica clínica habitual.

Con el término de Alzheimer preclínico se pretendía describir a las personas que no presentaban síntomas pero que expresaban biomarcadores que indicaban la presencia de amiloide β y tau patológicos, con el objetivo de identificar a aquellos que se encontraban en las primeras fases de la EA y que podrían beneficiarse de los ensayos terapéuticos y, en última instancia, de la terapia farmacológica. Esta descripción de individuos asintomáticos ya era bastante controvertida, pero en 2018, el grupo NIA-AA introdujo un marco de investigación en el que las personas con biomarcadores que indicaban una acumulación patológica de amiloide β y tau se clasificaban como enfermos de Alzheimer (sin el término preclínico o probable), independientemente de la presencia de síntomas (Jack 2018). La eliminación de los criterios clínicos eliminaba el aspecto sindrómico de la EA y su inherente falta de especificidad. Sin embargo, este cambio a una entidad totalmente biológica o basada en biomarcadores también planteó dudas y objeciones.

Considerando nuevas evidencias, el IWG critica las deficiencias de este enfoque y proponen criterios actualizados para el uso de biomarcadores en un entorno clínico (Dubois, 2021). Recomiendan que el diagnóstico de la enfermedad de Alzheimer se restrinja a las personas que tienen biomarcadores positivos junto con fenotipos específicos de la EA, en tanto que las personas cognitivamente intactas con biomarcadores positivos deben considerarse solo en riesgo de progresión a la EA.

Sin embargo, los biomarcadores de LCR y de imágenes podrían en algunos casos complementar las pruebas clínicas estándar en entornos clínicos especializados, como los centros de investigación, para determinar las posibles causas de deterioro cognitivo leve y aumentar o disminuir la certeza de un diagnóstico de EA. Dichos biomarcadores se encuentran disponibles en nuestro país, tanto para la práctica clínica habitual como para investigación (Russo, 2014; Chrem Méndez, 2016).

Diagnóstico con bases neuropatológicas. EA preclínica

Un concepto actual, sostenido por varias líneas de investigación coincide en señalar que una definición de EA con base biológica constituiría un avance para una mejor comprensión de los mecanismos subyacentes a su expresión clínica. Se argumenta que para implementar intervenciones farmacológicas que prevengan o retrasen la aparición inicial de los síntomas, es nece-

sario contar con una definición biológica de la enfermedad que incluya la fase preclínica.

Las guías del NIA-AA del 2011, proponen pautas de diagnóstico para las etapas sintomáticas o "clínicas" de la EA, es decir, DCL (Albert, 2011) y demencia (McKhann, 2011), y asimismo recomendaciones para una etapa de la EA en individuos sin síntomas evidentes, llamada como ya fue mencionado "EA preclínica" (Sperling et al., 2011).

Las recomendaciones para la EA preclínica no se diseñaron para la atención clínica de rutina, sino para homogeneizar los criterios de investigación e incluir a participantes que no tenían un deterioro cognitivo pero tenían biomarcadores anormales de EA. Se consideró que la progresión de las medidas de biomarcadores también sería un proceso continuo característico de la EA de comienzo temprano antes que aparezcan las primeras manifestaciones sintomáticas de la enfermedad.

El grupo de trabajo de NIA-AA de 2018 (Jack, 2018) tuvo como objetivo unificar y actualizar las recomendaciones de 2011 (Sperling, 2011) y optimizar el concepto actual de la EA como un continuo progresivo.

El diagnóstico en esta etapa de la enfermedad no se basa en las consecuencias clínicas de la enfermedad (es decir, síntomas / signos), sino que cambia la definición de EA en personas *in vivo* de un constructo sindrómico a un constructo biológico.

Los biomarcadores se agrupan en depósitos de β -amiloide, tau patológico y neurodegeneración [Sistema AT(N) de sus siglas en inglés]. Este sistema de clasificación ATN agrupa diferentes biomarcadores (imágenes y biofluidos) según el proceso patológico que mide cada uno.

La etapa preclínica quedaría entonces estratificada en tres etapas:

Etapa preclínica 1: evidencia de amiloidosis en imágenes de PET o análisis de LCR.

Etapa preclínica 2: evidencia de amiloidosis y neurodegeneración en imágenes de PET y análisis de LCR.

Etapa preclínica 3: evidencia de amiloidosis, neurodegeneración y cambios cognitivos sutiles.

Por definición las personas con EA preclínica carecen de los síntomas clásicos de la EA. Sin embargo la NIA-AA incluye en este estadio la posible presencia de una "declinación cognitiva sutil". Sin embargo las revisiones sobre el tema indican que la estrategia para definir una declinación cognitiva es heterogénea.

A diferencia de los otros "determinantes" de la EA preclínica, el deterioro cognitivo no es obligatorio

para el diagnóstico. Sin embargo, evidenciar un deterioro cognitivo (incluso cuando la cognición permanece normal con respecto a los datos normativos) en un individuo es un fuerte argumento de apoyo de la EA preclínica y es la base sobre la cual los ensayos clínicos de EA preclínica se están llevando a cabo.

Se propone la utilización de algunas herramientas de evaluación cognitiva como la prueba de dígitos símbolos (Smith, 1993), el Clinical Dementia Rating (CDR) (Morris, 1993) y la prueba de memoria de palabras con clave como el Free and Cued Selective Reminding Test (FCSRT) (Buschke, 1984), los cuales serían de utilidad para determinar la presencia de declinación cognitiva.

Deterioro Cognitivo Leve debido a EA

El intento de caracterizar las fases clínicas incipientes de la enfermedad generó el desarrollo de numerosos constructos con la intención de clasificar a aquellos pacientes que presentaban alteraciones cognitivas leves y que potencialmente pudieran evolucionar a una demencia. El más conocido de estos constructos diagnósticos, es el concepto de DCL, que fue descrito inicialmente por Flicker y col (Flicker, 1991) para clasificar a un grupo de pacientes con dificultades cognitivas, pero sin demencia. No obstante, el concepto de DCL más ampliamente aplicado es el que propusieron Petersen y col (Petersen, 1999) que permitió definir la zona transicional entre el envejecimiento normal y la demencia, y utilizarse como una descripción clínica de personas con riesgo de desarrollar EA. En el 2003, se reúne un grupo de expertos en Estocolmo, y modifica los criterios originales de Petersen (Winblad, 2004), para incluir no sólo memoria sino otros dominios cognitivos con el objetivo de mejorar la seguridad diagnóstica principalmente en la población general.

En el año 2000, Bruno Dubois (Dubois, 2000) propone en una editorial el término de EA prodrómica para definir aquel subgrupo de pacientes con DCL que tienen un proceso fisiopatológico subyacente de EA. Permite obtener un subgrupo más homogéneo dentro de los pacientes con deterioro cognitivo leve y ofreció una amplia descripción del perfil de memoria hipocampal (Dubois, 2004) característico de estos pacientes. En el 2007, el mismo autor propone nuevos criterios de investigación, definiendo a la EA, *in vivo* con un algoritmo diagnóstico que comienza con un patrón específico de deterioro de la memoria episódica y que requiere luego el apoyo con biomarcadores que indiquen la fisiopatología o la topografía característica de la EA (Dubois, 2007). No se requiere

la presencia de demencia para el diagnóstico, la cual representaría la fase más severa de la enfermedad, y si permiten un diagnóstico etiológico, al estar sustentado en marcadores biológicos objetivos.

Según los criterios de NIA-AA (Albert et al., 2011), el individuo deberá cumplir con los criterios clínicos de DCL, y asimismo un especialista debe considerar que la fisiopatología subyacente primaria se debe a la EA, lo que puede verificarse con mayor precisión si existe evidencia de biomarcadores *in vivo* de la neuropatología de la EA. De esta manera, el DCL debido a EA se clasifica según la positividad de dichos biomarcadores en probabilidad

1. **Baja:** sin biomarcadores (2 biomarcadores negativos).
2. **Intermedia:** con presencia de marcador amiloideo o de injuria neuronal (neurodegeneración) positivo, 1 de los dos marcadores.
3. **Alta:** 2 biomarcadores positivos.

El término DCL está ampliamente difundido en la clínica asistencial y se usa tanto en la práctica clínica de médicos de atención primaria como de médicos especialistas en el tema. Las características generales de la etapa de DCL son:

1. El paciente se queja de trastornos cognitivos corroborado por informante, que representa un cambio cognitivo comparado al rendimiento previo del paciente.
2. La función cognitiva está en un rango muy cercano a lo normal con un déficit de uno o más dominios cognitivos y con un DS > -1.5; de acuerdo a la edad y nivel educacional.
3. Rendimiento normal en actividades de la vida diaria.
4. No reúne criterios de demencia.
5. CDR 0.5.

En términos de práctica clínica los individuos que se clasifican como en la etapa prodrómica de la EA serán una combinación de aquellos con DCL debido a EA y aquellos con demencia AD muy leve. El punto en el cual el individuo pasa de la fase asintomática a la fase predemencia sintomática de la enfermedad, o desde esta última a la fase de demencia propiamente dicha, es difícil de identificar.

En el año 2013 se publica el DSM-5 (Asociación Norteamericana de Psiquiatría, 2014) y se reconceptualizan los criterios de base para la definición de los trastornos cognitivos centrando el eje en la severidad del trastorno.

En estas clasificaciones no se incluyen los biomarcadores ya que se consideró su uso limitado a nivel mundial, por lo cual se diagnostica DCL como crite-

rio clínico. Se define de dos maneras:

- Desorden neurocognitivo menor, con evidencia de deterioro cognitivo de 1 o más dominios con independencia funcional. Concepto equivalente al de DCL.
- Desorden neurocognitivo mayor, con evidencia de alteraciones en las funciones. Concepto equivalente a demencia.

Resumiendo este conjunto de evoluciones del concepto de DCL que muchos de nosotros hemos visto, el diagnóstico de DCL probable se realizaría solamente considerando el perfil clínico y el diagnóstico definitivo sería por autopsia (método anatomopatológico), o *in vivo* a través de los biomarcadores.

Demencia debida a EA

Los criterios clínicos actualizados para el diagnóstico de las demencias en general presentan algunas modificaciones evidentes con respecto a los criterios de NINCDS-ADRDA (McKhann, 2011). En primer lugar, permiten definir la alteración cognitiva o conductual por la presencia de dos o más dominios afectados, no necesariamente memoria y no considera los signos y síntomas clásicos del “perfil cortical” (afasia, apraxia, agnosia). En segundo lugar, incluyen los síntomas conductuales como un dominio más. Por lo tanto, son más abarcativos, incluyendo formas de presentación amnésica y no amnésica. Existen reportes de la presencia de patología de EA en aproximadamente un 30% de los pacientes con síndromes corticales atípicos, sugiriendo que el diagnóstico de EA debe ser considerado aún en pacientes que se presentan con demencia focal sin pérdida significativa de la memoria, especialmente en los casos de atrofia cortical posterior, degeneración corticobasal y afasia primaria progresiva. En tercer lugar, no establecen límites de edad. En la actualidad se conoce que la demencia tipo Alzheimer en individuos menores de 40 años no difiere desde el punto de vista fisiopatológico de las personas mayores. Por otro lado, la demencia en mayores de 90 años forma parte del mismo espectro que las personas más jóvenes. En cuarto lugar, se especifica las características clínicas distintivas con otras demencias neurodegenerativas. En quinto lugar, no recomiendan la confirmación con tests neuropsicológicos. El test neuropsicológico según las nuevas recomendaciones, debería realizarse cuando la historia clínica y los tests bedside no permiten un diagnóstico de certeza. Por último, al igual que en la etapa de DCL de la EA, se propone un diagnóstico probabilístico de certeza del

proceso fisiopatológico subyacente basado en los resultados de los biomarcadores *in vivo* (probabilidad alta, baja o nula).

II. Deterioro Cognitivo Vascular (DVC) y Demencia Vascular (DV)

La enfermedad cerebrovascular puede producir déficits cognitivos, conductuales, motores, sensitivos, sensoriales, funcionales entre otras múltiples manifestaciones sintomáticas.

El deterioro cognitivo vascular, es un concepto dinámico que incluye al deterioro cognitivo vascular no demencia, a la demencia vascular y al deterioro cognitivo vascular (DCV) asociado a la enfermedad de Alzheimer (Black et al., 2007). Es un término amplio que incluye la demencia y el deterioro cognitivo leve (DCL) asociado o causado por una lesión cerebrovascular (Rodríguez García et al., 2011).

Se utiliza el término deterioro cognitivo vascular no demencia para definir las alteraciones cognitivas asociadas a la patología vascular ya que es más abarcativo y permite diagnosticar y tratar pacientes en estadios más precoces de la enfermedad.

La demencia vascular se fundamenta en alguno de los siguientes elementos centrales: 1) el deterioro de la memoria, 2) el deterioro cognitivo parcheado, 3) la disfunción ejecutiva, 4) el deterioro cognitivo multifacético. La escala isquémica clásica de Hachinski (Pantoni et al., 1993) y su versión modificada, la escala isquémica de Rosen (Pantoni et al., 1993), no incluyen la definición del síndrome cognitivo (Rodríguez García et al., 2011).

El deterioro cognitivo vascular asociado a la enfermedad de Alzheimer se presenta cuando lesiones vasculares cerebrales se asocian con una enfermedad neurodegenerativa (fundamentalmente el Alzheimer). Son conocidas como “Demencias Mixtas o enfermedad de Alzheimer con componente vascular”. Son mucho más frecuentes que los casos de demencia vascular pura. La demencia estará producida por la muerte de las neuronas de causa neurodegenerativa, así como por la presencia de infartos cerebrales, en una proporción mayor o menor de ambos procesos, según los casos. La evolución podrá ser por tanto similar a uno u otro proceso, aunque con rasgos de ambos.

La contribución de la patología vascular a cuadros de deterioro cognitivo de cualquier severidad es importante. El constructo de DCV se ha introducido para capturar todo el espectro de trastornos cognitivos asociados con todas las formas de lesión cerebral

vascular, no solo ACV (accidente cerebrovascular), que van desde el deterioro cognitivo leve hasta la demencia completamente desarrollada. Es probable que la disfunción de la unidad neurovascular y los mecanismos que regulan el flujo sanguíneo cerebral sean componentes importantes de los procesos fisiopatológicos subyacentes al DCV. La angiopatía amiloide cerebral está emergiendo como un marcador importante de riesgo de enfermedad de Alzheimer, microinfarto, microhemorragia y macrohemorragia del cerebro y DCV. La neuropatología del deterioro cognitivo en la vejez es a menudo una mezcla de enfermedad de Alzheimer y daño cerebral microvascular, que pueden superponerse y sinergizarse para aumentar el riesgo de deterioro cognitivo. En este sentido, la resonancia magnética y otras técnicas de neuroimagen juegan un papel importante en la definición y detección de DCV y proporcionan evidencia de que las formas subcorticales de DCV con hiperintensidades de la sustancia blanca y pequeños infartos profundos son comunes. En muchos casos, los marcadores de riesgo de DCV son los mismos que los factores de riesgo tradicionales de ACV. Estos riesgos pueden incluir, entre otros, fibrilación auricular, hipertensión, diabetes mellitus e hipercolesterolemia. Además estos mismos factores de riesgo vascular pueden ser marcadores de riesgo de la enfermedad de Alzheimer. El grosor íntimo-medial carotídeo y la rigidez arterial están emergiendo como marcadores de envejecimiento arterial y pueden servir como marcadores de riesgo de DCV. Actualmente, la Administración de Alimentos y Medicamentos de EE.UU. no ha aprobado tratamientos específicos para el DCV. Sin embargo, la detección y el control de los factores de riesgo tradicionales de ACV y enfermedad cardiovascular pueden ser efectivos en la prevención de DCV, incluso en personas mayores (Gorelick Philip et al., 2011).

Los cambios cognitivos en estas patologías son los siguientes:

1. Perfil neuropsicológico en la enfermedad vascular subcortical: deterioro precoz de la atención y función ejecutiva, con lentitud del rendimiento motor y procesamiento de la información. Memoria episódica relativamente conservada. Trastornos psiquiátricos: trastornos de humor como depresión, labilidad emocional y apatía.
2. Perfil neuropsicológico en la enfermedad vascular cortical: disfunción en los procesos de almacenamiento, evocación y reconocimiento de la memoria episódica y semántica. Se asocian los típicos signos de afasia-apraxia-agnosia y la alteración conductual en algún momento evolutivo.

Haciendo una pequeña revisión de la historia de esta patología recordemos que en 1672, Willis (Rost NS et al., 2022) reconoció la “demencia post stroke”. En 1842, Durand-Fardel (Fernandez-Viadero Carlos et al., 2008) describió la “atrofia intersticial del cerebro”: leucoaraiosis y estado criboso (dilatación de espacios perivasculares). En 1894, Alzheimer y Binswanger, (Piñero Lamas Regino et al., 2012) identificaron la “atrofia cerebral arteriosclerótica”: una forma de demencia vascular con apoplejías miliares (lagunas). En 1894, se describió la enfermedad de Binswanger (Ramos-Estebanez et al., 2000). En 1901, Pierre Marie describió el “estado lacunar” (síndrome pseudobulbar) (Gallego et al., 2000). En 1948 comienza el Framingham heart study, donde se describen los factores de riesgo con enfermedad cardiovascular los cuales hace más de dos décadas se están tomando como factores de riesgo cerebrovascular (Balcells M et al., 2016).

En la década del 60 se publicaron los criterios diagnósticos para la demencia vascular.

Los miembros de la International Society of Vascular Behavioral and Cognitive Disorders (VASCOG) se reunieron en 2009, 2011 y 2013 para analizar los criterios diagnósticos y conceptos vigentes. El producto de esta reunión fue publicado en 2014 (Chiquete Erwin et al., 2015).

Deterioro cognitivo vascular (Rodriguez Garcia PL et al., 2015)

Criterios útiles para el diagnóstico del deterioro cognitivo vascular

Criterio diagnóstico central

A. Presencia de deterioro cognitivo y alguna lesión cerebrovascular

- a. Demencia o deterioro cognitivo leve.
- b. Lesión cerebrovascular: puede sugerirse por la información clínica (historia de ictus, signos cerebrales focales con o sin historia sugestiva), pero siempre debe demostrarse por la RM/TC de cerebro y/o el estudio anatomopatológico.

Criterios indicativos de una relación causal

B. Inicio del deterioro cognitivo inmediatamente después del ictus y alguno de los siguientes:

- a. El deterioro cognitivo no empeora o mejora con el tiempo (a).
- b. Progresión escalonada del deterioro cognitivo (a).
- c. Paciente joven en el que resulta improbable la asociación de la EA (enfermedad de Alzheimer) específicamente una EA familiar de inicio precoz.

C. Presencia en el estudio de RM o en el estudio patológico de una lesión cerebrovascular que involucra un área o red estratégica para las funciones cognitivas:

- Zona circulatoria limítrofe (en el hemisferio dominante o de forma bilateral): frontal superior (entre la irrigación cortical de la ACA y ACM), parieto-occipital (entre la irrigación cortical de la ACM y ACP), interna (entre la ACA, ACM, ACP y el área irrigada por las arterias de Heubner, lenticuloestriada y coroidea anterior).
- Giro angular (del hemisferio dominante o bilateral)
- Frontal orbital-cingulada (ACA bilateral).
- Tálamo anterior, dorsal - paramediano o dorsomedial (arteria tálamo-perforante unilateral o bilateral).
- Temporal mesial del hipocampo (ACP bilateral).
- Núcleo caudado (arteria lenticuloestriada de la ACM del hemisferio dominante).
- Otras áreas de sustancia gris o blanca (b) claves (en el hemisferio dominante o de forma bilateral): porción anterior del putamen, brazo anterior de la cápsula interna, rodilla de la cápsula interna.

D. Se demuestra un biomarcador genético de enfermedad cerebrovascular que causa demencia:

- Arteriopatía cerebral autosómica dominante con infartos subcorticales y leucoencefalopatía: mutación en el gen Notch 3, localizada en el cromosoma 19.
- Hemorragia cerebral hereditaria con amiloidosis: mutación en el gen para las proteínas precursoras de amiloide.

Criterios de exclusión

- Ausencia de lesión cerebrovascular en el estudio de RM multimodal, y
 - Evidencia de algún trastorno con la severidad suficiente para producir el deterioro cognitivo: depresión mayor, anormalidad tóxico-metabólica (precisa de investigaciones específicas), neoplasia intracraneal, hematoma subdural, hidrocefalia crónica, infección intracraneal.
- Implican un curso clínico lo suficientemente prolongado. La historia de un déficit cognitivo gradualmente progresivo antes o después del ictus sugiere la existencia de un trastorno neurodegenerativo.
 - La leucoencefalopatía isquémica debe ser difusa y extensa (periventricular y arbitrariamente al menos el 25% de la sustancia blanca total o un área de sustancia blanca superior a 10 cm²). El diagnóstico práctico de la forma específica de deterioro cognitivo vascular se plantea en el paciente que cumple el criterio A y al menos un criterio indicativo de un rol causal prominente (por ejemplo, B, C, D).

**Demencia vascular (Román et al., 1993)
Criterios NINDS-AIREN para el diagnóstico clínico de la demencia vascular (Pineda et al., 2019)**

A. Criterios obligatorios para diagnosticar demencia vascular probable:

- Demencia:** deterioro respecto al nivel previo de la memoria y al menos otras dos funciones cognitivas (orientación, atención, lenguaje, funciones visuoespaciales, funciones ejecutivas, control motor, praxias), suficiente como para interferir en las actividades diarias (independientemente de lo que interfieran las deficiencias físicas). Se excluyen pacientes con alteración del nivel de conciencia, síndrome confusional agudo, psicosis, afasia intensa o alteración sensitivomotora notable que impidan la objetivación adecuada de las alteraciones neuropsicológicas. También se excluyen los pacientes con alteraciones sistémicas u otras enfermedades cerebrales (como la enfermedad de Alzheimer) que por sí mismas pudieran explicar las alteraciones cognitivas.
- Enfermedad cerebrovascular,** demostrada a través de signos focales congruentes con ictus previo, con o sin relato de ictus previo, y evidencia de lesiones vasculares en la neuroimagen -TAC o RM- (infartos en territorios de arteria de gran calibre, o de una sola que afecta a localización estratégica para producir alteraciones cognitivas -circunvolución angular, tálamo, región frontobasal, territorios de arterias cerebrales anterior o posterior-, o infartos lacunares múltiples en ganglios basales y sustancia blanca subcortical o periventricular, o combinaciones de los anteriores).
- Relación entre los apartados 1 y 2,** inferida a partir de una o más de las siguientes circunstancias:
 - Inicio de la demencia en los 3 meses siguientes a un ictus.
 - Deterioro brusco de funciones cognitivas.
 - Progresión fluctuante o escalonada de las alteraciones cognitivas.

B. Aspectos compatibles con una demencia vascular probable:

- Alteración de la marcha en fase temprana.
- Antecedente de inestabilidad y caídas frecuentes.
- Aparición precoz de aumento de la frecuencia de micción, urgencia urinaria u otras alteraciones del control vesical no explicables por un trastorno urológico.
- Parálisis pseudobulbar.
- Alteraciones en la personalidad o el estado de ánimo.

mo, abulia, depresión, labilidad emocional, y otras alteraciones subcorticales como enlentecimiento psicomotor y alteración de funciones ejecutivas.

C. Aspectos que hacen incierto o improbable el diagnóstico de demencia vascular:

1. Trastorno precoz de la memoria y empeoramiento progresivo de la memoria y de otras funciones cognitivas, sin que aparezcan en la neuroimagen lesiones cerebrales focales que lo expliquen.
2. Ausencia de signos neurológicos focales aparte de las alteraciones cognitivas.
3. Ausencia de lesiones cerebrovasculares en TAC o RM.

D. Criterios de demencia vascular posible:

1. Demencia con signos neurológicos focales, en pacientes en los que no podemos disponer de neuroimagen confirmatoria, o en aquellos que no muestran una relación cronológica congruente entre los ictus y la demencia; también en pacientes con evidencia de enfermedad cerebrovascular, en los que la demencia tiene comienzo insidioso o evolución diferente de la esperada (mesetas prolongadas o mejorías).

E. Criterios de demencia vascular confirmada:

1. Criterios clínicos de demencia vascular probable.
2. Evidencia histopatológica de enfermedad cerebrovascular, obtenida a través de biopsia o autopsia.
3. Ausencia de más ovillos neurofibrilares y placas neuríticas de las esperadas por la edad.
4. Ausencia de otras alteraciones clínicas o anatomopatológicas capaces de explicar la demencia.

Clasificación de la demencia vascular con finalidad investigadora:

1. Demencia vascular cortical.
2. Demencia vascular subcortical.
3. Enfermedad de Binswanger.
4. Demencia Talámica.

El término “Enfermedad de Alzheimer con enfermedad cerebrovascular” corresponde a los pacientes que cumplen criterios de enfermedad de Alzheimer posible y que tienen a la vez evidencia de enfermedad cerebrovascular relevante.

Puede ser orientativo el score isquémico de Hachinski (Rodríguez García et al., 2015): comienzo agudo 2, progresión escalonada 1, curso fluctuante 1, confusión nocturna 1, preservación de la personalidad 1, depresión 1, quejas sintomáticas 1, incontinencia emocional 1, historia de hipertensión arterial 1, historia de accidente cerebrovascular 2, evidencia de aterosclerosis 1, síntomas neurológicos focales 2, signos neurológicos focales 2.

Un score de 0 a 4 sugiere causa degenerativa, un score mayor de 7 sugiere causa vascular y un score entre 4 y 6 sugiere causa mixta.

Este score demostró ser válido para demencia vascular multiinfarto.

No pudo discriminar casos de hipoperfusión crónica, infartos incompletos o demencias por otras causas vasculares.

Escala de Fazekas (Sartori et al., 2017; Gonzalo Rojas et al., 2016):

Escala	Descripción
Grado 0	Ausencia de lesiones
Grado 1	Presencia de lesiones focales no confluentes
Grado 2	Presencia de lesiones inicialmente confluentes
Grado 3	Afectación difusa confluyente

Esta escala tiene 4 grados:

1. El grado 1 puede ser considerado normal aún bajo los 65 años, pero con seguridad sobre los 65.
2. El grado 2 es patológico en menos de 75 años.
3. El grado 3 es patológico en todos los casos e implica un mal pronóstico en términos cognitivos y de sobrevida.

Escala de Koedam (Sartori et al., 2017):

Se utiliza para evaluar atrofia en región parietal asociada a variantes de EA precoz (EA presenil), los cuales pueden tener puntajes de MTA normales. La escala puntúa la atrofia parietal en corteza cingulada posterior, precúneo y regiones parietales superiores, en las 3 proyecciones ortogonales, sagital, coronal y axial.

PUNTAJE	SAGITAL	AXIAL	CORONAL
	Ancho del surco cingulado posterior y el surco parietooccipital, atrofia del precúneo	Amplitud del surco cingulado posterior y dilatación surcal en lóbulos parietales	Amplitud del surco cingulado posterior y dilatación surcal en lóbulos parietales
0	Normal	Normal	Normal
1	+	+	+
2	++	++	++
3	+++	+++	+++

Criterios de Skrobot (Gonzalo Rojas et al., 2016):

1. El examen clínico, neuropsicológico y de imagen, debe seguir lo indicado en la guía del *National Institute of Neurological Disorders* y de la *Canadian Ictus Network*. Los dominios básicos para la

evaluación cognitiva deben incluir los de función ejecutiva, atención, memoria, lenguaje y función visuoespacial.

2. Definición del DCV mayor (DVa): déficits clínicamente significativos de gravedad suficiente en al menos 1 dominio cognitivo (los déficits deben estar presentes en múltiples dominios) y alteración grave de las AIVD/AVD (independientemente de las escuelas motoras/sensitivas del evento vascular).
3. Los pacientes a los que se ha asignado un diagnóstico de DCV mayor (DVa) se subclasifican en función de la patología subyacente según corresponda.

DCV

DCV mayor (DVa)

Demencia aparecida en los 6 meses siguientes a un ictus

Demencia post ictus: DPI-EA DPI-DCL DPI-...	Demencia vascular isquémica subcortical *	Demencia multiinfarto (cortical) *	Demencia mixta: DCV-EA DCV-DCL DCV-...
--	---	---------------------------------------	---

DCL leve

Clasificación diagnóstica del deterioro cognitivo vascular (DCV) mayor (DCV mayor = demencia vascular [DVa]).

*Los pacientes que presentan también signos de una patología concomitante correspondiente a una causa no vascular establecida de demencia, como la enfermedad de Alzheimer (EA) o la demencia con cuerpos de Lewy (DCL) se clasifican como casos de demencia mixta. Se considera un DCV leve el deterioro en como mínimo 1 dominio cognitivo con un deterioro leve o inexistente de las actividades instrumentales de la vida diaria o las actividades de la vida diaria (con independencia de las escuelas motoras/sensitivas del evento vascular). (Datos tomados de Skrobot et al., 2017).

La relación temporal en un período de 6 meses del deterioro cognitivo después de un ictus diferencia la demencia post-ictus (DPI) de otras formas de DVa.

4. Se utiliza los términos “probable” y “posible” para definir la evidencia disponible.
5. La RM es el “patrón de referencia” necesario para el diagnóstico clínico del DCV. El DCV leve probable o el DCV mayor (DVa) probable es la categoría diagnóstica apropiada si la única exploración de imagen de que se dispone es la tomografía computarizada.
6. La demencia post ictus se define como un deterioro cognitivo inmediato y/o tardío que se inicia en un plazo de 6 meses tras un ictus y que no revierte.
7. Exclusiones del diagnóstico: abuso/dependencia de drogas/alcohol en los últimos 3 meses cuando se ha diagnosticado un deterioro o delirium.

Se muestran aquí los elementos clave de la guía. Puede consultarse una explicación más detallada en el texto (Skrobot et al., 2017; Nilton et al., 2018).

AVD = actividades de la vida diaria; AIVD = actividades instrumentales de la vida diaria; DCV = deterioro cognitivo vascular; DVa = demencia vascular; RM = resonancia magnética; VICCCS = *Vascular Impairment of Cognition Classification Consensus Study*.

Unidad neurovascular

La hiperemia cerebral es uno de los mecanismos fundamentales de la homeostasis del sistema nervioso central. Debido también a este mecanismo, el oxígeno y los nutrientes se mantienen en niveles satisfactorios, mediante vasodilatación y vasoconstricción. La hiperemia cerebral, o acoplamiento, se logra mediante un grupo de células, estrechamente relacionadas entre sí; llamada unidad neurovascular (NVU). La unidad neurovascular está compuesta por neuronas, astrocitos, células endoteliales de la barrera hematoencefálica (BHE), miocitos, pericitos y componentes de la matriz extracelular. Estas células, a través de su íntima relación anatómica y química, detectan las necesidades de suministro neuronal y desencadenan las respuestas necesarias (vasodilatación o vasoconstricción) para tales demandas (Ladecola et al., 2017; Muoio et al., 2014).

III. Demencia frontotemporal variante conductual

El espectro de la Degeneración Lobar Frontotemporal (DLFT) abarca a un grupo heterogéneo de trastornos neurodegenerativos con diferentes asociaciones genéticas y neuropatológicas que manifiestan una fenomenología compatible con los distintos síndromes clínicos de la Demencia Frontotemporal (DFT) (Neary et al., 1998; McKhann et al., 2001; Josephs, 2008; Josephs et al., 2011).

La DLFT constituye la segunda causa más frecuente de demencia de inicio temprano (antes de los 65 años) (Albert et al., 1974; Ratnavalli, et al., 2002; Rosso et al., 2003).

El fenotipo clínico en la Degeneración Lobar Frontotemporal refleja la distribución anatómica de la patología más que el proceso neuropatológico subyacente (Weingarten et al., 1975; Joynt & Shoulson, 1979; Schöneck et al., 2022). Los rasgos clínicos cardinales de todas las DLFT incluyen cambios progresivos en las funciones ejecutivas, trastornos de conducta como desinhibición y apatía, trastornos del lenguaje y trastornos motores, un grupo de síntomas y signos de etiología neurodegenerativa progresiva caracterizados por atrofia de los lóbulos frontal y temporal anterior.

Los cuadros más prevalentes se hallan relacionados con el depósito intraneuronal de proteína tau (*tu-*

bulin associated unit), una de las proteínas asociadas a los microtúbulos (*microtubule associated proteins – MAPs*) cuya función es la estabilización de los microtúbulos axonal esa través de la interacción con la tubulina (Gu et al., 2017) y con la proteína de unión al ADN de respuesta transactiva de 43kDa (*Transactive response DNA-binding protein of 43 kDa–TAR-DNA- 43*) o TDP-43 perteneciente a la familia de las ribonucleoproteínas heterogéneas nucleares (hnRNPs) involucrada en la regulación del procesamiento del ARN y empalme (*splicing*) alternativo (Krecic & Swanson, 1999; Neumann et al., 2006; Rascovsky et al., 2007).

Se describen dos formas de presentación principales que se tipifican en función de sus manifestaciones clínicas más prevalentes: (i) la variante conductual de la demencia frontotemporal (DFTvc) (Peet et al., 2021) caracterizada por trastornos neuropsiquiátricos, compromiso de la personalidad y de la cognición social, afectando la conducta con incapacidad de ajustarse a las reglas de comportamiento y de respetar las normas de decoro y (ii) afasia progresiva primaria (APP) (Mesulam, 1982, 2001; Hodges & Patterson, 2007; Gorno-Tempini et al., 2011; Mesulam et al., 2021;), en donde se observa deterioro insidioso en las habilidades lingüísticas. La APP se divide a su vez en función del patrón de lenguaje afectado en APP variante semántica (APP-S), APP no fluente o agramática (APP-G), y APP logopénica (APP-L), esta última más frecuente en la enfermedad de Alzheimer (EA) (Hodges & Patterson, 2007; Mesulam et al., 2021; Kamalian et al., 2022). Cada uno de estos síndromes presenta síntomas clínicos distintivos y neuroimágenes y hallazgos patológicos más o menos característicos (Geraudie et al., 2021), sin embargo, en la práctica clínica existe una considerable superposición y heterogeneidad (Josephs et al., 2011; Spinelli et al., 2017; Turcano et al., 2020; Kamalian et al., 2022).

Epidemiología

La incidencia de la DFT varía según las series y los criterios diagnósticos aplicados, entre un 1/100.000 personas-años hasta 8/100.000 personas-años (Onyike & Diehl-Schmid, 2013; Turcano et al., 2020). La prevalencia estimada en distintas series presenta una amplia variación con valores entre 2/100.000 y 20/100.000 (Johnson et al., 2005; Onyike & Diehl-Schmid, 2013; Turcano et al., 2020; Hendriks et al., 2022).

La edad de inicio de la DFTvc es típicamente menor de 65 años con una edad promedio de 58 años (Rosso et al., 2003; Nilsson et al 2014; Moore et al.,

2020). La incidencia y la prevalencia tienden a disminuir en adultos mayores, sin embargo, según los criterios aplicados aún se pueden hallar casos de comienzo tardío entre los 70 y 80 años. De hecho, se ha descrito una minoría de casos de demencia frontotemporal clínicamente definida –ocasionalmente con neuropatología acorde– en individuos con demencia de comienzo tardío (Moore et al., 2020).

Genética

Las formas familiares de DLFT(DLFTf) representan un 40-50% de los pacientes y un 10-15% de los casos están asociados con una mutación genética autosómica dominante (Nilsson et al 2014; Moore et al., 2020). Estas mutaciones presentan una penetrancia superior al 95% para MAPT (Foster et al., 1997; Hutton et al., 1998; Ghetti et al., 2015) y 70-90% para el gen de la progranulina (GRN) (Baker et al., 2006; Nilsson et al 2014; Moore et al., 2020) y C9orf72 (Gómez-Tortosa et al., 2013; Pletnikova et al., 2014; Smeyers et al., 2021).

Otras mutaciones genéticas, menos frecuentes, incluyen el gen CHMP2B (*charged multivesicular body protein 2b*) codificado en el cromosoma 3 (3p11.2) (Skibinski et al., 2005; Musaeus et al., 2021; Roos et al., 2022) y el gen VCP (*valosin-containing protein*) codificado en el cromosoma 9 (9p13.3) (Kakizuka, 2008; Neumann et al., 2007; Sarracín et al., 2018).

Neuropatología

Por convención, se reserva la denominación DLFT para describirlos correlatos neuropatológicos de los síndromes clínicos asociados a la DFT, a las APP y a otros cuadros relacionados.

En la macroscopía, la DFT suele presentar atrofia frontopolar y temporopolar progresivas y frecuentemente circunscritas, respetando las áreas primarias. En el examen microscópico se observa pérdida celular –particularmente de neuronas piramidales– y degeneración microvacuolar en las capas superficiales II y III de las neocortezas corteza frontal y temporal con gliosis cortical asociada (Mackenzie & Neumann, 2016; Liu et al., 2019; Younes & Miller, 2020).

En los últimos años se ha descrito compromiso de estructuras subcorticales del prosencéfalo basal, lóbulo temporal mesial (amígdala e hipocampo), ganglios basales (núcleo caudado, putamen, globo pálido y núcleo accumbens), diencéfalo (tálamo e hipotálamo), epítalamo (habénula) tallo cerebral y cerebelo en la fisiopatología de diferentes variantes de la DFT (Bocchetta et al., 2021).

Se ha hallado también superposición genética, neuropatológica y clínica entre DFT/APP, esclerosis lateral amiotrófica (ELA) y trastornos del movimiento antes considerados parkinsonismos atípicos o parkinsonismos plus (Mark, 2001) como la degeneración corticobasal (DCB) (Rebeiz et al., 1967; Armstrong et al., 2013; Alexander et al., 2014) y la parálisis supranuclear progresiva (PSP) o enfermedad de Steele-Richardson-Olszewski (Steele et al., 1964; Boxer et al., 2017; Höglinger et al., 2017). Esto llevó a la nueva clasificación de estos cuadros como proteinopatías (Bayer, 2015; Campese et al., 2021; Chopra et al., 2022), adscribiendo los mismos a diferentes perfiles genéticos.

No han faltado indicadores de neuroinflamación (Bright et al., 2019) como tampoco descripciones incidentales de cuadros mixtos, con presencia de más de una proteinopatía comórbida (Forrest et al., 2019).

Correlación clinicopatológica

Los criterios diagnósticos de la DFTvc evolucionaron en el tiempo, desde los propuestos por los grupos de Lund y Manchester (Neary et al., 1998) teniendo vigencia actual los del grupo internacional de 2011 (Rascovsky et al., 2011).

En función del hallazgo de depósitos de proteínas anormales, las proteinopatías más frecuentes en la DLFT incluyen a las proteinopatías TDP-43 y a las taupatías.

Las taupatías primarias se clasifican en función de las isoformas presentes en las inclusiones citoplasmáticas, i.e., taupatías 3R, 4R o 3R:4R. Esta nomenclatura describe a las taupatías que se componen predominantemente de isoformas con 3, 4 o una relación 3/4 equilibrada entre dominios potenciales de unión a los microtúbulos de las secuencias repetitivas (*microtubule-binding potential repeat domains* – MTBDs) (Andreadis et al., 1992; Campese et al., 2021).

Entre las taupatías clásicamente se ha descrito a la enfermedad de Pick (EPi) (Pick, 1892) –la cual sólo parcialmente se superpone con algunos casos de la variante conductual de la demencia frontotemporal (DFTvc) (Kovacs, 2017)– como la clásica taupatía 3R, mientras que las taupatías 4R incluyen a la Parálisis Supranuclear Progresiva (PSP), a la degeneración corticobasal (DCB), a la enfermedad con granos argirofílicos (*argyrophilic grain disease* – AGD) (Ferrer et al., 2008; Rodríguez & Grinberg, 2015; Gil et al., 2019; Wurm et al., 2020) y a las taupatías globulares gliales (*globular glial tauopathies*) (Ahmed et al., 2013; Forrest et al., 2021).

Los trastornos patológicos asociados con TDP-43 se engloban bajo el término DLFT-TDP (Mackenzie et al., 2011; Josephs et al., 2011; Mackenzie & Neumann, 2016) y responden por la mayoría de los casos de DLFT (Josephs et al., 2004; Lipton et al., 2004).

La DLFT-TDP43 incluye los cuadros clínicos de la demencia frontotemporal–parkinsonismo TDP-43/progranulina (DFTP-PRGR); la demencia frontotemporal–enfermedad de motoneurona (DFT-EMN) (Strong et al., 2017; Huynh et al., 2020; Cividini et al., 2021) asociada a una expansión repetitiva del hexanucleótido GGGGCC (G4C2) en el gen C9orf72 (De Jesus-Hernández et al., 2011; Neumann & Mackenzie, 2019) y la demencia semántica (Klimova et al., 2018; Mendez et al., 2020; Chapman et al., 2020).

El fenotipo clínico de las mutaciones C9orf72 (la forma genética más común de DFT) es complejo pero con frecuencia se hallan rasgos neuropsiquiátricos más o menos prominentes –incluyendo ansiedad, ideas delirantes y falsas identificaciones del esquema corporal– que pueden orientar el diagnóstico (Mahoney et al., 2012; Devenney et al., 2016).

Algunas diferencias fenotípicas, particularmente en las manifestaciones motoras, suelen ser relativamente características de las variantes genéticas, lo cual favorece una aproximación más ajustada al diagnóstico clínico de estos cuadros (Tipton et al., 2022).

Tau y taupatías

La mayoría de las mutaciones son hereditarias, autosómicas dominantes y con elevada penetrancia. La edad de presentación de los primeros síntomas suele hallarse entre los 45 y los 65 años de edad, pero varía según el tipo de mutación, habiéndose descrito casos de inicio temprano (inicio en la segunda década de vida) o tardíos (de inicio en la octava década) (Dermecourt et al., 2012). El cuadro clínico progresa por aproximadamente 10 años, dependiendo en parte de la presencia de comorbilidades.

Las mutaciones en el gen de MAPT, responden por el 45% de las formas típicas de DFT y APP además de una variante de demencia frontotemporal con parkinsonismo asociada al cromosoma 17 (*Frontotemporal dementia with parkinsonism-17* – FTDP-17) conocida como enfermedad de Wilhelmsen-Lynch (Lynch et al., 1994; Fahn et al., 1994).

La estructura de los filamentos de proteína tau de la enfermedad de Alzheimer (EA), la enfermedad de Pick (EPi), la degeneración corticobasal (DCB), la parálisis supranuclear progresiva (PSP), la encefalopatía traumá-

tica y la demencia pugilística o “punch-drunk syndrome” (Martland, 1928; Mariani et al., 2020; Fusco et al., 2022) es característica para cada uno de estos cuadros.

La enfermedad con granos argirofílicos (*argyrophilic grain disease* – AGD) es una taupatía límbica 4R de las personas mayores que presenta inclusiones argirofílicas en las dendritas asociadas con depósitos de proteínas tau anormales en neuronas, células de la astrogliá y de la oligodendroglía (Itagaki et al., 1989). Si bien no existe una clara tipificación del cuadro lo que impide elaborar criterios diagnósticos útiles en la práctica, se ha descrito deterioro cognitivo lentamente progresivo, sintomatología psiquiátrica prominente e incontinencia urinaria de comienzo tardío, aunque se han descrito formas tempranas (Wurm et al., 2020).

La taupatía globular glial (*globular glial tauopathy* – GGT) (Forrest et al., 2021) es un subtipo de taupatía DLFT definida por un consenso internacional (Ahmed et al., 2013) que responde por menos de un 10% de los casos de taupatía DLFT familiar (fDLFTtau) (Burrell et al., 2016). La GGT se caracteriza por la presencia de inclusiones astrogliales globulares (*globular astroglial inclusions* – GAIs) e inclusiones globulares oligodendrogliales (*globular oligodendroglial inclusions* – GOIs) citoplasmáticas inmunorreactivas a tau 4R hiperfosforilada.

Clínicamente estos pacientes presentan cuadros con compromiso variable del lenguaje (APP), conducta (DFTvc), síndrome de neurona motora superior, trastornos de memoria y síndrome de Richardson (Hauw et al., 1994; Kouri et al., 2011; Bayram et al., 2020). Esta fenomenología se explica por la distribución regional de la neuropatología y se han propuesto tres subtipos patológicos: tipo I con compromiso predominante de la sustancia blanca (GOIs a nivel frontal y temporal); tipo II con una distribución más limitada afectando a la sustancia gris y blanca del sistema piramidal (GOIs en la corteza precentral y/o fascículo piramidal) y tipo III con distribución más inespecífica (GAIs en la corteza precentral, frontal y temporal, con compromiso neuronal de los cuernos anteriores espinales y/o degeneración del fascículo piramidal) (Ahmed et al., 2013).

La astrogliopatía tau relacionada con la edad (*aging-related tau astrogliaopathy* – ARTAG), define un espectro de neuropatología tau 4R astrogliá que se presenta predominantemente en individuos mayores de 60 años (Kovacs et al., 2016). La presentación de este cuadro es variable y no existen criterios diagnósticos que permitan una aproximación clínica confiable. Se afectan con mayor frecuencia las regiones

subpial, subependimaria y perivascular siendo menos frecuente el compromiso de las sustancias gris y blanca cerebrales.

Las estructuras de los filamentos de proteína tau de la demencia familiar británica (*Familial British Dementia* – FBD) (Worster-Drought et al., 1940; Mead et al., 2000) y de la demencia familiar danesa (*Familial Danish Dementia* – FDD) (Holton et al., 2002) causadas por mutaciones en el gen BRI2 de la proteína integral de membrana 2b (*integral membrane protein 2b* – ITM2b) (Yin et al., 2021) son similares a los hallados en la EA y en la taupatía primaria relacionada con la edad (*primary age-related tauopathy* – PART) (Shi et al., 2021).

La PART se caracteriza por presentar degeneración neurofibrilar en corteza temporal mesial, prosencéfalo basal, tronco encefálico y corteza y bulbo olfatorio (Crary et al., 2014).

La taupatía multisistémica con demencia presenil (*multiple system tauopathy with presenile dementia* – MSTD), causada por una mutación en la posición +3 del intrón 10 del gen MAPT (IVS10+3), se caracteriza por parálisis de la mirada vertical superior, desinhibición, bradicinesia y demencia progresiva (Spillantini et al., 1997; Murrell et al., 1997; Spin et al., 2008; Hoq et al., 2023). Neuropatológicamente se hallan abundantes inclusiones filamentosas de tau 4R en neuronas y células gliales (astrocitos y oligodendrocitos) difusamente distribuidas en las sustancia gris y blanca del SNC.

Hasta el momento, los estudios de nuevos radioligandos desarrollados para unirse a la proteína tau no han demostrado ser particularmente útiles en la DFT (Greaves & Rohrer, 2019).

TARDBP y proteinopatías TDP-43

La variante asociada con el gen TARDBP en el cromosoma 1p36.22 (*transactive response DNA binding protein*) que codifica la proteína TDP-43 (*transactive response binding DNA protein*, 43kDa) también se encuentra en mutaciones de GRN y repetición de exón en C9orf72 (Mosca et al., 2012; Shao et al., 2022). Dentro del espectro clínico, representa casi el otro 50% de los casos de DFTvc y la mayoría de los casos con APP-S (variante semántica) (Caroppo et al., 2016). Es importante destacar también que esta forma de depósito es la más frecuentemente encontrada en la esclerosis lateral amiotrófica (Prasad et al., 2019) y en aquellos casos de asociación entre DFT-ELA (Janssens & Van Broeckhoven, 2013).

La DFT-TDP-4 ha sido reclasificada en subtipos según la genética, la clínica y la neuropatología (Sivasathiseelan et al., 2019; Neumann et al., 2021).

Una característica específica de la DLFT-TDP-43 debida a mutaciones del gen C9orf72 es la presencia de inclusiones adicionales TDP-43 negativas y ubiquitina y p62 positivas resultantes de una expansión anormal de la secuencia repetitiva del hexanucleótido GGGGCC (G4C2) en el primer intrón del gen. El fenotipo clínico de las mutaciones C9orf72 es complejo pero son frecuentemente prominentes los síntomas neuropsiquiátricos, incluyendo ansiedad, ideas delirantes y falsas identificaciones del esquema corporal (Mahoney et al., 2012).

La variante relacionada con FUS/TLS (*fused in sarcoma/translated into liposarcoma*) es menos frecuente, representando <5% de los casos (Kwiatkowski et al., 2009; Abramzon et al., 2020).

Clínica

Demencia Frontotemporal variante conductual

La variante conductual de la demencia frontotemporal (DFTvc) es el síndrome clínico más común en adultos menores de 65 años e incluye como síntomas más específicos el deterioro de la conducta social y de las funciones ejecutivas, la pérdida de la iniciativa y cambios en la personalidad lo que genera estrés y sobrecarga a familiares y cuidadores (Ratnavalli et al., 2002; Mioshi et al., 2013; Devenney et al., 2019).

Los criterios diagnósticos más recientes para la DFTvc fueron propuestos en 2007 (Rascovsky et al., 2007).

Los síntomas tempranos son sutiles, insidiosos, raramente referidos por el paciente y las formas más leves a menudo son confundidas con un cuadro depresivo. Se deberá tener en cuenta que lo que muchas veces se interpreta como un síndrome depresivo en realidad es parte de un cuadro de apatía. La apatía debe ser considerada como un síndrome clínico específico ya que se observa en el 62% al 89% de los pacientes con DFT (Radakovic & Abrahams, 2018) y ha sido propuesta como una forma de presentación o variante de la DFTvc (Snowden et al., 2001). Definida inicialmente por Marin (Marin, 1991), ha sido redefinida más recientemente con un enfoque más relacionado con los mecanismos neurales subyacentes (Brown & Pluck, 2000; Levy & Dubois, 2006).

Cuando se manifiestan trastornos conductuales más floridos o con formas de presentación desinhibidas suelen atribuirse a una enfermedad psiquiátri-

ca y deben ser diferenciadas de las psicosis tardías, lo cual suele generar una demora en el diagnóstico de varios años. Estas variantes se caracterizan por presentar compromiso prominente de la conciencia social y emocional, afectando el razonamiento moral, la empatía, la teoría de la mente, el control conductual y el juicio metacognitivo (Miller & Llibre Guerra, 2019).

Confrontados con sus fallas los pacientes se muestran desinteresados e imperturbables, siendo frecuentes la rigidez mental, la incapacidad para apreciar aspectos sutiles del lenguaje (ironía) (Kipps et al., 2009a), la concretización del pensamiento, la alexitimia y la falta de empatía. También se han descrito cambios en la conducta alimentaria (atracones de dulces), conductas obsesivo-compulsivas o el síndrome de Klüver-Bucy (Klüver & Bucy, 1938).

La memoria se halla típicamente preservada en los estadios tempranos de la enfermedad. El trastorno cognitivo se relaciona con alteraciones en la concentración (atención sostenida), usualmente por compromiso de la memoria de trabajo. Invariablemente se observan trastornos en la planificación y en la organización de actividades complejas, reflejo de la incapacidad para la asignación de prioridades y de la pérdida de la flexibilidad cognitiva.

En la década de los años 90 se intentó caracterizar dos formas de presentación basadas en la topografía lesional más conspicua, la DFTvc tipo Frontal (vfDFT) (Gregory et al., 1999) donde predominan las alteraciones conductuales como apatía (medial), desinhibición (orbitobasal), rasgos disejecutivos (prefrontal dorsolateral) y la DFTvc tipo Temporal (vtDFT) (Edwards-Lee et al., 1997; Seeley et al., 2005) con mayor frecuencia de trastornos psiquiátricos como apatía o excentricidad (temporopolar y frontobasal) y trastornos del lenguaje (Perry & Hodges, 2000).

En la progresión tienden a solaparse con otros síndromes del espectro de la DLFT como DFT-ELA (síntomas de primera y segunda motoneurona), DCB y PSP (parkinsonismo y trastornos oculomotores), trastornos urinarios, reflejos primitivos y trastornos psiquiátricos o fenocopias (Seeley, 2019).

Demencia Frontotemporal variante conductual. Subtipos fenotípicos

Los pacientes con la variante temporal de DFT (vtDFT) (Seeley et al., 2005; Josephs et al., 2009; O'Connor et al., 2017; Erkoyun & Pijnenburg, 2021) presentan disfunción selectiva de las áreas temporales anteromesiales y frontobasales.

En esta variante se describe la presencia de prosopagnosia –la cual no se observa habitualmente en la

DFTvc en la APP-S-, aparte los trastornos conductuales (desinhibición, pérdida de empatía, compulsiones y apatía/inercia en las formas iniciales y cambios dietarios con hiperoralidad más prominentes que en otras formas de DFT), trastornos del lenguaje (dificultad en el hallazgo de vocablo y anomia) y de la memoria episódica (Ulugut Erkoyun et al., 2020). Generalmente evolucionan a afasia con perseveración verbal y ecolalia. El lenguaje deviene vacío de significado, reducido en volumen y con concretización del pensamiento.

En aquéllos con compromiso predominante del lóbulo temporal derecho (vtdDFT) se describió mayor compromiso en las actividades sociales, observándose incapacidad de regular las relaciones sociales, agitación e irritabilidad marcada con frecuente agresividad verbal y física (Erkoyun & Pijnenburg, 2021) (ver Figura 1). Los pacientes con compromiso predominante en el lóbulo temporal izquierdo (vtiDFT) en cambio, suelen conducirse en forma afable sin mayor afectación de la conducta social y presentando sobre todo alteraciones en las funciones lingüísticas (Josephs et al., 2009). Llamativamente, uno de los casos descritos para vtiDFT que presentó síntomas similares a los observados en la vtdDFT, correspondía a una paciente con dominancia manual izquierda, destacando aún más las posibles diferencias en el procesamiento diferencial de los distintos dominios cognitivo-conductuales por parte de los hemisferios cerebrales (Seeley et al., 2005).

La superposición sintomática de la vtdDFT con otras demencias (v. g. EA) y otras formas clínicas del espectro de la DLFT (DFTvc y APP-S) dificultan su caracterización y reconocimiento temprano, estando por el momento excluida de los distintos criterios diagnósticos.

Diagnóstico diferencial de la DFT

Algunas formas de presentación de la DFT requieren de una cuidadosa caracterización dada la gran heterogeneidad observada en su fenomenología clínica y neuropatológica.

Muchas veces se observan síndromes compatibles con el diagnóstico de EA pero que genética y neuropatológicamente integrarían el espectro de las DFT, otras veces cuadros que reúnen criterios clínicos para una DLFT son genética y neuropatológicamente distintos pudiendo ser adscritos a otra proteinopatía conocida o aun a la EA y también es posible hallar cuadros que presentan una fenomenología clínica compatible con el diagnóstico de DFT pero que sin embargo no se asocian con ningún perfil genético o anatomopatológico evidente.

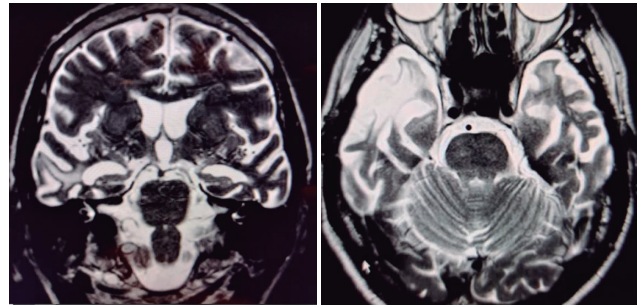


Figura 1. IRM de encéfalo secuencia T2 de un paciente de 69 años que presentaba marcada irritabilidad y trastornos de conducta. A. Corte coronal donde se observa marcada atrofia temporal derecha, “en hoja de cuchillo”. B. Corte axial donde podemos observar marcada atrofia del polo temporal derecho.

En el primer grupo se han descrito distintos cuadros con sintomatología tipo EA que no expresan genética ni neuropatología compatibles con ésta pero que en cambio se asocian con las taupatías primarias, las proteinopatías TDP-43 u otros síndromes aun mal caracterizados. Entre ellos se han descrito la encefalopatía TDP-43 predominantemente límbica relacionada con la edad (*LATE-Limbic-predominant age-related TDP-43 encephalopathy*) (Nelson et al., 2019).

En el segundo grupo podemos hallar algunas formas atípicas de la EA, las cuales también han atravesado por distintas etapas en su definición y nomenclatura. La que fuera descrita inicialmente como variante frontal de la EA pasó a ser conocida como variante disejectiva conductual de la EA y síndrome disejectivo progresivo debido a EA. Entre un 10 y un 40% de los pacientes diagnosticados clínicamente como variante conductual de la DFT presentan patología de Alzheimer en PET para amiloide (Rabinovici et al., 2011; Ossenkoppele et al., 2013) o en el examen patológico posmortem (Varma et al., 1999; Forman et al., 2006; Alladi et al., 2007; Beach et al., 2012). El segundo consenso del grupo de trabajo internacional (*International Working Group – IWG-2*) liderado por Bruno Dubois (Dubois et al., 2014) incorporó el fenotipo frontal de la EA como un síndrome conductual progresivo con biomarcadores positivos para EA con compromiso concurrente de las funciones ejecutivas en la evaluación cognitiva.

Finalmente, en el tercer grupo hallamos el síndrome de fenocopia de la DFTvc (fDLFTvc) y las psicosis tardías. Un número de pacientes categorizados como DFTvc posible, en su mayoría varones, no progresan clínicamente a DFTvc probable según los criterios diagnósticos vigentes (Mioshi et al., 2010; Rascovsky et al., 2011; Beach et al., 2012; Perry et al., 2017) y permanecen relativamente estables en esa categoría por-

varios años (Hornberger et al., 2008, 2009; Kipps et al., 2009b), es el síndrome de fenocopia de la DFTvc.

Por otro lado, la aparición de síntomas psicóticos en las personas mayores –i.e., psicosis tardías– generan importantes dudas diagnósticas, ya que si bien se presentan fuera de los rangos etarios de las psicosis clásicas, su fenomenología clínica hace sospechar una forma de inicio tardío de la DFTvc (Vijverberg et al., 2017; Miller & Llibre Guerra, 2019; Overbeek et al., 2020).

La incidencia de trastornos psicóticos no afectivos en mayores de 60 años, particularmente la psicosis esquizo-freniforme de comienzo muy tardío (*very late-onset schizophrenia-like psychosis*–VLOSL) (Belbeze et al., 2020) alcanza un 37,66 por 100.000 personas-años en riesgo y el incremento sería más pronunciado en mujeres con la progresión del envejecimiento (Stafford et al., 2019).

La evaluación neuropsicológica puede contribuir al diagnóstico diferencial entre la DFTvc y las enfermedades psiquiátricas, incluyendo las psicosis tardías. Si bien las pruebas para funciones ejecutivas son de aplicación mandatoria en estos pacientes, no han permitido discriminar entre estos cuadros con suficiente significación estadística (Overbeek et al., 2020).

La administración de pruebas de denominación por confrontación, e. g., el test de denominación de Boston (*Boston Naming Test* – BNT) (Kaplan et al., 2001; Serrano et al., 2001), pruebas de abstracción y conceptualización verbal, e.g., la subescala de similaridades del WAIS (Wechsler, 2008) o del WASI (Wechsler, 2011) que evalúan la conceptualización verbal y el razonamiento abstracto han mostrado una elevada probabilidad de diferenciar la DFTvc (menores puntajes) de las psicosis primarias (mayores puntajes). El test que alcanzó mayor significación estadística fue el BNT (Overbeek et al., 2020). Es interesante notar que estas pruebas comparten componentes semánticos del lenguaje y la memoria, usualmente atribuidos al lóbulo temporal.

Manejo terapéutico

Si bien en los últimos años ha habido un importante avance en las posibilidades diagnósticas de las enfermedades y síndromes del espectro de la DLFT, su manejo continúa siendo básicamente sintomático (Khoury et al., 2021). En ausencia de tratamientos farmacológicos específicos, curativos, etiológicos o que puedan ralentizar el curso clínico por mecanismos fisiopatológicos, se deberá considerar una aproximación integral cognitiva conductual dirigida al paciente y a sus cuidadores, la estimulación cognitiva, la rehabilitación neurolingüística y el empleo de fármacos que permitan controlar los síntomas más disruptivos.

Un plan de actividades físicas y de interacción social podría favorecer el mantenimiento de la integración del paciente a su círculo de allegados (Savage et al., 2013; Devenney et al., 2019).

Los objetivos generales del tratamiento buscan retardar la manifestación de los síntomas, actuar sobre el deterioro cognitivo, controlar los trastornos de conducta y enlentecer el ritmo evolutivo. Se recomienda en la elección de los fármacos respetar los criterios de Preskorn (Preskorn, 1994), inicialmente propuestos para el tratamiento de la depresión pero de aplicación universal. Los mismos se resumen en la sigla STEPS: Seguridad, Tolerancia, Eficacia, Precio y Sencillez, asegurando en todo momento la mejor calidad de vida posible.

Los síntomas conductuales pueden ser una expresión fundamental de la enfermedad, a veces específicos y su conocimiento muchas veces permitirá elaborar una aproximación diagnóstica más ajustada. En todos los casos se deberá estar atentos a su aparición para planificar una intervención temprana, ya que son predictivos de éxitos o fracasos terapéuticos.

La conducta más racional aconseja tratar primero el síntoma más disruptivo empleando drogas específicas para ese síntoma cuando sea posible, evitar la polifarmacia, reevaluar periódicamente para discontinuar de ser necesario y, en ese caso, proceder a la discontinuación con reducción progresiva de las dosis. Cuando sea preciso asociar fármacos, es aconsejable seleccionarlos buscando la mayor eficacia terapéutica sin potenciación de efectos adversos. De ser posible seleccionar un tratamiento en el cual los fármacos no tengan interacciones farmacológicas y presenten diferentes vías de eliminación.

Se deberá tener especial cuidado con el uso de los inhibidores de acetilcolinesterasa, ya que se han descrito exacerbaciones sintomáticas en pacientes con DLFT (Devenney et al., 2019).

La psicoeducación y las redes de apoyo para cuidadores y familiares son mandatarios cuando se diagnostica un síndrome del espectro de la DLFT –particularmente en la DFTvc–, ya que los trastornos de conducta en pacientes adultos jóvenes y muchas veces laboralmente activos, inevitables en estos cuadros, generan una gran sobrecarga emocional y distrés en todo el grupo familiar (Younes & Miller, 2020).

Conclusiones

Las patologías del cerebro humano envejecido son complejas y la norma es la presencia de múltiples afectaciones comórbidas, existiendo marcada variación interindividual en los fenotipos neuropatológicos (Neuropathology Group, 2001).

En las últimas décadas ha habido grandes avances en nuestra comprensión de la DLFT, considerando sus características genéticas, clínicas, neuroimagenológicas y neuropatológicas. Es probable que en un futuro cercano se pueda mejorar nuestra capacidad de diagnóstico clínico en estadios tempranos, prodrómicos o aún presintomáticos, favoreciendo las diversas posibilidades de gestión y de toma de decisiones. De hecho ya se observan avances en el tratamiento farmacológico de las demencias incluyendo los fármacos biológicos y la terapia génica.

Mientras tanto, ante los constantes avances en el desarrollo de biomarcadores se hace necesario disponer de ese arsenal para su empleo en la práctica clínica habitual y no sólo en la investigación, siendo aconsejable el desarrollo de guías y protocolos que provean las recomendaciones pertinentes.

IV. Encefalopatía predominantemente límbica por tdp-43 relacionada a la edad (LATE)

La Encefalopatía predominante Límbica por TDP-43 relacionada a la edad (*Limbic predominant age-related TDP-43 encephalopathy*: LATE) es una proteinopatía por TDP-43 de la edad avanzada, especialmente en sujetos mayores de 80 años (Nelson et al., 2019).

El curso clínico de los pacientes con LATE se ha caracterizado como un síndrome de deterioro cognitivo a predominio amnésico que puede evolucionar a una demencia similar clínicamente a la enfermedad de Alzheimer (EA) (Nag et al., 2017; Wilson et al., 2013).

Antecedentes históricos del diagnóstico de LATE

Históricamente, la primera manifestación patológica reconocida de LATE fue la pérdida profunda de neuronas del hipocampo y gliosis, denominada esclerosis del hipocampo (Dickson et al., 1994). Si bien actualmente se sabe que la esclerosis del hipocampo está asociada, no es específica ni suficiente para el diagnóstico de LATE (Nelson et al., 2013).

En 2006, se descubrió TDP-43 fosforilada como la proteína de la enfermedad en las inclusiones ubiquitinadas que son características de esclerosis lateral amiotrófica (ELA) y la mayoría de los casos de degeneración lobar frontotemporal (DFT), conocida como DFT-TDP (Neumann et al., 2006). Un año después, se describe por primera vez la presencia de inclusiones de TDP-43 relacionadas a esclerosis del hipocampo y EA (Amador-Ortiz et al., 2007). En 2011 se publica el primer artículo que asocia la proteinopatía por TDP-43 con un cuadro demencia tipo Alzheimer (Pao et al., 2011).

Otro hito importante relacionado al reconocimiento de la LATE es la inclusión por la NIA-AA del concepto de sospecha de patofisiología no EA (*Suspected non-Alzheimer disease pathophysiology*: SNAP) basado en biomarcadores que denotan neurodegeneración similar a la EA en individuos sin β -amiloidosis, ya que estaría dando un precedente en la inclusión dentro de criterios diagnóstico de entidades clínicamente similares a la EA pero otra neuropatología como la proteinopatía por TDP-43 y esclerosis del hipocampo en demencias de curso similar a la EA (Jack et al., 2012).

Actualmente, el término LATE pretende abarcar varias designaciones previamente utilizadas relacionadas con la proteinopatía TDP-43 que pueden estar asociadas con el deterioro cognitivo, incluida la esclerosis del hipocampo, la esclerosis del hipocampo del envejecimiento, la demencia por esclerosis del hipocampo, la TDP-43 relacionada con la edad cerebral con esclerosis y las patologías TDP-43 en los ancianos (Nelson et al., 2019).

Criterios diagnósticos actuales

Siguiendo la convención propuesta por el grupo de trabajo de la NIA-AA para los criterios neuropatológicos de la enfermedad de Alzheimer (Montine et al., 2012), es correcto utilizar el término LATE para referirnos a la enfermedad clínico-patológica, y LATE-NC como el término para indicar cambios neuropatológicos LATE.

En la actualidad, LATE sólo se puede diagnosticar con certeza en la autopsia mediante anatomía patológica. El diagnóstico de LATE-NC en la autopsia requiere la detección de depósitos patológicos de proteína TDP-43 en el cerebro, especialmente en la amígdala y el hipocampo.

Los hallazgos más característicos neuropatológicos de LATE-NC incluyen:

- Inclusiones citoplasmáticas en gran mayoría fosforiladas de TDP-43 (y pérdida de patrón nuclear).
- Pérdida neuronal y astrocitosis en el CA1 sector del hipocampo, así como en el subículo, corteza entorrinal, y amígdala con atrofia en estas áreas.
- La esclerosis del hipocampo, aunque no es específica de la patología ni necesaria para el diagnóstico; y generalmente presente en un subconjunto de casos más graves de LATE (Nelson et al; 2019).

Si bien sin la anatomía patológica no es posible realizar diagnóstico de LATE, existe evidencia de ciertos hallazgos que pueden sugerir más riesgo de presentar LATE-NC, principalmente en comorbilidad con cambios neuropatológicos de EA (ADNC) como, por ejemplo:

- Inicio en *oldest old* (mayores de 80 años).
- Más rápida progresión en comorbilidad con ADNC, aunque progresión más lenta como patología única.
- Mayor predominancia del compromiso límbico tanto clínico (más déficit en memoria episódica) como imagenológico (más atrofia hipocámpal) de una Demencia tipo Alzheimer (Nag et al., 2017; Josephs et al., 2017; Gauthreaux et al., 2022).

Otro punto importante para considerar es el uso de biomarcadores en líquido cefalorraquídeo y/o PET cerebral que si bien actualmente no permiten el diagnóstico de LATE ya que no existe ningún específico para esta patología, utilizando los criterios AT (N) para el diagnóstico de EA (Jack et al., 2018) la presencia en un paciente *oldest old* con un síndrome de deterioro cognitivo a predominio amnésica con los siguientes perfiles de biomarcadores:

- A - T - N + puede sugerir un posible LATE.
- A + T - N + pueden sugerir una posible comorbilidad de EA con LATE.

LATE es una enfermedad cuyo reconocimiento tiene pocos años, aunque con una gran relevancia debido a su alta prevalencia en *oldest old*. Aun el diagnóstico de esta entidad no es posible en la práctica asistencial ya que requiere de la confirmación por anatomía patológica. Sin embargo, algunos hallazgos clínicos e imagenológicos, así como algunos perfiles de biomarcadores convencionales en pacientes fundamentalmente en mayores de 80 años pueden sugerirnos la presencia de LATE.

Conflictos de interés: los autores declaran no tener conflictos de interés.

Agradecimientos: los diferentes apartados de ese artículo fueron elaborados respectivamente por los siguientes miembros del Grupo de Trabajo de Neurología del comportamiento y Neurociencias Cognitivas de la Sociedad Neurológica Argentina (SNA): Edith Labos, Diana Cristalli y María Julieta Russo: *Enfermedad de Alzheimer*; Claudia Verónica Bavec y Cristian Isaac: *Deterioro cognitivo vascular (DCV) y demencia vascular (DV)*; Juan Ollari, Valeria Rubiño y Florencia Deschle: *Demencia frontotemporal variante conductual* y Guido Dorfman y Edith Labos: *Encefalopatía predominantemente límbica por tdp-43 relacionada a la edad (LATE)*.

Referencias bibliográficas

Abramzon, Y. A., Fratta, P., Traynor, B. J., & Chia, R. (2020). The Overlapping Genetics of Amyotrophic Lateral Sclerosis and Frontotemporal Dementia. *Frontiers in neuroscience*, 14, 42. <https://doi.org/10.3389/fnins.2020.00042>.

- Ahmed, Z., Bigio, E. H., Budka, H., Dickson, D. W., Ferrer, I., Ghetti, B., Giaccone, G., Hatanpaa, K. J., Holton, J. L., Josephs, K. A., Powers, J., Spina, S., Takahashi, H., White, C. L., 3rd, Revesz, T., & Kovacs, G. G. (2013). Globular glial tauopathies (GGT): consensus recommendations. *Acta neuropathologica*, 126(4), 537–544. <https://doi.org/10.1007/s00401-013-1171-0>.
- Albert, M. L., Feldman, R. G., & Willis, A. L. (1974). The 'subcortical dementia' of progressive supranuclear palsy. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*, 37(2), 121–130. <https://doi.org/10.1136/jnnp.37.2.121>.
- Albert, M. S., De Kosky, S. T., Dickson, D., et al. (2011). The diagnosis of mild cognitive impairment due to Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimer's & dementia : the journal of the Alzheimer's Association*, 7(3):270-279. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2011.03.008>
- Alexander, S. K., Rittman, T., Xuereb, J. H., Bak, T. H., Hodges, J. R., & Rowe, J. B. (2014). Validation of the new consensus criteria for the diagnosis of cortico basal degeneration. *Journal of neurology, neurosurgery and psychiatry*, 85(8), 925–929. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2013-307035>.
- Alladi, S., Xuereb, J., Bak, T., Nestor, P., Knibb, J., Patterson, K., & Hodges, J. R. (2007). Focal cortical presentations of Alzheimer's disease. *Brain*, 130(Pt 10), 2636–2645. <https://doi.org/10.1093/brain/awm213>.
- Amador-Ortiz, C., Lin, W. L., Ahmed, Z., Personett, D., Davies, P., Duara, R., Graff-Radford, N. R., Hutton, M. L., & Dickson, D. W. (2007). TDP-43 immunoreactivity in hippocampal sclerosis and Alzheimer's disease. *Annals of neurology*, 61(5), 435–445. <https://doi.org/10.1002/ana.21154>
- Andreadis, A., Brown, W. M., & Kosik, K. S. (1992). Structure and novel exons of the human tau gene. *Biochemistry*, 31(43), 10626–10633. <https://doi.org/10.1021/bi00158a027>.
- Armstrong, M. J., Litvan, I., Lang, A. E., Bak, T. H., Bhatia, K. P., Borroni, B., Boxer, A. L., Dickson, D. W., Grossman, M., Hallett, M., Josephs, K. A., Kertesz, A., Lee, S. E., Miller, B. L., Reich, S. G., Riley, D. E., Tolosa, E., Tröster, A. I., Vidailhet, M., & Weiner, W. J. (2013). Criteria for the diagnosis of cortico basal degeneration. *Neurology*, 80(5), 496–503. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e31827f0fd1>.
- Asociación Estadounidense de Psiquiatría (2014). *Manual Diagnóstico y Estadístico de Los Trastornos Mentales (DSM-5)* (Quinta Edición). Editorial Médica Panamericana.
- Balcells, M. (2016). El estudio Framingham. *Neurosciences and History*, 4(1): 43-46.
- Bayer, T. A. (2015). Proteinopathies, a core concept for understanding and ultimately treating degenerative disorders? *European neuropsychopharmacology*, 25(5),713–724. <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2013.03.007>.
- Bayram, E., Dickson, D. W., Reich, S. G., & Litvan, I. (2020). Pathology-Proven Corticobasal Degeneration Presenting as Richardson's Syndrome. *Movement disorders clinical practice*, 7(3), 267–272. <https://doi.org/10.1002/mdc3.12900>.
- Beach, T. G., Sue, L., Scott, S., Layne, K., Newell, A., Walker, D., Baker, M., Sahara, N., Yen, S. H., Hutton, M., Caselli, R., Adler, C., Connor, D., & Sabbagh, M. (2003). Hippocampal sclerosis dementia with tauopathy. *Brain pathology (Zurich, Switzerland)*, 13(3), 263–278. <https://doi.org/10.1111/j.1750-3639.2003.tb00027.x>.
- Beach, T. G., Monsell, S. E., Phillips, L. E., & Kukull, W. (2012). Accuracy of the clinical diagnosis of Alzheimer disease at National Institute on Aging Alzheimer Disease Centers, 2005-2010. *Journal of neuropathology and experimental neurology*, 71(4), 266–273. <https://doi.org/10.1097/NEN.0b013e31824b211b>.
- Belzebe, J., & Gallarda, T. (2020). Very-late-onset psychotic symptoms: psychosis or dementia? A phenomenological approach. A systematic review. *Geriatric et psychologie neuropsychiatrie du vieillissement*, 18(1), 77–86. <https://doi.org/10.1684/pnv.2020.0868>.
- Black, S. E. (2007). Therapeutic Issues in vascular Dementia: Studies, designs and approaches. *The Canadian Journal of Neurological Sciences*, 34 (Supplement 1), s125- s130.
- Baker, M., Mackenzie, I. R., Pickering-Brown, S. M., Gass, J., Rademakers, R., Lindholm, C., Snowden, J., Adamson, J., Sadovnick, A. D., Rollinson, S.,

- Cannon, A., Dwosh, E., Neary, D., Melquist, S., Richardson, A., Dickson, D., Berger, Z., Eriksen, J., Robinson, T., Zehr, C., ... Hutton, M. (2006). Mutations in progranulin cause tau-negative frontotemporal dementia linked to chromosome 17. *Nature*, 442(7105), 916–919. <https://doi.org/10.1038/nature05016>.
- Bocchetta, M., Malpetti, M., Todd, E. G., Rowe, J. B., & Rohrer, J. D. (2021). Looking beneath the surface: the importance of subcortical structures in frontotemporal dementia. *Brain communications*, 3(3), fcab158. <https://doi.org/10.1093/braincomms/fcab158>.
- Boxer, A. L., Yu, J. T., Golbe, L. I., Litvan, I., Lang, A. E., & Höglinger, G. U. (2017). Advances in progressive supranuclear palsy: new diagnostic criteria, biomarkers, and therapeutic approaches. *The Lancet. Neurology*, 16(7), 552–563. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(17\)30157-6](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(17)30157-6).
- Bright, F., Werry, E. L., Dobson-Stone, C., Pigué, O., Ittner, L. M., Halliday, G. M., Hodges, J. R., Kiernan, M. C., Loy, C. T., Kassiou, M., & Kril, J. J. (2019). Neuroinflammation in frontotemporal dementia. *Nat Rev Neurol* 15(9), 540–555. <https://doi.org/10.1038/s41582-019-0231-z>.
- Brown, R. G., & Pluck, G. (2000). Negative symptoms: the pathology of motivation and goal-directed behaviour. *Trends in neurosciences*, 23(9), 412–417. [https://doi.org/10.1016/s0166-2236\(00\)01626-x](https://doi.org/10.1016/s0166-2236(00)01626-x).
- Burrell, J. R., Forrest, S., Bak, T. H., Hodges, J. R., Halliday, G. M., & Kril, J. J. (2016). Expanding the phenotypic associations of globular glial tau subtypes. *Alzheimer's & dementia (Amsterdam, Netherlands)*, 4, 6–13. <https://doi.org/10.1016/j.dadm.2016.03.006>.
- Buschke, H. (1984). Cued recall in amnesia. *J Clin Neuropsychol*, 6(4):433–440. <https://doi.org/10.1080/01688638408401233>
- Campese, N., Palermo, G., Del Gamba, C., Beatino, M. F., Galgani, A., Belli, E., Del Prete, E., Della Vecchia, A., Vergallo, A., Siciliano, G., Ceravolo, R., Hampel, H., & Baldacci, F. (2021). Progress regarding the context-of-use of tau as biomarker of Alzheimer's disease and other neurodegenerative diseases. *Expert review of proteomics*, 18(1), 27–48. <https://doi.org/10.1080/14789450.2021.1886929>.
- Caroppo, P., Camuzat, A., Guillot-Noel, L., Thomas-Antérion, C., Couratier, P., Wong, T. H., Teichmann, M., Golfier, V., Auriacombe, S., Belliard, S., Laurent, B., Lattante, S., Millecamps, S., Clot, F., Dubois, B., van Swieten, J. C., Brice, A., & LeBer, I. (2016). Defining the spectrum of frontotemporal dementias associated with TARDBP mutations. *Neurol Genet* 2(3), e80. <https://doi.org/10.1212/NXG.000000000000080>.
- Cividini, C., Basaia, S., Spinelli, E. G., Canu, E., Castelnuovo, V., Riva, N., Cecchetti, G., Caso, F., Magnani, G., Falini, A., Filippi, M., & Agosta, F. (2021). Amyotrophic Lateral Sclerosis-Frontotemporal Dementia: Shared and Divergent Neural Correlates Across the Clinical Spectrum. *Neurology*, 98(4), e402–e415. Advance online publication. <https://doi.org/10.1212/WNL.00000000000013123>.
- Chapman, C. A., Hasan, O., Schulz, P. E., & Martin, R. C. (2020). Evaluating the distinction between semantic knowledge and semantic access: Evidence from semantic dementia and comprehension-impaired stroke aphasia. *Psychonomic bulletin & review*, 27(4), 607–639. <https://doi.org/10.3758/s13423-019-01706-6>.
- Chiquete, E. (2015). Criterios de diagnóstico para los trastornos cognitivos vasculares: comentario sobre los criterios VASCOG. *J Lat Am Geriatr Med*, 1:17-28.
- Chopra, G., Shabir, S., Yousuf, S., Kauts, S., Bhat, S. A., Mir, A. H., & Singh, M. P. (2022). Proteinopathies: Deciphering Physiology and Mechanisms to Develop Effective Therapies for Neurodegenerative Diseases. *Molecular neurobiology*, 59(12), 7513–7540. <https://doi.org/10.1007/s12035-022-03042-8>.
- Chrem Méndez, P., Cohen, G., Russo, M. J., et al. (2014). Utility of amyloid neuroimaging in neurological care. Utilidad de la neuroimagen amiloidea en Neurología asistencial. *Neurología Argentina*, 6(2). <https://doi.org/10.1016/j.neuarg.2014.02.003>
- Crary, J. F., Trojanowski, J. Q., Schneider, J. A., Abisambra, J. F., Abner, E. L., Alafuzoff, I., Arnold, S. E., Attems, J., Beach, T. G., Bigio, E. H., Cairns, N. J., Dickson, D. W., Gearing, M., Grinberg, L. T., Hof, P. R., Hyman, B. T., Jellinger, K., Jicha, G. A., Kovacs, G. G., Knopman, D. S., ... Nelson, P. T. (2014). Primary age-related tauopathy (PART): a common pathology associated with human aging. *Acta neuropathologica*, 128(6), 755–766. <https://doi.org/10.1007/s00401-014-1349-0>.
- De Jesús-Hernández, M., Mackenzie, I. R., Boeve, B. F., Boxer, A. L., Baker, M., Rutherford, N. J., Nicholson, A. M., Finch, N. A., Flynn, H., Adamson, J., Kouri, N., Wojtas, A., Sengdy, P., Hsiung, G. Y., Karydas, A., Seeley, W. W., Josephs, K. A., Coppola, G., Geschwind, D. H., Wszolek, Z. K., ... Rademakers, R. (2011). Expanded GGGGCC hexanucleotide repeat non coding region of C9ORF72 causes chromosome 9p-linked FTD and ALS. *Neuron*, 72(2), 245–256. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2011.09.011>.
- Deramecourt, V., Lebert, F., Muraige, C. A., Fernandez-Gomez, F. J., Dujardin, S., Colin, M., Sergeant, N., Buée-Scherrer, V., Clot, F., Ber, I. L., Brice, A., Pasquier, F., & Buée, L. (2012). Clinical, neuropathological, and biochemical characterization of the novel tau mutation P332S. *Journal of Alzheimer's disease: JAD*, 31(4), 741–749. <https://doi.org/10.3233/JAD-2012-120160>.
- Devenney, E. M., Landin-Romero, R., Irish, M., Hornberger, M., Mioshi, E., Halliday, G. M., Kiernan, M. C., & Hodges, J. R. (2016). The neural correlates and clinical characteristics of psychosis in the frontotemporal dementia continuum and the C9orf72 expansion. *Neuro Image Clinical*, 13, 439–445. <https://doi.org/10.1016/j.nicl.2016.11.028>.
- Devenney, E. M., Ahmed, R. M., & Hodges, J. R. (2019). Frontotemporal dementia. *Handbook of clinical neurology*, 167, 279–299. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-804766-8.00015-7>.
- De Kosky, S. T., Carrillo, M.C., Phelps, C., et al. (2011). Revision of the criteria for Alzheimer's disease: A symposium. *Alzheimer's & dementia: the journal of the Alzheimer's Association*, 7(1):e1-12.
- Dickson, D. W., Davies, P., Bevona, C., Van Hoesven, K. H., Factor, S. M., Grober, E., Aronson, M. K., & Crystal, H. A. (1994). Hippocampal sclerosis: a common pathological feature of dementia in very old (> or = 80 years of age) humans. *Acta neuropathologica*, 88(3), 212–221. <https://doi.org/10.1007/BF00293396>
- Dubois B. (2000). "Prodromal Alzheimer's disease": a more useful concept than mild cognitive impairment? *Current opinion in neurology*, 13(4):367–369.
- Dubois, B., Albert, M. L. (2004). Amnestic MCI or prodromal Alzheimer's disease? *Lancet neurology*, 3(4):246–248. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(04\)00710-0](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(04)00710-0)
- Dubois, B., Feldman, H. H., Jacova, C., et al. (2007). Research criteria for the diagnosis of Alzheimer's disease: revising the NINCDS-ADRDA criteria. *Lancet Neurol*, 6(8):734–746. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(07\)70178-3](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(07)70178-3)
- Dubois, B., Feldman, H. H., Jacova, C., Hampel, H., Molinuevo, J. L., Blennow, K., DeKosky, S. T., Gauthier, S., Selkoe, D., Bateman, R., Cappa, S., Crutch, S., Engelborghs, S., Frisoni, G. B., Fox, N. C., Galasko, D., Habert, M. O., Jicha, G. A., Nordberg, A., Pasquier, F., ... Cummings, J. L. (2014). Advancing research diagnostic criteria for Alzheimer's disease: the IWG-2 criteria. *Lancet Neurol*, 13(6), 614–629. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(14\)70090-0](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(14)70090-0).
- Dubois, B., Hampel, H., Feldman, H. H., et al. (2016). Preclinical Alzheimer's disease: Definition, natural history, and diagnostic criteria. *Alzheimer's and Dementia*, 12(3):292–323. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2016.02.002>
- Dubois, B., Villain, N., Frisoni, G. B., et al. (2021). Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: recommendations of the International Working Group. *Lancet Neurol*, 20(6):484–496. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(21\)00066-1](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(21)00066-1)
- Edwards-Lee, T., Miller, B. L., Benson, D F., Cummings, J. L., Russell, G. L., Boone, K., & Mena, I. (1997). The temporal variant of frontotemporal dementia. *Brain*, 120 (Pt 6), 1027–1040. <https://doi.org/10.1093/brain/120.6.1027>.
- Erkoyun, H. U., & Pijnenburg, Y. A. (2021). Is it a new phenotype? Right temporal variant frontotemporal dementia. *Alzheimer's & Dementia*, 17, e055310.
- Fahn, S., Mayeux, R., & Rowland, L. P. (1994). A new eponym: Wilhelmsen-Lynch disease. *Neurology*, 44(10), 1980. <https://doi.org/10.1212/wnl.44.10.1980>.

- Fernández-Viadero, C. (2008). Stereology as a tool to estimate brain volume and cortical atrophy in elders with dementia. *Rev Esp Geriatr Gerontol*, 43(1):32-43. [https://doi.org/10.1016/S0211-139X\(08\)71147-8](https://doi.org/10.1016/S0211-139X(08)71147-8)
- Ferrer, I., Santpere, G., & van Leeuwen, F. W. (2008). Argyrophilic grain disease. *Brain*, 131(Pt 6), 1416–1432. <https://doi.org/10.1093/brain/awm305>
- Flicker C, Ferris SH, Reisberg B. (1991). Mild cognitive impairment in the elderly: predictors of dementia. *Neurology*, 41(7):1006-1009.
- Forman, M. S., Farmer, J., Johnson, J. K., Clark, C. M., Arnold, S. E., Coslett, H. B., Chatterjee, A., Hurtig, H. I., Karlawish, J. H., Rosen, H. J., Van Deerlin, V., Lee, V. M., Miller, B. L., Trojanowski, J. Q., & Grossman, M. (2006). Frontotemporal dementia: clinicopathological correlations. *Annals of neurology*, 59(6), 952–962. <https://doi.org/10.1002/ana.20873>
- Forrest, S. L., Crockford, D. R., Sizemova, A., McCann, H., Shepherd, C. E., McGeachie, A. B., Affleck, A. J., Carew-Jones, F., Bartley, L., Kwok, J. B., Kim, W. S., Jary, E., Tan, R. H., McGinley, C. V., Piguet, O., Hodges, J. R., Kril, J. J., & Halliday, G. M. (2019). Coexisting Lewy body disease and clinical parkinsonism in frontotemporal lobar degeneration. *Neurology*, 92(21), e2472–e2482. <https://doi.org/10.1212/WNL.00000000000007530>
- Forrest, S. L., Kril, J. J., & Kovacs, G. G. (2021). Association Between Globular Glial Tauopathies and Frontotemporal Dementia-Expanding the Spectrum of Gliocentric Disorders: A Review. *JAMA neurology*, 78(8), 1004–1014. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2021.1813>
- Foster, N. L., Wilhelmsen, K., Sima, A. A., Jones, M. Z., D'Amato, C. J., & Gilman, S. (1997). Frontotemporal dementia and parkinsonism linked to chromosome 17: a consensus conference. Conference Participants. *Annals of neurology*, 41(6), 706–715. <https://doi.org/10.1002/ana.410410606>
- Fusco, A., Olowofela, B., Dagra, A., Hatem, R., Pierre, K., Siyanaki, M. R. H., & Lucke-Wold, B. (2022). Management of Neuropsychiatric Symptoms for Chronic Traumatic Encephalopathy. *MedPress psychiatry and behavioral sciences*, 1(1), 202209003. <https://doi.org/10.33582/mppbs.2022.202209003>
- Gallego, J., Delgado, G., Aymerich, J. A. (2000). Ictus lacunar. *ANALES Sis San Navarra*, 23 (Supl. 3): 109-117.
- Gauthreaux, K., Mock, C., Teylan, M. A., Culhane, J. E., Chen, Y. C., Chan, K. C. G., Katsumata, Y., Nelson, P. T., & Kukull, W. A. (2022). Symptomatic Profile and Cognitive Performance in Autopsy-Confirmed Limbic-Predominant Age-Related TDP-43 Encephalopathy With Comorbid Alzheimer Disease. *Journal of neuropathology and experimental neurology*, 81(12), 975–987. <https://doi.org/10.1093/jnen/nlac093>
- Geraudie, A., Battista, P., García, A. M., Allen, I. E., Miller, Z. A., Gorno-Tempini, M. L., & Montembeault, M. (2021). Speech and language impairments in behavioral variant frontotemporal dementia: A systematic review. *Neuroscience and biobehavioral reviews*, 131, 1076–1095. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2021.10.015>
- Ghetti, B., Oblak, A. L., Boeve, B. F., Johnson, K. A., Dickerson, B. C., & Goedert, M. (2015). Invited review: Frontotemporal dementia caused by microtubule-associated protein tau gene (MAPT) mutations: a chameleon for neuropathology and neuroimaging. *Neuropathology and applied neurobiology*, 41(1), 24–46. <https://doi.org/10.1111/nan.12213>
- Gil, M. J., Serrano, S., Manzano, M. S., Cuadrado, M. L., Góméz, E., & Rábano, A. (2019). Argyrophilic grain disease presenting as behavioral frontotemporal dementia. *Clinical neuropathology*, 38(1), 8–13. <https://doi.org/10.5414/NP301122>
- Gómez-Tortosa, E., Gallego, J., Guerrero-López, R., Marcos, A., Gil-Neciga, E., Sainz, M. J., Diaz, A., Franco-Macías, E., Trujillo-Tiebas, M. J., Ayuso, C., & Pérez-Pérez, J. (2013). C9ORF72 hexanucleotide expansions of 20–22 repeats are associated with frontotemporal deterioration. *Neurology*, 80(4), 366–370. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e31827f08ea>
- Gonzalo Rojas, C. (2016). Neuroimágenes en demencias. *Revista Médica Clínica Las Condes*, 27(3), 338-356. <https://doi.org/10.1016/j.rmcl.2016.06.008>
- Gorelick, P. B. (2011). Vascular Contributions to Cognitive Impairment and Dementia. *Stroke*, 42:2672-2713. <https://doi.org/10.1161/STR.0b013e3182299496>
- Gorno-Tempini, M. L., Hillis, A. E., Weintraub, S., Kertesz, A., Mendez, M., Cappa, S. F., Ogar, J. M., Rohrer, J. D., Black, S., Boeve, B. F., Manes, F., Dronkers, N. F., Vandenberghe, R., Rascovsky, K., Patterson, K., Miller, B. L., Knopman, D. S., Hodges, J. R., Mesulam, M. M., & Grossman, M. (2011). Classification of primary progressive aphasia and its variants. *Neurology*, 76(11), 1006–1014. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e31821103e6>
- Greaves, C. V., & Rohrer, J. D. (2019). An update on genetic frontotemporal dementia. *Journal of neurology*, 266(8), 2075–2086. <https://doi.org/10.1007/s00415-019-09363-4>
- Gregory, C. A., Serra-Mestres, J., & Hodges, J. R. (1999). Early diagnosis of the frontal variant of frontotemporal dementia: how sensitive are standard neuroimaging and neuropsychologic tests? *Neuropsychiatry, neuropsychology, and behavioral neurology*, 12(2), 128–135.
- Gu, J., Chen, F., Iqbal, K., Gong, C. X., Wang, X., & Liu, F. (2017). Transactive response DNA-binding protein 43 (TDP-43) regulate salternatives plicing of tau exon 10: Implications for the pathogenesis of tauopathies. *The Journal of biological chemistry*, 292(25), 10600–10612. <https://doi.org/10.1074/jbc.M117.783498>
- Harrison, S. L., Tang, E. Y., Keage, H. A., Taylor, J. P., Allan, L., Robinson, L., Jagger, C., Rockwood, K., & Stephan, B. C. (2016). A Systematic Review of the Definitions of Vascular Cognitive Impairment, No Dementia in Cohort Studies. *Dementia and geriatric cognitive disorders*, 42(1-2), 69–79. <https://doi.org/10.1159/000448213>
- Hauw, J. J., Daniel, S. E., Dickson, D., Horoupian, D. S., Jellinger, K., Lantos, P. L., McKee, A., Tabaton, M., & Litvan, I. (1994). Preliminary NINDS neuropathologic criteria for Steele-Richardson-Olszewski syndrome (progressive supranuclear palsy). *Neurology*, 44(11), 2015–2019. <https://doi.org/10.1212/wnl.44.11.2015>
- Hendriks, S., Peetoom, K., Bakker, C., Koopmans, R., van der Flier, W., Papma, J., Verhey, F., Young-Onset Dementia Epidemiology Study Group, de Vugt, M., & Köhler, S. (2022). Global incidence of young-onset dementia: A systematic review and meta-analysis. *Alzheimer's & dementia*, 10.1002/alz.12695. Advance on line publication. <https://doi.org/10.1002/alz.12695>
- Hodges, J. R., & Patterson, K. (2007). Semantic dementia: a unique clinico pathological syndrome. *Lancet Neurology*, 6(11), 1004–1014. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(07\)70266-1](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(07)70266-1)
- Höglinger, G. U., Respondek, G., Stamelou, M., Kurz, C., Josephs, K. A., Lang, A. E., Mollenhauer, B., Müller, U., Nilsson, C., Whitwell, J. L., Arzberger, T., Englund, E., Gelpi, E., Giese, A., Irwin, D. J., Meissner, W. G., Pantelyat, A., Rajput, A., van Swieten, J. C., Troakes, C., ... Movement Disorder Society-endorsed PSP Study Group (2017). Clinical diagnosis of progressive supranuclear palsy: The movement disorder society criteria. *Movement disorders*, 32(6), 853–864. <https://doi.org/10.1002/mds.26987>
- Holton, J. L., Lashley, T., Ghiso, J., Braendgaard, H., Vidal, R., Guerin, C. J., Gibb, G., Hanger, D. P., Rostagno, A., Anderton, B. H., Strand, C., Ayling, H., Plant, G., Frangione, B., Bojsen-Møller, M., & Revesz, T. (2002). Familial Danish dementia: a novel form of cerebral amyloidosis associated with deposition of both amyloid-Danandamyloid-beta. *Journal of neuropathology and experimental neurology*, 61(3), 254–267. <https://doi.org/10.1093/jnen/61.3.254>
- Hoq, M. R., Bharath, S. R., Hallinan, G. I., Fernandez, A., Vago, F. S., Ozcan, K. A., Li, D., Garringer, H. J., Vidal, R., Ghetti, B., & Jiang, W. (2023). Cross-β helical filaments of Tau and TMEM 106B in gray and white matter of multiple system tauopathy with presenile dementia. *Acta neuropathologica*, 10.1007/s00401-023-02563-3. Advance online publication. <https://doi.org/10.1007/s00401-023-02563-3>
- Hornberger, M., Piguet, O., Kipps, C., & Hodges, J. R. (2008). Executive function in progressive and non progressive behavioral variant frontotemporal dementia. *Neurology*, 71(19), 1481–1488. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000334299.72023.c8>
- Hornberger, M., Shelley, B. P., Kipps, C. M., Piguet, O., & Hodges, J. R. (2009). Can progressive and non-progressive behavioural variant frontotemporal dementia be distinguished at presentation? *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*, 80(6), 591–593. <https://doi.org/10.1136/jnnp.2008.163873>

- Hutton, M., Lendon, C. L., Rizzu, P., Baker, M., Froelich, S., Houlden, H., Pickering-Brown, S., Chakraverty, S., Isaacs, A., Grover, A., Hackett, J., Adamson, J., Lincoln, S., Dickson, D., Davies, P., Petersen, R. C., Stevens, M., de Graaff, E., Wauters, E., vanBaren, J.,... Heutink, P. (1998). Association of missense and 5'-splice-site mutations in tau with the inherited dementia FTDP-17. *Nature*, 393(6686), 702–705. <https://doi.org/10.1038/31508>.
- Huynh, W., Ahmed, R., Mahoney, C. J., Nguyen, C., Tu, S., Caga, J., Loh, P., Lin, C. S., & Kiernan, M. C. (2020). The impact of cognitive and behavioral impairment in amyotrophic lateral sclerosis. *Expert review of neurotherapeutics*, 20(3), 281–293. <https://doi.org/10.1080/14737175.2020.1727740>.
- Iadecola, C. (2017). The Neurovascular Unit Coming of Age: A Journey through Neurovascular Coupling in Health and Disease. *Neuron*, 96(1), 17–42. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2017.07.03096>
- Itagaki, S., McGeer, P. L., Akiyama, H., Beattie, B. L., Walker, D. G., Moore, G. R., & McGeer, E. G. (1989). Acas of adult-onset dementia with argyrophilic grains. *Annals of neurology*, 26(5), 685–689. <https://doi.org/10.1002/ana.410260517>.
- Jack, C. R., Albert, M. S., Knopman, D. S., et al. (2011). Introduction to the recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimer's & dementia: the journal of the Alzheimer's Association*, 7(3):257–262. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2011.03.004>
- Jack, C. R., Jr, Knopman, D. S., Weigand, S. D., Wiste, H. J., Vemuri, P., Lowe, V., Kantarci, K., Gunter, J. L., Senjem, M. L., Ivnik, R. J., Roberts, R. O., Rocca, W. A., Boeve, B. F., & Petersen, R. C. (2012). An operational approach to National Institute on Aging-Alzheimer's Association criteria for preclinical Alzheimer disease. *Annals of neurology*, 71(6), 765–775. <https://doi.org/10.1002/ana.22628>
- Jack, C. R., Bennett, D. A., Blennow, K., et al. (2018). NIA-AA Research Framework: Toward a biological definition of Alzheimer's disease. *Alzheimer's and Dementia*, 14(4):535-562. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2018.02.018>
- Jack, C. R., Jr, Bennett, D. A., Blennow, K., Carrillo, M. C., Dunn, B., Haeberlein, S. B., Holtzman, D. M., Jagust, W., Jessen, F., Karlawish, J., Liu, E., Molinuevo, J. L., Montine, T., Phelps, C., Rankin, K. P., Rowe, C. C., Scheltens, P., Siemers, E., Snyder, H. M., Sperling, R., ... Contributors (2018). NIA-AA Research Framework: Toward a biological definition of Alzheimer's disease. *Alzheimer's & dementia*, 14(4), 535–562. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2018.02.018>
- Janssens, J., & Van Broeckhoven, C. (2013). Pathological mechanisms underlying TDP-43 driven neurodegeneration in FTL-ALS spectrum disorders. *Human molecular genetics*, 22(R1), R77–R87. <https://doi.org/10.1093/hmg/ddt349>.
- Johnson, J. K., Diehl, J., Mendez, M. F., Neuhaus, J., Shapira, J. S., Forman, M., Chute, D. J., Roberson, E. D., Pace-Savitsky, C., Neumann, M., Chow, T. W., Rosen, H. J., Forstl, H., Kurz, A., & Miller, B. L. (2005). Frontotemporal lobar degeneration: demographic characteristics of 353 patients. *Archives of neurology*, 62(6), 925–930. <https://doi.org/10.1001/archneur.62.6.925>.
- Josephs, K. A., Holton, J. L., Rossor, M. N., Godbolt, A. K., Ozawa, T., Strand, K., Khan, N., Al-Sarraj, S., & Revesz, T. (2004). Frontotemporal lobar degeneration and ubiquitin immunohistochemistry. *Neuropathology and applied neurobiology*, 30(4), 369–373. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2990.2003.00545.x>.
- Josephs, K. A. (2008). Frontotemporal dementia and related disorders: deciphering the enigma. *Annals of neurology*, 64(1), 4–14. <https://doi.org/10.1002/ana.21426>.
- Josephs, K. A., Whitwell, J. L., Knopman, D. S., Boeve, B. F., Vemuri, P., Senjem, M. L., Parisi, J. E., Ivnik, R. J., Dickson, D. W., Petersen, R. C., & Jack, C. R., Jr (2009). Two distinct subtypes of right temporal variant frontotemporal dementia. *Neurology*, 73(18), 1443–1450. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e3181bf9945>
- Josephs, K. A., Hodges, J. R., Snowden, J. S., Mackenzie, I. R., Neumann, M., Mann, D. M., & Dickson, D. W. (2011). Neuropathological background of phenotypical variability in frontotemporal dementia. *Acta neuropathologica*, 122(2), 137–153. <https://doi.org/10.1007/s00401-011-0839-6>.
- Josephs, K. A., Dickson, D. W., Tosakulwong, N., Weigand, S. D., Murray, M. E., Petrucelli, L., Liesinger, A. M., Senjem, M. L., Spychalla, A. J., Knopman, D. S., Parisi, J. E., Petersen, R. C., Jack, C. R., Jr, & Whitwell, J. L. (2017). Rates of hippocampal atrophy and presence of post-mortem TDP-43 in patients with Alzheimer's disease: a longitudinal retrospective study. *Lancet. Neurology*, 16(11), 917–924. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(17\)30284-3](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(17)30284-3)
- Joynt, R. J. and Shoulson, I. (1979). Dementia. In *Clinical neuropsychology*, Heilman, K. M. and Valenstein, E (Eds.). Oxford University Press.
- Kakizuka, A. (2008). Roles of VCP in human neurodegenerative disorders. *Biochemical Society transactions*, 36(Pt1), 105–108. <https://doi.org/10.1042/BST0360105>.
- Kamaliam, A., Khodadadifar, T., Saberi, A., Masoudi, M., Camilleri, J. A., Eickhoff, C. R., Zarei, M., Pasquini, L., Laird, A. R., Fox, P. T., Eickhoff, S. B., & Tahmasian, M. (2022). Convergent regional brain abnormalities in behavioral variant frontotemporal dementia: A neuroimaging meta-analysis of 73 studies. *Alzheimer's & dementia*, 14(1), e12318. <https://doi.org/10.1002/dad2.12318>.
- Kaplan, E., Goodglass, H., & Weintraub, S. (2001). *Boston naming test*, Second edition, Pro-Ed international publisher.
- Khoury, R., Liu, Y., Shehryar, Q., & Grossberg, G. T. (2021). Pharmacotherapy for Frontotemporal Dementia. *CNS drugs*, 35(4), 425–438. <https://doi.org/10.1007/s40263-021-00813-0>.
- Kipps, C. M., Nestor, P. J., Acosta-Cabrero, J., Arnold, R., & Hodges, J. R. (2009a). Understanding social dysfunction in the behavioural variant of frontotemporal dementia: the role of emotion and sarcasm processing. *Brain*, 132(Pt 3), 592–603. <https://doi.org/10.1093/brain/awn314>.
- Kipps, C. M., Hodges, J. R., Fryer, T. D., & Nestor, P. J. (2009b). Combined magnetic resonance imaging and positron emission tomography brain imaging in behavioural variant frontotemporal degeneration: refining the clinical phenotype. *Brain*, 132(Pt 9), 2566–2578. <https://doi.org/10.1093/brain/awp077>.
- Klüver, H., & Bucy, P. C. (1938). An analysis of certain effects of bilateral temporal lobectomy in the rhesus monkey, with special reference to "psychic blindness". *Journal of Psychology*, 5(1), 33–54.
- Klimova, B., Novotny, M., & Kuca, K. (2018). Semantic Dementia: A Mini-Review. *Mini reviews in medicinal chemistry*, 18(1), 3–8. <https://doi.org/10.2174/1389557516666161223155110>.
- Kouri, N., Murray, M. E., Hassan, A., Rademakers, R., Uitti, R. J., Boeve, B. F., Graff-Radford, N.R., Wszolek, Z. K., Litvan, I., Josephs, K. A., & Dickson, D.W. (2011). Neuropathological features of cortico basal degeneration presenting as corticobasal syndrome or Richardson syndrome. *Brain*, 134(Pt 11), 3264–3275. <https://doi.org/10.1093/brain/awr234>.
- Kovacs, G. G., Ferrer, I., Grinberg, L. T., Alafuzoff, I., Attems, J., Budka, H., Cairns, N. J., Cray, J. F., Duyckaerts, C., Ghetti, B., Halliday, G. M., Ironside, J. W., Love, S., Mackenzie, I. R., Munoz, D. G., Murray, M. E., Nelson, P. T., Takahashi, H., Trojanowski, J. Q., Ansorge, O., ... Dickson, D. W. (2016). Aging-related tau astroglialopathy (ARTAG): harmonized evaluation strategy. *Acta neuropathologica*, 131(1), 87–102. <https://doi.org/10.1007/s00401-015-1509-x>.
- Kovacs, G. G. (2017). Tauopathies. En *Handbook of clinical neurology. Elsevier* (p. 355–368). <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-802395-2.00025-0>.
- Krecic, A. M., & Swanson, M. S. (1999). hnRNP complexes: composition, structure, and function. *Current opinion in cell biology*, 11(3), 363–371.
- Kwiatkowski, T. J., Jr, Bosco, D. A., Leclerc, A. L., Tamrazian, E., Vanderburg, C.R., Russ, C., Davis, A., Gilchrist, J., Kasarskis, E. J., Munsat, T., Valdmanis, P., Rouleau, G. A., Hosler, B. A., Cortelli, P., de Jong, P. J., Yoshinaga, Y., Haines, J. L., Pericak-Vance, M. A., Yan, J., Ticozzi, N., ... Brown, R. H., Jr (2009). Mutations in the FUS/TLS gene on chromosome 16 cause familial amyotrophic lateral sclerosis. *Science*, 323(5918), 1205–1208. <https://doi.org/10.1126/science.1166066>.
- Levy, R., & Dubois, B. (2006). Apathy and the functional anatomy of the prefrontal cortex-basal ganglia circuits. *Cerebral cortex*, 16(7), 916–928. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhj043>.

- Lipton, A. M., White, C. L., 3rd, & Bigio, E. H. (2004). Frontotemporal lobar degeneration with motor neuron disease- type inclusions predominates in 76 cases of frontotemporal degeneration. *Acta neuropathologica*, 108(5), 379–385. <https://doi.org/10.1007/s00401-004-0900-9>.
- Liu, M. N., Lau, C. L., & Lin, C. P. (2019). Precision Medicine for Frontotemporal Dementia. *Frontiers in psychiatry*, 10, 75. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2019.00075>.
- Lynch, T., Sano, M., Marder, K. S., Bell, K. L., Foster, N. L., Defendini, R. F., Sima, A. A., Keohane, C., Nygaard, T. G., & Fahn, S. (1994). Clinical characteristics of a family with chromosome 17-linked disinhibition-dementia-parkinsonism-amyotrophy complex. *Neurology*, 44(10), 1878–1884. <https://doi.org/10.1212/wnl.44.10.1878>.
- McKhann, G. M., Drachman, D., Folstein, M., Katzman, R., Price, D., Stadlan, E. M. (1984). Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: report of the NINCDS-ADRDA Work Group under the auspices of Department of Health and Human Services Task Force on Alzheimer's Disease. *Neurology*, 34:939-944. <https://doi.org/10.1212/wnl.34.7.939>
- McKhann, G. M., Albert, M. S., Grossman, M., Miller, B., Dickson, D., Trojanowski, J. Q., & Work Group on Frontotemporal Dementia and Pick's Disease (2001). Clinical and pathological diagnosis of frontotemporal dementia: report of the Work Group on Frontotemporal Dementia and Pick's Disease. *Archives of neurology*, 58(11), 1803–1809. <https://doi.org/10.1001/archneur.58.11.1803>.
- McKhann, G. M., Knopman, D. S., Chertkow, H., et al. (2011). The diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimer's & dementia*, 7(3):263-269. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2011.03.005>
- Mackenzie, I. R., Neumann, M., Baborie, A., Sampathu, D. M., DuPlessis, D., Jaros, E., Perry, R. H., Trojanowski, J. Q., Mann, D. M., & Lee, V. M. (2011). A harmonized classification system for FTDL-TDP pathology. *Acta neuropathologica*, 122(1), 111–113. <https://doi.org/10.1007/s00401-011-0845-8>.
- Mackenzie, I. R., & Neumann, M. (2016). Molecular neuropathology of frontotemporal dementia: insights into disease mechanisms from post-mortem studies. *Journal of neurochemistry*, 138 (Suppl 1), 54–70. <https://doi.org/10.1111/jnc.13588>.
- Mahoney, C. J., Beck, J., Rohrer, J. D., Lashley, T., Mok, K., Shakespeare, T., Yeatman, T., Warrington, E. K., Schott, J. M., Fox, N. C., Rossor, M. N., Hardy, J., Collinge, J., Revesz, T., Mead, S., & Warren, J. D. (2012). Frontotemporal dementia with the C9ORF72 hexanucleotide repeat expansion: clinical, neuroanatomical and neuropathological features. *Brain*, 135(Pt 3), 736–750. <https://doi.org/10.1093/brain/awr361>.
- Mariani, M., Alosco, M. L., Mez, J., & Stern, R. A. (2020). Clinical Presentation of Chronic Traumatic Encephalopathy. *Seminars in neurology*, 40(4), 370–383. <https://doi.org/10.1055/s-0040-1713624>.
- Marin, R. S. (1991). Apathy: a neuropsychiatric syndrome. *Journal of neuropsychiatry and clinical neurosciences*, 3(3), 243–254. <https://doi.org/10.1176/jnp.3.3.243>
- Marin, R. S. (1996). Apathy: Concept, Syndrome, Neural Mechanisms, and Treatment. *Seminars in clinical neuropsychiatry*, 1(4), 304–314. <https://doi.org/10.1053/SCNP00100304>.
- Mark, M. H. (2001). Lumping and splitting the Parkinson Plus syndromes: dementia with Lewy bodies, multiple system atrophy, progressive supranuclear palsy, and cortical-basal ganglionic degeneration. *Neurologic clinics*, 19(3), 607–vi.
- Martland, H. S. (1928). Punch drunk. *JAMA*, 91(15), 1103-1107.
- Mead, S., James-Galton, M., Revesz, T., Doshi, R. B., Harwood, G., Pan, E.L., Ghiso, J., Frangione, B., & Plant, G. (2000). Familial British dementia with amyloidangiopathy: early clinical, neuropsychological and imaging findings. *Brain*, 123 (Pt5), 975–991. <https://doi.org/10.1093/brain/123.5.975>.
- Méndez, M. F., Chavez, D., Desarant, R. E., & Yerstein, O. (2020). Clinical Features of Late-onset Semantic Dementia. *Cognitive and behavioral neurology*, 33(2), 122–128. <https://doi.org/10.1097/WNN.0000000000000229>.
- Mesulam, M. M. (1982). Slowly progressive aphasia without generalized dementia. *Annals of neurology*, 11(6), 592–598. <https://doi.org/10.1002/ana.410110607>.
- Mesulam, M. M. (2001). Primary progressive aphasia. *Annals of neurology*, 49(4), 425–432.
- Mesulam, M., Coventry, C., Bigio, E. H., Geula, C., Thompson, C., Bonakdarpour, B., Gefen, T., Rogalski, E. J., & Weintraub, S. (2021). Nosology of Primary Progressive Aphasia and the Neuropathology of Language. *Advances in experimental medicine and biology*, 1281, 33–49. https://doi.org/10.1007/978-3-030-51140-1_3.
- Miller, B., & Llibre Guerra, J. J. (2019). *Frontotemporal dementia*. Handbook of clinical neurology, Elsevier. (p. 33–45). <https://doi.org/10.1016/B978-0-444-64012-3.00003-4>.
- Mioshi, E., Hsieh, S., Savage, S., Hornberger, M., & Hodges, J. R. (2010). Clinical staging and disease progression in frontotemporal dementia. *Neurology*, 74(20), 1591–1597. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e3181e04070>.
- Montine, T. J., Phelps, C. H., Beach, T. G., Bigio, E. H., Cairns, N. J., Dickson, D. W., Duyckaerts, C., Frosch, M. P., Masliah, E., Mirra, S. S., Nelson, P. T., Schneider, J. A., Thal, D. R., Trojanowski, J. Q., Vinters, H. V., Hyman, B. T., National Institute on Aging, & Alzheimer's Association (2012). National Institute on Aging-Alzheimer's Association guidelines for the neuropathologic assessment of Alzheimer's disease: a practical approach. *Acta neuropathologica*, 123(1), 1–11. <https://doi.org/10.1007/s00401-011-0910-3>
- Moore, K. M., Nicholas, J., Grossman, M., McMillan, C. T., Irwin, D. J., Massimo, L., Van Deerlin, V. M., Warren, J. D., Fox, N. C., Rossor, M. N., Mead, S., Bocchetta, M., Boeve, B. F., Knopman, D. S., Graff-Radford, N. R., Forsberg, L. K., Rademakers, R., Wszolek, Z. K., van Swieten, J. C., Jiskoot, L. C., ... FTD Prevention Initiative (2020). Age at symptom onset and disease duration in genetic frontotemporal dementia: an international retrospective cohort study. *The Lancet. Neurology*, 19(2), 145–156. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(19\)30394-1](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(19)30394-1).
- Mosca, L., Lunetta, C., Tarlarini, C., Avemaria, F., Maestri, E., Melazzini, M., Corbo, M., & Penco, S. (2012). Wide phenotypic spectrum of the TARDBP gene: homozygosity of A382T mutation in a patient presenting with amyotrophic lateral sclerosis, Parkinson's disease, and frontotemporal lobar degeneration, and in neurologically healthy subject. *Neurobiology of aging*, 33(8), 1846.e1846.e18464. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2012.01.108>.
- Murrell, J. R., Koller, D., Foroud, T., Goedert, M., Spillantini, M. G., Edenberg, H. J., Farlow, M. R., & Ghetti, B. (1997). Familial multiple-system tauopathy with presenile dementia is localized to chromosome 17. *American journal of human genetics*, 61(5), 1131–1138. <https://doi.org/10.1086/301594>.
- Musaeus, C. S., Pedersen, J. S., Kjær, T. W., Johannsen, P., Waldemar, G., Haverberg, M.J.N., Bacher, T., Nielsen, J. E., Roos, P., & FReJA Consortium (2021). Cortical Frontoparietal Network Dysfunction in CHMP2B-Frontotemporal Dementia. *Frontiers in aging neuroscience*, 13, 714220. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2021.714220>.
- Morris, J. C. (1993). The Clinical Dementia Rating (CDR): current version and scoring rules. *Neurology*, 43:2412-2414. <https://doi.org/10.1212/wnl.43.11.2412-a>
- Muoio, V. (2014). The neurovascular unit-concept review. *Acta Physiologica*, 210(4), 790-798. <https://doi.org/10.1111/apha.12250>
- Neary, D., Snowden, J. S., Gustafson, L., Passant, U., Stuss, D., Black, S., Freedman, M., Kertesz, A., Robert, P. H., Albert, M., Boone, K., Miller, B. L., Cummings, J., & Benson, D. F. (1998). Frontotemporal lobar degeneration: a consensus on clinical diagnostic criteria. *Neurology*, 51(6), 1546–1554. <https://doi.org/10.1212/wnl.51.6.1546>.
- Nelson, P. T., Dickson, D. W., Trojanowski, J. Q., Jack, C. R., Boyle, P. A., Arfanakis, K., Rademakers, R., Alafuzoff, I., Attems, J., Brayne, C., Cogle-Gilchrist, I. T. S., Chui, H. C., Fardo, D. W., Flanagan, M. E., Halliday, G., Hokkanen, S. R. K., Hunter, S., Jicha, G. A., Katsumata, Y., Kawas, C. H., ... Schneider, J. A. (2019). Limbic-predominant age-related TDP-43 encephalopathy (LATE): consensus working group report. *Brain*, 142(6), 1503–1527. <https://doi.org/10.1093/brain/awz099>

- Nag, S., Yu, L., Wilson, R. S., Chen, E. Y., Bennett, D. A., & Schneider, J. A. (2017). TDP-43 pathology and memory impairment in elders without pathologic diagnoses of AD or FTL. *Neurology*, 88(7), 653–660. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000003610>
- Nelson, P. T., Smith, C. D., Abner, E. L., Wilfred, B. J., Wang, W. X., Neltner, J. H., Baker, M., Fardo, D. W., Kryscio, R. J., Scheff, S. W., Jicha, G. A., Jellinger, K. A., Van Eldik, L. J., & Schmitt, F. A. (2013). Hippocampal sclerosis of aging, a prevalent and high-morbidity brain disease. *Acta neuropathologica*, 126(2), 161–177. <https://doi.org/10.1007/s00401-013-1154-1>
- Neumann, M., Sampathu, D. M., Kwong, L. K., Truax, A. C., Micsenyi, M. C., Chou, T. T., Bruce, J., Schuck, T., Grossman, M., Clark, C. M., McCluskey, L. F., Miller, B. L., Masliah, E., Mackenzie, I. R., Feldman, H., Feiden, W., Kretschmar, H. A., Trojanowski, J. Q., & Lee, V. M. (2006). Ubiquitinated TDP-43 in frontotemporal lobar degeneration and amyotrophic lateral sclerosis. *Science*, 314(5796), 130–133. <https://doi.org/10.1126/science.1134108>
- Nelson, P. T., Dickson, D. W., Trojanowski, J. Q., Jack, C. R., Boyle, P. A., Arfanakis, K., Rademakers, R., Alafuzoff, I., Attems, J., Brayne, C., Coyle-Gilchrist, I. T. S., Chui, H. C., Fardo, D. W., Flanagan, M. E., Halliday, G., Hokkanen, S. R. K., Hunter, S., Jicha, G. A., Katsumata, Y., Kawas, C. H., ... Schneider, J. A. (2019). Limbic-predominant age-related TDP-43 encephalopathy (LATE): consensus working group report. *Brain*, 142(6), 1503–1527. <https://doi.org/10.1093/brain/awz099>
- Neumann, M., Sampathu, D. M., Kwong, L. K., Truax, A. C., Micsenyi, M. C., Chou, T. T., Bruce, J., Schuck, T., Grossman, M., Clark, C. M., McCluskey, L. F., Miller, B. L., Masliah, E., Mackenzie, I. R., Feldman, H., Feiden, W., Kretschmar, H. A., Trojanowski, J. Q., & Lee, V. M. (2006). Ubiquitinated TDP-43 in frontotemporal lobar degeneration and amyotrophic lateral sclerosis. *Science*, 314(5796), 130–133. <https://doi.org/10.1126/science.1134108>
- Neumann, M., Mackenzie, I. R., Cairns, N. J., Boyer, P. J., Markesbery, W. R., Smith, C. D., Taylor, J. P., Kretschmar, H. A., Kimonis, V. E., & Forman, M. S. (2007). TDP-43 in the ubiquitin pathology of frontotemporal dementia with VCP gene mutations. *Journal of neuropathology and experimental neurology*, 66(2), 152–157. <https://doi.org/10.1097/nen.0b013e31803020b9>
- Neumann, M., & Mackenzie, I. R. A. (2019). Review: Neuropathology of non-tau frontotemporal lobar degeneration. *Neuropathology and applied neurobiology*, 45(1), 19–40. <https://doi.org/10.1111/nan.12526>
- Neumann, M., Lee, E. B., & Mackenzie, I. R. (2021). Frontotemporal Lobar Degeneration TDP-43-Immunoreactive Pathological Subtypes: Clinical and Mechanistic Significance. *Advances in experimental medicine and biology*, 1281, 201–217. https://doi.org/10.1007/978-3-030-51140-1_13
- Neuropathology Group. Medical Research Council Cognitive Function and Aging Study (2001). Pathological correlates of late-onset dementia in a multicentre, community-based population in England and Wales. Neuropathology Group of the Medical Research Council Cognitive Function and Ageing Study (MRC CFAS). *Lancet*, 357(9251), 169–175. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(00\)03589-3](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(00)03589-3)
- Nilsson, C., Landqvist Waldö, M., Nilsson, K., Santillo, A., & Vestberg, S. (2014). Age-related incidence and family history in frontotemporal dementia: data from the Swedish Dementia Registry. *PloS one*, 9(4), e94901. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0094901>
- Nilton, C. (2018). Evolución histórica del concepto y criterios actuales para el diagnóstico de demencia. *Rev Neuropsiquiatr*, 81(4):235-250. <https://doi.org/10.20453/rnp.v81i4.3438>
- O'Connor, C. M., Landin-Romero, R., Clemson, L., Kaizik, C., Daveson, N., Hodges, J.R., Hsieh, S., Piguet, O., & Mioshi, E. (2017). Behavioral-variant frontotemporal dementia: Distinct phenotypes with unique functional profiles. *Neurology*, 89(6), 570–577. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000004215>
- Onyike, C. U., & Diehl-Schmid, J. (2013). The epidemiology of frontotemporal dementia. *International review of psychiatry*, 25(2), 130–137. <https://doi.org/10.3109/09540261.2013.776523>
- Ossenkoppele, R., Prins, N. D., Pijnenburg, Y. A., Lemstra, A. W., van der Flier, W.M., Adriaanse, S. F., Windhorst, A. D., Handels, R. L., Wolfs, C. A., Aalten, P., Verhey, F. R., Verbeek, M. M., van Buchem, M. A., Hoekstra, O. S., Lammertsma, A. A., Scheltens, P., & van Berckel, B. N. (2013). Impact of molecular imaging on the diagnostic process in a memory clinic. *Alzheimer's & dementia*, 9(4), 414–421. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2012.07.003>
- Overbeek, J. M., Korten, N., Gossink, F., Fieldhouse, J., van de Beek, M., Reus, L., Dols, A., Pijnenburg, Y., & Schouws, S. (2020). The Value of Neuropsychological Assessment in the Differentiation Between Behavioral Variant Frontotemporal Dementia and Late-Onset Psychiatric Disorders. *Journal of clinical psychiatry*, 81(1), 19m12811. <https://doi.org/10.4088/JCP.19m12811>
- Pantoni, L. (1993). Hachinski's ischemic score and the diagnosis of vascular dementia: a review. *J Neurol Sci*, 14(7):539-46. <https://doi.org/10.1007/BF02339212>
- Pao, W. C., Dickson, D. W., Crook, J. E., Finch, N. A., Rademakers, R., & Graff-Radford, N. R. (2011). Hippocampal sclerosis in the elderly: genetic and pathologic findings, some mimicking Alzheimer disease clinically. *Alzheimer disease and associated disorders*, 25(4), 364–368. <https://doi.org/10.1097/WAD.0b013e318208f50>
- Peet, B. T., Castro-Suarez, S., & Miller, B. L. (2021). The Neuropsychiatric Features of Behavioral Variant Frontotemporal Dementia. *Advances in experimental medicine and biology*, 1281, 17–31. https://doi.org/10.1007/978-3-030-51140-1_2
- Perry, R. J., & Hodges, J. R. (2000). Differentiating frontal and temporal variant frontotemporal dementia from Alzheimer's disease. *Neurology*, 54(12), 2277–2284. <https://doi.org/10.1212/wnl.54.12.2277>
- Perry, D. C., Brown, J. A., Possin, K. L., Datta, S., Trujillo, A., Radke, A., Karydas, A., Kornak, J., Sias, A. C., Rabinovici, G. D., Gorno-Tempini, M. L., Boxer, A. L., DeMay, M., Rankin, K. P., Sturm, V. E., Lee, S. E., Matthews, B. R., Kao, A. W., Vossel, K. A., Tartaglia, M. C., ... Seeley, W. W. (2017). Clinico-pathological correlations in behavioural variant frontotemporal dementia. *Brain*, 140(12), 3329–3345. <https://doi.org/10.1093/brain/awx254>
- Pick, A. (1892). Über die Beziehung der senilen Hirnatrophie zur Aphasie. *Prag Med Wchnschr*, 17, 165–167. [Trad. Prof. Dr. Diego Luis Outes(†), comunicación personal].
- Pletnikova, O., Sloane, K. L., Renton, A. E., Traynor, B. J., Crain, B. J., Reid, T., Zu, T., Ranum, L. P., Troncoso, J. C., Rabins, P. V., & Onyike, C. U. (2014). Hippocampal sclerosis dementia with the C9ORF72 hexanucleotide repeat expansion. *Neurobiology of aging*, 35(10), 2419.e17–2419.e2419E21. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2014.04.009>
- Prasad, A., Bharathi, V., Sivalingam, V., Girdhar, A., & Patel, B. K. (2019). Molecular Mechanisms of TDP-43 Misfolding and Pathology in Amyotrophic Lateral Sclerosis. *Frontiers in molecular neuroscience*, 12, 25. <https://doi.org/10.3389/fnmol.2019.00025>
- Preskorn, S. H. (1994). Antidepressant drug selection: criteria and options. *Journal of clinical psychiatry*, 55 Suppl A, 6–100.
- Petersen, R. C., Smith, G. E., Waring, S. C., Ivnik, R. J., Tangalos, E.G., Kokmen, E. (1999). Mild cognitive impairment: clinical characterization and outcome [published erratum appears in Arch Neurol, 56(6):760]. *Archives of neurology*, 56:303-308. <https://doi.org/10.1001/archneur.56.3.303>
- Pineda, A., Gómez, F., & Echeverry, A. (2019). Comparación de los criterios NINDS-AIREN y VASCOG para el diagnóstico de deterioro cognitivo vascular mayor en una clínica de memoria. *Revista de neurología*, 69(6), 235–241. <https://doi.org/10.33588/rn.6906.2018456>
- Piñero Lamas, R., Fernández-Britto Rodríguez J. E., Gómez Padrón, I. (2012). Aterosclerosis y afectación de la función cognitiva. *Rev Cubana Invest Biomed*, 31(1).
- Rabinovici, G. D., Rosen, H. J., Alkalay, A., Kornak, J., Furst, A. J., Agarwal, N., Mormino, E. C., O'Neil, J. P., Janabi, M., Karydas, A., Growdon, M. E., Jang, J. Y., Huang, E. J., Dearmond, S. J., Trojanowski, J. Q., Grinberg, L. T., Gorno-Tempini, M. L., Seeley, W. W., Miller, B. L., & Jagust, W. J. (2011). Amyloid vs FDG-PET in the differential diagnosis of AD and FTL. *Neurology*, 77(23), 2034–2042. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e31823b9c5e>

- Radakovic, R., & Abrahams, S. (2018). Multidimensional apathy: evidence from neurodegenerative disease. *Current Opinion in Behavioral Sciences*, 22, 42-49.
- Ramos-Estébanez, C., & Rebollo Alvarez-Amendi, M. R. (2000). Enfermedad de Binswanger: un tipo frecuente de demencia vascular [Binswanger disease: a common type of vascular dementia]. *Revista de neurología*, 31(1), 53-58.
- Rascovsky, K., Hodges, J. R., Kipps, C. M., Johnson, J. K., Seeley, W. W., Mendez, M. F., Knopman, D., Kertesz, A., Mesulam, M., Salmon, D. P., Galasko, D., Chow, T. W., Decarli, C., Hillis, A., Josephs, K., Kramer, J. H., Weintraub, S., Grossman, M., Gorno-Tempini, M. L., & Miller, B. M. (2007). Diagnostic criteria for the behavioral variant of frontotemporal dementia (bvFTD): current limitations and future directions. *Alzheimer disease and associated disorders*, 21(4), S14-S18. <https://doi.org/10.1097/WAD.0b013e31815c3445>.
- Rascovsky, K., Hodges, J. R., Knopman, D., Mendez, M. F., Kramer, J. H., Neuhaus, J., van Swieten, J. C., Seelaar, H., Dopper, E. G., Onyike, C. U., Hillis, A. E., Josephs, K. A., Boeve, B. F., Kertesz, A., Seeley, W. W., Rankin, K. P., Johnson, J. K., Gorno-Tempini, M. L., Rosen, H., Prioleau-Latham, C. E., ... Miller, B. L. (2011). Sensitivity of revised diagnostic criteria for the behavioural variant of frontotemporal dementia. *Brain*, 134(Pt 9), 2456-2477. <https://doi.org/10.1093/brain/awr179>.
- Ratnavalli, E., Brayne, C., Dawson, K., & Hodges, J. R. (2002). The prevalence of frontotemporal dementia. *Neurology*, 58(11), 1615-1621. <https://doi.org/10.1212/wnl.58.11.1615>.
- Rebeiz, J. J., Kolodny, E. H., & Richardson, E. P. Jr. (1967). Corticodentatonigral degeneration with neuronal achromasia: a progressive disorder of late adult life. *Transactions of the American Neurological Association*, 92, 23-26.
- Rodríguez, R. D., & Grinberg, L. T. (2015). Argyrophilic grain disease: A under estimated tauopathy. *Dementia & neuropsychología*, 9(1), 2-8. <https://doi.org/10.1590/S1980-57642015DN91000002>.
- Rodríguez García, P.L., D. Rodríguez García, D. (2015). Diagnóstico del deterioro cognitivo vascular y sus principales categorías. *Neurología*, 30(4):223-239.
- Roos, P., Johannsen, P., Lindquist, S. G., Brown, J. M., Waldemar, G., Duno, M., Nielsen, T. T., Budtz-Jørgensen, E., Gydesen, S., Holm, I. E., Collinge, J., Isaacs, A. M., Frontotemporal dementia Research in Jutland Association (FReJA) consortium, & Nielsen, J. E. (2022). Six generations of CHMP2B-mediated Frontotemporal Dementia: Clinical features, predictive testing, progression, and survival. *Acta neurologica Scandinavica*, 145(5), 529-540. <https://doi.org/10.1111/ane.13578>.
- Rosso, S. M., Donker Kaat, L., Baks, T., Joosse, M., deKoning, I., Pijnenburg, Y., deJong, D., Dooijes, D., Kamphorst, W., Ravid, R., Niermeijer, M. F., Verheij, F., Kremer, H. P., Scheltens, P., van Duijn, C. M., Heutink, P., & van Swieten, J. C. (2003). Frontotemporal dementia in The Netherlands: patient characteristics and prevalence estimates from a population-based study. *Brain*, 126(Pt 9), 2016-2022. <https://doi.org/10.1093/brain/awg204>.
- Russo, M. J., Gustafson, D., Vázquez, S., et al. (2014). Creation of the Argentina-Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. *Alzheimer's & dementia*, 10(1 Suppl): S84-7.
- Román, G. C., Tatemichi, T. K., Erkinjuntti, T., Cummings, J. L., Masdeu, J. C., García, J. H., Amaducci, L., Orgogozo, J. M., Brun, A., & Hofman, A. (1993). Vascular dementia: diagnostic criteria for research studies. Report of the NINDS-AIREN International Workshop. *Neurology*, 43(2), 250-260. <https://doi.org/10.1212/wnl.43.2.250>
- Rost, N. S., Brodtmann, A., Pase, M. P., van Veluw, S. J., Biffi, A., Duerig, M., Hinman, J. D., & Dichgans, M. (2022). Post-Stroke Cognitive Impairment and Dementia. *Circulation research*, 130(8), 1252-1271. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.122.319951>
- Russo MJ, Cohen G, Mendez PC, et al. (2016). Predicting episodic memory performance using different biomarkers: Results from Argentina-Alzheimer's disease neuroimaging initiative. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*, 12. <https://doi.org/10.2147/NDT.S107051>
- Sachdev, P. S., Lipnicki, D. M., Crawford, J. D., & Brodaty, H. (2019). The Vascular Behavioral and Cognitive Disorders criteria for vascular cognitive disorders: a validation study. *European journal of neurology*, 26(9), 1161-1167. <https://doi.org/10.1111/ene.13960>
- Sartori, P. (2017). Lesiones en la sustancia blanca en el paciente anciano. Utilización de la terminología adecuada. *Rev argent radiol*. 81(2), 110-121. <http://dx.doi.org/10.1016/j.rard.2016.07.006>
- Saracino, D., Clot, F., Camuzat, A., Anquetil, V., Hannequin, D., Guyant-Maréchal, L., Didic, M., Guillot-Noël, L., Rinaldi, D., Latouche, M., Forlani, S., Ghassab, Y., Coppola, C., Di Iorio, G., David, I., French research network on FTD/FTD-ALS, LeGuern, E., Brice, A., & LeBer, I. (2018). Novel VCP mutations expand the mutational spectrum of frontotemporal dementia. *Neurobiology of aging*, 72, 187.e11-187.e14. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2018.06.037>.
- Savage, S. A., Ballard, K. J., Piguet, O., & Hodges, J. R. (2013). Bringing words back to mind - Improving word production in semantic dementia. *Cortex*, 49(7), 1823-1832. <https://doi.org/10.1016/j.cortex.2012.09.014>.
- Schönecker, S., Martínez-Murcia, F. J., Rauchmann, B. S., Franzmeier, N., Prix, C., Wlasich, E., Loosli, S. V., Bochmann, K., Gorzic Saez, J. M., Laforce, R., Jr, Ducharme, S., Tartaglia, M. C., Finger, E., de Mendonça, A., Santana, L., Sanchez-Valle, R., Moreno, F., Sorbi, S., Tagliavini, F., Borroni, B., ... Genetic Frontotemporal Dementia Initiative (GENFI) (2022). Frequency and Longitudinal Course of Motor Signs in Genetic Frontotemporal Dementia. *Neurology*, 99(10), e1032-e1044. Advance online publication. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000200828>.
- Seeley, W. W., Bauer, A. M., Miller, B. L., Gorno-Tempini, M. L., Kramer, J. H., Weiner, M., & Rosen, H. J. (2005). The natural history of temporal variant frontotemporal dementia. *Neurology*, 64(8), 1384-1390. <https://doi.org/10.1212/01.WNL.0000158425.46019.5C>.
- Seeley, W. W. (2019). Behavioral Variant Frontotemporal Dementia. *Continuum*, 25(1), 76-100. <https://doi.org/10.1212/CON.0000000000000698>.
- Serrano, C., Allegri, R. F., Drake, M., Butman, J., Harris, P., Nagle, C., & Ranalli, C. (2001). Versión abreviada en español del test de denominación de Boston: su utilidad en el diagnóstico diferencial de la enfermedad de Alzheimer [A shortened form of the Spanish Boston naming test: a useful tool for the diagnosis of Alzheimer's disease]. *Revista de neurología*, 33(7), 624-627. PMID: 11784949 <https://doi.org/10.33588/rn.3307.2001238>.
- Shao, W., Todd, T. W., Wu, Y., Jones, C. Y., Tong, J., Jansen-West, K., Daugherty, L. M., Park, J., Koike, Y., Kurti, A., Yue, M., Castanedes-Casey, M., Del Rosso, G., Dunmore, J. A., Zanetti Alepez, D., Oskarsson, B., Dickson, D. W., Cook, C. N., Prudencio, M., Gendron, T. F., ... Petrucelli, L. (2022). Two FTD-ALS genes converge on the endosomal pathway to induce TDP-43 pathology and degeneration. *Science*, 378(6615), 94-99. <https://doi.org/10.1126/science.abq7860>.
- Shi, Y., Zhang, W., Yang, Y., Murzin, A. G., Falcon, B., Kotecha, A., van Beers, M., Tarutani, A., Kametani, F., Garringer, H. J., Vidal, R., Hallinan, G. I., Lashley, T., Saito, Y., Murayama, S., Yoshida, M., Tanaka, H., Kakita, A., Ikeuchi, T., Robinson, A. C., ... Scheres, S. H. W. (2021). Structure-based classification of tauopathies. *Nature*, 598(7880), 359-363. <https://doi.org/10.1038/s41586-021-03911-7>.
- Sivasathiaselan, H., Marshall, C. R., Agustus, J. L., Benhamou, E., Bond, R. L., van Leeuwen, J. E. P., Hardy, C. J. D., Rohrer, J. D., & Warren, J. D. (2019). Frontotemporal Dementia: A Clinical Review. *Seminars in neurology*, 39(2), 251-263. <https://doi.org/10.1055/s-0039-1683379>.
- Skibinski, G., Parkinson, N. J., Brown, J. M., Chakrabarti, L., Lloyd, S. L., Hummerich, H., Nielsen, J. E., Hodges, J. R., Spillantini, M. G., Thüsgaard, T., Brandner, S., Brun, A., Rossor, M. N., Gade, A., Johannsen, P., Sørensen, S. A., Gydesen, S., Fisher, E. M., & Collinge, J. (2005). Mutations in the endosomal ESCRTIII-complex subunit CHMP2Bin frontotemporal dementia. *Nature genetics*, 37(8), 806-808. <https://doi.org/10.1038/ng1609>.
- Smeyers, J., Banchi, E. G., & Latouche, M. (2021). C9ORF72: What It Is, What It Does, and Why It Matters. *Frontiers in cellular neuroscience*, 15, 661447. <https://doi.org/10.3389/fncel.2021.661447>.
- Snowden, J. S., Bathgate, D., Varma, A., Blackshaw, A., Gibbons, Z. C., & Neary, D. (2001). Distinct behavioural profiles in frontotemporal dementia and semantic dementia. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*, 70(3), 323-332. <https://doi.org/10.1136/jnnp.70.3.323>.
- Spillantini, M. G., Goedert, M., Crowther, R. A., Murrell, J. R., Farlow, M. R., & Ghetti, B. (1997). Familial multiple system tauopathy with presenile dementia: a disease with abundant neuronal and glial tau filaments. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 94(8), 4113-4118. <https://doi.org/10.1073/pnas.94.8.4113>.

- Spina, S., Farlow, M. R., Unverzagt, F. W., Kareken, D. A., Murrell, J. R., Fraser, G., Epperson, F., Crowther, R. A., Spillantini, M. G., Goedert, M., & Ghetti, B. (2008). The tauopathy associated with mutation +3 in intron 10 of Tau: characterization of the MSTD family. *Brain*, *131*(Pt 1), 72–89. <https://doi.org/10.1093/brain/awm280>.
- Spinelli, E. G., Mandelli, M. L., Miller, Z. A., Santos-Santos, M. A., Wilson, S. M., Agosta, F., Grinberg, L. T., Huang, E. J., Trojanowski, J. Q., Meyer, M., Henry, M. L., Comi, G., Rabinovici, G., Rosen, H. J., Filippi, M., Miller, B. L., Seeley, W. W., & Gorno-Tempini, M. L. (2017). Typical and atypical pathology in primary progressive aphasia variants. *Annals of neurology*, *81*(3), 430–443. <https://doi.org/10.1002/ana.24885>.
- Skrobot, O. A. (2017). The Vascular Impairment of Cognition Classification Consensus Study. *Alzheimer's & Dementia*, *13*(6), 624–633. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2016.10.007>.
- Smith, A. (1982). *Symbol Digits Modalities Test*. Western Psychological Services.
- Sperling, R. A., Aisen, P. S., Beckett, L. A., et al. (2011). Toward defining the preclinical stages of Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimer's & dementia: the journal of the Alzheimer's Association*, *7*(3):280-292. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2011.03.003>
- Wilson, R. S., Yu, L., Trojanowski, J. Q., Chen, E. Y., Boyle, P. A., Bennett, D. A., & Schneider, J. A. (2013). TDP-43 pathology, cognitive decline, and dementia in old age. *JAMA neurology*, *70*(11), 1418–1424. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2013.3961>
- Winblad, B., Palmer, K., Kivipelto, M., et al. (2004). Mild cognitive impairment--beyond controversies, towards a consensus: report of the International Working Group on Mild Cognitive Impairment. *Journal of internal medicine*, *256*(3):240-246. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2796.2004.01380.x>



LÍNEA
NEUROPSIQUIÁTRICA
ROEMMERS

INQUETIA

QUETIAPINA

LA MOLÉCULA EFICAZ
EN TRASTORNOS AFECTIVOS



PRESENTACIONES

INQUETIA 25 mg

envases de 30 comprimidos recubiertos ranurados.

INQUETIA 100 mg

envases de 30 comprimidos recubiertos ranurados.

INQUETIA 200 mg

envases de 30 comprimidos recubiertos ranurados.



IOMA





LÍNEA
NEUROPSIQUIÁTRICA
ROEMMERS

Meridian

ESCITALOPRAM

Meridian 20

ESCITALOPRAM

- ✓ **Rápido comienzo de acción.**
- ✓ **Nivel de evidencia A1 en ataque de pánico, fobia social, TAG y TOC.**
- ✓ **Facilidad posológica: puede ingerirse con o sin alimentos en una única dosis diaria.**
- ✓ **En depresión moderada o severa. Dosis máxima recomendada 20 mg.**
- ✓ **Mejor funcionamiento cognitivo en pacientes post-ACV.**
- ✓ **Seguridad en pacientes polimedicados.**



Los afiliados del **PAMI** mayores de 60 años y que no estén afiliados a una cobertura médica prepaga acceden al **PLAN VIVIR MEJOR**.



Para acceder a este beneficio, el afiliado no necesita realizar ningún trámite.

PRESENTACIONES

Meridian 10 mg: comprimidos recubiertos por 15 • **Meridian 10 mg:** comprimidos recubiertos por 30.
Meridian 20 mg: comprimidos recubiertos por 15 • **Meridian 20 mg:** comprimidos recubiertos por 30.



Meridian 10 mg: comprimidos recubiertos por 60

