

Diagnóstico de la variante conductual de demencia frontotemporal basado en estadios clínicos adaptado para países con baja educación: el caso de Perú

Adapted diagnosis of behavioral variant of frontotemporal dementia according clinical for low-education countries: Peru's case

Nilton Custodio^{1,a}, Fiorella Baca-Seminario^{2,b}, Juan Carlos Carbajal-Silva^{2,c}, Rosa Montesinos^{2,d}

¹ Escuela Profesional de Medicina Humana, Universidad Privada San Juan Bautista, Lima, Perú

² Unidad de diagnóstico de deterioro cognitivo y prevención de demencia, Instituto Peruano de Neurociencias, Lima, Perú

^a Doctor en neurociencias, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8025-3272>

^b Médico psiquiatra, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5112-0828>

^c Médico geriatra, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3455-0700>

^d Magister en medicina, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9342-8756>

An Fac med. 2023;84(3):353-362./ DOI: <https://doi.org/10.15381/anales.v84i3.24522>

Correspondencia:

Nilton Custodio
ncustodio@ipn.pe

Recibido: 14 de mayo 2023

Aprobado: 31 de julio 2023

Publicación en línea: 28 de septiembre 2023

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

Fuente de financiamiento: NC y RM recibieron financiamiento del National Institute of Health (R56AG069118-01) y del Multi-Partner Consortium to Expand Dementia Research in Latin America (ReDLat) con apoyo del National Institutes of Health y National Institutes of Aging (R01 AG057234).

Contribuciones de los autores: Todos los autores participaron en la concepción inicial y diseño del estudio, así como en la recolección de datos, el análisis crítico y aprobación final del manuscrito.

Citar como: Custodio N, Baca-Seminario F, Carbajal-Silva J, Montesinos R. Diagnóstico de la variante conductual de demencia frontotemporal basado en estadios clínicos adaptado para países con baja educación: el caso de Perú. An Fac med. 2023;84(3):353-362. DOI: <https://doi.org/10.15381/anales.v84i3.24522>

Resumen

Demencia frontotemporal (DFT) es una condición neurodegenerativa escasamente reconocida en personas menores a 65 años de edad. El diagnóstico de DFT variante conductual (DFTvc) se basa en una entrevista clínica comprehensiva, complementada por una evaluación multidimensional (neurológica, cognitiva, neuropsiquiátrica, de biomarcadores e imágenes cerebrales) adaptada y validada a la población a estudiar; sin embargo, a pesar del incremento de su prevalencia en Latinoamérica y el Caribe, existe necesidad de herramientas estandarizadas y un consenso para el diagnóstico de DFTvc. El artículo intenta realizar una aproximación del enfoque de diagnóstico de DFTvc en escenario de países con bajos y medianos ingresos, como el Perú.

Palabras clave: Actividades de Vida Diaria; Demencia Frontotemporal; Neuropsicología; Pruebas Neuropsicológicas; Síntomas Conductuales (fuente: DeCS BIREME).

Abstract

Frontotemporal dementia (FTD) is a widely recognized neurodegenerative condition in people under 65 years old. The diagnosis of behavioral variant FTD (bvFTD) is based on a comprehensive clinical assessment, complemented by a multidimensional assessment (neurological, cognitive, neuropsychiatric, biomarker and brain imaging) adapted and validated to the population to be studied; however, despite its increasing prevalence in Latin America and the Caribbean, there is a need for standardized tools and consensus for the bvFTD diagnosis. The manuscript attempts to approximate the approach for the diagnosis of bvFTD in the setting of low and middle-income countries, including Peru.

Keywords: Activities of Daily Living; Frontotemporal Dementia; Behavioral Symptoms; Neuropsychology; Neuropsychological Tests (source: MeSH NLM).

INTRODUCCIÓN

El porcentaje de personas con demencia en Latinoamérica y Caribe (LAC) es elevada a nivel global y se espera un incremento del 100% al 250% para el 2050 ⁽¹⁾. Entre las demencias, la más frecuente es la enfermedad de Alzheimer (EA) ⁽¹⁾ y la demencia frontotemporal (DFT) representa 1,2 mil a 1,8 por mil personas en LAC ⁽²⁾. DFT es subdiagnosticada debido al escaso reconocimiento de la comunidad médica ⁽³⁾, nula concientización en la población ⁽⁴⁾, falta de estandarización de las herramientas diagnósticas ⁽⁵⁾ y superposición con desórdenes psiquiátricos ^(4,6). Se incluyen la DFT en su variante conductual (DFTvc) y la afasia primaria progresiva (APP) variante no fluente y semántica ⁽⁴⁾. Los cambios conductuales típicos de los estadios sintomáticos en DFTvc son la apatía y conducta socialmente inapropiada, en cuanto a su perfil neuropsicológico se evidencia disfunción ejecutiva y afectación de la cognición social en un contexto de escaso o tardío compromiso de la memoria episódica y funciones visuo-espaciales ⁽⁶⁾.

Las tasas de cambios longitudinales de DFT de tipo familiar son complejas y dinámicas, representando cambios análogos al *continuum* de EA, es decir desde una fase presintomática, la subsecuente evolución hacia una fase prodrómica, similar al trastorno/deterioro cognitivo mínimo o leve (DCL) y finalmente, la fase de demencia con sus tres estadios: leve,

moderado y severo ⁽⁷⁾. De esta manera, las alteraciones moleculares ocurren tempranamente durante la fase pre-sintomática, después de lo cual la disfunción neuronal y/o glial genera cambios en las redes neuronales que pueden ser demostrados en la neuroimagen funcional y luego en la estructural. De la misma manera, las evaluaciones conductuales, neuropsicológicas y motoras progresan desde cambios sutiles hasta evidentes alteraciones en la fase prodrómica así como, en los estadios iniciales de la fase sintomática cuando la funcionalidad se ve afectada (Figura 1).

Características cognitivas de la fase pre-sintomática

En un estudio que incluyó 320 pacientes de las cohortes de evaluación longitudinal familiar de demencia frontotemporal (LEFFTDS) y de investigación avanzada y tratamiento en degeneración frontotemporal (ARTFL), se observó que los asintomáticos portadores con mutaciones mostraron de forma temprana puntajes similares en las mediciones cognitivas y conductuales al ser comparados con los asintomáticos no portadores de mutaciones; pero mostraron un volumen reducido de los lóbulos frontales y temporales ⁽⁸⁾. Además, la memoria episódica fue uno de los primeros dominios afectados en DFTvc ⁽⁹⁾, particularmente en los portadores de mutaciones genéticas ⁽⁸⁾. Otros estudios han demostrado que la

fluencia verbal puede estar comprometida en estadios presintomáticos de DFTvc, en portadores de mutaciones de proteína asociada a microtúbulos (MAPT), de progranulina (GRN) o del C9orf72; los portadores de mutaciones de MAPT tienen un marcado compromiso de memoria semántica, denominación de objetos y de la cognición social, mientras que los portadores de mutaciones de GRN reportan afectación de la memoria de trabajo, memoria de episodios, praxia y funciones ejecutivas ⁽¹⁰⁾.

Características cognitivas de la fase prodrómica

En las cohortes del LEFFTDS y ARTFL, los pacientes portadores con mutaciones en estadios prodrómicos, mostraron bajo rendimiento en el recuerdo del cuento breve, en el recuerdo de la lista de palabras, fluencia verbal, velocidad de procesamiento y en las respuestas a las situaciones con cambios no previstos. Además, tuvieron cambios conductuales, medido por el índice neuropsiquiátrico (NPI); escala geriátrica de depresión (GDS) y del automonitoreo medido por la escala revisada de auto-monitoreo (RSMS) ⁽⁸⁾. En este sentido, en un estudio italiano los pacientes con DFT en fase prodrómica presentaron compromiso de funciones ejecutivas, asociado a la aparición temprana de síntomas negativos, como apatía, indiferencia, logopenia y deficiencias



Figura 1. Evolución cognitiva, conductual y funcional de la variante conductual de demencia frontotemporal.

DFTvc: variante conductual de la demencia frontotemporal; Tau: proteína tau; TDP-43: las siglas en inglés de transactive response DNA-binding protein with Mr 43 kDa (en español: proteína de unión al ADN de respuesta transactiva 43 kDa); FUS: las siglas en inglés de fused in sarcoma (en español: fundido en sarcoma).

en la comprensión, por lo que sugirieron que la parte B del Trail Making Test (TMT-B) y el Frontal Behavioral Inventory (FBI) pueden ser útiles para identificar estadios tempranos⁽¹¹⁾. Mientras que en otro estudio sobre estadios prodrómicos de DFT genético se confirma la diversidad de perfiles cognitivos; pues aquellos portadores con mutaciones de MAPT tuvieron mayores dificultades que los no portadores en términos de recuerdo de la lista de palabras, así como para discriminar los estímulos de los distractores en la tarea de memoria de reconocimiento; además, también se evidenciaron errores en la memoria de episodios no verbal y memoria semántica. Los portadores de las mutaciones de GRN presentaron un rendimiento más variable. La disminución en la velocidad psicomotora fue evidente en los portadores de la expansión de la repetición C9orf72. Ante estos hallazgos, el aprendizaje de una lista de palabras podría ser un marcador cognitivo sensible para estadios prodrómicos de DFTvc, en portadores de la mutación de MAPT y potencialmente en un subconjunto de portadores de GRN⁽¹²⁾.

Características cognitivas de la fase de demencia

En esta fase, casi el 100% de los participantes del estudio LEFFTDS/ARTFL tuvieron al menos una prueba neuropsicológica anormal según el reporte del UDS del National Alzheimer's Coordinating Center's (NACC). En este estudio, bajo rendimiento en MoCA fue el más frecuente, seguido por denominación del MINT, particularmente en los portadores de mutación de MAPT. En los portadores de mutaciones de GRN se observó bajo rendimiento en tareas de memoria con el recuerdo de la historia de Craft y fallas en tareas ejecutivas del Trail Making Test B y fluencia de la letra F y por último, en los portadores de mutación del C9orf72 hubo una menor consistencia en la uniformidad del bajo rendimiento de las pruebas cognitivas; es decir, no se logró observar un patrón específico⁽⁸⁾.

En un estudio peruano comparativo de pacientes con EA y DFTvc, usando el UDS se confirmó el deterioro de memoria de los pacientes con EA y se reportó disminución en denominación de los

pacientes con DFTvc, siendo uno de los primeros estudios que reporta esta afectación temprana del lenguaje. En este estudio, los pacientes con diagnóstico de EA, se observó un severo deterioro en los componentes visual y verbal de la memoria episódica; la cual también se vio afectada en los casos de DFTvc con una muy significativa diferencia⁽¹³⁾.

Resulta interesante que en muestras de seguimiento longitudinal de pacientes italianos con DFT se observara preservación de independencia en actividades de la vida cotidiana o diaria (AVD) instrumentales hasta estadios moderados de la enfermedad, lo que sugiere que el concepto actual de demencia basado en el compromiso de las AVD no puede ser aplicado estrictamente para algunos casos de DFT sintomático. En esta cohorte se encontró que cerca del 50% de pacientes progresó de DFT prodrómico a fases de demencia leve a moderada después de 1 año de seguimiento, con tasas similares de progresión respecto a otros grupos de diferente severidad⁽¹¹⁾. Por otro lado, en un estudio que buscaba predecir la progresión individual de DFTvc luego de un año del diagnóstico inicial, 105 pacientes de la cohorte alemana del consorcio FTLD (frontotemporal lobar degeneration) fueron evaluados y mediante técnicas meta-analíticas cuantitativas se logró identificar y describir las estructuras que juegan un rol crucial en esta enfermedad, como el giro frontal inferior y el orbitofrontal, teniendo este último relación estrecha con la conducta social y emocional. El globus pallidum estuvo comprometido con tareas de recompensa y motivación. La ínsula fue correlacionada con un amplio rango de funciones, como la empatía y por su alta proporción de neuronas de von Economo, juega un rol importante en la cognición social⁽¹⁴⁾.

Entonces, conociendo las características cognitivas y conductuales de los diversos estadios del *continuum* de DFTvc es posible detectarla en cada uno de sus etapas mediante una evaluación especializada realizada en centros de investigación; pero no existen experiencias previas de su aplicación en centros de menor complejidad. La principal barrera para detectar en forma oportuna casos de DFTvc⁽⁴⁾, especialmente en entornos

con baja educación como en Perú⁽³⁾, es el desconocimiento de herramientas de diagnóstico, principalmente en su adaptación y validación a nivel local. En una encuesta local, más del 50% de especialistas usaban el MMSE y la evaluación cognitiva de Montreal (MoCA); mientras que menos del 7% empleaban evaluación cognitiva de Addenbrooke (ACE) o el cribado frontal de INECO (IFS) para realizar tamizaje de DFTvc⁽³⁾; siendo ésta última, una herramienta óptima para el cribado de DFTvc y se encuentra validada para Perú desde el 2016^(4,5). Con la finalidad de proponer estrategias para detectar oportunamente casos de DFTvc basado en los diversos estadios evolutivos se plantea una revisión de las herramientas de diagnóstico existentes en países de LAC para su correcta aplicación en Perú.

METODOLOGÍA DE BÚSQUEDA

Fuente de información y plan de búsqueda

Se buscó de manera selectiva en base de datos de PubMed, Scopus, Scielo y LILACS con los términos de búsqueda: demencia frontotemporal, epidemiología, diagnóstico, pruebas cognitivas breves, Latinoamérica o cada uno de los nombres de los países de LA. Se consideraron publicaciones en inglés, portugués y español de enero del 2009 a enero del 2023. Dos investigadores (NC y RM) realizaron la búsqueda manera independiente. Luego de realizada en forma independiente, la lectura por título y resumen se seleccionaron aquellos artículos que completaron los criterios de inclusión. Luego de ello, los 4 autores realizaron la lectura a texto completo. Definimos población con baja educación a aquellas personas con menos o igual a 4 años de educación formal, es decir tenían capacidad para leer y escribir palabras y/u oraciones simples; mientras que consideramos iletrados a aquellos que no acudieron a la escuela, o acudieron por menos de un año, y no sabían leer ni escribir.

Selección y evaluación de datos

La información extraída de cada artículo fue: 1) título de la publicación; 2) autores; 3) fecha de publicación; 4) país donde se elaboró; 5) el entorno de aplicación; 6) tipo de herramienta diagnóstica empleada; 7) utilización de algoritmo

de diagnóstico y 8) empleo en baja educación o iletrados.

Selección de resultados

Identificamos 103 documentos de acuerdo a búsqueda electrónica y se incluyeron mediante búsqueda manual, 8 estudios adicionales. Luego de eliminar los duplicados, se revisaron 56 estudios según los títulos y resumen. De esta manera, excluimos 25 artículos; mientras que 21 se evaluaron completamente. Finalmente, luego de la lectura completa de texto, 5 fueron excluidos por no brindar recomendaciones puntuales respecto al abordaje diagnóstico de DFTvc, sub-tipo de síntomas, ni complejidad del centro de investigación. Luego de la lectura, se obtuvo 16 documentos para la sistematización.

Características de documentos seleccionados

La mayoría de manuscritos fueron publicados durante el último quinquenio (68,75%) y producidos en centros de investigación multicéntricos (31,25%), así como en Perú (37,5%), Chile (18,75%), Argentina (6,25%) y Brasil (6,25%). La mayoría de estudios se realizaron en centros de investigación especializados, y sólo 3 estudios (18,75%) incluyeron población de baja educación e iletrados. Respecto a la propuesta de algoritmos diagnósticos, sólo la publicación de Souza en Brasil propone con claridad un flujograma de procedimientos diagnósticos de DFT según los niveles de atención (Tabla 1).

DESARROLLO DEL TEMA

Una evaluación clínica comprehensiva que incluya toma de signos vitales, examen cardiovascular y neurológico ayuda a explorar diagnósticos alternativos. El examen neurológico ayuda a identificar signos motores como parkinsonismos, desórdenes de nervios oculomotores o síndrome de motoneurona. La frecuencia de parkinsonismo varía entre 25 y 80% en casos definidos de DFT. La rigidez asimétrica, mano extraña y apraxia aumentan la posibilidad de un síndrome cortico-basal; mientras que la parálisis de la mirada vertical e inestabilidad postural sugieren parálisis supranuclear progresiva. Los signos de neurona motora superior como

hiperreflexia, hipertonía/espasticidad y evidencia de reflejos patológicos, asociado a signos de degeneración de neurona motora inferior como debilidad, atrofia y fasciculaciones puede observarse en esclerosis lateral amiotrófica así como en el compromiso pseudobulbar de la parálisis supranuclear progresiva⁽¹⁵⁾ (Tabla 2).

Evaluación cognitiva especializada, estandarizada y adaptada

Se recomienda la batería neuropsicológica, Uniform Data Set del NACC (UDS, NB 3.0) que evalúa memoria episódica, velocidad de procesamiento, función ejecutiva, lenguaje, y capacidad de construcción; incluyendo recuerdo inmediato de un cuento corto (*Craft Story 21 Recall*), recuerdo libre de la compleja figura de Benson, test de la amplitud y cantidad de dígitos (hacia delante y hacia atrás), fluidez categórica o semántica (animales y vegetales), prueba de trazos (Trail Making Test A y B), recuerdo retrasado de un cuento corto (*Craft Story 21 Recall*), recuerdo diferido de la compleja figura de Benson, test de denominación multilingüe (MINT) y fluidez verbal o fonológica (letras F y L)⁽¹⁶⁾. Esta batería ha sido utilizada en el estudio multicentros para identificar los determinantes genéticos y sociales que influyen en la presentación de EA y DFT en LAC en relación a Estados Unidos, conocido como la iniciativa del *Consortio de múltiples socios para expandir la investigación de demencia en Latinoamérica* (ReDLat)⁽¹⁷⁾ (Tabla 3).

EVALUACIÓN COGNITIVA BREVE

Versión III de la evaluación cognitiva de Addenbrooke (ACE-III)

Es la revisión actualizada de las versiones previas de ACE⁽¹⁸⁾ y ACE-R⁽¹⁹⁾, compuesta por atención, fluencia verbal, lenguaje memoria, y funciones visuoespaciales; alcanzando un máximo puntaje de 100; con algunas modificaciones en las sub-escalas se ha validado en Argentina y Chile⁽²⁰⁾. Un punto de corte de 86 (S: 98%; E: 82%) permite discriminar pacientes con demencia de controles sanos en participantes de educación mediana de Uruguay, Chile y Argentina y las normativas para su administración pueden ser revisadas en el libro editado por Ibañez, Slachevsky y Serrano⁽²¹⁾.

INECO Frontal Screening (IFS)

Esta PCB examina detalladamente las siguientes funciones ejecutivas: abstracción, instrucciones conflictivas, control inhibitorio motor, control inhibitorio verbal, dígitos en orden inverso, memoria de trabajo verbal, memoria de trabajo espacial y programación motora; asignando un total de 30 puntos, en donde el peor rendimiento cognitivo se asigna a aquellos que obtienen bajas puntuaciones⁽²²⁾. El IFS con un punto de corte de 25 (S: 96,2%; E: 91,5%) administrado en poblaciones con educación mediana de Argentina y Uruguay y de 24 en Perú⁽²³⁾ permite discriminar pacientes con demencia de los controles; sin embargo, el punto de corte de 18 (S: 97,1%; E: 97,9%) en Perú, permitió discriminar pacientes con EA de aquellos con DFTvc⁽²⁴⁾. Para la población de baja educación e iletrados de Perú, la puntuación de corte ajustada fue 22 (S: 100% y E: 93,3%) para discriminar entre controles y deterioro cognitivo leve, y la puntuación de corte de 18 obtuvo una sensibilidad de 95% y especificidad de 96,8% para discriminar entre pacientes con DCL y demencia⁽²⁴⁾; sin embargo, con 19 se disminuyen sus valores (S: 75,8% y E: 66,7%) para discriminar DFTvc de EA⁽²⁵⁾.

EVALUACIÓN DE LA COGNICIÓN SOCIAL

Evaluación breve de la cognición social y emocional (Mini-SEA)

Incluye el *Faux-pas* y al test de reconocimiento de emociones faciales. El *Faux-pas* evalúa la teoría de la mente proponiendo diversas escenas "sociales" para detectar falsas torpezas sociales; además, explicar por qué y cómo se produjo una "metida de pata" en cada escena. El Mini-SEA se emplea en Latinoamérica, con la iniciativa del ReDLat⁽¹⁷⁾ y ha demostrado su utilidad en población de baja educación e iletrados, en quienes un punto de corte de 19 puede discriminar pacientes con DFTvc de EA (S: 100%; E: 83,3%); no obstante, la especificidad mejora idealmente, a expensas de una disminución de su sensibilidad al 88,9% cuando se asocia con una prueba cognitiva global (ACE) y una de funciones ejecutivas (IFS)⁽²⁵⁾. Para una administración normativa es posible revisar el capítulo de test de evaluación en demencia del libro editado por Ibañez, Slachevsky y Serrano⁽²¹⁾.

Tabla 1. Estudios de herramienta de diagnóstico de la forma conductual de demencia frontotemporal (DFTvc) en Latinoamérica y el Caribe (LAC).

Ítem	Título	Autor	Año, país	Entorno de estudio/Baja educación	Herramienta diagnóstica	Algoritmo diagnóstico
1	Frontotemporal dementias in Latin America: history, epidemiology, genetics and clinical research	Libre-Guerra <i>et al.</i>	2021, mayoría de países de LAC	Revisión sistemática en centros de investigación. Incluye algunos estudios en baja educación	Revisión de diversas pruebas cognitivas breves	Ninguna propuesta.
2	Comparative Study of the Word Capacity and Episodic Memory of Patients with Degenerative Dementia	Custodio, <i>et al.</i>	2022, Perú	Estudio clínico comparativo en centro de investigación. No incluye población de baja educación.	Evaluación clínica, imágenes cerebrales y neuro-psicológica comprehensiva basada en UDS	Se propone el empleo de la batería UDS para evaluación de demencia degenerativa
3	The Multi-Partner Consortium to Expand Dementia Research in Latin America (ReDLat): Driving Multicentric Research and Implementation Science	Ibañez <i>et al.</i>	2021, Argentina, Brasil, Colombia, Chile, Mexico y Perú	Estudio clínico en desarrollo en múltiples centros de investigación. No incluye población de baja educación.	Evaluación de determinantes sociales de salud, neuro-psicológica comprehensiva basada en pruebas cognitivas breves, cognición social, UDS, imágenes cerebrales y genética.	No propuesto. Plan de acción para el futuro.
4	Utilidad del Addenbrooke ' s Cognitive Examination versión en español en pacientes peruanos con enfermedad de Alzheimer y demencia frontotemporal	Custodio <i>et al.</i>	2012, Perú	Estudio de validación en centro de investigación. No incluye población de baja educación.	Evaluación clínica, imágenes cerebrales y neuro-psicológica adaptada para validar ACE.	Ninguna propuesta.
5	Propiedades psicométricas y utilidad diagnóstica del Addenbrooke's Cognitive Examination-Revised (ACE-R) en una muestra de ancianos chilenos	Muñoz-Neira <i>et al.</i>	2012, Chile	Estudio de validación en centro de investigación. No incluye población de baja educación.	Evaluación clínica, imágenes cerebrales y neuro-psicológica adaptada para validar ACE-R	Ninguna propuesta.
6	Validación argentino-chilena de la versión en español del test Addenbrooke's Cognitive Examination III para el diagnóstico de demencia	Bruno <i>et al.</i>	2020, Chile y Argentina	Estudio de validación en centro de investigación. No incluye población de baja educación.	Evaluación clínica, imágenes cerebrales y neuro-psicológica adaptada para validar ACE-III	Se propone como PCB para evaluación de cribado de demencia degenerativa
7	INECO Frontal Screening (IFS): A brief, sensitive, and specific tool to assess executive functions in dementia	Torralva <i>et al.</i>	2009; Argentina	Estudio de validación en centro de investigación. No incluye población de baja educación.	Evaluación clínica, imágenes cerebrales y neuro-psicológica adaptada para validar IFS.	Se propone como PCB para evaluación de cribado de demencia fronto-temporal
8	Evaluation of the INECO Frontal Screening and the Frontal Assessment Battery in Peruvian patients with Alzheimer's disease and behavioral variant Frontotemporal dementia	Custodio <i>et al.</i>	2016; Perú	Estudio de validación en centro de investigación. No incluye población de baja educación.	Evaluación clínica, imágenes cerebrales y neuro-psicológica adaptada para validar IFS.	Se propone como PCB para evaluación de cribado de demencia fronto-temporal
9	Validation of the RUDAS for the Identification of Dementia in Illiterate and Low-Educated Older Adults in Lima, Peru	Custodio <i>et al.</i>	2020; Perú	Estudio de validación en comunidad de Ventanilla, incluyendo población de baja educación e iletrados	Evaluación clínica, estadios basado en CDR y batería neuro-psicológica adaptada para validar RUDAS.	Se propone como PCB para evaluación de cribado de demencia en población urbana de baja educación e iletrados.
10	Social Cognition and Behavioral Assessments Improve the Diagnosis of Behavioral Variant of Frontotemporal Dementia in Older Peruvians With Low Educational Levels	Custodio <i>et al.</i>	2021; Perú	Estudio comparativo en participantes con Alzheimer y demencia fronto-temporal con baja educación	Evaluación del rendimiento de IFS, ACE-III, r-SMS, IRI, FBI y Mini-SEA comparado con la evaluación estandarizada clínica, neuro-psicológica y de imágenes cerebrales.	Se propone integración de medición socio-conductual a la evaluación clínica y neuro-psicológica de DFTvc en población con baja educación.
11	Classification of Alzheimer's disease and frontotemporal dementia using routine clinical and cognitive measures across multicentric underrepresented samples: a cross sectional observational study	Maito <i>et al.</i>	2023; Argentina, Brasil, Colombia, Chile, Mexico y Perú	Estudio clínico comparativo en centros de investigación de países miembros del ReDLat. No incluye población de baja educación.	Estudio transversal para identificar la mejor combinación de predictores para discriminar entre EA y DFT usando datos demográficos, clínicos y cognitivos en 1794 participantes.	Se propone armonizar las PCB como IFS y MiniSEA para discriminar EA de DFT en países de LAC.
12	The "Technology Activities of Daily Living Questionnaire": a version with a technology related subscale	Muñoz-Neira <i>et al.</i>	2012; Chile	Estudio clínico de validez de T-ADLQ para evaluar AVD en pacientes con demencia. No incluye población de baja educación.	Evaluación clínica, imágenes cerebrales y neuro-psicológica adaptada para validar T-ADLQ.	Ninguna propuesta.
13	Cuestionario de actividades de la vida diaria (T-ADLQ): utilidad en pacientes con accidente cerebrovascular menor	Idiáquez <i>et al.</i>	2017; Chile	Estudio clínico de evaluación de rendimiento de T-ADLQ en pacientes hipertensos con ictus y controles. La muestra incluye un 10% de población de baja educación.	Evaluación clínica, imágenes cerebrales y neuro-psicológica breve para evaluar la funcionalidad de participantes hipertensos con o sin ictus cerebral.	Se propone evaluación funcional incluyendo ítems tecnológicos.
14	Diagnosis of frontotemporal dementia: recommendations of the scientific department of cognitive neurology and aging of the Brazilian Academy of Neurology	de Souza <i>et al.</i>	2022; Brasil	Guía de diagnóstico de la demencia frontotemporal de los neurólogos de Brasil de acuerdo al nivel de atención (primaria, secundaria o terciaria). Para el segundo nivel de atención sugiere la PCB Brief Cognitive Screening Battery para baja educación	Según el nivel de atención, se propone evaluación clínica, cognitiva, neuro-psiquiátrica, de laboratorio (incluyendo bio-marcadores de sangre, LCR y estudios genéticos) y de neuro-imágenes.	Se propone con claridad un flujograma de los procesos diagnósticos de DFT de acuerdo a los niveles de atención.
15	Multidimensional clinical assessment in frontotemporal dementia and its spectrum in Latin America and the Caribbean: a narrative review and a glance at future challenges	Henriquez <i>et al.</i>	2022; Argentina, Brasil, Colombia Chile	Revisión sistemática por expertos en DFT de centros de investigación. No incluye estudios en baja educación	Revisión de diversas pruebas cognitivas breves y de evaluación cognitiva especializada por dominios de manera multi-dimensional.	Se propone una evaluación multi-dimensional: cognitiva, conductual, funcional y motora para la evaluación de DFT.
16	Demencia frontotemporal variante conductual como diagnóstico diferencial de trastornos psiquiátricos primarios	Cruzado <i>et al.</i>	2021; Perú	Revisión narrativa por expertos en demencia de centros de investigación. Incluye artículos referidos en baja educación.	Revisan la evaluación clínica, cognitiva, neuro-psiquiátrica, de laboratorio (estudios genéticos) y de neuro-imágenes y el diagnóstico diferencial con los trastornos psiquiátricos primarios.	Se propone un plan de trabajo para participantes con síntomas psiquiátricos que podrían ser compatibles con DFTvc

LAC: Latinoamérica y el Caribe; UDS: Uniform Data Set, batería neuropsicológica del NACC (National Alzheimer's Coordinating Center's); ReDLat: Consorcio de socios múltiples para expandir la investigación de demencia en Latinoamérica; ACE: Examen cognitivo de Addenbrooke; ACE-R: versión revisada del Examen cognitivo de Addenbrooke; ACE-III: versión III del Examen cognitivo de Addenbrooke; PCB: prueba cognitiva breve; IFS: tamizaje frontal de INECO; CDR: escala de severidad de demencia; RUDAS: Rowland Universal Dementia Assessment Scale; Mini-SEA: Evaluación breve de cognición social y emocional; FBI: Inventario de comportamiento frontal; IRI: Índice de reactividad inter-personal; rSMS: Self-Monitoring Scale, versión revisada; DFT: demencia fronto-temporal; DFTvc: variante conductual de demencia frontotemporal; EA: enfermedad de Alzheimer; T-ADLQ: Thecnology Activities of Daily Living Questionnaire; AVD: actividades de vida diaria; LCR: Líquido cefalo-raquídeo.

Tabla 2. Recomendaciones para diferenciar la variante conductual de demencia frontotemporal frente a los trastornos psiquiátricos primarios.

Evaluación	Requerimientos mínimos	Recomendaciones clínicas
Evaluación psiquiátrica	Evaluación por expertos en evaluación neurocognitiva. Aplicación de criterios de DSM-5 para trastornos psiquiátricos y comorbilidades en DFTvc. Acceso a consultas neurológicas.	Evaluación multidisciplinaria y seguimiento longitudinal cuando un trastorno psiquiátrico forma parte del diagnóstico diferencial.
Examen neurológico	Evaluación para parkinsonismo: bradicinesia/acinesia, marcha/postura en triple flexión, rigidez. Evaluación para signos de neurona motora superior (hipertonía piramidal, hiper-reflexia, Babinski) y reflejos primitivos. Evaluación de mirada conjugada para descartar parálisis supranuclear progresiva. Considerar velocidad de conducción.	Velocidad de movimientos en sacadas. Evaluar distonía unilateral, mioclonía sensible al estímulo, hemihipoestesia, apraxia ideomotora y “mano extraña” Evaluar nistagmus optocinéticos.
Neuroimagen estructural	IRM cerebral, corte coronal en T1, T2 y FLAIR FDG-PET en casos diagnósticos ambiguos o IRM sin evidencia de atrofia frontal/temporal	IRM 3D, T1 (escalas visuales ATM, LSB, AP). FDG-PET si estuviera adaptada y validada.
LCR y biomarcadores		Medir tau-P, tau total y β -A, en LCR si existe sospecha de EA.

Traducido y adaptado de Ducharme et al. (2020). Recommendations to distinguish behavioural variant frontotemporal dementia from psychiatric disorders. *Brain*; 143(6): 1632–1650. DFTvc: demencia frontotemporal variante conductual; DSM-5: versión 5 del Manual diagnóstico y estadístico de enfermedades mentales; IRM: imagen por resonancia magnética cerebral; FLAIR: fluid attenuation inversion recovery; FDG-PET: tomografía por emisión de positrones con fluorodeoxiglucosa; 3D: imagen tridimensional; ATM: atrofia temporomedial; LSB: lesión de sustancia blanca; AP: atrofia parietal; LCR: líquido cefalo-raquídeo; β -A: beta-amiloide; tau-P: tau fosforilado; EA: enfermedad de Alzheimer.

EVALUACIÓN DE LA CONDUCTA SOCIAL

Inventario de comportamiento frontal (FBI)

Evalúa la conducta basado en información brindada por el cuidador, fue creada para discriminar DFTvc de otros tipos de demencia cuando otras escalas cognitivas y conductuales fallan en su discriminación⁽²⁶⁾. Este cuestionario evalúa síntomas negativos como indiferencia o apatía; así como síntomas positivos incluyendo hiperoralidad, conducta social inapropiada y agresión, con puntuaciones de 0 a 72, indicando disturbo de conducta cuando se alcanzan puntuaciones altas. En la investigación de participantes con educación por debajo de 6 años, FBI ob-

tuvo especificidad ideal con sensibilidad del 83% para discriminar pacientes con DFTvc expresando un compromiso severo de la cognición social⁽²⁵⁾.

El índice de reactividad interpersonal (IRI)

Es una escala diseñada por Davis en 1980 para evaluar empatía, validada en Colombia⁽²⁶⁾ y Chile⁽²⁷⁾ que evalúa las siguientes dimensiones: a) *Personal distress* (PD) que explora si los participantes presentan experiencias de ansiedad o incomodidad cuando se plantean experiencias negativas de otros; b) *Empathic concern* (EC) que que explora si los participantes experimentan sentimientos de preocupación y compasión hacia los demás c) *Fantasy* (F), para explorar si los participantes logran identificarse con figuras

ficticias como personajes de películas o libros; y d) *Perspective taking* (PT) que explora la habilidad de los participantes para adoptar el punto de vista o la perspectiva de otros. Los informantes contestan el cuestionario de cada dimensión en una escala de 1 (no lo describe) al 5 (lo describe muy bien)⁽²⁸⁾. En el estudio de Custodi y colaboradores con participantes por debajo de 6 años de educación, los pacientes con DFTvc mostraron bajas puntuaciones en el IRI, expresando baja capacidad de reactividad en comparación a los casos de EA. Adicionalmente, el IRI-EC obtuvo una alta sensibilidad (87,9%) y moderada especificidad (66,7%); así como el IRI-PT que obtuvo alta sensibilidad (93,9%) y especificidad (88,9%)⁽²⁵⁾.

Tabla 3. Evaluación cognitiva armonizada del Consorcio de múltiples socios para expandir la investigación de demencia en Latinoamérica (ReDLat).

Pruebas neuropsicológicas que sugieren disfunción ejecutiva	Pruebas neuropsicológicas que sugieren preservación de memoria episódica	Pruebas neuropsicológicas que evalúan funciones de denominación
Tarea de recuentos de dígitos hacia atrás.	Historia de Craft 21, recuerdo inmediato.	Prueba multilingüe de denominación (MINT)
Fluidez semántica.	Historia de Craft 21, recuerdo diferido.	
Fluidez fonológica.	Copia de la compleja figura de Benson, recuerdo inmediato.	
Pruebas de rastreo (TMT-B).	Copia de la compleja figura de Benson, recuerdo diferido.	

TMT-B: part B of Trail Making Test; MINT: Multilingual naming test.

Escala de auto-monitoreo revisada (r-SMS)

Es un cuestionario dirigido al informante que evalúa la habilidad de adaptar el comportamiento según el contexto social, particularmente si los participantes detectan las señales socio-emocionales de los demás y éstas influyen sobre su conducta final. Está compuesta por la *Expressive Behavior* (EX) que mide la sensibilidad de los participantes para expresar la conducta de los demás, y la *Self-Presentation* (SP) que evalúa la capacidad de los participantes para auto-monitorear su comportamiento. Esta prueba ha demostrado ser sensible a la progresión tanto de los síntomas socio-emocionales como de la atrofia de las redes de saliencia en pacientes con DFTvc (29). El r-SMS mostró una ideal sensibilidad con moderada especificidad (72,2%) para discriminar DFTvc en pacientes con baja educación e iletrados (25).

EVALUACIÓN DE LOS SÍNTOMAS PSICOLÓGICOS Y CONDUCTUALES EN DFTVC

El NPI evalúa la conducta del paciente durante el último mes, basado en la información del cuidador/informante e incluye los siguientes 12 dominios: delusiones, alucinaciones, agitación/agresividad, irritabilidad, depresión, conducta motora aberrante, euforia, desinhibición, ansiedad, apatía, desórdenes del apetito y del sueño. La severidad de sendos dominios se clasifica en cuatro grados, desde 0 (ausencia de signos/síntomas) hasta 3 (signos/síntomas severos); mientras que la frecuencia es clasificada en 5 grados, desde 0 (ausente) hasta 4 (frecuencia alta)⁽³⁰⁾. El puntaje total del NPI se obtiene de la suma de cada uno de los 12 dominios y el puntaje de cada dominio se obtiene al multiplicar severidad y frecuencia (puntuaciones de 0 a 12) y el puntaje máximo podría ser 144. Los puntajes altos revelan por lo tanto mayor severidad y frecuencia de síntomas conductuales.

EVALUACIÓN DE LA FUNCIONALIDAD DE DFTVC

Los centros de investigación de LA habitualmente evalúan funcionamiento de vida cotidiana o diaria (AVD) instrumentales empleando el Pfeffer Functional Activity Questionnaires (PFAQ). También

es un cuestionario aplicado al cuidador/informante⁽³¹⁾; sin embargo, no brinda información sobre AVD básicas, las cuales sí son evaluadas por el índice de Barthel, pero sin incluir AVD instrumentales. El cuestionario T-ADLQ, ha sido validado en Chile, incluye evaluación de AVD instrumentales y básicas, valorando el desempeño de actividades en el hogar, autocuidado, manejo de dinero, recreación, trabajo, viajes, tecnologías de la información y comunicación. T-ADLQ fue construido teniendo como base al ADLQ y se añadió luego, un área de tecnología, demostrando ser una herramienta confiable y válida para la funcionalidad de participantes con declinación cognitiva provocado por demencias⁽³²⁾ y luego demostró ser eficaz en participantes con deterioro cognitivo o motor mínimos ocasionados por desórdenes cerebrovasculares menores⁽³³⁾. Actualmente, T-ADLQ viene siendo empleado en diversos estudios de comunidad en Lima, Arequipa y Puno y forma parte de la evaluación de funcionalidad del estudio ReDLat⁽¹⁷⁾.

EVALUACIÓN DE LA SEVERIDAD EN DFTVC

Se emplea la puntuación global de la escala Clinical Dementia Rating (CDR) asociada a la evaluación del NACC para DFTvc^(34,35). DFTvc prodrómico se define como aquel deterioro cognitivo o conductual leve con independencia funcional y corresponde al CDR global + NACC = 0,5; los pacientes con un síndrome demencial leve son clasificados de acuerdo a la escala CDR global + NACC = 1; los pacientes con un síndrome demencial moderado o severo son clasificados con CDR global + NACC = 2 o 3 respectivamente. La evaluación de funcionalidad de pacientes con DFTvc basado en CDR global + NACC se utiliza en Latinoamérica, en los centros de investigación del ReDLat⁽¹⁷⁾. Para confirmar el diagnóstico de DFTvc prodrómico, los pacientes deben tener una evaluación de seguimiento que confirme la eventual conversión a demencia, o si es posible tener acceso a la evaluación genética, deben ser portadores de una mutación patogénica de DFT. En ese sentido, el empeoramiento de la enfermedad es definida por la transición a un nivel superior del puntaje del CDR global + NACC en la evaluación de seguimiento

anual; mientras que la no progresión de enfermedad se define al observar un puntaje igual o menor del CDR global + NACC en la evaluación anual del seguimiento.

EVALUACIÓN POR IMÁGENES CEREBRALES EN LA VARIANTE CONDUCTUAL DE LA DEMENCIA FRONTOTEMPORAL

En las imágenes por resonancia magnética (IRM) cerebral se observa un incremento de surcos y fisuras en regiones frontotemporales, particularmente en el cíngulo anterior y corteza orbitofrontal⁽³⁶⁾. En algunos casos, el hipocampo, también puede mostrar atrofia⁽³⁷⁾ de manera similar a la observada en EA⁽³⁸⁾. Ciertos patrones de atrofia pueden sugerir DFT asociada a mutaciones genéticas, por ejemplo, una pronunciada atrofia bitemporal ocurre en pacientes con mutación de la *MAPT*; una marca marcada atrofia frontotemporal asimétrica es común en pacientes con mutación *GRN* en quienes también se puede observar extensas lesiones de sustancia blanca (LSB). Conforme progresa la enfermedad, la atrofia se torna más pronunciada en los lóbulos frontotemporales, con una relativa preservación de las regiones posteriores⁽³⁹⁾. La IRM también permite la identificación de hiperintensidad en secuencias T2 y FLAIR, que puede sugerir demencia vascular o leucoencefalopatía.

EVALUACIÓN GENÉTICA EN LA VARIANTE CONDUCTUAL DE LA DEMENCIA FRONTOTEMPORAL

Si bien es cierto, la mayoría de los casos de DFT (incluyendo DFTvc y afasias primarias progresivas) son esporádicos, cerca del 40% tienen una historia familiar de demencia. Aproximadamente 10 a 15% de ellos, tienen un patrón de transmisión autosómica dominante, como mutación del gen *MAPT* o de la *GRN*⁽⁴⁰⁾. En Brasil, las mutaciones de la *GRN* fueron encontradas en un tercio de los casos familiares, mientras que las expansiones de *c9orf72* y las variantes patogénicas se reportaron en aproximadamente el 10%⁽⁴¹⁾. Por otro lado, la presentación clínica más frecuente de las variantes patogénicas del gen de la *GRN* es DFTvc (aproximadamente 40% de los casos en estudios multicéntricos); seguido por un subtipo de afasia primaria progresiva, la variante no fluente, en 9%; EA en 8% y síndrome corticobasal en 4%; mientras

que los síndromes clínicos más frecuente asociado con expansiones del *c9orf72* son DFTvc (31%), DFT asociado a esclerosis lateral amiotrófica, ELA en 11% y en ELA sin DFT en el 20%. En los casos de las variantes patogénicas del gen de la *MAPT* los síndromes clínicos más frecuentemente descritos son DFTvc (44%), parálisis supranuclear progresiva (4%) y enfermedad de Parkinson (5%)⁽⁴²⁾.

PROPUESTA DE EVALUACIÓN BREVE Y ESTANDARIZADA PARA SOSPECHA DE CASOS DE DEMENCIA FRONTOTEMPORAL VARIANTE CONDUCTUAL

Ante la identificación de un paciente con declinación cognitiva y conductual progresiva y con el objetivo de completar

los criterios clínicos del consenso internacional de expertos^(6,43), además de determinar los tres niveles de confiabilidad diagnóstica: probable, posible y definitivo (Figura 2), proponemos un fluxograma de evaluación cognitiva breve y especializada estandarizada (Figura 3) que permita detectar la mayor cantidad de casos de DFTvc⁽⁴³⁾.

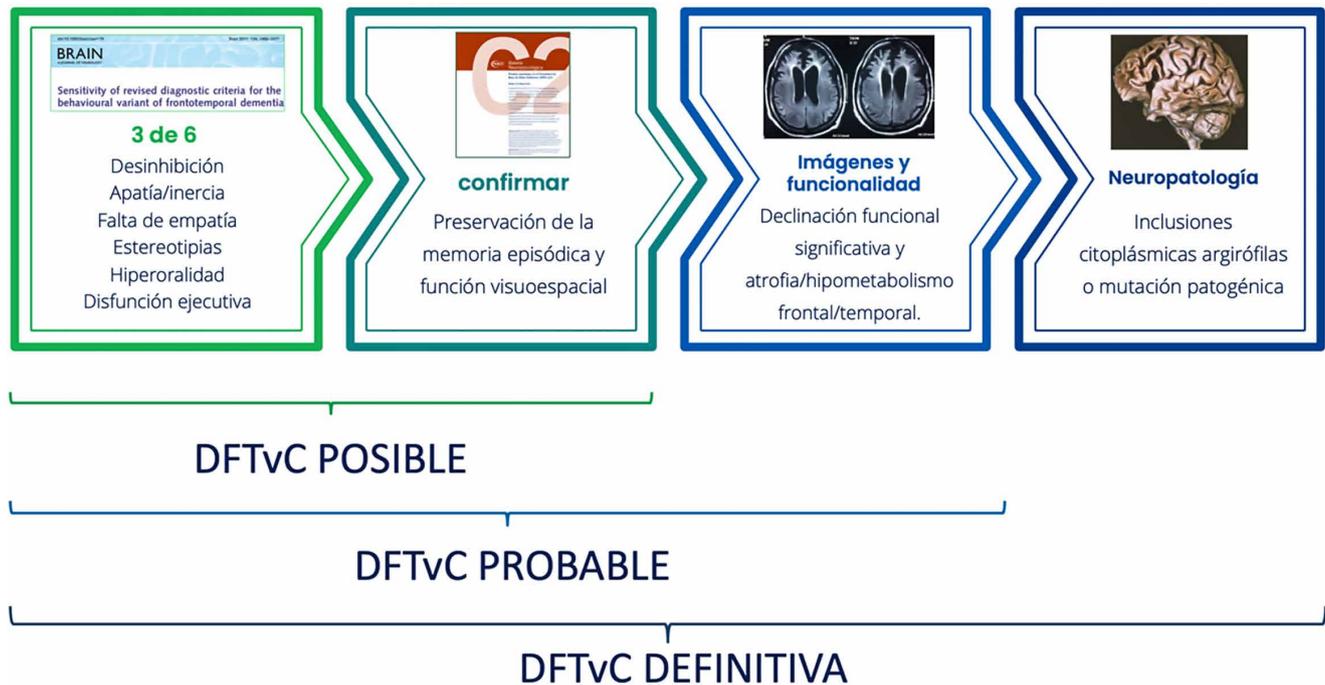


Figura 2. Criterios de diagnóstico de demencia frontotemporal variante conductual para establecer niveles de confiabilidad.



Figura 3. Propuesta de evaluación breve y especializada adaptada a Perú para detectar casos de demencia frontotemporal variante conductual.

CONCLUSIONES

Una adecuada evaluación basada en entrevista clínica, pruebas diagnósticas adaptadas y la información de pruebas complementarias permite detectar oportunamente casos de DFTvc.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Custodio N, Wheelock A, Thumala D, Slachevsky A. Dementia in Latin America: epidemiological evidence and implications for public policy. *Front Aging Neurosci.* 2017; 9: 221. DOI: <https://doi.org/10.3389/fnagi.2017.00221>
- Custodio N, Herrera-Perez E, Lira D, Montesinos R, Bendezu L. Prevalence of frontotemporal dementia in community-based studies in Latin America: a systematic review. *Dement Neuropsychol.* 2013; 7(1): 27-32.
- Custodio N, Becerra-Becerra Y, Cruzado L, Castro-Suárez S, Montesinos R, Bardales Y, et al. Nivel de conocimientos sobre demencia frontotemporal en una muestra de médicos que evalúan regularmente a pacientes con demencia en Lima-Perú. *Rev Chil Neuro-Psiquiat.* 2018; 56(2): 77-88.
- Llibre-Guerra JJ, Behrens MI, Lie M, Montero L, Torralva T, Custodio N, et al. Frontotemporal dementias in Latin America: history, epidemiology, genetics and clinical research. *Front Neurol.* 2021; 12: 710332. DOI: [10.3389/fneur.2021.710332](https://doi.org/10.3389/fneur.2021.710332)
- Custodio N, Duque L, Montesinos R, Alva-Díaz C, Mellado M, & Slachevsky A. Systematic review of the diagnostic validity of brief cognitive screening for early dementia detection in Spanish-speaking adults in Latin America. *Front Aging Neurosci.* 2020; 12:270. DOI: <https://doi.org/10.3389/fnagi.2020.00270>
- Rascovsky K, Hodges JR, Knopman D, Mendez MF, Kramer JH, Neuhaus J, et al. Sensitivity of revised diagnostic criteria for the behavioural variant of frontotemporal dementia. *Brain: A Journal of Neurology.* 2011 134(Pt 9), 2456-2477. DOI: <https://doi.org/10.1093/brain/awr179>
- Boeve B, Bove J, Brannely P, Brushaber D, Coppola G, Dever R, et al. The longitudinal evaluation of familial frontotemporal dementia subjects protocol: Framework and methodology. *Alzheimer's and Dementia.* 2020;16(1): 22-36. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2019.06.4947>
- Olney NT, Ong E, Goh SYM, Bajorek L, Dever R, Staffaroni AM, et al. Clinical and volumetric changes with increasing functional impairment in familial frontotemporal lobar degeneration. *Alzheimer's and Dementia.* 2020; 16(1): 49-59. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2019.08.196>
- Schubert S, Leyton CE, Hodges JR & Piguet O. Longitudinal memory profiles in behavioral-variant frontotemporal dementia and Alzheimer's disease. *Journal of Alzheimer's Disease.* 2016 51(3), 775e. DOI: <https://doi.org/10.3233/JAD-150802>
- Poos JM, Jiskoot LC, Leijdesdorff SMJ, Seelaar H, Panman JL, van der Ende EL, et al. Cognitive profiles discriminate between genetic variants of behavioral frontotemporal dementia. *Journal of Neurology.* 2020; 267: 1603-1612. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00415-020-09738-y>
- Benussi A, Ashton NJ, Karikari TK, Alberici A, Saraceno C, et al. Prodromal frontotemporal dementia: clinical features and predictors of progression. *Alzheimer's Research and Therapy.* 2021; 13(1): 1-10. DOI: <https://doi.org/10.1186/s13195-021-00932-2>
- Barker MS, Manoochehri M, Rizer SJ, Appleby BS, Brushaber D, Dev SI, et al. Recognition memory and divergent cognitive profiles in prodromal genetic frontotemporal dementia. *Cortex.* 2021; 139: 99-115. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cortex.2021.03.006>
- Custodio N, Montesinos R, Cruzado L, Alva-Díaz C, Failoc-Rojas VE, Celis V, et al. Comparative Study of the Word Capacity and Episodic Memory of Patients with Degenerative Dementia. *Rev Colomb Psiquiatr.* 2022; 51(1): 8-16. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.rcp.2020.09.003>
- Anderl-Straub S, Lausser L, Lombardi J, Uttner I, Fassbender K, Fließbach K, et al. Predicting disease progression in behavioral variant frontotemporal dementia. *Alzheimer's & Dementia: Diagnosis, Assessment & Disease Monitoring.* 2021; 13(1): 1-11. DOI: <https://doi.org/10.1002/dad2.12262>
- Ducharme S, Dols A, Laforce R, Devenny E, Kumfor F, Van Den Stock J, et al. Recommendations to distinguish behavioural variant frontotemporal dementia from psychiatric disorders. *Brain.* 2020; 143(6): 1632-1650. DOI: <https://doi.org/10.1093/brain/awaa018>
- Monsell SE, Dodge HH, Zhou XH, Bu Y, Besser LM, Mock C, et al. Results from the NACC Uniform Data Set Neuropsychological Battery Crosswalk Study. *Alzheimer Disease and Associated Disorders.* 2016; 30(2): 134-139. DOI: <https://doi.org/10.1097/WAD.0000000000000111>
- Ibanez A, Yokoyama JS, Possin KL, Matallana D, Lopera F, Nitrini R, et al. The Multi-Partner Consortium to Expand Dementia Research in Latin America (ReDLat): Driving Multicentric Research and Implementation Science. *Front Neurol.* 2021; 12(March): 1-16. DOI: <https://doi.org/10.3389/fneur.2021.631722>
- Custodio N, Lira D, Montesinos R, Gleichgerrcht E, Manes F. Utilidad del Addenbrooke's Cognitive Examination versión en español en pacientes peruanos con enfermedad de Alzheimer y demencia frontotemporal. *Rev Arg de Psiquiat.* 2012; XXIII: 165-172.
- Muñoz-Neira C, Henríquez C, Ihnen J, Sánchez M, Flores P, Slachevsky A. Propiedades psicométricas y utilidad diagnóstica del Addenbrooke's Cognitive Examination-Revised (ACE-R) en una muestra de ancianos chilenos. *Revista Med Chile.* 2012; 140(8): 1006-1013. DOI: <https://doi.org/10.4067/S0034-98872012000800006>
- Bruno D, Slachevsky A, Fiorentino N, Rueda DS, Bruno G, Tagle AR, et al. Validación argentino-chilena de la versión en español del test Addenbrooke's Cognitive Examination III para el diagnóstico de demencia. *Neurología.* 2020; 35(2): 82-88. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.nrl.2017.06.004>
- Henríquez F, Forno G, Olavarria L, & Slachevsky A. Tests de evaluación en demencia. In A. Ibañez, A. Slachevsky, & C. Serrano (Eds.). *Manual de Buenas Prácticas para el diagnóstico de demencias 2020*, 1º Ed. pp. 75-122.
- Torralva T, Roca M, Gleichgerrcht E, López P & Manes F. INECO Frontal Screening (IFS): A brief, sensitive, and specific tool to assess executive functions in dementia. *Journal of the International Neuropsychological Society.* 2009; 15(5): 777-786. DOI: <https://doi.org/10.1017/S1355617709990415>
- Custodio N, Herrera-Perez E, Lira D, Roca M, Manes F, Báez S, et al. Torralva, T. Evaluation of the INECO Frontal Screening and the Frontal Assessment Battery in Peruvian patients with Alzheimer's disease and behavioral variant Frontotemporal dementia. *ENeurologicalSci.* 2016; 5: 25-29. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ensci.2016.11.001>
- Custodio N, Montesinos R, Lira D, Herrera-Perez E, Chavez K, Reynoso-Guzman W, et al. Validation of the RUDAS for the Identification of Dementia in Illiterate and Low-Educated Older Adults in Lima, Peru. *Front Neurol.* 2020 11, 1-31. DOI: <https://doi.org/10.3389/fneur.2020.00374>
- Custodio N, Montesinos R, Cruzado L, Herrera-Perez E, Failoc-Rojas V E, Pintado-Caipa M, et al. Social Cognition and Behavioral Assessments Improve the Diagnosis of Behavioral Variant of Frontotemporal Dementia in Older Peruvians With Low Educational Levels. *Front Neurol.* 2021; 12(September): 1-13. DOI: <https://doi.org/10.3389/fneur.2021.704109>
- Milan G, Lamenza F, Lavarone A, Galeone F, Loré E, De Falco C, et al. Frontal Behavioural Inventory in the differential diagnosis of dementia. *Acta Neurologica Scandinavica.* 2008; 117(4): 260-265. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1600-0404.2007.00934.x>
- García-Barrera MA, Karr JE, Trujillo-Orrego N, Trujillo-Orrego S & Pineda DA. Evaluating empathy in colombian ex-combatants: Examination of the internal structure of the Interpersonal Reactivity Index (IRI) in Spanish. *Psychological Assessment.* 2017;29(1): 116-122. DOI: <https://doi.org/10.1037/pas0000331>
- Fernández AM, Dufey M & Kramp U. Testing the psychometric properties of the Interpersonal Reactivity Index (IRI) in Chile: Empathy in a different cultural context. *European Journal of Psychological Assessment.* 2011; 27(3): 179-185. DOI: <https://doi.org/10.1027/1015-5759/a000066>
- Toller G, Ranasinghe K, Cobigo Y, Staffaroni A, Appleby B, Brushaber D, et al. Revised Self-Monitoring Scale: A potential endpoint for frontotemporal dementia clinical trials. *Neurology.* 2020; 94(22): e2384-e2395. DOI: <https://doi.org/10.1212/WNL.00000000000009451>
- Cummings JL. The Neuropsychiatric Inventory: assessing psychopathology in dementia patients. *Neurology.* 1997;48(5): S10-S16.
- Maito MA, Santamaria-García H, Moguilner S, Possin KL, Godoy ME, Avila-Funes JA et al. (2023). Classification of Alzheimer's disease and frontotemporal dementia using routine clinical and cognitive measures across multicentric underrepresented samples: a cross sectional observational study. *Lancet Regional Health Americas.* 2023; 17: 100387. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.lana.2022.100387>
- Muñoz-Neira C, Lopez OL, Riveros R, Nuñez-Huasaf J, Flores P, Slachevsky A. The 'Technology Activities of Daily Living Questionnaire': a version with a technology related subscale. *Dement Geriatr Cogn Disord.* 2012; 33 (6): 361-71.
- Idiáquez J, Torres F, Madrid E, Vega J, Slachevsky A. Cuestionario de actividades de la vida diaria (T-ADLQ): utilidad en pacientes con accidente cerebrovascular menor. *Rev Med Chile.* 2017; 145: 188-193.
- Miyagawa T, Brushaber D, Syrjanen, Kremers W, Fields J, Forsberg LK, et al. Utility of the global CDR plus NACC FTLD rating and development of scoring rules: data from the ARTFL/LEFFTDS Consortium. *Alzheimer Dementia.* 2020; 16(1): 106-117. DOI: <https://doi.org/10.1002/alz.12033>
- Knopman DS, Kramer JH, Boeve BF, Caselli RJ, Graff-Radford NR, Mendez MF et al. Development

- of methodology for conducting clinical trials in frontotemporal lobar degeneration. *Brain*. 2008; 131(11): 2957-68. DOI: <https://doi.org/10.1093/brain/awn234>
36. Whitwell JL. FTD spectrum: Neuroimaging across the FTD spectrum. *Prog Mol Biol Transl Sci*. 2019;165:187-223. DOI: 10.1016/bs.pmbts.2019.05.009
37. Custodio N, Montesinos R, Hernández-Córdova G, Cruzado L. A propósito de un caso de demencia frontotemporal, variante conductual con síntomas amnésicos e imágenes cerebrales tipo Alzheimer. *Rev Chil Neuro-Psiquiatr*. 2020; 58(1): 74-81. DOI: <http://dx.doi.org/10.4067/S0717-92272020000100074>
38. Custodio N, Malaga M, Chamberg-Michilot D, Montesinos R, Moron E, Vences MA, et al. Combining visual rating scales to identify prodromal Alzheimer's disease and Alzheimer's disease dementia in a population from a low and middle-income country. *Front. Neurol*. 2022; 13: 962192. DOI: 10.3389/fneur.2022.962192
39. de Souza LC, Hosogi ML, Machado TH, Carthery-Goulart MT, Sanches Yassuda M, Smid Y, et al. Diagnosis of frontotemporal dementia: recommendations of the scientific department of cognitive neurology and aging of the Brazilian Academy of Neurology. *Dement Neuropsychol*. 2022; 16 (3 Suppl 1): 36-48. DOI: <https://doi.org/10.1590/1980-5764-DN-2022-S103EN>
40. Swift LJ, Sogorb-Estève A, Heller C, Synofzik M, Otto M, Graff C, et al. Fluid biomarkers in frontotemporal dementia: past, present and future. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2021;92(2):204-15. DOI: 10.1136/jnnp-2020-323520
41. Takada LT. The Genetics of Monogenic Frontotemporal Dementia. *Dement Neuropsychol*. 2015; 9(3),219-29. DOI: 10.1590/1980-57642015DN93000003
42. Moore KM, Nicholas J, Grossman M, McMillan CT, Irwin DJ, Massimo L, et al. Age at symptom onset and death and disease duration in genetic frontotemporal dementia: an international retrospective cohort study. *Lancet Neurol*. 2020; 19(2): 145-56. DOI: 10.1016/S1474-4422(19)30394-1
43. Henriquez F, Cabello V, Baez S, de Souza LC, Lillo P, Martínez-Pernía D, et al. Multidimensional clinical assessment in frontotemporal dementia and its spectrum in Latin America and the Caribbean: a narrative review and a glance at future challenges. *Front Neurol*. 2022; 12: 768591. DOI: 10.3389/fneur.2021.768591
44. Cruzado L, Custodio N, Montesinos R, Lanata S. Demencia frontotemporal variante conductual como diagnóstico diferencial de trastornos psiquiátricos primarios. *Rev Neuropsiquiatr*. 2021; 84(3): 183-204. DOI: <https://doi.org/10.20453/mp.v84i3.4035>